

## Hiperlactatemia y mortalidad en pacientes con Falla Hepática Aguda en Crónico

Flores-Mendoza José F., Velarde-Ruiz Velasco José A., Aldana-Ledesma Juan M., Morel-Cerda Eliana C., Díaz-Aceves Paola E., Alonzo-García Carlos J., Mercado-Jauregui Lydia A., López-Cota Grace A., Cruz-Mirana Ana L., Marfil-Garza Braulio.

### Autor para correspondencia

José Francisco Flores Mendoza. Hospital Civil Fray Antonio Alcalde de Guadalajara, Calle Coronel Calderón No. 777, Colonia El Retiro, CP 44280, Guadalajara, Jalisco. México. Teléfono. +52 33 3942 4400. Contacto al correo electrónico: [jffloresmendoza@gmail.com](mailto:jffloresmendoza@gmail.com)

**Palabras clave:** falla hepática aguda en crónica, hiperlactatemia, mortalidad, cirrosis, lactato.  
**Keywords:** acute-on-chronic liver failure, cirrhosis, hyperlactatemia, lactate, mortality.



## Hiperlactatemia y mortalidad en pacientes con Falla Hepática Aguda en Crónico

Flores-Mendoza JF<sup>a</sup>, Velarde-Ruiz Velasco JA<sup>a</sup>, Aldana-Ledesma JM<sup>a</sup>, Morel-Cerda EC<sup>a</sup>, Díaz-Aceves PE<sup>a</sup>, Alonzo-García CJ<sup>a</sup>, Mercado-Jauregui La<sup>a</sup>, López-Cota GA<sup>a</sup>, Cruz-Mirana AL<sup>a</sup>, Marfil-Garza B<sup>b</sup>

### Resumen

#### Introducción

La falla hepática aguda en crónico (ACLF, por sus siglas en inglés), es un síndrome con descompensación aguda de una enfermedad hepática crónica asociado a falla orgánica y mortalidad a corto plazo. Se han propuesto 13 definiciones para diagnosticar este síndrome. En nuestro país no existe un consenso sobre cual definición es mejor para diagnosticar esta enfermedad y qué variables de las escalas propuestas tienen una mayor asociación a mortalidad a corto plazo. Además de la falla orgánica, se deben buscar otras variables que se asocien a mortalidad en este tipo de pacientes. El objetivo de este estudio es valorar la asociación de hiperlactatemia (lactato sérico  $\geq 2$  mmol/L) y mortalidad en pacientes con ACLF.

#### Material y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de una serie de casos clínicos. Se valoraron 55 pacientes con ACLF, agrupados en aquellos con hiperlactatemia ( $n=35$ ) (lactato  $\geq 2$  mmol/L) y sin hiperlactatemia ( $n=20$ ). Se estudiaron las variables como falla orgánica; encefalopatía, coagulopatía, falla renal, falla hepática, falla circulatoria, necesidad de aminas y su asociación con mortalidad. Además, se investigó el rendimiento pronóstico de los niveles de lactato con el desenlace primario y se desarrolló un modelo clínico de predicción de éste.

#### Resultados

Los niveles de lactato  $\geq 2$  mmol/L se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad (OR 4.57, IC 95% 1.57-13.29), y esta asociación persistió posterior a realizar un análisis multivariado ajustado a puntaje de Child-Pugh, desencadenante y número de órganos con falla (OR 10.715, IC 95%, 1.343-85.489). Por último, los niveles elevados de lactato tuvieron una sensibilidad de 88.9% (IC 95% 70.8-97.6), especificidad de 60.7% (IC 95% 40.9-78.5), con un área bajo la curva de 0.75 (IC 95% 0.62-0.88) para la predicción de muerte.

#### Discusión

Existe una asociación entre la hiperlactatemia y la mortalidad en los pacientes con ACLF.

**Palabras clave:** *falla hepática aguda en crónica, hiperlactatemia, mortalidad, cirrosis, lactato.*

a. Servicio de Gastroenterología.  
Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde"

b. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

#### Autor para correspondencia

José Francisco Flores Mendoza. Hospital Civil Fray Antonio Alcalde de Guadalajara, Calle Coronel Calderón No. 777, Colonia El Retiro, CP 44280, Guadalajara, Jalisco. México. Teléfono. +52 33 3942 4400.

