

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



UANL

**“PREVALENCIA DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA
(ACLF) Y FACTORES ASOCIADOS EN PACIENTES CON CIRROSIS
DESCOMPENSADA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO JOSÉ ELEUTERIO
GONZÁLEZ”**

POR

DR. EMILIO ALEXANDRO SANDOVAL GONZALEZ


**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA**

DICIEMBRE 2025

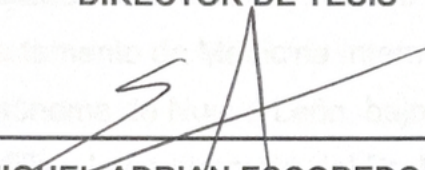
**“PREVALENCIA DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA (ACLF)
Y FACTORES ASOCIADOS EN PACIENTES CON CIRROSIS DESCOMPENSADA
EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ”**

POR:

**DR. EMILIO ALEXANDRO SANDOVAL GONZALEZ
COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**



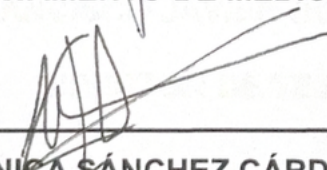
**DR. MED. FRANCISCO JAVIER BOSQUES PADILLA
DIRECTOR DE TESIS**



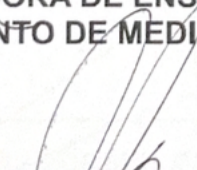
**DR. MIGUEL ADRIAN ESCOBEDO BELLOC
CODIRECTOR DE TESIS**



**DR. MED. LUIS ADRIAN RENDÓN PÉREZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA**



**DRA. MÓNICA SÁNCHEZ CÁRDENAS
COORDINADORA DE ENSEÑANZA DEL
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA**



**DR. MED. JUAN FERNANDO GÓNGORA RIVERA
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN DEL
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA**



**DR. MED. FELIPE ARTURO MORALES MARTÍNEZ
SUBDIRECTOR DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



UANL

**“PREVALENCIA DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA
(ACLF) Y FACTORES ASOCIADOS EN PACIENTES CON CIRROSIS
DESCOMPENSADA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO JOSÉ ELEUTERIO
GONZÁLEZ”**

Este trabajo fue realizado en Monterrey, Nuevo León, entre julio de 2024 y abril de 2025, en el Departamento de Medicina Interna de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, bajo la dirección del Dr. Francisco Javier Bosques Padilla y la co-dirección del Dr. Miguel Adrián Escobedo Belloc.

DR. MED. FRANCISCO JAVIER BOSQUES PADILLA

DIRECTOR DE TESIS

DR. MIGUEL ADRIÁN ESCOBEDO BELLOC

CODIRECTOR DE TESIS

Agradecimiento

Expreso mi más profundo agradecimiento al Dr. Med. Francisco Javier Bosques Padilla, Director de esta tesis, por su invaluable guía, su ejemplo de disciplina académica y su constante compromiso con la excelencia. Su dirección ha sido fundamental para la consolidación de este proyecto y para mi formación profesional.

De igual manera, extendiendo mi gratitud al Dr. Miguel Adrian Escobedo Belloc, Co-director de esta tesis, por su acompañamiento, sus observaciones precisas y su disposición para compartir conocimientos y experiencias que enriquecieron este trabajo.

Agradezco a mis compañeros, profesores y al personal del servicio por su apoyo durante los años de formación, por compartir no solo conocimientos, sino también amistad y colaboración en los momentos más exigentes de la especialidad.

A mi familia, por ser el cimiento de todo lo que soy.

A mi hermana, por su fortaleza, paciencia y amor incondicional, por recordarme siempre el valor de seguir adelante.

Y a mi compañera de vida, quien me ha acompañado desde antes del inicio de este camino, por su comprensión, apoyo y fe constante en mí.

Finalmente, reconozco que este logro no es individual, sino el resultado del esfuerzo compartido de muchas personas.

Este trabajo es la suma de muchas manos invisibles que, con su presencia o su recuerdo, hicieron posible llegar hasta aquí.

Dedicatoria

A mis padres,

que partieron antes de ver cumplido este sueño,

pero cuya esencia sigue viva en cada paso de mi camino.

Su amor, sus enseñanzas y su ejemplo permanecen como la fuerza silenciosa

que me impulsa a ser mejor cada día.

Este logro es y será siempre también de ustedes.

Abreviaturas

ACLF: Insuficiencia hepática aguda sobre crónica.

ALD: Enfermedad hepática asociada al alcohol (*Alcoholic Liver Disease*).

MASLD: Esteatohepatitis metabólica (*Metabolic Associated Steatotic Liver Disease*).

DA: Descompensación aguda.

AARC: *APASL ACLF Research Consortium*.

APASL: *Asian Pacific Association for the Study of the Liver*.

AASLD: *American Association for the Study of Liver Diseases*.

MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*.

MELD-Na: *Model for End-Stage Liver Disease–Sodium*.

MELD-Lactato: *Model for End-Stage Liver Disease–Lactate*.

CLIF-SOFA: *Chronic Liver Failure–Sequential Organ Failure Assessment*.

CLIF-C OF: *Chronic Liver Failure–Consortium Organ Failure Score*.

CLIF-C ACLF: *Chronic Liver Failure–Consortium Acute-on-Chronic Liver Failure Score*.

Child-Pugh: Escala pronóstica de severidad de cirrosis.

PCR: Proteína C reactiva (*C-reactive protein*).

PBE: Peritonitis bacteriana espontánea.

EH: Encefalopatía hepática.

HDA: Hemorragia digestiva alta.

AST: Aspartato aminotransferasa.

ALT: Alanina aminotransferasa.

GGT: Gamma-glutamyl transferasa.

INR: Relación internacional normalizada (*International Normalized Ratio*).

TTPA: Tiempo de tromboplastina parcial activada.

WBC: Recuento de leucocitos (*White Blood Cells*).

PaO₂/FiO₂: Presión arterial de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno.

SpO₂/FiO₂: Saturación de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno.

AUC: Área bajo la curva (*Area Under the Curve*).

ROC: *Receiver Operating Characteristic*.

OR: *Odds Ratio*.

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%.

VPP: Valor predictivo positivo.

VPN: Valor predictivo negativo.

DE: Desviación estándar.

DAMPs: Patrones moleculares asociados a daño

PAMPs: Patrones moleculares asociados a patógenos

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

Lista de tablas

Número	Título	Página
1	Predictores de mortalidad intrahospitalaria relacionados con infección en cirrosis descompensada y ACLF.	19
2	Diferencias clínicas y pronósticas entre sobrevivientes y no sobrevivientes con descompensación aguda de la cirrosis	20
3	Precisión comparativa de modelos pronósticos para predecir mortalidad intrahospitalaria en cirrosis descompensada y ACLF	21
4	Cinética del lactato, desempeño pronóstico y regresión logística	22

Lista de figuras

Número	Título	Página
1	Supervivencia intrahospitalaria según depuración de lactato	23

Resumen

Antecedentes: La cirrosis descompensada puede evolucionar hacia la falla hepática aguda sobre crónica (ACLF), caracterizada por inflamación sistémica, disfunción multiorgánica y alta mortalidad. Este estudio evaluó el rendimiento pronóstico de distintos modelos clínicos y el valor dinámico de la depuración de lactato en una cohorte mexicana.

Métodos: Estudio prospectivo observacional en 140 pacientes con cirrosis descompensada ingresados a un hospital terciario entre julio de 2024 y abril de 2025. Se aplicaron las escalas Child-Pugh, MELD, MELD-Na, MELD-Lactato, CLIF-C OF, CLIF-C ACLF y AARC. En 83 pacientes se analizó la depuración de lactato a las 72 ± 12 horas.

Resultados: La edad media fue 54.8 ± 10.4 años, con predominio masculino (77.1%) y mortalidad intrahospitalaria del 18.6%. Las infecciones (OR 6.55) y la peritonitis bacteriana espontánea (OR 4.16) se asociaron con mortalidad. CLIF-C OF mostró la mejor capacidad pronóstica (AUC 0.855), seguido de MELD-Na (AUC 0.765). En casos con ACLF ($n = 55$), CLIF-C ACLF fue el modelo más preciso (AUC 0.929) y AARC presentó alta sensibilidad (88%). La depuración de lactato $<20\%$ se asoció a peor pronóstico (OR 0.19, $p = 0.0038$) y menor sobrevida (log-rank $p = 0.0018$).

Conclusiones: Las escalas CLIF-C son herramientas confiables para predecir mortalidad en ACLF. MELD-Na permite una estratificación temprana y la depuración de lactato aporta valor dinámico adicional; la combinación mejora la evaluación del riesgo clínico.

