



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

POSGRADO DE GASTROENTEROLOGÍA Y ENDOSCOPIA

ANÁLISIS DE LAS ETIOLOGÍAS, COMPLICACIONES, MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA Y SOBREVIVENCIA EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA INGRESADOS EN LOS SERVICIOS DE GASTROENTEROLOGÍA DE DOS HOSPITALES DE TERCER NIVEL DE LA CIUDAD DE QUITO DESDE ENERO 2012 A DICIEMBRE 2017.”

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

PAULETTE GERMANIA SÁNCHEZ GÓMEZ

EDWIN GABRIEL SIGÜENCIA SIGÜENZA

Director de Tesis: Dra. Carla Ríos

Asesor Metodológico: Carlos Carrera M.Sc.

Quito 2018

Agradecimientos

A nuestras familias por su apoyo constante durante todo el posgrado.

A nuestra directora, la Doctora Carla Ríos, por su interés y su tiempo para esta investigación.

A nuestro asesor metodológico, Carlos Carrera M.Sc., por facilitar la realización de este proyecto.

A la Doctora Cristina Garcés por sus importantes sugerencias.

A nuestros profesores y tutores de las instituciones en las que hemos rotado por compartir desinteresadamente sus conocimientos.

Dedicatoria

A mis padres por enseñarme con amor y paciencia a luchar por todos los logros propuestos, todo se lo debo a ustedes.

A mi hermano por su ayuda constante y ser mi ejemplo.

A mi abuelita por haber compartido conmigo todos mis logros mientras estuvo a mi lado y porque sé que este no hubiese sido la excepción.

A mis amigos por formar parte de este camino y por su cariño sincero.

Paulette

A mi hijo por darme amor, ser mi motor en los momentos más difíciles y no permitir que me rinda.

A mi abuelo que desde el cielo guía mis pasos.

A mi familia por todo el cariño y apoyo, todo lo que soy se lo debo a ustedes.

A mi compañeros y amigos del posgrado por las alegrías y tristezas compartidas, hicieron esta experiencia más llevadera.

Gabriel

Contenido

Contenido	iv
Lista de tablas	viii
Lista de Figuras	ix
Resumen	x
Abstract	xi
Capítulo 1 Introducción	1
Capítulo 2 Marco Teórico	5
2.1 Concepto	5
2.2 Epidemiología	5
2.3 Fisiopatología	6
2.4 Etiología	7
2.4.1 Cirrosis por alcohol.....	7
2.4.2 Hepatitis C.	7
2.4.3 Hepatitis B.	8
2.4.4 La enfermedad por hígado graso no alcohólico.....	10
2.4.5 Enfermedades autoinmunes.	10
2.4.5.1 Hepatitis autoinmune.	11
2.4.5.2 Colangitis esclerosante primaria (CEP).....	11
2.4.5.3 Cirrosis Biliar Primaria.	12
2.4.6 Cirrosis criptogénica.....	12
2.4.7 Otras causas.	13
2.5 Diagnóstico	13
2.5.1 Anamnesis y Examen físico.....	13
2.5.2 Laboratorio.....	15
2.5.3 Imagen.	17
2.5.3.1 Ecografía abdominal con doppler.	17
2.5.3.2 Elastografía hepática.....	17
2.5.3.3 Tomografía y resonancia magnética.	18
2.5.3.4 Biopsia Hepática.....	18
2.6 Complicaciones	18

2.6.1 Ascitis.	18
2.6.1.1 Concepto.	18
2.6.1.2 Epidemiología.	19
2.6.1.3 Fisiopatología.	19
2.6.1.4 Diagnóstico.	20
2.6.1.5 Clasificación.	20
2.6.1.6 Tratamiento de la ascitis.	21
2.6.1.6.1 Tratamiento de la ascitis no complicada.	21
2.6.1.6.2 Ascitis refractaria.	23
2.6.2 Peritonitis Bacteriana Espontánea.	23
2.6.2.1 Concepto.	23
2.6.2.2 Epidemiología.	24
2.6.2.3 Fisiopatología.	24
2.6.2.4 Diagnóstico.	25
2.6.2.5 Tratamiento.	25
2.6.2.6 Profilaxis.	26
2.6.3 Síndrome hepatorenal.	27
2.6.3.1 Concepto.	27
2.6.3.2 Epidemiología.	27
2.6.3.3 Fisiopatología.	27
2.6.3.4 Cuadro clínico.	28
2.6.3.5 Clasificación.	29
2.6.3.6 Diagnóstico.	29
2.6.3.7 Tratamiento.	30
2.6.4 Encefalopatía hepática.	31
2.6.4.1 Concepto.	31
2.6.4.2 Epidemiología.	32
2.6.4.3 Fisiopatología.	32
2.6.4.4 Clínica.	33
2.6.4.5 Clasificación.	34
2.6.4.6 Tratamiento.	35
2.6.5 Hepatocarcinoma.	36