Contacto al correo electrónico: jffloresmendoza@gmail.com

# Hyperlactatemia and mortality in patients with acute-on-chronic liver failure

## Abstract

### Introduction.

*Acute Liver Failure (ALF) is a syndrome with an acute decompensation of a liver chronic disease associated to organic failure, and short-term mortality. (1). 13 definitions for the diagnosis of the syndrome have been proposed. (2) In México there is no consensus concerning which definition is better to diagnose the disease and the variables from the proposed scales that have a higher association to short-term mortality. Besides the organic failure, it is necessary to look for other variables associated to mortality on this type of patients. The objective of this study is to assess the association of hyperlactatemia (Serum Lactate  $\geq 2$  mmol/L) and mortality on patients with ACLF.*

### Material and Methods.

*An observational, descriptive, cross-sectional, retrospective study regarding a series of clinical cases was done. 55 patients with ACLF were assessed, grouped into two, with Hyperlactatemia ( $n=35$ ) Lactate  $\geq 2$  mmol/L) and with no Hyperlactatemia ( $n=20$ ). The variables studied were: organic failure, encephalopathy, coagulopathy, kidney failure, liver failure, circulatory failure, need for pressors, and their relation to mortality. Also, the prognosis performance was researched with the primary outcome, and a prediction clinical model was developed.*

### Results.

*The levels of lactate  $\geq 2$  mmol/L were associated to a higher risk of mortality. (RR 4.57, IC 95% 1.57-13.29). After adjusting the variables to the multivariate analysis of the Child-Pugh, triggers, and number of organic failures) this variable kept being statistically related to a higher risk of death (OR 10.715, IC 95%, 1.343-85.489). Finally, there elevated Lactate levels had a sensitivity of 88.9% (IC 95% 70.8-97.6), a specificity of 60.7% (IC 95% 40.9-78.5), with an area under the curve of 0.75 (IC 95% 0.62-0.88) for the prediction of death.*

### Discussion.

*There is an association between the hyperlactatemia and mortality on patients with ACLF.*

**Key Words:** acute-on-chronic liver failure, cirrhosis, hyperlactatemia, lactate, mortality.

## Introducción

La falla hepática aguda en crónica (ACLF) se caracteriza por ser un síndrome con descompensación aguda de enfermedad hepática crónica, asociado a falla orgánica y a mortalidad a corto plazo.<sup>1-3</sup> A nivel mundial las causas más comunes son hepatitis por alcohol y hepatitis virales crónicas.<sup>4</sup> Se han propuesto más de 13 definiciones para diagnosticar este síndrome, siendo las más usadas las propuestas por la APASL (Asian Pacific Association for the Study of the liver), EASL-CLIF (European Association for the Study of the Liver-Chronic Liver Failure Consortium), y la NACSELD (North American Consortium for the Study of End-Stage Liver Disease's) por sus siglas en inglés.

La importancia de este síndrome es su elevada mortalidad a corto plazo que llega a ser de un 50% a 90%,<sup>5</sup> permitiendo estimar la mortalidad con las escalas previamente comentadas y lograr el reto terapéutico de mejorar las condiciones generales del paciente en un lapso de una semana, tratando de revertir con las medidas terapéuticas específicas el número de fallas orgánicas, que tienen un impacto directamente con la mortalidad, independientemente del grado de falla hepática aguda en crónica o la escala con la que se valore.<sup>6</sup>

No existe un tratamiento específico para ACLF.<sup>7</sup> Además de la terapia de soporte y la corrección de las fallas orgánicas,

es necesario evaluar en qué momento se debe plantear la posibilidad de un trasplante hepático en estos pacientes. Se ha considerado aceptable que los pacientes con un puntaje MELD  $\geq 30$ , de ser posible y no tener contraindicaciones, ser sometidos a trasplante hepático (LT) de manera urgente.<sup>8</sup> Si presentan ACLF grado 1, durante los primeros 7 días, se puede monitorizar hasta cumplir 28 días, ya que la mortalidad puede llegar a ser de un 10% a un 20%, si el paciente llega a tener ACLF grado 2 o 3, dependerá de su número de fallas orgánicas y su score de ACLF, ya que los pacientes con  $\geq 4$  fallas orgánicas o  $> 64$  puntos en el EASL-CLIF score, es poco probable que sobrevivan.<sup>9</sup>

Además de la falla orgánica, existen otras variables que se relacionan directamente a la mortalidad en estos pacientes; como la hiperlactatemia (lactato sérico  $\geq 2$  mmol/L). La cual incluso se podría usar como meta terapéutica en este tipo de pacientes.<sup>10</sup> Por ello, el objetivo de este trabajo fue investigar la asociación entre hiperlactatemia y mortalidad en los pacientes con falla hepática aguda en crónica.

## Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de una serie de casos clínicos consecutivos de 200 pacientes con cirrosis descompensada, ingresados de manera consecutiva durante

los periodos de abril a diciembre del 2017 en el Hospital Civil Fray Antonio Alcalde de Guadalajara a cargo del servicio de Gastroenterología. Se utilizaron los criterios de la EASL-CLIF basados en su calculador en línea ACLF-CLIF-C, para definir falla hepática aguda en crónica. Se obtuvieron un total de 55 pacientes que cumplían criterios de ACLF. Se dividieron en dos grupos, el grupo 1) los pacientes con hiperlactatemia al ingreso (n=35), grupo 2) pacientes sin hiperlactatemia al ingreso (n=20). El desenlace primario fue mortalidad general y como desenlace secundarios mejoría de ACLF. También se analizó el rendimiento de las escalas de NACSELD y APASL, para la predicción del desenlace primario.

### Definición de variables

Se definió hiperlactatemia como la presencia de lactato sérico  $\geq 2$  mmol/L en sangre arterial, al momento del ingreso hospitalario. ACLF fue definida de acuerdo con APSL, que incluye: bilirrubinas séricas  $> 5$  mg/dl, coagulopatía INR  $> 1.5$  o TP  $< 40\%$  actividad, complicado dentro de las primeras 4 semanas con ascitis y/o encefalopatía. Así como según NACSELD: Presencia de 2 o más fallas orgánicas, falla neurológica: encefalopatía hepática grado 3 o 4. Falla renal: necesidad de terapia de sustitución renal. Falla respiratoria: Necesidad de soporte mecánico o ventilatorio y choque: PAM  $< 60$  mmHg.

Se recolectó información de cada caso como edad, sexo, duración de la estancia intrahospitalaria, etiología de la cirrosis (se dividió de manera dicotómica entre alcohólica y otras, ya que la alcohólica abarcaba el 80% de las causas, y las otras etiologías, por ejemplo, viral, NASH, autoinmune y criptogénica, representaron solamente 20% en total).

Otras variables como puntaje de Child-Pugh, clasificado como A, B o C. MELD, MELD Na, lesión renal, grado de lesión renal (I, Ia, Ib, II y III). Uso de terapia de sustitución renal, uso de aminas vasoactivas, APACHE II, número de fallas orgánicas, presencia de SIRS, plaquetas, INR, uso de ventilación mecánica, criterios de falla hepática aguda en crónica según APASL y NACSELD. Grado y puntaje de ACLF (grado 1, 2 y 3), desencadenante y/o insulto (el cual se dividió en infección y otros, debido a que las infecciones abarcaban el 50% aproximado de los desencadenantes, y junto con el alcohol abarcaban más del 80%). Presencia de hemorragia de tubo digestivo alto (variceal y no variceal), encefalopatía y grados según la escala de West Haven fueron consideradas como variables intervinientes.

### Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo entre los grupos para las variables descritas en la sección previa. Para el análisis del objetivo primario se desarrolló un modelo multivariado con una regresión logística binaria y se incluyeron las variables independientes que fueron clínicamente relevantes y que tuvieron una distribución diferente estadísticamente significativa ( $p < 0.10$ ), y posteriormente se desarrolló un modelo pronóstico y se evaluó su rendimiento pronóstico para el desenlace de mortalidad. Se tomó un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo. El análisis estadístico se

realizó con el programa Stata 12.0 (Statacorp LP, College Station, Texas, EUA).

## Resultados

### Características generales de los pacientes

Los pacientes con hiperlactatemia presentaban una mediana de 4.1 mmol/L (rango intercuartil RIQ de 2.7-6.8,  $p < 0.001$ ). La mediana de la edad fue similar en ambos grupos, en los pacientes con hiperlactatemia se encontraba en 47 años y en los que presentaban niveles de lactato normal en 51 años. El sexo masculino se encontró en un 85.7% de los pacientes con hiperlactatemia. La duración de la estancia intrahospitalaria fue similar en ambos grupos, siendo una mediana de 6 días (RIQ 3 a 9) en los pacientes con hiperlactatemia y de 5 a 1 días en los pacientes con lactato normal.

