

HOJA DE APROBACION DEL TUTOR

Guayaquil 1 de Junio del 2018

Yo Eduardo Marriott Diaz, en calidad de tutor del trabajo de investigación sobre el tema "Prevalencia de Falla Hepática Aguda sobre Crónica en Pacientes Cirróticos Descompensados en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo del IESS 2010 - 2016." presentado por el alumno Domenic Perez Velez egresado de la carrera de Medicina,

Certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo de Facultad "Enrique Ortega Moreira " de Medicina, de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

El trabajo fue realizado durante el periodo de enero a junio del 2017 en el hospital Teodoro Maldonado Carbo de la Ciudad de Guayaquil.

Dr. Eduardo Marriott Diaz
CLINICO GASTROENTEROLOGO
SERVICIO GASTROENTEROLOGIA
208-2113 CA. 0901561753
HOSPITAL IESS DR. T. M. C.

Dr. Eduardo Marriott Diaz



UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO

FACULTAD "DR. ENRIQUE ORTEGA MOREIRA" DE CIENCIAS
MÉDICAS

ESCUELA DE MEDICINA

**TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN: PREVALENCIA DE FALLA
HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA EN PACIENTES CIRRÓTICOS
DESCOMPENSADOS EN EL HOSPITAL TEODORO MALDONADO
CARBO DEL IESS 2010 - 2016**

TÍTULO ACADÉMICO: TRABAJO DE TITULACIÓN QUE SE PRESENTA
COMO REQUISITO PREVIO A OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO

AUTOR: DOMENIC PAOLA PÉREZ VÉLEZ

TUTOR: EDUARDO MARRIOTT

SAMBORONDÓN, SEPTIEMBRE DE 2018

PÁGINA DE APROBACIÓN DEL TUTOR

Guayaquil 1 de Junio del 2018

Yo Eduardo Marriott Diaz, en calidad de tutor del trabajo de investigación sobre el tema "Prevalencia de Falla Hepática Aguda sobre Crónica en Pacientes Cirróticos Descompensados en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo del IESS 2010 - 2016." presentado por el alumno Domenic Perez Velez egresado de la carrera de Medicina,

Certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo de Facultad "Enrique Ortega Moreira " de Medicina, de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

El trabajo fue realizado durante el periodo de enero a junio del 2017 en el hospital Teodoro Maldonado Carbo de la Ciudad de Guayaquil.

Dr. Eduardo Marriott Diaz
CLINICO GASTROENTEROLOGO
SERVICIO GASTROENTEROLOGIA
TOR-2-1-13-0001561753
HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO S. M. C.

Dr. Eduardo Marriott Diaz

PÁGINA DE DEDICATORIA

Ha habido mucha gente que ha caminado a mi lado durante los últimos seis años; maestros, colegas, amigos y familia. Me han apoyado en los momentos difíciles, me guiaron a través de la incertidumbre, me dieron oportunidades para triunfar y me mostraron caminos que serán beneficiosos para mi futuro. A todos y cada uno de ellos les ofrezco el más profundo agradecimiento.

Quisiera darles un agradecimiento especial a mis padres, Carlos Pérez León y Maricarmen Vélez Valencia, quienes han sido no solo una fuente de apoyo y aliento constante a lo largo de mi carrera sino también el motor de la misma. Sin ellos nada de esto sería posible. Gracias por creer en mí.

Este logro es para ustedes.

PÁGINA DE RECONOCIMIENTO

Se da un reconocimiento especial a todas las personas que contribuyeron a la realización del trabajo de investigación por medio de asesoría, orientación y colaboración de información.

Al Dr. Eduardo Marriott, por su asesoramiento como tutor del proyecto; al Dr. Carlos Farhat, quien orientó todo el proceso estadístico y analítico; y por último a la Coordinación General de Investigación del Hospital de Especialidades – Teodoro Maldonado Carbo que permitió realizar el estudio con datos del área de Gastroenterología de su institución.

ÍNDICE GENERAL

Aprobación del tutor.....	ii
Dedicatoria.....	iii
Reconocimiento.....	iv
Índice general.....	v
Índice de cuadros.....	vi
Índice de gráficos.....	vii
Resumen.....	viii
Introducción.....	9
Capítulo 1.....	12
1.1 Antecedentes.....	12
1.2 Descripción del problema.....	14
1.3 Justificación.....	15
1.4 Objetivos generales y específicos.....	17
1.5 Formulación de hipótesis o preguntas de investigación.....	18
Capítulo 2: Marco teórico.....	19
2.1. Enfermedad hepática crónica.....	19
2.1.1. Cirrosis.....	19
2.1.2. Falla hepática aguda sobre crónica.....	21
2.2. Cirrosis.....	31
2.2.1. Descompensación aguda de cirrosis.....	31
2.2.2. Falla orgánica.....	32
2.2.3. Falla hepática aguda sobre crónica.....	32
2.2.4. Puntuación CLIF-SOFA.....	32
2.3. Declaración de aprobación institucional.....	32
Capítulo 3: Metodología.....	33
3.1 Diseño de la investigación.....	33
3.1.1 Conceptualización de variables.....	33
3.1.2 Operacionalización de variables.....	34
3.2 Población y muestra.....	35
3.2.1 Criterios de inclusión.....	36

3.2.2 Criterios de exclusión.....	36
3.3 Descripción de los instrumentos, herramientas y procedimientos de la investigación.....	37
3.4 Aspectos éticos.....	39
Capítulo 4: Análisis y discusión de resultados.....	40
4.1 Análisis de resultados.....	40
4.2 Discusión.....	43
Capítulo 5: Conclusiones y recomendaciones.....	47
5.1 Conclusiones.....	47
5.2 Recomendaciones.....	48
Referencias bibliográficas.....	49
Anexos.....	54
Herramientas de recolección.....	59
Documento de consentimiento.....	60
Cronograma general.....	61

ÍNDICE DE CUADROS

Tabla 1. Eventos precipitantes de la descompensación aguda de la cirrosis en pacientes con y sin ACLF.....	41
Tabla 2. Resultados comparativos entre grupos de pacientes con ACLF y sin ACLF en relación a la asociación con los eventos precipitantes del síndrome.....	43
Tabla 3. Resultados comparativos entre estudio actual y estudios previos.....	46

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Figura 1. Algoritmo para la estadificación de ACLF.....	38
Figura 2. Algoritmo para estimar la tasa de mortalidad a los 28 días.....	38
Figura 3. Prevalencia de ACLF en pacientes con cirrosis descompensada.....	40
Figura 4. Prevalencia de grados de severidad de ACLF en pacientes con el síndrome.....	40
Figura 5. Tipos de falla orgánica en ACLF.....	42
Figura 6. Relación entre el grado de severidad de ACLF y la mortalidad...	42

RESUMEN

Falla hepática aguda sobre crónica es una entidad clínica relativamente nueva con una historia natural que aún no encuentra consenso entre los distintos estudios que se han realizado. Dentro de lo poco que se ha podido determinar, se conoce que los pacientes que presentan este síndrome tienen no solo una descompensación aguda de su patología de base, sino también falla de uno o más órganos y una alta tasa de mortalidad a corto plazo (28 días). El poder reconocer esta entidad y distinguirla de una simple descompensación aguda influye profundamente en el pronóstico de los pacientes cirróticos, ya que los primeros presentan un alto riesgo de muerte por falla orgánica. El estar pendiente de su desarrollo y prevenir o corregir factores de riesgo (etiológicos y eventos precipitantes) podría llevar hasta a mejorar los métodos terapéuticos y así reducir la alta tasa de mortalidad que conlleva este síndrome. El objetivo del estudio propuesto es determinar la prevalencia de falla hepática aguda sobre crónica en pacientes cirróticos descompensados en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo del IESS durante el periodo 2010 – 2016. Se realizó un estudio tipo observacional, analítico, transversal, retrospectivo, de enfoque cuantitativo en el Hospital de Especialidades- Teodoro Maldonado Carbo. Al concluir se observó que la prevalencia del síndrome 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%.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática crónica ha sido un grave problema de salud pública a nivel mundial en las últimas décadas, de acuerdo con el Centro de Control de Enfermedades (CDC), la enfermedad hepática crónica y la cirrosis son causas de alta mortalidad, morbilidad y gastos en cuidados de la salud, a pesar del progreso que se ha logrado en cuanto a atención médica general, de especialidad y pronóstico post trasplante. Así mismo, en Ecuador en el año 2015 según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, la cirrosis y otras enfermedades del hígado fueron la séptima causa de mortalidad general. Por esta razón se debe tener en cuenta que, dentro de nuestro propio contexto, esta enfermedad puede tener desde un mal pronóstico hasta un desenlace atroz en caso de existir descompensaciones ya sea por progresión de alguna complicación de la propia enfermedad o por algún evento desencadenante súbito, causando gran impacto sanitario y económico.

La historia natural de los pacientes cirróticos ha sido descrita como un período de enfermedad hepática compensada estable que progresa de forma caótica a enfermedad hepática descompensada. Siendo esta falla de los mecanismos de compensación ante los efectos adversos de la misma enfermedad haciendo visibles signos significativos de insuficiencia hepática como los son la ascitis, el sangrado gastrointestinal y la encefalopatía hepática. Sin embargo, en las dos últimas décadas, se ha propuesto el concepto de “falla hepática aguda en insuficiencia hepática crónica” o “falla hepática aguda sobre crónica” (ACLF) como alternativa dentro de la historia natural de la cirrosis.

Desafortunadamente, al ser la falla hepática sobre crónica una entidad “nueva”, se presenta la carencia de una definición/clasificación universalmente aceptada, lo que da apertura a el uso inapropiado del término como referencia a entidades ajenas al síndrome descrito. Cualquier paciente con enfermedad hepática crónica de base con injuria aguda superpuesta es catalogado con ACLF, provocando desconcierto en

los expertos que temen que se traslape con la descompensación de enfermedad hepática.

El conocimiento y la concientización de este tema es de suma importancia para la población afectada. El poder reconocer esta entidad y distinguirla de una simple descompensación aguda influye profundamente en el pronóstico de los pacientes ya que los primeros presentan un alto riesgo de muerte debido a falla orgánica. El estar pendiente de su desarrollo y prevenir o corregir factores de riesgo (etiológicos y eventos precipitantes) podría llevar hasta a mejorar los métodos terapéuticos y así reducir la alta tasa de mortalidad que conlleva este síndrome.

Es por esto que los propósitos principales de este estudio son estimar la frecuencia de falla hepática aguda sobre crónica, determinar la prevalencia de las características clínicas y epidemiológicas, y establecer si existe una asociación entre los eventos precipitantes y la presencia del síndrome en pacientes cirróticos descompensados en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo del IESS durante el periodo 2010 – 2016. Se realizará un estudio de tipo observacional, analítico, transversal, retrospectivo, de enfoque cuantitativo en una población de 994 pacientes, de los cuales se analizarán datos de 278 pacientes como muestra significativa mediante pruebas estadísticas de frecuencia y asociación.

