



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud
Facultad de Medicina
Ciencias de la Salud: Epidemiología Clínica

Evaluación de los factores pronóstico asociados a la mortalidad a 90 días en pacientes hospitalizados con falla hepática aguda sobre crónica (ACLF)

T E S I S

Que para optar por el grado de
Maestra en Ciencias de la Salud

Presenta

L.N. Inés Osvely Méndez Guerrero

Director de tesis:

Dr. Aldo Torre

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Comité tutor:

Dra. María de los Ángeles Espinosa Cuevas

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Dr. Niels Agustín Hansen Wachter Rodarte

Centro Médico Nacional Siglo XXI

Ciudad Universitaria, CD. MX., Septiembre 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE TABLAS.....	2
ÍNDICE DE FIGURAS.....	3
LISTA DE ABREVIATURAS.....	3
RESUMEN.....	4
1. MARCO TEÓRICO.....	5
1.1 Cirrosis hepática.....	5
1.1.1 Epidemiología.....	5
1.1.2 Curso clínico.....	6
1.2 Falla hepática aguda sobre crónica (ACLF).....	8
1.2.1 Concepto.....	8
1.2.2 Diagnóstico.....	11
1.2.3 Epidemiología.....	13
1.2.4 Fisiopatología.....	14
1.2.5 Tratamiento.....	14
2. ANTECEDENTES.....	15
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	21
4. JUSTIFICACIÓN.....	22
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	23
6. HIPÓTESIS.....	23
7. OBJETIVOS.....	23
7.1 Objetivo general.....	23
7.2 Objetivos específicos.....	23
8. METODOLOGÍA.....	24
8.1 Diseño de estudio.....	24
8.2 Lugar y tiempo del estudio.....	24
8.3 Población de estudio.....	24
8.4 Tamaño de la muestra.....	26
8.5 Criterios de selección.....	27
8.5.1 Criterios de inclusión.....	27
8.5.2 Criterios de exclusión.....	27
8.5.3 Criterios de eliminación.....	27
8.6 Descripción de los procedimientos.....	28

8.6.1	Evaluación nutricional.....	28
8.6.2	Evaluación clínica.....	29
8.6.3	Control de calidad de las muestras.....	29
8.6.4	Determinación de miostatina.....	29
8.7	Materiales e instrumentos.....	30
8.8	Operacionalización de las variables.....	31
9.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	34
10.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	35
11.	RESULTADOS.....	36
12.	DISCUSIÓN.....	49
13.	CONCLUSIONES.....	54
14.	REFERENCIAS.....	56
15.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	61
16.	ANEXOS.....	62
16.1	Hoja de recolección de datos.....	62
16.2	Consentimiento informado.....	64
16.3	Criterios West Haven.....	74
16.4	Comparación de características generales entre los pacientes con ACLF que cumplían criterios de inclusión y no se incluyeron al análisis final respecto los incluidos.....	75
16.5	Niveles de miostatina sérica en diferentes patologías.....	76
17.	Productos del proyecto.....	77
17.1	Artículo original.....	77
17.2	Artículo original.....	78
17.3	Trabajo libre oral.....	79

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Escala de severidad Child-Turcotte-Pugh.....	7
Tabla 2.	Clasificación MELD.....	8
Tabla 3.	Organizaciones que han propuesto la definición del síndrome.....	10
Tabla 4.	Criterios de daño orgánico de acuerdo a diferentes organizaciones.....	11
Tabla 5.	Puntuación CLIF-OF.....	12
Tabla 6.	Estudios observacionales relacionados con factores pronóstico sobre mortalidad en pacientes con ACLF.....	17
Tabla 7.	Operacionalización de las variables.....	31
Tabla 8.	Características generales de la población de estudio.....	37

Tabla 9. Características generales de acuerdo al desenlace	39
Tabla 10. Eventos precipitantes en el desarrollo de ACLF	40
Tabla 11. Características del diagnóstico de ACLF de acuerdo al desenlace	41
Tabla 12. Características del estado nutricional de acuerdo al desenlace.....	43
Tabla 13. Predictores clínicos de mortalidad. Análisis de regresión de Cox bivariado y multivariado	48

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Historia natural de la cirrosis hepática.....	6
Figura 2. Modelo arquitectónico del estudio	25
Figura 3. Flujograma de inclusión de pacientes al estudio	36
Figura 4. Frecuencia de fallas orgánicas de acuerdo al desenlace	42
Figura 5. Frecuencia de fallas orgánicas de acuerdo al grado de ACLF	43
Figura 6. Análisis por vectores de impedancia en pacientes con ACLF que sobrevivieron y fallecieron	44
Figura 7. Sobrevida global al día 90 de seguimiento	45
Figura 8. Sobrevida de acuerdo al grado de ACLF y al sexo	45
Figura 9. Curvas de sobrevida de acuerdo al tipo de falla orgánica	46

LISTA DE ABREVIATURAS

ACLF	Acute-on-Chronic Liver Failure	HAI	Hepatitis autoinmune
CARS	Síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria		
BIVA	Análisis Vectorial de impedancia bioeléctrica	INR	International Normalized Ratio
CARS			
CBP	Colangitis biliar primaria	MELD	Model for End-stage Liver Disease
CMB	Circunferencia media de brazo	PCR	Proteína C reactiva
CH	Cirrosis hepática	SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
CTP	Child-Turcotte-Pugh		
DA	Descompensación aguda	THO	Trasplante hepático ortotópico
EH	Encefalopatía hepática	UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
EPOC	Enfermedad Pulmonar obstructiva Crónica		
FO	Falla orgánica	VHB	Virus Hepatitis B
G-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos	VHC	Virus Hepatitis C

RESUMEN

Introducción. La falla hepática aguda sobre crónica (ACLF) es una condición que se caracteriza por descompensación de la hepatopatía más desarrollo de fallas orgánicas, con una alta tasa de mortalidad. Es fundamental predecir qué pacientes tienen peor pronóstico, con el fin de implementar un manejo más agresivo e instaurar un tratamiento dirigido e influir de manera positiva en el pronóstico del paciente. Los datos disponibles muestran que entre los pacientes con ACLF, la presencia y el tipo de evento precipitante no están asociados con la mortalidad, lo que sugiere que depende de otros factores más que de los desencadenantes.

Objetivo. Evaluar los factores pronósticos (miostatina, proteína C reactiva, leucocitos, desnutrición, sobrehidratación y tipo de falla orgánica) asociados a la mortalidad a 90 días en los pacientes hospitalizados con falla hepática aguda sobre crónica.

Metodología. Cohorte prospectiva, se realizó en la Unidad especializada de Hospitalización del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Población de estudio: pacientes con ACLF al ingreso del servicio, con seguimiento a 90 días, como desenlace principal se evaluó la mortalidad. Los factores pronósticos como desnutrición y sobrehidratación se evaluó mediante BIA y BVA, la miostatina se midió mediante la técnica de ELISA, los niveles de PCR y leucocitos mediante los laboratorios al ingreso y las fallas orgánicas mediante los criterios EASL-CLIF.

Resultados. Un total de 88 pacientes, predominando el sexo femenino en un 53% fueron diagnosticados con ACLF. La mediana de edad fue de 55 años (55-63). La etiología más frecuente fue el VHC (20.5%). De acuerdo con el número de fallas orgánicas, ACLF grado 3 estuvo presente en (40.9%), grado 2 (35.2%) y grado 1 (23.9%). La infección bacteriana fue el factor precipitante más frecuente (47.7%). La mortalidad a los 90 días de seguimiento fue solo del 72%. Los factores pronósticos asociados de manera independiente a una mayor mortalidad fueron el ser del sexo masculino, tener sobrehidratación, presentar falla cerebral y/o renal.

Conclusiones. ACLF es un síndrome frecuente entre los pacientes con enfermedad hepática crónica. Tiene una alta mortalidad a corto plazo, especialmente cuando los pacientes son hombres, con sobrehidratación, y presentan insuficiencia cerebral y/o renal.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Cirrosis hepática

La cirrosis hepática (CH) se define como una enfermedad crónica y difusa del hígado, la cual altera su estructura y función y representa la etapa final de todas las enfermedades hepáticas crónicas progresivas.[1] La CH se presenta como un fracaso de las funciones propias de las células hepáticas y alteraciones histopatológicas del hígado que se caracterizan por pérdida del parénquima, formación de septos fibrosos y nódulos de regeneración estructuralmente anormales, los cuales conllevan a una deformación de la arquitectura normal del hígado y alteraciones de la anatomía vascular hepática y de la microcirculación.[2] 3]

1.1.1 Epidemiología

La CH es considerada una causa creciente de morbilidad y mortalidad, siendo la 14^{va} causa más común de muerte en el mundo, considerándose como una enfermedad de alta prevalencia que ocasiona aproximadamente 1.03 millones de muertes al año a nivel mundial, por lo que representa un gran problema de salud pública. A pesar de ello existen diferencias notables en la prevalencia de un país a otro, dependiendo directamente del género, grupo étnico, región geográfica y desarrollo económico. Además, estas variaciones pueden deberse al entorno, frecuencia y tiempo de exposición a los principales factores de riesgo identificados, como lo son, el virus de la hepatitis C (VHC), hepatitis B, la enfermedad hepática alcohólica y la Enfermedad por Hígado Graso No Alcohólico (EHGNA). [4]

Respecto a la etiología de la CH, las principales causas son la infección con VHC, el abuso del alcohol y recientemente la EHGNA.[3] De acuerdo al sexo la infección por VHC y el alcoholismo es más frecuente en los hombres; en las mujeres

las etiologías reportadas en mayor proporción son la hepatitis autoinmune (HAI) y colangitis biliar primaria (CBP).[5]

En México, la CH representa el cuarto lugar de mortalidad general, siendo la 6^{ta} causa en Mujeres y la 5^{ta} en hombres. La población más afectada se encuentra entre los 35 y 55 años de edad considerada la etapa de mayor productividad de los individuos desde el punto de vista socioeconómico, siendo la infección crónica por VHC, y el consumo de alcohol las etiologías más frecuentes.[6] Para el año 2020 se estima que en México habrá 1'498,096 personas afectadas con esta enfermedad y para el año 2050 1'866,613. Por lo que la tendencia en el número de casos de enfermedades hepáticas va en aumento.[4]

1.1.2 Curso clínico

La historia natural de esta enfermedad se caracteriza por una fase asintomática denominada “cirrosis compensada”, seguida por una fase denominada “cirrosis descompensada”, caracterizada por una rápida progresión en la cual se desarrollan complicaciones derivadas de la hipertensión portal como sangrado variceal, encefalopatía hepática (EH), ascitis, desnutrición, entre otras (Figura 1).[7]

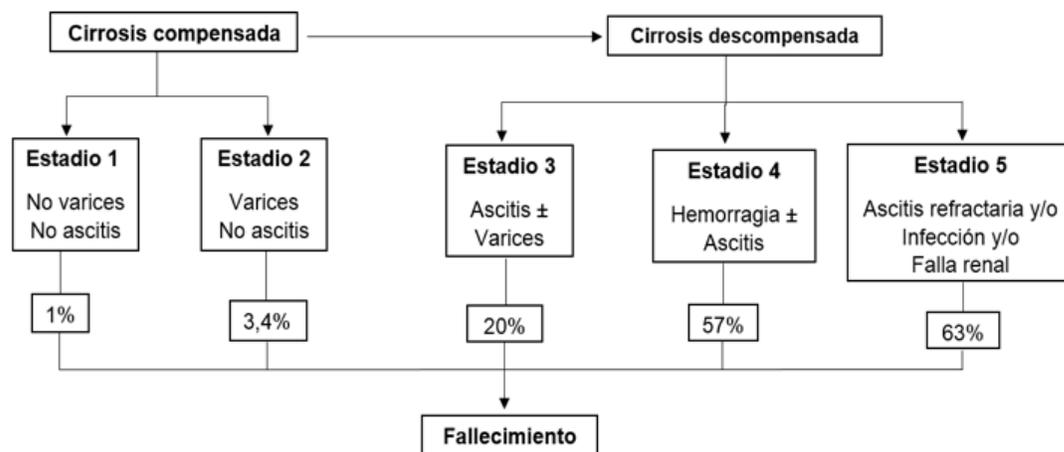


Figura 1. Historia natural de la cirrosis hepática

Para valorar el avance de la enfermedad se han creado escalas de supervivencia, con el fin de conocer con exactitud el desenlace a uno o dos años, tomar decisiones de manejo clínico y priorizar el posible requerimiento de un trasplante hepático ortotópico (THO).[8] Los sistemas de puntuación más utilizados para evaluar la función hepática y la gravedad de la lesión hepática, son la escala de Child-Turcotte-Pugh (CTP), el puntaje MELD (Model for End-stage Liver Disease por sus siglas en inglés), y los puntajes MELD-sodio (MELD-Na) y MELD integrado (iMELD), que se establecieron en base a la puntuación MELD original.[9] [10]

Tabla 1. Escala de severidad Child-Turcotte-Pugh

Grado	Sobrevida al año	Sobrevida a los dos años
Child-Pugh A Enfermedad bien compensada	100%	85%
Child-Pugh B Compromiso funcional significativo	80%	60%
Child-Pugh C Enfermedad descompensada	45%	35%

La escala de CTP incluye parámetros bioquímicos (bilirrubina total, albumina e INR (International Normalized Ratio por sus siglas en inglés)) y clínicos (presencia de ascitis y EH), dicha escala tiene limitaciones de objetividad debido a la inclusión de dos variables (La presencia o ausencia de EH y ascitis que depende principalmente del observador) (Tabla 1). Debido a esto se crea en el año 2000, la puntuación MELD, un modelo matemático que se compone de parámetros bioquímicos como la creatinina sérica, bilirrubina total y el INR es utilizado como la mejor herramienta para priorizar la asignación de órganos para THO, ya que predice adecuadamente la sobrevida a corto plazo (3 meses), teniendo un punto de corte de 15, como criterio de priorización en los pacientes candidatos a recibir el THO (Tabla 2)[2,11]

Tabla 2. Clasificación MELD

Escala de puntuación	Mortalidad a 3 meses
<9	1.9%
10-19	6%
20-29	19%
30-39	52.3%
>40	71.3%

A lo largo del curso clínico de la CH, los pacientes son propensos a desarrollar episodios de descompensación aguda (DA) y/o desencadenar un síndrome recientemente descrito denominado falla hepática aguda sobre crónica (ACLF por sus siglas en inglés *Acute-on-Chronic Liver Failure*).[12]

1.2 Falla hepática aguda sobre crónica (ACLF)

El término "ACLF" se introdujo en 1995 para describir una afección en la que dos lesiones hepáticas operan simultáneamente, una de ellas crónica y la otra aguda.[13]

1.2.1 Concepto

ACLF se caracteriza por descompensación de la hepatopatía más desarrollo de fallas orgánicas (FO) como riñón, cerebro, coagulación, circulación y/o pulmón sumando una supervivencia extremadamente pobre con una tasa de mortalidad de

28 días (30-40%), diferenciándose de los pacientes que solo desarrollan DA en los cuales solamente se observan las complicaciones propias de la cirrosis como ascitis, EH, hemorragia gastrointestinal y/o infecciones bacterianas.[12,14]

La definición ha mostrado una gran heterogeneidad, hubo 13 definiciones diferentes en 19 estudios. Las principales diferencias estuvieron relacionadas con el deterioro agudo de la función hepática, coagulopatía e hiperbilirrubinemia (con o sin umbral) e ictericia.[7] Dada la importancia de identificar a los pacientes con ACLF para un *triage* y evaluación más dirigida, cuatro organizaciones principales han proporcionado definición al síndrome, encontrando variaciones en cada una de ellas (Tabla 3)

Tabla 3. Organizaciones que han propuesto la definición del síndrome

	APASL	EASL-CLIF	NACSELD	WGO
Origen de la definición	Consenso de expertos internacionales	Estudio observacional prospectivo en 1343 pacientes con CH admitidos en 29 unidades en 12 países europeos (Estudio CANONIC) en el contexto del Consorcio EASL-CLIF	Estudio observacional prospectivo en 507 pacientes con CH hospitalizados en 18 Unidades en Estados Unidos y Canadá, en el contexto del Consorcio NACSELD	Consenso de expertos internacionales
Población considerada	Pacientes con enfermedad hepática crónica (Cirrosis, EHGNA, lesión hepática crónica relacionada o hepatitis crónica con fibrosis o fibrosis por otros motivos)	-Pacientes con una descompensación aguda de la cirrosis * -Se incluyen pacientes con descompensación previa de cirrosis.	-Pacientes con infección al ingreso o durante la estancia hospitalaria. -Se incluyen pacientes con descompensación previa de cirrosis	-Tipo A: enfermedad hepática crónica -Tipo B: cirrosis compensada -Tipo C: cirrosis descompensada
Población excluida	Pacientes con infecciones bacterianas y/o descompensación previa	-Admisión por procedimiento programado o tratamiento -Carcinoma hepatocelular fuera de los criterios de Milán -Enfermedades extrahepáticas crónicas graves -Infección del VIH; tratamiento inmunosupresor en curso	-Pacientes ambulatorios con infección -infección por VIH -Trasplante de órgano previo -Neoplasias diseminadas	Sin reportar

APASL: The Asian Pacific Association for the Study of the Liver; EASL-CLIF: European Foundation for the study of chronic liver failure; NACSELD: North American Consortium for the Study of End-Stage Liver Disease's; WGO: World Gastroenterology Organisation; EHGNA: Enfermedad por Hígado Graso No Alcohólico; VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana. * La descompensación aguda se definió por el reciente desarrollo de ascitis, encefalopatía, hemorragia gastrointestinal, infección bacteriana o cualquier combinación de estos.

1.2.2 Diagnóstico

Las mismas organizaciones que propusieron la definición propusieron el diagnóstico de ACLF mediante la evaluación de fallas orgánicas. (Tabla 4).