2.6.5.1 Epidemiología.....	36
2.6.5.2 Fisiopatología.....	36
2.6.5.3 Clínica.....	37
2.6.5.4 Diagnóstico.....	38
2.6.5.5 Estadiaje.....	39
2.6.5.6 Tratamiento.....	41
2.6.6 Sangrado variceal.....	43
2.6.6.1 Concepto.....	43
2.6.6.2 Epidemiología.....	43
2.6.6.3 Fisiopatología.....	44
2.6.6.4 Clínica.....	45
2.6.6.5 Diagnóstico.....	45
2.6.6.6 Prevención.....	46
2.6.6.7 Tratamiento.....	46
2.7 Escalas pronósticas.....	47
2.7.1 Clasificación de Child – Pugh.....	47
2.7.2 Modelo para enfermedad hepática en estadio terminal.....	48
Capítulo 3 Métodos.....	51
3.1 Universo y muestra.....	51
3.2 Tipo de estudio.....	51
3.3 Criterios de selección.....	51
3.3.1 Criterios de inclusión.....	51
3.3.2 Criterios de exclusión.....	51
3.4 Procedimiento de recolección de información.....	52
3.5 Análisis de datos.....	52
3.6 Aspectos bioéticos.....	53
Capítulo 4 Resultados.....	54
4.1 Características generales del grupo de estudio.....	54
4.2 Etiología de la cirrosis.....	54
4.3 Complicaciones de la Cirrosis.....	55
4.4 Mortalidad y Sobrevida.....	59
4.5 Asociación de variables.....	62

4.5.1 Asociación entre estado funcional y MELD con las complicaciones. .	62
4.5.2 Asociación entre estado funcional y MELD con etiologías.	63
4.5.3 Asociación entre etiologías y estado funcional con sobrevida.....	65
4.5.4 Asociación entre etiologías y mortalidad intrahospitalaria.	65
Capítulo 5 Discusión	67
Capítulo 6 Conclusiones y Recomendaciones	77
6.1 Conclusiones	77
6.2 Recomendaciones	79
Bibliografía	80
Anexo 1 Formularios de recolección de información elaborados en Microsoft Access 2016	100

Lista de tablas

Tabla 1	Clasificación de Child Pugh	47
Tabla 2	Pacientes cirróticos hospitalizados de enero 2012 a diciembre 2017 según sexo	53
Tabla 3	Escolaridad en pacientes cirróticos hospitalizados de enero 2012 a diciembre 2017	54
Tabla 4	Causa de primer ingreso de pacientes cirróticos hospitalizados de enero 2012 a diciembre 2017	55
Tabla 5	Complicaciones de la cirrosis hepática durante el primer ingreso en pacientes hospitalizados de enero 2012 a diciembre 2017	55
Tabla 6	Estadísticos descriptivos de pacientes cirróticos ingresados en dos hospitales de Quito de enero 2012 a diciembre 2017	57
Tabla 7	Mortalidad de pacientes cirróticos ingresados en dos hospitales de Quito de enero 2012 a diciembre 2017.....	59
Tabla 8	Mortalidad en pacientes cirróticos de dos hospitales de Quito según sexo .	59
Tabla 9	Principales causas de muerte intrahospitalaria en pacientes cirróticos en dos hospitales de Quito.....	60
Tabla 10	Valores de significancia para la prueba de Chi cuadrado para el estado funcional con las complicaciones y con sexo de los pacientes cirróticos hospitalizados de enero 2012 a diciembre 2017.....	61
Tabla 11	Significancia para la prueba de T de student de MELD con las complicaciones de pacientes cirróticos hospitalizados de enero 2012 a diciembre 2017	62
Tabla 12	Regresión logística multinomial para el estado funcional con las etiologías de pacientes cirróticos hospitalizados de enero 2012 a diciembre 2017	63
Tabla 13	Valores de significancia para la prueba de T de student de las etiologías con el MELD de pacientes cirróticos hospitalizados de enero 2012 a diciembre 2017	63
Tabla 14	Valores de significancia para la prueba de T de student para las etiologías con el tiempo de sobrevida de pacientes cirróticos hospitalizados de enero 2012 a diciembre 2017	64
Tabla 15	Valores de significancia para la prueba de Chi cuadrado de las etiologías con la mortalidad intrahospitalaria de pacientes cirróticos de enero 2012 a diciembre 2017	65

Lista de Figuras

Figura 1. Estadiaje y tratamiento del hepatocarcinoma en pacientes cirróticos	40
Figura 2: Etiología de la cirrosis en los pacientes hospitalizados de enero 2012 a diciembre 2017	54
Figura 3: Grados de ascitis en el primer ingreso de pacientes cirróticos hospitalizados de enero 2012 a diciembre 2017.....	56
Figura 4: Grado de Encefalopatía durante el primer ingreso de enero 2012 a diciembre 2017.	56
Figura 5: Estado funcional de la cirrosis hepática durante al primer ingreso de enero 2012 a diciembre 2017.....	57
Figura 6: Grados de várices en pacientes sin y con sangrado digestivo en pacientes hospitalizados de enero 2012 a diciembre 2017	58
Figura 7: Estado funcional al fallecer mediante escala de Child Pugh de pacientes cirróticos hospitalizados en dos hospitales de Quito	60

Resumen

Objetivo: Analizar las etiologías, complicaciones, tiempo de sobrevida y causas de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con cirrosis hepática en el servicio de gastroenterología del Hospital Carlos Andrade Marín y Hospital de Especialidades FF.AA. No 1, desde el 1 de enero de 2012 hasta el 31 diciembre de 2017.