En este estudio se expondrá un marco teórico que englobe antecedentes y conceptos para una mejor comprensión del tema; se desglosará la problemática a ser estudiada y los objetivos que se desean lograr a través del estudio; se analizarán los resultados obtenidos a partir del diseño de investigación escogido y se realizará una discusión en base a estudios previos sobre el tema. Además, se expresarán conclusiones obtenidas y recomendaciones sugeridas para futuras investigaciones.

CAPÍTULO 1

1.1 Antecedentes

La cirrosis, así como la insuficiencia cardiaca congestiva y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, representa un daño irreversible a órganos vitales, convirtiéndose en una causa de morbilidad de importancia. La historia natural de los pacientes cirróticos ha sido descrita como un período de enfermedad hepática compensada estable que progresa de forma caótica a enfermedad hepática descompensada. Esta última consiste en la falla de los mecanismos de compensación ante los efectos adversos de la misma enfermedad haciendo visibles signos significativos de insuficiencia hepática como los son la ascitis, el sangrado gastrointestinal y la encefalopatía hepática. Una vez alcanzada esta etapa, el trasplante de hígado debe ser considerado ya que la mortalidad aumenta considerablemente. Sin embargo, en las dos últimas décadas, se ha propuesto el concepto de “falla hepática aguda en insuficiencia hepática crónica” o “falla hepática aguda sobre crónica” (ACLF) como alternativa dentro de la historia natural de la cirrosis (1).

El término ACLF apareció por primera vez en 1995 para describir una condición en la cual el hígado sufría dos tipos de lesión, una aguda y una crónica, que funcionaban simultáneamente. El concepto más detallado de ACLF, introducido en el 2002 por Jalan y Williams, ya describía más puntual al deterioro agudo de la función hepática en el curso de 2-4 semanas en pacientes con cirrosis compensada asociada a un evento precipitante, el cual los conlleva a deterioro clínico severo que incluya ictericia y encefalopatía hepática con o sin síndrome hepatorenal (2). A partir de esta propuesta se sugirieron varias definiciones basándose en los determinados signos y síntomas que constituyen los rasgos distintivos de este nuevo síndrome

No obstante, debido a que los criterios diagnósticos para ACLF en un principio se basaban más en opiniones subjetivas que en datos objetivos, se reportó gran heterogeneidad al momento de definir el término, llegando hasta a 13 definiciones distintas basándose en 19 estudios (3) no relacionados desde el 2009 hasta la actualidad por parte de sociedades / organizaciones como la Asociación de Asia/Pacífico para el Estudio del Hígado (APASL), la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL), la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD), el Consorcio Norte Americano para el Estudio de Enfermedad Hepática Terminal (NACSELD) y la Organización Mundial de Gastroenterología Organización (WGO).

Las principales diferencias entre una definición y otra se remitían al deterioro agudo en la función hepática, coagulopatías, hiperbilirrubinemia e ictericia. Además, la presencia y estratificación de encefalopatía hepática, ascitis, síndrome hepatorenal, hemorragia y falla multi orgánica también demostraron gran variación. Dada esta heterogeneidad y la importancia de identificar a los pacientes con ACLF para un triage y un tratamiento más rápido, estas grandes sociedades / organizaciones han proporcionado definiciones que, aunque no consistentes entre sí, forman la base para futuras investigaciones en las cuales se busca establecer criterios diagnósticos en consenso (4).

Recientemente el estudio llamado Falla Hepática Aguda sobre Crónica en Cirrosis (CANONIC) realizado por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado-Consorcio de Falla Hepática Crónica (EASL-CLIF) publicado en el 2013 es considerado el análisis de mayor comprensión en una serie de pacientes cirróticos hospitalizados por descompensación a causa de una complicación aguda de su cirrosis, asociado con alto riesgo de muerte a corto plazo. Este estudio fue capaz de establecer una definición, criterios diagnósticos, describir la historia natural de esta nueva entidad clínica y demostrar que el pronóstico de la misma es distinto a los

de pacientes cirróticos con descompensación aislada (5)(6).

Desafortunadamente, la carencia de una definición/clasificación universalmente aceptada para ACLF da apertura a el uso inapropiado del termino como referencia a entidades ajenas al síndrome descrito.

Cualquier paciente con enfermedad hepática crónica de base con injuria aguda superpuesta es catalogado con ACLF, provocando desconcierto en los expertos que temen que se traslape con la descompensación de enfermedad hepática.

1.2 Descripción del problema

La enfermedad hepática ha sido un grave problema de salud pública a nivel mundial por su morbilidad, mortalidad y gasto económico en las últimas décadas (7). Se debe tomar con especial consideración a las enfermedades hepáticas crónicas como la cirrosis, la cual puede tener desde un mal pronóstico hasta un desenlace atroz en caso de existir descompensaciones ya sea por progresión de alguna complicación de la propia enfermedad o por algún evento desencadenante súbito.

Aunque uno de las situaciones de mayor importancia en el pasado era clasificar al paciente cirrótico como compensado o descompensado por medio de la cuantificación de su función hepática, utilizando las escalas de Child-Turcotte-Pugh y actualmente con la Evaluación de Falla Orgánica relacionada a Sepsis (SOFA) y el Modelo para Enfermedad Hepática Terminal (MELD) (8)(9), al observar que estos pacientes experimentaban eventos agudos que afectaban significativamente su mortalidad se notó que no era posible pronosticar con precisión aquel riesgo mediante las escalas previamente mencionadas. A partir de esto, el concepto de ACFL fue despertando interés dentro de la evolución no lineal de la enfermedad hepática en pacientes cirróticos (10)(11).

Es imprescindible hacer la distinción entre la descompensación progresiva resultante de la hepatopatía crónica, que en la mayoría de los

casos es irreversible, y la ACLF, que puede ser reversible si se trata el factor desencadenante (12). Cabe recalcar que la enfermedad hepática y un evento precipitante se encuentran tanto en la ACLF como en la descompensación aguda del hígado, pero la rápida evolución de una descompensación aguda con necesidad de soporte vital ante la múltiple falla orgánica asociado a una alta tasa de mortalidad a corto plazo es la única condición que las separa.

Dentro de los pocos estudios realizados se ha podido reportar que la prevalencia de ACFL en pacientes cirróticos hospitalizados por descompensación aguda de su patología de base es del 30%. Esta puede desarrollarse en cualquier momento durante el curso de la cirrosis, siendo los eventos precipitantes más frecuentes las infecciones bacterianas, el alcoholismo activo y la reactivación aguda de hepatitis B, considerando que es idiopático en 40% de los casos y especialmente severo en pacientes sin antecedentes de descompensación aguda previa (13).

La necesidad de profundizar en el estudio de la ACFL como nueva entidad clínica aparte de la enfermedad hepática, ya sea compensada o descompensada, debe ser prioridad de salud pública ya que esta no solo se enfoca en los eventos agudos que transicionan al paciente de bajo riesgo a alto riesgo por presencia de falla orgánica y alta mortalidad sino también se centra en factores como edad, etiología alcohólica de la cirrosis, alta prevalencia de ciertos eventos precipitantes (infecciones bacterianas y alcoholismo activo) y niveles altos de inflamación sistémica.

1.3 Justificación

De acuerdo con el Centro de Control de Enfermedades (CDC), la enfermedad hepática crónica y la cirrosis son causas de alta mortalidad, morbilidad y gastos en cuidados de la salud, a pesar del progreso que se ha logrado en cuanto a atención médica general, de especialidad y pronóstico post trasplante. En Ecuador, en el año 2015 según el Instituto

Nacional de Estadísticas y Censos, la cirrosis y otras enfermedades del hígado fueron la séptima causa de mortalidad general. Por esta razón se debe tener en cuenta que, dentro de nuestro propio contexto, esta enfermedad repercute en la morbimortalidad de la población y además tiene un alto impacto económico.

Pacientes con cirrosis hospitalizados por una descompensación aguda y con falla orgánica añadida se encuentran en riesgo de muerte inminente y se considera que tienen el síndrome de falla hepática aguda sobre crónica. La falla hepática aguda sobre crónica es cada vez más controversial por la falta de consenso universal, debido a la divergencia tanto en definición como criterios diagnósticos, progresión y consecuentemente en su manejo y pronóstico. Este síndrome está asociado a una tasa de mortalidad alta, por esta razón la estadificación al momento del diagnóstico determinara el pronóstico a corto plazo. Dicha asociación hace de la estratificación de acuerdo a su pronóstico una acción para los pacientes para poder monitorizar la respuesta al tratamiento, determinar la necesidad de trasplante o decidir trasladar a los pacientes a una unidad de terapia intensiva.

Al ser cada vez más reconocida, se está generando una creciente necesidad a nivel mundial de estudiar esta "nueva" entidad clínica, debido al aumento en el número de pacientes con enfermedad hepática crónica que están en riesgo de desarrollar un episodio de descompensación hepática aguda durante su evolución clínica. La diferenciación y el reconocimiento temprano entre pacientes con descompensación de su cirrosis hepática y pacientes cirróticos con ACLF serían útiles para proporcionar diagnóstico y tratamiento tanto adecuado como oportuno, reduciendo así no solo la tasa de mortalidad sino también la morbilidad de estos pacientes.

En América Latina, Ecuador siendo parte de la misma, no existen estudios previos publicados con datos precisos sobre este síndrome que sirvan como base para la elaboración de políticas y protocolos de manejo dentro del ámbito de salud pública. Esta es la razón principal por la que se propone realizar un estudio para determinar la prevalencia, caracterización, epidemiología y factores precipitantes más frecuentes de falla hepática aguda sobre crónica en pacientes cirróticos descompensados, lo que permitirá una mejor evaluación pronóstica en estos pacientes.

El lugar de estudio fue escogido por ser el hospital del programa de Seguridad Social más grande del litoral, por lo que cuenta con gran cantidad de pacientes, y profesionales de salud con mucha experiencia. Además, este hospital posee convenios con la UEES para la realización del internado rotativo, así como proyectos de investigación.

1.4 Objetivos generales y específicos

1.4.1 Objetivo general

Determinar la prevalencia de falla hepática aguda sobre crónica en pacientes cirróticos descompensados en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo del IESS 2010 – 2016

1.4.2 Objetivos específicos

- Establecer la frecuencia de falla hepática aguda sobre crónica en pacientes cirróticos seleccionados.
- Determinar las características clínicas y epidemiológicas en la población de estudio.
- Establecer la relación entre los eventos precipitantes más frecuentes y falla hepática aguda sobre crónica en la población seleccionada.

1.5 Formulación de hipótesis

La prevalencia de falla hepática aguda sobre crónica en pacientes cirróticos descompensados en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo del IESS fue de 30% durante el periodo 2010 – 2016.

El factor precipitante más frecuente de falla hepática sobre crónica en pacientes cirróticos descompensados en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo del IESS durante el periodo 2010 – 2016 fue la infección bacteriana.

CAPITULO 2: MARCO TEÓRICO

2.1 Enfermedad hepática crónica

El hígado es un órgano complejo multifuncional necesario para la supervivencia del ser humano. Sus funciones digestivas, inmunes, metabólicas, sintéticas y excretoras juegan un rol crucial en el mantenimiento de la función de los demás órganos y la homeostasis de todo el organismo. A pesar de que tiene una gran capacidad de reserva y regeneración, la cual le permite adaptarse a cualquier injuria a través de reparación tisular, estas funciones pueden deteriorarse frente a daño agudo severo (15).