Tabla 4. Criterios de daño orgánico de acuerdo a diferentes organizaciones

Órgano/Sistema	APASL	EASL-CLIF	NACSELD
Hígado	BT \geq 5 mg/dL, INR \geq 1.5	BT \geq 12mg/dL	-----
Riñón	Criterios de lesión aguda al riñón	Cre \geq 2.0 mg/dL o reemplazo renal	Reemplazo renal
Cerebro	Encefalopatía hepática grado III, IV West-Haven	Encefalopatía hepática grado III, IV West-Haven	Encefalopatía hepática grado III, IV West-Haven
Circulación	-----	Uso de vasopresor	PAM $<$ 60 mm Hg o una reducción de 40 mm Hg en la PAS desde el inicio
Coagulación	INR \geq 1.5	INR \geq 2.5	-----
Respiración	-----	PaO ₂ /FiO ₂ of \leq 200 o SpO ₂ /FiO ₂ of \leq 214 o ventilación mecánica	Ventilación mecánica

APASL: The Asian Pacific Association for the Study of the Liver; EASL-CLIF: European Foundation for the study of chronic liver failure; NACSELD: North American Consortium for the Study of End-Stage Liver Disease's; BT: Bilirrubina total: mg/D: Miligramo/decilitro INR: International Normalized Ratio; Cre: Creatinina; EH: Encefalopatía hepática; PAM: Presión arterial media; mmHg: Milímetros de mercurio; PAS: Presión arterial sistólica; PaO₂: Presión arterial de Oxígeno; FiO₂:Fracción inspirada de oxígeno; SpO₂: Saturación de oxígeno

Sin embargo, los criterios de EASL-CLIF son los más aceptados debido a que nacen del estudio CANONIC el cual fue la primera publicación prospectiva diseñado para describir el concepto, criterios diagnósticos y eventos precipitantes, evolución natural y pronóstico de ACLF en series grandes de pacientes con admisión hospitalaria y DA en cirrosis. A partir de este estudio se desarrollaron indicadores pronósticos específicos para la DA y el ACLF que demostraron ser más

confiables que los puntajes de pronóstico ampliamente utilizados, tales como MELD y CTP.[13]

Los criterios diagnósticos de ACLF se basaron en el análisis de los diferentes órganos y su funcionalidad establecidos mediante el puntaje CLIF-OF (*CLIF Organ Failure Score*) una modificación preestablecida del conocido índice SOFA ampliamente utilizado en el entorno de los pacientes ingresados en UCI.[15] La razón que justifica el uso de esta nueva herramienta es que algunos componentes de la puntuación SOFA no tienen en cuenta alguna de las características peculiares de la cirrosis.[16]

El CLIF-OF incluye 6 componentes (hígado, riñón cerebro, coagulación, circulación y pulmón), con una puntuación para cada uno de estos componentes de 0 a 4, siendo la puntuación máxima (y que refleja la mayor gravedad) de 24 puntos. La existencia de FO es valorada de acuerdo a las siguientes variables (Tabla 5)

Tabla 5. Puntuación CLIF-OF

Órgano/sistema	1	2	3
Hígado (bilirrubina mg/dl)	< 6.0	6.0-12	≥ 12.0
Riñón (creatinina, mg/dl)	< 2.0	2-3.5	≥ 3.5 o TRR
Cerebral (grado de EH)	0	I-II	III-IV
Coagulación (INR)	< 2.0	2.0-2.5	≥ 2.5
Circulación (PAM, mmHg)	PAM ≥70 mm/Hg	PAM <70 mm/Hg	Vasopresor (indicado falla circulatoria)
Pulmones PaO2/FiO2 SpO2/FiO2	>300	200-300	≤ 200 o VM
	>357	214-357	≤ 214 o VM

mg/Dl: Miligramo/decilitro; TRR: Terapia reemplazo renal; EH: Encefalopatía hepática; INR: International Normalized Ratio; PAM: Presión arterial media; mmHg: Milímetros de mercurio;; PaO2: Presión arterial de Oxígeno; FiO2:Fracción inspirada de oxígeno; SpO2: Saturación de oxígeno

*A partir de lo sombreado indica falla al órgano

De acuerdo al número y tipo de FO, ACLF es clasificada en tres grados:

1. ACLF grado I:

- Pacientes con falla renal
- Falla de 1 órgano (hígado, coagulación, circulatorio o falla respiratoria) + creatinina 1,5-1,9 mg/dL y/o encefalopatía grado I - II

2. ACLF grado II:

- Dos fallas orgánicas

3. ACLF grado III:

- Tres o más fallas orgánicas

1.2.3 Epidemiología

La prevalencia de esta entidad de acuerdo al estudio CANONIC es del 30%. El 20% de estos pacientes se presentan en el momento de la admisión y el 10% se desarrolla durante la hospitalización. Los pacientes estudiados en Europa son generalmente más jóvenes, la etiología de la cirrosis de mayor prevalencia fue la alcohólica seguida de VHB. Los factores precipitantes descritos en la literatura varían ampliamente dependiendo de la zona geográfica siendo en los países asiáticos la reactivación del VHB, hepatitis aguda por VHA y la infección por VHE, mientras que en los países occidentales son la hepatitis alcohólica y las infecciones bacterianas.[15,16] Hasta el momento la información en América Latina y Estados Unidos es limitada.

1.2.4 Fisiopatología

La fisiopatología de esta condición sugiere la existencia de una respuesta inflamatoria excesiva y estrés oxidativo aumentado independiente de infecciones bacterianas asociadas en estos pacientes.[17,18]

La inflamación sistémica aguda es caracterizada por una activación generalizada del sistema inmune; la cual puede causar fallo (s) agudo (s) del órgano debido a los efectos nocivos de las citocinas y especies reactivas de oxígeno en la función cardiovascular, microcirculación orgánica y función celular. La inflamación sistémica crónica también se caracteriza por un aumento de los niveles circulantes de citocinas inflamatorias y daño oxidativo, pero a un nivel considerablemente más bajo de severidad y se considera factor importante de disfunción de órganos periféricos o lesiones en un gran número de enfermedades crónicas no autoinmunes incluida la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal crónica, alcoholismo y síndrome metabólico.[19]

La inflamación sistémica crónica y el estrés oxidativo también son características de la cirrosis descompensada, por lo cual no es sorprendente que se haya propuesto como un mecanismo potencial en la fisiopatología del ACLF. El recuento de glóbulos blancos y la concentración sérica de proteína C reactiva (PCR) son significativamente más altos en pacientes con ACLF que en aquellos con DA, independientemente de la presencia de infecciones bacterianas, pero no se han realizado estudios sobre asociación de estos marcadores con la mortalidad.[16]

1.2.5 Tratamiento

A medida que el síndrome evoluciona, muchos de estos pacientes son derivados y tratados en la unidad de cuidados intensivos (UCI).[20] Hasta la fecha, no hay terapias específicas, a excepción de los antivirales en el caso de ACLF

inducido por brote de VHB.[21] Esto podría deberse a una falta de comprensión de la patogénesis, pero también porque en muchos pacientes, no se puede identificar ningún desencadenante obvio.[18] No obstante, se han llevado a cabo algunos primeros intentos para tratar de forma no específica el ACLF mediante trasplante de hígado, sistemas artificiales de soporte hepático, intercambio de plasma y factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). [22,23]

El manejo de estos pacientes se realiza según las guías actuales de manejo del paciente cirrótico crítico y dirigidas a tratar el tipo de FO que desarrollen.

1.2.5.1 Trasplante hepático ortotópico

El THO representa el tratamiento definitivo, por lo que todos estos casos debieran ser evaluados para un potencial trasplante mientras no existan contraindicaciones para éste. El problema se plantea por la escasa disponibilidad de órganos y la extrema gravedad de estos pacientes, que en algunos centros desestiman su indicación por su mayor riesgo de muerte en el procedimiento (“*too sick to transplant*” [demasiado enfermo para realizar trasplante]). La información publicada de pacientes sometidos a un trasplante hepático con ACLF es escasa y de difícil interpretación por las diferencias en los criterios diagnósticos, sin embargo, del estudio CANONIC se pudo obtener que los pacientes con ACLF grado 2 y 3 sometidos a un trasplante tuvieron 80% de supervivencia al año, porcentaje que es similar a los trasplantados sin ACLF.[20]

2. ANTECEDENTES

Al realizar una búsqueda bibliográfica en la base de datos Medline mediante PubMed con los términos MESH “*ACLF AND mortality*” se encontraron alrededor de 366 artículos de los cuales se lograron identificar 73 indicadores diferentes (13

marcadores generales, 6 marcadores virales, 22 biomarcadores, 1 hemodinámico, 17 morfología/histología, 10 sistemas de puntuación y 4 tratamientos) relacionados con la mortalidad, sin embargo, el diagnóstico de los pacientes incluidos no fue realizado bajo las mismas organizaciones o había mucha variabilidad entre la definición de ACLF utilizada. En la tabla 6 se muestran algunos de los estudios con mayor calidad metodológica para evaluar factores pronóstico asociados con la mortalidad en esta población.

En el estudio CANONIC, los riñones fueron los órganos más afectados (55.8% de los pacientes), seguidos por el hígado (43.6%) coagulación (27.7%) cerebro (24.1%), circulación (16.8%) y pulmones (9.2%). [16] En el estudio NACSELD, e 55.7% tenía EH grado III-IV según los criterios de West-Heaven (Anexo 16.3), el 17.6% desarrollo algún tipo de choque, 15.8% requirió ventilación mecánica y el 15.1% terapia de reemplazo renal. [24] Encontrando distintas prevalencias en fallas orgánicas en ambos estudios.

Por otro lado, una de las complicaciones que se presentan con mayor frecuencia en los pacientes con cirrosis es la desnutrición, la cual se observa hasta en un 40-90% de esta población demostrando una asociación independiente con la mortalidad en pacientes cirróticos en todo el espectro de la enfermedad; la desnutrición se relaciona directamente con un estado pro-inflamatorio y un aumento del estrés oxidativo sistémico por lo que podría estar involucrada tanto en la fisiopatología del ACLF, así como en la mortalidad .[25,26]

Los mecanismos moleculares subyacentes al mantenimiento del músculo esquelético implican la interacción entre múltiples vías de señalización. En condiciones fisiológicas normales, una red de señales interconectadas sirve para controlar y coordinar mensajes hipertróficos y atróficos, que culminan en un delicado equilibrio entre la síntesis de proteínas musculares y la proteólisis. [27,28]

Tabla 6. Estudios observacionales relacionados con factores pronóstico sobre mortalidad en pacientes con ACLF

Referencia y país	Diseño y sujetos	Objetivo	Variables que se asociaron con la mortalidad	Limitaciones
Sun QF, et al 2009[29] China	Cohorte retrospectiva n=204	Determinar el valor predictivo del modelo MELD en pacientes con ACLF-VHB y establecer un nuevo modelo para predecir el pronóstico	SHR OR=36.6 (9.94-135.1), cirrosis OR=3.34 (1.34–8.3), HBeAg OR=0.31 (0.12–0.78), albúmina OR=0.90 (0.82-0.99) y PTA OR=0.95 (0.92-0.99)	Incluyeron a pacientes sin cirrosis. Todos los pacientes tenían ACLF derivado de VHB
Aezam Katoonizadeh, et al. 2010[30] Bélgica	Cohorte prospectiva n=250 (70 ACLF, 180 CHD)	Evaluar las características clínico-patológicas de ACLF en comparación con CHD	Edad ($p < 0.0003$), SIRS dentro de las primeras 48 h de ingreso ($p < 0.05$).	Solo estudiaron un grupo homogéneo de pacientes con cirrosis de etiología alcohólica. No reportan OR
Sol LJ, et al. 2010[31] China	Cohorte retrospectiva n=260 (130 ACLF VHB con lamivudina, 130 controles históricos)	Evaluar factores influyentes del pronóstico en el tratamiento con lamivudina para pacientes con ACLF VHB	MELD HR=2.03 (1.36-3.34) ($p:0.017$), el tratamiento con lamiduvina HR=0.13 (0.001-0.27) ($p:0.009$), la carga previa de ADN del VHB HR=2.77 (1.53-4.01) ($p:0.006$) y la disminución de	El tratamiento a largo plazo con lamivudina se asocia con la aparición de mutantes resistentes a la lamivudina, que en ocasiones se ha asociado con brotes de hepatitis graves e incluso mortales.

			la carga de ADN del VHB durante la terapia HR=0.37 (0.114-0.63)(p:0.013.)	
Karvellas CJ, et al 2010[32] Canadá	Cohorte retrospectiva n=184 ACLF	Evaluar factores independientes de mortalidad en pacientes críticamente enfermos no trasplantados con ACLF	Bacteriemia OR: 2.30 (1.01–4.96) (p=0.044), Apache 2 OR: 1.24 (1.16–1.32) (p=<0.001)	No menciona información sobre los antibióticos que usaron para tratar la bacteriemia
Archana Rastogi, et al 2011[33] India	Cohorte retrospectiva (n=50 biopsias px con ACLF)	Evaluar la histología hepática como predictor de los resultados de los pacientes con ACLF	Fibrosis (estadio, ≥3) Balonamiento (score, 2–3), parenquima izquierdo(p<0.01) Proliferación ductular (p=0.041) Apoptosis (p=0.008)	Solo se tomaron en cuenta las características de la biopsia y no se realizó un ajuste por otras variables. No presentan OR
Huang K, et al 2011[34] China	Cohorte retrospectiva n=190	Investigar las tasas de supervivencia y los factores pronósticos en pacientes con ACLF VHB	Terapia antiviral OR 0.609 (0.43-1.06), alteraciones electrolíticas OR 2.06 (1.28-6.43) , EH OR 1.87(1.33-2.64), SHR OR 2.08 (1.090-3.984)	Incluyeron a pacientes sin cirrosis. Todos los pacientes tenían ACLF derivado de VHB
Hitendra Garg, et al 2012[35]	Cohorte prospectiva n=91 ACLF	Identificar el perfil clínico y los predictores de mortalidad en los pacientes con ACLF	EH OR: 2.3 (1.3, 3.9) (p=0.002), sodio sérico OR	

India			1.8 (1.0, 3.1) (p=0.038), INR OR 2.3 (1.3, 4.1) (p=0.005)	Dividieron a los grupos por insulto agudo y no por los sobrevivientes.
M.-H. Zheng, et al, 2013[36] China	Cohorte prospectiva n=402 ACLF VHB	Predecir el riesgo de mortalidad a los 3 meses en pacientes con ACLF-VHB usando una red neuronal artificial.	Sodio OR = 0.899 (0.866–0.932)(P < 0.001), BT OR = 1.026 (1.005–1.047)(P:0.015), Edad OR=1.039 (1.02-1.055) (P < 0.001), PTA OR=0.955 (0.941–0.97) (P < 0.001), Hb OR=0.984, (0.975–0.993) (P < 0.001) y HBeAg OR:2.10 (1.399–3.155)(P < 0.001)	Solo estudiaron un grupo homogéneo de pacientes con ACLF derivado de un insulto agudo por VHB. No realizaron análisis multivariado
Mani I, et al. 2018[37] Grecia	Cohorte prospectiva n=125 (39 ACLF, 46 DA)	Evaluar el perfil de hBD-1 en suero en pacientes con cirrosis descompensada con o sin AD y / o ACLF y su asociación con la mortalidad	Hbd-1:OR 1.020 (1.006-1.035) (p=0.006)	No se evaluaron otros péptidos antimicrobianos para comparar su atribución y no fue evaluada en serie para ver su persistencia

ACLF: Falla hepática aguda sobre crónica, MELD: Modelo para le Enfermedad Hepática Terminal, VHB: Virus hepatitis B, SHR: Síndrome hepatorenal, OR:odds ratio, HBeAG: Antígeno Hepatitis B, EH: Encefalopatía hepática PTA: Actividad de protombrina, CHD: Cirrosis hepática descompensada, SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica BT: bilirrubina total, Hb: Hemoglobina INR: International Normalized Ratio, DA: Descompensación aguda, hBD-1: beta defensina humana

La pérdida de masa muscular esquelética, denominada "atrofia", es una característica de diagnóstico de la caquexia que se observa en entornos de cáncer, enfermedad cardíaca, EPOC, enfermedad renal y quemaduras. La desnutrición aumenta la probabilidad de muerte en estas enfermedades ya graves. Estudios recientes han definido las vías que conducen a la ganancia y pérdida de músculo esquelético, así como los eventos de señalización que inducen la diferenciación y la regeneración posterior a la lesión, que también son esenciales para el mantenimiento de la masa muscular esquelética.[38]

La miostatina es una citoquina que pertenece a la familia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), y su función funcional fue dilucidada por primera vez en 1997.[39] Actúa como un regulador negativo de la síntesis de proteínas musculares a través de la diana mamífera del complejo de Rapamicina 1 (mTORC1), que suprime el crecimiento del músculo esquelético.[40]

El tamaño muscular se regula a través de una interacción compleja de la señalización de la miostatina con el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-I) / vía fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K/Akt) responsable del aumento en la síntesis de proteínas en el músculo.[40]

Estudios previos han reportado un incremento en la masa de músculo esquelético en ratones que recibieron una molécula que inhibe la miostatina.[39] Además, se ha informado de las concentraciones de miostatina en suero de pacientes con CH a ser significativamente más altos que los de los controles sanos, indicando así que la miostatina se asocia con la pérdida de masa muscular esquelética. [41]

Un estudio previo también determinó que los niveles elevados de amonio en la sangre conducen a una mayor expresión de miostatina en el músculo esquelético.[42] Se ha demostrado recientemente que la deficiencia de esta miocina ejerce efectos beneficiosos sobre el metabolismo, la adiposidad y la sensibilidad a la insulina. [43] [44] Por otro lado, folistatina es un inhibidor de la miostatina derivado

del hígado, y un estudio reciente ha informado que los niveles de folistatina en pacientes con CH se reducen significativamente en comparación con los controles sanos, lo que podría contribuir a la pérdida de masa muscular en pacientes con CH. [45]

Nishikaw y colaboradores evaluaron la influencia del nivel sérico de miostatina en la supervivencia de los pacientes con CH, donde encontraron una asociación sobre los niveles séricos de esta miocina con la gravedad del paciente de acuerdo a la escala de severidad del Child-Pugh, siendo mayor la expresión en un estadio C respecto al A; al igual que los niveles basales elevados de la miostatina se asoció con una peor supervivencia.[46]

Respecto a la sobrehidratación se han realizado estudios donde evalúan su impacto en la mortalidad en pacientes críticos[47–49] , sin embargo no se ha evaluado en población con ACLF. En cuanto a la sobrehidratación por BIVA, *Samoni et al.* mostraron en su estudio una predicción significativa para mortalidad (OR 22.91; IC95% 2.38-220.07; $p < 0.01$), mostrando al BIVA como un método eficaz para valorar sobrehidratación realizando comparación con el balance hídrico.[48]

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El ACLF es un síndrome caracterizado por un grupo de pacientes con peor evolución clínica y pronóstico sin causa aparente. Siendo una condición recientemente descrita, aún existe información escasa sobre cuáles son los factores que tengan mayor influencia sobre la recuperación y la mortalidad debido a lo complejo y dinámico del síndrome; existen investigaciones que han estudiado algunos factores asociados a mortalidad como por ejemplo la edad, las infecciones, el puntaje MELD, alteraciones electrolíticas, sin embargo, no existe una consistencia entre ellos y aún no se estudiado la desnutrición y sus vías de

señalización que ya han mostrado una gran implicación en la mortalidad de los pacientes con CH.