Método: Estudio analítico de 389 pacientes con cirrosis hepática. Se recogieron los datos de historia clínica, laboratorio, escalas pronósticas y de mortalidad. Se utilizó Chi cuadrado, ANOVA de una vía o t de student para variables independientes y regresión logística multinomial según las variables analizadas.

Resultados: La principal etiología de cirrosis fue la alcohólica en 33%. El 56% de pacientes tuvo ascitis. La media de MELD al ingreso fue de 15 y al fallecer de 20. El 48% tuvo Child B al ingreso y el 69% Child C al fallecer. Se registraron 169 muertes, 52% en el primer ingreso. La mortalidad intrahospitalaria fue de 31%. La principal causa de muerte no fue una complicación directa de la cirrosis. Tener peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y síndrome hepatorenal (SHR), causa cambios en el estado funcional. La ascitis, PBE, SHR, encefalopatía y sangrado variceal causan cambios en el MELD. Ninguna etiología influyó sobre el tiempo de sobrevida pero la EHNA se asoció con aumento de la mortalidad intrahospitalaria.

Conclusiones: La complicación más frecuente en el primer ingreso fue ascitis. La mortalidad intrahospitalaria fue de un tercio de pacientes y de estos 50% falleció durante el primer ingreso. Ninguna etiología influye en el tiempo de sobrevida, pero la EHNA si en cambios en el estado funcional y en el MELD. La presencia de PBE y de SHR influyen en cambios en el estado funcional y MELD.

Palabras Claves: Cirrosis hepática, mortalidad, complicaciones, etiología.

Abstract

Objective: To analyze etiologies, complications, survival time and causes of in-hospital mortality in patients with liver cirrhosis admitted to the gastroenterology unit at Hospital Carlos Andrade Marín and Hospital de Especialidades FF.AA. No 1 from January the first 2012 to December 31st 2017.

Methodology: Analytic study of 389 patients with cirrhosis. We obtained the data of patients history, laboratory test and prognostic scales from the medical charts. We used the chi-square test, one way ANOVA, student's t-test and multinomial logistic regression depending on the variables used in the investigation.

Results: The leading cause of cirrhosis was alcohol consumption in 33%. 56% of patients had ascites. The average MELD value at admission was 15 and at death 20. 48% of patients had Child B at admission and 69% had Child C at death. 169 deaths were recorded, 52% at first admission. In-hospital mortality was 31%. The main death cause was not a direct cirrhosis complication. Having spontaneous bacterial peritonitis (SBP) and hepatorenal syndrome (HRS) causes changes in Child Pugh score. Ascites, SBP, HRS, encephalopathy and variceal bleeding cause changes in MELD. The etiologies did not have any influence in survival time. Nonalcoholic steatohepatitis was associated with increased in-hospital mortality.

Conclusions: The most common complication at first admission was ascites. The in-hospital mortality was one third of all patients admitted, 50% of them died at first admission. Etiologies did not influence in survival time. NASH was responsible for changes in Child and MELD scores. SBP and HRS caused changes in Child and MELD scores.

Key Words: liver cirrhosis, in-hospital mortality, complications, etiology.

Capítulo 1

Introducción

La cirrosis hepática es una enfermedad crónica que se caracteriza por la presencia de fibrosis y nódulos de regeneración en el hígado cuyas consecuencias son el desarrollo de hipertensión portal e insuficiencia hepática (Feldman, Friedman, & Brandt, 2015).

La cirrosis surge de una amplia variedad de enfermedades crónicas, que progresa lentamente después de años o décadas. Puede surgir como consecuencia de un proceso exógeno tóxico, infeccioso, autoinmune, vascular, por depósito o un error innato del metabolismo. Los pacientes son diagnosticados fundamentalmente al identificarse alteraciones de la anatomía y función hepática mediante el examen clínico, bioquímico, imagenológico y/o histológico (Wiegand & Berg, 2013).

Esta enfermedad constituye un problema a nivel mundial y no está aislada de otras patologías crónicas como la obesidad, la diabetes y las cardiopatías. Afecta a todas las etnias, edades, sexo y siendo causa de un elevado índice de consultas médicas, ingresos hospitalarios, gastos en salud y morbi-mortalidad.

La cirrosis hepática es un problema de salud pública. Suele presentarse asociado con enfermedades infecciosas transmisibles como hepatitis virales, consumo de alcohol, síndrome metabólico, procesos autoinmunes, enfermedades de depósito, tóxicos y medicamentos. Se conoce que hasta el 40% de los pacientes permanecen asintomáticos por largos períodos; sin embargo, una vez que las complicaciones se desarrollan inicia un deterioro progresivo cuyo desenlace es la muerte si el paciente no es sometido al único tratamiento definitivo que es el trasplante hepático. Muchos

pacientes mueren de la enfermedad en su quinta o sexta década de vida (Bolaños, 2009; Poordad, 2015; Tsochatzis, Bosch, & Burroughs, 2014; Wolf, 2017b).