Existen muchas patologías que pueden generar insuficiencia hepática ya sea de forma transitoria (insuficiencia hepática aguda en ausencia de cualquier hepatopatía pre establecida), falla hepática aguda sobre crónica (deterioro agudo de enfermedad hepática conocida o desconocida) o progresiva (descompensación de hepatopatía crónica en etapa terminal) (16).

Dentro del contexto a abarcar, adquiere gran importancia la enfermedad hepática crónica, que comprende al proceso patológico en el cual existe destrucción y consecuente regeneración del parénquima hepático, manifestado como fibrosis y cirrosis, durante un periodo de mínimo 6 meses.

2.1.1 Cirrosis

La cirrosis representa la etapa terminal irreversible de fibrosis difusa progresiva de una hepatopatía crónica. Esto se caracteriza por el desarrollo de necrosis, distorsión de arquitectura vascular, nódulos regenerativos y una respuesta inflamatoria crónica sostenida que genera alta morbilidad con deficiencia de calidad de vida como consecuencia de posibles complicaciones que amenazan la vida del paciente (17)(18).

Existen factores que modulan el riesgo de progresión de la fibrosis tanto que puede haber resolución del cuadro si la causa es eliminada de forma temprana. Por el contrario, la cirrosis no permite una reversión completa a una arquitectura hepática normal, siendo la regresión a fibrosis con mejor pronóstico clínico la única opción viable (19).

La evolución de fibrosis a cirrosis en la hepatopatía crónica cursa con cambios morfológicos y fisiológicos característicos que permiten predecir el pronóstico de los pacientes. La fibrosis hepática es la respuesta cicatricial ante una lesión crónica, siendo las más comunes infecciones virales y esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica. Independientemente de la causa subyacente, la injuria reiterada provoca daño inflamatorio, deposición de matriz, muerte celular parenquimatosa y angiogénesis encaminada a fibrosis progresiva. Poco a poco se va formando un acumulo de matriz cicatricial en el cual, una vez establecida la cirrosis, el potencial de reversión disminuye y aparecen las complicaciones.

La historia natural de la cirrosis se caracteriza por ser bifásico: la fase compensada o asintomática seguida por una rápida progresión a la fase de descompensación, marcada por el desarrollo de complicaciones consecuentes de la hipertensión portal y/o disfunción hepática (ascitis, sangrado variceal, encefalopatía porto sistémica, ictericia) (20). Este modelo fue posteriormente modificado por D' Amico quien presento evidencia de la existencia de cuatro fases en la cirrosis: dos etapas de compensación (ausencia de varices esofágica y ascitis o presencia de varices esofágicas no sangrantes y ausencia de ascitis) y dos etapas de descompensación (ascitis, sangrado variceal). Esto fue validado recientemente gracias a la revisión de la evidencia hemodinámica, histológica y biológica presentada como soporte de la propuesta (21).

La función hepática puede mantenerse estable por largos periodos de tiempo en pacientes cirróticos compensados, pero una lesión aguda en

presencia de fibrosis avanzada y reserva funcional disminuida conlleva a la descompensación por medio de dos vías. La primera vía, y la más común, es la descompensación progresiva que termina en enfermedad hepática terminal. La segunda vía es la descompensación hepática aguda a raíz de un evento precipitante como sangrado variceal, sepsis o alcoholismo en pacientes que tenían su condición compensada (18).

Por años se mantuvo la idea dicótoma de estratificación del paciente con hepatopatía crónica o cirrosis, colocándolos en compensación estable o descompensación que con llevaba a la muerte en ausencia de un trasplante en un promedio de dos años (22). No se había descrito aun un término que detallara los eventos que se desenvuelven entre la descompensación de la cirrosis y la falla multi orgánica que ocasionaba su muerte. En las dos últimas décadas el concepto de falla hepática aguda sobre crónica ha sido propuesto como vía alternativa dentro de la historia natural de la cirrosis descompensada.

2.1.2 Falla hepática aguda sobre crónica

En 1995 se introdujo por primera vez el termino falla hepática aguda sobre crónica, una nueva entidad clínica caracterizada por anomalías agudas y severas que producen distintos tipos de injuria en pacientes con cirrosis o hepatopatía crónica de base, semejando el pronóstico de falla hepática aguda (4). 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. Trabajos multicentricos por parte de los grupos de Europa, Norte América y Asia-Pacífico resultaron en tres definiciones (23) distintas de la entidad discutida, lo cual sirvió de base para que la Organización Mundial de Gastroenterología (24) proponga un marco de referencia que consolide las definiciones complementarias (Anexo 1).

En este consenso se estableció que el ACLF es un síndrome que se

presenta en pacientes con enfermedad hepática crónica con o sin diagnóstico previo de cirrosis que se caracteriza por una descompensación hepática aguda de rápida progresión resultante en falla hepática y falla de uno o más órganos extra hepáticos (hígado, riñón, cerebro, coagulación, circulación y/o respiración) que se asocia a una mortalidad incrementada (> 15%) dentro del periodo de 28 días hasta 3 meses desde que se desencadenó (6).

Se deben tener estos conceptos en cuenta al momento de hacer la distinción entre la insuficiencia hepática aguda, que se produce en pacientes sin enfermedad hepática subyacente, y la descompensación progresiva resultante de la evolución natural de la enfermedad hepática crónica, que en la mayoría de casos es irreversible. En la ACLF, al tratar el factor desencadenante el cuadro puede volverse reversible (25).

De acuerdo con la OMS, aproximadamente 46% de las enfermedades y 59% de la mortalidad mundial se debe a enfermedades crónicas, siendo estas responsables de casi 35 millones de defunciones. Es por esto que una de las patologías de gran interés es la enfermedad hepática, la cual está tomando cada vez mayor importancia como problema de salud pública mundial puesto que, por ser independiente de la edad, raza, sexo o región, su mortalidad y prevalencia siguen incrementando.

Actualmente las enfermedades hepáticas son reconocidas como la segunda causa principal de mortalidad dentro de las enfermedades digestivas en Estados Unidos (26). El Centro Nacional de Estadísticas de Salud (NCHS) del CDC, colocó a la enfermedad hepática crónica y la cirrosis ocuparon la cuarta y séptima principal causa de muerte, respectivamente, en Estados Unidos en el 2013. Esto se vio reflejado como un promedio de más de 36 000 muertes anuales (27) en personas dentro del rango de edad de 45 -54 años para enfermedad hepática crónica y 55 - 64 años para cirrosis (28). En un análisis reciente publicado

por la clínica Mayo, investigadores demostraron que la mortalidad relacionada a hepatopatía habría sido subestimada durante las últimas dos décadas, siendo la cifra de muertes anuales un aproximado a 66 000 (7).

A nivel mundial la cirrosis es la décimo tercera causa principal de muerte, con una tasa de mortalidad global que ha incrementado en un 45.6% desde 1990 hasta el 2013 (29) llegando a 800 000 muertes por año (30). Se estima que un 40% de pacientes con cirrosis avanzada va a desarrollar ACLF en un periodo de 5 años (31), de los cuales un 5% – 7% anual pasaran de fase compensada a descompensada, haciéndolos susceptibles al síndrome; dato que soporta su actual prevalencia de 24% - 40% en pacientes hospitalizados (22).

En el 2008 las patologías crónicas no transmisibles (enfermedades cerebrovasculares, cardiopatía isquémica, hipertensión, cirrosis, diabetes mellitus e, insuficiencia cardíaca), los accidentes de tránsito y las agresiones fueron las principales causas de muerte en la población general de Ecuador. La cirrosis hepática y las enfermedades hepáticas, fueron la novena causa de muerte en hombres y es la décima causa en mujeres. La tasa de mortalidad en el 2008 fue de 9.7 por cada 100.000 mujeres; mientras que en hombres fue de 13.7 por cada 100.000 (32).

Como es usual, en todo tipo de enfermedad existen factores predisponentes que hacen a los pacientes susceptibles a desarrollar determinadas patologías. En el caso de la ACLF existe gran similitud etiológica con la cirrosis.

Múltiples factores pueden llevar a los pacientes con hepatopatía preestablecida a un deterioro agudo de la función hepática. Para una mejor comprensión se puede decir que existen dos 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 lesión hepática como efecto secundario a su mecanismo principal, estas son situaciones como sepsis y hemorragia (2) (33).

La hepatitis viral, el alcohol o la combinación de ambos son causas predominantes de enfermedad crónica hepática de base en pacientes con ACLF a nivel mundial (4). Se considera a las infecciones bacterianas el desencadenante más frecuente de ACLF, seguido por alcoholismo activo (más de 14 tragos a la semana en mujeres, más de 21 tragos a la semana en hombre dentro de los últimos tres meses (34)) y reactivación aguda de hepatitis B, pero en 40% de los casos no se puede identificar un precipitante específico (6). La frecuencia y caracterización de los eventos precipitantes identificables difiere entre países orientales y occidentales, colocándose en primer lugar a la reactivación de hepatitis B e infecciones bacterianas (peritonitis bacteriana espontánea) respectivamente (35).

Como se expuso anteriormente, la causa más frecuente de ACLF es la infección bacteriana, esto se debe a que los pacientes cirróticos son particularmente susceptibles por la elevada translocación bacteriana relacionada a su disfunción hepática y reticuloendotelial (36). El desarrollo de ACLF ocurre en el contexto de inflamación sistémica, cuya severidad se correlaciona con el número de fallas orgánicas y la mortalidad. Se cree que el mecanismo principal de la transición de cirrosis compensada a ACLF es la respuesta inflamatoria sistémica caracterizada por la exposición de hepatocitos ante citoquinas pro inflamatorias (sTNF- R1, sTNF- R2, IL-2, IL-2R, TNF- alfa, IL-1, IFN- γ , LPS IL-6, IL-1 β , IL-8, IL-10) que activan simultáneamente las vías de supervivencia y apoptosis dependiendo del nivel de actividad proapoptótica o antiapoptótica (18).

Todo estos procesos consecuentes a la endotoxemia desencadenan el síndrome por medio de respuestas inflamatorias exageradas, colestasis,

fibrosis, apoptosis, necrosis, estrés oxidativo sistémico ante el patógeno/injuria y alteraciones de la homeostasis tisular tanto por efecto directo o por pérdida de la tolerancia (6).

Wasmuth (37) demostró que los pacientes con ACLF tienen defectos inmunológicos comparables a los de pacientes sépticos, específicamente en el shock séptico debido a la vasodilatación progresiva y la falla orgánica (38). Sus estudios también demostraron similitudes entre la fisiopatología de ACLF y sepsis severa ya que ambos exhiben una fase pro inflamatoria, que conducen a falla multiorganica, y una fase antiinflamatoria, caracterizada por supresión inmunológica.

