



**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**POSGRADO DE GASTROENTEROLOGÍA Y ENDOSCOPIA**

**FACTORES DESENCADENANTES Y VALORACIÓN DE LA FALLA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA MEDIANTE LAS ESCALAS CLIF-C OF Y CLIF-C ACLF, EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON CIRROSIS HEPÁTICA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES EUGENIO ESPEJO EN EL PERIODO DE ENERO DEL 2018 A DICIEMBRE DEL 2021.**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA Y ENDOSCOPIA**

**Dra. Karina Elizabeth Solís Marín**

**Médico Familiar**

**Dr. Freddy Willian Holguín Morrillo**

**Médico Cirujano**

**Directora:** Dra. Wendy Patricia Calderón Cuaspud

**Tutor metodológico:** Ana María Troya, M.Sc

**Quito, 2022**

## **DEDICATORIA**

Los sueños parecen al principio imposibles, luego improbables, y luego, cuando nos comprometemos, se vuelven inevitables.

Mahatma Gandhi

Inspirándome en la frase de Gandhi esta nueva meta alcanzada se la dedico a:

Mis amados padres Lcda. Luisa Marín y Dr. Milton Solís por ser los principales promotores de mis sueños, por su incondicionalidad en cada paso de mi vida, y motivarme a cumplir mis metas, esta especialidad es gracias a ustedes.

A mi compañero de vida Dr. Daniel Narvaéz quién ha sido parte fundamental durante mi proceso de formación, gracias por tu apoyo y amor incondicional, por tu lealtad, y paciencia durante este proceso, gracias con siempre sujetar firmemente mi mano y continuar juntos alcanzando nuestros sueños compartidos.

A mi amado hijo Daniel Zaid quien es mi fuente de inspiración y mi motivación para superarme día a día, y lograr culminar con éxito mi especialidad; pequeño mío, espero ser tu ejemplo para que también logres todas tus metas académicas y personales.

Karina

## **DEDICATORIA**

El presente trabajo representa la culminación del esfuerzo realizado durante mi formación desde el pregrado hasta estos últimos 3 años de especialización. Dedico este esfuerzo a:

Mis padres: Fernando Holguin y Linta Morrillo por el amor, la confianza y el apoyo moral e incondicional que siempre me han brindado.

A mi amada esposa: Monica Bailón por su paciencia, por su apoyo económico, moral y emocional y por siempre acompañarme abnegadamente con mucho amor en este largo camino recorrido.

A mis hermanos: Carlos y Mercedes Holguin quienes siempre estuvieron pendientes de mi desarrollo y mi bienestar mostrándome su afecto y preocupación.

A mis amigos tanto del pasado como los del presente, con quienes he compartido muchos momentos alegres, tristes, y vivencias que nos han permitido crecer profesional y personalmente, y quienes de una u otra forma ayudaron a cumplir con esta meta.

Freddy

## **AGRADECIMIENTO**

Agradecemos en primer lugar a Jehová, Dios nuestro creador por permitirnos la vida y la oportunidad de haber culminado nuestros estudios con la sabiduría y el amor necesarios para el bienestar de nuestros pacientes.

A nuestras queridas familias quienes siempre tuvieron para nosotros palabras de apoyo para continuar adelante en el camino que nos propusimos y no decaer.

Al Dr. Galo Pazmiño por su gran labor como director de posgrado y la guía profesional que nos brindó durante estos tres años.

A la Dra. Wendy Calderón, la Magister Ana María Troya, y la Dra. Estefhaníe Villalba por ser nuestras guías en esta última etapa.

Finalmente, a nuestros maestros quienes compartieron con nosotros su conocimiento y supieron inculcarnos el amor hacia esta sublime especialidad con la cual cuidaremos con calidad y calidez a los pacientes.

Karina y Freddy

# ÍNDICE GENERAL

CAPÍTULO I.....	1
1. INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO II.....	3
2. MARCO TEÓRICO.....	3
2. 1. CIRROSIS HEPÁTICA.....	3
2.1.1. DEFINICIÓN.....	3
2.1.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	3
2.1.3. ETIOLOGÍA.....	4
2.1.4. HISTORIA NATURAL Y SCORE PRONOSTICOS.....	5
2.1.4.1 Historia natural:.....	5
2.1.4.2 Puntuación de Child-Pugh-Turcotte:.....	8
2.1.4.3 Modelo MELD (Model for End Stage Liver Disease):.....	9
2.1.5. CIRROSIS HEPÁTICA DESCOMPENSADA.....	11
2.1.5.1 Ascitis:.....	11
2.1.5.2 Hemorragia Gastrointestinal.....	12
2.1.5.3 Infecciones:.....	14
2.1.5.4 Peritonitis bacteriana espontánea:.....	14
2.1.5.5 Encefalopatía hepática:.....	15
2.1.5.6 Síndrome hepatorenal.....	17
2.1.5.7 Síndrome hepatopulmonar.....	19

2. 2. FALLA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA.....	20
2.2.1. DEFINICIÓN:.....	20
2.2.2. EPIDEMIOLOGÍA .....	21
2.2.3. FACTORES DESENCADENANTES Y FISIOPATOLOGÍA .....	22
2.2.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS .....	24
2.2.5. DIAGNÓSTICO:.....	25
2.2.6. PRONÓSTICO: .....	26
2.2.6.1. Grados de ACLF .....	27
2.2.7. TRATAMIENTO:.....	28
CAPÍTULO III.....	33
3. METODOLOGÍA.....	33
3.1. JUSTIFICACIÓN.....	33
3.2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	34
3.3. OBJETIVOS .....	35
3.3.1 OBJETIVO GENERAL: .....	35
3.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	35
3.4. TIPO DE ESTUDIO.....	35
3.5. OPERALIZACIÓN DE LAS VARIABLES .....	36
3.6. POBLACIÓN Y MUESTRA.....	38
3.6.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	38
3.6.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	39
3.7. PROCESAMIENTO Y RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN .....	39

3.8. ANÁLISIS DE DATOS.....	40
3.9. ASPECTOS BIOÉTICOS.....	41
CAPÍTULO IV.....	43
4. RESULTADOS.....	43
4.1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	43
4.2. FACTORES DESCENDENTES DE LOS PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA DESCOMPENSADA .....	46
4.3. DIAGNÓSTICO DE LOS PACIENTES CON ACLF.....	48
4.4. ESCALAS PRONÓSTICAS DE LOS PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA PREVIO AL DESARROLLO DE ACLF.....	50
4.5. FACTORES PRECIPITANTES DE LA FALLA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA.....	51
4.6. TIPOS DE FALLAS SISTÉMICAS EN EL ACLF.....	52
4.7. PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON ACLF, VALORADOS MEDIANTE LA ESCALA CLIF- C ACLF ...	55
4.8. ASOCIACIÓN ENTRE LOS EVENTOS PRECIPITANTES DE LA CIRROSIS HEPÁTICA DESCOMPENSADA Y LA PRESENCIA O NO DE FALLA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA.....	57
CAPÍTULO V.....	63
5. DISCUSIÓN.....	63
CAPÍTULO VI.....	74
6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	74
6.1. CONCLUSIONES.....	74
6.2. RECOMENDACIONES.....	75
7. BIBLIOGRAFÍA.....	77
8. ANEXOS.....	87

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Etiologías de la cirrosis .....	5
<b>Tabla 2.</b> Score de Child-Pugh-Turcotte .....	9
<b>Tabla 3.</b> News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document .....	17
<b>Tabla 4.</b> Diferenciación del ACLF de la descompensación aguda. ....	32
<b>Tabla 5.</b> Índice CLIF-C OF .....	40
<b>Tabla 6.</b> Indicadores de tendencia central y dispersión de los pacientes según la edad y la estancia hospitalaria.....	43
<b>Tabla 7.</b> Frecuencias y porcentajes de los pacientes según las escalas pronósticas. ....	45
<b>Tabla 8.</b> Frecuencias y porcentajes de los factores desencadenantes de la cirrosis hepática descompensada.....	46
<b>Tabla 9.</b> Frecuencias y porcentajes de pacientes con ACLF según los scores pronósticos de la cirrosis hepática.....	50
<b>Tabla 10.</b> Frecuencias y porcentajes de los pacientes con ACLF según el tipo de infección y hemorragia digestiva.....	52
<b>Tabla 11.</b> Frecuencias y porcentajes de los pacientes con ACLF según el tipo de falla sistémica. ....	53
<b>Tabla 12.</b> Frecuencias y porcentajes de los pacientes con ACLF según el tipo de fallo sistémico. ....	54
<b>Tabla 13.</b> Indicadores de tendencia central y dispersión de los pacientes con ACLF según el pronóstico .....	56
<b>Tabla 14.</b> Indicadores de tendencia central y dispersión de los pacientes en relación con los grados de ACLF y el pronóstico. ....	56

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Distribución de los pacientes según el sexo.....	44
<b>Figura 3.</b> Distribución de los pacientes según el sexo y la etiología más frecuente, .....	45
<b>Figura 4.</b> Distribución de los pacientes con ACLF según la escala CLIC-C OF. ....	48
<b>Figura 8.</b> Distribución de los pacientes con ACLF según los factores precipitantes. ....	51
<b>Figura 9.</b> Distribución de los pacientes con ACLF según el grado y el tipo de falla sistémica.....	54
<b>Figura 10.</b> Distribución de los pacientes con ACLF según el grado de severidad y la condición de egreso hospitalario.....	57
<b>Figura 11.</b> Relación entre la ascitis y el ACLF en pacientes con cirrosis descompensada.....	58
<b>Figura 12.</b> Relación entre la falla renal y el ACLF en pacientes con cirrosis descompensada. ....	58
<b>Figura 13.</b> Relación entre la encefalopatía hepática y el ACLF en pacientes con cirrosis descompensada.....	59
<b>Figura 14.</b> Relación entre la hemorragia gastrointestinal y el ACLF en pacientes con cirrosis descompensada.....	60
<b>Figura 15.</b> Relación entre las infecciones y el ACLF en pacientes con cirrosis descompensada. ....	61
<b>Figura 16.</b> Relación entre la ictericia y el ACLF en pacientes con cirrosis descompensada. ....	62

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**ACLF** Falla hepática aguda sobre crónica, (por sus siglas en inglés acute-on-chronic liver failure).

**PBE:** Peritonitis bacteriana espontanea.

**SHR:** Síndrome hepatorenal.

**AKD:** Enfermedad renal subaguda.

**AKI:** Lesión renal aguda.

**AARC:** Asociación Estadounidense para el Cuidado Respiratorio (por sus siglas en inglés American Association for Respiratory Care).

**APASL** Asociación del Pacífico Asiático para el Estudio del Hígado (por sus siglas en inglés Asian Pacific Association for the Study of the Liver).

**EASL-CLIF** Asociación Europea para el Estudio de la Insuficiencia Hepática Crónica.

**CANONIC:** Estudio EASL-CLIF sobre Acute-on-Chronic Liver Failure in Cirrhosis.

**CKD** Enfermedad renal crónica.

**CLIF** Falla hepática crónica.

**FGe** Filtrado glomerular estimado.

**sCr** Creatinina sérica.

**PAMP** Patrones moleculares asociados a patógenos (por sus siglas en inglés Pathogen-associated molecular patterns).

**DAMPs:** Patrones moleculares asociados al peligro (por sus siglas en inglés damage associated molecular patterns).

**FO:** Fallo de órgano.

**MELD:** Modelo para enfermedad hepática en etapa termina (por sus siglas en inglés Model for End-stage Liver Disease).

**NASH:** Esteatohepatitis no alcohólica (por sus siglas en inglés Non-Alcoholic SteatoHepatitis).

**NASCELD:** Consorcio de América del Norte para el estudio de la enfermedad hepática en etapa terminal (por sus siglas en inglés North American Consortium for the Study of End Stage Liver Disease).

## RESUMEN

**Introducción:** La falla hepática aguda sobre crónica (ACLF) se define como: “un síndrome que aparece en pacientes con hepatopatía crónica, con o sin cirrosis previamente diagnosticada, que se caracteriza por una descompensación hepática aguda que resulta en fallo hepático (ictericia y coagulopatía) asociada a uno o más fallos de órganos extrahepáticos” (Arroyo et al., 2015) ; se diferencia de la falla hepática aguda en que la función hepática aún está preservada y al exponerse a un evento precipitante, produce una respuesta inmune exagerada que lleva al desarrollo de una falla multiorgánica sistémica con alto riesgo de muerte.

En nuestro país tenemos datos escasos sobre la prevalencia de pacientes cirróticos que desarrollan ACLF y los factores que lo desencadenaron, conocer estos datos pueden contribuir en gran medida al desarrollo de planes y protocolos de acción rápida para intervenir en el curso natural de la enfermedad y mejorar el pronóstico de vida.

**Objetivos:** Determinar los factores desencadenantes y valoración de la falla hepática aguda sobre crónica mediante las escalas CLIF-C OF y CLIF-C ACLF en pacientes hospitalizados con cirrosis hepática descompensada en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo en el periodo comprendido desde enero del 2018 a diciembre del 2021.

**Metodología:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, se recolectaron datos de las historias clínicas pseudoanonimizadas a través de la ficha de recolección y se los analizaron mediante IBM SPSS Statistic v25.

**Resultados:** Se analizaron 212 pacientes que ingresaron por cirrosis hepática descompensada, con las siguientes características generales de la población: el 52,36% fueron del sexo masculino, 47,64% del sexo femenino, la edad promedio fue 61,74 años. La principal etiología para los hombres fue la alcohólica en 60,4% y para las mujeres la criptogénica en 27,7%. El 52,4% de los pacientes hospitalizados correspondían al Child-Pugh estadio C, y el 40,6% a la

puntuación entre 20 – 29 del Meld-Na, las principales causas de descompensación fueron en el 72,6% la ascitis y el 42,9% para la encefalopatía hepática. Se determinó que los factores desencadenantes de la falla hepática aguda sobre crónica fueron las infecciones bacterianas en 51,61%, hemorragia digestiva en 11,83%, 6.45% el alcoholismo, y en el 25,81% no se identificó ningún factor; aplicando retrospectivamente la escala CLIC-C OF se identificó que el 43,87% de los pacientes presentaron ACLF de los cuales el porcentaje el 79,57% correspondieron al grupo de pacientes con subdiagnóstico; de los pacientes con ACLF el 76,34% correspondían al estadio C del Child-Pugh, el 49,5% a la puntuación entre 20 – 29 del Meld-Na, y mientras que el promedio de la escala CLIF-C ACLF fue de 54,03 puntos, con un porcentaje de mortalidad al mes del 41,29%; además se identificó que el 43,01% presentaron ACLF grado 1, entre los fallos orgánicos más frecuentes se identificaron al renal en el 63,40% y el hepático en el 41,90%; el ACLF fue reversible en el 75% de los pacientes con grado 1, mientras que se observó mayor mortalidad en el grado 3 con el 84,20% de los casos.

**Conclusiones:** En nuestra población de estudio se identificó una prevalencia de ACLF del 43,87%, siendo las infecciones bacterianas el factor predisponente más frecuente; el porcentaje de subdiagnóstico calculado aplicando retrospectivamente la escala CLIF -C OF fue alto con el 79,57%. El pronóstico encontrado con la escala CLIF-C ACLF predijo de manera acertada la probabilidad de riesgo de mortalidad.

**Palabras clave:** cirrosis, falla hepática aguda sobre crónica, ACLF.

## ABSTRACT

**Introduction:** Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is defined as: "a syndrome that appears in patients with chronic liver disease, with or without previously diagnosed cirrhosis, which is characterized by acute hepatic decompensation resulting in liver failure (jaundice and coagulopathy). ) associated with one or more extrahepatic organ failure" (Arroyo et al., 2015) ; it differs from acute liver failure in that liver function is still preserved and when exposed to a precipitating event, it produces an exaggerated immune response that leads to the development of systemic multi-organ failure with a high risk of death.

In our country we have scarce data on the prevalence of cirrhotic patients who develop ACLF and the factors that triggered it. Knowing these data can greatly contribute to the development of rapid action plans and protocols to intervene in the natural course of the disease and improve life prognosis.

**Objectives:** To determine the triggering factors and assessment of acute on chronic liver failure using the CLIF-C OF and CLIF-C ACLF scales in hospitalized patients with decompensated liver cirrhosis at the Eugenio Espejo Specialties Hospital in the period from January 2018 to December 2021.

**Methodology:** An observational, descriptive, retrospective study was carried out, data was collected from pseudonymized medical records through the collection form and analyzed using IBM SPSS Statistic v25.

**Results:** 212 patients were admitted for decompensated liver cirrhosis were analyzed, with the following general characteristics of the population: 52.36% were male, 47.64% female, average age was 61.74 years. The main etiology for men was alcoholic in 60.4% and for women cryptogenic in 27.7%. 52.4% of the hospitalized patients corresponded to Child-Pugh stage C,

and 40.6% to the Meld-Na score between 20-29. The main causes of decompensation were ascites in 72.6% and 42.9% for hepatic encephalopathy. It was determined that the triggering factors for acute on chronic liver failure were bacterial infections in 51.61%, gastrointestinal bleeding in 11.83%, alcoholism in 6.45%, and no factor was identified in 25.81%; Retrospectively applying the CLIC-C OF scale, it was identified that 43.87% of the patients presented ACLF, of which 79.57% corresponded to the group of patients with underdiagnosis; Of the patients with ACLF, 76.34% corresponded to Child-Pugh stage C, 49.5% to the Meld-Na score between 20-29, and while the average of the CLIF-C ACLF scale was 54.03 points, with a monthly mortality rate of 41.29%; In addition, it was identified that 43.01% presented ACLF grade 1, among the most frequent organ failures the kidney was identified in 63.40% and the liver in 41.90%; ACLF was reversible in 75% of patients with grade 1, while higher mortality was observed in grade 3 with 84.20% of cases.

**Conclusions:** In our study population, a prevalence of ACLF of 43.87% was identified, with bacterial infections being the most frequent predisposing factor; the percentage of subdiagnosis calculated by retrospectively applying the CLIF -C OF scale was high with 79.57%. The prognosis found with the CLIF-C ACLF scale correctly predicted the probability of mortality risk.

**Keywords:** cirrhosis, Acute-on-chronic liver failure, ACLF.

# CAPÍTULO I

## 1. INTRODUCCIÓN

La falla hepática aguda sobre crónica en su definición abarca el deterioro abrupto de las funciones del hígado en pacientes con enfermedad hepática crónica establecida o de reciente diagnóstico. Existe diferencias entre la cirrosis hepática donde los pacientes tienen un lento deterioro de la función celular del hígado, que puede llevar a una descompensación secundaria a las complicaciones asociadas a la hipertensión portal, que se pueden presentar de forma aguda; mientras que en el ACLF la función hepática aún está preservada y al exponerse a un evento precipitante, produce una respuesta inmune exagerada que lleva al desarrollo de una falla multiorgánica sistémica con alto riesgo de muerte (Guerra et al., 2016).

Los criterios de diagnóstico para la insuficiencia orgánica de ACLF se basan en la puntuación de insuficiencia orgánica de la Fundación Europea para el estudio de la insuficiencia hepática crónica (CLIF) (puntuación CLIF-OF) (Engelmann et al., 2018). Para pronosticar la mortalidad en pacientes con ACLF, el consorcio CLIF derivó y validó la puntuación CLIF-C ACLF que combina la puntuación CLIF-OF con la edad de los pacientes y el recuento de glóbulos blancos para generar una puntuación compuesta de 0 a 100 en un rango lineal. La puntuación CLIF-C ACLF predijo la mortalidad a corto plazo un 25% mejor que la puntuación de Child-Pugh, y la de MELD (Jalan et al., 2021).

Es importante el reconocimiento temprano de los pacientes que presentan este síndrome, así como identificar su factor desencadenante; debido a la alta mortalidad que presenta, por los fallos orgánicos, en comparación con una descompensación cirrótica simple. Está indicado que los pacientes con ACLF deben ser manejados en unidades de terapia intensiva, sin embargo, en muchas ocasiones se dificulta su ingreso al considerar que las descompensaciones presentadas son las propias de un paciente cirrótico y que las mismas son parte de la evolución natural de

su enfermedad; por lo cual, hacemos énfasis en la gran importancia de sospechar este diagnóstico y aplicar las escalas mencionadas (CLIF-OF Y CLI-C ACLF). Tras lograr un correcto diagnóstico se podrá dar una terapéutica óptima, se dará prioridad de camas en unidad de terapia intensiva aquellos pacientes que ameriten su ingreso a esta área y se logrará reducir la tasa de mortalidad en estos pacientes.

## **CAPÍTULO II**

### **2. MARCO TEÓRICO**

#### **2. 1. CIRROSIS HEPÁTICA**

##### **2.1.1. DEFINICIÓN**

Las enfermedades hepáticas crónicas son muy frecuentes en la población mundial lo que ha llevado a convertirse en un problema global de salud; estas se caracterizan por un depósito progresivo de fibras de colágeno en el hígado (Caballería et al., 2018) . El continuo proceso de inflamación, destrucción y regeneración del parénquima del hígado conduce a la fibrosis y la cirrosis siendo esta última una etapa final de la enfermedad hepática crónica caracterizada por una fibrosis avanzada del hígado (Tsochatzis et al., 2014a).

La palabra cirrosis proviene del griego kirrhós, que significa "amarillo" o "amarillo-marrón" y se refiere al color de los nódulos que se observan en la superficie del hígado, y el sufijo osis enfermedad; la cirrosis es el resultado de la actividad necroinflamatoria en el hígado que conduce a un proceso de reparación incompleto, como resultado, el hígado se vuelve fibrótico y desarrolla nódulos regenerativos que reemplazan al parénquima normal, esto provoca alteraciones significativas en la fisiología normal del hígado (Carrión & Martin, 2022).

La cirrosis es la etapa final de la enfermedad hepática crónica; afecta la arquitectura del hígado y provoca la formación de múltiples nódulos, la reorganización vascular, la neoangiogénesis y el depósito de una matriz extracelular.

##### **2.1.2. EPIDEMIOLOGÍA**

En 2016, la cirrosis se clasificó como la undécima causa principal de muerte y la decimoquinta causa principal de morbilidad; ese año representó el 2,2% de todas las muertes y el 1,5% de

todos los años de vida ajustados por discapacidad. La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés) es la etiología más prevalente y representa el 59% de los casos; la siguiente causa más común es la hepatitis B, que representa el 29% de los casos, la hepatitis C y la hepatopatía alcohólica representan el 9% y el 2% de los casos, respectivamente, otras enfermedades hepáticas, como la colangitis biliar primaria, la colangitis esclerosante primaria, la deficiencia de alfa-1-antitripsina, la enfermedad de Wilson y la hepatitis autoinmune, representan el 1% de los casos (Cheemerla & Balakrishnan, 2021).

Aproximadamente 2 millones de personas mueren de cirrosis o enfermedad hepática crónica en los EE. UU; y en todo el mundo cada año, juntas estas condiciones representan más de 44,000 muertes; entre el 4% y el 12% de los pacientes con cirrosis presentan una descompensación cada año, entre las más comunes son la encefalopatía hepática, la ascitis y el sangrado por várices, hasta el 40% de las personas con cirrosis desarrollarán encefalopatía hepática dentro de los cinco años posteriores a la observación (Moon et al., 2020).