La etiología de la cirrosis se dividió de manera dicotómica, ya que prácticamente en ambos grupos, tanto en pacientes con hiperlactatemia como sin hiperlactatemia, el alcohol era la principal causa, encontrándose en el 80% y 90% respectivamente. En cuanto al puntaje de Child-Pugh se encontró una tendencia de un incremento de Child clase B en los pacientes sin hiperlactatemia, pero no hubo diferencias en la frecuencia de Child clase C ( $p=0.56$ ).

En lo que refiere a la escala MELD, se encontró una mediana de 31 (RIQ 25-37), para los pacientes con hiperlactatemia y los pacientes sin hiperlactatemia fue de 30 (RIQ 29-34) ( $p=0.77$ ). Tampoco se observaron cambios significativos en el MELD Na. La lesión renal aguda se presentó en un 77% de los pacientes con hiperlactatemia, y en 70% de los pacientes que cursaron con lactato normal ( $p=0.56$ ). En cuanto al subtipo de lesión renal aguda, el más común en los pacientes con hiperlactatemia fue el grado Ib (44.4%), seguido del 2 (29.6%), en pacientes que se presentaron con niveles de lactato normal, la mayoría se encontraba en grado 3 (42.9%), seguido del grado Ib (35.7%) ( $p=0.32$ ).

La terapia renal sustitutiva se utilizó en 21.4% de los pacientes con lactato normal, y no hubo pacientes con terapia renal sustitutiva en el grupo de hiperlactatemia ( $p=0.01$ ). El uso de aminas se encontró en 48.6% de los pacientes con hiperlactatemia, mientras, fueron requeridas en 10% de los pacientes con lactato normal ( $p=0.004$ ).

La escala de APACHE II presentaba una mediana de 20 puntos (RIQ 14-23) en los pacientes con hiperlactatemia, y 13 puntos (RIQ 9-20) en los pacientes con niveles de lactato normal ( $p=0.02$ ). La falla orgánica se presentó en 40% de los pacientes con lactato normal, de los cuales, presentaron únicamente 1 falla orgánica en el 30% de ese mismo grupo, únicamente con 5% con dos fallas orgánicas y otro 5% 4 fallas. Por otro lado, en los pacientes con hiperlactatemia, sólo se presentó falla orgánica en el 69.6% de los pacientes, de los cuales, 25.7% tuvo solo 1 falla orgánica, 25.7% 2 fallas orgánicas y 17.1% 3 fallas orgánicas ( $p=0.03$ ). La presencia de SIRS, se observó en un 94.3% de los pacientes con hiperlactatemia, y en 95% de los pacientes sin hiperlactatemia ( $p=0.91$ ).

La mediana de plaquetas fue 128,000 (RIQ 72 mil - 179 mil)

Tabla 1. Características generales

	Lactato elevado n=35	Lactato normal n=20	p
Lactato (mmol/L)	4.1 (2.7-6.8)	1.5 (1.4-1.7)	<0.001
Edad (años)	47 (41-57)	51 (43-62)	0.34
Hombre	30 (85.7)	18 (90)	0.65
Duración de EIH (días)	6 (3-9)	6 (5-1)	0.52
Muerte	24 (68.6)	3 (15)	0.001
Etiología alcohólica	28 (80)	18 (90)	0.33
Puntaje Child-Pugh	12 (11-13)	12 (11-13)	0.09
Clasificación Child-Pugh			
B	2 (5.7)	2 (10)	
C	33 (94.3)	18 (90)	0.56
MELD	31 (25-37)	30 (29-34)	0.77
MELD sodio	32 (29-38)	33 (29-34)	0.65
LRA	27 (77.1)	14 (70)	0.56
Grado de LRA			
1a	2 (7.4)	0 (0)	
1b	12 (44.4)	5 (35.7)	0.32
2	8 (29.6)	3 (21.4)	
3	5 (18.5)	6 (42.9)	
Terapia de soporte renal	0 (0)	3 (21.4)	0.01
Uso de albúmina	15 (55.6)	9 (64.3)	0.59
Uso de aminos	17 (48.6)	2 (10)	0.004
APACHE II (puntos)	20 (14-23)	13 (9-20)	0.02
No falla orgánica	11 (31.4)	12 (60)	0.03

Valores presentados en mediana (RIQ) y frecuencia (%).