Palabras clave: Falla hepática aguda sobre crónica, Cirrosis hepática, Modelos pronósticos, Puntuación MELD, CLIF-C ACLF, Mortalidad relacionada con infecciones, Puntuación AARC, Peritonitis bacteriana espontánea, Depuración de lactato, Biomarcadores dinámicos, Cohorte mexicana

Abstract

Background: Decompensated cirrhosis may rapidly progress to acute-on-chronic liver failure (ACLF), a syndrome characterized by systemic inflammation, multiorgan failure, and high short-term mortality. This study aimed to assess the prognostic performance of several clinical models and explore the dynamic value of lactate clearance in a Mexican cohort.

Methods: A prospective observational study was conducted in 140 adults with decompensated cirrhosis admitted to a tertiary hospital in Mexico between July 2024 and April 2025. Clinical and laboratory data were collected at admission, day 8 (± 2), and discharge. Prognostic models applied included Child-Pugh, MELD, MELD-Na, MELD-Lactate, CLIF-C OF, CLIF-C ACLF, and AARC. ACLF was defined using CLIF-C and APASL criteria. Lactate kinetics were analyzed in 83 patients through serial measurements at 72 ± 12 hours to determine lactate clearance.

Results: The mean age was 54.8 ± 10.4 years, with male predominance (77.1%) and in-hospital mortality of 18.6%. Infections (OR 6.55) and spontaneous bacterial peritonitis (OR 4.16) were associated with mortality. CLIF-C OF showed the best prognostic accuracy (AUC 0.855), followed by MELD-Na (AUC 0.765). Among ACLF patients ($n = 55$), CLIF-C ACLF performed best (AUC 0.929), while AARC demonstrated high sensitivity (88%) and NPV (96%). Lactate clearance $< 20\%$ independently predicted worse outcomes (OR 0.19, $p = 0.0038$) and reduced survival (log-rank $p = 0.0018$).

Conclusions: The CLIF-C scores are reliable tools for predicting mortality in ACLF. MELD-Na allows for early risk stratification and lactate clearance provides additional dynamic value, the combination enhances clinical risk.

Keywords: Acute-on-Chronic Liver Failure, Liver Cirrhosis, Prognostic Models, MELD Score, CLIF-C ACLF, Infection-Related Mortality, AARC Score, Spontaneous Bacterial Peritonitis, Lactate Clearance, Dynamic Biomarkers, Mexican Cohort

ÍNDICE

<i>Agradecimiento</i>	<i>i</i>
<i>Dedicatoria</i>	<i>ii</i>
<i>Abreviaturas</i>	<i>iii</i>
<i>Lista de tablas</i>	<i>v</i>
<i>Lista de figuras</i>	<i>vi</i>
<i>Resumen</i>	<i>vii</i>
<i>Abstract</i>	<i>viii</i>
<i>I. INTRODUCCIÓN Y MARCO TEÓRICO</i>	<i>3</i>
1.1 Introducción.....	3
1.2 Epidemiología y salud pública.	3
1.3 Base fisiopatológica.....	3
1.4 Grados de intensidad de la ACFL.....	4
1.5 Antecedentes	5
1.6 Definición o planteamiento del problema.....	6
1.7 Originalidad y contribución.....	8
<i>II. OBJETIVOS, HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN</i>	<i>9</i>
2.1 Objetivo principal.....	9
2.2 Objetivos específicos.....	9
2.3 Objetivos Complementarios.....	9
2.4 Hipótesis	10
2.5 Justificación.....	10
<i>III. MATERIAL Y MÉTODOS</i>	<i>11</i>
3.1 Diseño del estudio	11
3.2 Población de estudio	11
3.3 Lugar y sitio	11
3.4 Criterios de inclusión.....	11
3.5 Criterios de exclusión	12
3.6 Metodología de inclusión y seguimiento de pacientes.....	12

3.6.1 Identificación y screening inicial	12
3.6.2 Información y consentimiento	13
3.6.3 Visita de inclusión	13
3.6.4 Visita de seguimiento	13
3.6.5 Visita de ACLF o Recolección Final	14
3.7 Procedimientos exclusivos de la investigación	14
3.7.1 Aplicación de escalas de evaluación de mortalidad	14
3.7.2 Recolección de datos clínicos y de laboratorio	15
3.7.3 Identificación de ACLF y vigilancia de eventos adversos	15
3.7.4 Estrategias de control de calidad y recolección de información	16
3.7.5 Evaluación de desenlaces (outcomes)	16
3.8 Tamaño de muestra.....	16
3.9 Desenlaces y análisis estadístico	17
3.9.1 Lactato y biomarcador dinámico.....	18
IV. RESULTADOS.....	19
4.1 Características basales	19
4.2 Presentación clínica y comorbilidades	19
4.3 Gravedad de encefalopatía hepática y ascitis	19
4.4 Escalas pronósticas y diagnóstico de ACLF.....	20
4.5 Mortalidad intrahospitalaria e indicadores pronósticos.....	20
4.6 Cinética de lactato y subanálisis de MELD-Lactato	23
4.7 Progresión a ACLF.....	25
4.8 Duración de la estancia hospitalaria	25
V. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	26
5.1 Discusión	26
5.2 Limitaciones.....	28
5.3 Conclusión.....	29

I. INTRODUCCIÓN Y MARCO TEÓRICO

1.1 Introducción.

La cirrosis hepática es una enfermedad crónica y progresiva que representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, particularmente en regiones con una alta carga de enfermedad hepática relacionada con el alcohol y disfunción metabólica, como América Latina. (1) A medida que la enfermedad avanza, los pacientes pueden transitar desde una fase de compensación clínica hacia una etapa de descompensación aguda (DA), caracterizada por la aparición súbita de complicaciones como ascitis, hemorragia digestiva, encefalopatía hepática o infecciones bacterianas. (2,3) Esta etapa no solo marca un punto de inflexión pronóstico, sino que también puede preceder el desarrollo de una entidad clínica aún más grave: la insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF, por sus siglas en inglés). Se caracteriza por una intensa inflamación sistémica y está vinculado a la insuficiencia de uno o más órganos. (4) La patogenia de este síndrome se atribuye principalmente a una respuesta exagerada del huésped a la inflamación, lo que resulta en disfunción hemodinámica y celular. (5)

1.2 Epidemiología y salud pública.

La incidencia y prevalencia del ACLF varían según la población de estudio y la definición utilizada. En pacientes con cirrosis estable, existe un 14% de probabilidad de desarrollar ACLF en un año. (6) Se estima que hasta el 30% de los pacientes con cirrosis descompensada pueden presentar ACLF, con una tasa de mortalidad hospitalaria entre 30% - 50%. A los 90 días posterior al egreso, la mortalidad puede alcanzar el 50-60%. (2,3)

1.3 Base fisiopatológica.

Aunque la fisiopatología exacta de la ACLF sigue siendo objeto de investigación, la inflamación sistémica parece ser un factor clave. En ACLF, se observa una intensa inflamación sistémica y estrés oxidativo, diferenciándose de pacientes con descompensación aguda sin insuficiencia orgánica. (7) Las grandes cantidades de citoquinas, quimiocinas, factores de crecimiento y mediadores

lipídicos bioactivos, así como la expresión de receptores de quimiocinas por diferentes células inmunes, causan inflamación sistémica, daño tisular causado por el sistema inmune e insuficiencia hepática.(8) La hipertensión portal, la disbiosis intestinal y el aumento de la permeabilidad intestinal son fenómenos clave de la cirrosis. (5)

En pacientes con ACLF relacionada con una lesión hepática primaria (por ejemplo, hepatitis alcohólica), la inflamación sistémica puede resultar de la liberación de patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) por hepatocitos necróticos, pero también puede resultar de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) relacionados con infecciones, lo cual es común en pacientes con hepatitis alcohólica. En pacientes con hemorragia gastrointestinal severa, la isquemia hepática puede causar necrosis de hepatocitos y la subsiguiente inflamación inducida por DAMPs.(1) Se encontró que los pacientes con ACLF que también tenían sangrado variceal, tenían un recuento más alto de leucocitos (WBC) y niveles de proteína C-reactiva (PCR),(9) lo cual fue independiente de la presencia o ausencia de infecciones bacterianas reconocidas. Cerca del 56% de los pacientes con cirrosis que desarrollan disfunción renal,(10) siendo el más común seguido por insuficiencia hepática, coagulación, cerebral, circulatoria y respiratoria (44%, 28%, 24%, 17% y 9%, respectivamente). (1) La hiperamonemia, la inflamación sistémica incluyendo sepsis, la translocación bacteriana, la resistencia a la insulina y el estrés oxidativo permanecen como factores clave en el desarrollo de la encefalopatía hepática (HE), impulsando el edema cerebral y la inflamación.(8)