### **2.1.3. ETIOLOGÍA**

La etiología de la cirrosis hepática es diversa, y casi cualquier enfermedad hepática crónica puede causarla; las causas más comunes son la infección por virus de hepatitis B y C, la enfermedad hepática alcohólica y la enfermedad del hígado graso no alcohólico (relacionada con el metabolismo). En los países europeos y norteamericanos, la hepatitis C, el hígado graso alcohólico y no alcohólico son las principales causas de cirrosis hepática, mientras que en los países asiáticos (excepto Japón), la infección crónica por la hepatitis B es la principal causa de cirrosis hepática (Shan Shan, 2021).

**Tabla 1.** Etiologías de la cirrosis

<b>Etiología</b>	
<b>Infeccioso</b>	Hepatitis B Hepatitis C Hepatitis D
<b>Autoinmune Y Colestasis</b>	Hepatitis autoinmune Atresia biliar Colangitis biliar primaria Colangitis esclerosante primaria Cirrosis biliar secundaria Colangitis esclerosante secundaria
<b>Toxinas</b>	Alcohol Arsénico Drogas
<b>Metabólico</b>	Esteatohepatitis no alcohólica Deficiencia de alfa-1 antitripsina Hemocromatosis Enfermedad de Wilson Enfermedades por almacenamiento de glucógeno Enfermedades por almacenamiento lisosomal Galactosemia
<b>Vascular</b>	Cirrosis cardíaca Síndrome de Budd-Chiari obstrucción sinusoidal
<b>Granulomatoso</b>	Sarcoidosis Tuberculosis Sífilis
<b>Criptogénico</b>	Hígado graso metabólico no reconocido, infecciones o fármacos

Tomado de Andrés F. Carrión MD y Paul Martin MD

## 2.1.4. HISTORIA NATURAL Y SCORE PRONOSTICOS

**2.1.4.1 Historia natural:** Se caracteriza por una fase de inicio, llamada cirrosis compensada, donde hasta el 40% de los pacientes pueden presentar várices esofágicas; posterior una fase de progresión rápida denominada cirrosis descompensada donde se presentan las complicaciones de la hipertensión portal o la disfunción hepática en esta etapa generalmente se manifiesta la ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia varicosa, ictericia, o cualquier combinación de ellas (D'Amico et al., 2018) .

La etapa compensada es asintomática y mantiene una alta calidad de vida preservada con una mediana de supervivencia de 12 años. La etapa descompensada está marcada por complicaciones y una supervivencia mediana de 2 a 4 años (D'Amico et al., 2022).

La cirrosis tiene diferentes estados de clasificación en función de su progresión clínica. La progresión de la enfermedad es paralela al daño que el hígado inflige en los sistemas hemodinámico, inflamatorio y funcional del cuerpo. Aunque la progresión es impredecible, sus efectos suelen ser paralelos a los causados por otras enfermedades hepáticas, por lo cual se han definido seis estadios clínicos de la cirrosis (D'Amico et al., 2018), que se los clasifican en:

### ***Estadio 1 Cirrosis compensada sin várice***

Aproximadamente el 50% de los pacientes en esta condición tienen hipertensión portal leve (gradiente de presión venoso hepático  $>5$  mmHg y  $<10$  mmHg), mientras que los síntomas relacionados con una hipertensión portal clínicamente significativa ya están presentes en el otro 50% de los pacientes, de ahí que a este estadio clínico se lo puede dividir en:

Estadio 0 que corresponde a la cirrosis compensada sin hipertensión portal clínicamente significativa.

Estadio 1 que corresponde a la cirrosis compensada con hipertensión portal clínicamente significativa, pero sin varices; estos pacientes tienen un mayor riesgo de descompensación y de desarrollar várices y carcinoma hepático.

### ***Estadio 2 Cirrosis compensada con várices***

Los pacientes tienen hipertensión portal clínicamente significativa y están en riesgo de sangrado de várices y descompensación; aproximadamente del 4% al 12% de los pacientes por año desarrolla descompensación, un término que se refiere al desarrollo de al menos uno de los

siguientes: sangrado de várices, ascitis, ictericia o encefalopatía; hasta el 13% de los pacientes tienen múltiples eventos de descompensación; en la mayoría de los casos, se trata de ascitis acompañada de sangrado.

### ***Estadio 3 Hemorragia varicosa***

Los pacientes con sangrado solo tienen resultados mucho mejores que los pacientes con ascitis y sangrado. También tienen un mejor pronóstico que los pacientes que solo tienen ascitis; de hecho, los riesgos a cinco años reportados en este estado son: descompensaciones adicionales 54-45%, resangrado antes de descompensación adicional 19% y muerte antes de otras complicaciones 18-20%.

### ***Estadio 4 Primera descompensación no hemorrágica***

El primer evento no hemorrágico más común que descompensa la cirrosis es la ascitis; sin embargo, la ictericia o la encefalopatía pueden presentarse como un primer evento no hemorrágico descompensado con mucha menos frecuencia. Después de desarrollar uno de estos eventos descompensantes, la tasa de mortalidad a cinco años es de entre 55% y 80%.

### ***Estadio 5 Mayor descompensación***

Una vez que un paciente experimenta algún tipo de descompensación, normalmente desarrolla más antes de su muerte. La combinación más común es hemorragia y ascitis, pero también son frecuentes la ictericia y la encefalopatía. La mortalidad a los 5 años puede llegar hasta el 88% independientemente de la afección que se esté presentando.

### ***Estadio 6 Descompensación avanzada tardía***

A medida que la condición empeora gradualmente, se produce una etapa posterior de descompensación cuando la disfunción multiorgánica se hace clínicamente evidente, como resultado del aumento de la inflamación, la translocación bacteriana y la circulación hiperdinámica; esto es causado por el aumento progresivo de la vasodilatación esplácnica. Los pacientes con esta enfermedad suelen experimentar complicaciones significativas. Estos incluyen disfunciones renales, respiratorios, circulatorios; ictericia, infecciones y encefalopatía persistente; y ascitis refractaria. La mortalidad de un año para estas condiciones es entre 60% y 80%.

Varias escalas se han propuesto para evaluar el pronóstico de los pacientes con cirrosis entre las principales se pueden nombrar: las puntuaciones de Child-Pugh y MELD.

#### ***2.1.4.2 Puntuación de Child-Pugh-Turcotte:***

Originalmente conceptualizado por Child y Turcotte en 1964 para determinar el riesgo quirúrgico en pacientes con hipertensión portal ante una cirugía electiva, su sistema de puntuación original utilizó cinco criterios clínicos y de laboratorio para categorizar a los pacientes: bilirrubina sérica, albúmina sérica, ascitis, trastorno neurológico y estado nutricional clínico, posteriormente la puntuación fue modificada por Pugh et al, sustituyendo el tiempo de protrombina por el estado nutricional clínico. Actualmente es utilizado para estadificar el grado de disfunción hepática en hepatopatías. Además, introdujeron puntos variables para cada criterio en función del aumento de la gravedad como se muestra en la siguiente tabla:

**Tabla 2.** Score de Child-Pugh-Turcotte

Parámetro	Puntos asignados		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderado
Bilirrubina	<2 mg/dl (<34,2 micromol/l)	2 a 3 mg/dL (34,2 a 51,3 micromol/L)	>3 mg/dl (>51,3 micromol/l)
Albúmina	>3,5 g/dL (35 g/L)	2,8 a 3,5 g/dL (28 a 35 g/L)	<2,8 g/dL (<28 g/L)
Tiempo de protrombina (segundos sobre el control) o	<4	4 a 6	>6
INR	<1.7	1.7 a 2.3	>2.3
Encefalopatía	Ninguna	Grado 1 a 2	Grado 3 a 4

Una puntuación total de Child-Turcotte-Pugh de 5 a 6 se considera clase A de Child-Pugh (enfermedad bien compensada), de 7 a 9 es clase B (compromiso funcional significativo) y de 10 a 15 es clase C (enfermedad descompensada). Estas clases se correlacionan con la supervivencia del paciente a uno y dos años: 100 y 85% para la clase A; 80 y 60% para la clase a B%; 45 y 35% para la clase C (Campos-Varela & Castells, 2008).

#### **2.1.4.3 Modelo MELD (Model for End Stage Liver Disease):**

Fue introducido en 2000 por Malinchoc et al, que inicialmente surgió para predecir la supervivencia de los pacientes sometidos a shunts portosistémicos por vía intrahepática (TIPS), desde el 2002 esta escala se comenzó a utilizar en Estados Unidos para priorización de la asignación de órganos de los pacientes en programa de trasplante hepático, también ha sido validado para pacientes con enfermedades hepáticas crónicas, donde se la utiliza para evaluar el pronóstico de supervivencia en pacientes con cirrosis de cualquier etiología (Sanhueza Edgar et al., 2017).

Utiliza parámetros como la bilirrubina, e INR que se indican el grado de insuficiencia hepática, también valora la creatinina que se relaciona con la disfunción renal; se la obtiene mediante el siguiente calculo:  $MELD\ risk\ score = 10 \times (0,957 \times \log [creatinina\ en\ mg/dl] + 0,38 \times \log [bilirrubina\ en\ mg/dl] + 1.120 \times \log [INR] + 0,643$ . Los pacientes con valores mayores de 18 puntos presentan un alto riesgo de mortalidad y tienen una mediana de supervivencia menor en 3 meses (Campos-Varela & Castells, 2008).

La predicción de mortalidad a 3 meses según la definición de MELD con respecto a la mortalidad en lista de espera se enumera a continuación (Kim W Ray et al., 2017):

- Puntuación MELD >40: 71,3% de mortalidad.
- Puntuación MELD 30–39: 52,6% de mortalidad.
- Puntuación MELD 20–29: 19,6% de mortalidad.
- Puntuación MELD 10–19: 6,0% de mortalidad.
- Puntuación MELD <9: 1,9% de mortalidad.

Como complemento de esta puntuación, ha surgido la escala MELD-Na que consideran la natremia (nivel sérico de sodio) como predictor de mortalidad en pacientes con cirrosis candidatos a trasplante; la puntuación, "MELD-Na", se calcula mediante la siguiente fórmula:  $MELD-Na = MELD - Na - [0,025 \times MELD \times (140 - Na)] + 140$ . La fórmula se la interpreta como: la disminución de una unidad en el Na sérico entre los valores de 135 y 120 mEq/L aumenta la puntuación en 1,59, es decir, una disminución de una unidad en el Na sérico equivale a aproximadamente 1,6 puntos de aumento en la puntuación MELD (Biggins et al., 2006). Además, la disminución de la natremia de 1 mEq/L da lugar a la disminución del 12% de la supervivencia en 3 meses. Existen pocos estudios que valoran las puntuaciones MELD-Na el reportado por (Biggins et al., 2006) indica que los valores de 20, 30 y 40 se asociaron con 6%, 16% y 37% de riesgo de muerte dentro de los 6 meses posteriores a la inclusión en la lista de trasplante hepático.

### **2.1.5. CIRROSIS HEPÁTICA DESCOMPENSADA**

La cirrosis descompensada se define como un deterioro abrupto y repentino de la función hepática en un paciente con cirrosis, las causas generalmente descritas de la descompensación hepática incluyen: el consumo excesivo de alcohol, la hepatitis relacionada con el alcohol, el daño hepático inducido por fármacos y la hemorragia gastrointestinal; alrededor del 50% de los casos no tienen una causa específica encontrada. Las principales características clínicas de la descompensación son: ictericia, ascitis, encefalopatía hepática, síndrome hepatorenal o hemorragia varicosa (Moreau et al., 2013).

A continuación, se describen las complicaciones más comunes:

**2.1.5.1 Ascitis:** Está causada por retención de sodio en los riñones como respuesta a la vasodilatación esplácnica que ocurre en hipertensión portal, se caracteriza por presentar un gradiente de albúmina sérica-albúmina del líquido ascítico mayor de 1,1 g/dl. Es la complicación más frecuente que se asocia mal pronóstico; la ascitis puede graduarse según la cantidad de líquido acumulado en la cavidad abdominal y se clasifica en:

- Grado 1. Ascitis leve, solo se la detecta por ultrasonido.
- Grado 2. Ascitis moderada, se caracteriza por distensión simétrica y moderada del abdomen.
- Grado 3. Ascitis grande o macroscópica, hay marcada distensión del abdomen (Moore et al., 2003).

El tratamiento de primera línea para la ascitis leve a moderada se recomienda: una dieta baja en sal (5 – 6,5 g/día) y la terapia con diuréticos. Para los pacientes con ascitis moderada, la monoterapia con espironolactona (dosis inicial de 100 mg y aumentando gradualmente hasta

400 mg) es razonable; se recomienda una combinación de espironolactona (100 mg a 400 mg) y furosemida (40 mg a 160 mg) para la ascitis severa y recurrente, y si se requiere una diuresis más rápida (Aithal et al., 2021). Los electrolitos deben controlarse de cerca debido a que son comunes las alteraciones electrolíticas y la insuficiencia renal; los pacientes con ascitis a tensión deben someterse a una paracentesis de gran volumen, con reposición de albúmina para prevenir la disfunción circulatoria; la albúmina (como una solución al 20% o 25%) se debe infundir a una dosis de 8 g de albúmina/L por cada litro de líquido extraído después de completar la paracentesis >5 L (Aithal et al., 2021); con lo cual se mejora el pronóstico, además de terapia diurética.

En pacientes con ascitis refractaria se debe considerar la colocación de derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS). Se describe que alrededor del 10% de los pacientes con ascitis generan peritonitis bacteriana espontánea (Miño et al., 2021).

### ***2.1.5.2 Hemorragia Gastrointestinal***

La hemorragia varicosa es la segunda causa más común de descompensación en los pacientes con cirrosis, con una tasa de mortalidad de hasta el 20% y un alto riesgo de recurrencia. El tipo de vómito gastrointestinal más común es la vómito esofágica. La mortalidad en la mayoría de los casos de sangrado variceal está relacionada con la insuficiencia hepática, infecciones y síndrome hepatorenal. Por lo tanto, el tratamiento debe apuntar a controlar y prevenir nuevas hemorragias, infecciones y trastornos hepáticos y renales (Zia et al., 2021).

El enfoque actual es una estrategia multimodal dirigida a controlar el sangrado agudo, prevenir el resangrado y reducir la mortalidad a las 6 semanas, por lo cual lo indicados es (Diaz María & García-Tsao Guadalupe, 2022):

- Reanimación adecuada: Acceso venoso adecuado e intubación para proteger la vía aérea en pacientes con hematemesis masiva.
- Transfusión de glóbulos rojos usando una estrategia restrictiva: Iniciar las transfusiones cuando la hemoglobina está por debajo de 7 g/dl y mantener una meta de 7-9 g/dl. Este enfoque se asoció con menores tasas de hemorragia y mortalidad; no se recomienda la transfusión de plasma fresco congelado porque no corrige la coagulopatía y puede provocar sobrecarga de volumen y empeoramiento de la hipertensión portal.
- Uso a corto plazo de antibióticos profilácticos: Se ha descrito que pueden reducir significativamente las tasas de infección, mortalidad y nuevas hemorragias tempranas. La ceftriaxona inyectable durante 5 – 7 días ha demostrado ser más eficaz que la norfloxacina oral.
- Infusión intravenosa de fármacos vasoactivos espláncnicos: entre los cuales se describen al octreótide, somatostatina o terlipresina, durante 5 días. El uso de estos medicamentos se asoció con una menor mortalidad a los 7 días y una menor necesidad de transfusiones sanguíneas.
- La endoscopia digestiva alta debe realizarse dentro de las 12 horas posteriores al ingreso, una vez que el paciente esté hemodinámicamente estable, y la ligadura de las várices está indicada si presenta los siguientes signos endoscópicos: sangrado activo por várices, estigma de sangrado reciente (pezones blancos o coágulos en las venas varicosas), si no hay otra fuente de sangrado y se identifican venas varicosas que no sangran.
- Si el paciente ha presentado nuevo episodio de sangrado variceal durante la hospitalización después de realizarse la ligadura de várices se deben realizar TIPS de rescate.

- Después de la terapia endoscópica y la estabilización, un betabloqueante no selectivo combinado con la ligadura de las várices es el tratamiento de primera línea para la prevención secundaria.

### **2.1.5.3 Infecciones:**

Alrededor de un tercio de los pacientes hospitalizados con cirrosis tienen infecciones bacterianas. Las bacterias gramnegativas (especialmente E. coli) y los cocos grampositivos son los patógenos más comunes (Cheemerla & Balakrishnan, 2021). Los diagnósticos más frecuentes asociados a infecciones fueron: infecciones espontáneas, como peritonitis bacteriana espontánea, en un 36%, seguido de infecciones del tracto urinario en un 22%, neumonía en un 19% e infecciones de piel y/o partes blandas en un 8 %; su incidencia aumenta con el empeoramiento de la función hepática (Piano et al., 2019). En pacientes cirróticos con deterioro clínico y que presentan encefalopatía, lesión renal aguda e ictericia, se debe sospechar infección bacteriana y se deben realizar investigaciones de inmediato, incluido examen de la piel, hemograma y glóbulos blancos, paracentesis diagnóstica en caso de ascitis, cultivo de sangre y orina y radiografía de tórax. Debe iniciarse una terapia antibiótica empírica si se sospecha que la infección está asociada con una respuesta inflamatoria sistémica persistente, e inestabilidad hemodinámica. (Biggins et al., 2021).

A continuación, se describe la infección bacteriana más común:

**2.1.5.4 Peritonitis bacteriana espontánea:** Se presenta por la vasodilatación esplácnica, cambios en el endotelio vascular intestinal y retardo del tránsito intestinal, lo cual favorece la proliferación y translocación bacteriana. Clínicamente se manifiesta por fiebre, dolor abdominal, hipotensión y encefalopatía, y hasta un tercio de los pacientes son asintomáticos.

El diagnóstico se establece por un cultivo bacteriano positivo en el líquido ascítico y/o un recuento elevado de leucocitos polimorfonucleares absolutos en el líquido ascítico mayor 250 células/mm<sup>3</sup>; saber reconocerla de forma temprana reduce la mortalidad de 20 hasta 90% (Miño et al., 2021).

Si se sospecha PBE, se deben iniciar antibióticos de amplio espectro (cefalosporinas o quinolonas) después de la recolección de la muestra, o antes de que los resultados estén disponibles, una vez disponibles, los antibióticos pueden seleccionarse racionalmente en función de la sensibilidad. La lesión renal aguda (IRA) ocurre en hasta el 40 % de los pacientes con PBE y se reduce significativamente con 1,5 g/kg de albúmina administrada el día 1 y 1 g/kg el día 3 (como una solución de albúmina humana al 20 %) lo cual reduce el riesgo síndrome hepatorenal y la mortalidad a corto plazo.

**2.1.5.5 Encefalopatía hepática:** Se relaciona con niveles amonio sérico elevados, manganeso y de neurotóxicos que causan edema neuronal; el amoníaco es un producto del metabolismo intestinal en la cirrosis que no puede convertirse totalmente en urea en el hígado. Los niveles séricos de amoníaco aumentan a medida que la sangre portal ingresa a la circulación sistémica y cruza a la barrera cerebral. Los astrocitos son células gliales responsables de proteger la barrera hematoencefálica y desintoxicar al convertir el amoníaco en glutamina; el aumento de glutamina provoca inflamación de los astrocitos, cambios morfológicos y disfunción celular (Delik & Ülger, 2021).

La encefalopatía esta desencadenada por procesos infecciosos, dieta alta en proteínas y sangrado digestivo. Es un proceso reversible que se caracteriza por manifestaciones neuropsiquiátricas, inicialmente por alteración del ciclo sueño vigilia, cambios de la personalidad, signo de la asterixis (Miño et al., 2021).

De acuerdo con las pautas de la AASLD, según la gravedad de la enfermedad, existen diferentes grados de encefalopatía hepática; para evaluarla se utilizan los criterios de West-Haven que permite clasificar la encefalopatía hepática:

- Grado 0/Mínimo: subclínico, estado mental normal con cambios mínimos en la memoria, coordinación, función intelectual, concentración.
- Grado 1: falta trivial de conciencia, euforia o ansiedad, período de atención más corto, dificultad para sumar o restar, ritmo de sueño alterado.
- Grado 2: Letargo o apatía, desorientación en el tiempo, cambio de personalidad, conducta inapropiada, dispraxia, asterixis.
- Grado 3: Somnolencia a semi estupor, respuesta a estímulos, confusión, desorientación grave, comportamiento extraño.
- Grado 4: Coma (Vilstrup et al., 2014).

Los objetivos del tratamiento deberían ser minimizar la duración, la intensidad y las consecuencias de los episodios, prevenir la recurrencia y limitar el impacto de los episodios en la salud de los pacientes y cuidadores. El tratamiento médico de primera línea son los laxantes disacáridos no absorbibles como la lactulosa a dosis de 20 g/30 ml-30 g/45 ml por vía oral 3-4 veces al día, si esta inhabilitada la vía oral, se puede administrar una dosis de 300 ml 3-4 veces al día por vía nasogástrica o enema de retención. Si el paciente no responde a los laxantes, se puede agregar el antibiótico no absorbible como la rifaximina en dosis de 550 mg dos veces al día; éste es un antibiótico sintético contra bacterias aerobias y anaerobias Gramnegativas y Grampositivas, se ha evidenciado que la rifaximina reduce las hospitalizaciones y la frecuencia de recaídas.

Se ha descrito también L-ornitina L-aspartato mejora la encefalopatía mediante la regulación de dos enzimas, el carbamoil fosfato sintasa y la glutamina sintasa, enzimas que sintetizan urea

y glutamina; estas se alteran en la cirrosis. También se describen a los aminoácidos de cadena ramificada teóricamente ayudan a tratar la EH al aumentar la desintoxicación de amoníaco en el músculo esquelético (Kabaria Savan et al., 2021).

### 2.1.5.6 Síndrome hepatorenal

El síndrome hepatorenal (HRS) se lo define como el fenotipo de insuficiencia renal que puede presentarse en pacientes con cirrosis avanzada y ascitis asociada, disfunción circulatoria e insuficiencia hepática aguda; a menudo es inducido por factores hepáticos (abuso de alcohol y drogas, brotes de hepatitis) y/o extrahepáticos (infección bacteriana y/o translocación bacteriana). El subtipo específico de HRS y su definición se basarán en si la lesión renal es aguda (AKI), subaguda (AKD) o crónica (CKD) como se lo describe a continuación (Angeli et al., 2019a):

**Tabla 3.** News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document

Clasificación antigua	Nueva clasificación		Criterios
HRS-1	HRS-AKI		a) Aumento absoluto de sCr $\geq 0,3$ mg/dl dentro de las 48 h y/o b) Diuresis $\leq 0,5$ ml/kg BW $\geq 6$ h* c) Porcentaje de aumento en sCr $\geq 50$ % utilizando el último valor disponible de sCr ambulatorio dentro de 3 meses como valor de referencia
HRS-2	HRS-NAKI	HRS-AKD	a) eGFR $< 60$ ml/min por $1,73$ m <sup>2</sup> durante $< 3$ meses en ausencia de otras causas (estructurales) b) Porcentaje de aumento en sCr $< 50$ % utilizando el último valor disponible de sCr ambulatorio dentro de los 3 meses como valor inicial
		HRS-CKD	a) eGFR $< 60$ ml/min por $1,73$ m <sup>2</sup> durante $\geq 3$ meses en ausencia de otras causas (estructurales)

Tomada "Angeli, Paolo et al".

