

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA  
FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**



**“RELACIÓN LACTATO/ALBUMINA COMO FACTOR PRONÓSTICO DE  
MORTALIDAD EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA EN EL SERVICIO  
DE URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI”**

**TRABAJO TERMINAL**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN

**MEDICINA DE URGENCIAS**

PRESENTA

**JOSE LUIS LIZARRAGA TOLENTINO**

**Mexicali, Baja California**

**Marzo de 2024**

# Carta de Dictamen de la Evaluación Escrita del Examen de Grado



Comité de Ética en Investigación  
del Hospital General de Mexicali

CEI-HGMXL-ISESALUD

Unidad Administrativa: Departamento de Enseñanza e Inv.

Área Responsable: Comité de Enseñanza e Investigación

Asunto: Dictamen de Protocolo de Investigación  
Mexicali, Baja California, a 2 de febrero de 2024.

DR. JOSÉ LUIS LIZÁRRAGA TOLENTINO  
INVESTIGADOR PRINCIPAL  
P R E S E N T E .-

Por medio de la presente, nos complace informar que el protocolo "LACTATO Y ALBÚMINA COMO FACTOR PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI", presentado ante el Comité de Ética en Investigación del Hospital General de Mexicali fue

**APROBADO**

Por lo cual se le asignó el siguiente número de Registro:

02-01-HGMXL/CEI/2024-09

A T E N T A M E N T E

DRA. MARLENE VANESSA SALCIDO REYNA  
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



## **Agradecimientos**

A mis padres

Por haber forjado en mí la persona que ahora soy, pero sobre todo por siempre estar pendiente durante este caminar que es la residencia.

A mi hermano

Por siempre brindarme su apoyo incondicional durante toda mi vida, pero aún más en este arduo camino profesional que juntos iniciamos y finalmente terminé.

## **Abreviaturas**

EH, encefalopatía hepática

ISHEN, Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism

EASL-CLIF, Consorcio de la Asociación Europea para el Estudio de la Insuficiencia Hepática Crónica

SOFA, Sepsis-related Organ Failure Assessment

NAFLD, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

TSR, Terapia de Sustitución Renal

MELD, Model for End-stage Liver Disease

ARN: Ácido ribonucleico

WBC, White Blood Cell Count

PLT, Plaquetas

Hb, Hemoglobina

Na<sup>+</sup>, Sodio

K<sup>+</sup>, Potasio

BUN, Blood Urea Nitrogen

AST, Aspartato Transaminasa

ALT, Alanina-Transaminasa

GGT, Gamma-Glutamiltransferasa

INR, International Normalized Ratio

## Contenido

Carta de Dictamen de la Evaluación Escrita del Examen de Grado .....	ii
Agradecimientos.....	iii
Abreviaturas .....	iv
Contenido .....	v
Índice de Tablas.....	vii
Tabla 3. Escala Child-Pugh.....	viii
Resumen .....	x
Introducción:.....	xi
Marco teórico:.....	xii
Antecedentes.....	xxiii
Planteamiento del problema.....	xxix
Justificación.....	xxix
Hipótesis .....	xxx
Hipótesis Nula.....	xxx
Hipótesis alterna.....	xxx
Objetivos.....	xxx
Objetivo General.....	xxx
Objetivos específicos.....	xxx
Material y Métodos:.....	xxx
Diseño de estudio .....	xxx
Población de referencia: .....	xxx
Cálculo de tamaño de muestra .....	xxx
Método de muestreo.....	xxx
Criterios de selección .....	xxx
Criterios de inclusión .....	xxx
Criterios de exclusión .....	xxx
Variables.....	xxx
Variables independientes.....	xxx
Variables dependientes.....	xxx
Operacionalización de variables.....	xxx
Análisis estadístico.....	xxx
Descripción de procedimiento.....	xxx
Aspectos éticos.....	xxx
Resultados: .....	xxx

Discusión .....	xli
Conclusiones: .....	xliv
Bibliografía.....	xlv
Anexos .....	li
Anexo A. Acta de aprobación del Comité de Ética en Investigación.....	li
Anexo B. Formato de la Carta de Consentimiento Informado.....	lii
Anexo C. Formato de la hoja de recolección de datos. ....	liii

## Índice de Tablas

Órgano/sistema	Índice CLIF-SOFA (puntos)				
	0	1	2	3	4
Hígado (bilirrubina, mg/dl)	< 1,2	≥ 1,2 a ≤ 1,9	≥ 2 a ≤ 5,9	≥ 6 a < 12	≥ 12
Riñón (creatinina, mg/dl)	< 1,2	≥ 1,2 a ≤ 1,9	≥ 2 a < 3,5	≥ 3,5 a < 5	≥ 5
	o diálisis				
Cerebral (grado de encefalopatía)	No	1	2	3	4
Coagulación (INR)	< 1,1	≥ 1,1 a < 1,25	≥ 1,25 a < 1,5	≥ 1,5 a < 2,5	≥ 2,5 o plaquetas
Vascular (PAM mm Hg)	≥ 70	< 70	Dopamina ≤ 5 o dobutamina o terlipresina	Dopamina > 5 o adrenalina ≤ 0,1 o noradrenalina ≤ 0,1	Dopamina > 15 o adrenalina > 0,1 o noradrenalina > 0,1
Respiratorio	> 400	> 300 a ≤ 400	> 200 a ≤ 300	> 100 a ≤ 200	≤ 100
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> o SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	> 512	> 357 a ≤ 512	> 214 a ≤ 357	> 89 a ≤ 214	≤ 89

**Tabla 1. Índice CLIF-SOFA (puntos)**

Grado de ACLF	Definición
No	Pacientes sin fallos de órgano Fracaso de un órgano (hepático, coagulación, circulación o respiratorio) + creatinina < 1,5 mg/dl + no encefalopatía hepática Fracaso cerebral + creatinina < 1,5 mg/dl
Grado 1	Fracaso renal aislado Fracaso de un órgano (hepático, coagulación, circulación o respiratorio) + creatinina 1,5-1,9 mg/dl y/o encefalopatía hepática grado 1-2 Fracaso cerebral + creatinina 1,5-1,9 mg/dl
Grado 2	Dos fracasos de órgano
Grado 3	Tres o más fracasos de órgano

**Tabla 2. Definición de ACLF y grados**

Parámetros	Puntos asignados		
	1	2	3
<b>Ascitis</b>	Ausente	Leve	Moderada
<b>Bilirrubina, mg/dL</b>	</= 2	2-3	>3
<b>Albúmina, g/dL</b>	>3,5	2,8-3,5	<2,8
<b>Tiempo de protrombina</b> * Segundos sobre el control * INR	1-3 <1,8	4-6 1,8-2,3	>6 >2,3
<b>Encefalopatía</b>	No	Grado 1-2	Grado 3-4

Grado	Puntos	Sobrevida al año (%)	Sobrevida a 2 años (%)
A: enfermedad bien compensada	5-6	100	85
B: compromiso funcional significativo	7-9	80	60
C: enfermedad descompensada	10-15	45	35

**Tabla 3. Escala Child-Pugh**

**Tabla 4.  
Sociodemográfico**

Variable	Total N = 89	%
Sexo		
Masculino	74	83.14%
Femenino	15	16.85%
Edad		
18-49	20	22.47%
50-64	51	57.30%
65-80	17	19.10%
Muerte		
Si	37	41.57%
No	52	58.42%

**Tabla 5. Perfil  
Laboratorial**

Variable	Total N = 89		
		Normal	Anormal
Albumina		5±0.68	84±0.68
Lactato		47±2.34	42±2.34
Sodio		65±6.01	24±6.01
Leucocitos		64±8.05	25±8.05
Creatinina		67±1.98	22±1.98
INR		59±1.15	30±1.15
Plaquetas		18±87.59	71±87.59
Bilirrubina total		61±6.52	28±6.52
Bilirrubina directa		55±5.59	34±5.59

**Tabla 6. Escalas de  
predicción**

Variable	Promedio (DE)	Total
		N = 89
MELD-Na	25.78 (±7.41)	
Indice Lactato/albumina	2.19(±1.19)	

## Resumen

La hepatopatía crónica en México, la cirrosis hepática ocupa el cuarto lugar en términos de mortalidad en la población general, y se prevé que para el año 2020 habrá 1,496,000 cirróticos a nivel nacional. En 2008, 31,528 personas murieron debido a la cirrosis hepática, lo que representa el 75% de todas las muertes causadas por esta enfermedad.

Durante el estudio se capturaron un total de 89 pacientes comprendidos durante 01 de enero del 2023 a 31 de diciembre de 2023, siendo en su mayoría del sexo masculino 74 siendo el 83.14% y 15 mujeres siendo el 16.85%, teniendo en cuenta que el predominio de edades con hepatopatía es de 50-64 años de edad representando el 57.30% de la muestra, la escala de MELD-Na con un promedio de  $25.78 \pm 7.41$ . obteniendo de igual manera un resultado de la índice lactato/albumina promedio  $2.19 \pm 1.19$ , obteniendo una mortalidad asociada en 36 pacientes de los cuales se encontró un índice lactato/albumina elevado. Se realizó un análisis estadístico para comparar las medias de lactato/albumina la significancia estadística se determinó mediante un valor p, el cual fue menor que 0.00001.

Por lo tanto, se encontró una diferencia altamente significativa entre las medias de lactato/albumina de ambos grupos ( $p < 0.05$ ), lo que sugiere una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de lactato/albumina y la categorización de normalidad/anormalidad. Este resultado respalda la importancia clínica de la evaluación de lactato/albumina como marcador potencial para mortalidad.

## **Introducción:**

La encefalopatía hepática es una de las complicaciones neuropsiquiátricas más graves y comunes en pacientes con insuficiencia hepática en diferentes grados, lo que significa que es uno de los motivos más comunes de consulta e ingreso.

El conocimiento adecuado de las características fisiopatológicas de la encefalopatía hepática ayuda a aplicar técnicas diagnósticas que pueden ser utilizadas posteriormente para garantizar un diagnóstico adecuado y efectivo, lo que resulta en una mejora clínica y psicológica de los pacientes para su pronta incorporación a la vida productiva.

Debido a la discapacidad y el tiempo de convalecencia que implica esta patología, es necesario considerar varios factores relacionados con este tipo de pacientes desde el punto de vista social, psíquico y físico para que puedan desarrollarse adecuadamente en la sociedad.

La encefalopatía hepática es un trastorno del sistema nervioso central causado por una enfermedad hepática, que pueden ocurrir de manera aguda o crónica. Este trastorno se caracteriza por cambios en el estado mental y la funcionalidad cognitiva.

Los cambios en el patrón de sueño, la disminución en la concentración, el déficit de atención y la incoordinación muscular son solo algunos de los síntomas que pueden empezar con estupor y coma. Esto tiene un gran impacto en la vida de los pacientes porque pueden perder su autonomía y necesitar la ayuda y cuidado de los miembros de la familia para realizar las actividades cotidianas.

Debido a que esta patología puede revertir los efectos sobre el sistema nervioso central en estadios tempranos, el reconocimiento temprano y el abordaje terapéutico son cruciales para el pronóstico vital de estos pacientes.

## Marco teórico:

La insuficiencia hepática provoca disfunciones cerebrales llamadas encefalopatía hepática. Otros factores importantes en la fisiopatología de los pacientes con cirrosis hepática incluyen cambios en la microbiota, hiperamonemia y respuestas inflamatorias. Un amplio espectro de alteraciones neurológicas o psiquiátricas, desde las alteraciones subclínicas hasta el coma, pueden indicar encefalopatía hepática. No es sencillo clasificarla debido a que es un espectro continuo. La clasificación de West Haven, que abarca desde el grado I hasta el grado IV, es la más utilizada (49). Los grados II y III incluyen desorientación y letargo, así como confusión grave, estupor y somnolencia reactivo a estímulos externos. La distinción entre los grados I y II es a menudo difícil.