Se ha reportado variabilidad entre las características de los pacientes de los países occidentales y orientales, y las escalas de pronóstico que se han propuesto se han realizado en estas poblaciones. En México no se cuenta con estudios prospectivos que evalúen prevalencia, características clínico-demográficas y factores pronóstico.

Por otro lado, el curso clínico de los pacientes con ACLF es variable a lo largo de su evolución, tanto así que aproximadamente 40% logra mejorar su grado de ACLF inicial o logra la resolución de éste, con la consecuente mejoría en la sobrevida. En general, sólo un tercio de los candidatos potenciales llegan al trasplante de hígado, por lo tanto, existe una clara necesidad de identificar estos factores para proponer métodos diagnósticos y terapéuticos eficaces que puedan mejorar el pronóstico.

4. JUSTIFICACIÓN

Es fundamental predecir qué pacientes tienen peor pronóstico, o de avanzar hacia un ACLF más severo, con el fin de implementar un manejo más agresivo e instaurar un tratamiento dirigido e influir de manera positiva en el pronóstico del paciente.

Los datos disponibles muestran que entre los pacientes con ACLF, la presencia y el tipo de evento precipitante no están asociados con la mortalidad, lo que sugiere que la mortalidad depende de otros factores más que de los desencadenantes, como el curso clínico y el número o tipo de fallas orgánicas.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores pronóstico asociados a la mortalidad a 90 días en pacientes hospitalizados con falla hepática aguda sobre crónica?

6. HIPÓTESIS

La presencia de los factores pronóstico bioquímicos (niveles elevados de miostatina, proteína C reactiva y leucocitos), desnutrición, sobrehidratación y falla orgánica renal están asociados en un 20% en la mortalidad a 90 días de los pacientes hospitalizados con falla hepática aguda sobre crónica.

7. OBJETIVOS

7.1 Objetivo general

Evaluar los factores pronósticos (miostatina, proteína C reactiva, leucocitos, desnutrición, sobrehidratación y tipo de falla orgánica) asociados a la mortalidad a 90 días en los pacientes hospitalizados con falla hepática aguda sobre crónica.

7.2 Objetivos específicos

- Evaluar las características clínicas, bioquímicas y nutricionales de los pacientes con ACLF durante su hospitalización
 - Realizar el seguimiento de los pacientes evaluados durante los primeros 90 días después de su evaluación basal.
 - Identificar los pacientes que fallecieron debido al ACLF durante los 90 días después de su evaluación basal.
 - Comparar las características clínicas, bioquímicas y nutricionales de los pacientes que fallecieron debido al ACLF durante el seguimiento a 90 días respecto a los que no.
- Evaluar la sobrevida a 90 días de los pacientes con ACLF

8. METODOLOGÍA

8.1 Diseño de estudio

Cohorte prospectiva

8.2 Lugar y tiempo del estudio

Unidad de Terapia Intensiva Especializada del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Periodo: Enero 2018 – Febrero 2019

8.3 Población de estudio

Pacientes con CH que ingresen por un evento de descompensación (EH, hemorragia variceal, infección aguda) y tengan diagnóstico de ACLF al ingreso al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

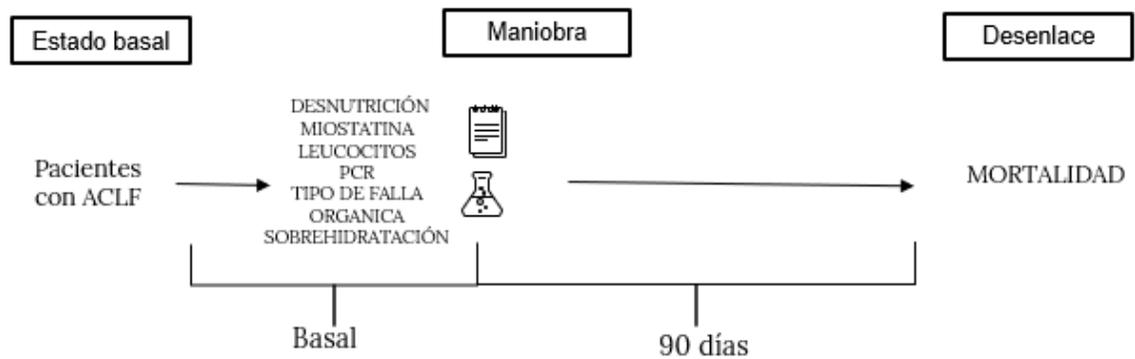


Figura 2. Modelo arquitectónico del estudio

Demarcación diagnóstica	Estratificación pronóstica	Maniobra	Desenlace
<p>Población de estudio Pacientes hospitalizados con ACLF dentro del INCMNSZ</p> <hr/> <p>Criterio diagnóstico Mediante los criterios de EASL-CLIF (CLIF-OF)</p> <hr/> <p>Criterios de selección</p> <p>A. De inclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> • Firma consentimiento informado • Ambos sexos • >18 y <70 años <p>B. De exclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> • Embarazadas • Patologías: cáncer, VIH, EPOC, Fibrosis quística 	<p>Clínica: Grado ACLF (1, 2, 3)</p>	<p>Aplicación adecuada de la maniobra:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento de los sujetos durante la hospitalización • Obtención de datos clínicos a partir de los registros institucionales • Monitoreo de los factores pronóstico durante el seguimiento. • Datos de laboratorio más recientes de cada día. • Obtención de muestras sanguíneas durante el seguimiento. 	<ul style="list-style-type: none"> • A partir de los datos de la nota de egreso o defunción del programa institucional, o información brindada por familiar directo del paciente.

8.4 Tamaño de la muestra

El tamaño de muestra se realizó mediante la fórmula para estudios de supervivencia, donde es necesario fijar la magnitud del efecto que interesa detectar, que corresponde al cociente entre el riesgo de desarrollar el suceso en un momento determinado del tiempo en la cohorte expuesta y en la cohorte no expuesta. A esta razón se denomina δ , y es un concepto análogo al de riesgo relativo. El número de desenlaces δ en cada grupo se determinó con la siguiente fórmula[50]:

$$\delta = \frac{[2(Z\alpha + Z\beta)^2]}{(\ln \delta)^2}$$

- Donde $\ln \delta$ indica el logaritmo neperiano de δ .

En este estudio nos interesa detectar un riesgo como mínimo dos veces superior en la cohorte expuesta en relación con la no expuesta ($\delta = 2$), aceptando un error α bilateral de 0.05 y β de 0.20 (potencia: $1 - \beta = 0.80$).

Desarrollando la formula nos indicó que serían necesarios 33 desenlaces por grupo. Para calcular el número de personas que debieron iniciar el estudio, fue preciso conocer o asumir el porcentaje de personas que se esperaba que presenten el desenlace.

*Pacientes que se esperaban que desarrollen el desenlace =40% (.4)

deberán incluirse $33/0.40= 83 + 20\%$ perdidas = 99 pacientes

*Basados en el estudio CANONIC[16]

8.5 Criterios de selección

8.5.1 Criterios de inclusión

- Pacientes hospitalizados
- Edad: 18-70 años
- Cirrosis confirmada por biopsia o estudios de laboratorio y gabinete
- Escala de severidad Child –pugh B C
- Firma consentimiento (Representante legal)

8.5.2 Criterios de exclusión

- Pacientes embarazadas
- Con previa derivación quirúrgica para la hipertensión portal o derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS)
 - Que tengan prótesis metálicas o marcapasos cardíaco
 - Cuestiones clínicas y/o indicación médica no se pueda realizar la medición de la impedancia bioeléctrica.
- Pacientes con hepatocarcinoma, neoplasias malignas extrahepáticas, infección por VIH, enfermedad obstructiva crónica (EPOC) o fibrosis quística.
- Que estén bajo tratamiento inmunosupresor excepto corticoesteroides

8.5.3 Criterios de eliminación

- Aquellos pacientes que no tenga información completa de todas las mediciones

8.6 Descripción de los procedimientos

1. Cuando un paciente ingreso al hospital secundario a una DA por cirrosis, se aplicó la escala CLIF-OF dicho puntaje clasifico a los pacientes según la presencia o ausencia de ACLF.
2. Si fue diagnosticado con ACLF al momento de ingresar a la UCI y cumplió con los criterios de inclusión, se procedió a invitar al estudio por medio del representante legal del paciente.
3. Se realizó evaluación clínica, nutricional y bioquímica una vez que se obtuvo el consentimiento informado (Anexo 16.2)
4. El pronóstico del paciente fue evaluado por CLIF-ACLF para valorar el grado.
5. Si el paciente fue dado de alta se revisó la nota de egreso y se obtuvieron datos de interés (alta voluntaria, alta por beneficio, alta por resolución), y se monitorizó al paciente durante sus citas al INCMNSZ o su reingreso a hospitalización.
6. Si el paciente recibió trasplante de hígado durante su seguimiento a 90 días se consideró como una censura.
7. Si el paciente falleció durante el seguimiento se tomaron los datos de la nota de defunción.
8. Los pacientes que completaron el seguimiento a los 90 días fueron considerados como vivos, aquellos pacientes que no completaron el seguimiento, pero no se obtuvo reporte de defunción fueron considerados como censuras y solo aquellos pacientes de los cuales se obtuvo nota de defunción o cuya defunción fue confirmada por algún familiar directo fueron considerados como tal.

8.6.1 Evaluación nutricional

8.6.1.1 Análisis vectorial de impedancia bioeléctrica (BIVA)

Se realizó utilizando un impedanciómetro Quantum IV (RJL systems Inc., MI, USA) se aplicó una corriente alterna de 800 μ A a 50 kHz. Se utilizan electrodos como fuente de Ag/AgCl. La prueba se realizó posterior a un periodo de ayuno nocturno de 8 horas, el paciente se colocó en posición supina con los brazos y piernas en

abducción. Los electrodos sensores y emisores se colocaron en el dorso de ambos pies y manos en el lado derecho del cuerpo. En la medición se recaban datos de resistencia, reactancia y ángulo de fase los cuales son ingresados a software 2002. (Departament of Medical Sugery Sciences, University of Padova, Italy) para la obtención del análisis vectorial.

8.6.2 Evaluación clínica

La información sobre causa de ingreso, complicaciones, comorbilidades y medicamentos, así como los reportes de laboratorio se tomaron de los programas institucionales (notas iniciales, notas de evolución, notas de gastroenterología, notas de enfermería), necesarios para evaluar la presencia y grado de ACLF.

8.6.3 Control de calidad de las muestras

La toma de muestras clínicas se realizó por personal capacitado, se garantizó la calidad de la toma de muestras considerando aspectos como son: toma del tiempo adecuado; proporcionado la cantidad o volumen solicitado. Posterior a obtener la muestra se colocó en hielo, se protegió de la luz y se centrifugaron inmediatamente para su almacenamiento en un congelador -70°C . Las muestras se etiquetaron con un código que es conocido únicamente por los investigadores. Todo el manejo de las muestras biológicas se realizó por personal entrenado en los riesgos biológicos inherentes a las muestras humanas.

8.6.4 Determinación de miostatina

Las concentraciones de miostatina fueron determinadas usando el sistema Magpix (HMYOMAG-56K) y el Software xPonent 4.2 (Luminex Corporation, TX, USA). Los rangos de detección del kit incluían desde 488 pg/ml hasta 2, 000, 000 pg/ml; Los coeficientes de variabilidad intra e interensayo fueron del 6 y el 11%. El

análisis de las muestras se realizó por duplicado, la técnica se basó en el manual correspondiente al número de catálogo del kit, obteniendo una curva estándar adecuada de 0.9.

8.7 Materiales e instrumentos

Para el desarrollo del estudio se hizo uso de lo siguiente:

- Hoja de recolección de datos. Diseñada para el presente estudio con la finalidad de recabar todas las variables de interés e identificar adecuadamente las características de la población de estudio, se realizó una hoja de datos tanto basal y de seguimiento (Anexo 16.1)
- Computadoras de escritorio con acceso a internet. Localizadas dentro de las instalaciones del Instituto, permitieron tener acceso al Sistema Institucional de Archivo Electrónico ehCOS para la consulta de notas clínicas y al Sistema Integral de Laboratorios Labsis para conocer los resultados de análisis de laboratorios de los pacientes.
- Computadoras portátiles. Propiedad de los investigadores participantes del estudio, con la finalidad de vaciar la información recabada en las hojas de recolección en bases de datos de Excel y SPSS para su análisis estadístico.
- Programas de cómputo. Excel de Microsoft para la captura de datos en una hoja de cálculo y programa estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) para Windows, versión 25, para el análisis de los datos.
- Material de papelería. Impresora, tinta, hojas, bolígrafos, lapiceros, carpetas.
- Material de laboratorio: Alicuotas (50 ml, 1.5 ml y 2 ml) pipeta, puntas de pipeta, cajas para almacenamiento de alicuotas a -70°C , trizol para conservar las células blancas de las muestras.
- Se utilizó el ultra-congelador de la clínica de hígado para almacenar las muestras a -70°C , así como la centrifuga para separar el plasma de las muestras.

8.8 Operacionalización de las variables

Tabla 7. Operacionalización de las variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición	Escala de medición
Variable dependiente				
Muerte	Ausencia de signos vitales, cese de la vida	Nota de defunción o reporte de algún familiar directo	0=No 1=Si	Cualitativa nominal dicotómica
Variables antecedentes				
Sexo	Condición anatómica que distingue al hombre de la mujer	Dato obtenido a partir del expediente del paciente	1=Masculino 2=Femenino	Cualitativa nominal dicotómica
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del individuo hasta el presente, medido en años	Dato obtenido a partir del expediente del paciente	Años	Cuantitativa continua
Etiología de la cirrosis	Origen de la enfermedad	Causa identificada del diagnóstico de cirrosis hepática confirmada a través de exámenes de laboratorio, gabinete y/o biopsia.	1=Alcohol, 2= Hepatitis autoinmune, 3= Virus B, C, 4=esteatohepatitis no alcohólica , 5=criptogénica , 6= otras	Cualitativa nominal
Severidad de la CH por la escala Child-Pugh	Grado de la función remanente de la CH medida por la escala Child-Pugh	Clasificación Child-Pugh a partir de grado de ascitis, encefalopatía hepática, bilirrubina total, albumina e INR	1= Child-Pugh A 2=Child-Pugh B 3=Child-Pugh C	Cualitativa ordinal
Severidad de la CH por el puntaje MELD	Grado de la función remanente de la CH medida por el puntaje MELD	Puntaje MELD calculado a partir de concentraciones séricas de bilirrubina total, creatinina e INR	Puntaje MELD	Cuantitativa continua

Variables independientes				
Miostatina	Miocina que desempeña un papel fundamental en el control del desarrollo muscular	Análisis del plasma de los pacientes mediante ELISA	< 1000 pg / mL >1000 pg / mL	Cualitativa nominal dicotómica
Desnutrición	Desequilibrio en el estado nutricional que resulta de una ingesta insuficiente para completar los requerimientos	Dato obtenido a través del análisis vectorial de impedancia bioeléctrica, fuera del percentil 75 cuadrante de desnutrición, caquexia y sarcopenia.	0 =Ausente 1=Presente	Cualitativa nominal dicotómica
		Mediante ángulo de fase. Dato obtenido a través de la aplicación de impedancia bioeléctrica	° Grados	Cuantitativa continua
Sobrehidratación	Exceso de acumulación de agua en el abdomen(ascitis) y miembros superiores e inferiores (edema)	Dato obtenido a través del análisis vectorial de impedancia bioeléctrica, fuera del percentil 75 cuadrante de sobrehidratación	0 =Ausente 1=Presente	Cualitativa nominal dicotómica
Falla hígado	Disminución potencialmente reversible de la función del órgano el cual es incapaz de mantener la homeostasis sin un sostén terapéutico	Bilirrubina total ≥ 12 mg/dL	0 =Ausente 1=Presente	Cualitativa nominal dicotómica
Falla riñón	Disminución potencialmente reversible de la función del órgano, que es incapaz de mantener la homeostasis sin un sostén terapéutico	Creatinina sérica ≥ 2 mg/dL	0=Ausente 1=Presente	Cualitativa nominal dicotómica

Falla circulación	Disminución potencialmente reversible de la función del órgano, que es incapaz de mantener la homeostasis sin un sostén terapéutico	Uso de vasopresor (norepinefrina) indicado para mejorar hemodinámica	0=Ausente 1=Presente	Cualitativa nominal dicotómica
Falla cerebral	Disminución potencialmente reversible de la función del órgano, que es incapaz de mantener la homeostasis sin un sostén terapéutico	Encefalopatía hepática grado III, IV según criterios de West-Haven (Anexo 16.3)	0=Ausente 1=Presente	Cualitativa nominal dicotómica
Falla coagulación	Disminución potencialmente reversible de la función del órgano, que es incapaz de mantener la homeostasis sin un sostén terapéutico	INR ≥ 2.5	0=Ausente 1=Presente	Cualitativa nominal dicotómica
Falla pulmonar	Disminución potencialmente reversible de la función del órgano, que es incapaz de mantener la homeostasis sin un sostén terapéutico	Índice kirby = $PaO_2/FiO_2 \leq 200$	0=Ausente 1=Presente	Cualitativa nominal dicotómica
PCR	Proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación (proteína de fase aguda).	Dato obtenido a partir de los resultados de análisis de laboratorios a través del Sistema Integral de Laboratorios del INCMNSZ	mg/dL	Cuantitativa continua
Leucocitos	Conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son ejecutoras de la respuesta inmunitaria	Dato obtenido a partir de los resultados de análisis de laboratorios a través del Sistema Integral de Laboratorios del INCMNSZ	$\times 10^9/L$	Cuantitativa continua

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se capturaron en el programa Excel de Microsoft, y se analizaron en el paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para Windows, versión 22.