1.4 Grados de intensidad de la ACFL.

Los fallos de órganos que se consideran en la puntuación Insuficiencia de Órganos del Consorcio CLIF (CLIF-C OF) incluyen el fallo hepático, renal, cerebral, de coagulación, respiratorio y circulatorio. El fallo hepático se define por un nivel de bilirrubina en suero de 12 mg/dl o más. El fallo renal se define por un nivel de creatinina en suero de 2 mg/dl o más o la necesidad de terapia de soporte renal. El fallo cerebral se define por una encefalopatía hepática de grado III-IV. El

fallo de la coagulación se define por un INR de 2.5 o más. El fallo respiratorio se define por un $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de 200 o menos o un $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ de 214 o menos. El fallo circulatorio se define por la necesidad de fármacos vasoactivos. (11)

La gravedad de la ACLF se clasifica en tres grados según el número de fallos de órganos. La ACLF de grado 1 se define por un fallo de órganos, la ACLF de grado 2 se define por dos fallos de órganos y la ACLF de grado 3 se define por tres o más fallos de órganos. La puntuación CLIF-C ACLF fue capaz de reducir las tasas de error de predicción en un 19% a 28% en todos los principales puntos de tiempo después del diagnóstico de ACLF (28, 90, 180 y 365 días). (10)

1.5 Antecedentes

El ACLF es un síndrome complejo y severo que se presenta en pacientes con cirrosis, siendo provocado por diversos eventos precipitantes que agravan la funcionalidad hepática y sistémica. Dentro de estas etiologías, el consumo de alcohol emerge como una de las causas predominantes a nivel global, implicado en el 45% de los casos. (10–12) La ingesta alcohólica compromete la integridad del epitelio intestinal, propicia la activación de células inmunológicas como los neutrófilos y células T, lo cual culmina en la alteración de la barrera intestinal y la translocación microbiana hacia la circulación. (13)

La hospitalización de pacientes con cirrosis revela una propensión hacia la descompensación hepática; aproximadamente el 30% de estos pacientes pueden manifestar descompensación hepática aguda, con una mortalidad del 33% a los 28 días y del 50-60% a los 90 días post-descompensación.(5,10) Los factores de riesgo para infecciones fúngicas secundarias en pacientes con ACLF incluyen el ingreso en la unidad de cuidados intensivos, la edad, la diabetes, el uso de glucocorticoides adrenales y el ingreso hospitalario.(14) La sepsis representa una condición alarmante en este grupo de pacientes, siendo el motivo de entre el 40-50% de las admisiones hospitalarias, mientras que un 20-40% adicional podría desarrollar infecciones nosocomiales durante su estancia hospitalaria. (10) Este escenario se agrava con la presencia de condiciones

precipitantes hepáticas, como la hepatitis alcohólica, que se identificó en el 60% de los pacientes.(7)

Las infecciones bacterianas son actores críticos en la evolución y pronóstico de la ACLF. Tienen el potencial de desencadenar la aparición de ACLF en pacientes con enfermedad hepática crónica y también pueden manifestarse como una complicación de la ACLF, exacerbando la disfunción hepática y asociándose con altas tasas de mortalidad. (12) La susceptibilidad a infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis se potencia por una serie de factores que contribuyen a una disfunción inmune asociada a la cirrosis. Entre estos se incluyen la reducción del número de leucocitos debido al hiperesplenismo, la disminución en la producción de proteínas de inmunidad innata, el agotamiento de células inmunes, el deterioro de la fagocitosis y la explosión oxidativa de los neutrófilos, y la liberación de citocinas antiinflamatorias. Además, la ruta del triptófano-Kynurene muestra una hiperactividad notable.(13)

1.6 Definición o planteamiento del problema

La presencia de algún grado de ACLF representa una manifestación crítica en la evolución clínica de pacientes con cirrosis, siendo un estado patológico que surge en respuesta a eventos precipitantes categorizados en insultos hepáticos e insultos extrahepáticos. Los primeros encapsulan condiciones tales como alcoholismo activo, exacerbación aguda de hepatitis B, exposición a drogas hepatotóxicas, brotes de hepatitis autoinmune e infecciones concomitantes del virus de la hepatitis E. Por otro lado, los insultos extrahepáticos están dominados por infecciones bacterianas, contribuyendo al 53.6% de los casos de ACLF, mientras que la hemorragia gastrointestinal constituye un factor precipitante en un 22.7% de los casos, categorizándose como extrahepático-ACLF. (12)

Los indicadores de gravedad y pronóstico, tales como la Evaluación de la Insuficiencia de Órganos en la Insuficiencia Hepática Crónica-Secuencial (CLIF-SOFA) y la puntuación de Insuficiencia de Órganos del Consorcio CLIF (CLIF-COF), han mostrado una elevada precisión en la predicción de la mortalidad en este grupo de pacientes. Adicionalmente, los recuentos de leucocitos se destacan

como predictores independientes de la mortalidad en pacientes con ACLF, señalando un camino potencial para explorar la interacción entre la respuesta inmunitaria y la progresión de la ACLF. (15)

Es evidente que el grado de ACLF ejerce una influencia notable en las tasas de mortalidad a corto y mediano plazo. En el ACLF grado 1, las tasas de mortalidad alcanzaron el 22.1% a los 28 días, y el 40.7% a los 90 días,(16) mientras que en el ACLF grado 2, estas tasas se incrementaron al 32.0% y al 52.3% a los 28 días y 90 días respectivamente. De manera aún más alarmante, el ACLF grado 3 registró una tasa de mortalidad del 58.6% a los 30 días. (17) Esta tendencia ascendente ilustra la gravedad creciente y el pronóstico desfavorable asociado con los grados avanzados de ACLF. Este panorama complejo y multifactorial subraya la necesidad de una evaluación exhaustiva, que pueda identificar las interacciones entre estos factores precipitantes y las manifestaciones clínicas de la ACLF.(18)

En años recientes, ha ganado relevancia el uso de biomarcadores dinámicos, como el lactato sérico, para mejorar la predicción de desenlaces en pacientes críticamente enfermos. (19–21) En particular, la depuración de lactato entre el ingreso hospitalario y las primeras 72 horas ha sido propuesta como un indicador temprano de deterioro clínico, ya que refleja alteraciones en la perfusión tisular, el metabolismo anaerobio y el grado de inflamación sistémica.(22)

El lactato es un biomarcador ampliamente establecido de hipoperfusión sistémica, disfunción mitocondrial y metabolismo celular alterado. En entornos de cuidados críticos —incluyendo sepsis, trauma y complicaciones postoperatorias— tanto los niveles elevados de lactato como la depuración de lactato disminuida se han asociado de forma independiente con desenlaces clínicos adversos. (23–25) Sin embargo, en pacientes con cirrosis, la fisiopatología de la hiperlactatemia es multifactorial e incluye una depuración hepática reducida, cortocircuitos portosistémicos e inflamación sistémica persistente, lo cual puede amplificar la desregulación metabólica incluso en ausencia de una falla circulatoria evidente

Ante este panorama, existe una necesidad urgente de validar y comparar herramientas pronósticas, tanto estáticas como dinámicas, en poblaciones no europeas, con el fin de mejorar la toma de decisiones clínicas y la asignación de recursos en unidades de atención de alta complejidad. (23)

1.7 Originalidad y contribución

La originalidad de este estudio radica en la evaluación multifactorial de la ACLF en pacientes con cirrosis, incorporando una amplia gama de variables demográficas, clínicas y de laboratorio. La inclusión de variables diversas, desde perfiles bioquímicos hasta comorbilidades y hábitos de vida, proporciona una visión integral y enriquecida del fenómeno estudiado, permitiendo un análisis exhaustivo de los factores que contribuyen a la prevalencia, severidad y mortalidad de la ACLF.

II. OBJETIVOS, HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN

2.1 Objetivo principal

Evaluar la prevalencia y los factores asociados a la insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF) en pacientes diagnosticados con cirrosis y descompensación aguda.

2.2 Objetivos específicos

Determinar la prevalencia de ACLF en pacientes con diagnóstico de cirrosis y descompensación aguda.

Identificar y categorizar a los pacientes con cirrosis que presenten ACLF según la severidad de su condición, utilizando las clasificaciones preestablecidas de ACLF (grados 1, 2 y 3).

Calcular la probabilidad de mortalidad de los pacientes mediante escalas de CLIF-C ACLF y AARC a corto (28 días) y mediano plazo (3, 6 y 12 meses).

Analizar las variables demográficas, clínicas y de laboratorio para identificar factores asociados a la prevalencia, severidad y mortalidad de ACLF.

2.3 Objetivos Complementarios

Comparar la precisión de diferentes escalas pronósticas (CLIF-C OF, CLIF-C, ACLF, MELD, MELD-Na, MELD-Lactato, Child-Pugh, AARC) en la predicción de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con cirrosis descompensada y/o ACLF.