Una nueva categoría de encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis ha sido creada por la International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN): encefalopatía encubierta, que incluye la encefalopatía mínima y la encefalopatía grado I, y encefalopatía manifiesta, que incluye los grados II, III y IV (50).

La encefalopatía hepática es una complicación común porque el 30 a 40 % de los pacientes con cirrosis desarrolla un episodio de encefalopatía en algún momento de su evolución. Se ha demostrado recientemente que los episodios de encefalopatía repetidos pueden causar secuelas cognitivas permanentes en los pacientes. La encefalopatía previa, la encefalopatía mínima, la hiponatremia, la insuficiencia renal y el grado de insuficiencia hepática son algunos factores predisponentes de encefalopatía manifiesta (51).

La patogenia del ACLF no se sabe. En la década de 1990, investigaciones demostraron que la cirrosis hepática descompensada tiene una respuesta inflamatoria sistémica significativa, que incluye un aumento de citoquinas proinflamatorias en plasma (IL-6, TNF-alfa) y estrés oxidativo. Se ha sugerido que los pacientes con ACLF tendrían una respuesta inflamatoria moderada más intensa en la cirrosis descompensada, lo que podría afectar otros órganos o sistemas.

El grado de inflamación sistémica está correlacionado con la gravedad del ACLF. Los pacientes con formas más graves de ACLF tienen niveles de PCR más altos y un mayor recuento de leucocitos en sangre periférica que los pacientes con formas menos graves. Otro factor probablemente relacionado con su patogenia es la susceptibilidad y tolerancia individual al fracaso de órganos. (53)

El estudio Canonic clasifica a los pacientes con ACLF en 3 grados en función del número de fracasos de órganos al momento del diagnóstico del síndrome y la mortalidad asociada (tabla 2). (53)

Según un estudio reciente, el ACLF es un proceso dinámico cuyo pronóstico es más preciso después de analizar la evolución del paciente. En casi el 50% de los enfermos, el ACLF se resuelve o mejora a un grado 1 y empeora en alrededor del 20% de los casos. Independientemente del grado de ACLF inicial, la mortalidad sin trasplante a los 28 días es relativamente baja (6-18%) en pacientes con evolución favorable (no ACLF o ACLF-1 final) y alta (42-92%) en pacientes con evolución desfavorable (no ACLF-2 o -3 final).

El índice CLIF-Consortium ACLF (CLIF-C ACLFs) y la presencia de insuficiencia hepática con bilirrubina total de al menos 12 mg/dl en el momento del diagnóstico del síndrome son factores predictivos independientes de un curso desfavorable (ACLF-2 o -3 final). La mayoría de los pacientes alcanzan el grado final de ACLF durante la primera semana después del diagnóstico, por lo que su evaluación a los 3 a 7 días permite predecir su mortalidad a corto plazo de manera más precisa que la evaluación inicial. Los pacientes sin trasplante que experimentan fallos de órganos de 4 o más a los 3 a 7 días del diagnóstico o que tienen un índice CLIF-C ACLF superior a 64 puntos presentan una mortalidad del 100% a los 28 días (54).

La fallo hepática aguda sobre crónico (ACLF) ocurre en aproximadamente el 30% de los pacientes ingresados debido a una descompensación de la cirrosis. Este síndrome, redefinido recientemente, se caracteriza por el desarrollo de fracaso órgano, con o sin un factor precipitante, y presenta una alta mortalidad a corto plazo (33% al mes y 51% a los 3 meses).

Los criterios de fracaso de órgano utilizados para definir el ACLF derivan de una adaptación del sepsis related organ failure assessment (SOFA) para pacientes con cirrosis (tabla 1).

La falla hepática se caracteriza por una bilirrubina sérica de al menos 12mg/dl, creatinina de al menos 2mg/dl, un fracaso cerebral de al menos grado 3 o 4 y una falla de la coagulación determinada por un INR de al menos 2,5 o un recuento de plaquetas de al menos 20.000.

El fracaso de la función vascular se basa en la necesidad de utilizar vasopresores para mantener la presión arterial, así como el fracaso de la función respiratoria se basa en una  $PaO_2/FiO_2 \leq 200$  o  $SpO_2/FiO_2 \leq 214$  (52).

El alcoholismo activo y las infecciones bacterianas, especialmente la peritonitis bacteriana espontánea, la bacteriemia y la neumonía, son los desencadenantes más frecuentes del ACLF. Un factor precipitante no se puede encontrar entre el cuarenta y el cincuenta por ciento de los pacientes. El ACLF no es un síndrome exclusivo de pacientes con cirrosis en fase terminal, sino una entidad compleja comúnmente observada en pacientes jóvenes (edad media de 56 a 12 años en comparación con 58 a 12 años en pacientes sin ACLF), que a menudo es la primera manifestación de su hepatopatía (27%). Los pacientes que ingresan con un ACLF sin descompensaciones previas tienen una mayor mortalidad a corto plazo de 28 días que los pacientes con descompensaciones previas (42% en comparación con 30%) (53).

El tratamiento precoz y adecuado del factor precipitante (antibióticos adecuados para pacientes infectados, esteroides para pacientes con hepatitis alcohólica aguda grave) es esencial en el manejo de los pacientes con ACLF. Por descompensaciones graves de su enfermedad hepática, los pacientes con cirrosis requieren con frecuencia cuidados intensivos. La cirrosis, independientemente del motivo de ingreso, agrega complejidad y un pronóstico desfavorable al paciente en estado crítico. Sin embargo, en cualquier caso, este pronóstico ha mejorado en los últimos años. La necesidad de ventilación mecánica o terapia de sustitución renal y la presencia de sepsis son otros factores que empeoran el pronóstico (55).

En pacientes con cirrosis hepática no crítica, el índice MELD, basado en las cifras de bilirrubina sérica, INR y creatinina, es un excelente factor predictivo de la mortalidad a 3 meses. El MELD solo considera las funciones del hígado, el riñón y la coagulación, sin tener en cuenta otros órganos importantes en pacientes críticos (vasculares, cerebrales y respiratorios). A pesar de que los pacientes con un MELD más alto al ingreso en la UCI tienen una mayor mortalidad, este índice no discrimina adecuadamente a los pacientes con una probabilidad razonable de sobrevivir en la UCI. Su capacidad pronóstica no se ve mejorada por el MELD-Na, el Refit MELD o el Refit MELD-Na.

### **Características electrofisiológicas**

Los cambios significativos en el patrón del electroencefalograma (EEG), como la desincronización de la actividad rápida, el aumento de la arritmia y la actividad delta más lenta, vienen después de mezclas de frecuencias lentas con frecuencia, actividad delta más frecuente y desorganización, están relacionados con el empeoramiento de la encefalopatía hepática. Los patrones de ondas trifásicas, también conocidos como ondas periódicas bifrontales generalizadas, bilateralmente sincrónicas, se asocian con frecuencia con una ralentización del fondo y aparecen en encefalopatía hepática de grado 2 o 3, pero desaparecen en el estado comatoso (24).

Estos patrones de onda se ven más a menudo en pacientes con encefalopatía y atrofia cerebral subcortical que en pacientes sin encefalopatía. El resultado empeora con la aparición de las ondas trifásicas. El aumento de la actividad beta rápida en pacientes con enfermedad hepática alcohólica y la variabilidad suprimida en pacientes con encefalopatía hepática se destacaron en un estudio reciente.

Aunque no se ha establecido cuál es el papel de los potenciales evocados en la detección de la encefalopatía hepática oculta en el diagnóstico o la confirmación de la enfermedad hepática, los potenciales evocados por el tronco cerebral son los más sensibles para detectar la encefalopatía hepática subclínica (25).

## **Laboratorio**

En comparación con los pacientes sanos, los pacientes con cirrosis tienen niveles sanguíneos más altos de amonio, así como niveles más altos de citocinas inflamatorias como la IL-6, IL-18 y TNF-alfa, además de niveles más altos de endotoxina sérica. (25) Se ha encontrado una correlación positiva entre el grado de encefalopatía y los niveles de amonio sanguíneo. Por lo tanto, los pacientes con grado 0 en su mayoría superan el límite superior normal, mientras que los pacientes de grado 3 y 4 superan hasta tres veces el límite superior normal. (26)

Existe controversia sobre su utilidad clínica porque su efecto deletéreo depende del grado de aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Varios estudios han demostrado que la alteración de las funciones neuropsicológicas está relacionada con los niveles de endotoxina y citocinas proinflamatorias. (27)

## **Hipótesis sobre los mecanismos fisiopatogénicos de la encefalopatía hepática**

**Amonio** Es la neurotoxina que puede causar encefalopatía hepática mejor caracterizada. Se sabe tradicionalmente que el amonio se produce en el tracto gastrointestinal por degradación bacteriana de aminos, aminoácidos, purinas y úrea, y que se metaboliza en el hígado. Sin embargo, la evidencia experimental respalda la idea de que casi todos los órganos están involucrados en el metabolismo del amonio. El hígado desintoxica el amonio transformándolo en úrea y luego en glutamina a través del ciclo de Krebs. En pacientes con enfermedad hepática, los niveles de amonio sérico en sangre aumentan debido a la ineficaz metabolización de este.

La detoxificación del amonio a través de la síntesis de glutamina ocurre en los astrocitos del cerebro. Actualmente se sugiere que una disfunción primaria de estas células con una alteración neuronal secundaria podría causar encefalopatía. Se proponen numerosos efectos neurotóxicos, incluido un cambio en el flujo de aminoácidos, agua y electrolitos a través de la membrana neuronal, una disminución en la comunicación neuronal-glial y una inhibición de la producción de potenciales postsinápticos excitatorios e inhibitorios.

Los argumentos en contra de la hipótesis del amonio incluyen que aproximadamente el 10% de los pacientes con encefalopatía tienen niveles normales de

amonio sérico, que muchos pacientes tienen niveles elevados de amonio sin evidencia de encefalopatía y que el amonio administrado a pacientes cirróticos no provoca los cambios electroencefalográficos clásicos asociados con la encefalopatía hepática.

### ***Fisiopatología de la albumina***

En las últimas décadas, la administración intravenosa de albúmina humana ha sido uno de los tratamientos más populares para pacientes con cirrosis hepática descompensada. Inicialmente, su indicación principal fue el tratamiento de la ascitis a tensión porque se creía que la hipoalbuminemia era un factor clave en el desarrollo de la ascitis. Por otro lado, es bien conocido que la expansión del volumen plasmático aumenta el efecto de la furosemida y la espironolactona.

Actualmente, la indicación principal para la administración de albúmina es el tratamiento y la prevención de la disfunción circulatoria grave y del síndrome hepatorenal. Estas complicaciones son comunes en pacientes cirróticos que reciben paracentesis terapéuticas o infecciones bacterianas, particularmente la peritonitis bacteriana espontánea. (5)

La albúmina humana es una proteína que atraviesa difícilmente la mayoría de los capilares sanguíneos. Se mantiene en el torrente circulatorio y contribuye de manera fundamental a mantener la presión oncótica del plasma. Previene la salida de líquido del territorio intravascular al tejido intersticial y favorece su reabsorción desde el espacio intersticial. La microcirculación hepática está compuesta por unos capilares especiales, los sinusoides, con amplios poros y elevada permeabilidad.

Los sinusoides hepáticos son permeables a la albúmina y a otras proteínas de elevado peso molecular como el fibrinógeno. La albúmina es sintetizada por las células hepáticas, pasa a la circulación a través de los sinusoides y permanece en el torrente circulatorio durante aproximadamente 21 días (6).