El síndrome hepatorenal tipo AKI se asocia normalmente con una alta tasa de mortalidad, se puede desencadenar tras una infección bacteriana o una lesión hepática aguda secundaria al abuso de alcohol, el uso de drogas, la hipovolemia por el uso excesivo de diuréticos y las exacerbaciones de las hepatitis virales. La principal característica patológica de HRS-AKI es la vasoconstricción renal grave secundaria a la hipertensión portal, lo que resulta en una tasa de filtración glomerular gravemente reducida; la vasodilatación sistémica, la disminución de la resistencia vascular periférica y la vasodilatación arterial esplácnica también pueden promover y conducir a una disminución del volumen circulatorio, lo que activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el sistema nervioso simpático y la liberación de arginina vasopresina; esto, a su vez, provoca una constricción extrema de los vasos sanguíneos renales, reducción del flujo sanguíneo y retención de sodio y agua, lo que provoca ascitis e hiponatremia. Es probable que la inflamación a nivel sistémico sea causada por translocación bacteriana y/o infecciones, que a menudo conduce a la liberación de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa, la interleucina 1-beta y la interleucina 6 (Chaney, 2021).

Para definir al síndrome hepatorenal tipo AKI se aplican los siguientes criterios diagnósticos:

- Cirrosis con ascitis; insuficiencia hepática aguda; insuficiencia hepática aguda sobre crónica.
- Aumento de la creatinina sérica  $\geq 0,3$  mg/dl en 48 h o  $\geq 50$  % del valor basal en 7 días y/o diuresis  $\leq 0,5$  ml/kg de peso corporal  $\geq 6$  h (si se cuantifica por sonda vesical).
- Sin respuesta total o parcial, tras al menos 2 días de retirada de diuréticos y expansión de volumen con albúmina a dosis 1 g/kg de peso corporal al día hasta un máximo de 100 g/día.
- Ausencia de choque.
- Sin tratamiento actual o reciente con medicamentos nefrotóxicos.

- Ausencia de enfermedad parenquimatosa renal indicada por proteinuria >500 mg/día, microhematuria (>50 glóbulos rojos por campo de alta potencia), biomarcadores de lesión urinaria y/o ultrasonografía renal anormal (Angeli et al., 2019).

Se caracteriza por ser un síndrome potencialmente reversible que puede presentarse de forma abrupta con un rápido y repentino deterioro de la función renal o puede evolucionar lentamente debido a anomalías crónicas subyacentes, relacionadas con la hemodinámica o la enfermedad renal estructural (Adebayo et al., 2019).

Como parte del tratamiento en el síndrome hepatorenal se recomiendan agentes vasoconstrictores como norepinefrina, dopamina y terlipresina, combinadas con la albumina; aunque la mejor opción de tratamiento es un trasplante de hígado.

En pacientes que están en cuidados intensivos se recomienda la combinación de noradrenalina a razón de 0,5 a 3 miligramos por hora y albúmina se administra en bolo intravenoso a razón de 1 g/kg por día durante 2 días. Fuera de la unidad de cuidados intensivos se podría utilizar la combinación de terlipresina a 1 a 2 mg en bolo intravenoso cada 4 a 6 horas y albúmina (1 gr/kg por día) durante al menos dos días. Durante el seguimiento, se recomienda el tratamiento con terlipresina en dosis de 25-50 g/día hasta su suspensión, si no hay respuesta a la terapia médica está recomendada la terapia con TIPS hasta el trasplante hepático (Delik & Ülger, 2021).

#### ***2.1.5.7 Síndrome hepatopulmonar:***

Es causado por la existencia de derivaciones venosas intrapulmonares que provocan un defecto en la oxigenación arterial (Velasco-Santiago et al., 2019). La patogénesis de este síndrome es un mecanismo complejo en donde hay mayor producción de óxido nítrico, angiogénesis anormal, cortocircuito intrapulmonar, un desajuste de ventilación/perfusión y suministro deficiente de oxígeno a los tejidos (Delik & Ülger, 2021).

Se caracteriza por la triada clínica que comprende la existencia de enfermedad hepática, dilatación vascular pulmonar e hipoxemia arterial (Cuadrado & Iruzubieta, 2015). Los síntomas que con más frecuencia se presentan son disnea progresiva en el 95%, platipnea con el 12%, la cual está relacionada con la ortodeoxia (disminución de la presión de oxígeno arterial, con el cambio del decúbito a la bipedestación, establecida por una disminución mayor del 5% o más de 4 mmHg en la presión de oxígeno arterial). La Sociedad Europea Respiratoria en 2004 plantea los siguientes criterios diagnósticos: *“La presencia de enfermedad hepática y/o hipertensión portal, un gradiente alveolo-arterial de oxígeno mayor 15 mmHg o en pacientes > 64 años,  $\geq$  20 mmHg detectado por estudio de gasometría arterial y la demostración de derivaciones venosas intrapulmonares por ecocardiografía con contraste”* (Velasco-Santiago et al., 2019).

Aunque no existen tratamientos efectivos a corto plazo para el síndrome hepatopulmonar el soporte de oxígeno a largo plazo puede ayudar a los pacientes a sobrellevar la afección. El único tratamiento eficaz es el trasplante de hígado ya que altera la historia natural de este síndrome y por ende mejora la hipoxemia arterial (Delik & Ülger, 2021).

## **2. 2. FALLA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA**

### **2.2.1. DEFINICIÓN:**

Históricamente el primer caso de falla hepática aguda sobre crónica (ACLF, según sus siglas en inglés acute-on-chronic liver failure) se reportó en el año 1995 por Ohnishi y cols, quien describió una entidad clínica conocida por los hepatólogos, pero sin una definición clara hasta ese momento (Mezzano, 2018).

El ACLF ha tenido conceptos variados, debido a que las principales organizaciones a quienes les compete la investigación de este síndrome han propuesto su propia definición de ACLF con fines investigativos para sus respectivos estudios.

APASL en el año 2009 la definió como: “*daño hepático agudo manifestado en forma de ictericia (bilirrubina  $\geq 5$  mg/dL) y coagulopatía (INR  $\geq 1,5$ ), complicado en el plazo de cuatro semanas con ascitis o EH*” (Sarin et al., 2009).

Posteriormente se publicaron otros estudios prospectivos que dieron nuevas definiciones de ACLF, el estudio del NASCELD realizado en Estados Unidos y Canadá y el estudio CANONIC, realizado por EASL-CLIF Consortium (Selfa-Muñoz et al., 2018).

Finalmente La World Gastroenterology Organisation (WGO), para enlazar los criterios diagnósticos de ACLF recomienda definirla como: “*síndrome que aparece en pacientes con hepatopatía crónica, con o sin cirrosis previamente diagnosticada, que se caracteriza por una descompensación hepática aguda que resulta en fallo hepático (ictericia y coagulopatía) asociada a uno o más fallos de órganos extrahepáticos y asociada con aumento de la mortalidad a los 28 días y hasta tres meses después*” (Arroyo et al., 2015). Esta alta mortalidad requiere un inmediato diagnóstico del síndrome y sus causas e ingreso de los pacientes en la unidad de cuidados intensivos o cuidados intermedios en muchos casos, y derivación de los pacientes a centros especializados.

### **2.2.2. EPIDEMIOLOGÍA**

La mortalidad informada mundialmente por ACLF según la definición del Consorcio EASL-CLIF oscila entre el 30 % y el 50 % y se correlaciona estrechamente con el número de fallas orgánicas. En Europa, la tasa de mortalidad media a los 28 días sin trasplante hepático notificada por el estudio CANONIC fue del 1,9 % en pacientes con cirrosis descompensada sin

ACLF y del 32,8 % en pacientes con ACLF (Arroyo et al., 2016). Se ha descrito una prevalencia actual en pacientes hospitalizados del 24% - 40% (Hernaez et al., 2017).

En América Latina se ha reportado como principales factores desencadenantes de un ACLF a las infecciones bacterianas en primer lugar seguidas del alcoholismo activo, indigestión y hemorragias digestivas, sin embargo, la causa desencadenante no se ha logrado filiar hasta en un 40 a 50% de los pacientes que la desarrollaron (Angeli et al., 2018).

En el Ecuador un estudio previo sobre prevalencia del ACLF en pacientes cirróticos descompensados que se realizó en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo desde el 2010 al 2016, la prevalencia del síndrome reportado fue de un 16,91% y el evento precipitante de la descompensación aguda de la cirrosis más frecuente en los mismos pacientes fue el sangrado gastrointestinal en un 6,12% (Pérez Vélez, 2018).

Podemos decir entonces que las enfermedades del hígado están tomando cada vez mayor importancia como problema de salud pública no solo nacionalmente sino también a nivel mundial puesto que, por ser independiente de la edad, raza, sexo o región, su mortalidad y prevalencia siguen incrementando.

### **2.2.3. FACTORES DESENCADENANTES Y FISIOPATOLOGÍA**

Existen diversos factores que pueden provocar un deterioro agudo de la función hepática en pacientes con hepatopatía crónica preexistente. Se pueden clasificar dos principales vías por la cual ocurre el daño.

- En la primera, el componente agudo de la injuria hepática se da por efecto directo de factores hepatotóxicos (infección, drogas, alcohol).
- La segunda vía provoca lesiones hepáticas como efecto secundario a su mecanismo principal, estas son situaciones como sepsis y hemorragia.

Los principales factores desencadenantes de un ACLF según lo reportado en el estudio de CANONIC son con el 39% las infecciones bacterianas, con el 23% el consumo de alcohol, 18% la hemorragia digestiva, y con el 19% otras causas; no se ha logrado filiar el evento desencadenante de ACLF en hasta el 43 % de los casos (Arroyo et al., 2015).

La fisiopatología de este síndrome aún no se ha establecido con certeza y existen múltiples estudios en esta línea. Se ha planteado la hipótesis de que la ACLF se asocia a un notable estado inflamatorio que contribuye a la patogenia y progresión de este síndrome, lo que se refleja en un aumento de parámetros inflamatorios (leucocitos y PCR) y citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-1b, IL-8) en contraste de los pacientes con cirrosis sin ACLF (Solé et al., 2016).

La inflamación puede desencadenarse por inductores exógenos o endógenos: los principales agentes exógenos son los microorganismos bacterianos. La respuesta provocada por estos agentes está dada por la virulencia y por los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP); señales moleculares únicas reconocidas mediante receptores llamados receptores de reconocimiento de patrones (PRR) los que tras activarse conducen a la transcripción de un grupo de genes codificantes de inflamación como citoquinas, quimioquinas, entre otros; mientras que los factores de virulencia generalmente desencadenan la inflamación a través del reconocimiento de características funcionales. Por otro lado, dentro de los inductores endógenos de la respuesta inflamatoria se reconocen los productos liberados de la necrosis celular o ruptura de la matriz extracelular que inducen una respuesta inflamatoria aséptica, llamados patrones moleculares asociados al peligro (DAMPs). El propósito de la respuesta inflamatoria puede diferir según el tipo de estímulo: el objetivo de la inflamación inducida por infección es disminuir la carga de patógenos, mientras que la inflamación inducida por DAMPs tiene como objetivo promover la reparación de tejidos. Por lo tanto, se especula que los pacientes con ACLF tienen un estado inflamatorio exacerbado debido a infecciones bacterianas, inflamación estéril o translocación bacteriana, que por un lado causa una

disfunción circulatoria significativa e hipoperfusión orgánica, y por otro lado causa estrés oxidativo concomitante con inflamación sistémica grave, lesión microvascular y necrosis que conduce a insuficiencia orgánica en el contexto de una posible ACLF (Mezzano, 2018; Moreau, 2016).

#### **2.2.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Los factores ya mencionados generan manifestaciones clínicas en el organismo, medibles tanto por el examen físico como por pruebas de laboratorio. Estas manifestaciones son las propias de la cirrosis hepática descompensada:

Dentro de las manifestaciones hepáticas, la hiperbilirrubinemia clínicamente evidenciada por la ictericia. Debido a la reducción de la función hepática y su subsecuente disminución en producción de albumina y factores de coagulación pueden presentarse ascitis, edemas y hemorragias, asociándose también como causa de esta última la trombocitopenia por hiperesplenismo (Sen et al., 2002).

Neurológicamente puede presentarse encefalopatía hepática que se caracteriza por alteración del ciclo sueño-vigilia, grados variables de confusión y desorientación, asterixis, hiperreflexia y un ritmo enlentecido en el electroencefalograma (Sen et al., 2002).

Las alteraciones hemodinámicas pueden ser generalizadas (sangrado gastrointestinal, sepsis, deshidratación) o locales (trombosis de la vena portal), secundarios a la reducción en la respuesta vascular, desensibilización a vasoconstrictores y efectos vasodilatadores. Existen cambios en la circulación de los cirróticos que se exacerban durante ACLF, como un aumento en el gasto cardíaco, circulación periférica dilatada y con poca respuesta, derivación porto sistémica y presión portal aumentada y flujo renal reducido (Sen et al., 2002).

En la parte renal puede presentarse el síndrome hepatorenal, caracterizado por hipoperfusión renal severa consecuencia de un incremento en la resistencia vascular renal. Se desarrolla en el contexto de deterioro de la función hepática progresiva con ascitis mal controlada y alteraciones hemodinámicas marcadas a nivel esplénico y sistémico. Es una de las complicaciones más peligrosas dentro de este síndrome debido a su mal pronóstico de recuperación (Sen et al., 2002).

### **2.2.5. DIAGNÓSTICO:**

De acuerdo con el estudio CANONIC, ACLF es definido como *“un síndrome caracterizado por una descompensación aguda de la cirrosis (ascitis, EH, hemorragia digestiva alta o baja de cualquier etiología, infección bacteriana o una combinación de los previos), asociada a fallo de diferentes órganos y a una elevada mortalidad a corto plazo (33% al mes y 51% a los tres meses)”* (Arroyo et al., 2015).

Para diagnosticar ACLF debemos de utilizar la escala CLIF-C Organ Failure score (CLIF-C OF), que conforme con la cantidad y tipo de fallo de órganos determina la presencia o no de ACLF y permite encasillarla según su severidad en tres estadios. Posteriormente se debe aplicar la escala CLIF-C ACLF que combina el CLIF-C OF con edad y cifra de leucocitos en sangre, la cual evaluada a las 48 horas y a los tres a siete días del diagnóstico, mejora la capacidad pronóstica de la mortalidad (Arroyo et al., 2015; Selfa-Muñoz et al., 2018).

El índice de MELD (Model for End-stage Liver Disease) es un excelente predictor de mortalidad a los tres meses en pacientes cirróticos no críticos. Pero MELD solo evalúa la función renal, hepática y de coagulación y no considera otros órganos cruciales (vasos sanguíneos, cerebro y vías respiratorias) en hepatopatas descompensados graves (Selfa-Muñoz et al., 2018).

### 2.2.6. PRONÓSTICO:

Varios estudios han parangonado los índices hepáticos (Child-Pugh y MELD) con los índices generales de terapia intensiva (APACHE II y SOFA) en hepatópatas descompensados graves, revelando que SOFA es más apropiado para predecir la mortalidad en terapia intensiva en este tipo de pacientes, posiblemente porque contiene marcadores de función cerebral, cardiovascular, renal, respiratoria, sanguínea y hepática. No obstante, a pesar de tener una mejor capacidad pronóstica que las escalas Child-Pugh y MELD, sus componentes no tienen en cuenta las características fisiopatológicas y clínicas propias de la cirrosis (Selfa-Muñoz et al., 2018).

Múltiples estudios sugieren que el sistema de puntuación MELD subestima el riesgo de muerte en pacientes con ACLF. Estas limitaciones también aplican al índice Child-Pugh (Jalan et al., 2021).

Por este motivo, el Consorcio EASL CLIF ha revisado el índice SOFA para crear una nueva escala denominada CLIF-SOFA para cirróticos. Los cambios más importantes fueron la sustitución del recuento plaquetario y la escala Glasgow por el INR y la escala de encefalopatía de West-Haven para evaluar la coagulación y la insuficiencia cerebral, respectivamente. La versión abreviada del CLIF-SOFA, es el CLIF-C Organ Failure score (CLIF-C OF) que determina la presencia o ausencia de ACLF y permite estudiar su severidad (Angeli et al., 2018).

CLIF-C OF define la insuficiencia hepática como bilirrubina  $\geq 12$  mg/dl; insuficiencia renal, creatinina sérica  $\geq 2,0$  mg/dl o terapia de reemplazo renal; la insuficiencia cerebral como la encefalopatía hepática West Haven grado 3-4; falla de la coagulación la considera como índice internacional normalizado (INR)  $\geq 2,5$ ; las subpuntuaciones circulatorias del CLIF-C OF

consideraron la presión arterial media y se diagnosticó insuficiencia circulatoria cuando se utilizaron vasopresores, con excepción de la terlipresina en el síndrome hepatorenal; y la insuficiencia respiratoria se definió por  $SpO_2/FiO_2 \leq 214$  o la necesidad de ventilación mecánica (Barosa et al., 2017).

El estudio CANONIC confirmó que el riesgo de mortalidad a corto plazo se identificó mejor con el sistema de calificación de insuficiencia orgánica (OF) basado en EASL-CLIF que con la puntuación MELD (Jalan et al., 2021). La puntuación CLIF-C ACLF predijo la mortalidad a corto plazo un 25 % mejor que las puntuaciones previamente utilizadas (Engelmann et al., 2018).

#### **2.2.6.1. Grados de ACLF**

Los pacientes con ACLF se dividen en tres clases según la insuficiencia orgánica y la mortalidad asociada en el momento del diagnóstico del síndrome; estos grados son:

- Pacientes sin ACLF: definido por la ausencia de (fallo de órgano) FO, o con FO aislado de un órgano distinto del riñón (con creatinina sérica  $<1,5\text{mg/dl}$  y sin EH) o FO cerebral aislado con creatinina sérica  $<1,5\text{mg/dl}$ .
- ACLF grado 1: definido por la presencia de FO renal aislado o FO hepático, de coagulación, circulatorio o respiratorio aislados con creatinina sérica entre  $1,5-1,9\text{mg/dl}$  y/o EHI-II o FO cerebral con creatinina sérica entre  $1,5-1,9\text{mg/dl}$ .
- ACLF grado 2: Presencia de 2 FO.
- ACLF grado 3: Presencia de 3 o más FO (Arroyo et al., 2015).

El riesgo de muerte a 28 y 90 días en el ACLF-1 es del 18 y 39%, respectivamente, en el ACLF-2 esta cifra aumenta a 41 y 76% y en el ACLF-3 llega a 91 y 98%, respectivamente (Gustot et al., 2015).

Aunque el grado de ACLF en el momento del diagnóstico se asocia con el pronóstico, el curso clínico durante la hospitalización es el determinante más importante de la mortalidad a corto plazo. La mayoría de los pacientes progresaron al grado 3 de ACLF dentro de la primera semana del diagnóstico, mientras que hasta un 49 % consiguen mejorar su estado inicial de ACLF, por lo tanto, la evaluación del grado ACLF a los 3 a 7 días podría predecir la mortalidad a los días 28 y 90 con mayor precisión que la mortalidad calculada en el momento del diagnóstico. Se recomienda utilizar la escala CLIF-C ACLF con la cual se consigue una estimación de la probabilidad de morir a 28, 90, 180 y 360 días (Gustot et al., 2015).

La puntuación CLIF-C ACLF se calcula combinando la puntuación CLIF-C OF, la edad y el recuento de WBC a través de la siguiente fórmula:  $CLIF-C ACLF = 10 \times (0,33 \times CLIF-OFs + 0,04 \times Edad + 0,63 \times \ln(WBC \text{ recuento}) - 2$ ; que debe calcularse en el momento del diagnóstico del síndrome y también entre 3 y 7 días después del ingreso (Engelmann et al., 2018).

Gustot y cols., identificaron que aquellos pacientes que poseen un CLIF-C ACLFs  $> 64$  entre el 3er - 7mo día, y que no son candidatos a trasplante hepático, tienen una mortalidad de 100% a 28 días. Continuar con un apoyo intensivo continuo en estos pacientes podría ser inútil. Las opciones de tratamiento ideales en este escenario no se han definido aún, pero podría considerarse incluir cuidados paliativos (Engelmann et al., 2018).

Por lo antes expuesto, es fundamental la rápida estratificación de los pacientes de acuerdo con su pronóstico, para así, destinar recursos en forma racional.

### **2.2.7. TRATAMIENTO:**

Debido a que en la actualidad no se dispone de tratamientos específicos, su pilar terapéutico se basa en el soporte y mantenimiento de los órganos que fallan, junto con la rápida identificación y tratamiento del factor desencadenante (Arroyo et al., 2015).

A continuación, describimos los principios del tratamiento de la falla de órganos en pacientes con ACLF:

### **Renal:**

La insuficiencia renal es la falla orgánica más frecuente en pacientes con ACLF; en pacientes con cirrosis y lesiones renales agudas en estadios 2 y 3, se prefiere el uso de albúmina al 20 % (1 g/kg durante 48 h) intravenosa y vasoconstrictores en comparación con la albúmina sola, para mejorar la creatinina. Se sugiere además monitorear de cerca la función renal pacientes cirróticos descompensados hospitalizados porque la creatinina basal elevada se asocia con peores resultados renales y supervivencia a 30 días (Bajaj et al., 2022).

En pacientes hospitalizados con cirrosis y síndrome hepatorenal tipo 1 se deberá utilizar albúmina al 20% (1 g/kg durante 48 h y luego 20-40 g/día) + terlipresina a dosis de 1 mg/4-6 h, pudiendo incrementarse la dosis hasta un máximo de 2 mg/4-6 h en aquellos casos en los que no exista reducción de la creatinina plasmática en al menos un 25% respecto al valor basal a las 48-72 horas, para mejorar la función renal; o norepinefrina (0,5 mg/h, cuando la terlipresina no está disponible) (Bajaj et al., 2022; Zaccherini et al., 2021).

Con la finalidad de prevenir el desarrollo de síndrome hepatorenal se recomienda: el uso juicioso de laxantes y diuréticos; en paracentesis de gran volumen reposición con albumina; tratamiento rápido de hemorragias gastrointestinales y uso de profilaxis antibiótica en pacientes con hemorragias gastrointestinales establecidas; evitar fármacos nefrotóxicos y contrastes; y profilaxis primaria contra la PBE en individuos de alto riesgo y profilaxis secundaria para pacientes después del primer episodio de PBE (Bajaj et al., 2022).

### **Infecciones:**

En pacientes con diagnóstico establecido de ACLF se debe realizar una revisión exhaustiva para descartar infecciones. Es recomendable dar altas dosis de antibióticos de amplio espectro

en pacientes con ACLF que cursen con infección. La terapia antibiótica debe reevaluarse diariamente. La obtención de cultivos no debe retrasar la administración de antibióticos de amplio espectro (Zaccherini et al., 2021).

### **Pulmones:**

En pacientes con encefalopatía hepática grado III o IV de West Heaven se recomienda intubación orotraqueal, como estrategia de protección pulmonar. En caso de ascitis a tensión que cause restricción respiratoria deberá realizarse paracentesis evacuatoria (Zaccherini et al., 2021).