Evaluar el valor pronóstico dinámico de la cinética y depuración de lactato sérico ($\leq 72 \pm 12$ horas), analizando su asociación con la mortalidad intrahospitalaria y la evolución clínica.

Analizar el desempeño de modelos pronósticos utilizados en distintas propuestas internacionales de estratificación, incluyendo los criterios europeos (CLIF-C), asiáticos (AARC/APASL) y las recomendaciones clínicas norteamericanas (AASLD), con el fin de explorar su aplicabilidad en una cohorte mexicana.

Explorar la correlación entre los marcadores de inflamación sistémica (recuento de leucocitos, proteína C reactiva) y la mortalidad.

Describir diferencias en la prevalencia, severidad y desenlaces de ACLF entre subgrupos clínicos definidos por variables demográficas, etiología hepática, comorbilidades e insultos precipitantes (infección, sangrado digestivo, hepatitis alcohólica aguda).

2.4 Hipótesis

La prevalencia de insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF) en pacientes hospitalizados con cirrosis descompensada es del 30%. Se espera que factores específicos demográficos, clínicos y de laboratorio estén significativamente asociados con la ocurrencia y severidad del ACLF, así como con la mortalidad intrahospitalaria. Entre estos factores, se incluyen la edad, comorbilidades como diabetes e infecciones, parámetros de laboratorio como elevación de leucocitos y niveles de proteína C-reativa, y gravedad de la disfunción orgánica medida por las escalas CLIF-C ACLF.

2.5 Justificación

La presentación de ACLF representa un evento crítico en la trayectoria clínica de los pacientes con cirrosis, marcando un punto de no retorno en muchos casos. La identificación de factores desencadenantes y predictivos de la ACLF es crucial para mejorar el manejo clínico y la supervivencia de estos pacientes. Este estudio busca explorar cómo los factores demográficos, de laboratorio y epidemiológicos contribuyen a la prevalencia, severidad y mortalidad de la ACLF en pacientes con cirrosis, proporcionando una base sólida para intervenciones tempranas y manejo clínico optimizado.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional prospectivo en pacientes con cirrosis hepática hospitalizados por descompensación aguda, con o sin insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF). A cada paciente se le recolectaron de forma sistemática variables clínicas y de laboratorio en cuatro momentos: al ingreso, a los 8 ± 2 días, en el momento del desarrollo de ACLF (en caso de presentarse) y al egreso.

Este diseño permitió evaluar la prevalencia de ACLF, su gravedad y los factores asociados a mortalidad intrahospitalaria en cirrosis descompensada. Además, en un subgrupo de pacientes se llevó a cabo un análisis exploratorio adicional de la cinética del lactato sérico como biomarcador dinámico pronóstico.

3.2 Población de estudio

Se incluirán en el estudio pacientes mayores de 18 años con un diagnóstico confirmado de cirrosis.

3.3 Lugar y sitio

Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, Internamiento Hospitalario.

3.4 Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico de cirrosis, ingresados en el hospital durante más de un día para el tratamiento de la descompensación aguda de la cirrosis, definida en base a una o más de las siguientes complicaciones:

1. Ascitis.
2. Encefalopatía hepática.
3. Hemorragia gastrointestinal.
4. Infecciones bacterianas o fúngicas (solamente en aquellos casos con una cirrosis descompensada previa).

3.5 Criterios de exclusión

1. Embarazo.
2. Tener menos de 18 años.
3. Insuficiencia hepática aguda o subaguda sin una cirrosis subyacente.
4. Pacientes con cirrosis ingresados durante más de un día que deban someterse a procedimientos programados (p. ej., ligadura con banda, derivación portocava percutánea intrahepática).
5. Pacientes ambulatorios con cirrosis y ascitis refractaria que permanezcan en el hospital durante más de 1 día para recibir tratamientos programados (por ejemplo, paracentesis de gran volumen o ligadura de varices).
6. Neoplasia en estadio local avanzado o metastásico (se podrán incluir a pacientes con carcinoma hepatocelular que cumplan los criterios de Milán, cáncer de piel no melanocítico y cáncer de mama o próstata controlados).
7. Enfermedades extrahepáticas graves conocidas previas (p. ej., insuficiencia renal crónica que precise hemodiálisis, cardiopatía grave, neumopatía crónica grave o trastornos psiquiátricos).
8. Inmunosupresores que no sean corticosteroides a las dosis empleadas en la hepatitis alcohólica grave, a menos que el paciente presente cirrosis autoinmune.
9. Infección por el VIH.
10. Trasplante de hígado previo.

3.6 Metodología de inclusión y seguimiento de pacientes.

3.6.1 Identificación y screening inicial

Cuando un paciente llega a la unidad de urgencias, se realizará un screening inicial para determinar si cumple con los criterios de inclusión del estudio.

3.6.2 Información y consentimiento

Dado que se trata de una investigación observacional de seguimiento prospectivo, no se requiere un consentimiento informado formalmente firmado. Sin embargo, antes de iniciar la recopilación de datos o cualquier procedimiento relacionado con el estudio, se proporcionará al paciente o a su familiar responsable toda la información asociada con el estudio. Esto incluye una explicación detallada de la naturaleza y los objetivos del estudio, así como información adicional sobre el protocolo del estudio y las visitas subsiguientes.

La participación en el estudio deberá ser aceptada por el sujeto o su representante legal, según corresponda. Durante este proceso, se responderá cualquier duda que pudiera surgir en relación con el estudio de investigación.

Una vez obtenido el consentimiento verbal, se añadirá una nota médica en los documentos del sujeto, explicando cómo se llevó a cabo el proceso de consentimiento informado.

3.6.3 Visita de inclusión

Durante la visita de inclusión, se realizará una valoración clínica completa. Se recolectarán los datos clínicos y de laboratorio disponibles en el expediente médico al momento del ingreso, como parte del abordaje diagnóstico inicial. Se registrarán en el Formato de Recolección de Datos para Pacientes con Cirrosis en el apartado de Visita de Inclusión, Laboratorio de Ingreso, Procedimientos realizados de ingreso, y Escalas de ingreso. (ver sección 3.7)

3.6.4 Visita de seguimiento

Se programará una visita de seguimiento de 8 ± 2 días post-inclusión para evaluar la progresión de la condición del paciente y verificar que no haya avanzado a un estado de ACLF. Se volverán a aplicar las escalas mencionadas y se recopilarán los datos de laboratorio disponibles en el expediente médico en ese momento. La información obtenida será registrada en el Formato de Seguimiento a los 8 ± 2 días.

3.6.5 Visita de ACLF o Recolección Final

En caso de que el paciente desarrolle ACLF o fallezca antes de la visita de seguimiento, se utilizará el Formato de Visita de ACLF o Recolección Final. Se registrarán los datos relevantes, registrados en el expediente, incluyendo los laboratorios al momento del ACLF o los últimos laboratorios presentes en el expediente más cercanos la fecha de defunción/egreso, registrados en el Formato de Visita de ACLF y en Laboratorios de Egreso.

3.7 Procedimientos exclusivos de la investigación

Los procedimientos realizados fueron de carácter observacional y no implicaron intervenciones terapéuticas fuera del manejo clínico habitual. Las actividades específicas de la investigación consistieron en la aplicación sistemática de escalas pronósticas validadas, la recolección estructurada de información clínica y de laboratorio en puntos de tiempo definidos y, en un subgrupo de pacientes, la evaluación exploratoria de la cinética del lactato sérico.

3.7.1 Aplicación de escalas de evaluación de mortalidad

A cada paciente se le aplicaron las siguientes escalas pronósticas al ingreso, a los 8 ± 2 días y al egreso (o al momento del desarrollo de ACLF, en caso de presentarse):

CLIF-C OF (Chronic Liver Failure-Consortium Organ Failure): Evalúa la presencia y severidad de fallas de órganos (hepático, renal, cerebral, respiratorio, circulatorio y de coagulación).

CLIF-C ACLF (Chronic Liver Failure-Consortium Acute-on-Chronic Liver Failure): Determina la gravedad del síndrome ACLF y estima la mortalidad a corto plazo.

Child-Pugh Score: Clasifica la gravedad de la cirrosis según parámetros clínicos y bioquímicos (bilirrubina, albúmina, INR, ascitis y encefalopatía hepática).

MELD (Model for End-Stage Liver Disease): Calcula la severidad de la enfermedad hepática con base en bilirrubina, INR y creatinina.

MELD-Na: Variante del MELD que incorpora el sodio sérico para mejorar la predicción de mortalidad.

MELD-Lactato: Modelo expandido que integra el lactato sérico al cálculo del MELD, evaluado en el subgrupo de pacientes con mediciones seriadas de lactato (ingreso y 72 ± 12 horas).