La albúmina juega un papel importante en el transporte de sustancias derivadas del catabolismo celular desde su lugar de producción a los órganos excretores, principalmente el hígado y el riñón. Además, participa en el traslado y eliminación de sustancias peligrosas que se acumulan en condiciones médicas graves y prolongadas como la sepsis, el cáncer, la insuficiencia renal y la diabetes. Por lo tanto, la

hipoalbuminemia puede hacer que el organismo sea menos capaz de eliminar sustancias tóxicas, transportar sustancias con efectos fisiológicos importantes y controlar la farmacocinética de los medicamentos. (9)

En vista de la alta concentración de albúmina en sangre, esta proteína es el mecanismo antioxidante extracelular más efectivo. Es capaz de unir radicales libres y, una vez oxidado, se elimina rápidamente de la circulación. Los radicales libres dañan las membranas de las células, las organelas intracelulares y el funcionamiento celular. Por lo tanto, el estrés oxidativo puede tener un impacto significativo en la función de muchos órganos y sistemas, como la capacidad antibacteriana de los granulocitos y macrófagos y la homeostasia de la microcirculación. (9)

Uno de los síntomas más característicos de la insuficiencia hepática crónica es la aparición de hipoalbuminemia. La hipoalbuminemia era tradicionalmente considerada un factor crucial en la fisiopatología de la ascitis. El equilibrio de Starling en la microcirculación hepática y esplácnica se alteraría como resultado de la hipertensión portal y la disminución de la presión oncótica del plasma. Esto favorecería el escape de líquido a la cavidad peritoneal. Se administraba albúmina intravenosa para corregir este proceso. Investigaciones posteriores revelaron que la disminución de las resistencias vasculares esplácnicas está relacionada con la formación de ascitis. (9)

La importancia de la hipoalbuminemia en la fisiopatología de las complicaciones de la cirrosis se redujo. Los dos tipos de eventos se producen como resultado de la vasodilatación arterial esplácnica. Por un lado, aumenta significativamente la cantidad de sangre que circula a alta presión a través de la circulación esplácnica, lo que facilita el escape de líquido a la cavidad peritoneal. Además, consigue una hipovolemia arterial efectiva, activa los sistemas que promueven la reabsorción renal de sodio y agua, como el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el sistema nervioso simpático y la hormona antidiurética, y promueve la retención de líquido, el cual se acumula en la cavidad peritoneal y prolonga la formación de ascitis. (9,10)

La cirrosis afecta principalmente al riñón, pero también afecta otros órganos y sistemas. La hiperactividad simpática reduce la motilidad intestinal, causa sobrecrecimiento de bacterias en el intestino y puede facilitar que las bacterias se

muevan desde la luz intestinal a la circulación sistémica, lo que puede causar infecciones graves.

La angiotensina II, la noradrenalina y las hormonas antidiuréticas tienen un efecto vasoconstrictor en la circulación portal intrahepática. Los pacientes con cirrosis hepática avanzada y ascitis pueden experimentar una mayor hipertensión portal si se activan intensamente estos sistemas debido a la disfunción circulatoria.

La encefalopatía puede desarrollarse como resultado de la hiponatremia asociada con la hipersecreción de hormonas antidiuréticas. En un 25% de los casos, el uso de diuréticos para el tratamiento de la ascitis resistente a estos fármacos (ascitis resistente y/o recidivante) está relacionado con el desarrollo de encefalopatía hepática. (11)

Los estudios han demostrado que existe una estrecha relación entre el flujo sanguíneo renal y el flujo sanguíneo cerebral, así como el grado de activación de los sistemas vasoactivos endógenos. (11)

Los pacientes con síndrome hepatorenal tienen un flujo sanguíneo cerebral más bajo. El papel de esta hipoperfusión cerebral en la predisposición al desarrollo de encefalopatía hepática que presentan estos pacientes no es bien conocido (13,14). En la insuficiencia hepática, la alteración de la función de la albúmina puede tener efectos clínicos significativos, aunque no se han determinado.

La combinación de hipoalbuminemia y una disminución funcional de la albúmina endógena altera significativamente el transporte, metabolismo y excreción de diversas sustancias endógenas y exógenas que circulan libremente en el organismo. Estas sustancias pueden interaccionar de manera arbitraria en lugar de liberarse en los sitios diana apropiados. Muchos medicamentos tienen un impacto significativo en la farmacocinética y farmacodinámica, lo que afecta su eficacia y efectos secundarios.

Finalmente, la albúmina no puede tratar el estrés oxidativo de la insuficiencia hepática y otros problemas relacionados, como las infecciones bacterianas. Muchos pacientes con insuficiencia hepática experimentan fallos multiorgánicos debido a la microcirculación y la función celular alteradas por el estrés oxidativo.

## **Fisiopatología de lactato en cirrosis hepática**

Una persona sana produce 1500 mmol de lactato al día y mantiene una concentración sérica normal menor a 1 meq/l (18). Como parte de la glucólisis celular, el metabolismo produce lactato. Los hepatocitos metabolizan principalmente este lactato producido a través del ciclo de Cori (19).

La glucólisis ocurre cuando una célula necesita más energía. Sin embargo, este proceso requiere dinucleótido de adenina y nicotinamida (NAD<sup>+</sup>) como aceptador de electrones. Este compuesto precisa que se recicle a través del NAD reducido. Una manera de suplir este NAD<sup>+</sup> es a través de la transferencia de electrones de este NAD<sup>+</sup> al piruvato. De tal manera, se da la formación de lactato utilizando la lactato deshidrogenasa (20).

La hiperlactatemia se produce de varias condiciones patológicas, dentro de las que se encuentran la falla hepática y la enfermedad renal, esto debido a que estos órganos se encargan de la depuración del lactato. Los pacientes con cirrosis hepática presentan una depuración del lactato 3 veces más lenta comparada con controles sanos al ser sometidos a actividad física (21). Sin embargo, no se descartan otros posibles mecanismos de hiperlactatemia asociados, dentro de los que se encuentra la glucólisis acelerada en la región esplácnica (22,23).

## **Tratamiento**

### **Medicamentos**

#### **Antibióticos no utilizados en la actualidad**

*Neomicina:* Es un medicamento aminoglucósido, con amplio espectro antimicrobiano, utilizado rutinariamente en el pasado abandonado por sus efectos adversos a nivel renal y del oído medio. (28)

*Metronidazol:* Su espectro de acción incluye bacteroides y otros anaerobios. Tiene eficacia comparable a neomicina (28) y lactulosa. Tiene efectos adversos, por lo cual sólo se recomienda por cortos periodos de tiempo para disminuir el riesgo de neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad. (29)(30)

*Vancomicina*: Se utiliza por vía oral, especialmente en el paciente que no responden a lactulosa. Actúa contra las bacterias Gram positivas. Hay pocos estudios y por el riesgo de incrementar la incidencia del Enterococo resistente a vancomicina, así como su alto costo, no se recomienda su utilización rutinaria (30).

### ***Antibiótico actual***

*Rifaximina*: Es antibiótico intraluminal, con mínima absorción sistémica (<0.4%) y muy seguro, considerado en la actualidad el antibiótico de elección recomendado por las más importantes guías de práctica clínica. Es un antibiótico semisintético derivado de la rifamicina, similar a la rifampicina. Es eficaz contra bacterias aerobias y anaerobias, así como bacterias gram positivas y gram negativas. La inhibición de la síntesis de ARN bacteriano es su mecanismo de acción. Es eficaz en el tratamiento de la encefalopatía mínima, así como del episodio agudo de la encefalopatía y la prevención de la recurrencia de esta. (31)

La inhibición de la síntesis de ARN bacteriano es su mecanismo de acción. Es eficaz en el tratamiento de la encefalopatía mínima, así como del episodio agudo de la encefalopatía y la prevención de la recurrencia de esta. Los mecanismos considerados claves para su eficacia incluyen la disminución en la producción de amonio al eliminar los microorganismos amoniogénicos, modificación de la microbiota intestinal, reducción de endotoxemia y los ácidos biliares secundarios. (32)(33)(34)

Comparados con los no cirróticos, los pacientes cirróticos tienen una mayor permeabilidad gastrointestinal y pueden presentar una mayor absorción sistémica de rifaximina. Sin embargo, se desconoce el efecto que esto pudiera tener en aquellos pacientes a los que se les administra rifaximina durante largos períodos de tiempo. (34).

En el paciente cirrótico y sin encefalopatía, también ha demostrado que mejora la calidad de vida, disminuye la severidad de la insuficiencia hepática en pacientes que están en lista de espera para trasplante y disminuye la mortalidad. Parece que la razón detrás de estos nuevos beneficios es su capacidad para eliminar el sobrecrecimiento bacteriano y la disbiosis que se encuentran en los pacientes que están en tratamiento por cirrosis. La rifaximina se administra en dosis de 400 mg 3 veces al día o 550 mg 2 veces al día, vía oral durante 7-14 días, según la respuesta clínica (35).

## **Laxantes**

*Lactulosa:* En el pasado se pensaba que no era eficaz en el episodio agudo, pero en un metaanálisis reciente se descubrió que es efectivo en el episodio agudo. (36). Es considerada una sustancia, fundamental de “primera línea” en el tratamiento de la encefalopatía, tanto para la encefalopatía mínima, como la manifiesta en el episodio agudo y para evitar las recurrencias (37).

Es un disacárido sintético (Galactósido-fructosa), no absorbible, que al llegar al colon, la microbiota lo metaboliza y genera múltiples efectos benéficos, tales como: inhibición de la síntesis de amonio (por inhibición de la glutaminasa intestinal), aumento de los microorganismos que metabolizan el amonio, aumenta la producción de ácidos grasos de cadena corta, que a su vez aumentan la osmolaridad del colon y favorecen la diarrea y adicionalmente disminuyen el pH intraluminal, favoreciendo que el amonio presente en la sangre, “se dialice” hacia el intestino y se expulse con las heces (38).

Además de mejorar la encefalopatía, tiene muchas ventajas para los pacientes cirróticos sin encefalopatía. Se ha demostrado que la mortalidad, la probabilidad de sangrado varicoso, el síndrome hepatorenal y la peritonitis bacteriana espontánea son beneficios en los pacientes cirróticos sin encefalopatía. (39).

En un metaanálisis reciente de 2276 pacientes, se demostró que la terapia combinada de lactulosa y rifaximina, en comparación con la lactulosa sola, mejoraba la mejoría clínica, la estancia hospitalaria y la mortalidad en el episodio agudo. (40). La dosis de la lactulosa usualmente utilizada es de 16,7 gramos en sobres de 25 mL, administrada vía oral cada 12 horas inicialmente, titulando hasta lograr 2-3 deposiciones blandas al día y continuar con la dosis individualizada para lograr este objetivo (41).

*Polietilenglicol:* Se ha evaluado el polietilenglicol como tratamiento para el episodio agudo de encefalopatía, debido a su efecto laxante y en la reducción de los niveles de amonio. En un pequeño estudio realizado en Texas, (Estados Unidos), demostró ser igual de seguro pero superior a la terapia estándar con lactulosa para mejorar los episodios agudos de encefalopatía, con una tasa general del 90% en estos

pacientes. Sin embargo, actualmente no se recomienda el uso de este medicamento de manera rutinaria. (42)(43).