La cirrosis ocasiona elevados gastos en la economía de la salud. Contamos con datos de Estados Unidos que indican que esta patología es responsable de 150,000 hospitalizaciones por año y ocasiona un costo anual de 4 mil millones de dólares. En Europa se invierte 664,77 euros por paciente cada mes a causa de esta enfermedad. En Latinoamérica, existen datos publicados en México, en donde se estima que los gastos van a variar según el estado funcional, así pacientes con cirrosis Child Pugh A supondrán un gasto de 730 dólares anuales y con Child Pugh C 5.000 dólares anuales. No se dispone de información publicada de nuestro país (Puig, 2012; Rodríguez, Said, & Trinidad, 2008).

La cirrosis es la decimocuarta causa de muerte más común en adultos en todo el mundo, la cuarta en Europa y la novena en los Estados Unidos. Provoca 1,3 millones de muertes al año en todo el mundo. En México y Chile, ocupa el quinto y en Perú el séptimo lugar como causa de muerte general (Alonso, Garmendia, De Aguirre, & Searle, 2010; Moscol, 2003; Rodríguez et al., 2008).

En el Ecuador, según datos del INEC del año 2017, la cirrosis y otras enfermedades del hígado constituyen la séptima causa de muerte, con una tasa de mortalidad de 14.1 por cada 100.000 habitantes (Instituto Nacional de Estadística y Censos, 2018).

Las principales etiologías de la cirrosis en los países más desarrollados son la infección por el virus de la hepatitis C, el abuso del alcohol y la esteatohepatitis no alcohólica. En nuestro país en un estudio realizado en el hospital Carlos Andrade Marín durante los años 1989 a 2003 se encontró como etiología al alcohol en un 48,3%;

causas sin determinar en 44,1%; viral en 2,8% y otras en 4,6%. En el hospital Eugenio Espejo de Quito un análisis del año 2008 al 2011 reportó que las principales etiologías fueron el alcohol (52.9%), otras causas (10.8%), hepatitis autoinmune (8.9%), virus de la hepatitis B (8.3%) y virus de la hepatitis C (2,5%) (Abarca et al., 2006; Poordad, 2015; Tsochatzis et al., 2014; Vinueza, 2013).

Una vez que se desarrolla una complicación de la cirrosis, la tasa de supervivencia a los 5 años disminuye a menos del 20%. Las complicaciones principales incluyen la hemorragia digestiva variceal, la ascitis, la peritonitis bacteriana espontánea, el síndrome hepatorenal, la encefalopatía hepática, y el hepatocarcinoma (Bolaños, 2009; Poordad, 2015).

La ascitis es la complicación más común de la cirrosis, y se asocia con una tasa de mortalidad al año del 20% (Suk, Joon, Ki, Suk, & Kim, 2015; Tsochatzis et al., 2014).

Las infecciones provocan una mortalidad de 30% en un mes y otro 30% dentro de un año; los diagnósticos más frecuentes son la peritonitis bacteriana espontánea, las infecciones urinarias, la neumonía y las infecciones de la piel (Tsochatzis et al., 2014).

Las varices esofágicas se presentan en 30 a 70% de los pacientes con cirrosis siendo el riesgo de hemorragia de 12% anual, cuando se presenta es fatal, con una tasa de mortalidad de por lo menos 20% a las 6 semanas (D Khan Sarin & Le Mair, 2015; Suk et al., 2015).

El desarrollo de encefalopatía hepática es un signo ominoso en la cirrosis, ya que la tasa de mortalidad asociada a un año es de hasta el 64%. Otra de las complicaciones es el hepatocarcinoma, que en más del 70% de los casos se diagnostica como un tumor irresecable. La tasa de supervivencia sin tratamiento al año es del 29%,

a los 2 años del 18% y a los 3 años sólo el 8% (Asociación Española contra el Cáncer, (2017); Tsochatzis et al., 2014).

En cuanto a la mortalidad de pacientes con cirrosis hepática en nuestro país, un estudio realizado en el 2006, se reportó que las principales causas fueron: la hemorragia digestiva alta en 39.9%, el síndrome hepatorenal en 30.1%, la progresión de la insuficiencia hepática en 24.6% y el hepatocarcinoma en 2,7% (Abarca et al., 2006).

Mediante la presente investigación podremos identificar cuáles son las principales etiologías de la cirrosis y sus complicaciones más prevalentes en nuestro medio, para poder prevenirlas a tiempo y manejarlas adecuadamente.

Capítulo 2

Marco Teórico

Cirrosis hepática

2.1 Concepto

Es la progresión de la fibrosis hepática en donde ocurre una alteración de la arquitectura del parénquima con desarrollo histológico de nódulos de regeneración rodeados de bandas de fibrosis en respuesta al daño hepático crónico, esto lleva a la hipertensión portal y a la enfermedad hepática en estadio terminal (Goldberg & Chopra, 2018; Schuppan & Afdhal, 2008).

2.2 Epidemiología

La cirrosis hepática es una enfermedad crónica presente a nivel mundial, que no tiene distinción por sexo o etnia, distribuida de manera irregular a lo largo del planeta.

Es la decimocuarta causa de muerte en adultos en todo el mundo, la cuarta en Europa y la novena en los Estados Unidos. Provoca 1,3 millones de muertes al año a nivel mundial. Según datos de la Organización Mundial de la Salud, (2018) es la novena causa de muerte en los países de ingreso mediano bajo. En México y Chile, ocupa el quinto y en Perú el séptimo lugar como causa de muerte general (Alonso et al., 2010; Moscol, 2003; Rodríguez et al., 2008; Tsochatzis et al., 2014).