Abreviaturas: LRA, lesión renal aguda; EIH, estancia intrahospitalaria.

en pacientes con hiperlactatemia, y en los pacientes con lactato normal la mediana fue 185,000 PLT (RIQ 139 mil -241 mil) ( $p=0.005$ ). En cuanto a los tiempos de coagulación, el INR, presentó una tendencia a estar más prolongado en los pacientes con hiperlactatemia, con una mediana de 2.15 (RIQ 1.73-2.60), mientras que, en los pacientes con lactato normal,

la mediana fue de 1.85 (RIQ 1.57-1.95) ( $p=0.06$ ).

Un dato relevante, fue la presencia de los desencadenantes del insulto, ya que la infección como desencadenante se encontró en un 51.4% de los pacientes con hiperlactatemia y únicamente en un 10% de los pacientes con lactato normal ( $p=0.001$ ). En cuanto a la presencia de HTDA, se observó una tendencia en los pacientes con hiperlactatemia, con un 42.9% contra un 20% en los pacientes con niveles normales de lactato ( $p=0.09$ ). La HTDA variceal se presentó en 53.3% de los pacientes con hiperlactatemia y en el 75% de los pacientes con niveles normales de lactato ( $p=0.60$ ).

En la encefalopatía hepática también hubo una tendencia en los pacientes con hiperlactatemia, ya que se presentó en el 82.9% de los pacientes con hiperlactatemia, contra un 60% de los pacientes que presentaron niveles normales de lactato ( $p=0.06$ ).

En cuanto a la escala APASL, no hubo un cambio estadísticamente significativo, se encontró en el 71.4% de los pacientes con hiperlactatemia y en el 60.4% de los pacientes sin hiperlactatemia ( $p=0.38$ ). Sin embargo, la escala NACSELD, se encontró en un 37.1% de los pacientes con hiperlactatemia, mientras que en los pacientes con lactato normal en un 15% ( $p=0.08$ ), notando una tendencia en este grupo. El puntaje de ACLF según la EASL-CLIF se mantuvo con una mediana de 53 y 50 puntos, respectivamente para los pacientes con hiperlactatemia y con lactato normal ( $p=0.43$ ). Pero, el grado más avanzado lo encontramos en los pacientes con hiperlactatemia en un 37.1% comparado con un 10% en los pacientes sin hiperlactatemia ( $p=0.06$ ). Observando una tendencia.

Tabla 2. Causas de defunción

	Total n=27	Lactato elevado n=24	Lactato normal n=3
Choque séptico	19 (70.4)	18 (75)	1 (33.3)
Neumonía	9 (47.4)	8 (44.4)	1 (100)
IVU	3 (15.8)	3 (16.7)	0 (0)
PBE	2 (10.5)	2 (11.1)	0 (0)
Mixto	5 (26.3)	5 (27.8)	0 (0)
Choque hipovolémico	3 (11.1)	3 (12.5)	0 (0)
Falla hepática	2 (7.4)	1 (4.2)	1 (33.3)
Falla renal	2 (7.4)	1 (4.2)	1 (33.3)
Falla pulmonar	1 (3.7)	1 (4.2)	0 (0)

Se presentan las causas de defunción de los 27 pacientes que fallecieron durante el estudio. No hubo diferencias significativas entre las causas y la presencia de lactato elevado.

Valores presentados en frecuencia (%).

Abreviaturas: IVU, infección de vías urinarias; PBE, peritonitis bacteriana espontánea.



Tabla 3. Factores asociados con mortalidad

	Muerto n=27	Vivo n=28	p
Lactato (mmol/L)	4.5 (2.7-7)	1.8 (1.5-2.4)	<0.001
Edad (años)	50 (44-58)	48 (42-62)	0.90
Hombre	23 (85.2)	25 (89.3)	0.65
Duración de EIH (días)	7 (3-15)	6 (5-9)	0.81
Etiología alcohólica	21 (77.8)	25 (89.3)	0.25
Puntaje Child-Pugh	12 (11-13)	12 (11-13)	0.05
Clasificación Child-Pugh			
B (7-9 puntos)	1 (3.7)	3 (10.7)	
C (>9 puntos)	26 (96.3)	25 (89.3)	0.32
MELD	29 (24-37)	31 (30-37)	0.34
MELD sodio	31 (28-38)	33 (30-37)	0.77
LRA	19 (70.4)	22 (78.6)	0.48
Grado de LRA			
1a	1 (5.3)	1 (4.5)	
1b	7 (36.8)	10 (45.5)	0.92
2	5 (26.3)	6 (27.3)	
3	6 (31.6)	5 (22.7)	
Terapia de soporte renal	2 (10.5)	1 (4.5)	0.46
Uso de albúmina	13 (68.4)	11 (50)	0.23
Uso de aminos	16 (59.3)	3 (10.7)	<0.001
APACHE II (puntos)	19 (14-23)	18 (11-20)	0.14
No falla orgánica	4 (14.8)	19 (67.9)	<0.001

Valores presentados en mediana (RIQ) y frecuencia (%).  
Abreviaturas: LRA, lesión renal aguda; EIH, estancia intrahospitalaria.