*L-ornitina L-aspartato*: En el ciclo de la urea, este suplemento aumenta la síntesis de glutamina y reduce la toxicidad del amonio, reduciendo sus niveles y actividad. Su eficacia ha sido demostrada tanto en el episodio agudo de encefalopatía, como en la profilaxis secundaria (93). Al principio se pensó que solo funcionaba cuando se administraba por vía intravenosa. En un metaanálisis reciente (95), que L-ornitina L-aspartato fue significativamente más eficaz para mejorar el estado mental de todas las formas de encefalopatía (RR 1.36 (IC 95% 1.10-1.69),  $p= 0.005$ ) y para disminuir los niveles sanguíneos de amonio. Otro metaanálisis (96) reciente, encontró que tanto la forma oral como parenteral de L-ornitina L-aspartato, redujeron significativamente la progresión de la encefalopatía mínima a encefalopatía manifiesta (RR 0.23 IC95% 0.07-0.73). Cuando la terapia inicial con lactulosa y rifaximina no funciona, estaría indicada como coadyuvante en la práctica diaria. (44)(45)(46)

### **Antecedentes**

La asociación entre la enfermedad hepática y alteraciones del estado de ánimo se reconoció en el mundo occidental por el padre de la medicina Hipócrates (460-371 A.C.), al describir ictericia y cambios del comportamiento en algunas personas. Durante el imperio romano y la edad media no se presentaron avances en el entendimiento de las enfermedades hepáticas y alteraciones neurológicas, y solo hasta el siglo XVIII se hizo una descripción real de la disfunción mental que puede ocurrir en cirrosis hepática. Una recopilación detallada de los hallazgos clínicos, la fisiopatología y el tratamiento de la encefalopatía hepática fue dada por S. Sherlock y sus discípulos en Londres a mediados del siglo XX.

También acuñó el término "encefalopatía portal-sistémica" para subrayar que:

- 1) Los síntomas no solo se limitan al coma, sino a un amplio espectro de manifestaciones tanto del comportamiento y neurológicas.
- 2) Los síntomas son atribuibles a una disfunción del cerebro y, en consecuencia, esta disfunción es relevante para la investigación clínica
- 3) Son elementos clave en la fisiopatología del desorden la derivación portosistémica y las sustancias del intestino que tienen alta extracción hepática, además el rol primordial de la hiperamonemia en la fisiopatología del desorden y el papel de la microbiota intestinal.

Finalmente, un nuevo término denominado "encefalopatía hepática" (encefalopatía) fue acuñado por Fazekas et al. en 1957, el cual amplió la definición de encefalopatía en el que el papel de la derivación es insignificante o absolutamente ausente como es el caso de la insuficiencia hepática aguda (1)

La hepatopatía crónica es considerada un problema de salud pública en el ámbito mundial siendo la undécima causa principal de muerte en los Estados Unidos de Norteamérica, con una tasa de mortalidad ajustada por edad de 9.2 por 100,000 personas por año (2).

La mortalidad más alta en pacientes del sexo masculino. Dado que el alcoholismo es muy común en México, la nutrición alcohólica es la principal causa del desarrollo de este trastorno clínico. Ocupa el lugar número 14 de mortalidad a nivel mundial. Las causas más frecuente de daño hepático crónico en países desarrollados son el consumo de alcohol, la infección por virus de la hepatitis C, enfermedad hepática no alcohólica.

En México, la cirrosis hepática ocupa el cuarto lugar en términos de mortalidad en la población general, y se prevé que para el año 2020 habrá 1 496 000 cirróticos a nivel nacional. En 2008, hubo 31,528 defunciones atribuidas a la cirrosis hepática, lo que representa el 75% de todas las defunciones.

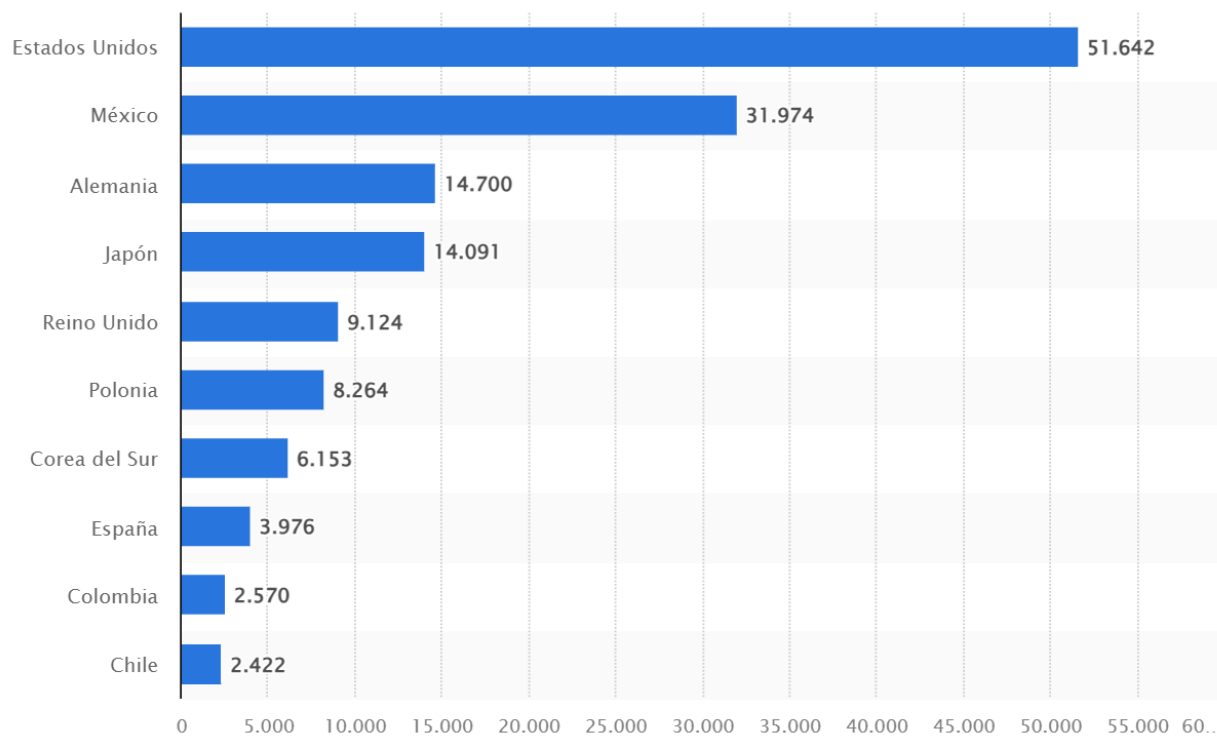
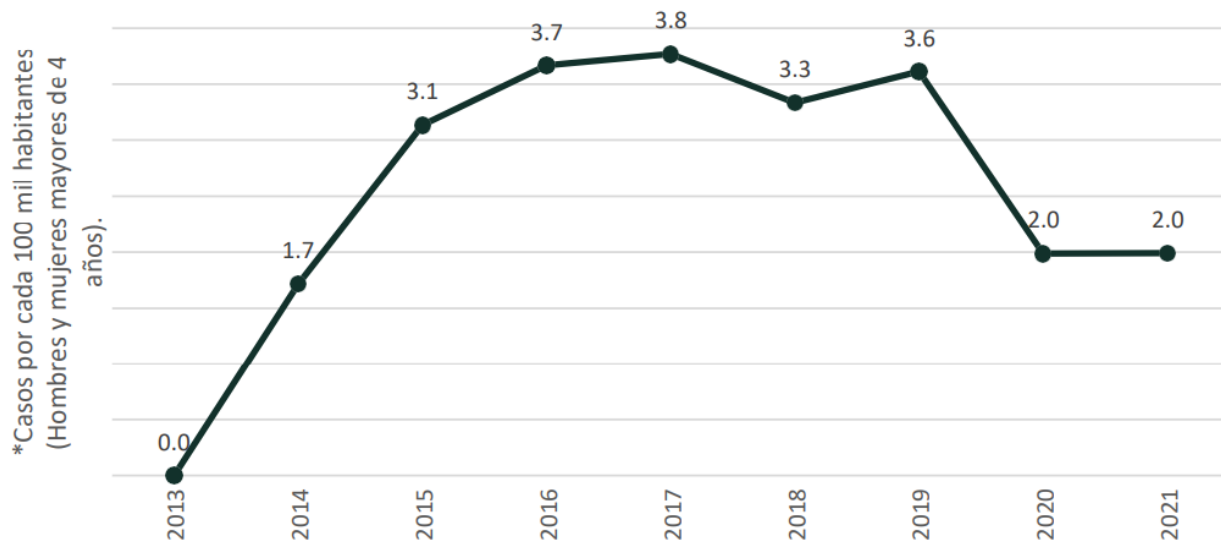


Tabla 1. Número de muertes por cirrosis en determinados países de la OCDE en 2020

Esta estadística muestra un ranking de los países de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos con la mayor cantidad de muertes por enfermedades crónicas del hígado o cirrosis registradas en 2020 o en el año más reciente disponible.

México fue el segundo país más enfermo de la OCDE con 31.974 muertes, superando a otros países como Alemania o Japón.

Tasa de incidencia de cirrosis hepática alcohólica al segundo semestre, del año 2013-2021.



Fuente: Sistema Único Automatizado para la Vigilancia Epidemiológica (SUAVE). Información hasta la SE 52 de 2021.

Dentro de las complicaciones más frecuentes de los pacientes con insuficiencia hepática se encuentra la encefalopatía, caracterizada por una función desordenada del sistema nervioso central debido a la incapacidad del hígado de destoxificar agentes nocivos de origen intestinal por disfunción hepatocelular y derivación portosistémica. Dentro de las toxinas para producir este daño cerebral se encuentra el amoníaco, el amonio, el cual es producto del metabolismo de los aminoácidos por acción de las bacterias intestinales sobre las proteínas y se encuentra en concentraciones elevadas en esta patología, por lo cual resulta de gran beneficio la determinación de los niveles de amonio séricos en este tipo de pacientes y establecer su relación con los diferentes grados de encefalopatía hepática según las clasificaciones universales para dicha entidad nosológica y así de esta forma poder determinar la gravedad y el pronóstico del paciente (3)

El síndrome clínico de insuficiencia hepática aguda sobre crónica fue definido según el Consorcio de la Asociación Europea para el Estudio de la Insuficiencia Hepática Crónica (EASL-CLIF), que define la insuficiencia hepática aguda sobre crónica como un síndrome clínico que abarca tres componentes principales: Descompensación aguda (definida como el desarrollo de ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia

gastrointestinal y/o infección bacteriana), insuficiencia orgánica (predefinida por la puntuación SOFA-CLIF) y alta tasa de mortalidad a 28 días (umbral predefinido del 15%). La etapa de compensación aguda del paciente se definió como el día de ingreso a la unidad de cuidados intensivos o unidad de alta dependencia. (47)

La encefalopatía hepática corresponde a una de las principales complicaciones de la insuficiencia hepática crónica o aguda, y es caracterizada por manifestaciones neuropsiquiátricas que comprenden desde alteración en el ciclo sueño vigilia hasta coma profunda presentando manifestaciones clínicas como confusión, desorientación y pobre coordinación motriz para finalmente desencadenar en la muerte del paciente si no es tratado adecuadamente. Es una de las entidades más frecuentes en el paciente cirrótico, y su prevalencia es alta tomando en cuenta la presencia de factores de riesgo para su desarrollo.

La cirrosis hepática es una enfermedad muy común en todo el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la morbilidad atribuible al alcohol en países desarrollados es de 10.3% de discapacidad ajustada por años de vida, sólo por debajo de la atribuible al consumo de tabaco, de 11.7%. (16).