AARC (APASL ACLF Research Consortium): Escala aplicable en pacientes que cumplieran criterios diagnósticos del APASL, utilizada como referencia internacional complementaria.

3.7.2 Recolección de datos clínicos y de laboratorio

Los datos clínicos y de laboratorio se obtuvieron del expediente médico institucional en tres momentos definidos:

Ingreso hospitalario.

Seguimiento a los 8 ± 2 días.

Recolección final al egreso o al desarrollar ACLF (en caso de presentarse)

a) Datos de laboratorio:

Biometría hemática completa, perfil bioquímico (bilirrubina, albúmina, creatinina, transaminasas, sodio, potasio), proteína C reactiva (PCR), tiempos de coagulación (TP, INR) y cultivos en caso de sospecha o confirmación de infección.

b) Datos clínicos:

Antecedentes médicos y hábitos de vida, comorbilidades relevantes, medicación actual, presencia y grado de ascitis, encefalopatía hepática, y eventos precipitantes (hemorragia digestiva, infección, hepatitis alcohólica aguda).

3.7.3 Identificación de ACLF y vigilancia de eventos adversos

Durante la hospitalización se mantuvo vigilancia diaria para identificar la aparición de ACLF o de eventos adversos clínicamente relevantes. El diagnóstico y grado

de ACLF se determinaron utilizando los criterios del Chronic Liver Failure Consortium (CLIF-C) y del APASL ACLF Research Consortium (AARC).

3.7.4 Estrategias de control de calidad y recolección de información

Para garantizar la precisión y consistencia de los datos, se implementaron las siguientes medidas:

Formularios estandarizados: Se emplearon formatos predefinidos para documentar cada visita y punto de recolección.

Entrevistas estructuradas: Se realizaron entrevistas breves con los pacientes o familiares para confirmar antecedentes y hábitos.

Revisión de expedientes: Se verificó toda la información con los registros clínicos institucionales.

Capacitación del personal: El personal encargado de la recolección fue entrenado en el uso de las escalas y procedimientos del estudio.

Validación de datos: Se efectuaron revisiones periódicas de consistencia para detectar y corregir errores en la base de datos.

3.7.5 Evaluación de desenlaces (outcomes)

El desenlace primario fue la mortalidad intrahospitalaria.

Los desenlaces secundarios incluyeron la progresión a ACLF, la identificación de factores precipitantes y el rendimiento pronóstico de las escalas aplicadas.

En el subgrupo con mediciones seriadas de lactato, se analizó la depuración de lactato como biomarcador dinámico asociado a mortalidad intrahospitalaria.

3.8 Tamaño de muestra

El tamaño de muestra se estimó utilizando la fórmula para el cálculo de una proporción en población infinita, asumiendo una prevalencia esperada de insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF) del 30% ($p = 0.30$), un nivel de confianza del 90% ($Z\alpha = 1.64$), un margen de error de $\pm 8\%$ ($\delta = 0.08$) y un valor complementario $q = 0.70$.

El cálculo arrojó un tamaño mínimo requerido de 100 pacientes. Durante el periodo de estudio, se incluyeron de manera consecutiva 140 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, lo cual incrementó la precisión de los análisis inferenciales y permitió un análisis más robusto de las variables pronósticas. Asimismo, en un subgrupo de 83 pacientes con mediciones seriadas de lactato arterial (al ingreso y a las 72 ± 12 horas), se realizó un análisis exploratorio de la cinética y depuración de lactato como biomarcador dinámico de mortalidad intrahospitalaria, descrito detalladamente en la sección de Procedimientos (3.7).

3.9 Desenlaces y análisis estadístico

El desenlace primario del estudio fue la mortalidad intrahospitalaria. Los desenlaces secundarios incluyeron la progresión clínica a insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF), la prevalencia de eventos precipitantes y el rendimiento de las escalas pronósticas evaluadas.

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa RStudio (versión 4.3.2). Las variables cuantitativas se reportaron como medias \pm desviación estándar, y las variables categóricas como frecuencias absolutas y relativas. Para la comparación entre grupos se emplearon las pruebas t de Student para variables continuas y chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher para variables categóricas, según correspondiera. El desempeño discriminativo de las escalas pronósticas y de los parámetros relacionados con el lactato se evaluó mediante curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) y el área bajo la curva (AUC), determinando los puntos de corte óptimos con el índice de Youden.

Se aplicaron modelos de regresión logística para identificar predictores independientes de mortalidad intrahospitalaria. Asimismo, se realizó un análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan–Meier, y las diferencias entre grupos —según la depuración de lactato menor o mayor/igual al 20%— se evaluaron con la prueba log-rank.

Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

3.9.1 Lactato y biomarcador dinámico

Del total de la cohorte, 131 pacientes contaban con medición de lactato arterial al ingreso. Para el análisis de la cinética del lactato, se incluyeron únicamente aquellos pacientes con valores séricos disponibles tanto al ingreso como a las 72 ± 12 horas (o antes, en caso de fallecimiento). Este subgrupo estuvo conformado por 83 pacientes y se utilizó como muestra principal para evaluar la depuración de lactato y su asociación con los desenlaces hospitalarios.

La depuración de lactato se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$[(\text{lactato en la admisión} - \text{lactato de seguimiento}) / \text{lactato en la admisión}] \times 100.$$

Una depuración de lactato menor al 20% se consideró indicativa de deterioro dinámico, de acuerdo con lo descrito en publicaciones previas.

Esta variable se analizó como un biomarcador dinámico pronóstico de mortalidad intrahospitalaria y se integró al análisis multivariado y de supervivencia.

IV. RESULTADOS

4.1 Características basales

La cohorte incluyó 140 pacientes con una edad promedio de 54.8 ± 10.4 años, predominando el sexo masculino (77.1%). La etiología más frecuente fue la enfermedad hepática asociada al alcohol (ALD) en 114 pacientes (81.3%), seguida por esteatohepatitis metabólica (MASLD) en 14 (10.1%), enfermedad hepática autoinmune en 9 (6.5%), hepatitis C crónica en 2 (1.4%) y hepatotoxicidad por fármacos en 1 paciente (0.7%). Entre los pacientes con ALD, el consumo promedio de alcohol fue de 737.6 ± 415.9 gramos/semana (rango: 88–1587). En los seis meses previos al ingreso, 60 pacientes (43.5%) habían sido hospitalizados nuevamente.

4.2 Presentación clínica y comorbilidades

Los principales motivos de ingreso fueron hemorragia digestiva alta (HDA) en 62 pacientes (44.3%) —38 con hematemesis y 24 con melena—, encefalopatía hepática (EH) en 38 (27.3%), ascitis sintomática en 33 (23.7%) e ictericia en 6 (4.3%). Las comorbilidades más frecuentes fueron diabetes mellitus tipo 2 en 50 pacientes (35.7%), hipertensión arterial en 34 (24.3%) y coinfección por hepatitis C en 15 (10.8%). Durante la hospitalización, 19 pacientes (13.6%) desarrollaron peritonitis bacteriana espontánea (PBE), 11 (7.85%) presentaron hepatitis alcohólica aguda y 9 (6.4%) cursaron con infecciones sistémicas.

4.3 Gravedad de encefalopatía hepática y ascitis

Los grados de EH al ingreso fueron: grado 0 en 47.1%, grado 1 en 12.9%, grado 2 en 12.9%, grado 3 en 22.1% y grado 4 en 5.0%. Los grados altos de EH (3–4) se asociaron significativamente con la mortalidad intrahospitalaria ($p < 0.000001$). Respecto a la ascitis, se clasificó como ausente en 26.4%, leve en 23.6%, moderada en 22.9% y severa en 27.1%, siendo esta última significativamente más frecuente en los no sobrevivientes ($p = 0.0071$).

4.4 Escalas pronósticas y diagnóstico de ACLF

Las puntuaciones basales fueron: MELD 19.4 ± 8.08 , MELD-Na 22.5 ± 8.24 , MELD-Lactato 16.1 ± 4.77 , CLIF-C OF 8.39 ± 2.30 , CLIF-C ACLF 52.5 ± 8.77 , AARC 8.39 ± 2.09 y Child-Pugh 10.1 ± 2.6 . Según Child-Pugh, 12 pacientes (8.6%) fueron clase A, 42 (30%) clase B y 86 (61.4%) clase C.

Al ingreso, 55 pacientes (39.3%) cumplieron criterios de ACLF según CLIF-C OF, clasificados como ACLF grado 1 en 23 (16.4%), grado 2 en 19 (13.6%) y grado 3 en 13 (9.3%). En este subgrupo, la clasificación AARC mostró grado 1 en 1 paciente (1.9%), grado 2 en 36 (66.7%) y grado 3 en 17 (31.5%).