### Desenlace primario

Las defunciones se presentaron en un 68.6% en los pacientes con hiperlactatemia, mientras que, en los pacientes con lactato normal, se presentaron en un 15%, ( $p=0.001$ ).

En cuanto a las causas de defunción, en primer lugar, se encuentra el choque séptico, en ambos grupos representó la causa más común. La neumonía fue la causa más común de las infecciones, presentándose en un 47.4% de toda la población, seguida de las infecciones mixtas 26.3%,

infecciones de vías urinarias 15.8% y finalmente peritonitis bacteriana espontánea 10.5%. En el grupo con niveles de lactato normales, no se identificaron infecciones de vías urinarias ni peritonitis bacteriana espontánea. La segunda causa de defunción en ambos grupos fue el choque hipovolémico 11.1% (Tabla 2).

### Factores de riesgo para mortalidad

En los resultados relevantes, generales sobre mortalidad, tenemos que en los pacientes que fallecieron, los niveles medianos de lactato fueron 4.5 mmol/L (RIQ 2.7-7) mientras que, en los que no fallecieron fue de 1.8 mmol/L (RIQ 1.5-2.4) ( $p=0.001$ ). Otros factores identificados asociados con la mortalidad fue el requerimiento de aminos vasoactivas ( $p<0.001$ ), un mayor número de fallas orgánicas ( $p<0.001$ ), el cumplir con la escala NACSELD ( $p<0.001$ ), que la causa de ACLF fuese infección ( $p=0.001$ ), y grados elevados de encefalopatía ( $p=0.02$ ) (Tabla 3).

### Lactato y escalas de ACLF como predictores de muerte

En el análisis univariado, los niveles de lactato al ingreso  $>2$  mmol/L se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad (OR 4.57, IC 95% 1.57-13.29), con una sensibilidad de 88.9% (IC 95% 70.8-97.6), especificidad de 60.7% (IC 95% 40.9-78.5), con un área bajo la curva de 0.75 (IC 95% de 0.62-0.88) la cual se muestra en la figura 1.

Al ajustar para diferentes variables en el análisis multivariado (puntaje Child-Pugh, desencadenante y número de fallas orgánicas) esta variable se mantuvo estadísticamente relacionada con un mayor riesgo de muerte (OR 10.715, IC 95% 1.343-85.489), aunque el intervalo de confianza tan amplio disminuye el impacto de este hallazgo.

Interesantemente, la clasificación NACSELD también resultó ser una herramienta útil para predecir mortalidad en nuestra población en un análisis univariado (OR 3.07, IC 95% 1.87-4.96). El análisis de rendimiento diagnóstico arrojó una sensibilidad de 55.6% (IC 95% 35.3-74.5), especificidad de 96.4% (IC 95% 81.6-99.9%), y con un área bajo la curva de 0.76 (IC 95% 0.63-0.89) la cual se muestra en la figura 1. Al ajustar para diferentes variables en el análisis multivariado (etiología, lactato elevado, puntaje Child-Pugh y desencadenante) esta variable se mantuvo estadísticamente relacionada con un mayor riesgo de muerte (OR 78.5, IC 95% 4.38-1407.06), aunque nuevamente, el intervalo de confianza tan amplio disminuye el impacto de este hallazgo.

### Modelo multivariante de predicción de muerte

Para el modelo multivariante se desarrolló una regresión logística ajustada a lactato elevado  $\geq 2$  mmol/L, desencadenante (1=infección, 0=otras), puntaje de Child-Pugh (escala 5-15), número de fallas orgánicas (escala 0-4). Los resultados del análisis se muestran en la tabla 4.

Este modelo mostró una asociación independiente entre un valor  $\geq 2$  mmol/L de lactato, así como un mayor número de fallas orgánicas y un aumento en el riesgo de muerte.