Para describir las características de los pacientes durante el periodo de estudio, se presentan en frecuencia y porcentaje las variables cualitativas. Se analizó la distribución de las variables cuantitativas utilizando los valores de asimetría, curtosis y la prueba de Kolmogorov-Smirnov, se presentan como promedio \pm desviación estándar o mediana y rango intercuartil (percentil 25 a percentil 75) de acuerdo a la distribución normal o libre de los datos.

Para la comparación entre los sujetos que tuvieron el desenlace se analizaron las variables continuas mediante una prueba t-student para muestras independientes (para las de distribución normal) o una prueba no paramétrica, como la prueba U Mann-Whitney (para aquellos con distribución asimétrica). Las variables categóricas se analizaron mediante χ^2 de Pearson o exacta de Fisher; La comparación de los vectores se realizó mediante la prueba T^2 Hotelling.

Se realizó un análisis de sobrevida Kaplan–Meier para evaluar la diferencia en el tiempo de sobrevida entre los pacientes con ACLF de acuerdo a diferentes estratos (tipo de falla orgánica, grado de ACLF, sexo) y se compararon mediante la prueba de log-rank. Se consideró un valor de $p < 0.20$ en el análisis bivariado para seleccionar las variables que se incluirán en un análisis multivariado de riesgos proporcionales de Cox para obtener los factores pronósticos asociados a la mortalidad.

Un valor de $p < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

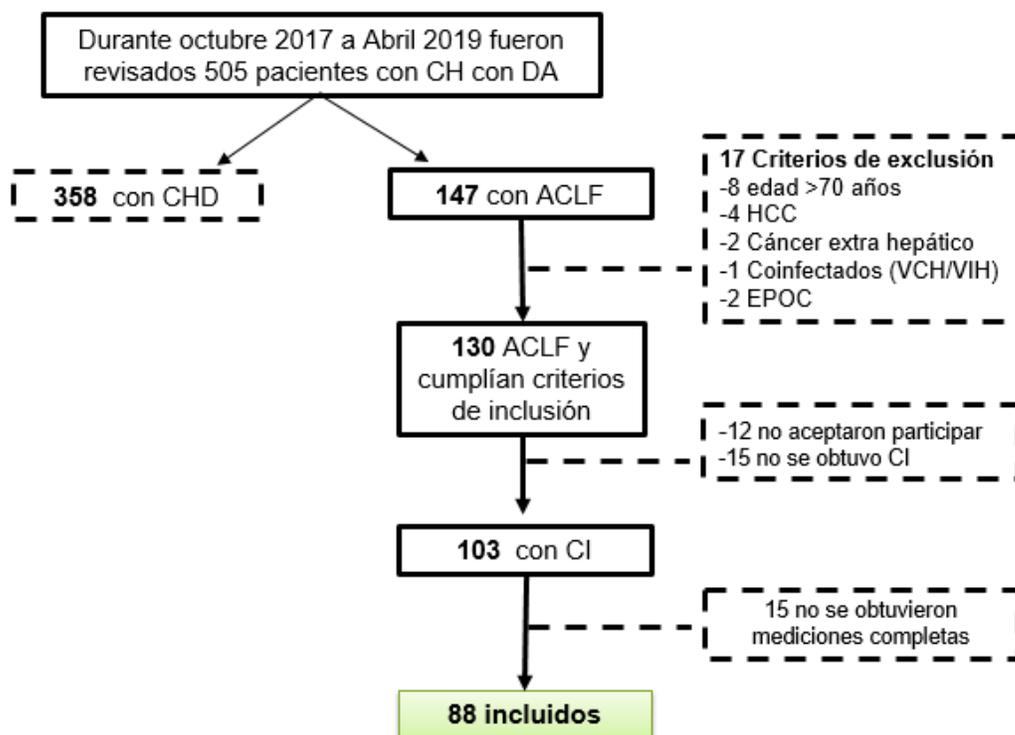
10. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente proyecto fue sometido a evaluación al Comité de Ética en Investigación y del Comité de Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, el cual obtuvo aprobación quedando registrado con la siguiente referencia: (REF: GAS-2864-18/19-1) (Anexo 16.2).

11. RESULTADOS

Entre los meses de octubre del 2017 y marzo del 2019 fueron admitidos al servicio de urgencias del INCMNSZ 505 pacientes con diagnóstico de CH que ingresaron por un evento de descompensación de la enfermedad, de los cuales 144 presentaron ACLF al ingreso; fueron incluidos con su previo consentimiento informado 103 pacientes de 130 que eran elegibles; 15 pacientes fueron eliminados en consecuencia de la dificultad para tomar muestras sanguíneas y/o antropométricas quedándonos con 88 pacientes en la evaluación basal, a lo largo del seguimiento a 90 días, 7 pacientes recibieron THO por lo que fueron considerados como censurados en el análisis de sobrevivida; 81 pacientes completaron el seguimiento a 90 días y considerados en el análisis final.

En la figura 3 se muestra el diagrama de flujo de los pacientes del estudio.



CH: Cirrosis hepática; DA: Descompensación aguda; CHD: Cirrosis hepática descompensada; ACLF: Falla hepática aguda sobre crónica; HCC: Hepatocarcinoma; VHC: Virus hepatitis C; VIH: Virus de inmunodeficiencia humana; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CI: Consentimiento informado

Figura 3. Flujograma de inclusión de pacientes al estudio

En la tabla 8 se muestran las características basales de los pacientes incluidos; la mediana de edad de fue de 55 años donde la mayoría de los pacientes se encontró entre los 55 y 63 años, la frecuencia entre sexos fue muy similar encontrando en su predominio 53% del sexo femenino.

Las etiologías más frecuentes de la CH fueron VHC (20.5%), colangitis biliar primaria (CBP) (18.2%) y el consumo de alcohol (17%). De acuerdo a la clasificación Child-Pugh el estadio más frecuente fue el C en un 89.8%, la media del puntaje MELD fue de 27 ± 8 puntos.

En términos de severidad del ACLF según la clasificación EASL-CLIF, se obtuvo una prevalencia del grado 3 en un 40.9%, grado 2 en un 35.2% y menor prevalencia los pacientes con grado 1 en un 23.9% (Tabla 8).

Tabla 8. Características generales de la población de estudio

Variable	Total (n:88)
Edad (años)	55 (45.5-63.5)
Sexo masculino – n (%)	41 (47)
Etiología – n (%)	
VHC	18 (20.5)
OH	15 (17)
CBP	16 (18.2)
HAI	12 (13.63)
EHNA	9 (10.2)
Criptogénica	13 (14.8)
Otras	5 (5.68)
Child-Pugh – n (%)	
B	9 (10.2)
C	79 (89.8)
MELD	27 ± 8
Grado ACLF	
Grado 1	21 (23.9)
Grado 2	31 (35.2)
Grado 3	36 (40.9)

Los datos son presentados en media \pm DE o mediana (p25-p75). Variables categóricas se presentan en frecuencias y porcentajes. Abreviaturas. HAI (Hepatitis autoimmune), CBP (Colangitis biliar primaria), EHNA (Esteatohepatitis no alcohólica), MELD (Model for End-stage Liver Disease), ACLF (Acute on chronic liver failure)

De los 88 pacientes incluidos al estudio 7 recibieron THO y 81 pacientes terminaron el seguimiento a 90 días, los cuales fueron clasificados de acuerdo al desenlace; los que sobrevivieron 21 (26%), los que fallecieron 60 (74%).

Las características generales de acuerdo al desenlace se presentan en la tabla 9.

Entre los pacientes que fallecieron y sobrevivieron se encontraron diferencias significativas en la edad (49 (44-56) vs. 59.5 (47-65), $p=0.03$), así como en el sexo, encontrando mayor número de hombres en los pacientes que fallecían (5 (23.8%) vs. 32 (53.3%), $p=0.02$), referente a las escalas pronósticas se encontraron diferencias significativas en el puntaje MELD (23.81 ± 5.29 vs. 29.26 ± 8.73 , $p=0.01$), en la etiología de la CH se encontró mayor número de pacientes con EHNA y alcohólica en los pacientes que fallecían (0 (0%) vs. 9 (15%), 2 (9.5%) vs. 12 (20%), $p=0.01$); en los parámetros bioquímicos se observaron diferencias significativas en bilirrubina total (6.11 (4.05-12.8) vs. 11.56 (4.9-27.3), $p=0.04$) y en la creatinina (1.35 (0.76-1.83) vs. 1.95 (1.22-2.67), $p=0.01$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de albumina (2.88 ± 0.56 vs. 2.78 ± 0.63 , $p=0.85$), INR (1.8 (1.6-1.9) vs. 1.9 (1.6-2.5), $p=0.31$), sodio (135.5 ± 7.83 vs. 135.5 ± 6.51 , $p=0.79$), se encontraron tendencias a estar más altos los leucocitos en los que fallecían (6.2 (4-10.3) vs. 8.3 (4.7-12.3), $p=0.15$), y más bajos los niveles de inflamación medido por PCR (6.11 (2.46-11.91) vs. 4.99 (2.34-7.28), $p=0.45$). Respecto a las complicaciones de la CH no hubo diferencias significativas en la presencia de ascitis (20 (95,2%) vs. 55 (91.7%), $p=0.99$) y sangrado variceal (5 (23.8%) vs. 15 (25%), $p=0.97$) (Tabla 9).

Tabla 9. Características generales de acuerdo al desenlace

Parámetros (n)	Sobrevivió (21)	Falleció (60)	Valor de p
Edad (años)	49 (44-56)	59.5 (47-65)	0.03
Sexo masculino – n (%)	5 (23.8)	32 (53.3)	0.02
Peso (kg)	61.33 ± 11.63	66.1 ± 13.63	0.15
Puntaje CHILD	11 (10-12)	11 (10-12)	0.32
Child-Pugh B – n (%)	4 (19)	4 (6.7)	0.19
Child-Pugh C – n (%)	17 (81)	56 (93.3)	
MELD	23.81 ± 5.29	29.26 ± 8.73	0.01
MELD-Na	27.19 ± 5.68	29.98 ± 7.34	0.11
Etiología - n (%)			0.20
VHC	7 (33.3)	10 (16.7)	
OH	2 (9.5)	12 (20)	
CBP	5 (23.8)	11 (18.3)	
HAI	5 (23.8)	4 (6.66)	
EHNA	0 (0)	9 (15)	
Criptogénica	1 (4.8)	11 (18.3)	
Otras	1 (4.8)	3 (5)	
EH – n (%)			0.99
No EH	9 (42.9)	20 (30.3)	
I-II	11 (52.4)	24 (40)	
III-IV	1 (4.8)	16 (26.7)	
Ascitis – n (%)	20 (95.2)	55 (91.7)	0.99
Sangrado variceal – n (%)	5 (23.8)	15 (25)	0.97
Bilirrubina Total (mg/dL)	6.11 (4.05-12.8)	11.56 (4.9-27.3)	0.04
Albumina (mg/dl)	2.88 ± 0.56	2.78 ± 0.63	0.85
INR	1.8 (1.6-1.9)	1.9 (1.6-2.5)	0.31
Creatinina (mg/dL)	1.35 (0.76-1.83)	1.95 (1.22-2.67)	0.01
Sodio (mmol/L)	135.5 ± 7.83	135.5 ± 6.51	0.79
Leucocitos	6.2 (4-10.3)	8.3 (4.7-12.3)	0.15
PCR	6.11 (2.46-11.91)	4.99 (2.34-7.28)	0.45

Los datos son presentados en media ± DE o mediana (p25 -p75). Análisis bivariado por t Student o U Mann-Whitney. Variables categóricas se presentan en frecuencias (n) y porcentajes (%), x2 o exacta de Fisher. Abreviaturas. MELD (Model for End-stage Liver Disease), Na (sodio), HAI (Hepatitis autoinmune), CBP (Colangitis biliar primaria), EHNA (Esteatohepatitis no alcohólica), EH (Encefalopatía hepática), INR (Razon Internacional Normalizado), PCR (proteína C reactiva), Mg (Miligramo), dl (decilitro), mmol (miliosmoles), L (litro)

Entre los precipitantes involucrados en el desarrollo de ACLF se identificó que la infección fue de los desencadenantes principales (47.7%), seguido de EH (14.8%), sin embargo, en un 19.3% no se logró identificar algún desencadenante (Tabla 10).

Tabla 10. Eventos precipitantes en el desarrollo de ACLF

Tipo de evento (n)	Total (81)	Sobrevivió (21)	Falleció (60)	Valor de p
Infección	38 (46.9)	11 (52.4)	27 (45)	0.560
EH	12 (14.8)	3 (14.3)	9 (15)	0.1
Hemorragia GI	11 (13.6)	2 (9.5)	9 (15)	0.719
Alcohol	4 (4.9)	0 (0)	4 (6.7)	0.568
Desconocido	16 (19.8)	5 (23.8)	11 (18.3)	0.751

Los datos son presentados en frecuencia (n) y porcentaje (%) Abreviaturas. EH (Encefalopatía hepática, GI (Gastrointestinal))

Al comparar las características del diagnóstico de acuerdo al desenlace en los pacientes que fallecieron contra los que sobrevivieron se encontraron diferencias significativas en el puntaje ACLF (50 (45-54) vs. 56 (48.5-59), $p=0.004$), así como en el puntaje CLIF-OF (11 (10-12) vs. 12 (11-13), $p=0.05$). El grado 3 de ACLF considerado el de mayor gravedad se encontró en mayor proporción en los pacientes que fallecieron 30 (50%) y el grado 1 en los pacientes que sobrevivieron 8 (38.1%), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0.01$) (Tabla 11).

Tabla 11. Características del diagnóstico de ACLF de acuerdo al desenlace

Parámetros (n)	Sobrevivió (21)	Falleció (60)	Valor de p
Puntaje ACLF	50 (45-54)	56 (48.5-59)	0.004
CLIF-OF	11 (10-12)	12 (11-13)	0.05
ACLF, n (%)			
Grado 1	8 (38.1)	9 (15)	0.01
Grado 2	9 (42.9)	21 (35)	
Grado 3	4 (19)	30 (50)	
Falla hígado, n (%)	6 (28.6)	29 (48.3)	0.11
Falla riñón, n (%)	4 (19)	30 (50)	0.02
Falla cerebral, n (%)	1 (4.8)	16 (26.7)	0.01
Falla coagulación, n (%)	3 (14.3)	16 (26.7)	0.37
Falla circulación, n (%)	13 (61.9)	35 (58.3)	0.77
Falla pulmonar, n (%)	3 (14.3)	15 (25)	0.36

Los datos son presentados en mediana (p25 -p75). Análisis bivariado U Mann-Whitney. Variables categóricas se presentan en frecuencias (n) y porcentajes (%), χ^2 o exacta de Fisher. Abreviaturas. ACLF (Acute on chronic liver failure), CLIF-OF (Chronic Liver Failure - Organ Failure)

Las fallas orgánicas que se presentaron en mayor proporción fueron la falla circulatoria 50 (56.8%), seguido de la falla hepática 40 (45.5%), falla renal 35 (39.8%), falla en la coagulación 21 (23.9%), falla cerebral 18 (20.5%) y pulmonar 18 (20.5%), respectivamente (figura 4). Cuando los pacientes fueron categorizados de acuerdo al desenlace encontramos mayor prevalencia de falla cerebral en los pacientes que fallecieron (1(4.8%) vs 16 (26.7), $p=0.01$), al igual que los que presentaban falla renal (4 (19%) vs 30 (50%), $p=0.02$), siendo estas diferencias estadísticamente significativas (Tabla 11).

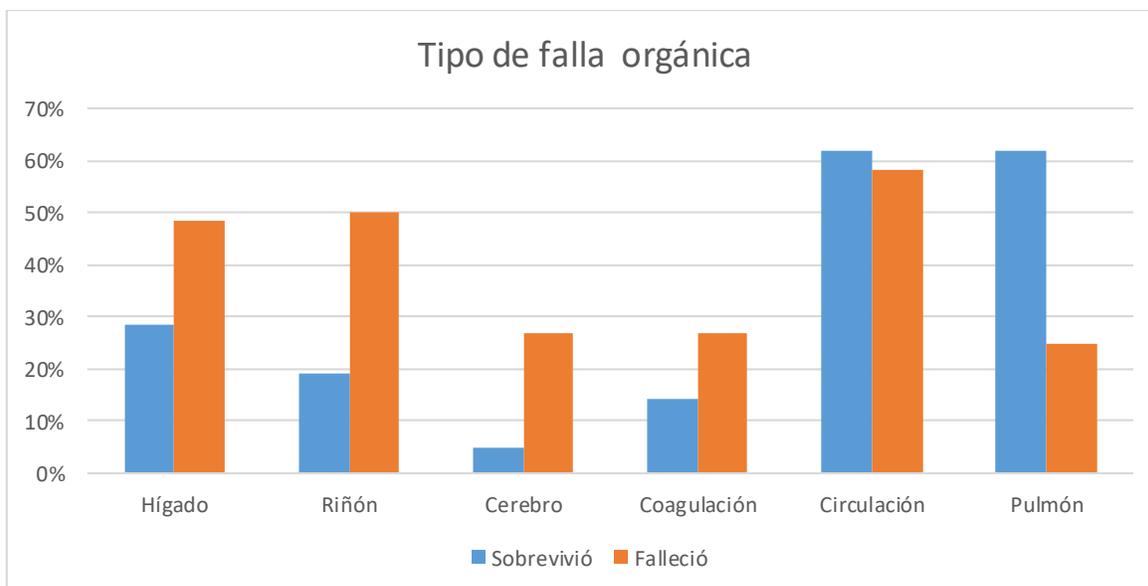


Figura 4. Frecuencia de fallas orgánicas de acuerdo al desenlace

Cuando los pacientes fueron agrupados de acuerdo a la severidad del ACLF (grado 1, grado 2 y grado 3) se observó que en los pacientes grado 1 no presentaron falla pulmonar y que las fallas que predominaron en los pacientes más graves (grado 3) fueron la falla cerebral 38.9% (n:14) y circulatoria 88.9 % (n:32) (Figura 5).