En el Ecuador, según datos del INEC del año 2017, la cirrosis y otras enfermedades del hígado constituyen la séptima causa de muerte, con una tasa de mortalidad de 14,1 por cada 100.000 habitantes (Instituto Nacional de Estadística y Censos, 2018).

La prevalencia de esta enfermedad está subestimada porque no se realiza diagnóstico en estadios iniciales debido a que es asintomática y suele pasar a etapa descompensada a una tasa de 5 a 7% por año (Angeli et al., 2018).

2.3 Fisiopatología

La cirrosis hepática tiene varias etiologías que finalmente llevan a un mismo proceso que es la fibrosis hepática que conlleva a alteración de la función. Según cual sea la noxa, el daño puede ser más rápido o más lento, por ejemplo, el alcohol y las hepatitis virales producen un daño más temprano. Se produce la degeneración progresiva de los hepatocitos y su necrosis y se va formando un material extracelular cicatrizal fibrótico para reemplazar el parénquima con nódulos de regeneración (Poynard et al., 2003; Zhou, Zhang, & Qiao, 2014).

El proceso de fibrosis es dinámico y las etapas tempranas pueden ser reversibles, pero a pesar de nuevos estudios no se ha logrado concluir en que punto este proceso se vuelve irreversible, ni crear un medicamento que detenga esta progresión (Pellicoro, Ramachandran, & Iredale, 2015).

Se considera que el principal mecanismo para que inicie la fibrosis es la activación de la célula hepática estrellada, esto se produce en dos fases. La primera llamada iniciación o pre inflamatoria se produce por cuerpos formados de la apoptosis celular, el estrés oxidativo, estímulos de las células de Kupffer, los hepatocitos, las plaquetas y el endotelio. Luego se origina una fase de perpetuación en donde hay proliferación celular y fibrogénesis con una importante respuesta inflamatoria (Friedman, 2010).

Existe una degradación de la matriz extracelular por acción de metaloproteinasas, que se producen principalmente por las células estrelladas, cuando

hay un desequilibrio entre la producción y la degradación, entonces el tejido empieza a reemplazarse por fibrosis. Se cree que la reabsorción de este exceso de la matriz degradada podría revertir la alteración hepática y por lo tanto es el objetivo de búsqueda de nuevos tratamientos (Benyon & Arthur, 2001).

2.4 Etiología

2.4.1 Cirrosis por alcohol.

El hígado es el principal órgano blanco del daño por el etanol, debido a que aquí ocurre la mayoría de su metabolismo. El consumo excesivo de alcohol causa tres tipos de enfermedad hepática crónica como son la esteatosis (hígado graso), esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis (Galicia & Gutiérrez, 2014).

El alcohol es una de las principales causas de cirrosis hepática y trasplante hepático en el mundo. En los Estados Unidos, del total de pacientes con la enfermedad, el 40% fueron alcohólicos. El 20% de los bebedores que ingieren de 40-80 g/día en varones y de 20-40 g/día en mujeres dentro de 10 a 12 años desarrollaran esta patología. En los alcohólicos otros factores intervienen en el daño hepático como la predisposición genética, género femenino, infección por virus de la hepatitis B o C y la desnutrición (Bolaños, 2009; Carreras & Castellano, 2010; Ceni, Mello, & Galli, 2014).

2.4.2 Hepatitis C.

El virus de la hepatitis C (VHC) es una enfermedad infecciosa que afecta primordialmente al hígado, causando hepatitis aguda o crónica.

La Organización Mundial de la Salud, (2018) estima una prevalencia mundial de la infección por el virus de la hepatitis C de 150 millones de pacientes, con 4 millones de nuevos casos este año, además reporta un aproximado de 500.000 muertes

anuales por VHC, siendo Europa, África y el mediterráneo oriental los lugares con más prevalencia (1.5% al 2.3%), en el resto de mundo la prevalencia es del 1% aproximadamente.

La forma de transmisión del VHC es a través de la exposición directa a sangre infectada como en el caso de transfusiones sanguíneas contaminadas con el virus, uso de jeringuillas de consumidores de drogas inyectables, utilización de equipos o material médico sin adecuada esterilización. Las formas menos frecuentes son la transmisión por vía sexual y la transmisión madre a hijo durante el parto (Organización Mundial de la Salud, 2018a).

Durante la infección aguda la curación espontánea es infrecuente, entre el 75 a 85% desarrollara infección crónica. El 50% a 85% de pacientes portadores del virus serán asintomáticos. La hepatitis C crónica es una enfermedad lentamente progresiva que causa inflamación persistente, el 20% progresarán a cirrosis en 20 a 30 años. Una vez que ha progresado a fase cirrótica, la evolución es impredecible, durante muchos años puede mantenerse indolente hasta desarrollar alguna complicación propia de la enfermedad. Existe un riesgo anual del 1 al 6% de progresar a hepatocarcinoma y del 3-6% de presentar descompensación hepática (Conde, Vinaixa, & Berenguer, 2017).