Basando la fisiopatología de ACLF en el estudio de Jalan, se puede estructurar un modelo de cuatro partes que incluye la predisposición, injuria debido a evento precipitante, respuesta a la injuria y daño orgánico (PIRO). Este modelo es útil para definir la patogénesis y el pronóstico. La predisposición está determinada por la severidad de la enfermedad subyacente. La lesión, por el tipo y severidad del evento precipitante. La respuesta, por la reacción del huésped a la lesión, la cual determina la severidad de la inflamación y el riesgo de infección. Los órganos, por la extensión de la falla orgánica. La ubicación de los pacientes en estas categorías permite la definición de intervenciones y ayuda a identificar el pronóstico en los diferentes niveles (10)(11) (Anexo 2) .

La predisposición se refiere a cirrosis subyacente y enfermedades concomitantes. Pacientes con función hepática deficiente, según MELD o Child -Pugh se encuentran en mayor riesgo de experimentar un evento desencadenante. Luego se necesita la injuria, que incluye lesiones por diversas etiologías previamente mencionadas que varían según población y región geográfica. Debido a que la gran mayoría de eventos precipitantes son isquémicos o infecciosos, la respuesta inflamatoria juega un papel crucial en el pronóstico de ACLF. Ya que se ha observado

que en promedio la mitad de los pacientes con cirrosis admitidos han tenido evidencia de infección, de los cuales el 25% desarrolla infecciones nosocomiales, se puede concluir que la infección es un factor abrumador dentro de la historia natural de ACLF.

Tanto la infección bacteriana como la posible translocación bacteriana con respuesta inflamatoria sistémica subsecuente pueden ser responsables de la transición de un estado compensado a uno de descompensación. La respuesta inflamatoria frente a la injuria se puede medir mediante proteína C reactiva o conteo leucocitaria, ambas se presentarán elevadas y se asocian a mal pronóstico. No se puede discernir aun si la inflamación se da como respuesta o si es parte del evento precipitante. Por otra parte, el fracaso de la respuesta inmune inicial o subsecuente a la lesión (parálisis inmunológica definida como la reducción de expresión de antígeno humano leucocitario en monocitos HLA-DR y la incapacidad de producción de citoquinas pro inflamatorias estimuladas por oligosacáridos) también se ve fuertemente asociada a infecciones nosocomiales o sobreinfecciones que conducen a un aumento de la mortalidad. Finalmente, el número de fallas orgánicas es el último componente de la base fisiopatológica de ACLF y este predice de forma progresiva el desenlace de pacientes con cirrosis subyacente. (39)(40)(41).

Como se expuso anteriormente, existe un porcentaje de pacientes con ACLF sin desencadenante identificable que también presentan inflamación sistémica (42). Se han propuesto tres hipótesis que expliquen la inducción de la inflamación en estos casos (43). La primera hipótesis sugiere que los productos metabólicos de bacterias intestinales pueden alcanzar compartimentos sistémicos y estimular la inflamación. Esto se basa en evidencia que sugiere disbiosis intestinal en pacientes cirróticos e interacción entre metabolitos de bacteria intestinal que pueden interactuar con la respuesta inflamatoria en un huésped no cirrótico. La segunda

hipótesis involucre la translocación bacteriana de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP'S) y la tercera hipótesis indica acción de patrones moleculares asociados a daño (DAMP'S)(4). Estas hipótesis continúan en revisión.

Todos estos procesos moleculares generan manifestaciones clínicas en el organismo, medibles tanto por la examinación física como por pruebas de laboratorio. La presentación clínica inicial puede ser variable y el pronóstico difiere según el factor desencadenante específico (24). Como se ha discutido previamente ACLF tiene implicación multisistémica por la respuesta inflamatoria sistémica ante procesos infecciosos, los cuales desencadenan clínica principalmente hepática (hiperbilirrubinemia), hemodinámica (circulación hiperdinámica, hipertensión portal), neurológica (encefalopatía hepática) y renal (falla renal aguda, síndrome hepatorenal) (18).

Dentro de las manifestaciones hepáticas, la hiperbilirrubinemia clínicamente evidenciada por la ictericia está casi siempre presente. Como efecto de la reducción de la función sintética hepática, aparece edema y ascitis consecuente a hipoalbuminemia. La deficiencia de producción de factores de coagulación asociado a trombocitopenia por hiperesplenismo pueden resultar en diátesis hemorrágica (25).

Los cambios hemodinámicos son la mayor importancia en el desarrollo de ACLF ya que hay gran probabilidad de que una alteración en la perfusión hepática, en un paciente con enfermedad hepática crónica, lo lleve a una descompensación aguda. Las alteraciones hemodinámicas se presentan como 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

cardiaco, circulación periférica dilatada y con poca respuesta, derivación porto sistémica y presión portal aumentada y flujo renal reducido (25).

En la parte neurológica, la encefalopatía hepática se caracteriza por tener ciclo de sueño-vigilia, grados variables de confusión y desorientación, asterixis, hiperreflexia y un ritmo enlentecido en el electroencefalograma. Después de la ictericia esta es la manifestación más aparente dentro de ACLF (25).

Por último, los cambios renales se hacen evidentes como 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 (25).

Siguiendo la definición y criterios diagnósticos propuestos por EASL-CLIF en el estudio CANONIC, ACLF es una descompensación aguda de cirrosis asociada a falla orgánica y mortalidad alta a corto plazo (> 15% mortalidad a los 28 días). La puntuación SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) fue el modelo base seleccionado en aquel estudio para el diagnóstico de falla orgánica debido a su amplio uso en pacientes que requieren tratamiento de cuidado intensivo, siendo superior a otras escalas predictoras de mortalidad para pacientes cirróticos con falla orgánica, como la escala Child-Pugh y MELD (Model for End-Stage Liver Disease).

Ya que esta puntuación representaba limitaciones al momento de predecir la mortalidad en ACLF puesto a que no consideraba la presencia de características específicas que representaban potenciales fallas orgánicas extrahepáticas, de gran impacto en el pronóstico de pacientes

cirrótico, los autores del estudio CANONIC modificaron la puntuación SOFA para poder diagnosticar el síndrome, creando así la puntuación CLIF-SOFA (Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment). Esta se adapta a pacientes cirróticos y permite determinar la presencia y el tipo de falla orgánica analizando ciertas variables (bilirrubina, creatinina, West Haven, INR, PAM, SpO₂/FiO₂) que evalúan la función de cada órgano/sistema (hígado, riñón, cerebro, coagulación, circulación, pulmón) (41) (Anexo 3). Luego su versión simplificada llamada puntuación CLIF-COF fue creada, pero ambas se basan en la estratificación de la función de seis órganos (hígado, riñón, cerebro, coagulación, circulación, pulmón) en cinco (0-4) y tres (1-3) subcategorías respectivamente, fueron diseñadas inicialmente para diagnosticar falla orgánica en pacientes cirróticos con ACLF (1) (Anexo 4).

Por ser uno de los tres elementos diagnósticos del síndrome, la falla multi orgánica debe cumplir determinados criterios para poder diferenciar entre ACLF y una simple descompensación, estratificar y predecir el pronóstico de los pacientes (42). Cada órgano se considera en disfuncional al cumplir los criterios propuestos: falla hepática se considera a la presencia de bilirrubina sérica ≥ 12 mg/dl; falla renal se define como presencia de creatinina sérica >2 mg/dl o necesidad de terapia de reemplazo; falla neurológica se evidencia como encefalopatía hepática grado 3 o 4 (según escala de West Haven); coagulopatía se marca por trombocitopenia (conteo plaquetario ≤ 20000) y/o tiempo de protrombina prolongada (INR ≥ 2.5); falla respiratoria se define por PaO₂/FIO₂ ≤ 200 o SpO₂/FiO₂ ≤ 214 o necesidad de ventilación mecánica; y por último la falla circulatoria sería el descenso de la presión arterial media que requiera uso de vasoactivos o inotrópicos (13) (Anexo 5).

La severidad del síndrome fue clasificada en grados de acuerdo al número de fallas orgánicas y la mortalidad se correlaciona directamente:

grado 0 No ACLF (pacientes con cirrosis sin ACLF que no presentan falla orgánica o falla de un órgano que no sea renal o encefalopatía hepática o falla neurológica son creatinina sérica <1.5 mg/dl), grado 1 ACLF (presencia de falla renal aislada o falla hepática, coagulación, circulatoria o pulmonar aislada asociada a creatinina sérica de 1.5 – 2 mg/dl y/o encefalopatía hepática grado 1 o 2 o falla neurológica aislada con creatinina sérica de 1.5 – 2 mg/dl), grado 2 ACLF (falla de dos órganos), grado 3 ACLF (falla de tres o más órganos) (13) (Anexo 6).

Una vez estratificado el síndrome, la puntuación CLIF-C ACLF se aplica para predecir el pronóstico según la mortalidad. Este incluye a la puntuación CLIF-C OF, las variables de edad y conteo de glóbulos blancos en pacientes con ACLF y sodio sérico, creatinina sérica e INR para pacientes que no tenían el síndrome. La mortalidad a corto plazo se correlaciona directamente con la gradación de ACLF, siendo en el grado 1 de 22%, en el grado 2 de 32%, en el grado 3 de 73% y en pacientes sin ACLF de 4.9% (6).

Luego la WGO propuso una clasificación de ACLF según la hepatopatía de base ya que el síndrome podía ocurrir en el contexto de pacientes cirróticos compensados o descompensados y en pacientes con enfermedad hepática crónica subyacente sin cirrosis: tipo A ACLF (pacientes con enfermedad hepática crónica subyacente no cirrótica con reagudización resultante en falla hepática), tipo B ACLF (pacientes con cirrosis compensada previa que deteriora rápidamente después de una gran lesión hepática) y tipo C ACLF (pacientes con cirrosis descompensada previa con antecedentes de ictericia y/o complicaciones de hipertensión portal o encefalopatía hepática) (4)(24) .

Viendo el curso fluctuante y súbito de esta afectación, se puede concluir que la ACLF es muy dinámica, pudiendo mejorar (50%) o empeorar (20%) en un corto período de tiempo. A pesar de esto el

pronóstico depende más del curso clínico inicial que de la gradación (6). Así mismo la mortalidad es independiente del tipo de factor desencadenante y se relaciona directamente con otros factores como el tipo y número de fallas orgánicas y la intensidad de la respuesta inflamatoria (35).

La principal característica que distingue el ACFL de una descompensación de cirrosis es la regresión total o parcial de la función hepática a su condición basal previo, siempre y cuando el diagnóstico sea oportuno y el manejo terapéutico preventivo sea inmediato para controlar los factores desencadenantes antes de tener la necesidad del uso de tratamiento curativo, siendo el trasplante hepático la única opción (18). Al ser estos los pilares del tratamiento de este síndrome, se debe priorizar el soporte vital ante la falla orgánica y promover la recuperación hepática.

2.2 Cirrosis: diagnóstico patológico realizado por biopsia o clínica correlacionada con hallazgos de laboratorios, endoscópicos y/o radiológicos que se caracteriza por fibrosis difusa, disrupción severa del flujo intrahepático arterial y venoso, hipertensión portal y falla hepática.

2.2.1 Descompensación aguda de cirrosis: desarrollo súbito de una o más complicaciones de la enfermedad hepática preexistente como ascitis, encefalopatía, sangrado gastrointestinal, infección bacteriana o alguna combinación de estas.