Respecto al estado nutricional los pacientes que fallecieron debido al ACLF tenían un AF más disminuido (3.5 (2.9-4) vs. 3.05 (2.7-3.7), $p=0.24$), otros componentes de la BIA como la resistencia (R) y la reactancia (X_c) mostraron diferencias significativas (586 (449-674) vs. 439 (367-565), $p=0.02$) y (30.9 (25-44) vs. 25.2(18.9-32), $p=0.02$), al igual que estos mismos parámetros ajustados para la talla (H) de los pacientes R/H (349 (257-426) vs. 272 (218-362), $p=0.03$) y X_c/H (19.7 (14.5-28) vs. 15.6 (11.1-20), $p=0.02$). Al momento de realizar el diagnóstico de sobrecarga hídrica (Sobrehidratación) mediante BIVA encontramos que los pacientes que fallecieron estaban más sobre hidratados que los que sobrevivieron, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (16 (76.2) vs. 56 (93.3), $p=0.03$), respecto a la desnutrición mediante BIVA no se encontraron diferencias en ambos grupos (7 (33.3) vs. 13 (21.7), $p=0.28$), al igual que los niveles de miostatina sérica ($p=0.99$) (Tabla 12).

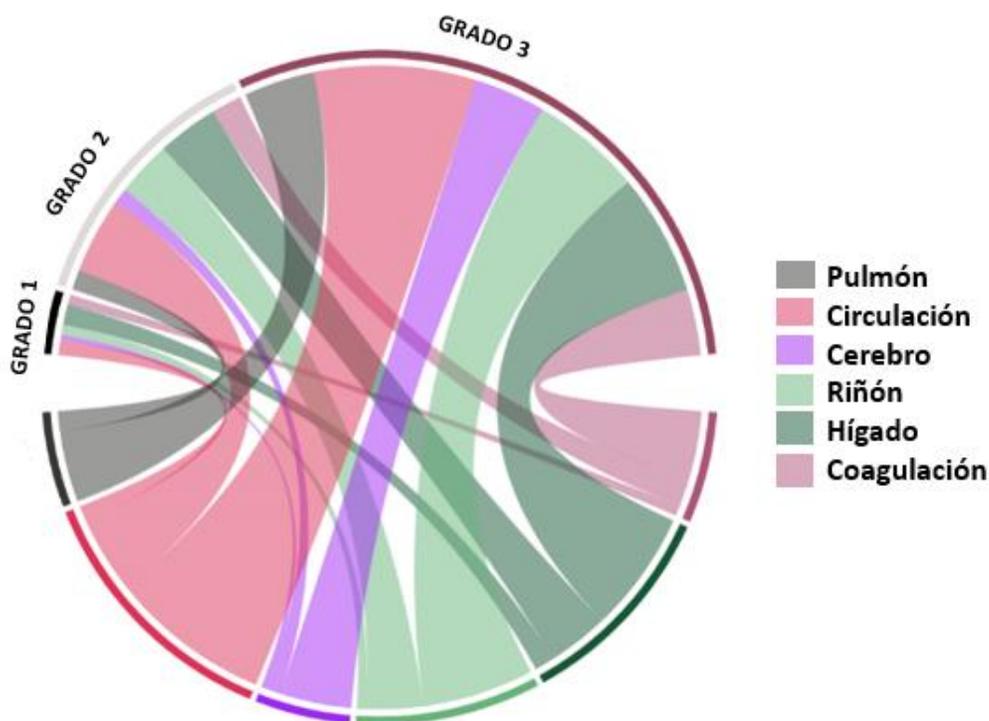


Figura 5. Frecuencia de fallas orgánicas de acuerdo al grado de ACLF

Tabla 12. Características del estado nutricional de acuerdo al desenlace

Parámetros (n)	Sobrevivió (21)	Falleció (60)	Valor de p
Componentes de la BIA			
Ángulo de fase	3.5 (2.9-4)	3.05 (2.7-3.7)	0.24
R (Ω)	586 (449-674)	439 (367-565)	0.02
Xc (Ω)	30.9 (25-44)	25.2 (18.9-32)	0.02
R/H (Ω/m)	349 (257-426)	272 (218-362)	0.03
Xc/H (Ω/m)	19.7 (14.5-28)	15.6 (11.1-20)	0.02
Desnutrición mediante BIVA, n (%)	7 (33.3)	13 (21.7)	0.28
SH mediante BIVA, n (%)	16 (76.2)	56 (93.3)	0.03
Myostatlna			
<1000	18 (85.7%)	52 (86.7%)	0.99
>1000	3 (14.3%)	8 (13.8%)	

Los datos son presentados en media \pm DE o mediana (p25 -p75). Análisis bivariado U Mann-Whitney. Variables categóricas se presentan en frecuencias y porcentajes, χ^2 o exacta de Fisher. Abreviaturas. BIVA (análisis vectorial de impedancia bioeléctrica), SH (sobrecarga hídrica), % (Porcentaje)

En la Figura 6, mostramos una comparación entre el estado nutricional mediante BIVA de acuerdo al desenlace, los pacientes que tienen un peor desenlace (muerte) se ubican en la gráfica Rxc con mayor acumulación hídrica más marcada que los que sobreviven, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.04$).

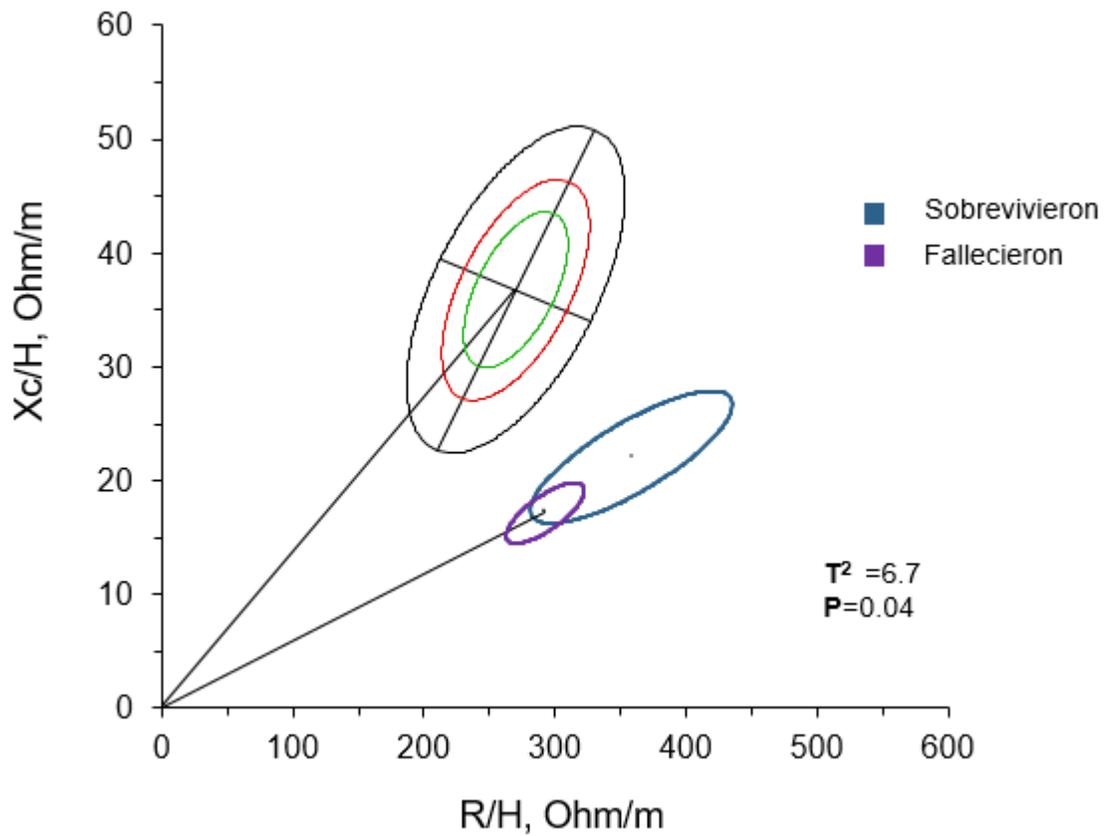


Figura 6. Análisis por vectores de impedancia en pacientes con ACLF que sobrevivieron y fallecieron

La sobrevida global a 90 días de seguimiento fue del 28% (Figura 7)

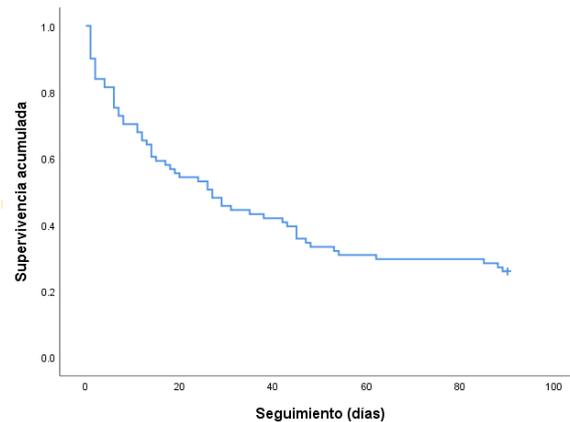


Figura 7. Sobrevida global al día 90 de seguimiento

Cuando la sobrevida fue analizada de acuerdo a la severidad del ACLF se encontró que grados más altos de ACLF tenían menor sobrevida siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0.001$) (Figura 8A), de los pacientes con ACLF grado 3 únicamente el 11.8% sobrevivió; así como el 30% y 47.1% en grado 2 y grado 1, respectivamente. Cuando se comparó la sobrevida de acuerdo al sexo se encontró que los hombres tienen menor sobrevida ($p=0.005$) (Figura 8B).

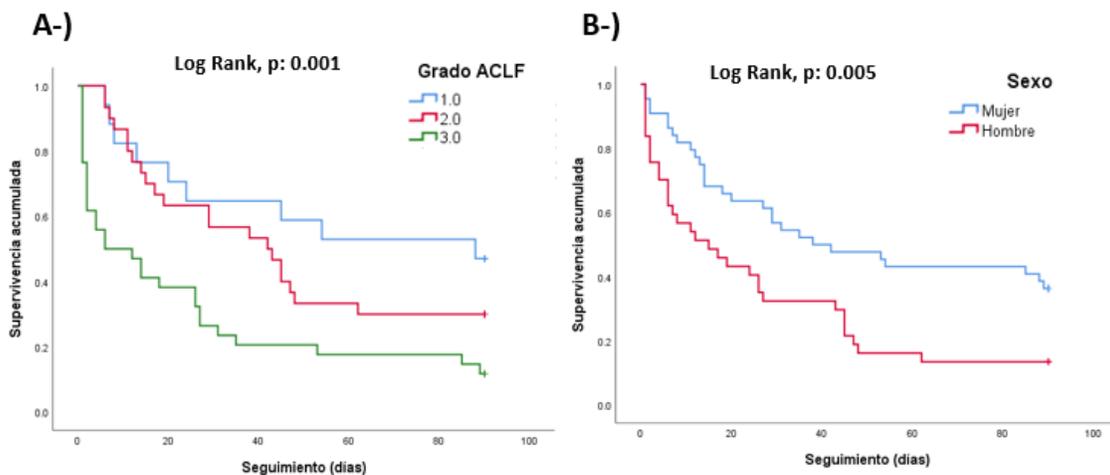


Figura 8. Sobrevida de acuerdo al grado de ACLF y al sexo

Se realizó análisis de sobrevida de acuerdo a la presencia de las diferentes fallas orgánicas (Figura 9), los pacientes que presentaron falla renal y cerebral presentaron menor sobrevida siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p: 0.002$) (Figura 9A) (Figura 9C); respecto a la falla de hígado existe una tendencia a presentar mayor mortalidad en aquellos que la presentan ($p:0.075$), los pacientes con presencia de falla circulatoria y en la coagulación no mostraron diferencias en la sobrevida ($p:0.461$) (Figura 9D)($p:0.115$) (Figura 9E), respectivamente.

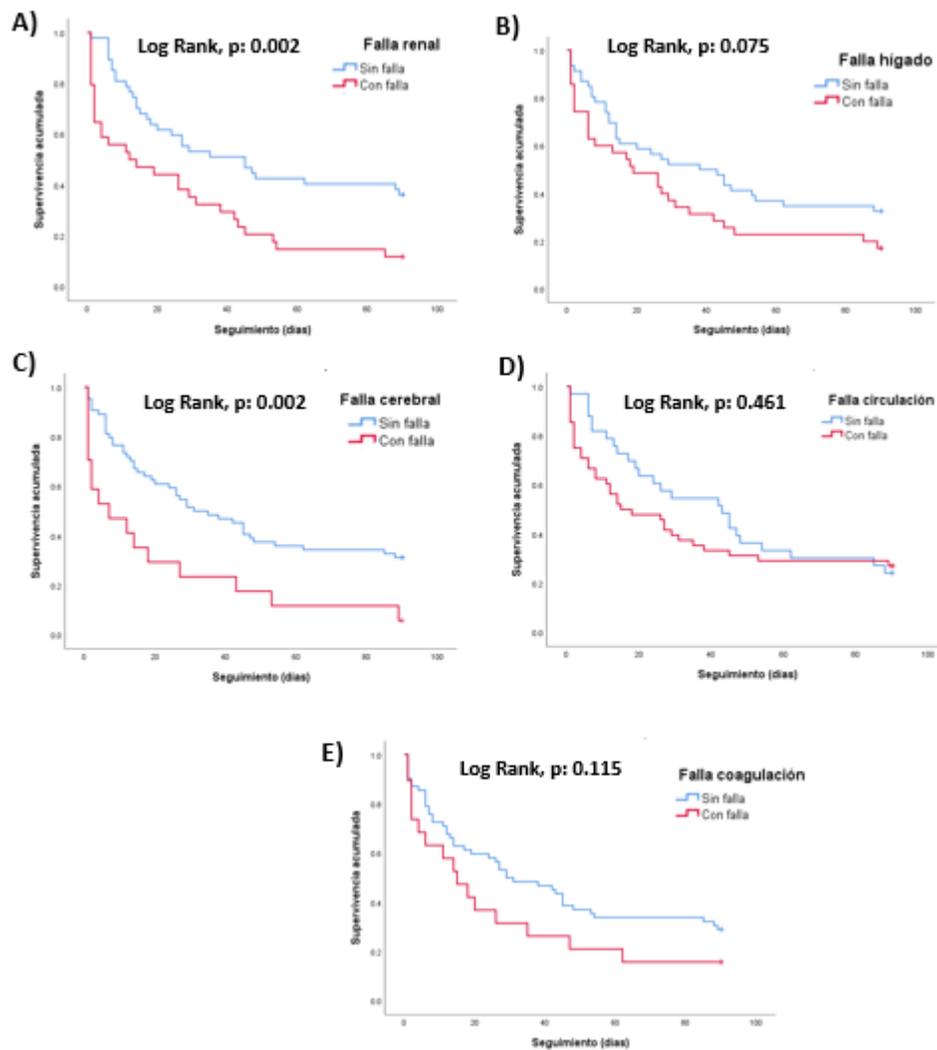


Figura 9. Curvas de sobrevida de acuerdo al tipo de falla orgánica

En el análisis al comparar los sujetos que fallecían respecto a los que no (Tablas 9, 10, 11 y 12), las variables que presentaron una $p < 0.20$ se tomaron para realizar un análisis bivariado simple mediante riesgos proporcionales de Cox para determinar el Hazard ratio crudo de esas variables sin ajustar. También se agregaron las variables independientes, aunque no hayan salido significativas en el bivariado como lo es (PCR, miostatina, AF), por su gran relevancia y aporte a este estudio (Tabla 13).

En el análisis de regresión multivariada mediante riesgos proporcionales de Cox se evaluaron las variables que tuvieron una significancia estadística en el bivariado, y las que no presentaron problemas de colinealidad, además de que fuera un modelo parsimonioso (Tabla 13).

Este modelo de factores pronósticos representa que un paciente con ACLF que es del sexo masculino tiene 1.84 veces el riesgo de morir, al igual si presenta falla cerebral tiene 2.66 veces el riesgo, falla renal 2.14 veces el riesgo y presenta sobrehidratación 2.7 veces el riesgo o probabilidad de morir en comparación con un paciente sin estas características, de manera independiente.