No existe actualmente vacuna contra el VHC sin embargo existe tratamiento con antivirales de acción directa alcanzando tasas de curación que superan el 95%, el costo del tratamiento es muy alto por lo que su acceso en países en vías de desarrollo aun es restringido o inexistente (Pawlotsky et al., 2018; Prieto & Nicolás, 2000).

2.4.3 Hepatitis B.

El virus de la hepatitis B (VHB) es una enfermedad infecciosa que causa un cuadro agudo desde hepatitis anictérica hasta condiciones mortales como la hepatitis

fulminante, o un cuadro crónico que se caracteriza por inflamación constante pudiendo progresar a cirrosis o hepatocarcinoma (Organización Mundial de la Salud, 2018).

A nivel mundial aproximadamente 250 millones de personas presenta infección crónica por VHB. Entre las regiones con mayor prevalencia de HBV, con alrededor del 10%, encontramos la amazonia, China, sureste de Asia, y África (Feld & Janssen, 2015).

Según datos de la OMS del 2018 anualmente se detectan 4 millones de nuevos casos de hepatitis aguda por VHB y fallecen cerca de 1 millón de personas con cirrosis hepática relacionada con esta infección. En los países de alta prevalencia entre el 70 a 90% de la población contrae el virus en edades tempranas, menores de 40 años. Si son lactantes o menores a 5 años el 90 % presentarán infección crónica. Por el contrario, en los adultos únicamente el 5% persistirán crónicamente con la infección. De los pacientes con hepatitis B crónica el 15 a 30% progresa a cirrosis hepática y el 6% a los 5 años desarrollará hepatocarcinoma (Centers for Diseases Control and Prevention, 2016; Organización Mundial de la Salud, 2018).

El VHB se transmite por contacto directo con la sangre o con líquidos corporales como saliva, semen y secreciones vaginales de personas infectadas. Esto puede ocurrir por el uso de material no esterilizado (agujas, jeringas, instrumental quirúrgico), por vía sexual o por vía perinatal o vertical (Castillo & Erdozain, 2004; Lampertico et al., 2017).

Actualmente en nuestro país se dispone un esquema de vacunación seguro y efectivo que previene la hepatitis B crónica. La infección por VHB en los cuadros agudos no necesita tratamiento únicamente es de soporte y en caso de evolucionar a fase crónica el tratamiento con antivirales han demostrado mejorar la sobrevida al

prevenir la progresión de la enfermedad, el riesgo de descompensación y el desarrollo de carcinoma hepatocelular (Lampertico et al., 2017; Trépo, Chan, & Lok, 2014).

2.4.4 La enfermedad por hígado graso no alcohólico.

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (HGNA) es una patología crónica que incluye condiciones benignas desde la esteatosis simple, acumulación de triglicéridos, la cual no tiene impacto en la morbilidad o mortalidad a corto plazo hasta un estado de mayor gravedad como la esteatohepatitis no alcohólica que es grasa acompañada de infiltrado inflamatorio con distintos grados de fibrosis, la cual tiene el riesgo de progresar a cirrosis hepática en 3 a 8% de los casos en el transcurso de 5 años. Se define por la acumulación de grasa en el hígado que supera el 5% de su peso con presencia de gotas citoplasmáticas de triglicéridos en los hepatocitos (Cubides & Guevara, 2004; LaBrecque, Abbas, & Anania, 2012).

La HGNA está vinculada a la obesidad y la diabetes. Según datos actuales, en el mundo existen cerca 1.46 mil millones de adultos obesos. En Estados Unidos 6 millones de personas tienen esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y 600.000 personas cirrosis de esta etiología (Cubides & Guevara, 2004; LaBrecque et al., 2012).

En la actualidad no existe ningún tratamiento farmacológico aprobado para la EHNA. Pero se recomienda cambios en el estilo de vida para revertir su evolución (LaBrecque et al., 2012).

2.4.5 Enfermedades autoinmunes.

Representan menos del 5% de las etiologías de la cirrosis, incluye a la hepatitis autoinmune, la colangitis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria.

2.4.5.1 Hepatitis autoinmune.

Es la inflamación crónica del hígado que se caracteriza por la presencia de niveles elevados de gammaglobulinas, autoanticuerpos y hepatitis de interfase en el estudio histopatológico (Wolf, 2017).

En Estados Unidos y Europa la prevalencia se estima entre 0.1 a 1.2 casos por 100000 habitantes. Es responsable de alrededor del 6% de todos los trasplantes hepáticos. El 80% de los afectados son mujeres. Es una patología potencialmente mortal, sin tratamiento casi el 50% de los pacientes fallecen en aproximadamente 5 años y casi la totalidad de pacientes morirán dentro de los 10 años del inicio de la enfermedad (Wolf, 2017).

El tratamiento se basa en el uso de terapia inmunosupresora con corticoesteroides y azatioprina, el cual ha demostrado mejorar significativamente las tasas de supervivencia, alcanzando a los 10 años de tratamiento en pacientes con y sin cirrosis el 89% y 90% de supervivencia respectivamente. (Rodríguez et al., 2008; Wolf, 2017).