En los últimos años, las muertes ocasionadas por esta entidad se han incrementado. En 1990 ocupaba el lugar 18 como causa de mortalidad mundial, escalando cinco posiciones hasta el lugar 13 en el año 2013. En naciones como la nuestra, la tasa de mortalidad masculina por cirrosis es superior al 1%. (17)

Los modelos de Child-Pugh y el modelo de para enfermedad cirrótica en etapa terminal (MELD). Ambos modelos se utilizan para evaluar el pronóstico de los pacientes cirróticos de manera no invasiva. La primera escala se utiliza para evaluar la severidad de la enfermedad hepática, y después es empleada para priorizar a los candidatos para trasplante hepático. La escala de Child-Pugh tiene una desventaja ya que es subjetiva de las variables utilizadas para el puntaje, tales como encefalopatía hepática y ascitis. Mientras que la escala de MELD es más aplicable para pacientes terminales. Múltiples estudios comparan la utilidad de ambas escalas como marcadores pronósticos para pacientes cirróticos, pero todos ellos están limitados por la población incluida. Sin

embargo, hay nuevas escalas que se han propuesto para evaluar el pronóstico de los pacientes con cirrosis hepática. (47)

El síndrome clínico de insuficiencia hepática aguda sobre crónica fue definido según la Asociación Europea para el Estudio del Consorcio de Insuficiencia Hepática Crónica (EASL-CLIF), que define la insuficiencia hepática aguda sobre crónica como un síndrome clínico que abarca tres componentes principales: Descompensación aguda (criterio de inclusión, presente en todos los pacientes), insuficiencia orgánica (predefinida según la puntuación SOFA-CLIF), y una alta tasa de mortalidad a 28 días (umbral predefinido del 15%). Los pacientes que presentan el síndrome clínico de insuficiencia hepática aguda sobre crónica tienden a presentar ciertos cambios hemodinámicos e inflamatorios únicos. El Alto nivel de óxido nítrico (NO) producido en la circulación esplácnica, conduce a una reducción en el volumen circulatorio efectivo, lo que desencadena una disfunción renal en forma de síndrome hepatorenal. Por otro lado, la inflamación sistémica severa y la oxidación. El estrés puede provocar disfunción mitocondrial y reducción de la síntesis de ATP, que culmina en la acumulación de lactato como producto final de la glucólisis anaeróbica. (48)

Puede parecer intuitivo suponer que los altos niveles de lactato, junto con la pérdida de albúmina debido al deterioro de la síntesis la función hepática puede dar lugar a un aumento de lactato/albúmina, la proporción en pacientes con cirrosis avanzada y aguda sobre crónica. En este estudio, nuestro objetivo fue descubrir la importancia clínica y proporcionar nuevos conocimientos sobre el valor predictivo de estos marcadores séricos de rutina simples y fácilmente disponibles como predictores de eventos adversos en el contexto de descompensación hepática.

## **Planteamiento del problema**

¿Cuál es la relación del índice lactato/albumina como factor pronóstico de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática en el servicio de urgencias del Hospital General de Mexicali?

## **Justificación**

La hepatopatía crónica es considerada un problema de salud pública en el ámbito mundial siendo la undécima causa principal de muerte en los Estados Unidos de Norteamérica, con una tasa de mortalidad ajustada por edad de 9.2 por 100,000 personas por año. La mortalidad más alta en pacientes del sexo masculino. En México la etiología de origen alcohólico nutricional es la etiología más importante para el desarrollo de este trastorno clínico patológico, tomando en cuenta la alta prevalencia de alcoholismo en el país. Ocupa el lugar número 14 de mortalidad a nivel mundial. Las causas más frecuente de daño hepático crónico en países desarrollados son el consumo de alcohol, la infección por virus de la hepatitis c, enfermedad hepática no alcohólica.

En México, la cirrosis hepática ocupa el cuarto lugar en términos de mortalidad en la población general, y se prevé que para el año 2020 habrá 1 496 000 cirróticos a nivel nacional. En 2008, 31 528 personas murieron debido a la cirrosis hepática, lo que representa el 75% de todas las muertes causadas por esta enfermedad.

Una de las principales complicaciones de la insuficiencia hepática crónica o aguda es la encefalopatía hepática, que se caracteriza por manifestaciones neuropsiquiátricas que incluyen cambios en el ciclo del sueño vigilia hasta un coma profundo. Las manifestaciones clínicas incluyen confusión, desorientación y mala coordinación motriz, y si no se trata adecuadamente, puede resultar en la muerte del paciente.

La obtención de relación sobre los niveles de la relación de lactato/albumina medido en sangre y el grado de encefalopatía hepática del paciente, en pacientes previamente hospitalizados.

## **Hipótesis**

### Hipótesis Nula

H0:

- No es factor pronóstico la relación lactato/albumina de mortalidad en pacientes con encefalopatía hepática en el Hospital General de Mexicali en el servicio de urgencias.

### Hipótesis alterna

H1:

- Es factor pronóstico la relación lactato/albumina de mortalidad en pacientes con encefalopatía hepática en el Hospital General de Mexicali en el servicio de urgencias.

## **Objetivos**

### Objetivo General

Correlacionar índice lactato/albumina como factor pronóstico de mortalidad en pacientes con encefalopatía hepática en el servicio de urgencias del Hospital General de Mexicali.

### Objetivos específicos

- ✓ Conocer la prevalencia de Género
- ✓ Establecer la media de edad
- ✓ Conocer la relación Lactato/albumina de los pacientes con patología hepática.
- ✓ Conocer Nivel de lactato de los pacientes con patología hepática
- ✓ Conoce el Nivel de albumina de los pacientes con patología hepática
- ✓ Establecer un Porcentaje de mortalidad
- ✓ Estimar el grado de encefalopatía hepática de los pacientes.
- ✓ Conocer la etiología de la encefalopatía hepática.
- ✓ Conocer las comorbilidades de los pacientes con patología hepática.

## **Material y Métodos:**

### **Diseño de estudio**

Estudio observacional, de corte transversal. La información será captada de manera retrospectiva a través del expediente electrónico hospitalario.

### **Población de referencia:**

- Pacientes adultos entre 45-80 años en Mexicali, Baja California con diagnóstico de cirrosis hepática atendidos en el hospital general de Mexicali.

### **Cálculo de tamaño de muestra**

- Se realizó el tamaño de muestra utilizando la fórmula de diferencia de medias para dos grupos independientes, considerando los valores reportados por Krispin et al. (2023) (Krispin, I., Mahamid, M., Goldin, E., & Fteiha, B. (2023). Elevated lactate/albumin ratio as a novel predictor of in-hospital mortality in hospitalized cirrhotics. *Annals of Hepatology*, 28(3), 100897.), con una media de lactato/albumina 1.796 en el grupo de fallecidos y 0.9 en el grupo contrario, con una desviación estándar de la población de estudio de 1.42, con un nivel de confianza de 95% y poder estadístico del 80%, se obtuvo un total de 78 participantes por incluir al análisis de este estudio.

### **Método de muestreo**

- Se realizará un muestreo no probabilístico, a conveniencia. se incluirá a todos los pacientes que cumplan con los criterios de selección hasta llegar al tamaño de muestra establecido.

## **Criterios de selección**

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes de ambos géneros.
- Pacientes con diagnóstico de Encefalopatía Hepática ingresados al servicio de urgencias del Hospital General de Mexicali.
- Cuenten con estudios con medición de lactato.
- Cuenten con estudio de medición de albúmina.
- Ingresado en periodo de enero 2022 a diciembre 2022

### Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes en los que la alteración conductual fue por otra causa (hiponatremia, hipernatremia, sepsis, evento vascular cerebral), las cuales no fueron ocasionadas por encefalopatía hepática.
- Pacientes en los que la alteración conductual fue por otra causa (hiponatremia, hipernatremia, sepsis, evento vascular cerebral), es decir no se debió a encefalopatía hepática.

## Variables

### Variables independientes

- Edad
- Sexo
- Comorbilidades
- Grado de encefalopatía hepática por escala de West-Haven
- Nivel de lactato sérico
- Nivel de albúmina sérica
- Puntaje de escala MELD-Na
- Grado de insuficiencia hepática por escala de Child-Pugh
- Nivel de bilirrubina total sérica
- Nivel de sodio sérico
- Creatinina

### Variables dependientes

- Mortalidad
- Tiempo de estancia intrahospitalaria
- Destino de egreso
- Necesidad de ventilación mecánica invasiva

### Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Tipo de variable
Edad	Tiempo desde el nacimiento hasta la fecha de hospitalización	Tiempo en años del nacimiento a la fecha de hospitalización	Años	Cuantitativa continua
Sexo	Asignación cromosómica XX o XY al nacimiento	Asignación cromosómica XX o XY al nacimiento	Femenino Masculino	Cualitativa nominal dicotómica
Comorbilidades	Es un término que se usa para describir dos o más enfermedades o trastornos que afectan a la misma persona.	Enfermedades comórbidas que presenta el paciente al momento de la hospitalización	HTA DM Otros	Cualitativa nominal
Nivel de lactato sérico	La fermentación láctica es un proceso que produce una molécula derivada del piruvato que se produce principalmente en los músculos durante el ejercicio intenso.	Resultado de la monitorización de los niveles sanguíneos de lactato sérico en este estudio.	mg/dL	Cuantitativa continua
Grado de lactatemia	La fermentación láctica es un proceso que produce una molécula derivada del piruvato que se produce principalmente en los músculos durante el ejercicio intenso.	Clasificación del paciente en base a los niveles de lactato	Menor de 2 2,1 – 4 Mayor de 4,1	Cualitativa ordinal

Nivel de albúmina sérica	Es la proteína más común presente en el plasma, un líquido de color pajizo que forma parte de la sangre.	Resultado de la monitorización de los niveles sanguíneos de albúmina sérica en este estudio	mg/dL	Cuantitativa continua
Grado de albuminemia	Es la proteína más frecuente que se encuentra en el plasma, un líquido pajizo que forma parte de la sangre.	Resultado de la monitorización de los niveles sanguíneos de albúmina sérica en este estudio	Normoalbuminemia: 3.5 a 5.4 g/dl Hipoalbuminemia clínica: <3.5g/dl	Cualitativa ordinal
Puntaje en escala MELD-Na	Es un sistema de puntuación para medir la severidad de la enfermedad hepática crónica.	Los candidatos adultos a trasplantes de hígado lo utilizan como una escala numérica.	6 (menos enfermo) al 40 (gravemente enfermo)	Cualitativa ordinal
Grado de insuficiencia hepática	Es la pérdida de la función del hígado, generalmente en personas sin enfermedad hepática previa.	Medición de los grados de insuficiencia hepática	Subaguda Aguda Crónica	Cualitativa ordinal
Nivel de bilirrubina total sérica	Es el producto final amarillo producido cuando el grupo hemo de la hemoglobina se descompone.	Resultado de la monitorización de los niveles sanguíneos de bilirrubina total en este estudio	mg/dL	Cuantitativa continua
Nivel de sodio sérico	Es el catión extracelular más abundante.	Concentración sérica normal de 135 a 145 mEq/L.	mEq/L.	Cuantitativa continua

Creatinina	Es un producto de desecho producido en los músculos a partir de la degradación de un compuesto conocido como creatina.	Se registra según el valor sérico de creatinina medido	mg/dL	Cuantitativa continua
Muerte	Cese de la actividad integrada del organismo, que se manifiesta con una serie de signos clínicos.	Desaparición permanente de toda evidencia de vida en cualquier momento de la estancia intrahospitalaria.	Si No	Cualitativa dicotómica
Tiempo de estancia intrahospitalaria	Número de días que, en promedio, permanecen los pacientes internados en el hospital.	Ingreso en un hospital para recibir asistencia médica y pasar una noche en el mismo o tener una cama asignada.	Número de días	Cuantitativa discreta
Destino de egreso	Salida intrahospitalaria hacia un lugar de destino.	Registro de salida de un paciente que haya ocupado una cama de hospitalización.	Domicilio UCI Muerte	Cualitativa nominal
Necesidad de ventilación mecánica	Es una terapia que brinda soporte vital. Cuando alguien no puede respirar lo suficiente por sí solo, un ventilador mecánico ayuda a respirar.	Se refiere a todo procedimiento de respiración artificial que utiliza un aparato para ayudar o reemplazar la respiración natural.	Si No	Cualitativa dicotómica