2.2.2 Falla orgánica: disfunción de hígado (bilirrubina mayor o igual a 12 mg/dL), riñón (creatinina mayor o igual a 2 mg/dL o uso de terapia de reemplazo renal), cerebro (encefalopatía según los criterios de West Haven, grado III - IV), coagulación (INR mayor o igual a 2,5 o plaquetas menores de 20000), circulación (necesidad de vasoactivos o inotrópicos) o pulmón (SpO₂/FiO₂ menor o igual a 214 o necesidad de ventilación mecánica) según la puntuación CLIF- SOFA.

2.2.3. Falla hepática aguda sobre crónica: es un síndrome que se presenta en pacientes con enfermedad hepática crónica con o sin diagnóstico previo de cirrosis que se caracteriza por una descompensación hepática aguda de rápida progresión resultante en falla hepática y falla de uno o más órganos extrahepáticos (riñón, cerebro, coagulación, circulación y/o respiración) que se asocia a una mortalidad incrementada (> 15%) dentro del periodo de 28 días

2.2.4 Puntuación CLIF-SOFA: Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assesment) es la modificación de la puntuación de SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) la cual fue adaptada para pacientes cirróticos por los autores del estudio CANONIC, para determinar la presencia y el tipo de falla orgánica analizando variables (bilirrubina, creatinina, West Haven, INR, PAM, SpO₂/FiO₂) que evalúan la función de cada órgano/sistema (hígado, riñón, cerebro, coagulación, circulación, pulmón).

2.3 Declaración de aprobación institucional

Este estudio se realizará con la aprobación del Hospital Teodoro Maldonado Carbo del IESS, con la autorización de la Doctora María Zunino, Coordinadora General de Investigación, tomando información de la base de datos del departamento de Estadísticas del Hospital Teodoro Maldonado Carbo del IESS.

CAPITULO 3: METODOLOGÍA

3.1 Diseño de la investigación

El estudio realizado fue de tipo observacional, analítico, transversal, retrospectivo, de enfoque cuantitativo.

La aprobación de la realización del estudio fue dada por la coordinación general de investigación y la unidad técnica de Gastroenterología del Hospital de Especialidades- Teodoro Maldonado Carbo. No se realizó intervención en pacientes, razón por la cual no se necesitó consentimiento informado por parte de los mismos.

3.1.1 Conceptualización de variables

Variable independiente: Evento desencadenante de descompensación aguda de cirrosis

Variable dependiente: Presencia de falla hepática aguda sobre crónica

Variables intervinientes:

- Fecha de admisión
- Edad
- Sexo
- Estado
- Antecedente patológico personal
- Diagnostico
- Evento precipitante
- Bilirrubina
- Creatinina
- West-Haven
- INR
- PAM
- SpO2
- FiO2
- Leucocitos
- Sodio

- Grado de ACLF
- Falla orgánica
- Mortalidad a los 28 días

3.1.2 Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICION	DIMENSION	INDICADOR	NIVEL DE MEDICION	INSTRUMENTOS DE MEDICION DE DATOS	ESTADISTICA
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de cada paciente cirrótico	18-20 21-30 31-40 41-50 51-60 61-70 >70	Ordinal	Historia clinica/Observacion	Frecuencia y Porcentaje
Sexo	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres con cirrosis	Masculino Femenino	Nominal	Historia clinica/Observacion	Frecuencia y Porcentaje
Falla hepática aguda sobre crónica	Síndrome caracterizado por descompensación aguda, falla orgánica y alta mortalidad a corto plazo en pacientes cirróticos	Síndrome caracterizado por descompensación aguda, falla orgánica y alta mortalidad a corto plazo en pacientes cirróticos de acuerdo con los criterios CLIF-SOFA los cuales evalúan falla orgánica y mortalidad asociada.	Si No	Nominal	Historia clinica/Observacion	Frecuencia y Porcentaje
Cirrosis	Enfermedad crónica e irreversible del hígado que se origina a causa de la destrucción de las células hepáticas y produce un aumento del tejido nodular y fibroso en este órgano	Enfermedad crónica e irreversible del hígado que se origina a causa de la destrucción de las células hepáticas produciendo un aumento del tejido nodular y fibroso. La admisión hospitalaria se da por descompensación de las complicaciones del paciente que ha sido previamente diagnosticado con cirrosis mediante biopsia o clínica correlacionada con hallazgos de laboratorio, endoscópicos y/o radiológicos.	Si No	Nominal	Historia clinica/Observacion	Frecuencia y Porcentaje
Factor precipitante	Elemento que causa o que contribuye a la producción de una enfermedad	Evento agudo que causa o que contribuye a la descompensación de un paciente cirrótico	Ascitis Sangrado gastrointestinal Encefalopatía hepática Infección bacteriana	Nominal	Historia clinica/Observacion	Frecuencia y Porcentaje
Encefalopatía hepática	Anormalidad neuropsiquiátrica causada por toxicidad del cerebro y del sistema nervioso secundario a insuficiencia hepática y/o derivación sanguínea porto-sistémica (por exposición del cerebro a concentraciones elevadas de sustancias tóxicas: sobre todo amoníaco)	Anormalidad neuropsiquiátrica causada por toxicidad del cerebro y del sistema nervioso secundario a insuficiencia hepática y/o derivación sanguínea porto-sistémica (por exposición del cerebro a concentraciones elevadas de sustancias tóxicas: sobre todo amoníaco) en pacientes cirróticos de acuerdo con los criterios de West-Haven	Grado 0 Cambios de personalidad o comportamiento no detectables. Asterixis ausente Grado I Disfunción de la atención, irritabilidad, depresión, cambios de personalidad, hipersomnia, insomnio. Asterixis evidente Grado II Somnolencia, apatía, cambios de la conducta, dé citas en la memoria y la capacidad de cálculo. Asterixis evidente Grado III Confusión, desorientación, estupor, bradipsiquia. La asterixis puede no estar presente Grado IV Coma (se sugiere evaluación con escala de Glasgow)	Nominal	Historia clinica/Observacion	Frecuencia y Porcentaje

Infección bacteriana	Invasión local o sistémica de un anfitrión por un microorganismo patógeno bacteriano, su multiplicación en los tejidos y la reacción del anfitrión a su presencia y a la de sus posibles toxinas.	Invasión local o sistémica de un anfitrión por un microorganismo patógeno bacteriano, su multiplicación en los tejidos y la reacción del anfitrión a su presencia y a la de sus posibles toxinas en pacientes cirróticos diagnosticado mediante cultivo y/o laboratorios	Si No	Nominal	Historia clínica/Observación	Frecuencia y Porcentaje
Sangrado gastrointestinal	Hemorragia en el tracto gastrointestinal que puede originarse en el esófago, estómago, duodeno, intestino delgado, colon y recto. Se manifiesta por vómitos que contienen sangre de color rojo o negro (hematemesis), expulsión de sangre de color rojo a través de las heces (rectorragia), o heces negras (melenas) en pacientes cirróticos	Hemorragia en el tracto gastrointestinal que puede originarse en el esófago, estómago, duodeno, intestino delgado, colon y recto. Se manifiesta por vómitos que contienen sangre de color rojo o negro (hematemesis), expulsión de sangre de color rojo a través de las heces (rectorragia), o heces negras (melenas) en pacientes cirróticos diagnosticado mediante clínica, laboratorios y/o endoscopia	Si No	Nominal	Historia clínica/Observación	Frecuencia y Porcentaje
Ascitis	Presencia de líquido seroso en el espacio que existe entre el peritoneo visceral y el peritoneo parietal	Presencia de líquido seroso en el espacio que existe entre el peritoneo visceral y el peritoneo parietal	Si No	Nominal	Historia clínica/Observación	Frecuencia y Porcentaje
CLIF-SOFA	Escala SOFA modificada tomando en cuenta características específicas de la cirrosis para evaluar falla orgánica y mortalidad	Escala SOFA modificada tomando en cuenta características específicas de la cirrosis para evaluar falla orgánica y mortalidad	No ACLF Sin falla orgánica o falla orgánica única (hígado, coagulación, circulación, pulmón) en pacientes con creatinina sérica <1.5 mg/dL sin encefalopatía hepática o falla cerebral en pacientes con creatinina sérica <1.5 mg/dL ACLF I Falla renal o falla de un órgano (hígado, coagulación, circulación, pulmón) en pacientes con creatinina sérica 1.5-1.9 mg/dL y/o encefalopatía hepática grado I o II o falla cerebral en pacientes con creatinina sérica 1.5-1.9 mg/dL ACLF II Falla de dos órganos ACLF III Falla de tres o más órganos	Ordinal	Historia clínica/Observación	Frecuencia y Porcentaje
Mortalidad alta a corto plazo	Alta proporción de personas que mueren por una causa concreta en un periodo corto en una población	Mortalidad >15% a los 28 días después de la admisión de pacientes cirróticos por descompensación aguda	< 15% >15%	Ordinal	Historia clínica/Observación	Frecuencia y Porcentaje
Bilirrubina	Pigmento amarillo que se encuentra en la bilis y se forma por la degradación de la hemoglobina	Pigmento amarillo que se encuentra en la bilis y se forma por la degradación de la hemoglobina	< 1.2 mg/dL ≥ 1.2 - < 2 mg/dL ≥ 2 - < 6 mg/dL ≥ 6 - < 12 mg/dL ≥ 12 mg/dL	Ordinal	Historia clínica/Observación	Frecuencia y Porcentaje

Creatinina	Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre de los vertebrados y que se excreta por la orina	Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre de los vertebrados y que se excreta por la orina	< 1.2 mg/dL ≥ 1.2 - < 2 mg/dL ≥ 2 - < 3.5 mg/dL ≥ 3.5 - < 5 mg/dL ≥ 5 mg/dL o diálisis IV	Ordinal	Historia clínica/Observación	Frecuencia y Porcentaje
Escala West - Haven	Escala de evaluación de severidad y clasificación de la encefalopatía hepática dependiendo del estado de conciencia y respaldado por la evaluación de otras funciones cerebrales afectadas incluyendo una evaluación subjetiva de las funciones intelectuales, cambios de personalidad, cambios de comportamiento y manifestaciones neuromusculares.	Escala de evaluación de severidad y clasificación de la encefalopatía hepática dependiendo del estado de conciencia y respaldado por la evaluación de otras funciones cerebrales afectadas incluyendo una evaluación subjetiva de las funciones intelectuales, personalidad, cambios de comportamiento y manifestaciones neuromusculares.	Grado 0 Cambios de personalidad o comportamiento no detectables. Asterixis ausente Grado I Disfunción de la atención, irritabilidad, depresión, cambios de personalidad, hipersomnia, insomnio. Asterixis evidente Grado II Somnolencia, apatía, cambios de la conducta, delirio en la memoria y la capacidad de cálculo. Asterixis evidente Grado III Confusión, desorientación, estupor, bradipsiquia. La asterixis puede no estar presente Grado IV Coma (se sugiere evaluación con escala de Glasgow)	Nominal	Historia clínica/Observación	Frecuencia y Porcentaje
INR	Forma de estandarizar los cambios obtenidos a través del tiempo de protrombina	Forma de estandarizar los cambios obtenidos a través del tiempo de protrombina	< 1.1 ≥ 1.1 - < 1.25 ≥ 1.25 - < 1.5 ≥ 1.5 - < 2.5 ≥ 2.5 mg/dL o plaquetas ≤ 2000 por mm3	Ordinal	Historia clínica/Observación	Frecuencia y Porcentaje
Presión arterial media	Presión de perfusión de los órganos corporales	Presión de perfusión de los órganos corporales	≥ 70 < 70 Dopamina ≤ 5 o dobutamina o terlipresina Dopamina > 5 o epinefrina ≤ 0.1 o norepinefrina ≤ 0.1 Dopamina > 15 o epinefrina > 0.1 o norepinefrina > 0.1	Ordinal	Historia clínica/Observación	Frecuencia y Porcentaje
SPO2/FIO2	Índice que relaciona la saturación de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno	Índice que relaciona la saturación de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno	< 512 > 357 - ≤ 512 > 214 - ≤ 357 > 89 - ≤ 214 ≤ 89	Ordinal	Historia clínica/Observación	Frecuencia y Porcentaje

3.2 Población y muestra

Universo: Pacientes cirróticos del Hospital Teodoro Maldonado Carbo del IESS durante el periodo 2010 - 2016.