Tabla 13. Predictores clínicos de mortalidad. Análisis de regresión de Cox bivariado y multivariado

Parámetros	Análisis bivariado HR crudo (IC 95%)	Valor de p	Análisis multivariado, HR (IC 95%) *p del modelo	Valor de p
Características generales				
Edad (años)	1.02 (1.002-1.050)	0.035	1.84 (1.08-3.15) *0.001	0.02
Sexo masculino - n, (%)	2.03 (1.219-3.399)	0.007		
Peso (kg)	1.00 (0.992-1.025)	0.316		
Child-Pugh C - n, (%)	1.85 (0.673-5.100)	0.190		
MELD	1.07 (1.038-1.114)	0.012		
MELD-Na	1.05 (1.012-1.100)	0.011		
Bilirrubina Total (mg/dL)	1.02 (1.005-1.040)	0.016		
Creatinina (mg/dL)	1.26 (1.097-1.461)	0.004		
Leucocitos	1.01(0.984-1.039)	0.427		
PCR	0.98 (0.934-1.036)	0.53		
Características del diagnóstico				
Puntaje ACLF	1.11 (1.069-1.152)	0.001	2.14 (1.26-3.62) *0.001	0.004
CLIF-OF	1.31 (1.147-.504)	0.001		
Grado ACLF				
Grado1	1			
Grado 2	1.50 (0.690-3.299)	0.303		
Grado 3	3.17 (1.497-6.719)	0.003		
Falla hígado	1.56 (0.943-2.607)	0.085		
Falla riñón	2.14 (1.284-3.566)	0.004		
Falla cerebral	2.34 (1.318-4.182)	0.007		
Estado nutricional				
Componentes BIA				
R (Ω)	0.998(0.996-0.999)	0.006	2.70 (1.22-7.91)*0.001	0.04
Xc (Ω)	0.975 (0.954-0.997)	0.017		
Resistencia/altura (Ω /m)	0.996 (0.994-0.999)	0.005		
Reactancia/altura (Ω /m)	0.961 (0.928-0.994)	0.014		
SH mediante BIVA	2.392 (1.123-6.610)	0.05		
Desnutrición BIVA	0.642 (0.347-1.188)	0.142		
AF	0.884 (0.653-1.197)	0.422		

Análisis bivariado y multivariado mediante Riesgos proporcionales de Cox. Abreviaturas. HR (Hazard ratio), IC (Intervalo de confianza), MELD (Model for End-stage Liver Disease), Na (sodio), ACLF (Acute on chronic liver failure), CLIF-OF (Chronic Liver Failure - Organ Failure), BIA (Bioimpedancia eléctrica), R (Resistencia), XC (Reactancia), m (metros), Ω (ohms), SH (Sobrecarga hídrica), AF (Ángulo fase)

Análisis multivariado

Logaritmo de la verosimilitud -2 (pruebas ómnibus, bloque 0) =467.306

Logaritmo de la verosimilitud -2 (bloque 1)= 443.536, p=0.001

12. DISCUSIÓN

Por lo que sabemos, este es el primer estudio en México en informar un análisis detallado del síndrome de ACLF en la población mexicana y sobre factores pronósticos asociados a mortalidad.

En América Latina, solo hay 2 estudios que describen pacientes con ACLF. El primero fue una cohorte brasileña prospectiva de 192 pacientes con cirrosis descompensada, el 24% de ellos desarrollaron ACLF[51]. El segundo, se realizó en Argentina[52], donde el 29% de los pacientes ingresados por DA fueron diagnosticados con ACLF. La prevalencia de ACLF en este estudio fue del 29%. A pesar de las diferencias en el grupo poblacional, en comparación con el estudio CANONIC, parece que la prevalencia general en América Latina se mantiene dentro del rango del 20-30%.

La edad de los pacientes en su mayoría estuvo entre los 45 y 63 años, similar a lo reportado en Europa (56 años \pm 11). Lo que parece ser diferente es la tasa de mortalidad. Aunque todos los estudios coincidieron con la alta tasa de mortalidad, los porcentajes varían significativamente entre las etnias. En Europa, en base a los datos de CANONIC, la tasa de mortalidad es muy alta: 33% y 51% a los 28 días y 90 días [12], mientras que en Asia es del 41% y 63% [53], respectivamente. Por otro lado, en el continente Americano, tenemos datos de EE. UU. que indican que la mortalidad por ACLF oscila entre el 26% y el 40% el día 28 y el día 90[54].

Con base en la información recopilada, está claro que nuestra población de ACLF difiere significativamente del resto de los estudios. Nosotros confirmamos que ACLF es una entidad bien definida caracterizada en la población mexicana por una mortalidad extremadamente alta de 28 días (47.7%) y 90 días (72%) que duplica la que se observa generalmente en otras cohortes. Esta mortalidad aumentó de manera independiente cuando los pacientes presentan falla renal, cerebral, tienen sobrehidratación y son del sexo masculino.

Al comparar la etiología de la enfermedad crónica subyacente con las informadas en el estudio CANONIC, observamos que tenemos dos de las mismas causas más prevalentes (VHC y alcohol), con la diferencia principal en la población europea, alcohol (60.3%) fue casi 6 veces mayor que el VHC (13%). En nuestra población, el VHC (20.5%) es la más prevalente lo que posiblemente se deba al hecho de que el VHC en México es la causa más común de cirrosis[4]. Además, el hospital donde se realizó nuestro estudio es un centro de referencia para el tratamiento de la infección por VHC.

Sin embargo, aunque la prevalencia según el grado de ACLF en los estudios realizados en América Latina[51,52] coincide con la de CANONIC[12], siendo ACLF grado 1 el grupo más prevalente, encontramos resultados diferentes. La mayoría de nuestros pacientes presentaron más fallas orgánicas y tenían ACLF de grado 3, posiblemente debido al hecho de que nuestros pacientes tenían una etapa de cirrosis más avanzada (Child-Pugh C 89.8%), otra de nuestras hipótesis que surge a partir de estos hallazgos es que los pacientes ya llegan tarde a recibir atención médica, al igual por ser un centro de referencia. El tener un mayor número de hombres dentro del grupo que fallecieron se lo atribuimos a que el sexo femenino subjetivamente es más apegado al tratamiento médico y/o a acudir al médico más tempranamente, sin embargo no tenemos este tipo de mediciones en este estudio, otra de las razones es que todos los que presentaron etiología alcohólica (n:15) son hombres de los cuales el 80 % (n:12) fallecieron, lo cual el tener de base este tipo de causa de la enfermedad tiene un impacto desfavorable en estos pacientes, aunque el tamaño de muestra es pequeño para tomar en cuenta el tipo de etiología como un factor pronóstico se muestra una tendencia en esta variable.

Los factores precipitantes descritos en la literatura varían ampliamente según el área geográfica. En la región de Asia y el Pacífico, en la que se basan las directrices de la APASL (Asian Pacific Association for the Study of the Liver), el principal precipitante del ACLF es el VHB[15,55]. En los países europeos, estas etiologías virales se reemplazan principalmente por insultos no virales, como las infecciones bacterianas[56,57], de manera similar a lo que se informó en América

Latina (Brasil y Argentina) y lo que encontramos en nuestra población. A pesar de eso, la mortalidad en nuestra población sigue siendo extremadamente alta.

Recientemente, se ha demostrado en una cohorte europea de 173 pacientes con ACLF, aquellos pacientes que tenían infecciones bacterianas como precipitante tuvieron una mortalidad significativamente mayor a los 30 días (71,6% frente a 33,8%, $p < 0,001$) en comparación con los que no lo tenían. Del mismo modo, el ACLF desencadenado por la infección se ha asociado de forma independiente con un aumento de la mortalidad (OR= 4.28 (1.81-10.11), $p < 0.001$)[58] En nuestra población de ACLF, las infecciones fue el desencadenante en el 47.7% de los pacientes, que como se indicó anteriormente, es un factor pronóstico con un impacto negativo ampliamente reconocido que condiciona un aumento en la cascada inflamatoria y un mayor compromiso hemodinámico y multiorgánico, sin embargo no tiene una prevalencia diferente entre los que tienen peor pronóstico explicando que los niveles de leucocitos no tuvieron asociación independiente con la mortalidad mostrando solo una tendencia a estar más aumentados en los pacientes que fallecieron.

De acuerdo a la prevalencia de fallas orgánicas en nuestra cohorte el órgano más afectado fue el sistema circulatorio (56.8%) incluso entre los grados 2 y 3 de ACLF (48.4% en ACLF 2 y 88.9% en ACLF 3). En comparación, en el estudio CANONIC, el riñón fue el órgano más afectado (55.8%), seguido del hígado (43.6%); Mientras que en América del Norte el cerebro (55.7%) fue el más frecuente.

Un dato interesante es que en nuestros pacientes con ACLF grado 1 solo un paciente presento falla cerebral. Esto comprueba la asociación importante con una mayor tasa de mortalidad en los pacientes con esta falla, ya que el 26.7% de los pacientes que presentaron insuficiencia cerebral murieron, la mayoría de ellos pertenecientes al grupo ACLF grado 3.

Recientemente, Sawhney et al. demostraron que la supervivencia de ACLF disminuye en relación con la presencia de EH (ACLF con EH 35/53, (66%); ACLF sin EH, 16/48 (33%); $p = 0.002$) y el grado de EH, grado 0-1, 16/48 (33%); grado 2, 19/32 (59%); grado 3-4, 16/21 (76%); $p = 0.002$ [59], Córdoba et al. mostraron

resultados similares, y se encontró una asociación adicional con un aumento de la respuesta inflamatoria sistémica en pacientes con ACLF con EH, según lo evaluado por los niveles elevados de PCR (ACLF sin EH, 27 (12 -49 mg / dL); ACLF con EH, 32 (16-60 mg / dL); $p < 0.0001$) [60]. Estos hallazgos difieren a los encontrados en nuestro estudio donde la inflamación sistémica mediante PCR si se encontró más elevada en los pacientes con infección (4.7 vs 7.4, $p = 0.007$) sin embargo no se relacionó con la presencia de EH.

Además, cada vez está más claro que, a medida que aumenta la gravedad de la ACLF, se produce un cambio en la función celular inmunitaria, donde el fenotipo proinflamatorio cambia a un fenotipo antiinflamatorio conocido como síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria (CARS), este concepto de fue propuesto desde 1997 para calificar las consecuencias de los mecanismos de contra regulación iniciados para limitar el proceso inflamatorio excesivo en pacientes con infección (sepsis) o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica no infecciosa (SIRS). Una consecuencia importante de CARS es la modificación del estado inmune que podría favorecer la mayor susceptibilidad de los pacientes de presentar infecciones. Por lo tanto, CARS puede considerarse como una respuesta adaptada con el objetivo de silenciar algunos genes proinflamatorios agudos y mantener la posible expresión de ciertos genes involucrados en el proceso antiinfeccioso[61]. Este mecanismo explica los resultados encontrados en los niveles de PCR más bajos en los pacientes que fallecieron [6.11 (2.4-11.9) vs. 4.99 (2.34-7.28)]; al igual como los resultados obtenidos en la expresión de los niveles de miostatina sérica; siendo en la mayoría de los pacientes estos niveles no detectados entre los rangos de detección del kit de ELISA utilizado encontrándose por debajo de los 1000 pg/ml; la literatura hasta el momento reporta que los pacientes con menor masa muscular presentan mayor expresión en niveles de miostatina sérica comparados con controles sanos y se ha estudiado en diversas patologías como ERC, EPOC (Anexo 16.5), sin embargo en nuestros datos sugieren una respuesta anabólica aguda, presumiblemente para ahorrar masa muscular, similar a lo reportado por Wallner C et al. en población con sufrimiento de quemaduras donde midieron los niveles de miostatina en pacientes que sufrieron quemaduras con una extensión de más del

20% de su cuerpo de manera aguda (primeras 48 horas) y de manera crónica (9-12 meses después) encontrando diferencias significativas en ambas mediciones (1.2 ± 0.8 ng/mL vs. 5.8 ± 1.5 ng/mL) siendo más baja en la fase aguda como mecanismo de compensación esto derivado del gran factor de estrés que una quemadura representa[62]. Sin embargo, hacen falta realizar más estudios donde se comparen pacientes con todo el espectro de la enfermedad hepática incluyendo ACLF.

Los pacientes con ACLF presentan una alta prevalencia de desnutrición medido por AF (90%), por lo cual no representó un factor pronóstico significativo en el análisis estadístico ya que no varía entre los grupos. Es claro el impacto desfavorable que tienen estos pacientes y de la atención que se requiere para tratar la desnutrición en los pacientes con enfermedad hepática compensada, etapa en la cual según la literatura tendrá mayor impacto las intervenciones nutricionales y de ejercicio[63–66]. Actualmente el tratamiento nutricional en el sector de salud se enfoca en los pacientes con CH descompensada o que se encuentran en protocolo de trasplante hepático, desviando la atención de los pacientes compensados lo cual es un área de investigación interesante y que podría ayudar a disminuir las cifras alarmantes de desnutrición en esta población.

La cuestión de si la desnutrición predispone a la inflamación sistémica y el desarrollo de ACLF o la inflamación sistémica causa desnutrición y ACLF está fuera del alcance de este estudio, ya que no se incluyeron pacientes con todo el espectro de la CH y con seguimientos largos, esto debe investigarse en el futuro porque también podría ofrecer enfoques terapéuticos o preventivos.

Los hallazgos encontrados mediante el análisis BIVA se muestran patrones con una disminución tanto de R/H como de Xc/H indicando una sobrecarga de fluidos. A medida que el estado nutricional del paciente se encuentra más deteriorado, los componentes del vector BIA (R, Xc, R/H, Xc/H y AF) disminuyen, lo que indica una migración hacia los patrones de desnutrición y sobrecarga hídrica. Por lo tanto, los pacientes con ACLF tienen un estado nutricional deteriorado (masa muscular disminuida y retención hídrica); los pacientes del grupo que fallecieron tienen mayor sobrehidratación, mostrando que estos pacientes tienen mayor riesgo

de morir si se encuentran en las elipses de sobrehidratación HR=2.70 (1.22-7.91), p=0.004.

Respecto al trasplante hepático en el estudio CANONIC, los pacientes con más de dos fallas orgánicas que recibieron THO tuvieron una tasa de mortalidad del 20% en comparación con más del 80% para los pacientes que no se sometieron al THO[12]. Sin embargo, todavía no se entiende cuándo es el momento óptimo para la evaluación de los pacientes, cuál debería ser la indicación del procedimiento y qué pacientes se beneficiarían más de él[67]. De nuestra población solo 7 recibieron un THO, sin embargo, es importante mencionar que son pacientes ampliamente seleccionados donde es difícil realizar estudios pronósticos con todo el espectro del ACLF debido a lo que implica una cirugía, los costos, órganos disponibles, recursos del hospital, entre otros.

Las limitaciones de nuestro estudio fueron que al realizarse en un centro de tercer nivel considerado de referencia para pacientes con mayor gravedad y con mayor etiología de VHC tengamos un sesgo de selección en nuestra población de estudio. Otra limitación importante es solo tener la evaluación basal de los pacientes y no haber realizado las mediciones de todos los factores pronósticos a lo largo de los 90 días para evaluar los cambios conforme la evolución de los pacientes. Una última limitación es no haber utilizado el estándar de oro para evaluar desnutrición en pacientes con CH y el utilizar un kit de miostatina que no detectara rangos menores a los 1000 pg para manejar esta variable de manera continua.

13. CONCLUSIONES

ACLF es un síndrome dinámico que define a un grupo de pacientes con falla hepática crónica, que mediante un evento agudo desarrollan falla orgánica múltiple, confirmando la alta tasa de mortalidad a corto plazo (72% a 90 días).

Este estudio proporciona un panorama sobre las características clínicas y la epidemiología del síndrome en México, el cual debido a su alta tasa de letalidad y mortalidad se considera un área de investigación importante sobre todo el futuro está enfocado en definir el tratamiento ideal, así como en el entendimiento de la fisiopatología.

Al tener identificados los factores pronósticos asociados a mayor mortalidad a corto plazo como el ser del sexo masculino, tener sobrehidratación o presentar falla renal y/o cerebral se podrá elegir a los pacientes que tendrán un mejor pronóstico para la priorización temprana de la terapia, la atención de apoyo general, la terapia específica de la enfermedad, el manejo de las complicaciones y la derivación oportuna para el trasplante de hígado.

Los niveles elevados de PCR, miostatina sérica y leucocitos no se asociaron con mayor mortalidad en esta cohorte, es necesario realizar más estudios con mayor número de pacientes; medir los niveles de miostatina con rangos de detección mas bajos a los 1000 pg para evaluar el comportamiento de manera continua de esta miocina y evaluar la desnutrición mediante el estándar de oro en CH.

14. REFERENCIAS

1. Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral. A, Juan M, Serrano A. Nutrición hospitalaria : organo oficial de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral. [Internet]. Nutr. Hosp. Jarpyo Editores; 2008
2. García Buey L, González Mateos F, Moreno-Otero R. Cirrosis hepática. Elsevier Doyma; 2012.
3. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. Elsevier; 2014;383:1749–61.
4. Méndez-Sánchez N, Villa AR, Chávez-Tapia NC, Ponciano-Rodríguez G, Almeda-Valdés P, González D, et al. Trends in liver disease prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. *Ann Hepatol Off J Mex Assoc Hepatol*. 2005;4:52–5.
5. Lefton HB, Rosa A, Cohen M. Diagnosis and Epidemiology of Cirrhosis. *Med Clin North Am* [Internet]. Elsevier; 2009 [cited 2018 Feb 25];93:787–99.
6. (INEGI) IN de E y G. Estadísticas de Mortalidad en México [Internet]. 2017 [cited 2017 Feb 25]. Available from: http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2017/muertos2017_Nal.pdf
7. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44:217–31.
8. Papatheodoridis G V., Cholongitas E, Dimitriadou E, Touloumi G, Sevastianos V, Archimandritis AJ. MELD vs Child-Pugh and creatinine-modified Child-Pugh score for predicting survival in patients with decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2005;11:3099–104.
9. EL-Ghannam MT. Performance of Disease-Specific Scoring Models in Intensive Care Patients with Severe Liver Diseases. *J Clin Diagnostic Res* [Internet]. 2017;11.
10. Cheng XP, Zhao J, Chen Y, Meng FK, Xu B, Yu HW, et al. Comparison of the ability of the PDD-ICG clearance test, CTP, MELD, and MELD-Na to predict short-term and medium-term mortality in patients with decompensated hepatitis B cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28:444–8.
11. Peng Y, Qi X, Dai J, Li H, Guo X. Child-Pugh versus MELD score for predicting the in-hospital mortality of acute upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis. *Int J Clin Exp Med* [Internet]. 2015;8:751–7.
12. 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.e9.
13. Ohnishi H, Sugihara J, Moriwaki H MY. Acute-on-chronic liver failure. *Ryoikibetsu Shokogun Shirizu*. 1995;7:217–219.
14. Arroyo V, Moreau R, Jalan R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *J. Hepatol*. 2015. p. S131–S143.
15. Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, Amarapurkar D, Bihari C, Chan AC, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepatol Int*. 2014;8:453–71.