### **Gastrointestinal:**

Considere la profilaxis de las úlceras por estrés. Después del diagnóstico ACLF se recomienda inicio temprano de alimentación oral o enteral según la tolerancia (objetivo: 10-15 kcal/kg/día al día 4) (Zaccherini et al., 2021).

### **Hemodinámico:**

Terapia temprana dirigida por objetivos dentro de las primeras 6 horas:

- Mantener la presión arterial media  $>65$  mmHg.
- Reposición con líquidos hasta que no haya más respuesta hemodinámica.
- Preferir cristaloides y albúmina al 5 % como líquido de reanimación.
- Indicaciones fuertes de albúmina: Peritonitis bacteriana espontánea, paracentesis de gran volumen, Falla renal, síndrome hepatorenal.
- Norepinefrina como vasopresor de primera línea; epinefrina o terlipresina cuando se necesita un agente adicional.
- Hidrocortisona intravenosa si hay shock refractario noradrenalina  $>0,5$  mg/kg.min).
- Evite las formulaciones de almidones.

- Limitar las soluciones salinas en pacientes con ascitis o anasarca (Zaccherini et al., 2021).

### **Coagulación:**

En pacientes que serán sometidos a procedimientos invasivos y que presenten hipofibrinogenemia severa ( $<1\text{g/L}$ ) y/o trombocitopenia severa ( $<20.000 \times 10^9/\text{L}$ ) deberá reponerse fibrinógeno y/o plaquetas según lo requerido.

- Profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes sin coagulopatía severa.
- Debe de evitarse la corrección de alteraciones del INR con plasma fresco congelado a menos que el paciente presente sangrados (Zaccherini et al., 2021).

### **Sistema nervioso central:**

Tratamiento de la causa subyacente de encefalopatía, y se tratara con enemas de retención de lactulosa.

- Usar protocolos de sedación, dirigidos a puntos finales específicos.
- Se recomienda agentes sedantes de acción corta, evitar la sedación profunda y evitar las benzodiazepinas (Zaccherini et al., 2021).

Se recomienda además el cumplimiento de las guías publicadas sobre apoyo nutricional en pacientes críticos con cirrosis. Hay que mantener una ingesta calórica diaria de 35 a 40 cal/kg de peso corporal/día que incluya una ingesta diaria de proteínas de 1,2 a 2,0 g/kg de peso corporal/día (Bajaj et al., 2022).

Por la alta mortalidad que presentan los pacientes con ACLF grados 2 y deberían ser manejados idealmente en una unidad de cuidados intensivos o intermedios; y si por la edad o por las comorbilidades del paciente asociadas, el trasplante hepático no está contraindicado, deben ser enviados a un centro de trasplantes porque es el único tratamiento que mejora la

supervivencia de estos pacientes; según el estudio CANONIC se demostró que los pacientes con ACLF grado 2 y 3 sometidos a un trasplante tuvieron 80% de sobrevida al año; porcentaje que es similar a los trasplantados sin ACLF (Arroyo et al., 2015; Mezzano, 2018).

Es muy importante diferenciar los conceptos de la descompensación aguda de la cirrosis hepática y de la falla hepática aguda sobre crónica por lo cual se lo describe en la siguiente tabla:

**Tabla 4.** Diferenciación del ACLF de la descompensación aguda.

<b>Parámetro(s)</b>	<b>Falla hepática aguda sobre crónica</b>	<b>Descompensación aguda</b>
<b>Presentación</b>	Índice de insultos hepáticos	Hepática o no hepática Puede ser índice o posterior
<b>Precipitante identificable</b>	En hasta el 95% de los casos	En hasta el 70% de los casos
<b>Tiempo desde el insulto hasta la presentación</b>	Dentro de 4 semanas	Hasta 12 semanas
<b>Cirrosis subyacente</b>	Puede o no estar presente	Siempre presente
<b>Descompensación previa</b>	No	Con o sin descompensación previa
<b>Mortalidad a los 1 y 3 meses</b>	33–51%	23–29%
<b>Reversión o recuperación</b>	En la mitad de los casos	Raro

Tomada de (Sarin et al., 2019)

## CAPÍTULO III

### 3. METODOLOGÍA

#### 3.1. JUSTIFICACIÓN

La cirrosis hepática es la decimocuarta causa principal de muerte en todo el mundo y la cuarta en Europa central, cuya mortalidad al año, según la presentación de las descompensaciones, oscila entre el 1 % y el 57 % (Tsochatzis et al., 2014b). La descompensación aguda de la cirrosis se puede asociar a falla de uno o más órganos; incluso hasta el 40% de pacientes en algún momento de su evolución van a desarrollar falla hepática aguda sobre crónica en un periodo no mayor de 5 años (Asrani & O'Leary, 2014), por lo cual se asocia con alta mortalidad y genera altos gastos al sistema de salud (García-Rueda et al., 2022).

La mortalidad reportada para el ACFL es de más del 15% en un periodo de 28 días hasta de tres meses desde que se desencadenó el evento (Arroyo et al., 2015); con una prevalencia en pacientes hospitalizados del 24% - 40% (Asrani & O'Leary, 2014). Según el estudio CANONIC entre los principales factores desencadenantes del ACLF son con el 39% las infecciones bacterianas, con el 23% el consumo de alcohol, 18% la hemorragia digestiva, y con el 19% otras causas; hasta el 43% de los casos no lograron determinar el evento precipitante del ACLF (Moreau et al., 2013).

Cuando un paciente ingresa en el hospital con descompensación aguda cirrótica, se debe aplicar la puntuación CLIF-C OF. Esta puntuación dividirá a los pacientes según la presencia o ausencia de ACLF; si se diagnostica ACLF, el pronóstico debe evaluarse mediante la puntuación CLIF-C ACLF, que debe calcularse en el momento del diagnóstico del síndrome y también de 3 a 7 días después del ingreso (Gustot et al., 2015). Por lo mencionado es importante el reconocimiento temprano de las fallas orgánicas que caracterizan el ACFL, para prevenir

complicaciones, agilizar la toma de decisiones iniciales en el manejo del paciente, la evaluación trasplante hepático o quizás la adecuación del esfuerzo terapéutico.

Tomando en cuenta estos antecedentes, planteamos nuestro tema de tesis, con la finalidad de orientar a médicos generales y especialistas sobre la importancia del diagnóstico precoz de este síndrome.

### **3.2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

En el Ecuador, según datos del INEC del año 2020, la cirrosis y otras enfermedades del hígado constituyen la octava causa de muerte, con un porcentaje de mortalidad del 2.0% del total de la población; hay que considerar que en este año la mayor causa de muertes se asoció con COVID (INEC, 2020).

Entre las complicaciones que puede presentar un paciente con cirrosis hepática se encuentra el ACLF el cual es un síndrome que se caracteriza por ser una descompensación aguda de la hepatopatía crónica de rápida progresión asociada a falla orgánica multisistémica (Arroyo et al., 2015). El pronóstico de los pacientes con ACLF se asocia al grado que presentes al momento de su diagnóstico (Hernaiz et al., 2017), la mortalidad a los 28 días varía del 23,3% en el ACLF de grado 1 al 75,5% en el ACLF de grado 3 y la mayoría de los pacientes requieren cuidados intensivos y soporte orgánico (Engelmann et al., 2018).

En nuestro país tenemos datos escasos sobre la prevalencia de pacientes cirróticos que desarrollan ACLF y los factores que lo desencadenaron, conocer estos datos pueden contribuir en gran medida al desarrollo de planes y protocolos de acción rápida para intervenir en el curso natural de la enfermedad y mejorar el pronóstico de vida, por lo cual es importante diferenciar entre una descompensación progresiva e irreversible de la cirrosis hepática, del ACLF el cual es agudo y si identificamos y tratamos el factor que la desencadenó puede ser reversible.

Ante lo anteriormente expuesto nos planteamos la pregunta de nuestra investigación:

¿Cuáles son los factores desencadenes y valoración de la falla hepática aguda sobre crónica mediante las escalas CLIF-C OF y CLIF-C ACLF en pacientes hospitalizados con cirrosis hepática descompensada en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo en el periodo comprendido desde enero del 2018 a diciembre del 2021?

### **3.3. OBJETIVOS**

#### **3.3.1 OBJETIVO GENERAL:**

Determinar los factores desencadenantes y valoración de la falla hepática aguda sobre crónica mediante las escalas CLIF-C OF y CLIF-C ACLF en pacientes hospitalizados con cirrosis hepática descompensada en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo en el periodo comprendido desde enero del 2018 a diciembre del 2021.

#### **3.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Describir los scores Child Pugh y Meld Na de los pacientes cirróticos previos al desarrollo de falla hepática aguda sobre crónica.
- Identificar la frecuencia de falla hepática aguda sobre crónica, y a su vez el porcentaje de subdiagnóstico de falla hepática aguda sobre crónica mediante la escala CLIF-C OF.
- Identificar la frecuencia de los factores precipitantes de falla hepática aguda sobre crónica.
- Describir el pronóstico de los pacientes con falla hepática aguda sobre crónica con la escala CLIF-C ACLF

### **3.4. TIPO DE ESTUDIO**

Observacional, descriptivo, retrospectivo.

### 3.5. OPERALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala	Tipo
<b>EDAD</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la actualidad	Demográfica	Media, mediana, moda, desviación estándar, máximo y mínimo	Años de vida	Cuantitativa  Discreta
<b>SEXO</b>	Carga genética con la que nace el individuo (XX o XY)	Demográfica	Frecuencias y porcentajes	1=Femenino 2=Masculino	Cualitativa nominal
<b>CHILD-PUGH</b>	Sistema de estadificación usado para evaluar el pronóstico de los pacientes con cirrosis hepática	Clínica	Frecuencias y porcentajes	1.Child A= 5-6 2.Child B= 7-9 3.Child C=10-15	Cualitativa ordinal
<b>MELD NA</b>	Índice pronóstico utilizado para valorar la gravedad de la cirrosis hepática se correlaciona con la mortalidad a tres meses	Clínica	Frecuencias y porcentajes	1=MELD NA <9 2=MELD NA 10 - 19 3=MELD NA 20 – 29 4= MELD NA 30 – 39 5 =MELD NA >40	Cualitativa Ordinal
<b>FALLA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA</b>	Síndrome caracterizado por descompensación aguda, falla orgánica y alta mortalidad, valorado mediante la escala CLIF-C ACLF	Clínica	Frecuencias y porcentajes	1= SI 2= NO	Cualitativa Nominal Dicotómica
<b>ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA</b>	Síndrome neuropsiquiátrico o potencialmente reversible, en pacientes con disfunción hepática crónica o aguda en ausencia de otros trastornos neurológicos	Clínica	Frecuencias y porcentajes	1= Grado I 2= Grado II 3= Grado III 4= Grado IV	Cualitativa ordinal

<b>ASCITIS</b>	Acumulación de líquido dentro de la cavidad peritoneal	Clínica	Frecuencias y porcentajes	1= SI 2= NO	Cualitativa Nominal
<b>HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL</b>	Cualquier tipo de sangrado que proviene del tubo digestivo	Clínica	Frecuencias y porcentajes	1= SI 2= NO	Cualitativa Nominal  Dicotómica
<b>20</b>	Invasión local o sistémica de un microorganismo bacteriano en pacientes cirróticos diagnosticado mediante cultivo y/o laboratorios	Clínica	Frecuencias y porcentajes	1=Peritonitis bacteriana espontanea  2=Infección de vías urinarias  3=Infección pulmonar  4=Infección gastrointestinal  5=Infección dérmica  6=Otros	Cualitativa Nominal
<b>CLIF-C OF</b>	Escala que permite diagnosticar la falla hepática aguda sobre crónica y los grados de presentación	-Hígado valorado por el nivel de bilirrubinas < 6, entre 6 y 12 o >12  -Riñón según el valor de creatinina < 1.5, entre 2 y 3.5, > 3.5  -Cerebro valorado por los grados de encefalopatía hepática grado 0, grado I-II, grado III-IV  -Coagulación a través del IRN < 2, entre 2 y 2.5, > 2.5  -Circulación a través de la	Frecuencias y porcentajes	1=ACLF grado 1  2=ACLF grado 2  3=ACLF grado 3	Cualitativa ordinal

		PAM > 70, < 70, uso de vasopresores			
		-Respiración PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> > 300, entre 200 y 300, < 200			
<b>CLIF-C ACLF</b>	Puntuación que permite estratificar el riesgo de mortalidad en pacientes ACLF.	Fórmula: CLIF-C $ACLF = 10 \times (0,33 \times CLIF-OFs + 0,04 \times Edad + 0,63 \times \ln(\text{recuento de leucocitos}) - 2$	Media, mediana, moda, desviación estándar, máximo y mínimo	Puntuación de la escala.	Cuantitativa
<b>ESTANCIA HOSPITALARIA</b>	Tiempo de estancia hospitalaria, desde el ingreso hasta la fecha de alta médica	Indicador hospitalario	Media, mediana, moda, desviación estándar, máximo y mínimo	Número de días	Cuantitativa discontinua
<b>CONDICIÓN AL EGRESAMIENTO</b>	Condición del paciente al alta hospitalaria.	Indicador hospitalario	Frecuencias y porcentajes	1= Vivo 2=Muerto	Cualitativa Nominal

### 3.6. POBLACIÓN Y MUESTRA

La población de estudio estuvo conformada por todos los pacientes hospitalizados con cirrosis hepática descompensada desde enero del 2018 a diciembre del 2021 en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, que cumplieron los criterios de inclusión.

#### 3.6.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes con diagnóstico previo de cirrosis hepática confirmada ya sea por biopsia o por clínica
- Pacientes que presenten descompensación aguda del cuadro actual de cirrosis

### **3.6.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes con diagnóstico de COVID 19, infección por VIH.
- Pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma o de metástasis hepáticas.
- Falla hepática aguda en pacientes que no tienen cuadro de cirrosis hepática.
- Historias clínicas sin información necesaria para el estudio.

### **3.7. PROCESAMIENTO Y RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN**

Una vez que se obtuvo la aprobación del protocolo de investigación por parte del CEISH de la PUCE y la autorización al acceso de la información pseudoanonimizada por parte del HEEE, se procedió a la recolección de los datos. El Hospital de Especialidades Eugenio Espejo nos entregó los datos pseudoanonimizados de los pacientes hospitalizados de enero del 2018 a diciembre del 2022 y se filtraron mediante el CIE 10 de diagnóstico:

✓ K703 Cirrosis Hepática Alcohólica

✓ K717 Enfermedad Tóxica Del Hígado Con Cirrosis Y Fibrosis

✓ K740 Fibrosis Hepática

✓ K746 Otras Cirrosis Del Hígado Y Las No Especificadas

Los datos se tomaron según las variables y se los recolectó en el instrumento de recolección de datos elaborado en Microsoft Excel 365 (Ficha de recolección de datos) ver Anexo1. La cual permitió obtener los resultados de los valores de bilirrubinas, creatinina, grado de encefalopatía hepática de West- Haven, INR, PAO2/FiO2 presión arterial media, con lo cual permitió diagnosticar si el paciente presentó falla hepática aguda sobre crónica para lo cual se aplicó la escala CLIF C- OF, que se la detalla a continuación.

**Tabla 5.** Índice CLIF-C OF

<b>Índice CLIF-C OF para el diagnóstico de la insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF)</b>			
<b>Órgano/sistema</b>	<b>Puntuación = 1</b>	<b>Puntuación = 2</b>	<b>Puntuación = 3</b>
Hígado, bilirrubina (mg/dl)	<6	≥6 - <12	≥12
Riñón, creatinina (mg/dl)	<2	de ≥2 a <3,5	≥3,5 ó terapia de sustitución renal
Cerebro (clasificación en grados de la encefalopatía hepática de West-Haven)	0	1-2	3-4
Coagulación (INR)	<2,0	≥2,0 a <2,5	≥2,5
Circulación, presión arterial media (mmHg)	≥70	<70	Vasoconstrictores
Respiratorio PAO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ó SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>300 >357	≤300 a > 200 >214 ≤357	≤200 ≤214

Tomada de A. Selfa-Muñoz

Para pronosticar la mortalidad se utilizó la calculadora de la puntuación CLIF-C ACLF, proporcionada por la plataforma virtual del Consorcio de Falla Hepática Crónica que consta de la siguiente fórmula:  $CLIF-C\ ACLF = 10 \times (0,33 \times CLIF-OFs + 0,04 \times Edad + 0,63 \times \ln (WBC\ recuento) - 2$ .

### 3.8. ANÁLISIS DE DATOS

Para el análisis de los datos estadísticos se aplicó el paquete IBM SPSS Statistic v25. Mediante la prueba de Kolmogorov-Sminorv se evaluó la distribución de los datos. Se realizó el análisis de las características demográficas, clínicas y frecuencias de los eventos desencadenantes, según el tipo de variable:

- Las variables cualitativas se utilizaron frecuencias y porcentajes.
- Las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central (media, mediana, moda) y de dispersión (desviación estándar, máximo y mínimo).

Se estableció la asociación entre los eventos precipitantes y la presencia de la falla hepática aguda sobre crónica en pacientes cirróticos descompensados mediante tablas de contingencia y la prueba estadística chi cuadrado con un error alfa menor del 5% y un intervalo de confianza del 95%. Para establecer la asociación entre variables dicotómicas se utilizó la prueba de Fisher, y la valoración de esta asociación se realizó mediante ORP (Cerdeira, Vera & Rada, 2013). Se consideró una prueba estadísticamente significativa cuando el valor de p sea menor o igual de 0,05.

### **3.9. ASPECTOS BIOÉTICOS**

En primer lugar, se contó con la aceptación del protocolo por el departamento de docencia e investigación del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo; además de contar con la aprobación del Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH) de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

Se mantuvo absoluta confidencialidad de los datos entregados por parte del servicio de investigación del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo respetando las normas de la Declaración de Helsinki. “Se guardará durante todo el proceso el debido cuidado con la privacidad y la confidencialidad de los participantes, utilizando un sistema de codificación para el manejo de los datos obtenidos en las historias clínicas con el objetivo de obtener los datos de manera anonimizada”.

Al ser un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo la información obtenida fue mediante fuentes secundarias, sin interferir en el manejo o pronóstico del paciente, ya que se

utilizaron los datos clínicos preexistentes en las fichas clínicas del sistema HosVital, por lo cual los participantes no estuvieron expuestos a riesgos físicos, ni psicológicos directos, por la naturaleza de la metodología de la investigación.

Los investigadores niegan tener algún conflicto de interés.

## CAPÍTULO IV

### 4. RESULTADOS

#### 4.1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

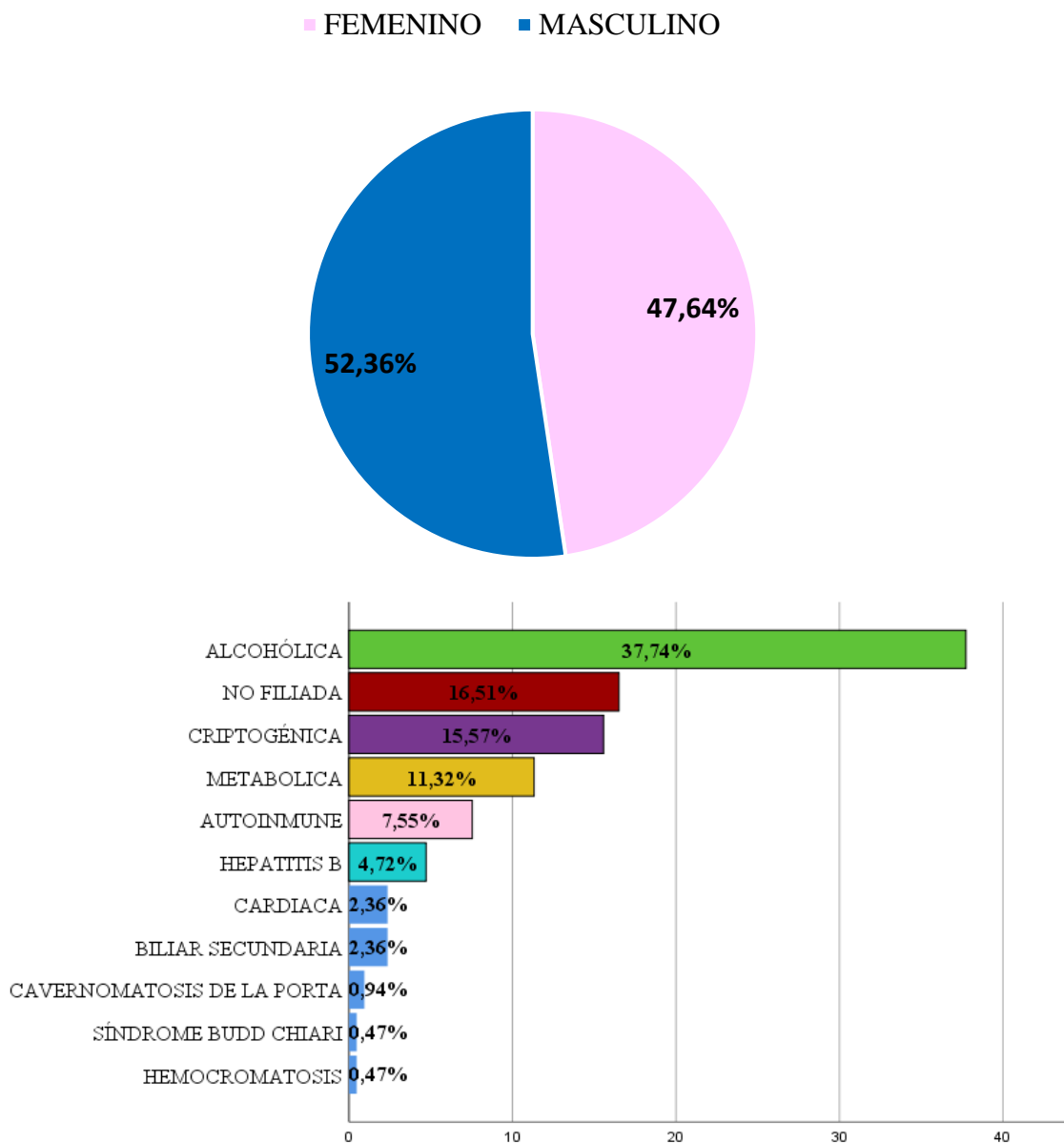
Se analizaron un total de 277 historias clínicas pseudoanonimizadas de pacientes que fueron hospitalizados por cirrosis hepática descompensada durante el período de enero del 2018 a diciembre del 2021, de los cuales 212 cumplieron con los criterios de inclusión, la edad media de presentación fue de 61,74 ( $\pm 13,46$ ), la edad máxima fue de 95 años; se obtuvo una media de 6,66 días ( $\pm 4,28$ ) y un máximo de 25 días de estancia hospitalaria (Tabla 6).