2.4.5.2 Colangitis esclerosante primaria (CEP).

Es una enfermedad crónica de etiología desconocida que se caracteriza por reacción inflamatoria y fibrosis progresiva de los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos. En Europa y en Estados Unidos la prevalencia es aproximadamente de 6.3 casos por 100,000 habitantes. El 70% de los individuos afectados son hombres con una edad de 40 años. La supervivencia desde el diagnóstico es de 12 años aproximadamente. Se relaciona estrechamente con la enfermedad inflamatoria intestinal puesto que cerca del 70 al 90% de los pacientes con CEP la padecen. No existe tratamiento curativo sino el manejo de los síntomas y las complicaciones en caso

de cirrosis hepática. El trasplante hepático es el único tratamiento que ha demostrado mejorar la sobrevida (Khurana, 2017; Rodríguez et al., 2008).

2.4.5.3 Colangitis Biliar Primaria.

Es una enfermedad del hígado progresiva de causa autoinmune que conduce a colestasis y con frecuencia a cirrosis. Histológicamente se observa destrucción paulatina de los conductos biliares intrahepáticos de pequeño y mediano calibre lo que ocasiona trastornos de la excreción biliar y fibrosis. Además, se ha demostrado presencia de anticuerpos antimitocondriales. Ocurre con mayor frecuencia en mujeres entre la cuarta y la sexta década de vida. La progresión de la enfermedad es relativamente lenta entre el 40 al 68% de los pacientes presentarán fatiga y colestasis dentro de los 5 a 7 años desde el inicio de la enfermedad. La supervivencia es de 7 años para los pacientes sintomáticos y de 16 años asintomáticos desde el diagnóstico debido al desarrollo a cirrosis y sus complicaciones (Pyrsoopoulos, 2017).

El trasplante hepático es el único tratamiento con intención curativa. El ácido ursodesoxicólico es el principal medicamento utilizado para retrasar la progresión de la enfermedad y retrasar la necesidad de trasplante (Pyrsoopoulos, 2017; Rodríguez et al., 2008).

2.4.6 Cirrosis criptogénica.

La cirrosis criptogénica es un diagnóstico de exclusión de la enfermedad hepática crónica cuya etiología no pudo ser determinada luego de realizar todos los estudios clínicos, de laboratorio y/o histológicos. Se deben excluir las causas virales, alcohol, autoinmunidad, medicamentos o drogas, causas genéticas o enfermedad de las vías biliares. Actualmente se conoce que la mayoría de los casos se deberían a EHNA. En los pacientes cirróticos del 3% al 31% son de causa criptogénica y esta

representa hasta el 14% de los trasplantes hepáticos (Lizardi, Motola, & Guevara, 2004; Prieto & Nicolás, 2000).

2.4.7 Otras causas.

Otras causas son infrecuentes, en menos del 5% de pacientes como: afecciones cardíacas, fármacos y drogas, enfermedades genéticas como hemocromatosis, enfermedad de Wilson y déficit alfa 1 antitripsina (Rodríguez et al., 2008; Wolf, 2017b).

2.5 Diagnóstico

La cirrosis hepática es una enfermedad silente, la mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos hasta cuando existe desarrollo de la fase descompensada. La sospecha clínica en la mayoría de los casos se da por un hallazgo incidental de estigmas de hepatopatía crónica en el examen físico, alteración del hepatograma en una analítica de laboratorio de control, o cuando existe descompensación de la cirrosis o durante un procedimiento quirúrgico (laparotomía o laparoscopia) indicada por otro motivo (Bernal & Bosch, 2012; Lindor, 2018).

La evaluación de un paciente con sospecha de cirrosis se debe realizar por fases iniciando por una historia clínica detallada en la que se identifiquen factores de riesgo, un adecuado examen físico buscando estigmas de enfermedad hepática crónica y finalizar con estudios de imagen, laboratorio y/o histopatológico que permitan confirmar el diagnóstico y establecer la etiología, además de establecer la severidad mediante las distintas escalas pronósticas (Bernal & Bosch, 2012; Lindor, 2018).

2.5.1 Anamnesis y Examen físico.

La mayoría de los pacientes con cirrosis hepática suelen ser asintomáticos o tener síntomas inespecíficos como astenia, pérdida de peso, disminución de la lívido,

entre otras, lo que retrasa el diagnóstico. Cuando el paciente llega a la fase descompensada los síntomas varían desde distensión abdominal debido a ascitis y hepatomegalia, hematemesis y melenas por hemorragia gastrointestinal, alteración del estado mental en la encefalopatía hepática, hipoxemia en caso de hidrotórax o síndrome hepatopulmonar, y/o ictericia, síntomas y signos que hacen sospechar de la enfermedad (Bernal & Bosch, 2012; Lindor, 2018).

Es importante investigar antecedentes personales en búsqueda de patologías que predispongan a la cirrosis tales como presencia de síndrome metabólico y trastornos autoinmunes. Se debe indagar factores de riesgo a través de una historia detallada del consumo de alcohol, factores asociados a infección por hepatitis B y C (uso de drogas inyectables, relaciones sexuales sin protección, tatuajes, transfusiones sanguíneas, vacunación), uso de medicación hepatotóxica y/o herbolaria, investigar antecedentes familiares de enfermedades que tengan predisposición genética como la hemocromatosis, enfermedad de Wilson y la deficiencia de alfa-1 antitripsina (Bernal & Bosch, 2012; Lindor, 2018).