## Análisis estadístico

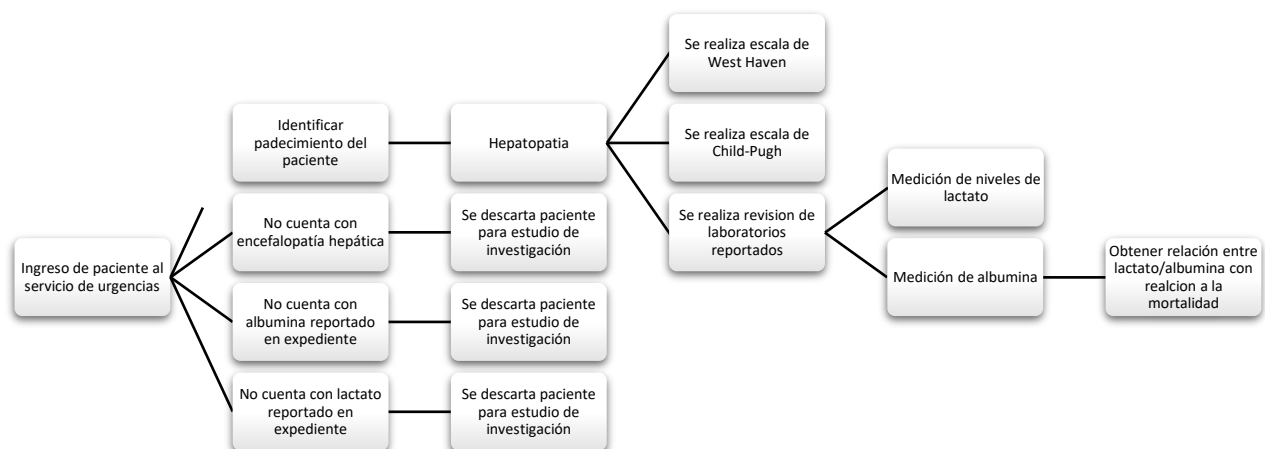
Se realizará estadística descriptiva, utilizando medidas de tendencia central como la media y la mediana para variables cuantitativas, y la desviación estándar o rango intercuartil como medidas de dispersión, dependiendo de la distribución de los datos. La normalidad de los datos será evaluada mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables cualitativas serán representadas mediante frecuencias y porcentajes relativos.

Para el análisis inferencial, se compara entre grupos considerando la razón lactato/albumina (normal vs anormal) como variable de agrupación, y se tomara en cuenta la mortalidad como variable de desenlace. Se comparará entre grupos utilizando la prueba T de Student o U de Mann-Whitney, dependiendo de la distribución de los datos.

Se evaluarán las distintas escalas como factores pronósticos para mortalidad, estancia intrahospitalaria prolongada y necesidad de ventilación mecánica, mediante modelos de regresión logística múltiple.

La información recabada es insertada en programa Microsoft Excel hoja de cálculo (versión 16.0) y posteriormente transferida para su análisis a SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

## Descripción de procedimiento



## **Aspectos éticos**

Esta investigación toma en cuenta los principios bioéticos fundamentales: respeto, beneficencia y justicia.

Apegándose a los lineamientos de la ley general de la salud, en materia de investigación en sus artículos 13-16, así como la declaración de Helsinki y su modificación de Tokio en 1975, que establece que en una investigación donde el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer los criterios de respeto a su dignidad, la protección de sus derechos intimidad, bienestar y a las normas y procedimientos en materia de investigación que rigen las instituciones de salud.

Por medio de la realización de un consentimiento informado. El presente protocolo de investigación será retrospectivo, se recolectarán variables de expedientes clínicos, por lo cual no requiere carta de consentimiento informado.

Se guardará la confidencialidad de los datos personales de los expedientes de los pacientes que se incluirán en el estudio.

## **Resultados:**

Al momento del estudio se recabaron un total de 91 pacientes los cuales 2 pacientes se descartaron en su totalidad por no contar con diagnóstico de hepatopatía al momento del ingreso del paciente, por lo que se continuo con un total de 89 pacientes, siendo en su mayoría del sexo masculino 74 siendo el 83.14% y 15 mujeres siendo el 16.85% (grafica 2), teniendo en cuenta que el predominio de edades con hepatopatía son de 50-64 años de edad representando el 57.30% de la muestra (Grafica 1), donde se tomaron en cuenta los resultados de laboratorio recabados tales como leucocitos, plaquetas, INR, creatinina, bilirrubina total y bilirrubina directa, albumina y lactato sérico, para determinar la escala de MELD-Na con un promedio de  $25.78 \pm 7.41$ . obteniendo de igual manera un resultado de la índice lactato/albumina promedio  $2.19 \pm 1.19$ , obteniendo una mortalidad asociada en 36 pacientes de los cuales se encontró un índice lactato/albumina elevado.

Se realizó un análisis estadístico para comparar las medias de lactato/albumina entre dos grupos: uno con valores normales y otro con valores anormales. El valor t

obtenido fue de -9.12816. La significancia estadística se determinó mediante un valor p, el cual fue menor que 0.00001. Por lo tanto, se encontró una diferencia altamente significativa entre las medias de lactato/albumina de ambos grupos ( $p < 0.05$ ), lo que sugiere una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de lactato/albumina y la categorización de normalidad/anormalidad. Este resultado respalda la importancia clínica de la evaluación de lactato/albumina como marcador potencial para mortalidad. El valor de t es -9.12816. El valor de p es  $< .00001$ , teniendo en cuenta que el resultado significativo es  $p < .05$ .

$$N_1: 53$$

$$df_1 = N - 1 = 53 - 1 = 52$$

$$M_1: 0.5$$

$$SS_1: 2.14$$

$$s^2_1 = SS_1 / (N - 1) = 2.14 / (53 - 1) = 0.04$$

Tabla 5. Pacientes con resultados estadísticos normales en la relación de lactato/albumina.

$$N_2: 36$$

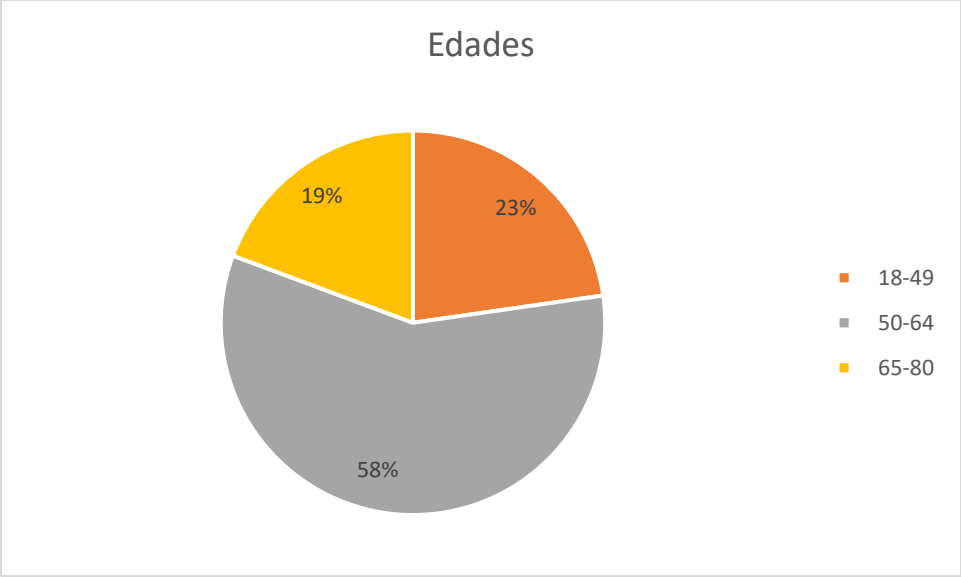
$$df_2 = N - 1 = 36 - 1 = 35$$

$$M_2: 2.2$$

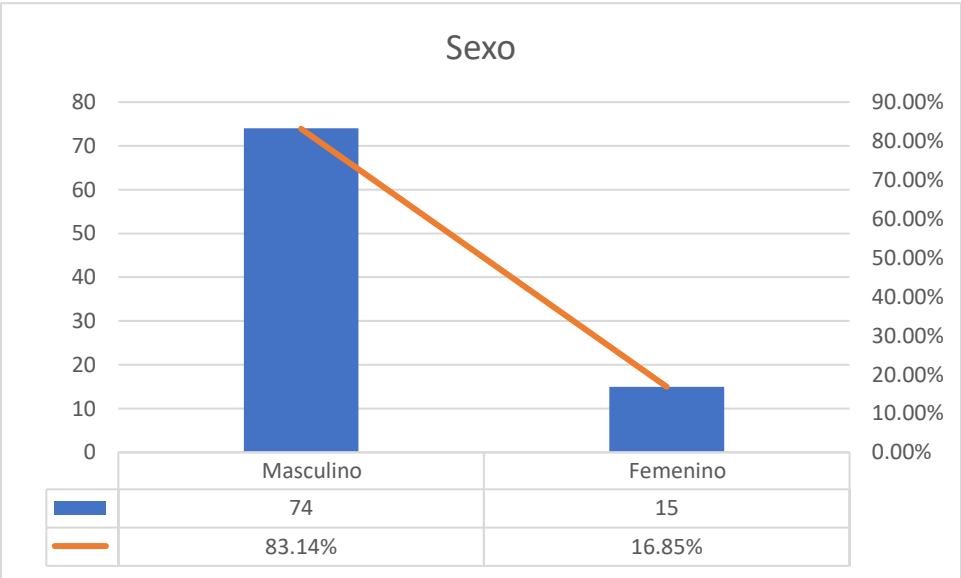
$$SS_2: 62.57$$

$$s^2_2 = SS_2 / (N - 1) = 62.57 / (36 - 1) = 1.79$$

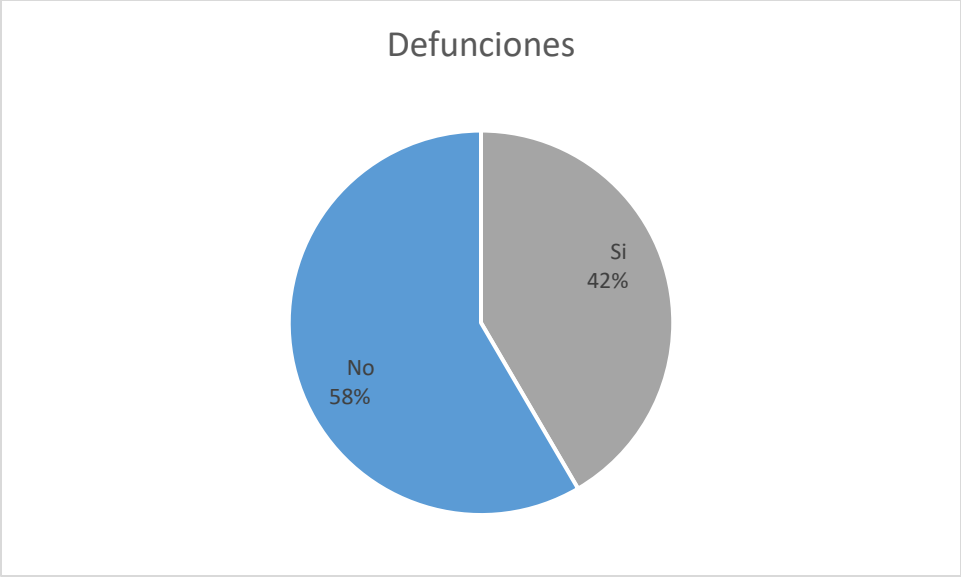
Tabla 6. Pacientes con resultados estadísticos anormal en la relación de lactato/albumina.