**Tabla 6.** Indicadores de tendencia central y dispersión de los pacientes según la edad y la estancia hospitalaria.

Estadístico	EDAD	ESTANCIA HOSPITALARIA
Media	61,74	6,66
Mediana	62,5	6,00
Moda	63	3
Desviación	13,46	4,28
Mínimo	21	1
Máximo	95	25

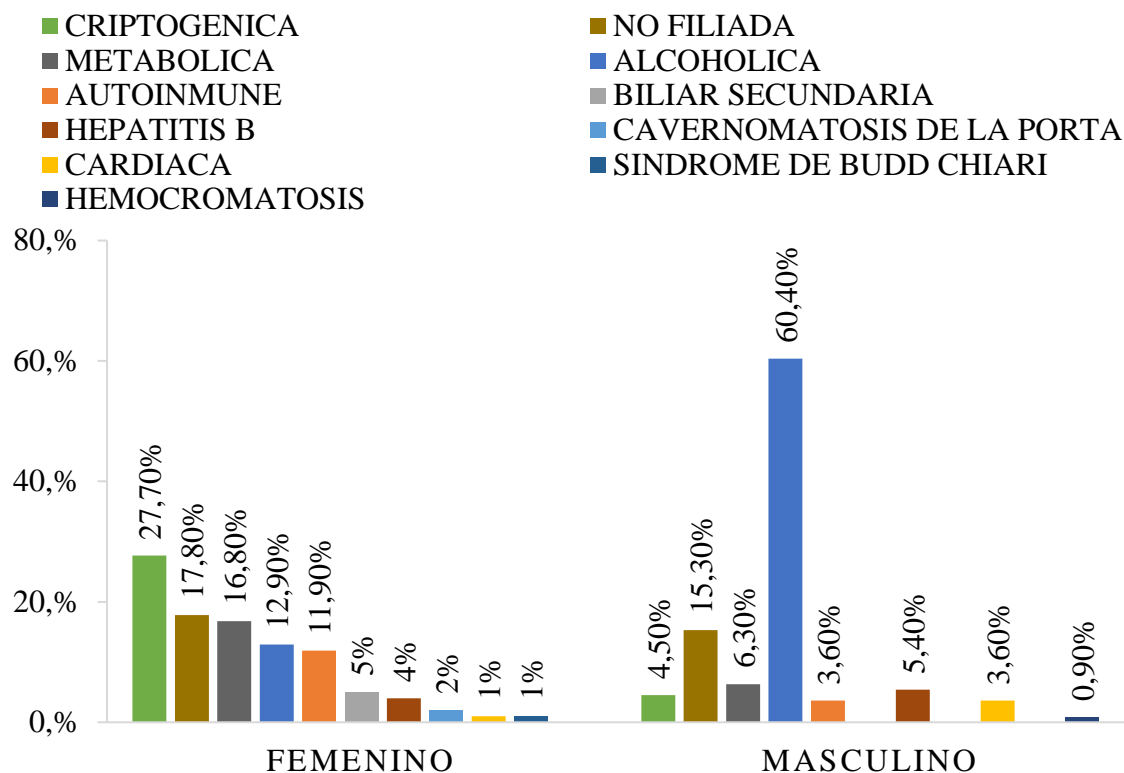
Del total de los participantes se pudo obtener que el sexo masculino es el más frecuente con el 52,36 % (111/212) mientras que 47,64% (101/212) corresponden al sexo femenino (Figura 1); se identificó que la etiología más frecuente es la alcohólica 37,74% (80/212), seguidas de las no filiadas 16,51% (35/212) durante la revisión de los datos, se identificó este ítem como los pacientes que aún estaban en estudio del causal de la cirrosis; las etiologías menos frecuentes fueron el síndrome de Budd Chiari y la hemocromatosis que correspondieron al 0,47% (1/212), seguida la cavernomatosis portal 0,94% (2/212) además de la cardiaca y biliar secundaria con el 2,36 (5/212) (Figura 2).

**Figura 1.** Distribución de los pacientes según el sexo.



**Figura 2.** Distribución de los pacientes según la etiología de la cirrosis hepática

Se identificó que para el sexo masculino la etiología más frecuente fue la alcohólica 60,4% (67/111), seguida de las no filiadas 15,3% (17/111), y las menos frecuentes la hemocromatosis 0,9% (1/111), mientras que en los del sexo femenino frecuentemente se presentó la criptogénica 27,7% (28/101) y la de menor proporción fue el síndrome de Budd Chiari y la cardíaca 1% (1/101) (Figura 3).



**Figura 3.** Distribución de los pacientes según el sexo y la etiología más frecuente,

Dentro de los scores pronósticos la categoría de Child-Pugh que frecuentemente se presentó fue clasificación C 52,35% (111/212), la B 37,73% (80/212) y para la A con menor porcentaje 9,90% (21/212), mientras que la categoría más frecuente del Meld-Na fue con 40,57% (86/212) la puntuación entre 20 -29, seguida con el 38,21% (81/212) la puntuación entre 10 – 19, y la menos frecuente fue con el 1,88% (4/212) la puntuación mayor de 40 (Tabla 7).

**Tabla 7.** Frecuencias y porcentajes de los pacientes según las escalas pronósticas.

		Frecuencia	Porcentaje
<b>CHILD-PUGH</b>	A	21	9,91%
	B	80	37,74%
	C	111	52,35%
	Total	212	100%
<b>MELD NA</b>	< 9	14	6,60%
	10 - 19	81	38,21%
	20 - 29	86	40,57%
	<30 - 39	27	12,74%
	> 40	4	1,88%
	Total	212	100%

## 4.2. FACTORES DESCENDENENTES DE LOS PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA DESCOMPENSADA

El principal factor desencadenante de la cirrosis hepática descompensada es la ascitis con el 72,64% (154/212) con mayor relevancia el grado 2 que representa el 61,69% (95/154), en segundo lugar se encuentra la descompensación por encefalopatía hepática 42,92% (91/212) siendo la más frecuente el grado III con el 48,35% (44/91), en tercer lugar están las infecciones bacterianas con el 41,98% (89/212) del cual resalta la infección de vías urinarias 39,33% (35/89), en cuarto lugar está la falla renal con el 36,79% (78/212) siendo la más relevante el AKI II con el 32,05% (25/78), en quinto lugar encontramos a las hemorragias digestivas en un 23,58% (50/212) representado por el sangrado de tipo variceal 62% (31/50), y a la ictericia en un 23,58% (50/212) (Tabla 8).

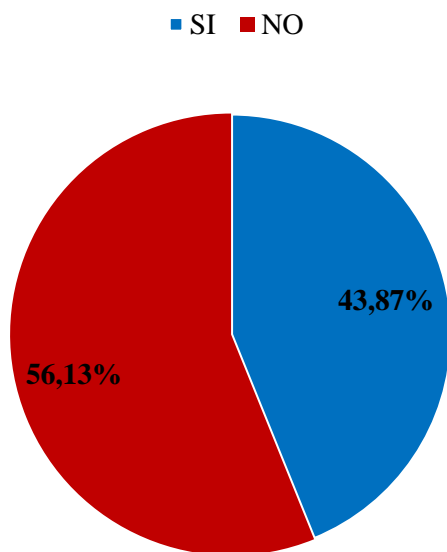
**Tabla 8.** Frecuencias y porcentajes de los factores desencadenantes de la cirrosis hepática descompensada.

Factores Desencadenantes		Frecuencia	Porcentaje
Ascitis	Si	154	72,64%
	No	58	27,35%
	Total	212	100%
Grados de ascitis	Grado 1	24	15,58%
	Grado 2	95	61,69%
	Grado 3	35	22,73%
	Total	154	100%
Encefalopatía hepática	Si	91	42,92
	No	121	57,08
	Total	212	100%

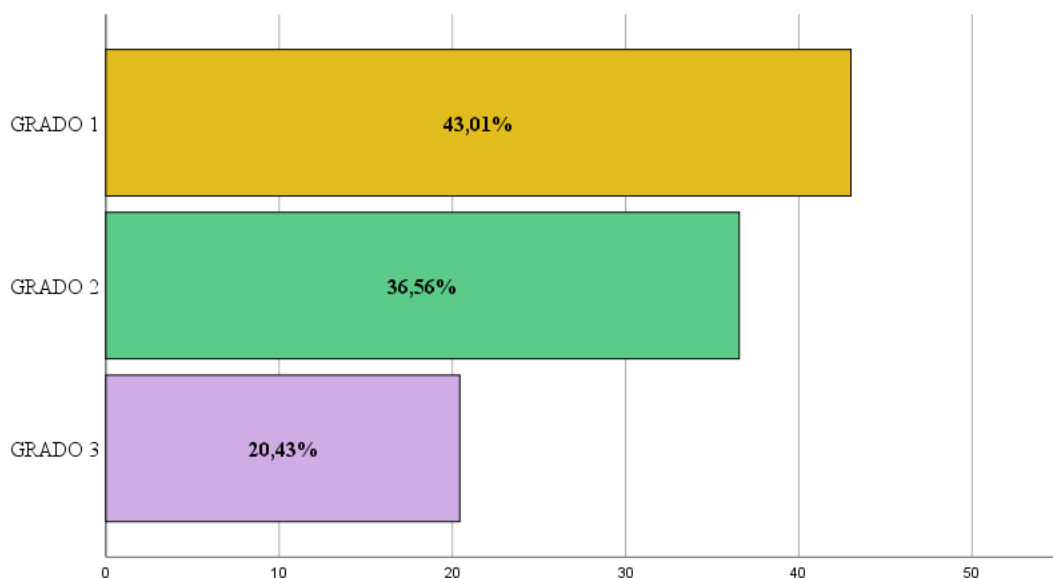
Grados de encefalopatía hepática	Grado I	8	8,79%
	Grado II	35	38,46%
	Grado III	44	48,35%
	Grado IV	4	4,40%
	Total	91	100%
Infección bacteriana	Si	89	41,98%
	No	123	58,02%
	Total	212	100%
Tipo de infección bacteriana	IVU	35	39,33%
	PBE	19	21,34%
	Neumonía	8	8,99%
	Colangitis aguda	8	8,99%
	Choque séptico no filiado	3	3,37%
	Infección de partes blandas	3	3,37%
	Gastroenteritis aguda	3	3,37%
	Otras	10	11,24%
	Total	89	100%
Falla renal	Si	78	36,79%
	No	134	63,21%
	Total	212	100%
Tipo de falla renal	AKI I	18	23,08
	AKI II	25	32,05%
	AKI III	14	17,95%
	ERC reagudizada	18	23,08%
	HRS	3	3,84%
	Total	78	100%
Hemorragia digestiva	Si	50	23,58%
	No	162	76,42%
	Total	212	100%
Tipo de hemorragia digestiva	Variceal	31	62,00%
	No variceal	12	24,00%
	No determinado	7	14,00%
	Total	50	100%
Ictericia	Si	50	23,58%
	No	162	76,42%
	Total	212	100%

### 4.3. DIAGNÓSTICO DE LOS PACIENTES CON ACLF

De todos los pacientes evaluados con cirrosis hepática descompensada 43,87% (93/212) cumplieron con los criterios de diagnóstico de ACLF aplicando la escala CLIC-C OF (Figura 4); de ellos se presentó con mayor frecuencia el grado 1 que corresponde a 43,01% (40/93), grado 2 fueron 36,56% (34/93), y 20,43% (19/93) para el grado 3 (Figura 5).

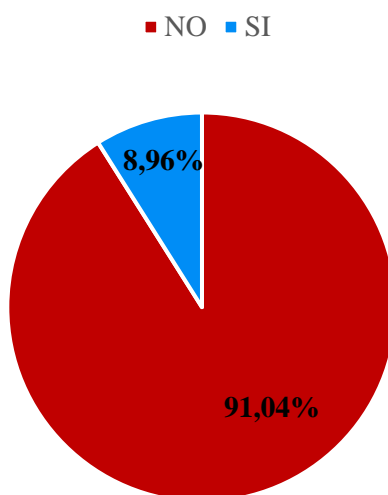


**Figura 4.** Distribución de los pacientes con ACLF según la escala CLIC-C OF.

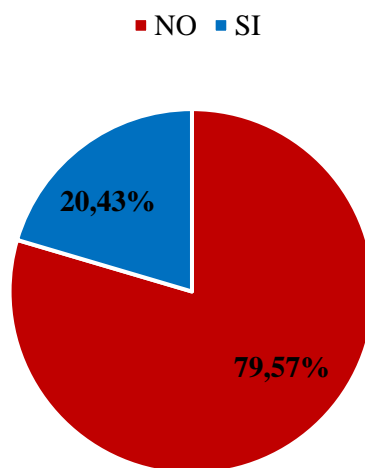


**Figura 5.** Distribución de los pacientes que presentaron ACLF según la severidad.

Con respecto al cálculo de la escala CLIC-C OF, se encontró que en la mayoría de los pacientes que ingresan por cirrosis hepática descompensada no se calculaba con 91,04% (193/212) de los casos (Figura 6). Por ende, se identificó que el porcentaje de subdiagnóstico del ACLF es alto con 79,57% (74/93) (Figura 7).



**Figura 6.** Distribución de los pacientes con cirrosis hepática según el cálculo de la escala CLIC-C OF.



**Figura 7.** Distribución de los pacientes con ACLF según el cálculo de la escala CLIC-C OF.

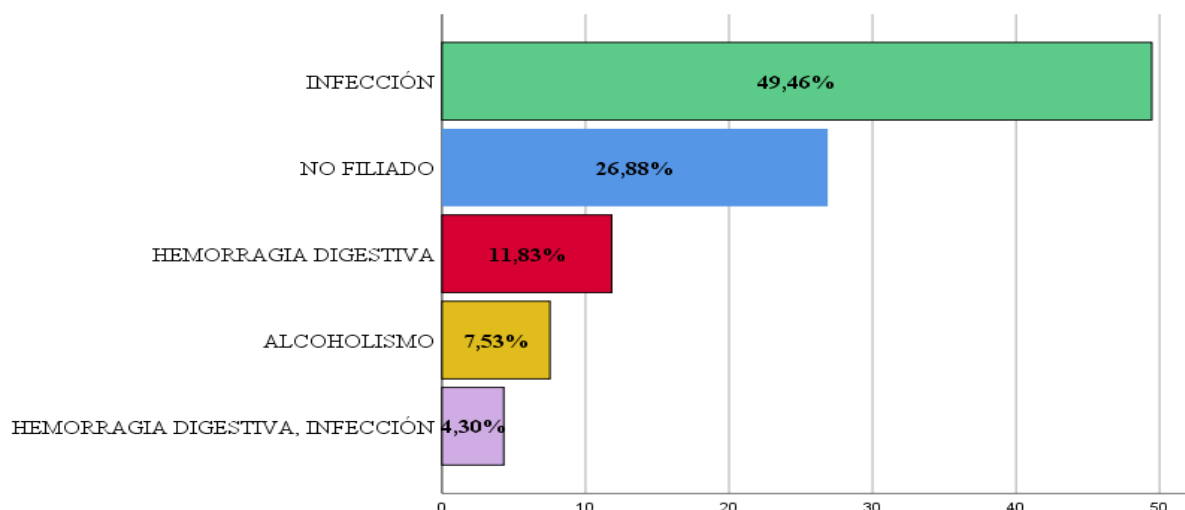
#### 4.4. ESCALAS PRONÓSTICAS DE LOS PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA PREVIO AL DESARROLLO DE ACLF.

Las escalas calculadas previamente al diagnóstico de los pacientes con ACLF según la clasificación del Child-Pugh se observó que los pacientes en estadio C fueron los que mayormente se complicaron en un 76,34% (71/93); el mayor porcentaje de Meld Na elevado fue con 49,46% (46/93) para la puntuación entre 20 – 29, en segundo lugar, con 25,81% (24/93) para la puntuación entre 30 – 39, y en menor frecuencia con 1,08% (1/93) para la puntuación menor de 9 (Tabla 9).

**Tabla 9.** Frecuencias y porcentajes de pacientes con ACLF según los scores pronósticos de la cirrosis hepática.

		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>CHILD-PUGH</b>	B	22	23,66%
	C	71	76,34%
	Total	93	100%
<b>MELD NA</b>	< 9	1	1,08%
	10 - 19	18	19,35%
	20 - 29	46	49,46%
	30 - 39	24	25,81%
	>40	4	4,30%
	Total	93	100%

#### 4.5. FACTORES PRECIPITANTES DE LA FALLA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA



**Figura 8.** Distribución de los pacientes con ACLF según los factores precipitantes.

En los pacientes que presentaron ACLF, se identificó a las infecciones bacterianas como el principal factor precipitantes con el 49,46% (48/93) del cual las infecciones de vías urinarias representa el 42,31% (22/52); en segundo lugar encontramos a los factores no filiados en un 26,88% (24/93); en tercer lugar están las hemorragias digestivas con el 11,83% (11/93) representadas en igual proporción con el 40,00% (6/15) por el sangrado tanto de tipo variceal y como no variceal; en cuarto lugar se identificó al alcoholismo con el 6,45% (6/93); y en menor proporción para los factores combinados hemorragia más infecciones con el 4,30% (4/93) (Figura 8, Tabla 10).

**Tabla 10.** Frecuencias y porcentajes de los pacientes con ACLF según el tipo de infección y hemorragia digestiva.

		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Tipo de infección bacteriana</b>	IVU	22	42,31%
	PBE	8	15,38%
	Neumonía	6	11,54%
	Colangitis aguda	4	7,69%
	Choque séptico no filiado	3	5,77%
	Gastroenteritis aguda	3	5,77%
	Infección de partes blandas	3	5,77%
	IVU, PBE	3	5,77%
	<b>Total</b>	<b>52</b>	<b>100%</b>
<b>Tipo de hemorragia digestiva</b>	No variceal	6	40,00%
	Variceal	6	40,00%
	No determinado	3	20,00%
	<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>100%</b>

#### 4.6. TIPOS DE FALLAS SISTÉMICAS EN EL ACLF

De los pacientes que presentaron ACLF el fallo orgánico que con mayor frecuencia se presentó fue el renal con 63,44%, seguido del hepático en 41,94%, neurológico en 40,89%, coagulación 15,05% y los que con menor frecuencia se presentaron fueron circulatorio y respiratorio con 10,75% y 9,68% respectivamente. (Tabla 11)

Se valoraron los fallos orgánicos según los grados del ACLF y se los describe a continuación:

Grado 1 con el 52,50% (21/40) se presentó la falla renal con mayor frecuencia, del cual el 29,63% (8/27) corresponde al AKI II; el segundo fallo que se presentó es el hepático en el 22,50% (9/40) el tercer fallo encontrado es el neurológico 12,50% (5/40), del cual el 63,64% (14/22) corresponde al grado II de encefalopatía hepática; el cuarto fallo encontrado con el

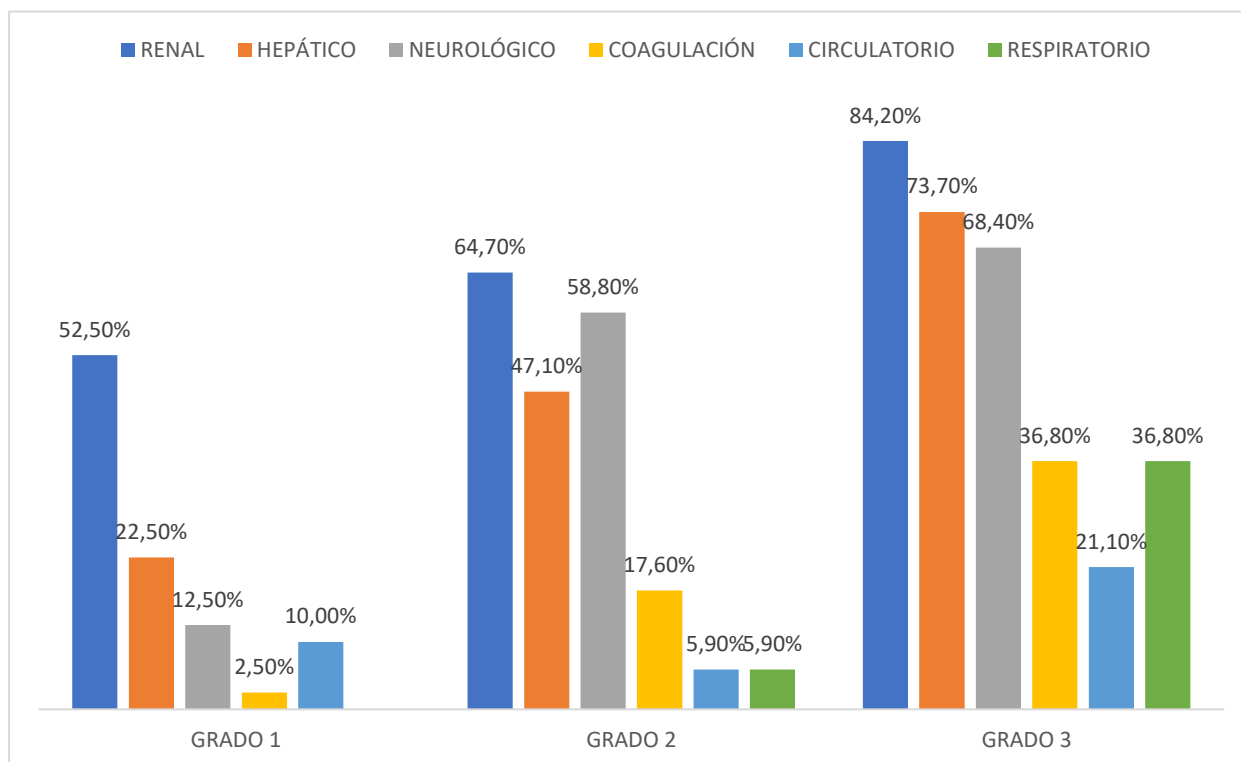
10,00% (4/40) es el circulatorio; el quinto fallo con el 2,50% (1/40) es el de coagulación; en este grupo no se presentó el fallo respiratorio.

Grado 2 el primer fallo presentado es el renal con el 64,70% (22/34) del cual el 47,83% (11/23) corresponde al AKI II; el segundo fallo que se presentó con el 58,80% (20/34) es el neurológicos, del cual el 78,26% (18/23) corresponde al grado III de encefalopatía hepática; el tercer fallo encontrado es el hepático 47,10% (16/34); el cuarto fallo encontrado con el 17,60% (6/34) es la coagulación; y por último en igual proporción con el 5,90% (2/34) se presentaron el fallo respiratorio y circulatorio.

Grado 3 también se presentó en primer lugar al fallo renal con el 84,20% (16/19) del cual el 40,00% (6/15) corresponden al AKI III; el segundo fallo que se presentó es el hepático en el 73,70% (14/19); el tercer fallo encontrado es el neurológico 68,40% (13/19), del cual el 68,75% (11/16) corresponde al grado III de encefalopatía hepática; el cuarto fallo encontrado en igual proporción con el 36,80% (7/19) se identificó a la coagulación, y respiratorio; el quinto fallo con el 21,10% (4/19) corresponde al circulatorio (Figura 9, Tabla 12).

**Tabla 11.** Frecuencias y porcentajes de los pacientes con ACLF según el tipo de falla sistémica.

Falla sistémica	Presencia de fallo		Ausencia de fallo	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Renal	59	63,44%	34	36,56%
Hepático	39	41,94%	54	58,06%
Neurológico	38	40,86%	55	59,14%
Coagulación	14	15,05%	79	84,95%
Circulatorio	10	10,75%	83	89,25%
Respiratorio	9	9,68%	84	90,32%

**Figura 9.** Distribución de los pacientes con ACLF según el grado y el tipo de falla sistémica.**Tabla 12.** Frecuencias y porcentajes de los pacientes con ACLF según el tipo de fallo sistémico.