16. 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.
17. Grønbaek H, Rødgaard-Hansen S, Aagaard NK, Arroyo V, Moestrup SK, Garcia E, et al. Macrophage activation markers predict mortality in patients with liver cirrhosis without or with acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol. European Association for the Study of the Liver*; 2016;64:813–22.
18. Solà E, Fernandez J, Ginès P. Acute-on-Chronic Liver Failure: The Role of Precipitating Illness. *Semin Liver Dis*. 2016;36.
19. Hoque R, Farooq A, Mehal WZ. Sterile inflammation in the liver and pancreas. *J Gastroenterol Hepatol. Elsevier Inc.*; 2013;28:61–7.
20. Gustot T, Fernandez J, Garcia E, Morando F, Caraceni P, Alessandria C, et al. Clinical Course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology*. 2015;62:243–52.
21. Lai W, Murphy N. Management of acute liver failure. *Contin Educ Anaesthesia, Crit Care Pain*. 2004;4:40–3.
22. Li H, Chen HS-H, Nyberg SL. Extracorporeal Liver Support and Liver Transplant for Patients with Acute-on-Chronic Liver Failure. *Semin Liver Dis*. 2016;36:153–60.
23. Artru F, Louvet A, Ruiz I, Levesque E, Labreuche J, Ursic-Bedoya J, et al. Liver transplantation in the most severely ill cirrhotic patients: A multicenter study in acute-on-chronic liver failure grade 3. *J Hepatol. European Association for the Study of the Liver*; 2017;67:708–15.
24. Bajaj JS, O’Leary JG, Reddy KR, Wong F, Biggins SW, Patton H, et al. Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures. *Hepatology*. 2014;60:250–6.
25. Montano-Loza AJ. Clinical relevance of sarcopenia in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20:8061–71.
26. Maharshi S, Sharma BC, Srivastava S. Malnutrition in cirrhosis increases morbidity and mortality. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30:1507–13.
27. Dasarathy J, McCullough AJ, Dasarathy S. Sarcopenia in Alcoholic Liver Disease: Clinical and Molecular Advances. *Alcohol Clin Exp Res.* 2017 [cited 2019 Sep 4];41:1419–31.
28. Dasarathy S. Myostatin and beyond in cirrhosis: all roads lead to sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle. Wiley-Blackwell*; 2017 ;8:864–9.
29. Sun Q-FF, Ding J-GG, Xu D-ZZ, Chen Y-PP, Hong L, Ye Z-YY, et al. Prediction of the prognosis of patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure using the model for end-stage liver disease scoring system and a novel logistic regression model. *J Viral Hepat*. 2009;16:464–70.
30. Katoonizadeh A, Laleman W, Verslype C, Wilmer A, Maleux G, Roskams T, et al. Early features of acute-on-chronic alcoholic liver failure: A prospective cohort study. *Gut*. 2010;59:1561–9.
31. Sun L-J, Yu J-W, Zhao Y-H, Kang P, Li S-C. Influential factors of prognosis in lamivudine treatment for patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:583–90.

32. Karvellas CJ, Pink F, McPhail M, Austin M, Auzinger G, Bernal W, et al. Bacteremia, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Modified End Stage Liver Disease are independent predictors of mortality in critically ill nontransplanted patients with acute on chronic liver failure. *Crit Care Med*. 2010;38:121–6.
33. Rastogi A, Kumar A, Sakhuja P, Bihari C, Gondal R, Hissar S, et al. Liver histology as predictor of outcome in patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF). *Virchows Arch*. 2011;459:121–7.
34. Huang K. Survival and prognostic factors in hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol*. 2011;17:3448.
35. Garg H, Kumar A, Garg V, Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Clinical profile and predictors of mortality in patients of acute-on-chronic liver failure. *Dig Liver Dis*. Elsevier; 2012;44:166–71.
36. Zheng MH, Shi KQ, Lin XF, Xiao DD, Chen LL, Liu WY, et al. A model to predict 3-month mortality risk of acute-on-chronic hepatitis B liver failure using artificial neural network. *J Viral Hepat*. 2013;20:248–55.
37. Mani I, Alexopoulou A, Vasilieva L, Hadziyannis E, Agiasotelli D, Bei M, et al. Human beta-defensin-1 is a highly predictive marker of mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *Liver Int*. 2018;0–3.
38. Egerman MA, Glass DJ. Signaling pathways controlling skeletal muscle mass. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2014;49:59–68.
39. McPherron AC, Lawler AM, Lee S-J. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF- β superfamily member. *Nature*. 1997. p. 83–90.
40. Elkina Y, von Haehling S, Anker SD, Springer J. The role of myostatin in muscle wasting: An overview. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2011;2:143–51.
41. García PS, Cabbabe A, Kambadur R, Nicholas G, Csete M. Elevated Myostatin Levels in Patients with Liver Disease: A Potential Contributor to Skeletal Muscle Wasting. *Anesth Analg*. 2010;111:707–9.
42. Davuluri G, Krokowski D, Guan B, Kumar A, Singh D, Hatzoglou M, et al. HHS Public Access. 2017;65:929–37.
43. Cleasby ME, Jamieson PM, Atherton PJ. Insulin resistance and sarcopenia: Mechanistic links between common co-morbidities. *J Endocrinol*. 2016;229:R67–81.
44. Sharma M, McFarlane C, Kambadur R, Kukreti H, Bonala S, Srinivasan S. Myostatin: Expanding horizons. *IUBMB Life*. 2015;67:589–600.
45. Rinnov AR, Plomgaard P, Pedersen BK, Gluud LL. Impaired follistatin secretion in cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:3395–400.
46. Nishikawa H, Enomoto H, Ishii A, Iwata Y, Miyamoto Y, Ishii N, et al. Elevated serum myostatin level is associated with worse survival in patients with liver cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8:915–25.
47. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2009 ;76:422–7.

48. Samoni S, Vigo V, Bonilla Reséndiz LI, Villa G, De Rosa S, Nalesso F, et al. Impact of hyperhydration on the mortality risk in critically ill patients admitted in intensive care units: comparison between bioelectrical impedance vector analysis and cumulative fluid balance recording. *Crit Care*. 2016 ;20:95.
49. Vaara ST, Korhonen A-M, Kaukonen K-M, Nisula S, Inkinen O, Hoppu S, et al. Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study. *Crit Care*. 2012;16:R197.
50. Josep Argimon Pallas JJV. *Métodos de investigación clínica y epidemiológica*. 3ra Ed. Madrid, España: Elsevier; 2004.
51. Ronsoni MF, Bazzo ML, Narciso-schiavon L, Schiavon LL. Single-centre validation of the EASL-CLIF Consortium definition of acute-on-chronic liver failure and CLIF-SOFA for prediction of mortality in cirrhosis. *Liver Int*. 2014;1–8.
52. Dominguez C, Romero E, Graciano J, Fernandez JL, Viola L. Prevalence and risk factors of acute-on-chronic liver failure in a single center from Argentina. *World J Hepatol*. 2016;8:1529–34.
53. Wu J, Li Y-Y, Hu J-H, Jia L, Shi M, Meng F-P, et al. Differential characteristics and prognosis of patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure defined by European Association for the Study of the Liver - Chronic Liver Failure criteria. *Hepatol Res*. 2018;48:153–64.
54. Hernaez R, Kramer JR, Liu Y, Tansel A, Natarajan Y, Hussain KB, et al. Prevalence and short-term mortality of acute-on-chronic liver failure: A national cohort study from the USA. *J Hepatol*. 2019;70:639–47.
55. Choudhury A, Jindal A, Maiwall R, Sharma MK, Sharma BC, Pamecha V, et al. Liver failure determines the outcome in patients of acute-on-chronic liver failure (ACLF): comparison of APASL ACLF research consortium (AARC) and CLIF-SOFA models¹. Choudhury, A. et al. Liver failure determines the outcome in patients of acute-on-chronic. *Hepatol Int*. 2017;11.
56. Jalan R, Gines P. Defining Acute-on-Chronic Liver Failure: Will East and West Ever Meet? *YGAST*. 144:1337–9.
57. Singh H, Pai CG. Defining acute-on-chronic liver failure: East, West or Middle ground? *World J Hepatol*. 2015;7:2571–7.
58. Mücke MM, Romyantseva T, Mücke VT, Schwarzkopf K, Joshi S, Kempf VAJ, et al. Bacterial infection-triggered acute-on-chronic liver failure is associated with increased mortality. *Liver Int*. 2018;38:645–53.
59. Sawhney R, Holland-Fischer P, Rosselli M, Mookerjee RP, Agarwal B, Jalan R. Role of ammonia, inflammation, and cerebral oxygenation in brain dysfunction of acute-on-chronic liver failure patients. *Liver Transplant*. 2016;22:732–42.
60. Cordoba J, Ventura-Cots M, Simón-Talero M, Amorós À, Pavesi M, Vilstrup H, et al. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol*. 2014;60:275–81.
61. Adib-Conquy M, Cavaillon J-M. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost*. 2009;101:36–47.
62. Wallner C, Wagner JM, Dittfeld S, Drysch M, Lehnhardt M, Behr B. Myostatin Serum

Concentration as an Indicator For Deviated Muscle Metabolism In Severe Burn Injuries. *Scand J Surg*. SAGE PublicationsSage UK: London, England; 2018;145749691881223.

63. Macías-Rodríguez RU, Ilarraza-Lomelí H, Ruiz-Margáin A, Ponce-de-León-Rosales S, Vargas-Vorácková F, García-Flores O, et al. Changes in Hepatic Venous Pressure Gradient Induced by Physical Exercise in Cirrhosis: Results of a Pilot Randomized Open Clinical Trial. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7:e180.

64. Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU, Ríos-Torres SL, Román-Calleja BM, Méndez-Guerrero O, Rodríguez-Córdova P, et al. Effect of a high-protein, high-fiber diet plus supplementation with branched-chain amino acids on the nutritional status of patients with cirrhosis. *Rev Gastroenterol Mex*. 2016;

65. Berzigotti A, Albillos A, Villanueva C, Genescá J, Ardevol A, Augustín S, et al. Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: The SportDiet study. *Hepatology*. John Wiley & Sons, Ltd; 2017;65:1293–305.

66. Román E, García-Galcerán C, Torrades T, Herrera S, Marín A, Doñate M, et al. Effects of an Exercise Programme on Functional Capacity, Body Composition and Risk of Falls in Patients with Cirrhosis: A Randomized Clinical Trial. Wong V, editor. *PLoS One*. Public Library of Science; 2016;11:e0151652.

67. Bahirwani R, Shaked O, Bewtra M, Forde K, Reddy KR. Acute-on-Chronic Liver Failure Before Liver Transplantation: Impact on Posttransplant Outcomes. *Transplantation*. 2011 ;92:952–7.

68. Torre Delgadillo A, Cisneros Garza LE, Méndez Sánchez N, Jacobo Karam JS, Duarte Rojo A, Solís Galindo F. Revista de gastroenterología de México. *Rev. Gastroenterol. México*. Asociación Mexicana de Gastroenterología; 1997 .

69. Koyun D, Nergizoglu G, Kir KM. Evaluation of the relationship between muscle mass and serum myostatin levels in chronic hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2018;29:809–15.

70. Ju C-R, Chen R-C. Serum myostatin levels and skeletal muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2012;106:102–8.

71. Fernlund E, Gyllenhammar T, Jablonowski R, Carlsson M, Larsson A, Ärnlov J, et al. Serum Biomarkers of Myocardial Remodeling and Coronary Dysfunction in Early Stages of Hypertrophic Cardiomyopathy in the Young. *Pediatr Cardiol*. 2017;38:853–63.

15. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	AGO-DIC 2017	ENE-JUN 2018	JUL-DIC 2018	ENE-JUL 2019
Revisión bibliográfica y elaboración del protocolo de investigación	✓			
Evaluación y aprobación del protocolo por el comité de ética e investigación INCMNSZ	✓			
Organización logística del estudio	✓			
Creación de material de recolección de datos	✓			
Reclutamiento de pacientes		✓	✓	✓
Evaluación de pacientes		✓	✓	
Recolección de datos		✓	✓	
Análisis de miostatina				✓
Análisis e interpretación de resultados				✓
Productos derivados del proyecto				✓
Elaboración de tesis para obtención de grado				✓

16. ANEXOS

16.1 Hoja de recolección de datos



EVALUACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA HOSPITALIZADOS

Nombre:		Registro:		Fecha:
Fecha y Causa Ingreso:		Egreso	Resuelto	Trasplante
Precipitante:		Defunción	Fecha	Fecha:
Tiempo de estancia hospitalaria		Tiempo de seguimiento		Folio
Causa				

Etiología:
Medicamentos:
Antibióticos
Vasopresores
Otros

EVALUACIÓN NUTRICIONAL	
Peso	
Talla	
Edad	
IMC	
CB	P
CMB	P
PCT	P
C. Pantorrilla	
C. Muslo	
R	R/H
Xc	Xc/h
Ángulo de fase	
Dx. nutricional	

VENTILACIÓN MECÁNICA BASAL	
FID2	
SAT O2	
PAS	
PAD	
PAM	
PaO2	
FR	
FC	
SOPORTE VENTILATORIO	
Invasivo	No invasivo
Motivo intubación	

COMPLICACIONES							
WEST HAVEN			EDEMA		ICTERICIA		
Ausente	Grado I	Grado II	Grado III	Ausente	Presente	Ausente	Presente
ENCEFALOPATÍA				CHC		SÍNDROME HEPATORRENAL	
Ausente	Leve	Moderada	Severa	Ausente	Presente	Ausente	Presente
ASCITIS			PII		SANGRADO VARIctal		
Ausente	Leve	Moderada	Severa	Ausente	Presente	Ausente	Presente
CHOQUE				Reemplazo Renal		SI	NO
Séptico	Hipovolemico	Cardiogénico	Mixto	Tipo:			

CHILD	
Ascitis	
EH	
Albúmina	
BT	
INR	
Total	[] []

MELD	
Creatinina	
BT	
INR	
Total	
MELD Na	

FUNCIÓN HEPÁTICA	Fecha:
BT	
BD	
BI	
ALT	
AST	
FA	
Proteínas	
Albúmina	
Globulinas	

CITOLOGÍA HEMÁTICA	Fecha:
Leucocitos	
Eritrocitos	
Hemoglobina	
Hematocrito	
Plaquetas	
Linfocitos	

COAGULACIÓN	Fecha:
TP paciente	
TP testigo	
INR	
TTP paciente	
TTP testigo	

ELECTROLITOS	Fecha:
Sodio	
Potasio	
Cloro	
CO2	

QUÍMICA SANGUÍNEA	Fecha:
Glucosa	
Nitrógeno ureico	
Urea	
Creatinina	
Ácido úrico	

OTROS	Fecha:
PCR	
VSG	
BNP	
Lactato	
PH	

CLIF – ACLF
CLIF - SOFA
CLIF - AD

ESCALA GLASLOW:		
BALANCE HÍDRICO		
Ingresos	Egresos	Acumulado

16.2 Consentimiento informado



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:

Evaluación de los factores pronóstico asociados a la mortalidad a 90 días en pacientes hospitalizados con Falla Hepática Aguda sobre Crónica (ACLF)” Noviembre del 2017, versión 1

Investigador principal: Dr. Aldo Torre Delgadillo

Dirección del investigador: Departamento de Gastroenterología, INCMNSZ. Vasco de Quiroga 15, Col. Sección XVI, Tlalpan, México D.F. C.P. 14000

Teléfono de contacto del investigador: 54870900 ext. 2711 y 6971023689 (emergencias).

Investigadores participantes: LN. Inés Osvely Méndez Guerrero

Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación:

INTRODUCCIÓN:

Este documento es una invitación a participar en un estudio de investigación del Instituto. Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento; pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

Procedimiento para dar su consentimiento. Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar o no como sujeto de investigación en este proyecto. El investigador le debe explicar ampliamente los beneficios y riesgos del proyecto sin ningún tipo de presión y **usted tendrá todo el tiempo que requiera para pensar, solo o con quien usted decida consultarlo, antes de decidir si acepta participar**. Cualquiera que sea su decisión no tendrá efecto alguno sobre su atención médica en el Instituto.

Con el fin de tomar una decisión verdaderamente informada sobre si acepta participar o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los posibles riesgos y beneficios a su salud al participar. Este documento le dará información detallada acerca del estudio de investigación, la cual podrá comentar quien usted quiera, por ejemplo, un familiar, su médico tratante, el investigador principal de este estudio o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final, una vez leída y entendida esta información, se le invitará a que forme parte del proyecto y si usted acepta, sin ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la Declaración de Helsinki, y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Al final de la explicación, usted deberá entender los puntos siguientes:

- I. La justificación y los objetivos de la investigación.
- II. Los procedimientos que se utilizarán y su propósito, incluyendo la identificación de qué son procedimientos experimentales.
- III. Los riesgos o molestias previstos.
- IV. Los beneficios que se pueden observar.
- V. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para usted
- VI. Garantía para recibir respuestas a las preguntas y aclarar cualquier duda sobre los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento de la materia.
- VII. La libertad que tiene de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se afecte su atención y el tratamiento en el Instituto.
- VIII. La seguridad de que no se le va a identificar de forma particular y que se mantendrá la confidencialidad de la información relativa a su privacidad.
- IX. El compromiso del investigador de proporcionarle la información actualizada que pueda ser obtenida durante el estudio, aunque esto pudiera afectar a su disposición para continuar con su participación.
- X. La disponibilidad del tratamiento médico y compensación a que legalmente tiene derecho, en el caso de que ocurran daños causados directamente por la investigación.

Puede solicitar más tiempo o llevar a casa este formulario antes de tomar una decisión final en los días futuros.

INVITACION A PARTICIPAR COMO SUJETO DE INVESTIGACION Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Estimado(a) Sr(a).

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), a través del grupo de investigación, le invitan a participar como sujeto de investigación en este estudio que tiene como objetivo: **Evaluar los factores pronóstico (miostatina, IL-6, IL-1, proteína C reactiva, estado de nutrición y tipo de falla orgánica) asociados al curso clínico de la falla hepática aguda sobre crónica.**

La duración total del estudio es: Sera en un tiempo máximo a 7 días si se encuentra hospitalizado en este instituto.

Su participación en el estudio tendrá una duración de 20 minutos al día, durante un máximo de 7 días durante su hospitalización.

El número aproximado de participantes será: 99 pacientes

Usted fue invitado al estudio debido a que tiene las siguientes características: Padece de Cirrosis hepática, cumple con las características necesarias para participar en este estudio y se encuentra hospitalizado en la unidad de servicios especializados de este instituto debido a una descompensación aguda (sangrado tubo digestivo, encefalopatía hepática, ascitis, infecciones, entre otras).