**Grafica 1.**  
Prevalencia de edades de 01 de enero del 2023 a 31 de diciembre de 2023.



**Grafica 2.**  
Prevalencia de genero de 01 de enero del 2023 a 31 de diciembre de 2023.



**Grafica 3.**  
Defunciones de 01 de enero del 2023 a 31 de diciembre de 2023.

Variable	Total N = 89	%
Sexo		83.14%
Masculino	74	16.85%
Femenino	15	
Edad		22.47%
18-49	22	57.30%
50-64	51	19.10%
65-80	17	
Muerte		
Si	37	58.42%
No	52	41.57%

**Tabla 4.**  
**Sociodemográfico**

Variable	Promedio (DE)	Total N = 89
MELD-Na	25.78 (± 7.41)	
Indice Lactato/albumina	2.19(± 1.19)	

**Tabla 3.**  
**Escalas de predicción**

## Discusión

Comprendiendo la epidemiología en aumento de la cirrosis hepática en nuestro país el cual actualmente se cuenta con un elevado número de pacientes cirróticos por el aumento del consumo de alcohol y exposición por infección de virus de hepatitis C, teniendo a México como unos de los principales a nivel mundial ocupando el puesto número 14 a nivel mundial y el número 4 de mortalidad asociado a cirrosis hepática de la población mexicana de la población en general, mismo que cuenta con una prevalencia de predominio del sexo masculino, mismo que se puede corroborar con este estudio.

En múltiples estudios los cuales se comenta sobre la relación de lactato/albumina mismo que ha sido como un predictor temprano de mortalidad en diferentes estadios clínicos, teniendo en cuenta que puede llegarse a utilizar en pacientes críticamente enfermos en unidad de cuidados intensivos tal como se menciona en Gharipour et al. (Gharipour, A., Razavi, R., Gharipour, M., & Mukasa, D. (2020). Lactate/albumin ratio: An early prognostic marker in critically ill patients. *The American journal of emergency medicine*, 38(10), 2088-2095.).

Tomando en cuenta la relación de lactato/albumina se cuenta con el estudio de esto también se contempló dicha asociación como predictor de mortalidad intrahospitalaria en paciente sépticos en el servicio de urgencias Arroyo et al. (Arroyo, V., Moreau, R., & Jalan, R. (2020). Acute-on-chronic liver failure. *New England Journal of Medicine*, 382(22), 2137-2145.),

De igual manera se contempló el estudio de Cakir and Tutar en donde se contempla que la lactato/albumina es más efectivo que considerar lactato y albumina de manera individual para predecir resultados clínicos en pacientes de cuidados intensivos con sepsis. (Cakir, E., & Turan, I. O. (2021). Lactate/albumin ratio is more effective than lactate or albumin alone in predicting clinical outcomes in intensive care patients with sepsis. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 81(3), 225-229.), También siendo reportado la relación lactato/albumina como factor pronostico en paciente con sepsis en el servicio de urgencias siendo mencionado en el estudio de Bou Chebl et al. (Bou Chebl, R., Jamali, S., Sabra, M., Safa, R., Berbari, I., Shami, A., ... & Abou Dagher, G. (2020). Lactate/albumin ratio as a predictor of in-hospital mortality in septic patients presenting to the emergency department. *Frontiers in medicine*, 7,

550182.). dichos estudios en los que se menciona la relación de lactato/albumina en las diferentes enfermedades asociadas como pronóstico de mortalidad y atención oportuna en la atención de paciente en los diferentes servicio de urgencias o en las unidades de terapia intensiva.

En la actualidad se cuenta con dos escalas pronosticas de mortalidad asociadas a cirrosis hepática, de las cuales son internacionalmente utilizadas siendo Child-Pugh y MELD. Debido a la naturaleza objetiva de sus dos parámetros, la relación lactato/albúmina parece superar las limitaciones asociadas con otros sistemas de puntuación de pronóstico ampliamente adoptados, como la son puntuación de Child-Pugh y la puntuación MELD.

Tomando en cuenta que el índice de lactato/albumina puede ser rápidamente medido sin tomar en cuenta otros agregados laboratoriales como en dichas escalas pronosticas, acortando tiempos y poder tomar decisiones clínicas de manera más objetiva en la atención de pacientes con cirrosis hepática en el servicio de urgencias, considerando el aumento de riesgo de mortalidad que pudiera ocasionar en dicha población con hepatopatía.

Se tiene en cuenta que el puntaje de MELD fue instaurado en 2002 para pacientes con enfermedad hepática cuyos pacientes se encontraban en lista de espera de trasplante hepático, siendo posteriormente agregado el parámetro laboratorial de sodio modificándose el puntaje de MELD original a MELD-Na, brindando de manera, siendo publicado el estudio de Kim et al. (2008) (Kim, W. R., Biggins, S. W., Kremers, W. K., Wiesner, R. H., Kamath, P. S., Benson, J. T., ... & Therneau, T. M. (2008). Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *New England Journal of Medicine*, 359(10), 1018-1026.). Teniendo en cuenta que para enero de 2016 fue adoptado por la red de obtención y trasplante de órganos de estados unidos de América, brindando mejor atención y cuidados de los pacientes que pudieran fallecer en la espera de trasplante hepático, influyendo en la mejor atención médica.

De esta manera se cuenta con antecedente en relación con la mortalidad que pudiera se influenciada por la relación de lactato/albumina en los diferentes estudios en diversas patologías clínicas enfocados en la atención del paciente en el servicio de urgencias y de la unidad de terapia intensiva, obteniendo durante la realización del

estudio la recolección de los diferentes diagnósticos pertenecientes relacionados a patología hepática, de los cuales se obtuvo un total de 11 diagnósticos provenientes con un código de CIE-10 siendo: G93.4 Encefalopatía (aguda), G31.2 Encefalopatía alcohólica, K70.3 Cirrosis alcohólica, K70.4 Insuficiencia hepática alcohólica (aguda) (crónica) (subaguda) (con o sin coma hepático), K71.1 Insuficiencia hepática debida a drogas (aguda) (crónica) (subaguda), K72.0 Insuficiencia hepática aguda o subaguda, K72.1 Insuficiencia hepática crónica, K72.9 Encefalopatía hepática, K74.6 Cirrosis hepática, K76.7 Insuficiencia hepatorrenal, K91.8 Insuficiencia hepática postprocedimiento, mientras que se obtuvieron recabados en el tiempo de comprendido de 01 de enero del 2023 a 31 de diciembre de 2023.

Se realizó el tamaño de muestra utilizando la fórmula de diferencia de medias para dos grupos independientes, considerando los valores reportados por Krispin et al. (2023) (Krispin, I., Mahamid, M., Goldin, E., & Fteiha, B. (2023). Elevated lactate/albumin ratio as a novel predictor of in-hospital mortality in hospitalized cirrhotics. *Annals of Hepatology*, 28(3), 100897.), con una media de lactato/albumina 1.796 en el grupo de fallecidos y 0.9 en el grupo contrario, con una desviación estándar de la población de estudio de 1.42, con un nivel de confianza de 95% y poder estadístico del 80%, se obtuvo un total de 78 participantes por incluir al análisis de este estudio.

Para el análisis inferencial, se compara entre grupos considerando la razón lactato/albumina (normal vs anormal) como variable de agrupación, y se tomó en cuenta la mortalidad como variable de desenlace. Se comparará entre grupos utilizando la prueba T de Student o U de Mann-Whitney, dependiendo de la distribución de los datos.

Durante dicho estudio se contó con limitaciones en la recolección de expedientes de manera retrospectiva en los cuales durante el tiempo del estudio hubo expedientes repetidos por múltiples ingresos, tomando en cuenta los expedientes que contaran con estudios laboratoriales completos y/o con defunción de manera significativa asociada a los resultados de los puntajes en MELD-Na y lactato/albumina.

Los resultados obtenidos durante el estudio pueden dar a entender que si hay relación de la epidemiología nacional mexicana con lo encontrado en territorio baja californiano, siendo enfocados en el municipio de Mexicali. Sería de interés en el área de investigación médica el poder realizar un estudio de manera prospectivo y en mayor

cantidad de pacientes para poder contribuir en la mejora de la atención y cuidado general de los pacientes con enfermedades hepáticas.

### **Conclusiones:**

Tomando como conclusión general la presencia de la relación de lactato/albumina elevada es factor pronóstico para presencia de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con enfermedad de cirrosis hepática y con estrecha relación de la escala pronostica de mortalidad MELD-Na para correlación de esta.

## Bibliografía

1. Amodio P. Hepatic Encephalopathy: Historical Remarks. J Clin Exp Hepatol [Internet]. 2015; 5: S4–S6.
2. Marisauljivic.A. Ammoniemia in Portosistemic Encephalopathy diagnostic differential diagnostic and prognostic significance." ("Relación Del Amonio Sérico Con El Grado de Severidad de ... - Scribd") Srp. Arh.Celok lek 1999. Mayo Junio. 1188.
3. Ong JP and cols. 2003. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. Am J Med, Feb 15; 114(3) 237-238.
4. Tapper, E. B., Parikh, N. D., Sengupta, N., Mellinger, J., Ratz, D., Lok, A. S.-F., & Su, G. L. (2018). "A risk score to predict the development of hepatic encephalopathy in a population-based cohort of patients with cirrhosis." ("Hepatic Encephalopathy: A Diagnosis for the Individual but a ... - LWW") Hepatology. doi:10.1002/hep.29628
5. P. Ginès, P. Angeli, K. Lenz, S. Møller, K. Moore, R. Moreau, European Association for the Study of the Liver, et al. J Hepatol, 53 (2010), pp. 397-417
6. M.A. Rothschild, M. Oratz, S.S. Schreiber. Albumin metabolism. Prog Liver Dis, 4 (1972), pp. 19-29
7. G. Cicco, S. Cicco. "The influence of oxygen supply, hemorheology and microcirculation in the heart and vascular systems." Adv Exp Med Biol, 662 (2010), pp. 33-39
8. M. Fasano, S. Curry, E. Terreno, M. Galliano, G. Fanali, P. Narciso, et al. The extraordinary ligand binding properties of human serum albumin. IUBMB Life, 57 (2005), pp. 787-796
9. R.W. Schrier, V. Arroyo, M. Bernardi, M. Epstein, J.H. Henriksen, J. Rodés. Peripheral arterial vasodilation hipótesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrosis. Hepatology, 8 (1998), pp. 1151-1157
10. V. Arroyo, J. Fernández, P. Ginés. Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. Semin Liver Dis, 28 (2008), pp. 81-95

11. V. Arroyo, P. Ginès, A.L. Gerbes, F.J. Dudley, P. Gentilini, G. Laffi, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*, 23 (1996), pp. 164-176
12. M. Guevara, C. Bru, P. Ginès, G. Fernández-Esparrach, P. Sort, R. Bataller, et al. Increased cerebrovascular resistance in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology*, 28 (1998), pp. 39-44
13. P. Iversen, M. Sørensen, L.K. Bak, H.S. Waagepetersen, M.S. Vafaei, P. Borghammer, et al. Low cerebral oxygen consumption and blood flow in patients with cirrhosis and an acute episode of hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*, 136 (2009), pp. 863-871
14. Ahl, K. Weissenborn, J. van den Hoff, D. Fischer-Wasels, H. Köstler, H. Hecker, et al. Regional differences in cerebral blood flow and cerebral ammonia metabolism in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 40 (2004), pp. 73-79
15. V. Arroyo. Human serum albumin: not just a plasma volume expander. *Hepatology*, 50 (2009), pp. 355-357
16. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349(9063):1436-1442.
17. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. 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.
18. Nichol AD, Egi M, Pettila V, Bellomo R, French C, Hart G, et al. Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: A retrospective multi-center study. *Crit Care*. 2010;14(1):R25. <https://doi.org/10.1186/cc8888>
19. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12(4):315-21. <https://doi.org/10.1097/01.ccx.0000235208.77450.15>
20. García-Álvarez M, Marik P, Bellomo R. Stress hyperlactataemia: present understanding and controversy. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(4):339-47. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70154-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70154-2)
21. Almenoff PL, Leavy J, Weil MH, Goldberg NB, Vega D, Rackow EC. Prolongation of the half-life of lactate after maximal exercise in patients with hepatic dysfunction.