		GRADOS DE ACLF					
		GRADO 1		GRADO 2		GRADO 3	
		Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
<b>Tipo de fallo renal</b>	AKI I	7	25,93%	3	13,04%	1	6,67%
	AKI II	8	29,63%	11	47,83%	5	33,33%
	AKI III	4	14,81%	4	17,39%	6	40,00%
	ERC reagudizada	6	22,22%	5	21,74%	2	13,33%
	HRS	2	7,41%			1	6,67%
	<b>Total</b>	27	100%	23	100%	15	100%
<b>Tipo de falla neurológico (Grados de encefalopatía hepática)</b>	Grado I	2	9,09%	2	8,70%	1	6,25%
	Grado II	14	63,64%	3	13,04%	2	12,50%
	Grado III	5	22,73%	18	78,26%	11	68,75%
	Grado IV	1	4,54%			2	12,50%
	<b>Total</b>	22	100%	23	100%	16	100%

#### **4.7. PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON ACLF, VALORADOS MEDIANTE LA ESCALA CLIF- C ACLF**

Para la valoración del pronóstico de los pacientes que presentaron falla hepática aguda sobre crónica se aplicó la escala CLIF-C ACLF donde se identificó que la media para la escala fue de 54,03 ( $\pm 9,15$ ) con un porcentaje de mortalidad al mes del 41,29% ya una media de estancia hospitalaria de 8,03 días ( $\pm 9,89$ ) (Tabla 13).

Se valoró el pronóstico, la estancia hospitalaria y la mortalidad de los pacientes según los grados de severidad de ACLF obteniéndose:

Grado 1 la media de 49,55 ( $\pm 7,10$ ) para la escala CLIF-C ACLF, cuyo porcentaje de mortalidad al mes es de 28,42% con una media de estancia hospitalaria de 8,66 ( $\pm 5,52$ ) días, y el 75% egresaron vivos (30/40).

Grado 2 la media de 52,82 ( $\pm 7,53$ ) para la escala CLIF-C ACLF, cuyo porcentaje de mortalidad al mes es de 37,03% con una media de estancia hospitalaria de 7,47 ( $\pm 3,78$ ) días, cuya condición de egreso en el 58,80% (20/34) fueron fallecidos.

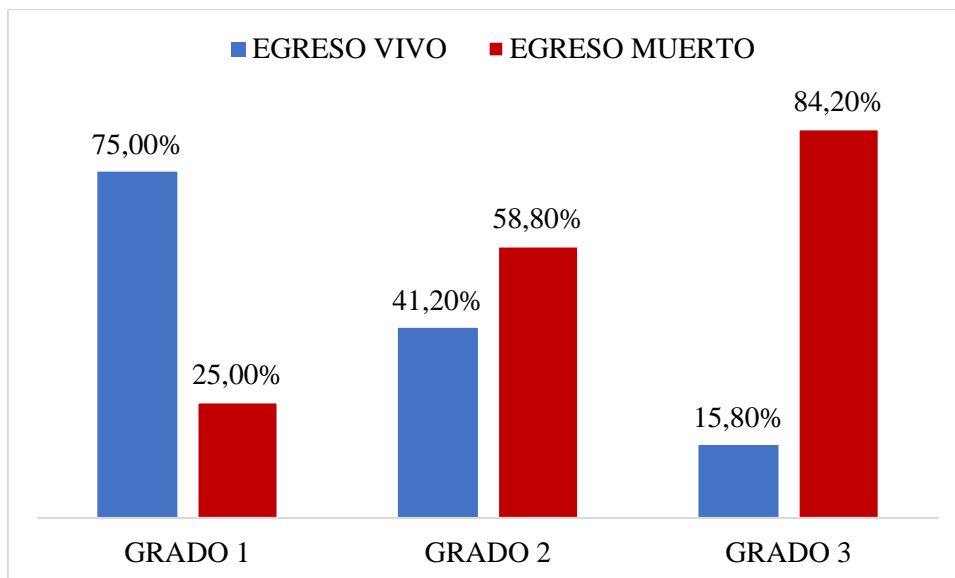
Grado 3 la media de 65,63 ( $\pm 5,05$ ) para la escala CLIF-C ACLF, cuyo porcentaje de mortalidad al mes es de 76% con una media de estancia hospitalaria de 7,68 ( $\pm$  días, cuya condición de egreso en el 84,20 % (16/19) fueron fallecidos (Tabla 14, Figura 10).

**Tabla 13.** Indicadores de tendencia central y dispersión de los pacientes con ACLF según el pronóstico

<b>PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON ACLF</b>			
<b>MEDIDAS TENDENCIA CENTRAL</b>	<b>CLIF-C ACLF</b>	<b>MORTALIDAD AL MES</b>	<b>ESTANCIA HOSPITALARIA</b>
Media	54,03	41,29%	8,03
Mediana	54,00	36,00%	8,00
Moda	49	25,00%	8
Desviación estándar	9,15	25,27%	4,96
Mínimo	31	2,00%	1
Máximo	74	99,00%	25

**Tabla 14.** Indicadores de tendencia central y dispersión de los pacientes en relación con los grados de ACLF y el pronóstico.

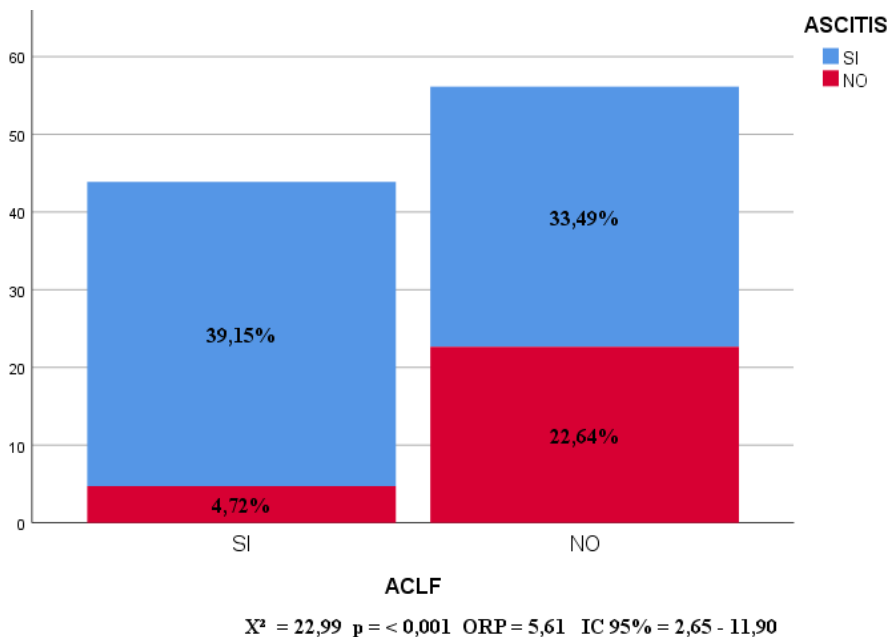
<b>PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON ACLF SEGÚN LA GRAVEDAD</b>				
<b>GRADOS DE ACLF</b>	<b>CLIF C ACLF</b>	<b>MORTALIDAD AL MES</b>	<b>ESTANCIA HOSPITALARIA</b>	
<b>GRADO 1</b>	Media	49,55	28,42%	8,67
	Desviación estándar	7,10	16,49%	5,52
	Mínimo	31	5,00%	1
	Máximo	64	72,00%	25
	Mediana	50,00	25,50%	7,00
<b>GRADO 2</b>	Media	52,82	37,03%	7,47
	Desviación estándar	7,53	20,41%	3,78
	Mínimo	35	2,00%	2
	Máximo	72	95,00%	20
	Mediana	54,00	36,50%	8,00
<b>GRADO 3</b>	Media	65,63	76,00%	7,68
	Desviación estándar	5,05	15,41%	5,66
	Mínimo	59	54,00%	1
	Máximo	74	99,00%	24
	Mediana	65,00	77,00%	8,00



**Figura 10.** Distribución de los pacientes con ACLF según el grado de severidad y la condición de egreso hospitalario.

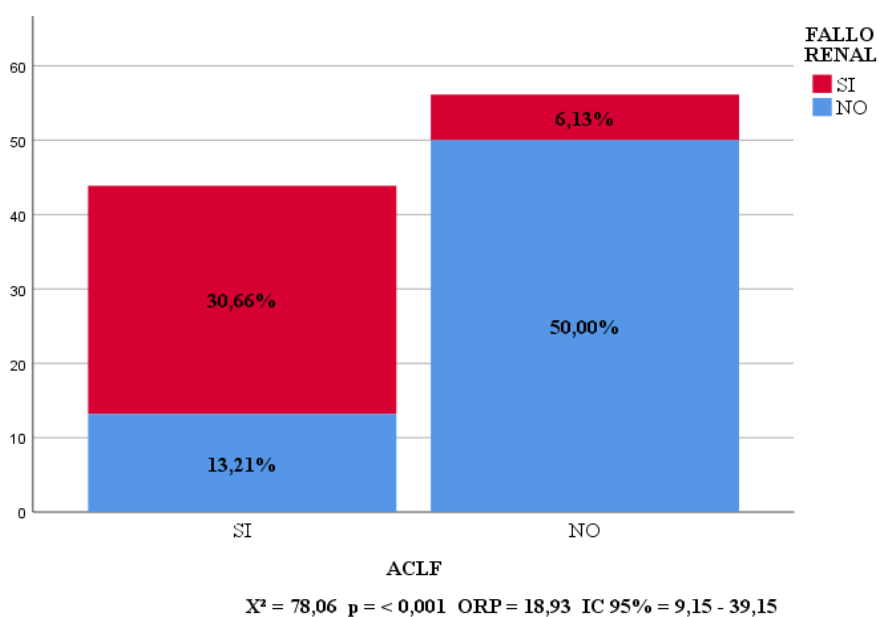
#### **4.8. ASOCIACIÓN ENTRE LOS EVENTOS PRECIPITANTES DE LA CIRROSIS HEPÁTICA DESCOMPENSADA Y LA PRESENCIA O NO DE FALLA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA**

De los pacientes con cirrosis hepática que presentaron descompensación por ascitis el 39,15% (83/93) presentaron ACLF, lo cual es estadísticamente significativo con valor de  $p < 0,001$ , además estos pacientes presentan 5,61 veces mayor probabilidad de desarrollar ACLF (ORP), con intervalo de confianza del 95% límite inferior 2,65 y el superior 11,90 (Figura 11).



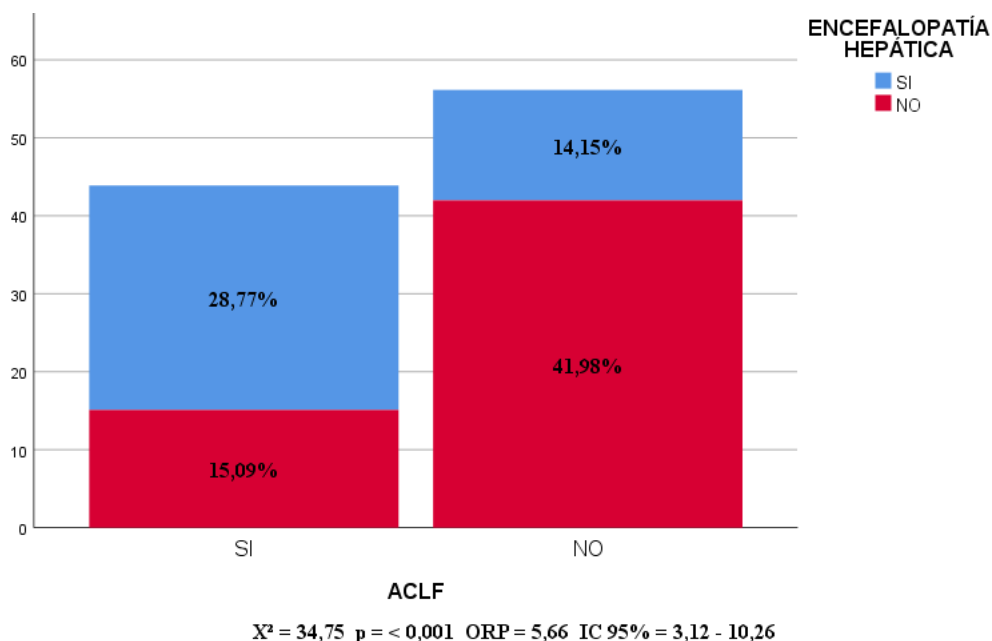
**Figura 11.** Relación entre la ascitis y el ACLF en pacientes con cirrosis descompensada.

Los pacientes hospitalizados con cirrosis hepática que presentaron descompensación por fallo renal que presentaron ACLF corresponden al 30,66% (65/93), con una significancia estadística del valor de  $p < 0,001$ , además se evidenció que estos pacientes presentan 18,93 veces mayor probabilidad de desarrollar ACLF (ORP), con intervalo de confianza del 95% límite inferior 9,15 y el superior 39,15 (Figura 12).



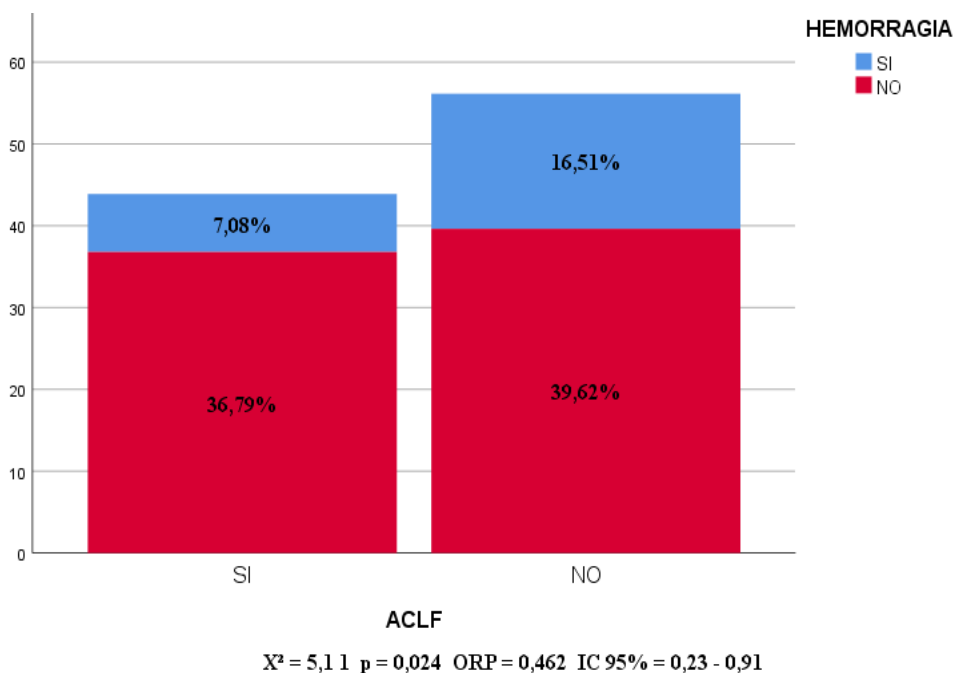
**Figura 12.** Relación entre la falla renal y el ACLF en pacientes con cirrosis descompensada.

Los pacientes hospitalizados con cirrosis hepática que presentaron descompensación por encefalopatía hepática el 28,77% (61/93) presentaron ACLF, con una significancia estadística del valor de  $p < 0,001$ , además estos pacientes presentan 5,66 veces mayor probabilidad de desarrollar ACLF (ORP), con intervalo de confianza del 95% límite inferior 3,12 y el superior 10,26 (Figura 13).



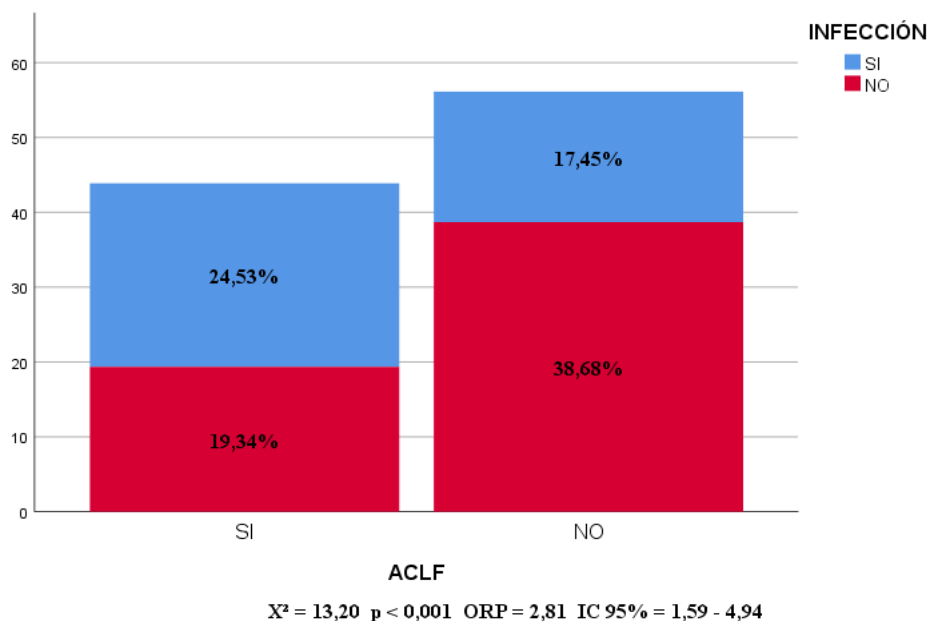
**Figura 13.** Relación entre la encefalopatía hepática y el ACLF en pacientes con cirrosis descompensada.

Los pacientes hospitalizados con cirrosis hepática que presentaron descompensación por hemorragia gastrointestinal el 7,08% (15/93) presentaron ACLF, con significancia estadística valor de  $p < 0,024$ , de este grupo de pacientes presentan baja probabilidad 0,46 de desarrollar ACLF (ORP), con intervalo de confianza del 95% límite inferior 0,23 y el superior 0,91 (Figura 14).



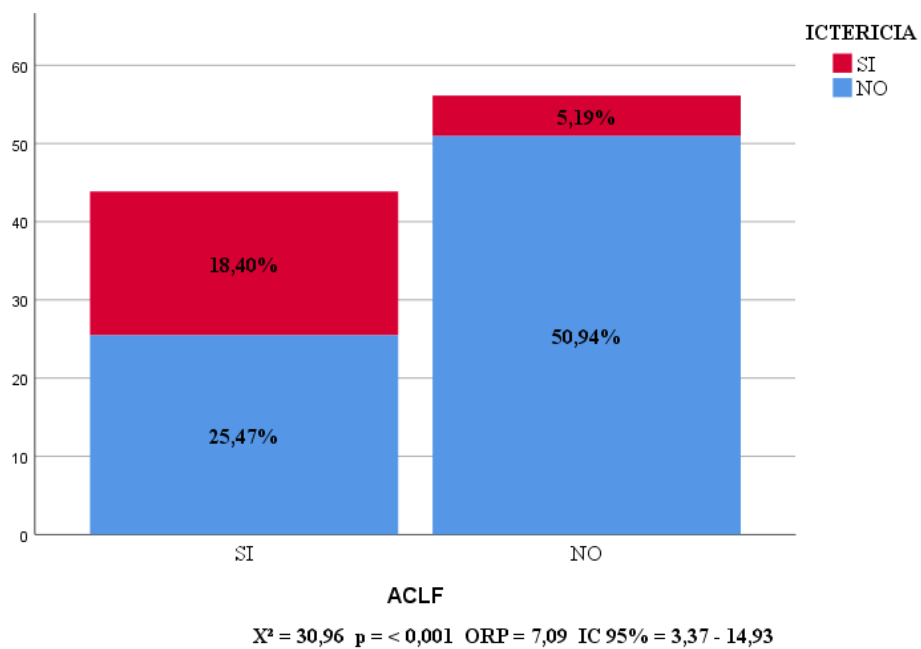
**Figura 14.** Relación entre la hemorragia gastrointestinal y el ACLF en pacientes con cirrosis descompensada.

Los pacientes hospitalizados con cirrosis hepática que presentaron descompensación por infecciones bacterianas el 24,53% (52/93) presentaron ACLF, lo cual es estadísticamente significativa con valor de  $p < 0,001$ , además estos pacientes presentan 2,81 veces mayor probabilidad de desarrollar ACLF (ORP), con intervalo de confianza del 95% límite inferior 1,59 y el superior 4,95 (Figura 15).



**Figura 15.** Relación entre las infecciones y el ACLF en pacientes con cirrosis descompensada.

Los pacientes hospitalizados con cirrosis hepática que presentaron descompensación por ictericia el 18,40% (39/93) presentaron ACLF, con una significancia estadística del valor de  $p < 0,001$ , además se evidenció que estos pacientes presentan 7,09 mayor probabilidad de desarrollar ACLF (ORP), con intervalo de confianza del 95% límite inferior 3,37 y el superior 14,93 (Figura 16).



**Figura 16.** Relación entre la ictericia y el ACLF en pacientes con cirrosis descompensada.

## CAPÍTULO V

### 5. DISCUSIÓN

La ACLF es un síndrome muy frecuente, que representa un tercio de las hospitalizaciones con descompensación aguda por cirrosis y una alta mortalidad a corto plazo. Bajo esta perspectiva la presente investigación tiene como objetivo determinar los factores desencadenantes y valoración de la falla hepática aguda sobre crónica mediante las escalas CLIF-C OF y CLIF-C ACLF en pacientes hospitalizados con cirrosis hepática descompensada en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo en el periodo comprendido desde enero del 2018 a diciembre del 2021.

La población estuvo conformada por 212 pacientes hospitalizados por cirrosis hepática descompensada, se observó que la edad promedio es de 61,74 ( $\pm$  13,46 años), afectando en mayor frecuencia a la sexta década de la vida; se han reportado en estudios nacionales previos por (Sánchez & Sigüenza, 2018) donde analizaron 389 pacientes en los Hospital Carlos Andrade Marín y del Hospital de Especialidades FF.AA. No 1 con una media de edad de 66,88 (+/- 13,31 años); al igual que el estudio de (Argüello & Lara, 2021) que analizó a 303 pacientes que fueron atendidos en el Hospital Carlos Andrade Marín con una media de edad de 66,85 (+/- 11.48 años), el estudio de (Muñoz Cedeño et al., 2021) realizado Hospital Dr. Abel Gilbert Pontón, evaluó 185 pacientes con la edad promedio 60.33 ( $\pm$ 11.98 años).

Con respecto a la distribución del sexo en pacientes con cirrosis hepática descompensada se encontró con el 52,36% al sexo masculino y el 47,64% al sexo femenino, cercano al porcentaje reporta el estudio de (Argüello & Lara, 2021) donde describieron que el 56% de la población correspondía a los hombres y el 44% a mujeres; al igual que reporta en su estudio (Sánchez & Sigüenza, 2018) donde obtuvo como resultado que el 55,01% fueron hombres, y el 44,99% mujeres. Estos porcentajes difieren con respecto al estudio internacional de (Sepanlou et al., 2020) que evalúa a nivel mundial la cirrosis descompensada en una población de 10.6 millones

de habitantes en el año 2017, de los cuales el 60,3% de los casos prevalentes fueron en hombres y el 39,7% en mujeres.