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

El tratamiento que será evaluado es (o en su caso las maniobras del estudio a realizar):

-Análisis de impedancia bioeléctrica: Consiste en colocar 4 electrodos por los cuales se hace pasar una corriente alterna para obtener resultados de composición corporal, no se percibe y no tiene ninguna consecuencia, la prueba dura alrededor de 3 minutos, no es invasiva.

-Medición de circunferencia de brazo: Se realiza midiendo el brazo no dominante con una cinta métrica, midiendo la circunferencia a la mitad del brazo.

-Medición del pliegue tricipital: Se realiza la toma de un pliegue de piel justo en la parte de atrás de la mitad del brazo.

-Toma de muestras de sangre: Se tomarán 2 tubos de sangre de 4 ml cada uno de manera basal (1 vez).

Las intervenciones experimentales propuestas son analizar diferentes analitos en la sangre obtenida (miostatina, interleucina 1, interleucina 6 y proteína C reactiva (PCR).

Las intervenciones incluidas en el estudio que son parte de su tratamiento habitual (estándar) requerido para su condición son: los medicamentos que Usted debe tomar como parte de su enfermedad y que han sido prescritos previamente por su médico responsable. Las responsabilidades de los participantes incluyen: (No aplica).

RIESGOS E INCONVENIENTES

El Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, señala que la obtención de muestras biológicas representa un riesgo mínimo dentro de la investigación. Los riesgos de la toma de muestra sanguínea son: posibilidad de sangrado ligero o moretón en el sitio de la punción, mareo o sensación de desmayo y rara mente puede producirse punción arterial. El personal que extraerá la muestra sanguínea está entrenado para ello, lo que minimizará los riesgos de complicaciones.

No existe riesgo de ningún tipo al realizar impedancia bioeléctrica (consiste en colocar 4 electrodos

por los cuales se hace pasar una corriente alterna para obtener resultados de composición corporal,

no se percibe y no tiene ninguna consecuencia).

Los datos acerca de su identidad y su información médica no serán revelados en ningún momento como lo estipula la ley, por tanto, en la recolección de datos clínicos usted no enfrenta riesgos mayores a los relativos a la protección de la confidencialidad la cual será protegida mediante la codificación de las muestras y de su información.

BENEFICIOS POTENCIALES

Este estudio no está diseñado para beneficiarle directamente. Sin embargo, el conocer los factores pronósticos asociados al curso clínico, podría permitir desarrollar nuevos blancos terapéuticos y con ello se podrá brindar un tratamiento más personalizado de esta enfermedad. Además, gracias a la participación altruista, la comunidad se puede beneficiar significativamente al encontrar nuevas formas de atender esta complicación médica.

CONSIDERACIONES ECONÓMICAS

No se cobrará ninguna tarifa por participar en el estudio ni se le hará pago alguno. Por ser parte de la atención médica requerida para su padecimiento, fuera de este estudio, los costos causados por los siguientes rubros serán cubiertos por usted: gastos de hospitalización y estudios que sean indicados por su equipo médico de la unidad especializada de este instituto.

COMPENSACION

Si llegara a presentarse alguna complicación como resultado directo de su participación en este estudio, por parte del protocolo se le proporcionara el tratamiento inmediato y se referirá, si lo amerita, al especialista médico que requiera.

ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN:

Su participación es voluntaria. Por lo que usted puede elegir no participar en el estudio. En caso de decidir no participar, usted seguirá recibiendo el tratamiento o manejo habitual (estándar) para su enfermedad

POSIBLES PRODUCTOS COMERCIALES DERIVABLES DEL ESTUDIO:

Los resultados o materiales obtenidos en el estudio serán propiedad del INCMNSZ. Si un producto comercial es desarrollado como resultado del estudio, tal insumo será propiedad del Instituto o quienes ellos designen. En tal caso, usted no recibirá un beneficio financiero por el mismo.

ACCIONES A SEGUIR DESPUÉS DEL TÉRMINO DEL ESTUDIO:

Usted puede solicitar los resultados de sus exámenes clínicos y de las conclusiones del estudio al Dr. Aldo Torre Delgadillo, médico adscrito del INCMNSZ (tel 54870900 ext 2711). La investigación es un proceso largo y complejo. El obtener los resultados finales del proyecto puede tomar varios meses.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO:

Recuerde que su participación es VOLUNTARIA. Si usted decide no participar, tanto su relación habitual con el INCMNSZ como su derecho para recibir atención médica o cualquier servicio al que tenga derecho no se verán afectados. Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en el INCMNSZ. Se le informará a tiempo si se obtiene nueva información que pueda afectar su decisión para continuar en el estudio.

El investigador del estudio puede excluirlo del estudio si lo dan de alta rápidamente y no cumple con al menos dos evaluaciones.

Los procedimientos que serán necesarios si usted termina su participación en el estudio son notificar al investigador principal las razones que tiene para no seguir con las evaluaciones.

CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN

Su nombre no será usado en ninguno de los reportes públicos del estudio. Las muestras biológicas obtenidas no contendrán ninguna información personal y serán codificadas con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Por disposición legal, las muestras biológicas, incluyendo la sangre, son catalogadas como residuos peligrosos biológico-infecciosos y por esta razón durante el curso de la investigación su muestra no podrá serle devuelta. Es posible que sus muestras biológicas, así como su información médica y/o genética, puedan ser usadas para otros proyectos de investigación análogos relacionados con la enfermedad en estudio. No podrán ser usados para estudios de investigación que estén relacionados con condiciones distintas a las estudiadas en este proyecto, y estos estudios deberán ser sometidos a aprobación por un Comité de Ética.

Sus muestras podrán ser almacenadas por los investigadores hasta por 10 años.

Los códigos que identifican su muestra estarán sólo disponibles a los investigadores titulares, quienes están obligados por Ley a no divulgar su identidad. Estos códigos serán guardados en un archivero con llave. Sólo los investigadores tendrán acceso a ellos. El personal del estudio (monitores o auditores) podrá tener acceso a la información de los participantes.

Si bien existe la posibilidad de que su privacidad sea afectada como resultado de su participación en el estudio, su confidencialidad será protegida como lo marca la ley, asignando códigos a su información. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

- Si es necesario para proteger sus derechos y bienestar (por ejemplo, si ha sufrido una lesión y requiere tratamiento de emergencia); o
- Es solicitado por la ley.

Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su material biológico y de su información. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre. Si así lo desea, usted deberá contactar al Dr Aldo

Torre Delgadillo y expresar su decisión por escrito.

El Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ aprobó la realización de este estudio. Dicho comité es quien revisa, aprueba y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Instituto. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con el Comité de Ética en Investigación para decidir la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Además, le solicitamos que nos autorice contactarlo, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser relevante para el desarrollo de este proyecto.

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos.

Si usted lo solicita su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio.

Cuando los resultados afectan directamente la seguridad o la atención médica de los participantes el patrocinador o el investigador responsable deberán comunicar los resultados de los estudios de investigación a los participantes.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:

En caso de que usted sufra un daño relacionado al estudio, por favor póngase en contacto con el Dr. Aldo Torre Delgadillo en el INCMNSZ (teléfono: 54870900 ext 2711).

Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto con LN. Inés Osvely Méndez Guerrero en el INCMNSZ (teléfono: 54870900 ext 2711).

Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el presidente del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ Dr. Arturo Galindo Fraga (teléfono: 54870900 ext. 6101).

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:

Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.

Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mis muestras biológicas (sangre) para ser utilizadas en este estudio. Así mismo, mi información médica podrá ser utilizada con los mismos fines.

Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere coleccionar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud. Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

Por favor responda las siguientes preguntas:

	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
a. ¿Ha leído y entendido el formato de consentimiento informado, en su lengua materna?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma tenga derecho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. ¿Autoriza se dé acceso a sus registros médicos para este estudio de investigación y para propósitos regulatorios a representantes, los auditores, oficinas regulatorias del estudio, otras agencias gubernamentales de la salud en México y posiblemente otras agencias gubernamentales de la salud en otros países en donde se pueda considerar al fármaco en estudio para la aprobación de su comercialización?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como sujeto en un estudio de investigación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. ¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que usted no siguió los requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio considera que médicamente su retiro es en su mejor interés?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
k. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento para sus registros personales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Declaración del paciente

Yo, _____ declaro que es mi decisión participar como sujeto de investigación clínica en el estudio. Mi participación es voluntaria.

Se me ha informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) y no sufriré perjuicio en mi atención médica ni en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en este estudio. También puedo obtener los resultados de mis exámenes clínicos si así los solicito.

Si tengo preguntas sobre el estudio, puedo ponerme en contacto con el Dr Aldo Torre Delgadillo/ LN. Inés Osvely Méndez Guerrero

He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

Tengo claro que en caso de tener preguntas sobre mis derechos como sujeto de investigación clínica en este estudio, problemas, preocupaciones o dudas, y deseo obtener información adicional, o bien, hacer comentarios sobre el desarrollo del estudio, tengo la libertad de hablar con el presidente del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ Dr. Arturo Galindo Fraga tel: 54870900. ext. 6101).

Nombre del / de la Participante

Firma del / de la Participante

Fecha

Coloque la huella digital del participante sobre esta línea si no sabe escribir

Nombre del representante legal (si aplica)

Firma del representante legal

Fecha

Nombre del Investigador
que explicó el documento

Firma del Investigador

Fecha

Nombre del Testigo 1

Firma del Testigo 1

Fecha Relación con el participante:

Dirección: _____

-

Nombre del Testigo 2

Firma del Testigo 2

Fecha

Relación con el participante:

Dirección: _____

-

Lugar y Fecha:

(El presente documento es original y consta de 8 páginas)

16.3 Criterios West Haven

Grado	Descripción	Criterios operacionales
Mínimo	Alteraciones psicométricas o neuropsicológicas de pruebas que exploran la velocidad psicomotora / funciones ejecutivas o alteraciones neurofisiológicas sin evidencia clínica de cambio mental	Resultados anormales de pruebas psicométricas o neuropsicológicas establecidas sin manifestaciones clínicas
Grado I	<ul style="list-style-type: none"> • Euforia o ansiedad. • Menor capacidad de atención • Deterioro de la suma o resta. • Ritmo de sueño alterado • Falta de conciencia trivial 	A pesar de estar orientado en el tiempo y el espacio, el paciente parece tener algún deterioro cognitivo / conductual con respecto a su estándar en el examen clínico o a los cuidadores.
Grado II	<ul style="list-style-type: none"> • Letargo o apatía • Desorientación respecto al tiempo • Cambio de personalidad evidente • Comportamiento inapropiado • Dispraxia • Asterixis 	Desorientado con respecto al tiempo (al menos tres de los siguientes son incorrectos: día del mes, día de la semana, mes, estación o año) ± los otros síntomas mencionados
Grado III	<ul style="list-style-type: none"> • Somnolencia o semiestupor. • Responde a los estímulos • Confundido • Desorientación bruta • Comportamiento extraño 	Desorientado también con respecto al espacio (al menos tres de los siguientes informes mostrados incorrectamente: país, estado [o región], ciudad o lugar) ± los otros síntomas mencionados
Grado IV	<ul style="list-style-type: none"> • Coma 	No responde incluso a estímulos dolorosos

Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la encefalopatía hepática[68]

16.4 Comparación de características generales entre los pacientes con ACLF que cumplían criterios de inclusión y no se incluyeron al análisis final respecto los incluidos

Variable	Total (n:88)	No incluidos (n:42)	Valor p
Edad (años)	55 (45.5-63.5)	58 (47-65)	0.87
Sexo masculino – n,(%)	41 (47%)	22 (52%)	0.21
Etiología – n, (%)			0.09
VHC	18 (20.5%)	13 (30.95 %)	
OH	15 (17%)	9 (21.42%)	
CBP	16 (18.2%)	5 (11.9%)	
HAI	12 (13.63%)	3 (7.14%)	
EHNA	9 (10.2%)	7 (16.66%)	
Criptogénica	13 (14.8%)	4 (9.52%)	
Otras	5 (5.68%)	1 (2.38%)	
Child-Pugh – n, (%)			0.16
B	9 (10.2%)	7 (16.6%)	
C	79 (89.8%)	35 (83.3%)	
MELD	27 ± 8	30 ± 5	0.47
Grado ACLF			0.39
Grado 1	21 (23.9%)	8 (19%)	
Grado 2	31 (35.2%)	15 (36%)	
Grado 3	36 (40.9%)	19 (45%)	

Los datos son presentados en media ± DE o mediana (p25-p75). Variables categóricas se presentan en frecuencias y porcentajes. Abreviaturas. HAI (Hepatitis autoimmune), CBP (Colangitis biliar primaria), EHNA (Esteatohepatitis no alcohólica), MELD (Model for End-stage Liver Disease), ACLF (Acute on chronic liver failure)

16.5 Niveles de miostatina sérica en diferentes patologías

Autor	Población	Niveles de miostatina
Paul S. García et al, 2010[41]	Pacientes con enfermedad hepática (n:36) vs controles sanos (n:6)	0,53 ± 0,11 vs 0,13 ± 0,03 µg/ml (p:0,002)
Nishikawa H et al, 2017[46]	Pacientes con cirrosis hepática compensada y descompensada (n:198)	CH hombres (n:108): 3419.6 pg / mL (578.4-12897.7 pg / mL), CH mujeres (n:90): 2662.4 pg / mL (710.4-8782.0 pg / mL) CHILD A: 2726.0 pg / mL (578.4-12667.2 pg / mL), CHILD B, C: 3615.2 pg / mL (663.3-12897.7 pg / mL)
Koyun D et al, 2018[69]	Pacientes sometidos a hemodiálisis (n:140) vs controles sanos (n:40)	40.1 ± 8.3 vs 2.5 ± 2.4 ng/mL, (p<0.001)
Chun-Rong Ju et al, 2012[70]	Pacientes con EPOC (n:70) vs controles sanos (n:60)	11.85 ± 4.01 ng/ml vs 7.46 ± 2.21 ng/ml (p < 0.01)
Fernlund E et al, 2017[71]	Pacientes con miocardiopatía hipertrófica (HCM) (n:23), con riesgo de HCM (n:16), atletas (n:14), sanos (n:66)	HSM: 3390 ± 294 pg / mL Riesgo de HSM: 2062 ± 174 Atletas: 3748 ± 511 Sanos: 3274 ± 179
Wallner C et al, 2018[62]	Pacientes con quemaduras en fase aguda (n:15), crónico (n:13) y controles sanos (n:14)	Control: 3.5 ± 1.8 ng/mL Agudo: 1.2 ± 0.8 ng/mL Crónico: 5.8 ± 1.5 ng/mL

17. Productos del proyecto

17.1 Artículo original

Title: Fibroblast Growth Factor 21 is an Early Predictor of Acute-on-Chronic Liver Failure in Critically Ill Cirrhotic Patients.

Short title: FGF21 predicts ACLF development

Astrid Ruiz-Margáin^{1*}, Alessandra Pohlmann^{2*}, Patrick Ryan^{2*}, Robert Schierwagen², Luis A. Chi-Cervera¹, Christian Jansen², Osvely Mendez-Guerrero¹, Nayelli C. Flores-García¹, Jennifer Lehmann², Aldo Torre¹, Ricardo Ulises Macías-Rodríguez^{1#}, Jonel Trebicka^{2,3,4,5#} 

¹ Department of Gastroenterology, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México City, México

² Department of Internal Medicine I, University of Bonn, Bonn, Germany

³ European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure, Barcelona, Spain

⁴ Faculty of Health Sciences, University of Southern Denmark, Odense, Denmark

⁵ Institute for Bioengineering of Catalonia, Barcelona, Spain

* and # contributed equally to this work.

Grant support: Jonel Trebicka was supported by grants from Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB TRR57), European Union's Horizon 2020 research and innovation programme (No 668031) and Cellex Foundation. Ricardo Macías-Rodríguez was supported by Patronato del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (Patronato INCMNSZ) and Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología/ Universidad Nacional Autónoma de México (CONACYT/UNAM), Mexico City, Mexico. Astrid Ruiz-Margáin was supported by Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), Mexico City, Mexico. The funders had no influence on study design, data collection and analysis, decision to publish or preparation of the manuscript.

17.2 Artículo original

Brain and circulatory failure are associated with high mortality in Acute on Chronic Liver Failure patients

Méndez-Guerrero O¹, Calle-Rodas DA¹, Cervantes-Alvarez E¹, Alatorre-Arenas E¹, Pérez-Escobar J¹, Navarro-Alvarez N^{1,2,3,4}, Torre A¹

¹Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Hepatology and Liver Transplantation Unit, Gastroenterology department, Mexico city, Mexico

²Universidad Panamericana School of Medicine, Campus México, Mexico city

³PECEM, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico city, Mexico

⁴Center for Transplantation Sciences, Department of Surgery, Massachusetts General Hospital, Harvard medical School, Boston, MA

⁵Department of Surgery, Anschutz Medical Center, Denver, CO

Short title: ACLF mortality in México

Corresponding Author:

Aldo Torre MD.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Vasco de Quiroga #15, Tlalpan

Telephone: (55) 5487 0900 ext:2711

Email: detoal@yahoo.com

Conflicts of interest: none of the authors declared conflicts of interest.

17.3 Trabajo libre oral



La Asociación Mexicana de Hepatología A. C.
otorga la presente



CONSTANCIA

á

PRIMER AUTOR: INÉS OSVELY MÉNDEZ GUERRERO

AUTORES: MÉNDEZ-GUERRERO O.1, GUERRA-CENICEROS Y.1, TORRE A.1

CON EL TEMA: ASOCIACIÓN ENTRE EL ESTADO NUTRICIONAL Y PRONÓSTICO DE PACIENTES
CON FALLA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA (ACLF), CIRROSIS

POR SU PARTICIPACIÓN EN LA PRESENTACIÓN DE LOS TRABAJOS LIBRES EN LA MODALIDAD
ORAL

XIV

CONGRESO NACIONAL DE
HEPATOLOGIA
PUERTO VALLARTA, JALISCO

19 AL 22 DE JUNIO
2019



Dra. Graciela Elia Castro Narro
Presidente

Dra. Eira Cerda Reyes
Directora del Congreso

Dr. José Antonio Velarde Ruiz-Velasco
Director del Congreso