Crit Care Med. 1989;17(9):870-3. <https://doi.org/10.1097/00003246-198909000-00004>.

22. Jeppesen JB, Mortensen C, Bendtsen F, Møller S. Lactate metabolism in chronic liver disease. *Scand J Clin Lab Invest*. 2013;73(4):293-9. <https://doi.org/10.3109/00365513.2013.773591>
23. Clemmesen JO, Hoy CE, Kondrup J, Ott P. Splanchnic metabolism of fuel substrates in acute liver failure. *J Hepatol*. 2000;33(6):941-8. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(00\)80126-9](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(00)80126-9)
24. Wijdicks, E. F., FOXD, L., de Endoscopía Digestiva, S. I., & de Gastroenterología, S. L. (2016). Encefalopatía hepática. *N Engl J Med*, 375, 1660-70.
25. Jain L, Sharma BC, Srivastava S, et al. Serum endotoxin, inflammatory mediators, and magnetic resonance spectroscopy before and after treatment in patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28(7):1187-93.
26. Amodio, P. Hepatic encephalopathy: Diagnosis and management. 2018;38 (6): 966 975.
27. Montoliu C, Piedrafita B, Serra MA, et al. IL-6 and IL-18 in blood may discriminate cirrhotic patients with and without minimal hepatic encephalopathy. *J Clin Gastroenterol*. 2009; 43(3):272-9.
28. Jawaro T, Yang A, Dixit D, et al. Management of Hepatic Encephalopathy: A Primer. *Ann Pharmacother*. 2016; 50(7): 569-77.
29. Morgan MH, Read AE, Speller DC. Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole. *Gut*. 1982; 23(1):1–7.
30. Patidar KR, Bajaj JS. Antibiotics for the Treatment of Hepatic Encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2013; 28(2): 307–312.
31. Morcillo-Muñoz, A. F., Morcillo-Muñoz, J. A., Rodríguez-Pantoja, D. A., & Otero-Regino, W. (2020). Encefalopatía Hepática: Diagnóstico Y Tratamiento En 2019. *Revista Ecuatoriana de Neurología*, 29(1), 104-114.
32. Sanchez-Delgado J, Miquel M. Papel de la rifaximina en el tratamiento de la encefalopatía hepática. *Gastroenterol Hepatol*. 2015; 39 (4): 282-92.

33. Ponziani FR, Gerardi V, Pecere S, et al. Effect of rifaximin on gut microbiota composition in advanced liver disease and its complications. *World J Gastroenterol* 2015; 21(43): 12322-33.
34. Schulz C, Schütte K, Vilchez-Vargas R, et al. Long-term Effect of Rifaximin with and without Lactulose on the Active Bacterial Assemblages in the Proximal Small Bowel and Faeces in Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy. *Dig Dis*. 2019;37(2):161-169.
35. Scarpignato C, Pelosini I. Experimental and Clinical Pharmacology of Rifaximin, a Gastrointestinal Selective Antibiotic. *Digestión*. 2006;73 (Suppl 1): 13-27.
36. Bircher J, Muller J, Guggenheim P, Et al. Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy with lactulose. *Lancet*. 1966;1:890-892.
37. Als-Nielsen B, Gluud L, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2004; 328:1046-50.
38. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Nonabsorbable Disaccharides for Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2016;64:908-22
39. Bircher J, Buhner M, Franz K, et al. 1st use of lactitol in the treatment of Porto-systemic encephalopathy. *Schweiz Med Wochenschr*. 1982;112:1306-1307.
40. Levitt DG, Levitt MD. A model of blood-ammonia homeostasis based on a quantitative analysis of nitrogen metabolism in the multiple organs involved in the production, catabolism, and excretion of ammonia in humans. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018;11:193– 215
41. Fukui H. Gut Microbiome-based Therapeutics in Liver Cirrhosis: Basic Consideration for the Next Step. *J Clin Transl Hepatol* 2017;5(3):249–260.
42. Shencefalopatiaata HH, Elfert AA, Abdin AA, et al. Randomized controlled trial of polyethylene glycol versus lactulose for the treatment of overt hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(12):1476-1481.
43. Rahimi RS, Singal AG, Cuthbert JA, et al. Lactulose vs polyethylene glycol 3350-electrolyte solution for treatment of overt hepatic encephalopathy: the HELP randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174(11):1727-33.
44. Butterworth RF, Kircheis G, Hilger N, et al. Efficacy of L-Ornithine L-Aspartate for the Treatment of Hepatic Encephalopathy and Hyperammonemia in Cirrhosis:


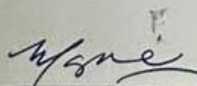

Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Exp Hepatol*. 2018;8(3):301-13

45. Butterworth RF. Beneficial effects of L-ornithine L-aspartate for prevention of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a systematic review with meta-analysis. *Metab Brain Dis*. 2019 Jul 23. doi: 10.1007/s11011-019-00463-8.
46. Varakanahalli S, Sharma BC, Srivastava S, et al. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis of liver: a double-blind randomized controlled trial of L-ornithine L-aspartate versus placebo. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(8):951-958
47. Krispin, I., Mahamid, M., Goldin, E., & Fteiha, B. (2023). Elevated lactate/albumin ratio as a novel predictor of in-hospital mortality in hospitalized cirrhotics. *Annals of Hepatology*, 28(3), 100897.
48. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144(7):1426–37 37.e1-9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.042>.
49. American Association for the Study of Liver Diseases, & European Association for the Study of the Liver. (2014). Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Journal of hepatology*, 61(3), 642-659.
50. Bajaj, J. S., Cordoba, J., Mullen, K. D., Amodio, P., Shawcross, D. L., Butterworth, R. F., & Morgan, M. Y. (2011). the design of clinical trials in hepatic encephalopathy—an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 33(7), 739-747.
51. American Association for the Study of Liver Diseases, & European Association for the Study of the Liver. (2014). Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Journal of hepatology*, 61(3), 642-659.

52. Fernández, J., Aracil, C., Solà, E., Soriano, G., Cardona, M. C., Coll, S., ... & Ginès, P. (2016). Evaluación y tratamiento del paciente cirrótico crítico. *Gastroenterología y Hepatología*, 39(9), 607-626.
53. Arroyo, V., Moreau, R., Jalan, R., Ginès, P., & Study, E. C. C. C. (2015). Acute-on-chronic liver failure: a new syndrome that will re-classify cirrhosis. *Journal of hepatology*, 62(1), S131-S143.
54. Gustot, T., Fernandez, J., Garcia, E., Morando, F., Caraceni, P., Alessandria, C., ... & Zaccherini, G. (2015). Clinical course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology*, 62(1), 243-252.
55. Gines, P., Fernández, J., Durand, F., & Saliba, F. (2012). Management of critically ill cirrhotic patients. *Journal of hepatology*, 56, S13-S24.

## Anexos

### Anexo A. Acta de aprobación del Comité de Ética en Investigación.

	<b>Comité de Ética en Investigación del Hospital General de Mexicali</b>	CEI-HGMXL-ISESALUD
Unidad Administrativa: Departamento de Enseñanza e Inv.		Área Responsable: Comité de Enseñanza e Investigación
<p>Asunto: Dictamen de Protocolo de Investigación Mexicali, Baja California, a 2 de febrero de 2024.</p>		
<p><b>DR. JOSÉ LUIS LIZÁRRAGA TOLENTINO</b> INVESTIGADOR PRINCIPAL P R E S E N T E .-</p>		
<p>Por medio de la presente, nos complace informar que el protocolo "LACTATO Y ALBÚMINA COMO FACTOR PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI", presentado ante el Comité de Ética en Investigación del Hospital General de Mexicali fue</p>		
<p><b>APROBADO</b></p>		
<p>Por lo cual se le asignó el siguiente número de Registro:</p>		
<p>02-01-HGMXL/CEI/2024-09</p>		
<p>ATENTAMENTE</p>		
<p> DRA. MARLENE VANESSA SALCIDO REYNA PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN</p> 		
<p>Calle del Hospital S/N, Centro Cívico, Mexicali, B.C. 21000 Tel. 68-65-56-11-23</p>		

## Anexo B. Formato de la Carta de Consentimiento Informado.

### DECLARACIÓN RESPONSABLE

En Mexicali, Baja California a 25 de Noviembre de 2023.

A quien corresponda

Estudio retrospectivo con revisión de historias clínicas sin consentimiento informado.

Dr. JOSE LUIS LIZARRAGA TOLENTINO, como investigador principal (IP) del proyecto/estudio titulado: "LACTATO Y ALBUMINA COMO FACTOR PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI", hace constar que:

1. Se trata de un estudio retrospectivo con revisión de historias clínicas y estudios de laboratorio.
2. El proyecto/estudio se considera de interés general.
3. Para la revisión de los datos clínicos se ha solicitado al servicio de estadística del Hospital General de Mexicali la base de datos sobre los pacientes con registro de diagnóstico de encefalopatía hepática y sus diferentes diagnósticos registrados en el sistema que cumplan las condiciones determinadas por los criterios de inclusión y exclusión, solicitando el acceso seudonimizado a la documentación clínica y laboratorios de los pacientes atendidos en el servicio de urgencias del Hospital General de Mexicali.
4. Se han limitado los datos necesarios al mínimo necesario para los objetivos del estudio.
5. Se compromete el investigador a no reidentificar a los pacientes.
6. El investigador se compromete a mantener en todo momento los principios de confidencialidad, al cumplimiento de lo establecido en la legislación vigente de protección de datos de carácter personal durante el estudio y la posible publicación de sus resultados.

Firma Investigador

## Anexo C. Formato de la hoja de recolección de datos.

### SOLICITUD DE UNA BASE DE DATOS SEUDONIMIZADA A TRAVÉS DEL SERVICIO DE ESTADÍSTICA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI

En Mexicali, Baja California a 25 de Noviembre de 2023.

#### Título del proyecto

“LACTATO Y ALBUMINA COMO FACTOR PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI”

#### Investigador principal:

DR. JOSE LUIS LIZARRAGA TOLENTINO

#### Diagnósticos de búsqueda en la base de datos según CIE-10

- G93.4 Encefalopatía (aguda)
- G31.2 Encefalopatía alcohólica
- K70.3 Cirrosis alcohólica
- K70.4 Insuficiencia hepática alcohólica (aguda) (crónica) (subaguda) (con o sin coma hepático)
- K71.1 Insuficiencia hepática debida a drogas (aguda) (crónica) (subaguda)
- K72.0 Insuficiencia hepática aguda o subaguda
- K72.1 Insuficiencia hepática crónica
- K72.9 Encefalopatía hepática
- K74.6 Cirrosis hepática
- K76.7 Insuficiencia hepatorenal
- K91.8 Insuficiencia hepática postprocedimiento

#### Fecha de inicio del estudio

01 de Enero 2023

#### Fecha de término del estudio

31 de Diciembre 2023

#### Investigadores que requieren acceso a los datos

DR. JOSE LUIS LIZARRAGA TOLENTINO