Al realizar un análisis ROC este modelo mostró un área bajo la curva (estadístico C) de 0.87 (IC 95% 0.77-0.97) que se muestra en la figura 3, con una sensibilidad de 88.5% (IC 95%,

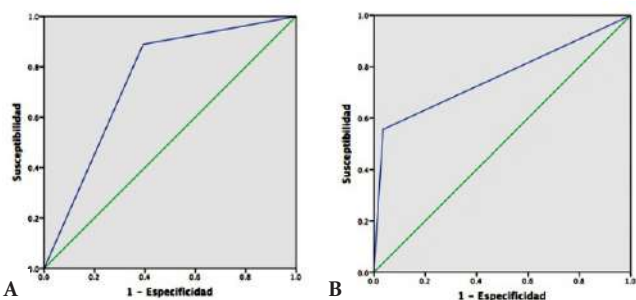


Figura 1. Curvas ROC del rendimiento pronóstico del lactato (A) y puntaje NACSELD (B) para mortalidad.

69.9-97.5) y una especificidad de 86.2% (IC 95% 68.3-96.1). Este modelo se escogió, ya que al definir las variables mencionadas previamente se aumentaba la sensibilidad, aunque se disminuía discretamente la especificidad si lo comparamos con un modelo realizado con 5 variables (añadiendo etiología de la cirrosis), mostraba al realizar un análisis ROC una sensibilidad de 85.2% (IC 95%, 66.3-95.8) y una especificidad de 89.3% (IC 95% 71.2-97.7). Ambos modelos tienen la desventaja de presentar un IC muy amplio, disminuyendo el impacto estadístico.

### Discusión

La hiperlactatemia se encuentra relacionada con la mortalidad en los pacientes con falla hepática aguda en crónico, con una adecuada sensibilidad, pero con poca especificidad. Utilizando el método de regresión logística de

**Tabla 4.** Modelo multivariado para muerte

	Coefficiente	OR (IC 95%)
Lactato >2 mmol/L	2.37	10.7 (1.34-85.49)
Desencadenante (infección)	-0.18	0.8 (0.10-6.75)
Child-Pugh	0.36	1.4 (0.80-2.56)
Número de fallas orgánicas	1.84	6.3 (1.79-22.26)

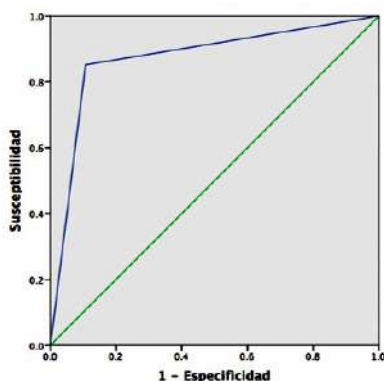


Figura 3. Curva ROC para rendimiento pronóstico de modelo multivariante en la predicción de muerte

análisis multivariado de 4 variables, utilizando lactato, desencadenante, escala de Child-Pugh y número de fallas orgánicas, podemos encontrar un método con una sensibilidad y especificidad aceptable, mejor que cuando usamos la hiperlactatemia de manera aislada. Probablemente la hiperlactatemia y la falla orgánica, sean los principales factores asociados con mortalidad en los pacientes con ACLF y se deberá valorar el impacto de la terapia dirigida a mejorar estas dos condiciones en la sobrevida de éstos pacientes.

Claramente se encuentra una correlación con el número de fallas orgánicas y la mortalidad, como ha sido comentado anteriormente en las bases de datos de los estudios CANONIC<sup>11</sup>. Y se han sentado las bases para definir claramente que el ACLF es un estado diferente del de la cirrosis descompensada.

Es interesante comparar los resultados encontrados en este estudio, contra los estudios que sentaron las bases del ACLF, como el CANONIC, ya que ellos encontraron que la mortalidad en los pacientes con ACLF y únicamente falla hepática, (o cualquier otra falla orgánica que no fuera renal), tenían un riesgo bajo de muerte, a menos que se descompensaran de la función renal durante esa hospitalización o se añadiera cualquier grado de encefalopatía hepática leve o moderada. La población estudiada, se diferenciaba por ser personas de menor edad, predominantemente cirrosis por alcohol con desencadenantes por infecciones y/o alcoholismo activo, similares a los rasgos encontrados en nuestra población de estudio. La gran diferencia con estos primeros estudios en cuanto a la mortalidad, fue que la causa de muerte más frecuente fue falla orgánica múltiple con o sin choque séptico y/o hipovolémico, sin embargo al compararlo con nuestra población estudiada, el choque séptico e hipovolémico, abarcan más de 80% de las causas de defunción, siendo la infección el alcohol, responsables del más del 90% de las causas de insultos, que llevaron a la defunción en estos pacientes, con una notable diferencia de lo encontrado en éstos estudios previos, donde notaban que hasta el 43% de los pacientes con ACLF, no se identificaba el agente agresor de la descompensación aguda.<sup>11</sup>