4.5 Mortalidad intrahospitalaria e indicadores pronósticos

La mortalidad intrahospitalaria global fue del 18.6% ($n = 26$). Los eventos precipitantes relacionados con infecciones se asociaron de forma independiente con la muerte, incluyendo cualquier tipo de infección (OR 6.55, IC 95%: 1.61–28.4, $p = 0.008$) y la peritonitis bacteriana espontánea (OR 4.16, IC 95%: 1.44–11.78, $p = 0.007$). El análisis de regresión logística de estos precipitantes infecciosos se presenta en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Predictores de mortalidad intrahospitalaria relacionados con infección en cirrosis descompensada y ACLF.

VARIABLE	OR_IC95	P-VALUE
Infección	6.55 (1.61-28.43)	0.0083
Peritonitis bacteriana espontánea	4.16 (1.44-11.78)	0.0072
Hepatitis alcohólica aguda	0 (NA-1.60759276181891e+31)	0.9892

Tabla 1. Análisis de regresión logística de precipitantes infecciosos asociados con mortalidad intrahospitalaria. La infección y la peritonitis bacteriana espontánea se asociaron significativamente con la mortalidad; la hepatitis alcohólica aguda no mostró asociación significativa.

Como se muestra en la **Tabla 2**, los pacientes que no sobrevivieron presentaron marcadores de inflamación sistémica significativamente elevados: un recuento de leucocitos de 14.1 ± 6.9 frente a 10.0 ± 5.8 en los sobrevivientes ($p < 0.01$) y

una proteína C reactiva (PCR) de 8.9 ± 6.5 mg/L frente a 3.9 ± 4.9 mg/L ($p = 0.0028$).

Tabla 2. Diferencias clínicas y pronósticas entre sobrevivientes y no sobrevivientes con descompensación aguda de la cirrosis

VARIABLE	TOTAL (N=140)	SOBREVIVIENT ES (N=114)	NO SOBREVIVIENTES (N=26)	VALOR- P
Edad (Años)	54.8 ± 10.4	54.8 ± 10.5	54.8 ± 10.3	0.983
Sexo Masculino,N %	108 (77.1%)	89 (78.1)	19 (73.1)	0.733
Cirrosis Relacionada Con Alcohol, N%	113 (81.3%)	94 (83.2)	19 (73.1)	0.105
Diagnóstico De Ingreso				
Hematemesis	38 (27.3%)	34 (30.1)	4 (15.4)	0.14
Melena	24 (17.3%)	21 (18.6)	3 (11.5)	
Encefalopatía Hepática	38 (27.3%)	29 (25.7)	9 (34.6)	
Ascitis	33 (23.7%)	26 (23)	7 (26.9)	
Ictericia	6 (4.3%)	3 (2.7)	3 (11.5)	
Eventos Precipitantes				
Infección	9 (6.4%)	4 (3.5)	5 (19.2)	0.0114
Peritonitis Bacteriana Espontánea	19 (13.6%)	11 (9.6%)	8 (30.8%)	0.009
Hepatitis Alcohólica Aguda	11 (7.85%)	11 (9.6)	0 (0)	0.217
Grado De Aclf (Criterios Clif-C)				
Grado 0	85 (60.7%)	81 (71.1%)	4 (15.4%)	< 0.001
Grado 1	23 (16.4%)	18 (15.8%)	5 (19.2%)	
Grado 2	19 (13.6%)	13 (11.4%)	6 (23.1%)	
Grado 3	13 (9.3%)	2 (1.8%)	11 (84.6%)	
Valor De Laboratorio				
Leucocitos (×10³/μl)	10.7 ± 5.9	10.0 ± 5.8	14.1 ± 6.9	< 0.01
Proteína C Reactiva (Crp Mg/L)	4.9 ± 5.4	3.9 ± 4.9	8.9 ± 6.5	0.0028
Escalas Pronósticas				
Child-Pugh	10.1 ± 2.6	9.7 ± 2.6	11.9 ± 1.9	0.0000
Meld	19.4 ± 8.1	17.8 ± 6.7	26.3 ± 9.8	0.0002
Meld-Na	22.5 ± 8.2	21.1 ± 7.5	29.1 ± 8.5	0.0001
Meld-Lactato	16.1 ± 4.8	15.2 ± 4.1	20.1 ± 5.7	0.0004

Clif-C OF	8.4 ± 2.3	7.8 ± 1.7	11.1 ± 2.6	0.0000
Clif-C ACLF	58.3 ± 11.4	45.8 ± 7.9	63.1 ± 8.5	0.0000
AARC (N = 54)	8.4 ± 2.1	9.75 (1.3)	10.71 (1.52)	0.02

Tabla 2. Características clínicas, eventos precipitantes, parámetros de laboratorio y puntuaciones pronósticas en pacientes con cirrosis descompensada (n = 140), estratificados por supervivencia. Los no sobrevivientes presentaron mayor frecuencia de infecciones, leucocitosis, PCR elevada y puntuaciones más severas en escalas pronósticas. Datos expresados como media ± DE o n (%).

Con respecto a las escalas pronósticas, el CLIF-C OF mostró la mayor capacidad discriminativa (AUC 0.855, especificidad 92%, exactitud 86%), seguido del MELD-Na (AUC 0.765). Las escalas MELD, MELD-Lactato y Child-Pugh demostraron una precisión moderada. En el subgrupo de pacientes con ACLF, la escala CLIF-C ACLF fue la que presentó la mayor precisión pronóstica (AUC 0.929, sensibilidad 100%, especificidad 80%, exactitud 94%), mientras que la AARC mostró un AUC de 0.803, con una sensibilidad del 88% y un valor predictivo negativo del 96%, como se resume en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Precisión comparativa de modelos pronósticos para predecir mortalidad intrahospitalaria en cirrosis descompensada y ACLF

Escalea	AUC	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Exactitud	VPP	VPN
Clif-C ACLF	0.929	49.5	1	0.8	0.94	0.93	1
Clif-C Of	0.855	10.5	0.62	0.92	0.86	0.64	0.91
AARC	0.803	8.5	0.88	0.62	0.67	0.34	0.96
Meld-Na	0.765	28.0	0.69	0.81	0.79	0.45	0.92
Meld-Lactato	0.756	18.76	0.58	0.82	0.78	0.42	0.90
Meld	0.757	25.5	0.58	0.88	0.82	0.52	0.90
Child-Pugh	0.738	10.5	0.81	0.57	0.61	0.30	0.93

Tabla 3. Desempeño pronóstico de modelos clínicos para predecir mortalidad intrahospitalaria. CLIF-C ACLF mostró la mayor exactitud y AUC, seguido de CLIF-C OF y MELD-Na. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN calculados según el índice de Youden.

4.6 Cinética de lactato y subanálisis de MELD-Lactato

Entre los 83 pacientes con mediciones seriadas de lactato arterial, el lactato medio al ingreso fue de 3.34 ± 2.86 mmol/L. Los sobrevivientes mostraron una disminución significativa en los niveles de lactato ($\Delta = -0.96 \pm 2.68$ mmol/L), mientras que los no sobrevivientes presentaron un aumento notable ($\Delta = +1.10 \pm 4.18$ mmol/L; $p = 0.0359$). La depuración media de lactato fue de $+14.5\%$ en los sobrevivientes frente a -61.9% en los no sobrevivientes ($p = 0.0125$), como se detalla en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Cinética del lactato, desempeño pronóstico y regresión logística

Sección	Parámetro	Sobrevivientes (n=60)	No- sobrevivientes (n=23)	P- value			
Cinética Lactato	Lactato inicial (mmol/L)	3.34	3.34	—			
	Lactato al egreso (mmol/L)	2.94	2.94	—			
	Δ Lactato (Egreso - Ingreso)	−0.96 ± 2.68	+1.10 ± 4.18	0.0359			
	Depuración de lactato (%)	+14.5 ± 60.1	−61.9 ± 124.0	—			
Análisis Regresión Logística	Variable	OR	95% CI	P-value			
	Lactate clearance <20% vs. ≥20%	0.19	0.06–0.55	0.0038			
Desempeño diagnóstico (Análisis ROC)	Marcador	AUC	Cutoff	Sensitivity	Especificidad	Exactitud	VPN
	Δ Lactato (mmol)	0.687	+1.05	48%	89%	77%	82%
	Depuración ≥20%	0.712	20%	83%	59%	36%	58%

Tabla 4. Cinética del lactato y análisis pronóstico en pacientes con mediciones seriadas. Los sobrevivientes mostraron mayor depuración de lactato y Δ lactato negativo. La depuración <20% se asoció de forma independiente con mayor mortalidad (análisis ROC y regresión logística).