Según el INEC en el 2018 reporta que, en Ecuador la ingesta de alcohol comienza entre la niñez y la adolescencia, y que la mayoría de los consumidores (8,9%) se localizan en la sierra ecuatoriana. A nivel mundial, se describe como principal causa de cirrosis hepática al consumo crónico de alcohol, y nuestra situación no escapa a esta realidad. En nuestro estudio el número de admisiones con cirrosis hepática por alcohol constituye el 37,74% con predominio en el sexo masculino 60,40%; en relación con estudios nacionales como (Sánchez & Sigüenza, 2018) que reporta de forma similar la etiología alcohólica en la mayoría de los casos se presentó con el 33,20% , no reportó el predominio del sexo; de forma similar el estudio de (Muñoz Cedeño et al., 2021) reportó que en relación al sexo masculino la etiología más común fue por alcohol en el 37%; a nivel de estudios internacionales como (Velázquez Abente & Giralá Salomón, 2018) que evaluó 95 pacientes hospital de referencia en Paraguay encontrando que la etiología por ingesta de alcohol representó el 51%, y a su vez que afecta en mayor proporción al sexo masculino 68%. Mientras que en el sexo femenino la etiología más frecuente fue la criptogénica en un 27,7%; resultados similares reporta (Bazante & Revelo, 2013) que en el sexo femenino la causa más frecuente es la no determinada con un 33% seguida de la alcohólica con un 27%. Estos resultados difieren con los estudios realizados por (Muñoz Cedeño et al., 2021) donde el predominio de etiología por el sexo femenino fue del NASH con 60.6% y la cirrosis no determinada con 32.7%.

Dentro de los scores pronósticos la categoría de Child-Pugh que frecuentemente se presentaron fueron clasificación C 52,35%, la B 37,74% y para la A con menor porcentaje de 9,91%, similar frecuencia por categoría del score lo reporta (Armas, 2020) en un Child-Pugh tipo C del 63%; tipo B del 29,7% y tipo A del 8,3%; por el contrario (Bazante & Revelo, 2013) encontró un porcentaje de presentación de Child-Pugh en los pacientes cirróticos del 34,2% para el tipo A;

51,6% para el tipo B; y para el tipo C 14,1%; (Bustíos C et al., 2007) informa una frecuencia del 42,3% Child B, y 42,5 % estadio C.

En la medición de la escala pronóstica Meld-Na el grupo con mayor porcentaje fue el que presentó el puntaje entre 20 y 29 con un 40,57%, seguido de 10 a 19 con 38,21%. Por su parte en el estudio previo realizado por (Sánchez & Sigüenza, 2018) se encontró como puntuación del más frecuente al grupo de entre 10 y 19 con un 49,4%; en el estudio de (Armas, 2020) encontramos que el 75% tiene un puntaje mayor a 15 y solo un 25% presenta un corte de Meld-Na menor a 15; difieren mucho de los resultados encontrados por (Bazante & Revelo, 2013) que describe una escala Meld-Na menor a 15 del 65,8% y mayor a 15 del 34,2%.

Entre las principales causas de descompensación de la cirrosis hepática se identificó en primer lugar a la ascitis en el 72,64%, seguida la encefalopatía hepática en el 42,92%, infecciones en el 41,98 %, la falla renal en el 36,79% y el sangrado digestivo en el 23,58% siendo en este grupo más frecuente el sangrado variceal con 62,00%. El desarrollo de ascitis en pacientes con cirrosis se asocia con un mal pronóstico, ya que incrementa la mortalidad (Angeli et al., 2019b); cabe recalcar que tanto la ascitis como la encefalopatía hepática son valoradas dentro de los scores de Child-Pugh y de Meld-Na, por lo cual constituyen dos factores fundamentales en el pronóstico de la enfermedad; además el desarrollo de ascitis clínica y/o encefalopatía se ha tomado como evidencia de insuficiencia hepática (Sarin et al., 2019). El estudio de (Silva, 2020) que valora a 118 pacientes con cirrosis hepática en Perú, aunque reporta iguales complicaciones estas difieren en los porcentajes describiendo la complicación más frecuente con 30,51% fue la ascitis, el 21,19% la encefalopatía hepática, el 12,71% la presencia de síndrome hepatorenal, y con un 11,86% la hemorragia digestiva alta variceal.

El riesgo de infección bacteriana en la cirrosis es causado por una variedad de factores, que incluyen disfunción hepática, derivación portosistémica, disbiosis intestinal, incremento de la

translocación bacteriana y disfunción inmunitaria asociada a la cirrosis (Angeli et al., 2018); en nuestro estudio encontramos que dentro grupo de las infecciones la más prevalente fue la infección de vías urinarias con el 39,33%, seguida de la peritonitis bacteriana espontánea con 21,34%, neumonía con el 8,99%; en el estudio rdbomizado de (Angeli et al., 2018) también reporta a la infección del tracto urinario como la más frecuente con 46%, la peritonitis bacteriana espontanea con 22% y la neumonía comunitaria con el 19%; mientras que el estudio de (Cannon et al., 2020) reporta que la infección del tracto urinario fue la más frecuente con un 52%, seguido de la peritonitis bacteriana espontanea 23%; a nivel nacional el estudio de (Armas, 2020) también reporta a la infección del tracto urinario como la más prevalente en su estudio con 48,7%; existe una coincidencia con los estudios reportados aunque no a nivel porcentual, lo cual puede diferir por la cantidad de pacientes.

En el presente estudio de los pacientes que presentaron descompensación por falla renal se identificó AKI I 23,08%, AKI II 32,05% AKI III 17,95%, lo cual difiere en porcentajes en relación con el estudio de (Argüello & Lara, 2021) que identificaron los pacientes desarrollaron insuficiencia renal aguda: el 61,98% AKI tipo I, el 21,5% AKI tipo II y el 16,67% AKI tipo III.

Tras aplicar retrospectivamente la escala diagnostica CLIF-C OF encontramos una prevalencia de ACLF del 43,87%, y evidenciamos que a pesar de que el estudio CANONIC recomienda que se aplique esta escala a todos los pacientes cirróticos que presentan descompensación, en el caso de nuestra población en el 91,04% de los casos no se aplicó el CLIF-C OF, por lo que existió un porcentaje de subdiagnóstico de ACLF alto que corresponde al 79,57%. El porcentaje de prevalencia es similar al reportado por (Asrani & O'Leary, 2014) quien concluye que entre el 30 y hasta el 50% de los pacientes cirróticos descompensados pueden desarrollar ACLF. En relación con lo mencionado el estudio CANONIC, que fue un estudio a gran escala realizado en países europeos, reporta una prevalencia de ACLF del 30%. En estudios de Latinoamérica el ACLF se presentó con 28% de prevalencia según (Masnou et al., 2022); con

26,5% en lo reportado por (Rommel Zambrano-Huaila et al., 2019) y del 53,12% en el estudio realizado por (Cruzado Peralta, 2022). Cabe recalcar que en ninguno de los estudios se calculó si existió o no un subdiagnóstico de la enfermedad.

Los grados de ACLF en el presente estudio correspondieron 43,01% para el grado 1; 36,56% para el grado 2 y 20,43% para el grado 3. El grado 1 también fue el más frecuente en el estudio realizado por (Pérez Vélez, 2018) quien reporta un porcentaje para el grado 1 de 65,96%, 21,28% para grado 2 y 12,77% grado 3. El estudio realizado en un hospital de Perú por (Cruzado Peralta, 2022) informó que el grado 1 es más prevalente con un 70.59% de los casos, seguido del grado 2 (23.53%) y por último del grado 3 (5.88%). El estudio CANONIC realizado a gran escala en varios países europeos reporta una prevalencia de 51% de grado 1, seguido del 35% con el grado 2, finalmente el 14% con grado 3 (Moreau et al., 2013).

Los factores precipitantes del ACLF varían según la región por ejemplo Asia describe a la reactivación del virus de la hepatitis B como principal precipitante; mientras que en Europa los eventos precipitantes más frecuentes son las infecciones bacterianas y la lesión hepática relacionada con el alcohol; en América del Norte también se han descrito a las infecciones bacterianas como factor desencadenante (Trebicka, 2016). En nuestro estudio se identificó como principal factor desencadenante las infecciones bacterianas con 49,46%, no se identificaron eventos precipitantes en un 26,88%, y se presentaron las hemorragias digestivas con 11,83%; similar a los valores reportados en el estudio de (Dominguez et al., 2016) que evaluó 100 pacientes cirróticos ingresados en un centro hospitalario de Argentina donde el principal evento precipitante fueron las infecciones bacterianas en el 41,3% de los casos, la hemorragia gastrointestinal en el 27,5%, y no se identificaron ningún evento precipitante en el 27,5% de los pacientes con ACLF. El estudio de (Méndez Guerrero, 2019) que evaluó a 88 pacientes en el Hospital Salvador Zubirán también identificó a la infección como el principal desencadenante del ACLF 47,7%, el 19,8% no logró identificar algún evento desencadenante;

mientras que el estudio CANONIC describió como factores precipitantes a la infección bacteriana en el 33%, el alcoholismo activo con 25%, hemorragia gastrointestinal con 13%, y 45% para la proporción de ACLF de origen desconocido (Arroyo et al., 2015). La infección bacteriana precipita y/o agrava la descompensación aguda al aumentar la intensidad de la inflamación sistémica y la hipertensión portal, lo que puede provocar disfunción y/o insuficiencia orgánica al igual que hemorragia por várices (Gustot et al., 2021).

Con respecto al tipo de infección más común en los pacientes con ACLF en nuestro estudio evidenciamos a la de vías urinarias con 42,31% y la peritonitis bacteriana espontánea en un 15,38%, lo cual difiere con los resultados del estudio CANONIC que describen a la peritonitis bacteriana espontánea y neumonía como tipo de infecciones más frecuentes en pacientes con ACLF.

Referente a los factores no identificados como causa de descompensación en este estudio se encontró el 26,88% esto se puede deber a lo que explica (Gustot et al., 2021) que no se logra identificar ningún factor precipitante entre el 29%-44% de los ACLF dependiendo del tipo de estudio; y esto se pueda deber a que en primer lugar podría haber un evento precipitante no diagnosticado, como alguna infección bacteriana específica, ingesta de drogas o ingesta oculta de alcohol no declarada por el paciente; por lo cual a veces el vínculo causal entre el factor precipitante y el episodio de descompensación es difícil de establecer. La descompensación también podría resultar de la acumulación progresiva de factores predisponentes tales como: la disbiosis, translocación, inflamación, y la hipertensión portal que conducen a una desestabilización aguda del estado compensatorio de la cirrosis sin un evento precipitante evidente.

Entre las causas de sangrado digestivo encontramos en poco porcentaje tanto al de origen variceal como no variceal en un 40,00%, quizás esto se deba a lo expuesto por (Gustot et al.,

2021) que indica que la hemorragia por várices no se observa con mayor frecuencia en pacientes con falla hepática aguda sobre crónica probablemente a la implementación exitosa de las recomendaciones de Baveno en la práctica clínica diaria para la profilaxis primaria y secundaria de la hemorragia por várices.

En el estudio CANONIC el órgano que se encontró más afectado en el ACLF fue el riñón con 55.8%, seguido del hígado en un 43.6%, el 27,7% fue la coagulación, el 24,1% fue el cerebro, el 16,8% fue la circulación y el 9,2% los pulmones (Arroyo et al., 2015). Los estudios que utilizaron los criterios de APASL han reportado falla renal en 22.8 - 34% de los pacientes con ACLF y han identificado hasta el 51% utilizando los criterios AKIN más sensibles (Sarin et al., 2019). En el presente estudio se observó que la falla sistémica más prevalente fue la renal con 63,44%, seguido del hepático en 41,94%, neurológico en 40,86%, coagulación 15,05%, circulatorio 10,75% y respiratorio 9,68%. El mismo tipo de fallo se encontró en el estudio de (Pérez Vélez, 2018) donde la falla renal fue la más prevalente en el grupo de pacientes con ACLF, presentándose en 9,36%, seguida de la falla hepática en 3,60%.

En cuanto al tipo de fallo sistémico la insuficiencia renal fue la más prevalente para todos los grados del ACLF: grado 1 con 52,50%, al igual para el grado 2 con 64,70% y el grado 3 con 84,20%; fue precedida por la falla hepática para el grado 1 con 22,50% y el grado 3 con 73,70%, mientras que para el grado 2 fue precedida con 58,80% por la falla neurológica. Estos valores son similares a los reportados por (Pérez Vélez, 2018) con respecto a la insuficiencia renal ya que describe que para los tres grados de severidad de ACLF, la falla renal fue la más frecuente con 46.15% para el grado 1, 30.77% para el grado 2, y 23.08% para el grado 3; mientras que el fallo hepático precedido al renal en el grado II y III de ACLF. Nuestros hallazgos de fallos orgánicos contrastan con los reportados por (Dominguez et al., 2016) que reporta para el ACLF grado 1 la insuficiencia renal como la más prevalente, mientras que el grado 2 fue el fallo de coagulación, seguido de insuficiencia renal y respiratoria; para el ACLF grado 3, la prevalencia

de todas las fallas orgánicas fue alta con un impacto significativo en el sistema circulatorio y respiratorio. Casi una cuarta parte de los pacientes con ACLF tienen falla renal tipo AKI al ingreso, y su presencia podría predecir mayor mortalidad a corto y largo plazo (Zang et al., 2016).

El tipo de fallo renal identificado para los grados de ACLF fueron AKI II 29.63%, y 47,83% para el grado 1 y 2 respectivamente, y para el grado 3 fue el AKI III con 40,00%; el estudio de (Zang et al., 2016) mostró que la incidencia global de falla renal aguda en pacientes con ACLF fue del 42,6 %, además reporta que los pacientes con ACLF más lesión renal aguda tienen más AKI de tipo estructural, por lo cual tienen mayor potencial de reversibilidad a pesar de la mayor progresión, así como una mayor mortalidad en comparación de los pacientes con cirrosis hepática descompensada. Cabe recalcar que no se encontró datos en relación con la valoración del tipo de AKI y el ACLF. El tratamiento para la lesión renal aguda en los pacientes con ACLF depende de la etiología, gravedad, complicaciones y la presencia de otra insuficiencia orgánica y/o el estado hemodinámico del paciente, por lo cual algunos estudios recomiendan: “Dirigir la terapia a los componentes de PIRO, es decir, combatir la inflamación sistémica con estrategias antiinflamatorias (por ejemplo, albúmina intravenosa, N-acetilcisteína), reducción de los niveles de bilirrubina, evitar fármacos nefrotóxicos, manejo agresivo de la insuficiencia circulatoria y mantener una presión arterial media alta puede prevenir el desarrollo y la progresión de la lesión renal aguda en pacientes con ACLF” (Sarin et al., 2019).

Con la finalidad de pronosticar la mortalidad en pacientes con falla hepática aguda sobre crónica con mayor precisión, el consorcio CLIF derivó y validó la puntuación CLIF-C ACLF, donde se reporta que la mortalidad a los 28 días varió de menos del 20% en la puntuación CLIF-C ACLF < 45 a más del 80% en la puntuación CLIF-C ACLF  $\geq$  65 (Jalan et al., 2014). En el estudio de (Barosa et al., 2017) valoró la puntuación CLIF-C ACLF para evaluar los mejores puntos de corte y diferenciar a los pacientes con el mejor y el peor pronóstico concluye que la puntuación

CLIF-C ACLF  $\leq 39$  tuvo un valor predictivo negativo de 95,1%, con una sensibilidad de 87,5% y una especificidad de 53,5%, mientras que una puntuación  $\geq 51$  tuvo un valor predictivo positivo de 64,0% con una especificidad de 93,8% y una sensibilidad de 50,0% para predecir la mortalidad a corto plazo; describe que los pacientes con una puntuación CLIF-C ACLF  $\leq 39$  tenían una probabilidad del 95,1% de estar vivos, mientras que aquellos con una puntuación  $\geq 51$  tenían una probabilidad del 64,0% de morir después de un mes. En nuestro estudio, en los pacientes que presentaron ACLF se valoró la escala CLIF-C ACLF en base a medidas de tendencia central obteniéndose un promedio de 54 puntos, mortalidad al mes de 41,29% y estancia hospitalaria de 8,03 días, sin embargo estos valores difirieron según los grados del ACLF, encontrando para el grado 1 un promedio de la escala de 49,55 puntos, 28,42% de mortalidad y 8,76 días de hospitalización, en el grado 2 el promedio de la escala fue de 52,82, con 37,03% de mortalidad y 7,47 días para la mortalidad, mientras que para el grado 3 el promedio de la escala fue de 65,63 puntos, con 76% de mortalidad y 7,68 días de hospitalización; relacionando con el estudio de Barosa con el valor de la escala mayor de 51, corresponden a los pacientes con ACFL grado 2 y 3 de este estudio, mientras que según los valores de Jalan el valor de la escala mayor de 65 se relacionó con lo encontrado en nuestro estudio que la mayor puntuación y por ende mayor mortalidad que corresponde al ACLF grado 3.

En el estudio CANONIC indica que de los pacientes que resolvieron o no el ACLF en función del grado inicial reportó que mientras el ACLF se resolvió en el 55% de los pacientes con ACLF-1, solo se resolvió en el 15% de los pacientes con ACLF-3, además reportó una mortalidad del 23% en ACLF 1, 31% en ACLF 2 y 74% en ACLF 3, (Gustot et al., 2021). En el presente estudio se determinó que en relación con los grados del ACLF y la condición de egreso hospitalario el 75% de los pacientes que presentaron grado 1 y el 15,8% de los pacientes con grado 3 se resolvieron, ya que egresaron vivos; mientras que con respecto a la mortalidad

se encontró que para el grado 1 fue del 25%, 58,80% para el grado 2 y 84,20% para el grado 3. Estos resultados son similares con el estudio de (Dominguez et al., 2016) donde la mortalidad fue del 30% en el grado 1 del ACLF, del 40% en el grado 2 y del 92% en el grado 3. (Méndez Guerrero, 2019) reportó en su estudio que el grado 3 de ACLF fue considerado el de mayor gravedad, encontró en mayor proporción que los pacientes fallecieron 50%, y el grado 1 en cambio los pacientes sobrevivieron en el 38.1%, al igual que el 42,9% de los pacientes con grado 2. Se relaciona con lo reportado en el estudio de (Pérez Vélez, 2018) cuya mortalidad fue del 79% para el grado ACLF 3, 49% en el ACLF 2, y 24% para ACFL 1. En base a la reversibilidad del síndrome ACLF esta es una característica definida por los criterios de AARC que indica: “Con la mitigación de la lesión aguda y con el tiempo, la reserva hepática mejora, la fibrosis retrocede y la presión portal disminuye. Se decidió definir la reversibilidad como la reversión de los componentes utilizaron para definir el síndrome de insuficiencia hepática, es decir, disminución de la bilirrubina por debajo de 5 mg/dL y reversión de la coagulopatía a INR por debajo de 1,5 y ninguna encefalopatía con o sin resolución de la ascitis” (Sarin et al., 2019).

Cuando se comparó los eventos precipitantes de la cirrosis hepática descompensada con la presencia o no del ACLF, encontramos que los pacientes que presentan descompensación por ascitis el 39,15% presentaron ACLF, y de los que presentaron encefalopatía hepática el 28,77% presentaron ACLF con una relación estadísticamente significativa con valor de  $p < 0,001$ ; el ORP para la ascitis y la encefalopatía hepática fueron de 5,61 y 5,66 respectivamente. En los datos de AARC la ascitis estaba presente en el 91% y la encefalopatía hepática en el 45% de los pacientes en el momento de la presentación del ACLF; la encefalopatía hepática con todos los grados de gravedad e independiente de otras fallas orgánicas se asocia con un aumento de la mortalidad (Sarin et al., 2019). En el estudio de (Dominguez et al., 2016) la ascitis se presentó en el 93% de los pacientes con ACLF con un valor de  $p < 0,001$  y el ORP 8.8, mientras que

para la encefalopatía fue del 31% para los pacientes con ACLF con valor de  $p$  0,08 y el ORP 2,74.

De los pacientes que presentaron descompensación aguda con afectación por falla renal el 30,66% también presentaron ACLF, la misma que presento mayor ORP lo cual indica que de los pacientes que ingresan por descompensación cirrótica y presentan falla renal tienen 18,93 mayor probabilidad de desarrollar ACLF, por lo cual, la presencia de insuficiencia renal en ACLF tiene peor pronóstico que en cirrosis descompensada sin criterios para ACLF.

Además, encontramos que el 7,08% de los pacientes con ACLF habían presentado hemorragia gastrointestinal; (Pérez Vélez, 2018) encontró esta asociación en el 6,12% de los pacientes OR 0,84; (García-Rueda et al., 2022) en el 15,78%; y en el 29,41% (Cruzado Peralta, 2022).

La infección bacteriana asociada a desarrollo de ACLF, se encontró en el 24,53%; (Cruzado Peralta, 2022) evidenció infección como factor precipitante en el 5,89% pero asociada a ascitis; (García-Rueda et al., 2022) halló infección en el 15,78% de los pacientes con ACLF y (Pérez Vélez, 2018) en el 1,08% OR 1.51.

El 18,40% de nuestros pacientes con ACLF presentaron previamente ictericia, en la bibliografía nacional e internacional no se encontró resultados sobre asociación entre ictericia y ACLF.

## CAPÍTULO VI

### 6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

#### 6.1. CONCLUSIONES

Las escalas pronósticas Child-Pugh y Meld Na nos dan información sobre estadío y sobrevida de los pacientes con hepatopatía crónica; el score Child-Pugh de los pacientes que presentaron ACLF fue estadio C con 76,34% y estadio B con un 23,66%. asociados a una escala Meld Na con puntaje de 20-29 en el 49,46% de los pacientes y de 30 a 39 con 25,81%; por lo que se podría concluir que los pacientes con hepatopatía crónica que presentan descompensación con scores pronósticos altos son los más predispuestos a presentar ACLF.

En nuestra población de estudio se identificó una prevalencia de ACLF del 43,87%, y porcentaje de subdiagnóstico 79,57%, siendo este un porcentaje muy alto de subdiagnóstico por lo que deberán tomarse medidas para mejorar la aplicación de las escalas CLIF-C OF.

En los pacientes que presentan ACLF se debe tratar de identificar los eventos precipitantes, ya que con un tratamiento oportuno se podría revertir este síndrome; en este estudio se identificó a las infecciones bacterianas como el principal factor precipitante con 52,61%, con prevalencia para las infecciones de vías urinarias con 23,70%.

En la aplicación retrospectiva de la escala CLIF-C ACLF encontramos una media de:

- Grado 1: 28,42; mortalidad al mes de 28,42%.
- Grado 2: 52,82; mortalidad al mes de 37,03%.
- Grado 3: 65,63; mortalidad al mes de 76%.

En relación con esta escala el 75% de nuestros pacientes con ACLF grado 1 egresaron vivos; mientras que en el 84,20% de los pacientes con grado 3 su condición de egreso fue fallecido. Con estos resultados podemos declarar que la aplicación de las escalas CLIF-C ACLF predice de manera acertada la probabilidad de riesgo de mortalidad.