Dentro de las limitaciones más importantes de este estudio, es su pequeño número de pacientes, además de que los pacientes con lactato elevado presentaban además mayor número de marcadores de severidad, por lo que no sorprende que un mayor lactato inicial se asocie directamente con mayor riesgo de muerte.

Por otro lado, demostramos que la adición de lactato a los modelos de predicción convencional de muerte mejora el rendimiento diagnóstico y puede ofrecer al clínico información importante respecto al pronóstico del paciente. Por último, si bien logramos demostrar una asociación lineal entre el incremento de niveles de lactato al ingreso en pacientes con ACLF y muerte, no podemos establecer causalidad, ni si estrategias terapéuticas destinadas a disminuir la concentración de lactato o aumentar su depuración modifiquen a la mortalidad.

### Conclusión

Los niveles séricos de lactato  $>2$  mmol/L al ingreso hospitalario en pacientes con ACLF se asocia con un incremento en el riesgo de muerte. Y la adición de los niveles de lactato con el desencadenante, grado de Child, y el número de fallas orgánicas, tiene un mejor rendimiento para pronosticar un desenlace desfavorable en esta población.

Es necesario realizar estudios prospectivos, donde se valore

el empleo de terapias dirigidas en estos pacientes, sobre todo el cuidado de utilizar esteroides, en pacientes con ACLF donde se sospeche que el insulto precipitante fue el alcohol, ya que el choque séptico, permanece como la principal causa de defunción y su uso, sin una búsqueda exhaustiva de las etiologías infecciosas, podrían acelerar el mal pronóstico de esta entidad.

### Referencias bibliográficas

1. Ruben Hernaez, Elsa Sola, Richard Moreau PG. acute on chronic liver failure: an update. *Gut* [Internet]. 2016;1(01-13):1-28.
2. Wlodzimirow KA, Eslami S, Abu-hanna A, Nieuwoudt M. A systematic review on prognostic indicators of acute on chronic liver failure and their predictive value for mortality. 2013;40-52.
3. Jalan R, Gines P, Olson JC, Mookerjee RP, Moreau R, Garcia-tSao G, et al. Review Acute-on chronic liver failure. [Internet]. 2012;57(6):1336-48. *J Hepatol*
4. Kumar S, Chandan S, Kedarisetty K, Abbas Z, Amarapurkar D. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. 2014;453-71.
5. Li H, Chen L, Zhang N, Li S, Zeng B. Characteristics, Diagnosis and Prognosis of Acute-on-Chronic Liver Failure in Cirrhosis Associated to Hepatitis B. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2016;(December 2015):1-14.
6. Leary JGO, Reddy KR, Garcia-tSao G, Biggins SW, Wong F, Fallon MB, et al. Predicts 30-Day Survival in Hospitalized Patients with Cirrhosis. 2018;67(6):2367-74.
7. Durand F, Nadim MK. Management of Acute-on-Chronic Liver Failure. 2016; *Semin Liver Dis* 2016;36: 141-152.
8. Chi A, Chan Y, Tat S. Criteria for liver transplantation in ACLF and outcome. *Hepatol Int* [Internet]. 2015;355-9.
9. Choudhury A, Jindal A, Maiwall R, Sharma MK, Sharma BC, Pamecha V, et al. Liver failure determines the outcome in patients of acute-on-chronic liver failure ( ACLF ): comparison of APASL ACLF research consortium ( AARC ) and CLIF-SOFA models. *Hepatol Int*. 2017;11(5):461-71.
10. Scheiner B, Lindner G, Reiberger T, Schneeweiss B, Trauner M, Zauner C, et al. Review Acid-base disorders in liver disease. *J Hepatol* [Internet]. 2017;67(5):1062-73.
11. 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. *YGAST* [Internet]. 2013;144(7):1426-1437.e9. n et al.