El análisis de supervivencia de Kaplan–Meier mostró una reducción significativa en la supervivencia intrahospitalaria entre los pacientes con depuración de lactato deteriorada (<20%) en comparación con aquellos con una depuración adecuada

($\geq 20\%$) (**Figura 1**). La depuración deteriorada se asoció de manera independiente con la mortalidad (OR 0.19, IC 95%: 0.06–0.55, $p = 0.0038$). El análisis ROC arrojó un AUC de 0.712, y el análisis de regresión logística confirmó esta asociación.

Figura 1. Supervivencia intrahospitalaria según depuración de lactato

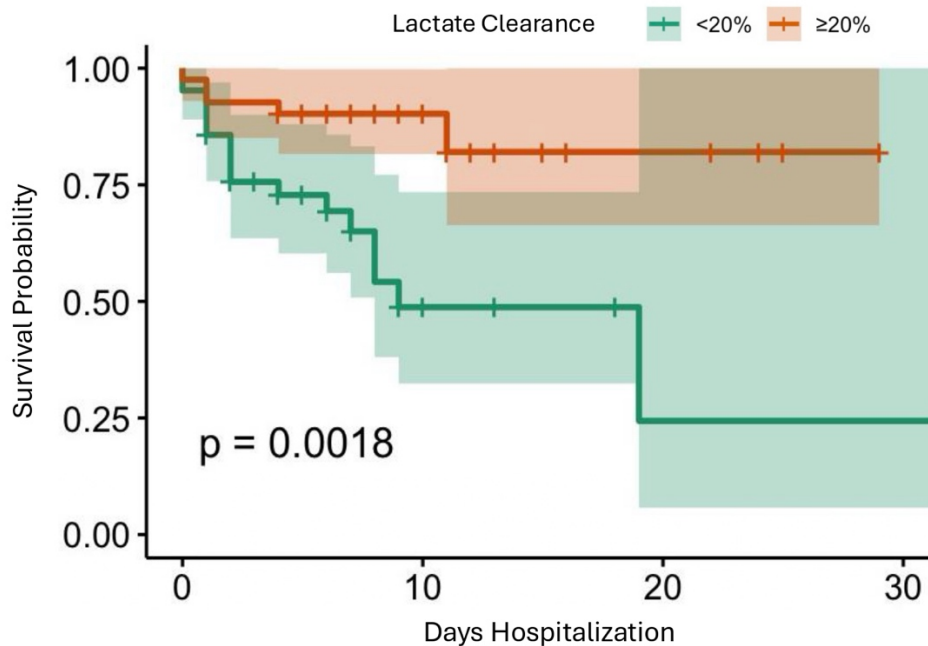


Figura 1. Curva de Kaplan–Meier según la depuración de lactato. Los pacientes con depuración $<20\%$ presentaron menor supervivencia intrahospitalaria (log-rank $p = 0.0018$; IC 95%).

En este subgrupo, se analizó el puntaje MELD-Lactato tanto al ingreso como al alta (o fallecimiento). Los sobrevivientes tuvieron un MELD-Lactato medio al ingreso de 15.2 ± 4.06 , en comparación con 20.1 ± 5.66 en los no sobrevivientes ($p = 0.0004$). Al alta o fallecimiento, el MELD-Lactato fue de 12.51 ± 4.38 en sobrevivientes y de 22.01 ± 5.77 en no sobrevivientes ($p < 0.000001$). El cambio en MELD-Lactato (Δ) desde el ingreso hasta el desenlace fue de -2.70 ± 4.69 en sobrevivientes y de $+1.30 \pm 5.43$ en no sobrevivientes ($p = 0.0042$), lo que sugiere trayectorias clínicas divergentes.

4.7 Progresión a ACLF

Nueve pacientes desarrollaron ACLF durante la hospitalización sin cumplir criterios al ingreso. Su distribución final fue: ACLF grado 1 en 2 (22.2%), grado 2 en 2 (22.2%) y grado 3 en 3 (33.3%). Dos pacientes (22.2%) revirtieron a un estado sin ACLF al egreso. La mortalidad en este grupo fue del 44.4% (4 pacientes).

4.8 Duración de la estancia hospitalaria

La estancia promedio en hospital fue de 8.04 ± 7.04 días. En sobrevivientes fue de 8.62 ± 6.84 día.

V. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

5.1 Discusión

La evaluación de modelos pronósticos en cirrosis y ACLF ha sido principalmente desarrollada y validada en poblaciones europeas y asiáticas, existiendo escasa evidencia en contextos latinoamericanos. En el estudio CANONIC, realizado en 12 países de Europa, se identificó ACLF en el 30.9% de los pacientes hospitalizados con cirrosis descompensada, con una mortalidad a 28 días del 33% y hasta 76% en pacientes con ACLF grado 3. De forma similar, en cohortes del sur de Asia utilizando los criterios de APASL, se ha reportado una prevalencia de hasta el 50% con una mortalidad superior al 40%.⁽²⁷⁾ En contraste, datos del sistema de salud de veteranos de EE. UU. (VHA) reportaron una prevalencia del 23% utilizando los criterios EASL y destacaron la utilidad pronóstica de modelos basados en lactato. A pesar de estos esfuerzos globales, las poblaciones de América Latina siguen estando subrepresentadas en la literatura hepatológica.

Este estudio aporta evidencia clínica relevante al describir de forma detallada la prevalencia de ACLF, su clasificación clínica y el desempeño de distintos modelos pronósticos —incluida la cinética del lactato— en una cohorte mexicana, un grupo poco representado en la literatura internacional. El análisis integrado refuerza el valor de combinar escalas pronósticas validadas con biomarcadores dinámicos en pacientes con cirrosis descompensada y ACLF. CLIF-C OF y CLIF-C ACLF demostraron la mayor precisión para predecir mortalidad intrahospitalaria, de forma consistente con su rendimiento en cohortes europeas y estadounidenses, respaldando su aplicabilidad en entornos clínicos regionales.

La incorporación de la cinética del lactato y el modelo MELD-Lactato aportó un componente dinámico y clínicamente accesible a la estratificación pronóstica. Mientras que las escalas tradicionales como MELD y Child-Pugh ofrecen una evaluación estática, los cambios en los niveles de lactato y las trayectorias del MELD-Lactato permitieron identificar en tiempo real la progresión clínica. La marcada diferencia en la depuración de lactato entre sobrevivientes y no sobrevivientes, así como las trayectorias divergentes del MELD-Lactato desde el

ingreso hasta el desenlace, refuerzan su utilidad como herramientas para identificar de forma temprana el deterioro clínico. Desde un punto de vista fisiopatológico, el lactato actúa como un biomarcador dual del metabolismo anaerobio y de la falla metabólica hepática. Dado que el hígado es responsable de la mayor parte de la depuración sistémica de lactato, la disfunción hepática— como se observa en el ACLF—limita su metabolismo, exacerbando el estrés metabólico sistémico. Por lo tanto, la lactatemia persistente puede reflejar no solo falla circulatoria, sino también la incapacidad del hígado lesionado para restaurar la homeostasis.

En conjunto, estos resultados sugieren que el monitoreo seriado de lactato ofrece una herramienta sencilla, rentable y clínicamente útil para la identificación temprana de pacientes de alto riesgo. Su amplia disponibilidad lo hace especialmente ventajoso en entornos con recursos limitados, donde los sistemas de puntuación avanzados o los biomarcadores pueden no estar disponibles. Además, la incorporación de la dinámica del MELD-Lactate permite una estratificación más precisa de las trayectorias clínicas, lo que puede orientar decisiones sobre ingreso a terapia intensiva, evaluación temprana para trasplante o intensificación del tratamiento.

Adicionalmente, la fuerte asociación entre ascitis severa, encefalopatía hepática avanzada y mortalidad resalta el carácter multifactorial en la progresión del ACLF. Los desencadenantes infecciosos —especialmente la peritonitis bacteriana espontánea— se mantuvieron como predictores independientes de mal pronóstico, en concordancia con la fisiopatología basada en inflamación descrita en estudios recientes.(8,13)

Un aspecto relevante de este estudio fue la comparación del desempeño pronóstico entre modelos derivados de distintas definiciones diagnósticas de ACLF. Si bien las escalas CLIF-C se aplicaron en pacientes que cumplían criterios EASL-CLIF, la escala AARC solo se calculó en aquellos que también cumplían los criterios de APASL. Por tanto, esta comparación no debe interpretarse como un análisis directo entre modelos, sino como una evaluación dentro del contexto

clínico correspondiente. Esto refuerza la necesidad de una adecuada alineación diagnóstica al seleccionar herramientas pronósticas en la práctica clínica.