Población: Incluye 994 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión a través de un muestro no probabilístico discrecional.

Muestra: A partir de la población obtenida, por medio de la ecuación estadística para proporciones poblacionales, se calculó una muestra de 278 pacientes con un margen de error del 5% y un intervalo de confianza del 95%.

$$n = \frac{z^2(p \cdot q)}{e^2 + \frac{z^2(p \cdot q)}{N}}$$

n= Tamaño de la muestra
 z= Nivel de confianza deseado
 p= Proporción de la población con la característica deseada (éxito)
 q= Proporción de la población sin la característica deseada (fracaso)
 e= Nivel de error dispuesto a cometer
 N= Tamaño de la población

3.2.1 Criterios de inclusión:

- Edad mayor o igual a 18 años
- Datos completos en la historia clínica
- Pacientes previamente diagnosticados con cirrosis mediante biopsia o clínica correlacionada con hallazgos de laboratorios, endoscópicos y/o radiológicos
- Pacientes admitidos por desarrollo agudo de ascitis, encefalopatía hepática, sangrado gastrointestinal, infección bacteriana o alguna combinación de estas

3.2.2 Criterios de exclusión:

- Admisión por un procedimiento programado o tratamiento
- Carcinoma hepatocelular fuera de los criterios de Milán
- Enfermedades extra hepáticas crónicas severas
- Infección por VIH
- Falla hepática por uso de drogas o fármacos
- Tratamientos inmunosupresores en curso excepto para hepatitis alcohólica severa
- Pacientes con falla hepática sin cirrosis de base
- Embarazo
- Descompensación posterior a resección hepática

3.3 Descripción de instrumentos, herramientas y procedimientos de la investigación

En este estudio el método de recolección de datos fue el levantamiento de historias clínicas de la base de datos del área de Gastroenterología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo del IESS. Se analizaron pacientes con diagnóstico de cirrosis previo a su ingreso, ya sea mediante biopsia o clínica correlacionada con hallazgos de laboratorios, endoscópicos y/o radiológicos que hayan sido admitidos al hospital por descompensación aguda de su patología de base.

Para el diagnóstico del síndrome se utilizó la definición EASL-CLIF para ACLF, propuesta a partir del estudio CANONIC, compuesta por tres elementos fundamentales: descompensación aguda (definida por desarrollo súbito de ascitis, encefalopatía hepática, infección bacteriana, sangrado gastrointestinal o la combinación de alguna de ellas), falla orgánica (hígado, riñón, cerebro, coagulación, circulación, pulmón) definida por la puntuación CLIF-SOFA o su versión simplificada CLIF-COF's y una alta tasa de mortalidad a corto plazo ($\geq 15\%$ a los 28 días) (4).

Para cumplir con el objetivo del estudio y poder determinar uno de los tres criterios de ACLF, se tuvo que categorizar los eventos precipitantes de la descompensación aguda en: ascitis, sangrado gastrointestinal, encefalopatía hepática, infección bacteriana, combinación. Esta información se basó en los diagnósticos proporcionados por los médicos tratantes de los pacientes al momento de su hospitalización por agudización de su enfermedad hepática crónica y recopilados a partir las historias clínicas de la base de datos de la institución.

En conjunto con las definiciones establecidas por estudios previos, se utilizó como principal método diagnóstico a la puntuación CLIF C- ACLF para determinar si los pacientes cumplían con las tres principales

características del síndrome y pronosticar la tasa de mortalidad esperada en estos pacientes.

Para optimizar la operacionalización de datos se utilizó una herramienta calculadora de la puntuación CLIF-C ACLF, proporcionada por la plataforma virtual del Consorcio de Falla Hepática Crónica. Este incorpora las variables de la puntuación mencionada en un algoritmo para determinar la presencia y el tipo de falla orgánica en los pacientes y estadificar el síndrome a partir del número de fallas orgánicas (Figura 1) (Anexo 7).

$$\text{CLIF-ACLFs} = 10 * [0.33 * \text{CLIF-OFs} + 0.04 * \text{Age} + 0.63 * \text{Ln}(\text{white-cell count}) - 2]$$

Figura 1. Algoritmo para la estadificación de ACLF.

Así mismo, por medio de un algoritmo distinto, la calculadora estimó la tasa de mortalidad a corto plazo analizando las variables consideradas como factores pronóstico de mortalidad edad, creatinina, INR, leucocitos y sodio de ingreso (41) (Figura 2) (Anexo 8).

$$\text{CLIF-C ADs} = 10 * [0.03 * \text{Age}\{\text{years}\} + 0.66 * \text{Ln}(\text{Creatinine}\{\text{mg/dL}\}) + 1.71 * \text{Ln}(\text{INR}) + 0.88 * \text{Ln}(\text{WBC}\{10^9 \text{cells/L}\}) - 0.05 * \text{Sodium}\{\text{mmol/L}\} + 8]$$

Figura 2. Algoritmo para estimar la tasa de mortalidad a los 28 días.

Gracias a la recopilación de datos de las variables que constituyen el síndrome, se analizó la prevalencia del mismo, de las características clínicas como la falla orgánica y epidemiológicas como edad y género, frecuencia de cada uno de los eventos desencadenantes y posible asociación entre dichos eventos y la presencia de ACLF. Todos los datos se obtuvieron a partir de parámetros clínicos y resultados de laboratorio reportados en las historias clínicas proporcionadas por la institución.

Todos los resultados de las variables utilizadas fueron tabulados en una base de datos en Excel, para posterior análisis con el software SPSS. Para el análisis estadístico de prevalencia se emplearon pruebas de estadística descriptiva, porcentajes y frecuencias. Se estableció la asociación entre los eventos precipitantes del síndrome y la presentación de falla hepática aguda sobre crónica en pacientes cirróticos descompensados mediante la prueba estadística Chi cuadrado y Odds Ratio con un 95% IC.

3.4 Aspectos éticos

No se realizó intervención en los pacientes durante el estudio.

No hubo intervención en la evolución de pacientes durante el estudio.

No hay conflicto de intereses.

CAPITULO 4: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1 Análisis de resultados

Un total de 278 pacientes fueron analizados, de los cuales 156 (56%) fueron hombres y 122 (44%) mujeres. La edad media fue de 67 ± 10 años. De todos los pacientes solo 47 (16.91%) cumplieron con los criterios para ACLF (Figura 3) , de ellos 31 (65.96%) fueron grado 1, 10 (21.28%) fueron grado 2 y 6 (12.77) fueron grado 3 según la escala de severidad CLIF C- ACLF (Figura 4).



Figura 3. Prevalencia de ACLF en pacientes con cirrosis descompensada.

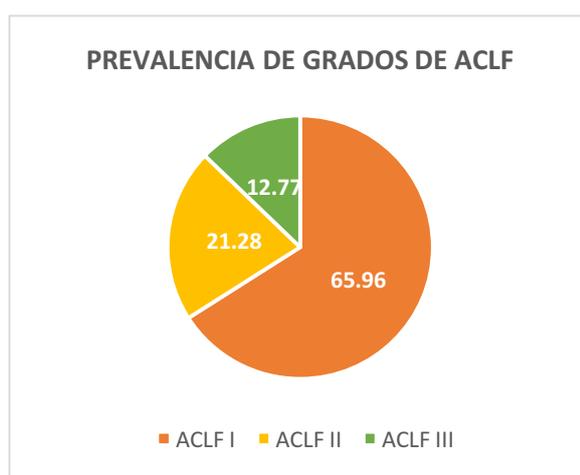


Figura 4. Prevalencia de grados de severidad de ACLF en pacientes con el síndrome.

Analizando los eventos precipitantes para la descompensación de la cirrosis en estos pacientes, se observó que el más frecuente tanto en pacientes con ACLF como en los que no lo presentaron fue el sangrado gastrointestinal con 110 (40%) pacientes, seguido por ascitis con 81(29%) pacientes. Dentro de los pacientes con ACLF, la frecuencia de eventos precipitantes se mostró de la siguiente forma: en ACLF grado I tanto ascitis como sangrado intestinal se presentaron en igual frecuencia con 12 (80%) pacientes; en ACLF grado II el sangrado gastrointestinal y la encefalopatía hepática se presentaron en 3 (17.65% y 38% respectivamente) pacientes y en ACLF grado III el sangrado gastrointestinal y la encefalopatía hepática en 2 (11.77% y 8% respectivamente) pacientes (Tabla 1).

	Eventos precipitantes de ACLF n(%)				
	NO ACLF	ACLF	ACLF I	ACLF II	ACLF III
Ascitis	66 (23.74)	15 (5.40)	12 (80)	2 (13.33)	1 (6.67)
Sangrado gastrointestinal	93 (33.45)	17 (6.12)	12 (70.59)	3 (17.65)	2 (11.77)
Encefalopatía hepática	32 (11.51)	8 (2.87)	3 (37.5)	3 (37.5)	2 (8)
Infección bacteriana	10 (3.59)	3 (1.08)	2 (66.67)		1 (33.33)
Combinación	30 (10.79)	4 (1.45)	2 (50)	2 (50)	

Tabla 1. Eventos precipitantes de la descompensación aguda de la cirrosis en pacientes con y sin ACLF.

Otro aspecto importante que se determinó fue la frecuencia del tipo de falla orgánica que presentaron los pacientes. La falla renal fue la más prevalente en el grupo de pacientes con ACLF, presentándose en 26 (9.36%) pacientes, seguida de la falla hepática en 10 (3.60%) pacientes y coagulopatía en 8 (2.87%) pacientes; a diferencia de los pacientes sin ACLF donde la falla cerebral (encefalopatía hepática) predominó con 26 (9.36%) pacientes, seguida de la falla renal en 15 (5.40%) pacientes y falla hepática en 8 (2.87%) pacientes. Para los tres grados de severidad de ACLF, la falla renal fue la más frecuente con 12 (46.15%), 8 (30.77%) y 6 (23.08%) pacientes respectivamente para cada grado de ACLF. Cabe recalcar que en el grado II y III de ACLF la prevalencia de falla hepática precedió a la renal (Figura 5).