La puntuación de CLIF- C ACLF debe ser valorada en todos los pacientes que presentan el síndrome, ya que según la puntuación mientras más alta, se asocia con mayor mortalidad, la medición no solo debe ser cuando se detecta el síndrome sino de forma secuencial, debido a que el ACLF es un síndrome dinámico que puede ser reversible en algunos casos.

## **6.2. RECOMENDACIONES**

En el seguimiento de los pacientes con hepatopatía crónica de cualquier etiología deben valorarse periódicamente las escalas pronósticas Child-Pugh y Meld Na durante su atención ambulatoria, así como en cada ingreso por descompensación; y en caso de presentar scores altos sugerimos una evaluación más profunda con el fin de prevenir o predecir el desarrollo de ACLF.

Adoctrinar a todos los médicos residentes asistenciales de los servicios de gastroenterología y emergencia sobre el riesgo de desarrollo de ACLF en pacientes con hepatopatía crónica descompensada, y la aplicación de escalas CLIF-C OF. Asimismo, socializar el link <https://www.efclif.com/scientific-activity/score-calculators/clif-c-aclf> donde pueden calcular de manera rápida la escala mencionada.

Cuando los pacientes presentan cirrosis hepática descompensada y son manejados ambulatoriamente, se recomienda en la consulta realizar screening de infecciones y en particular de vías urinarias, ya sea mediante evaluación clínica o examen de orina, al igual que a todo paciente que ingrese por descompensación aguda de cirrosis hepática se les realice examen de orina con cultivo y antibiograma.

En todos los pacientes que ameritan ingreso hospitalario por cirrosis hepática descompensada debe aplicarse la escala CLIF-C OF para definir la presencia o no de ACLF y posteriormente definir el pronóstico a partir del CLIF-C ACLF y el CLIF-C AD, respectivamente; dicha medición debe ser secuencial, según la evolución clínica del paciente. Se recomienda aplicar la

escala de CLIF-C AD a todos los pacientes que ingresan por cirrosis hepática descompensada, ya que estudios internacionales reportan que el puntaje  $\geq 60$  en el momento del ingreso se asocia con mayor riesgo de desarrollar falla hepática aguda sobre crónica durante la estancia hospitalaria.

Se recomienda la implementación de un protocolo que permita la identificación, estratificación y de los pacientes que desarrollan o están en riesgo de desarrollar ACLF y socializarlo con los servicios de medicina crítica; ya que puede mejorar el manejo clínico de estos pacientes, ayudar en la toma de decisiones médicas y optimizar recursos.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- Adebayo, D., Neong, S. F., & Wong, F. (2019). Ascites and Hepatorenal Syndrome. *Clinics in Liver Disease*, 23(4), 659–682. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2019.06.002>
- Aithal, G. P., Palaniyappan, N., China, L., Härmälä, S., MacKen, L., Ryan, J. M., Wilkes, E. A., Moore, K., Leithead, J. A., Hayes, P. C., O'Brien, A. J., & Verma, S. (2021). Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut*, 70(1), 9–29. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321790>
- Angeli, P., Bernardi, M., Villanueva, C., Francoz, C., Mookerjee, R. P., Trebicka, J., Krag, A., Laleman, W., & Gines, P. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 69(2), 406–460. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>
- Angeli, P., Garcia-Tsao, G., Nadim, M. K., & Parikh, C. R. (2019a). News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. In *Journal of Hepatology* (Vol. 71, Issue 4, pp. 811–822). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.07.002>
- Angeli, P., Garcia-Tsao, G., Nadim, M. K., & Parikh, C. R. (2019b). News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. In *Journal of Hepatology* (Vol. 71, Issue 4, pp. 811–822). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.07.002>
- Argüello, N., & Lara, G. (2021). *Caracterización de factores asociados al desarrollo de insuficiencia renal aguda en pacientes con cirrosis hepática descompensada, en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Aarín de la ciudad de Quito, en el período de enero 2014 – diciembre 2019.*
- Armas, D. (2020). *Perfil microbiológico de enfermedades infecciosas más frecuentes en pacientes con cirrosis hepática fase descompensada ingresados al servicio de Gastroenterología del HECAM de enero 2014 a diciembre 2019.*

- Arroyo, V., Moreau, R., Jalan, R., & Ginès, P. (2015). Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. In *Journal of Hepatology* (Vol. 62, Issue S1, pp. S131–S143). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.11.045>
- Arroyo, V., Moreau, R., Kamath, P. S., Jalan, R., Ginès, P., Nevens, F., Fernández, J., To, U., García-Tsao, G., & Schnabl, B. (2016). Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 1–18. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.41>
- Asrani, S. K., & O’Leary, J. G. (2014). Acute-On-Chronic Liver Failure. In *Clinics in Liver Disease* (Vol. 18, Issue 3, pp. 561–574). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2014.05.004>
- Bajaj, J. S., O’Leary, J. G., Lai, J. C., Wong, F., Long, M. D., Wong, R. J., & Kamath, P. S. (2022). Acute-on-Chronic Liver Failure Clinical Guidelines. *American Journal of Gastroenterology*, 117(2), 225–252. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001595>
- Barosa, R., Roque-Ramos, L., Patita, M., Nunes, G., & Fonseca, J. (2017). CLIF-C ACLF score is a better mortality predictor than MELD, MELD-Na and CTP in patients with acute on chronic liver failure admitted to the ward. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*, 109(6), 399–405. <https://doi.org/10.17235/reed.2017.4701/2016>
- Bazante, S., & Revelo, P. (2013). *Utilidad de las escalas Meld Y Child Pugh como factores pronósticos de supervivencia en pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática atendidos en el servicio de gastroenterología del Hospital Carlos Andrade Marín durante el periodo enero 2011 a junio 20.*
- Biggins, S. W., Angeli, P., Garcia-Tsao, G., Ginès, P., Ling, S. C., Nadim, M. K., Wong, F., & Kim, W. R. (2021). Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 74(2), 1014–1048. <https://doi.org/10.1002/hep.31884>
- Biggins, S. W., Kim, W. R. A. Y., Terrault, N. A., Saab, S., Balan, V., Schiano, T., Benson, J., Therneau, T., Kremers, W., Wiesner, R., Kamath, P., & Klintmalm, G. (2006). *Evidence-Based Incorporation of*

*Serum Sodium Concentration Into MELD.* 1652–1660.  
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.02.010>

Bustíos C, Dávalos M, Román R, & Zumaeta E. (2007). Características Epidemiológicas y Clínicas de la Cirrosis Hepática en la Unidad de Hígado del HNERM Es-Salud. *Rev Gastroenterol Perú*, 27(3), 238–245.

Caballería, L., Torán, P., & Caballería, J. (2018). Markers of hepatic fibrosis. *Medicina Clínica*, 150(8), 310–316. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.08.009>

Campos-Varela, I., & Castells, L. (2008). Puntuaciones de pronóstico de la cirrosis. *Gastroenterología y Hepatología*, 31(7), 439–446. <https://doi.org/10.1157/13125591>

Cannon, M. D., Martin, P., & Carrion, A. F. (2020). Bacterial Infection in Patients with Cirrhosis: Don't Get Bugged to Death. *Digestive Diseases and Sciences*, 65(1), 31–37. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05943-6>

Carrion, A. F., & Martin, P. (2022). *IV Digestive System*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-83378-3.00045-8>

Chaney, A. (2021). A review for the practicing clinician: Hepatorenal syndrome, a form of acute kidney injury, in patients with cirrhosis. In *Clinical and Experimental Gastroenterology* (Vol. 14, pp. 385–396). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/CEG.S323778>

Cheemerla, S., & Balakrishnan, M. (2021). An Official Learning Resource of AASLD review Global epidemiology of Chronic liver Disease. In 365 | *CliniCal liver Disease* (Vol. 17, Issue 5).

Cruzado Peralta, M. del P. (2022). *Prevalencia de falla hepática aguda sobre crónica en pacientes con cirrosis descompensada al ingresar en el servicio de emergencia del Hospital Regional Docente De Cajamarca, 2021.*

- Cuadrado, A., & Iruzubieta, P. (2015). Síndrome hepatopulmonar. *Gastroenterología y Hepatología*, 38(6), 398–408.
- D'Amico, G., Bernardi, M., & Angeli, P. (2022). Towards a new definition of decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 76(3), 757. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.023>
- D'Amico, G., Morabito, A., D'Amico, M., Pasta, L., Malizia, G., Rebora, P., & Valsecchi, M. G. (2018). Clinical states of cirrhosis and competing risks. *Journal of Hepatology*, 68(3), 563–576. <https://doi.org/10.1016/J.JHEP.2017.10.020>
- Delik, A., & Ülger, Y. (2021). Treatment Approach in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis. In *Advances in Hepatology*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.96155>
- Díaz María, & García-Tsao Guadalupe. (2022). Management of varices and variceal hemorrhage in liver cirrhosis: a recent update. *Therapeutic advances in gastroenterology*, 15, 1–12. <https://doi.org/10.1177/17562848221101712>
- Dominguez, C., Romero, E., Graciano, J., Fernandez, J. L., Viola, L., Dominguez, C., Romero, E., Graciano, J., Fernandez, J. L., Viola, L., Gastroenterology, D., Dominguez, C., Fernandez, J. L., & Viola, L. (2016). Prevalence and risk factors of acute-on-chronic liver failure in a single center from Argentina. *World Journal of Hepatology*, 8(34), 1529–1534. <https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i34.1529>
- Engelmann, C., Thomsen, K. L., Zakeri, N., Sheikh, M., Agarwal, B., Jalan, R., & Mookerjee, R. P. (2018). Validation of CLIF-C ACLF score to define a threshold for futility of intensive care support for patients with acute-on-chronic liver failure. *Critical Care*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2156-0>
- García-Rueda, J. E., Londoño-García, R., Marín-Cuartas, T., Hernández-Abauza, J. E., Osorio-Rico, S., Bermúdez-Flórez, A. M., & Restrepo-Gutiérrez, J. C. (2022). Falla hepática aguda sobre crónica:

análisis de una serie de casos y revisión de la literatura. *Hepatología*, 72–86.  
<https://doi.org/10.52784/27112330.149>

Guerra, V. P., Cardona, L. R., Mauricio, O., Grajales, Y., David, J., Rivera, V., Ignacio, J., & Zuluaga, M. (2016). *Falla hepática aguda sobre crónica Acute-On-Chronic Liver Failure*.

Gustot, T., Fernandez, J., Garcia, E., Morando, F., Caraceni, P., Alessandria, C., Laleman, W., Trebicka, J., Elkrif, L., Hopf, C., Solís-Munoz, P., Saliba, F., Zeuzem, S., Albillos, A., Benten, D., Montero-Alvarez, J. L., Chivas, M. T., Concepción, M., Córdoba, J., ... Arroyo, V. (2015). Clinical Course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology*, 62(1), 243–252.  
<https://doi.org/10.1002/hep.27849>

Gustot, T., Stadlbauer, V., Laleman, W., Alessandria, C., & Thursz, M. (2021). Transition to decompensation and acute-on-chronic liver failure: Role of predisposing factors and precipitating events. *Journal of Hepatology*, 75(825694), S36–S48. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.12.005>

Hernaez, R., Solà, E., Moreau, R., & Ginès, P. (2017). Acute-on-chronic liver failure: An update. *Gut*, 66(3), 541–553. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312670>

INEC. (2020). *Estadísticas Vitales: Registro Estadístico de Nacidos Vivos y Defunciones 2020*. Quito, Ecuador.: Ecuador en cifras.

Jalan, R., Gustot, T., Fernandez, J., & Bernal, W. (2021). ‘Equity’ and ‘Justice’ for patients with acute-on-chronic liver failure: A call to action. In *Journal of Hepatology* (Vol. 75, Issue 5, pp. 1228–1235). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.06.017>

Jalan, R., Saliba, F., Pavesi, M., Amoros, A., Moreau, R., Ginès, P., Levesque, E., Durand, F., Angeli, P., Caraceni, P., Hopf, C., Alessandria, C., Rodriguez, E., Solis-Muñoz, P., Laleman, W., Trebicka, J., Zeuzem, S., Gustot, T., Mookerjee, R., ... Arroyo, V. (2014). Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *Journal of Hepatology*, 61(5), 1038–1047. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.06.012>

- Kabaria Savan, Dalal Ishita, Gupta Kapil, Bhurwal Abhishek, Minacapelli Carlos, Catalano Carolyn, & Rustgi Vinod. (2021). Hepatic Encephalopathy: A Review. *EMJ Hepatol.*, 9(1), 89–97.
- Kim W Ray, M. D., Scott W. Biggins, M. D., Walter K. Kremers, Ph. D., Wiesner, R. H., M.D., & Patrick S. Kamath, M. D. (2017). Hyponatremia and Mortality among Patients on the Liver Transplant Waiting List. *N Engl J Med.*, 176(1), 139–148.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801209>.Hyponatremia
- Masnou, H., Luna, D., Castillo, E., Galindo, M., Ardèvol, A., Clos, A., Sarrias, M. R., Armengol, C., Bargalló, A., Morillas, R. M., & Domènech, E. (2022). Prevalence and outcomes of acute-on-chronic liver failure among cirrhotic patients admitted for an acute decompensation. *Gastroenterologia y Hepatologia*, 45(6), 424–431.  
<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.05.007>
- Méndez Guerrero, I. O. (2019). *Evaluación de los factores pronósticos asociados a la mortalidad a 90 días en pacientes hospitalizados con falla hepática aguda sobre crónica (ACLF)*.
- Mezzano, G. P. (2018). Falla hepática aguda sobre crónica (ACLF) ¿qué es, que sabemos y hacia dónde vamos? In *Gastroenterol. latinoam* (Vol. 29).
- Miño, J., López, E., Sandino, N., & Daniel, M. (2021). *Cirrosis hepática o falla hepática crónica agudizada: definición y clasificación*. d(X), 1–11.  
<https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/article/view/1052/1856>
- Moon, A. M., Singal, A. G., & Tapper, E. B. (2020). Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. In *Clinical Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 18, Issue 12, pp. 2650–2666). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.060>
- Moore, K. P., Wong, F., Gines, P., Bernardi, M., Ochs, A., Salerno, F., Angeli, P., Porayko, M., Moreau, R., Garcia-Tsao, G., Jimenez, W., Planas, R., & Arroyo, V. (2003). The management of ascites in

- cirrhosis: Report on the consensus conference of The International Ascites Club. *Hepatology*, 38(1), 258–266. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50315>
- Moreau, R. (2016). The Pathogenesis of ACLF: The Inflammatory Response and Immune Function. *Seminars in Liver Disease*, 36(2), 133–140. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1583199>
- Moreau, R., Jalan, R., Gines, P., Pavesi, M., Angeli, P., Cordoba, J., Durand, F., Gustot, T., Saliba, F., Domenicali, M., Gerbes, A., Wendon, J., Alessandria, C., Laleman, W., Zeuzem, S., Trebicka, J., Bernardi, M., & Arroyo, V. (2013). Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*, 144(7). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.042>
- Muñoz Cedeño, R. G., Martínez Ballesteros, P. E., Santillán López, W. F., Paullan Sani, V., Rodríguez Chica, G., & Muñoz Cedeño, P. K. (2021). Complicaciones de la cirrosis hepática en pacientes hospitalizados en el Hospital Dr. Abel Gilbert Pontón. *Revista Medicina e Investigación Clínica Guayaquil*, 2(3), 22–29. <https://doi.org/10.51597/rmicg.v2i3.72>
- Pérez Vélez, D. P. (2018). *Prevalencia de falla hepática aguda sobre crónica en pacientes cirróticos descompensados en El Hospital Teodoro Maldonado Carbo del IESS 2010 - 2016*.
- Piano, S., Singh, V., Caraceni, P., Maiwall, R., Alessandria, C., Fernandez, J., Soares, E. C., Kim, D. J., Kim, S. E., Marino, M., Vorobioff, J., Barea, R. de C. R., Merli, M., Elkrief, L., Vargas, V., Krag, A., Singh, S. P., Lesmana, L. A., Toledo, C., ... Zaccherini, G. (2019). Epidemiology and Effects of Bacterial Infections in Patients With Cirrhosis Worldwide. *Gastroenterology*, 156(5), 1368-1380.e10. <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2018.12.005>
- Rommel Zambrano-Huaila, Jorge Garavito-Rentería, Adelina Lozano-M, William J, & Araujo-Banchon. (2019). *Insuficiencia hepática crónica agudizada: Mortalidad a corto plazo en un hospital nacional del Perú*. 12(1).

- Sánchez, P., & Sigüenza, G. (2018). *Análisis de las etiologías, complicaciones, mortalidad intrahospitalaria y sobrevida en pacientes con cirrosis hepática ingresados en los servicios de gastroenterología de dos hospitales de tercer nivel de la ciudad de Quito desde enero 2012 a diciembre 2018* (Issue 3). <http://dx.doi.org/10.1186/s13662-017-1121-6>  
<https://doi.org/10.1007/s41980-018-0101-2>  
<https://doi.org/10.1016/j.cnsns.2018.04.019>  
<https://doi.org/10.1016/j.cam.2017.10.014>  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.apm.2011.07.041>  
<http://arxiv.org/abs/1502.020>
- Sanhueza Edgar, Contreras Jorge, & Zapata Rodrigo. (2017). Evaluación comparativa entre MELD y Child-Pugh como escalas pronósticas de sobrevida en pacientes con cirrosis hepática en Chile. *Revista Médica de Chile*, 145, 17–24.
- Sarin, S. K., Choudhury, A., Sharma, M. K., Maiwall, R., al Mahtab, M., Rahman, S., Saigal, S., Saraf, N., Soin, A. S., Devarbhavi, H., Kim, D. J., Dhiman, R. K., Duseja, A., Taneja, S., Eapen, C. E., Goel, A., Ning, Q., Chen, T., Ma, K., ... Yoon, E. L. (2019). Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update. In *Hepatology International* (Vol. 13, Issue 4). <https://doi.org/10.1007/s12072-019-09946-3>
- Sarin, S. K., Kumar, A., Almeida, J. A., Chawla, Y. K., Fan, S. T., Garg, H., Silva, J. H., Hamid, S. S., Jalan, R., Komolmit, P., Lau, G. K., Liu, Q., Madan, K., Mohamed, R., Ning, Q., Rahman, S., Rastogi, A., Riordan, S. M., Sakhuja, P., ... Yuen, M. F. (2009). Acute-on-chronic liver failure: Consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatology International*, 3(1), 269–282. <https://doi.org/10.1007/s12072-008-9106-x>
- Selfa-Muñoz, A., Padilla-Ávila, F., & Chamorro-Benítez, S. (2018). *INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA* (Vol. 41).
- Sen, S., Williams, R., & Jalan, R. (2002). The pathophysiological basis of acute-on-chronic liver failure. The pathophysiological basis of acute-on-chronic liver failure. In *Liver*.

- Sepanlou, S. G., Safiri, S., Bisignano, C., Ikuta, K. S., Merat, S., Saberifiroozi, M., Poustchi, H., Tsoi, D., Colombara, D. v., Abdoli, A., Adedoyin, R. A., Afarideh, M., Agrawal, S., Ahmad, S., Ahmadian, E., Ahmadpour, E., Akinyemiju, T., Akunna, C. J., Alipour, V., ... Malekzadeh, R. (2020). The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, 5(3), 245–266. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30349-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30349-8)
- Shan Shan, Z. L. M. H. O. X. Y. H. J. J. (2021). Definition,+etiology,+and+epidemiology+of+liver+cirrhosis. *Journal of Clinical Hepatobiliary Diseases*, 37.
- Silva, A. (2020). *Caracterización epidemiológica y la evolución pronostica mediante las escalas MELD y CHILD-PUGH de los pacientes con cirrosis hepática hospitalizados en el Servicio de Medicina del Hospital II-2 Tarapoto. Periodo enero – diciembre 2018.*
- Solé, C., Solà, E., Morales-Ruiz, M., Fernández, G., Huelin, P., Graupera, I., Moreira, R., de Prada, G., Ariza, X., Pose, E., Fabrellas, N., Kalko, S. G., Jiménez, W., & Ginès, P. (2016). Characterization of Inflammatory Response in Acute-on-Chronic Liver Failure and Relationship with Prognosis. *Scientific Reports*, 6. <https://doi.org/10.1038/srep32341>
- Trebicka, J. (2016). Predisposing Factors in Acute-on-Chronic Liver Failure. *Seminars in Liver Disease*, 36(2), 167–173. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1583195>
- Tsochatzis, E. A., Bosch, J., & Burroughs, A. K. (2014a). Liver cirrhosis. *The Lancet*, 383(9930), 1749–1761. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60121-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60121-5)
- Tsochatzis, E. A., Bosch, J., & Burroughs, A. K. (2014b). Liver cirrhosis. *The Lancet*, 383(9930), 1749–1761. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60121-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60121-5)
- Velasco-santiago, Y. M., Mejía-loza, S. M. I., López-gómez, L. M., & Fernández-martínez, N. C. (2019). *Síndrome hepatopulmonar*. 86(1), 39–45.

- Velázquez Abente, S., & Giralá Salomón, M. (2018). Etiology, stage and complications of liver cirrhosis in a reference hospital in Paraguay. *Revista Virtual de La Sociedad Paraguaya de Medicina Interna*, 5(2), 53–61. [https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2018.05\(02\)53-061](https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2018.05(02)53-061)
- Vilstrup, H., Amodio, P., & Bajaj, J. (2014). Encefalopatía hepática en la enfermedad hepática crónica: Guías de Práctica clínica 2014 de la Asociación Americana para el estudio de las enfermedades hepáticas y la Asociación Europea para el estudio del hígado. *Journal of Hepatology*, 30, 1–19. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042>
- Zaccherini, G., Weiss, E., & Moreau, R. (2021). Acute-on-chronic liver failure: Definitions, pathophysiology and principles of treatment. In *JHEP Reports* (Vol. 3, Issue 1). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100176>
- Zang, H., Liu, F., Liu, H., You, S., Zhu, B., Wan, Z., & Xin, S. (2016). Incidence, risk factors and outcomes of acute kidney injury (AKI) in patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF) of underlying cirrhosis. *Hepatology International*, 10(5), 807–818. <https://doi.org/10.1007/s12072-016-9756-z>
- Zia, H. A., Aby, E. S., & Rabiee, A. (2021). An Official Learning Resource of AASLD review an Update on the Management of esophageal variceal Hemorrhage. In 179 | *CliniCal liver Disease* (Vol. 18, Issue 4).

## 8. ANEXOS

TABLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS															
FACTORES DESENCADENANTES Y VALORACIÓN DE LA FALLA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA MEDIANTE LAS ESCALAS CLIF-C OF Y CLIF-C ACLF, EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON CIRROSIS HEPÁTICA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES EUGENIO ESPEJO EN EL PERIODO DE ENERO DEL 2018 A DICIEMBRE DEL 2021.															
Historia clínica	Codificación	Sexo	Edad	Child Pugh	Meld	Ascitis	Hemorragia digestiva	Infecciones	Encefalopatía Hepática	CLIF C OF	GRADO DE ACLF	CLIF C ACLF	DIAS DE HOSPITALIZACIÓN	CONDICION DE EGRESO	AÑO DE ACLF
1	ABW														
2	AMBC														
3	BDC														

Anexo 1. Instrumento de recolección de datos en Excel 365