Estos hallazgos respaldan una estrategia pronóstica escalonada en cirrosis: MELD-Na puede ser útil para la estratificación temprana durante la descompensación aguda, mientras que modelos basados en CLIF-C o AARC — junto con el monitoreo de lactato— adquieren mayor relevancia una vez establecido el ACLF. Este enfoque adaptativo podría mejorar la toma de decisiones clínicas, especialmente en entornos con recursos limitados donde el triaje oportuno es fundamental.

5.2 Limitaciones

Este estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, se realizó en un solo centro de atención terciaria, lo que puede limitar la generalización de los resultados a otros sistemas de salud o regiones. En segundo lugar, aunque el tamaño de muestra fue adecuado para los análisis primarios, puede no ser suficiente para comparaciones detalladas entre subgrupos o validación externa formal. Tercero, el diseño observacional impide establecer causalidad, y factores no medidos podrían haber influido en los desenlaces clínicos. Cuarto, solo se evaluó la mortalidad intrahospitalaria; desenlaces a más largo plazo como la mortalidad a 28 y 90 días, considerados estándar en estudios de ACLF, no fueron incluidos en este análisis. Sin embargo, se encuentra en curso el seguimiento mediante consultas externas y telefónicas, cuyos resultados se reportarán posteriormente. Finalmente, aunque la escala AARC se aplicó solo en pacientes que cumplían criterios APASL, su comparación con modelos CLIF-C —derivados de una definición diagnóstica distinta— debe interpretarse con cautela.

5.3 Conclusión

En esta cohorte prospectiva de pacientes mexicanos con cirrosis descompensada, CLIF-C OF y CLIF-C ACLF demostraron ser las herramientas más precisas para predecir la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con ACLF, reforzando su utilidad más allá de las cohortes europeas. MELD-Na mantuvo su valor para la estratificación temprana en la descompensación aguda, mientras que la escala AARC mostró un buen desempeño dentro del subgrupo definido por APASL. De forma importante, la depuración de lactato se identificó como un predictor dinámico e independiente de mal pronóstico, resaltando su potencial como biomarcador en tiempo real del deterioro clínico. La integración de escalas pronósticas estáticas con la cinética del lactato ofrece una estrategia más integral para la evaluación de pacientes. A nuestro conocimiento, este es uno de los primeros estudios que aplica y compara estos modelos —incluyendo AARC y métricas basadas en lactato— en una cohorte mexicana, sentando las bases para un manejo más personalizado y específico por etapa del ACLF en contextos clínicos diversos.

Referencias:

1. Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, Nartey YA, Pose E, Kamath PS. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol.* 1 de agosto de 2023;79(2):516-37.
2. Cullaro G, Sharma R, Trebicka J, Cárdenas A, Verna EC. Precipitants of Acute-on-Chronic Liver Failure: An Opportunity for Preventative Measures to Improve Outcomes. *Liver Transpl.* febrero de 2020;26(2):283-93.
3. Asrani SK, O'Leary JG. Acute-On-Chronic Liver Failure. *Clin Liver Dis.* agosto de 2014;18(3):561-74.
4. Arroyo V, Moreau R, Jalan R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *J Hepatol.* abril de 2015;62(1):S131-43.
5. Abbas N, Rajoriya N, Elsharkawy AM, Chauhan A. Acute-on-chronic liver failure (ACLF) in 2022: have novel treatment paradigms already arrived? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 3 de julio de 2022;16(7):639-52.
6. Piano S, Tonon M, Vettore E, Stanco M, Pilutti C, Romano A, et al. Incidence, predictors and outcomes of acute-on-chronic liver failure in outpatients with cirrhosis. *J Hepatol.* diciembre de 2017;67(6):1177-84.
7. Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-Chronic Liver Failure. Longo DL, editor. *N Engl J Med.* 28 de mayo de 2020;382(22):2137-45.
8. Khanam A, Kottlil S. Acute-on-Chronic Liver Failure: Pathophysiological Mechanisms and Management. *Front Med.* 8 de noviembre de 2021;8:752875.
9. Shin J, Yu JH, Jin YJ, Yim HJ, Jung YK, Yang JM, et al. Acute-on-chronic liver failure as a major predictive factor for mortality in patients with variceal bleeding. *Clin Mol Hepatol.* 1 de octubre de 2020;26(4):540-53.

10. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amoros A, Moreau R, Ginès P, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* noviembre de 2014;61(5):1038-47.
11. Li H, Chen LY, Zhang N nan, Li ST, Zeng B, Pavesi M, et al. Characteristics, Diagnosis and Prognosis of Acute-on-Chronic Liver Failure in Cirrhosis Associated to Hepatitis B. *Sci Rep.* 5 de mayo de 2016;6(1):25487.
12. Maipang K, Potranun P, Chainuvati SP, Nimanong S, Chotiyaputta W, Chotiyaputta W, et al. Validation of the prognostic models in acute-on-chronic liver failure precipitated by hepatic and extrahepatic insults. *PLOS ONE.* 10 de julio de 2019;14(7).
13. Piano S, Tonon M, Angeli P. Changes in the epidemiology and management of bacterial infections in cirrhosis. *Clin Mol Hepatol.* 2021;27(3):437-45.
14. Cai Q, Liu W, Zhu M, Sheng J. Microbial Infections as a Trigger for Acute-on-Chronic Liver Failure: A Review. *Med Sci Monit.* 27 de junio de 2019;25:4773-83.
15. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients With Acute Decompensation of Cirrhosis. *Gastroenterology.* junio de 2013;144(7):1426-1437.e9.
16. Teerasarntipan T, Thanapirom K, Chirapongsathorn S, Suttichaimongkol T, Chamroonkul N, Bunchorntavakul C, et al. Validation of prognostic scores predicting mortality in acute liver decompensation or acute-on-chronic liver failure: A Thailand multicenter study. *Strnad P, editor. PLOS ONE.* 22 de noviembre de 2022;17(11):e0277959.
17. Verma N, Dhiman RK, Singh V, Duseja A, Taneja S, Choudhury A, et al. Comparative accuracy of prognostic models for short-term mortality in acute-

- on-chronic liver failure patients: CAP-ACLF. *Hepatol Int.* junio de 2021;15(3):753-65.
18. Solà E, Pose E, Campion D, Piano S, Roux O, Roux O, et al. Endpoints and design of clinical trials in patients with decompensated cirrhosis: Position paper of the LiverHope Consortium. *J Hepatol.* 2020;74(1):200-19.
 19. Mahmud N, Asrani SK, Kaplan DE, Ogola GO, Taddei TH, Kamath PS, et al. The Predictive Role of Model for End-Stage Liver Disease–Lactate and Lactate Clearance for In-Hospital Mortality Among a National Cirrhosis Cohort. *Liver Transpl.* febrero de 2021;27(2):177-89.
 20. Sarmast N, Ogola GO, Kouznetsova M, Leise MD, Bahirwani R, Maiwall R, et al. Model for End-Stage Liver Disease-Lactate and Prediction of Inpatient Mortality in Patients With Chronic Liver Disease. *Hepatology.* noviembre de 2020;72(5):1747-57.
 21. Drolz A, Horvatits T, Rutter K, Landahl F, Roedl K, Meersseman P, et al. Lactate Improves Prediction of Short-Term Mortality in Critically Ill Patients With Cirrhosis: A Multinational Study. *Hepatology.* enero de 2019;69(1):258-69.
 22. Schoettler JJ, Brohm K, Mindt S, Jäger E, Hahn B, Fuderer T, et al. Mortality Prediction by Kinetic Parameters of Lactate and S-Adenosylhomocysteine in a Cohort of Critically Ill Patients. *Int J Mol Sci.* 9 de junio de 2024;25(12):6391.
 23. Chen XF. Prognostic Role of MELD-Lactate in Cirrhotic Patients' Short- and Long-Term Prognosis, Stratified by Causes of Cirrhosis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2022;2022(1):8449579.
 24. Cheng CY, Kung CT, Wu KH, Chen FC, Cheng HH, Cheng FJ, et al. Liver cirrhosis affects serum lactate level measurement while assessing disease severity in patients with sepsis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* septiembre de 2021;33(9):1201-8.

25. Nie Y, Liu LX, Chen T, Zhang Y, Zhu X. Serum lactate level predicts 6-months mortality in patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis: a retrospective study. *Epidemiol Infect.* 5 de enero de 2021;149:e26.
26. Piano S, Singh V, Caraceni P, Maiwall R, Alessandria C, Fernandez J, et al. Epidemiology and Effects of Bacterial Infections in Patients With Cirrhosis Worldwide. *Gastroenterology.* abril de 2019;156(5):1368-1380.e10.
27. APASL ACLF Research Consortium (AARC) for APASL ACLF working Party., Sarin SK, Choudhury A, Sharma MK, Maiwall R, Al Mahtab M, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update. *Hepatol Int.* julio de 2019;13(4):353-90.