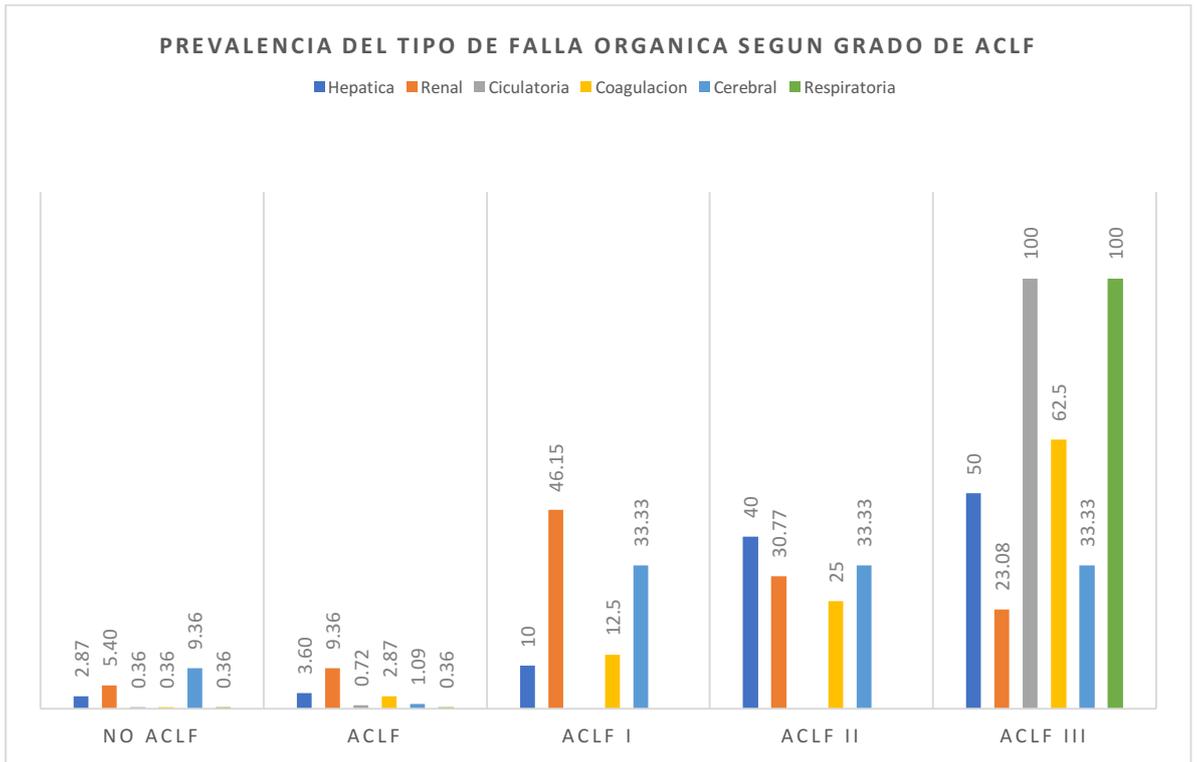


Figura 5. Tipos de falla orgánica en ACLF

Al analizar el promedio de la mortalidad a corto plazo de los pacientes, se observó que aquellos con ACLF tenían un 37% de mortalidad promedio comparado al 6% de los pacientes que no tenían el síndrome. Además, se determinó que el grado III de ACLF tuvo el porcentaje más alto de mortalidad a los 28 días dentro de las tres categorías de severidad de ACLF siendo este un 79% (Figura 6).

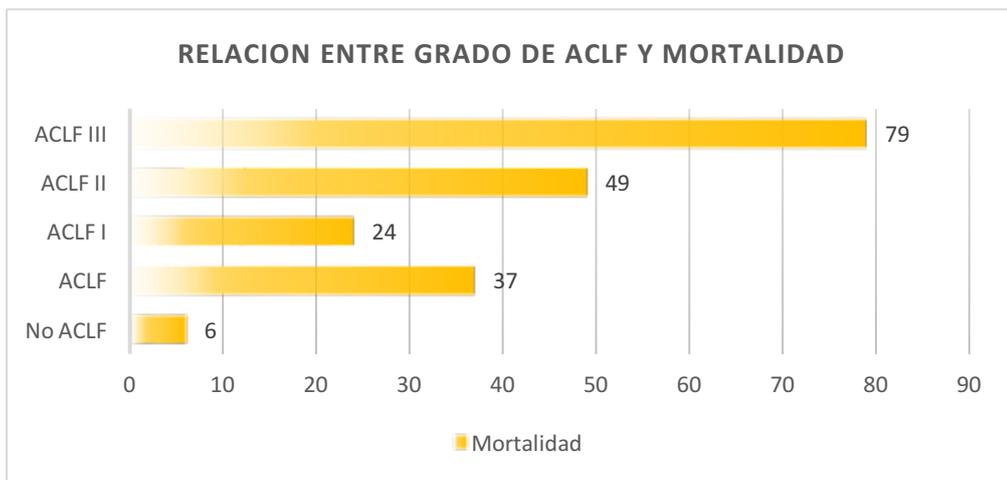


Figura 6. Relación entre el grado de severidad de ACLF y la mortalidad.

Al momento de comparar pacientes con y sin ACLF se analizaron los siguientes valores respectivamente para poder determinar si existía asociación entre el evento precipitante que descompensó la cirrosis de los pacientes y la presencia del síndrome: ascitis 15 (5.40%) vs 66 (23.74%) [P = 0.21, OR = 1.17 (95%CI: 0.60-2.29)], sangrado gastrointestinal 17 (6.12%) vs 93 (33.45%) [P = 0.27, OR = 0.84 (95%CI: 0.44-1.62)], encefalopatía hepática 8 (2.87%) vs 32 (11.51%) [P = 0.32, OR = 1.28 (95%CI: 0.54-3.01)], infección bacteriana 3 (1.08%) vs 10 (3.59%) [P = 0.37, OR = 1.51 (95%CI: 0.40-5.70)] y combinación 4 (1.45%) vs 30 (10.79%) [P = 0.73, OR = 0.62 (95%CI: 0.21-1.86)]. Dentro de los resultados obtenidos se observó que para todas las variables analizadas el valor $P > 0.05$ lo cual afirma que no existe asociación entre los eventos desencadenantes y la presencia del síndrome ACLF ya que ningún valor P obtenido fue estadísticamente significativo ($P = < 0.05$) (Tabla 2).

Resultados comparativos entre grupos con y sin ACLF n (%)					
	No ACLF	ACLF	Valor P	OR	95% CI
Ascitis	66 (23.74)	15 (5.40)	0.21	1.17	0.60 - 2.29
Sangrado gastrointestinal	93 (33.45)	17 (6.12)	0.27	0.84	0.44 - 1.62
Encefalopatía hepática	32 (11.51)	8 (2.87)	0.32	1.28	0.54 - 3.01
Infección bacteriana	10 (3.59)	3 (1.08)	0.37	1.51	0.40 - 5.70
Combinación	30 (10.79)	4 (1.45)	0.73	0.62	0.21 - 1.86

Tabla 2. Resultados comparativos entre grupos de pacientes con ACLF y sin ACLF en relación a la asociación con los eventos precipitantes del síndrome.

4.2 Discusión

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de falla hepática aguda sobre crónica en pacientes cirróticos hospitalizados por descompensación de su patología de base en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo del IESS durante el periodo 2010 – 2016. Los criterios diagnósticos establecidos previamente por el estudio CANONIC fueron utilizados para determinar la presencia del síndrome en la población seleccionada, describir características clínicas y epidemiológicas, y

evaluar la posible asociación entre los eventos desencadenantes de la descompensación de los pacientes y la probabilidad de adquirir el síndrome comparando casos con y sin ACLF.

Ya que la recopilación de datos fue realizada a través de levantamiento de historias clínicas pertenecientes a la base de datos de un solo hospital, se tuvo un número limitado de pacientes y no hubo interacción directa con los pacientes ni con sus médicos tratantes al momento de obtener información sobre la etiología de su descompensación (evento precipitante), razón por la cual tuvo que asumirse el motivo desencadenante de su condición a partir de su diagnóstico de egreso.

ACLF es un síndrome distinto a una clásica descompensación aguda de cirrosis, no solo por la presencia de falla orgánica y la alta tasa de mortalidad, pero también por la total o parcial regresión de la función hepática a la condición basal, siempre y cuando se realice un diagnóstico temprano y se inicien medidas terapéuticas para controlar los factores precipitantes de inmediato (18). Al ser un proceso dinámico, este puede ser reversible en aproximadamente la mitad de los casos o puede progresar a una condición que amenaza la vida (43). Sin embargo, pacientes que han sobrevivido la exacerbación aguda mostraron un pronóstico a largo plazo comparable a aquellos pacientes que solo presentaron descompensación aguda (2).

Este síndrome muestra diversidad tanto en epidemiología como en la clínica ya que presentan distintos tipos de eventos desencadenantes y de falla orgánica (41) (44). Existen desencadenantes tanto hepáticos como extra hepáticos; dentro de este estudio la causa principal de descompensación aguda fue el sangrado gastrointestinal, a diferencia de estudios previos como CANONIC y Domínguez et al. donde la infección

bacteriana y la ascitis predominaron respectivamente como desencadenante de la agudización de estos pacientes.

Se considera que a medida que el síndrome progresa, el pronóstico podría estar más asociado con el grado de falla multiorgánica que a la severidad de la enfermedad hepática. El pronóstico de los pacientes y la asociación de la tasa mortalidad frente a eventos precipitantes o el número de falla orgánica no fueron sujetos a evaluación debido a que no se tuvieron datos suficientes para las variables necesarias en el análisis. Puesto a que habría un sesgo en los resultados en caso de haber realizado la prueba estadística, se decidió no considerar dicha correlación como parte de este estudio.

El estudio CANONIC, estudio prospectivo multicéntrico mas grande sobre ACLF actualmente, documentó una prevalencia de ACLF del 30.9% en comparación al estudio mono céntrico argentino de Domínguez C et al. donde la prevalencia fue de 29% y al estudio realizado cuya prevalencia fue de un 16.91%. Al momento de la estratificación del síndrome este estudio, los hallazgos concluyeron que la mayoría de los pacientes (65.96%) desarrollaron solo un tipo de falla orgánica al igual que en el estudio CANONIC (15.8%), mientras que en Domínguez C et al. el 48.3% de pacientes con ACLF desarrollaron tres o más tipos de falla orgánica. Se observó además que la falla orgánica más frecuente en los tres estudios fue la renal con un 55.8%, 66% y 9.36% respectivamente. Una de las variables analizadas en las que se encontró mayor discordancia entre los estudios fue la frecuencia de los eventos precipitantes de la descompensación; aquí predominaron la infección bacteriana con 32.6% en CANONIC, ascitis con 93% en Domínguez C et al y el sangrado gastrointestinal con 6.12% en el estudio actual (Tabla 3).

Resultados comparativos entre estudios previos n (%)			
	EASL-CLIF- Consortium CANONIC	Dominguez C et al. Single Center Argentina	Perez et al. HTMC IESS Guayaquil
Periodo	2011	2013-2015	2010-2016
Pacientes	1343	100	278
No ACLF	928 (69.1)	71 (71)	231 (83.09)
ACLF	415 (30.9)	29 (29)	47 (16.91)
ACLF I	213 (15.8)	10 (34.4)	31 (65.96)
ACLF II	146 (10.9)	5 (17.3)	10 (21.28)
ACLF III	56 (4.4)	14 (48.3)	6 (12.77)
Falla Organica			
Hepatica	132 (43.6)	4 (14)	10 (3.60)
Renal	169 (55.8)	19 (66)	26 (9.36)
Ciculatoria	51 (16.8)	15 (51)	2 (0.72)
Coagulacion	84 (27.7)	12 (41)	8 (2.87)
Cerebral	73 (24.1)	14 (48)	3 (1.09)
Respiratoria	28 (9.2)	16 (58)	1 (0.36)
Evento precipitante			
Ascitis		27 (93)	15 (5.40)
Sangrado gastrointestinal	40 (13.2)	8 (27.5)	17 (6.12)
Encefalopatia hepatica			8 (2.87)
Infeccion bacteriana	98 (32.6)	12 (41.3)	3 (1.08)
Combinacion			4 (1.45)

Tabla 3. Resultados comparativos entre estudio actual y estudios previos.

Se debe tener en cuenta como posible explicación de las discrepancias al comparar los tres estudios, es que tanto el tamaño de la población como el enfoque del estudio influyen mucho en los resultados obtenidos. A pesar de las limitaciones ya expuestas, se logró sacar varias conclusiones de los resultados obtenidos.

CAPITULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

Se puede concluir que las hipótesis fueron rechazadas ya que posterior al análisis de los resultados la prevalencia de falla hepática aguda sobre crónica en pacientes cirróticos descompensados en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo del IESS durante el periodo 2010 – 2016 no fue de 30% como se predijo sino de un 16.91% y el evento precipitante de la descompensación aguda de la cirrosis más frecuente en los mismos pacientes no fue la infección bacteriana sino el sangrado gastrointestinal. Esto difiere de la teoría y de los estudios previos realizados en otros países tomados como base para el estudio actual.

Dentro de principales diferencias observadas en los estudios CANONIC y Domínguez C et al. predominó el análisis de factores etiológicos, factores de riesgo y pronóstico según predictores de mortalidad. Estos autores buscaban aportar información a la historia natural del síndrome en comparación al estudio realizado que tenía otros objetivos.

A pesar de las diferencias entre los estudios tomados como base frente al análisis realizado, se logró cumplir con los objetivos propuestos al determinar la prevalencia del síndrome de falla hepática aguda sobre crónica, de las características clínicas y epidemiológicas, y al analizar la asociación entre los eventos precipitantes y el síndrome en la población seleccionada.

El conocimiento y la concientización de este tema es de suma importancia para la población afectada. El poder reconocer esta entidad y distinguirla de una simple descompensación aguda influye profundamente en el pronóstico de los pacientes ya que los primeros presentan un alto riesgo de muerte debido a falla orgánica. El estar pendiente de su

desarrollo y prevenir o corregir factores de riesgo (etiológicos y eventos precipitantes) podría llevar hasta a mejorar los métodos terapéuticos y así reducir la alta tasa de mortalidad que conlleva este síndrome.

5.2 Recomendaciones

Para superar las limitaciones de este estudio se recomienda que, en base a los resultados de esta investigación, se realicen estudios similares o complementarios a este en otros hospitales, tanto dentro de la ciudad como en otras ciudades poder tener una visión más completa de la prevalencia, la etiología, los factores de riesgo y las características clínicas, del síndrome a nivel nacional. Esto permitiría poder evaluar el impacto que tiene en nuestra población e identificar la necesidad de ciertos servicios de la salud para determinados pacientes y simultáneamente contribuir a que se llegue a un consenso en el conocimiento heterogéneo que se tiene sobre el síndrome tanto en nuestro contexto como a nivel mundial.

Referencias bibliográficas

1. Asrani SK, O'Leary JG. Acute-On-Chronic Liver Failure. *Clin Liver Dis.* 2014 Aug;18(3):561–74.
2. Jalan R, Williams R. Acute-on-chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options. *Blood Purif.* 2002;20(3):252–261.
3. Wlodzimirow KA, Eslami S, Abu-Hanna A, Nieuwoudt M, Chamuleau RAFM. A systematic review on prognostic indicators of acute on chronic liver failure and their predictive value for mortality. *Liver Int.* 2013 Jan;33(1):40–52.
4. Hernaez R. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Br Med J.* 2017 Jan 4;
5. Guerra VP, Cardona LR, Grajales OY, Rivera JDV, Zuluaga JIM. Falla hepática aguda sobre crónica. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2017;31(3):262–272.
6. Arroyo V, Moreau R, Jalan R, Ginès P, Study E-CCC. Acute-on-chronic liver failure: a new syndrome that will re-classify cirrhosis. *J Hepatol.* 2015;62(1):S131–S143.
7. Setiawan VW, Stram DO, Porcel J, Lu SC, Le Marchand L, Noureddin M. Prevalence of chronic liver disease and cirrhosis by underlying cause in understudied ethnic groups: The multiethnic cohort. *Hepatology.* 2016 Dec;64(6):1969–77.
8. Pugh R, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60(8):646–649.
9. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PCJ. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology.* 2000 Apr;31(4):864–71.
10. Olson JC, Wendon JA, Kramer DJ, Arroyo V, Jalan R, Garcia-Tsao G, et al. Intensive care of the patient with cirrhosis. *Hepatology.* 2011 Nov;54(5):1864–72.

11. Rosselli M, MacNaughtan J, Jalan R, Pinzani M. Beyond scoring: a modern interpretation of disease progression in chronic liver disease. *Gut*. 2013;gutjnl–2012.
12. Kumar A, Das K, Sharma P, Mehta V, Sharma BC, Sarin SK. Hemodynamic Studies in Acute-on-Chronic Liver Failure. *Dig Dis Sci*. 2009 Apr;54(4):869–78.
13. Arroyo V, Jalan R. Acute-on-Chronic Liver Failure: Definition, Diagnosis, and Clinical Characteristics. *Semin Liver Dis*. 2016 May 12;36(2):109–16.
14. Abarca J, Peñaherrera V, Garcés C, Córdova A, Carrillo L, Sáenz R. Etiología, sobrevida, complicaciones y mortalidad en cirrosis hepática en el Ecuador. Evaluación retrospectiva de 15 años (1989-2003). *Gastroenterol Latinoam*. 2006;17(1):29–34.
15. Sleisenger MH, Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management [Internet]. Philadelphia, Pa.: Saunders : Elsevier; 2010 [cited 2017 Jun 23]. Available from: <http://site.ebrary.com/id/10567391>
16. Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, Chawla YK, Fan ST, Garg H, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatol Int*. 2009 Mar;3(1):269–82.
17. Hassanein TI, Schade RR, Hepburn IS. Acute-on-chronic liver failure: extracorporeal liver assist devices: *Curr Opin Crit Care*. 2011 Apr;17(2):195–203.
18. Aguirre Valadez J, Torre Delgadillo A, Chavez Tapia N, Zamora Nava LE. Acute-on-chronic liver failure: a review. *Ther Clin Risk Manag*. 2014 Apr;295.
19. Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat Rev Immunol*. 2014 Feb 25;14(3):181–94.

20. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al. Infections in Patients With Cirrhosis Increase Mortality Four-Fold and Should Be Used in Determining Prognosis. *Gastroenterology*. 2010 Oct;139(4):1246–1256.e5.
21. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006 Jan;44(1):217–31.
22. Asrani SK, Simonetto DA, Kamath PS. Acute-on-Chronic Liver Failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Nov;13(12):2128–39.
23. Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, Wong F, Biggins SW, Patton H, et al. Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures. *Hepatology*. 2014 Jul;60(1):250–6.
24. Jalan R, Yurdaydin C, Bajaj JS, Acharya SK, Arroyo V, Lin H-C, et al. Toward an improved definition of acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology*. 2014;147(1):4–10.
25. Sen S, Williams R, Jalan R, Sen S, Williams R, Jalan R. The pathophysiological basis of acute-on-chronic liver failure. *Liver*. 2002;22(s2):5–13.
26. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of Digestive Diseases in the United States Part III: Liver, Biliary Tract, and Pancreas. *Gastroenterology*. 2009 Apr;136(4):1134–44.
27. Xu J, Kochanek KD, Murphy SL, Tejada-Vera B, others. National vital statistics reports. *Natl Vital Stat Rep [Internet]*. 2010 [cited 2017 Jun 23];58(19). Available from: http://www.nber.org/mortality/2007/nvsr58_19.pdf
28. Abubakar II, Tillmann T, Banerjee A. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117–171.
29. Murray C. Evidence-Based Health Policy Lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science*. 1996 Nov 1;274.

30. Vinueza Hidalgo GP. Caracterización de los pacientes con cirrosis hepática hospitalizados en el Hospital Eugenio Espejo en el periodo del año 2008 al 2011 [Internet] [B.S. thesis]. Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2013 [cited 2017 Jun 22]. Available from: <http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/7298>
31. Escorsell Ma?osa ?ngels, Mas Ordeig A. Acute on chronic liver failure. *Gastroenterol Hepatol*. 2010 Feb;33(2):126–34.
32. Lucio R, Villacrés N, Henríquez R. Sistema de salud de Ecuador. *Salud Pública México*. 2011;53:s177–s187.
33. Katoonizadeh A, Laleman W, Verslype C, Wilmer A, Maleux G, Roskams T, et al. Early features of acute-on-chronic alcoholic liver failure: a prospective cohort study. *Gut*. 2010 Nov 1;59(11):1561–9.
34. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, Kowdley KV, Chalasani N, Lavine JE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2011 Jul;54(1):344–53.
35. Sol? E, Fernandez J, Gin?s P. Acute-on-Chronic Liver Failure: The Role of Precipitating Illness. *Semin Liver Dis*. 2016 May 12;36(2):117–22.
36. Liu Q. Role of cytokines in the pathophysiology of acute-on-chronic liver failure. *Blood Purif*. 2009;28(4):331–341.
37. Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E, Timmer-Strangh?ner A, Vidacek D, Siewert E, et al. Patients with acute on chronic liver failure display ?sepsis-like? immune paralysis. *J Hepatol*. 2005 Feb;42(2):195–201.
38. Mookerjee RP, Stadlbauer V, Lidder S, Wright GAK, Hodges SJ, Davies NA, et al. Neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis is reversible and predicts the outcome. *Hepatology*. 2007 Sep;46(3):831–40.
39. Jalan R, Gines P, Olson JC, Mookerjee RP, Moreau R, Garcia-Tsao G, et al. Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol*. 2012;57(6):1336–1348.