En el examen físico se puede encontrar una gran variedad de manifestaciones cuya presencia debe hacer sospechar de la enfermedad: asterixis, ascitis, circulación colateral abdomen “cabeza de medusa”, arañas vasculares y telangiectasias, eritema palmar, cambios en las uñas (estrías ungueales y enrojecimiento del tercio distal de las uñas), contractura de Dupuytren, ginecomastia, hepatomegalia, esplenomegalia, feto hepático, equimosis y hematomas, atrofia testicular, ictericia (Bernal & Bosch, 2012; Lindor, 2018).

2.5.2 Laboratorio.

Ningún examen de laboratorio puede diagnosticar la cirrosis hepática con precisión puesto que por sí solos no reflejan de manera adecuada el funcionamiento del hígado. El diagnóstico se logra al asociar los análisis de laboratorio con el cuadro clínico y los estudios de imagen. Cuando se identifica o sospecha de patología del hígado, se debe realizar un perfil hepático completo que consta de biometría hemática con conteo de plaquetas, tiempo de protrombina, transaminasas, bilirrubinas, fosfatasa alcalina, gammaglutamil-transferasa (GGT) y albúmina (Bernal & Bosch, 2012; Lindor, 2018).

- Transaminasas: la alteración de la transaminasa glutámico oxalacética (TGO) y transaminasa glutámico-pirúvica (TGP) indican daño hepatocelular y en la cirrosis suelen estar elevadas, aunque también pueden encontrarse dentro de valores normales. La relación TGO/TGP mayor a 1 es un predictor fuerte de cirrosis excepto en la hepatopatía alcohólica, en etapas avanzadas la relación puede invertirse (Bernal & Bosch, 2012; Lindor, 2018).
- Fosfatasa alcalina y Gammaglutamil transferasa (GGT): al ser enzimas de colestasis tienen escaso valor diagnóstico. Su elevación sugiere colangitis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria cuando se ha descartado patologías obstructivas de la vía biliar. Cuando la GGT se eleva de manera aislada sugiere enolismo activo o inducción enzimática por determinadas drogas (Bernal & Bosch, 2012; Lindor, 2018).
- Bilirrubinas: los valores generalmente son normales en la compensada pero cuando la enfermedad avanza se elevan paulatinamente por lo que se considera un

parámetro esencial para evaluar la función hepática en la clasificación de Child-Pugh (Bernal & Bosch, 2012; Lindor, 2018).

- Albúmina: es producido exclusivamente por el hígado por lo tanto es un marcador que indica disfunción de la síntesis hepática. (Bernal & Bosch, 2012; Lindor, 2018).
- Tiempo de protrombina: el hígado sintetiza varios factores de coagulación que intervienen en la vía extrínseca de la coagulación, cuando el tiempo de protrombina se prolonga refleja alteración de la síntesis hepática(Bernal & Bosch, 2012; Lindor, 2018).
- Sodio sérico: la hiponatremia es un hallazgo habitual en pacientes cirróticos con ascitis, por retención de sodio y agua por el riñón, se considera un hallazgo de mal pronóstico(Bernal & Bosch, 2012; Lindor, 2018).
- Biometría hemática:
 - Anemia: producida por varios factores como la deficiencia de ácido fólico, toxicidad por alcohol, pérdidas sanguíneas crónicas y/o hiperesplenismo (Bernal & Bosch, 2012; Lindor, 2018).
 - Trombocitopenia: con un recuento de menos de 150000 plaquetas por mm^3 es resultado del secuestro en la hipertensión portal con hiperesplenismo, es un hallazgo sensible y específico para diagnóstico de hipertensión portal (Bernal & Bosch, 2012; Lindor, 2018).
 - Leucopenia: Se ocasiona por la hipertensión portal con hiperesplenismo (Bernal & Bosch, 2012; Lindor, 2018).

Es importante recordar que los valores de la hepatograma también pueden alterarse en patologías distintas del hígado. Por ejemplo, la bilirrubina en casos de

hemólisis, las transaminasas en enfermedades tiroideas, musculares y cardíacas, la fosfatasa alcalina en patologías óseas (Bernal & Bosch, 2012; Lindor, 2018).

2.5.3 Imagen.

No existe un estudio de imagen suficientemente sensible para ser utilizado como único método en el diagnóstico de cirrosis, los métodos utilizados son:

2.5.3.1 Ecografía abdominal con doppler.

Es el método diagnóstico de elección por ser de bajo costo, no invasivo y de fácil acceso. Tiene una sensibilidad 91.1% y especificidad 93.5% para el diagnóstico de cirrosis hepática. Permite valorar la apariencia macroscópica del hígado, el flujo sanguíneo de la vena porta y venas hepáticas incluso permite detectar ascitis y con la ayuda del doppler descubrir signos de hipertensión portal. El hallazgo de nodularidad, hipertrofia del lóbulo caudado, aumento de la ecogenicidad y la atrofia del parénquima son signos ecográficos de cirrosis (Bernal & Bosch, 2012; Lindor, 2018; Wiegand & Berg, 2013).

2.5.3.2 Elastografía hepática.

Es un método de imagen que permite medir la dureza y rigidez de un tejido según la velocidad de propagación de las ondas de sonido, a través de esta técnica se puede estimar el grado de fibrosis en sus diferentes estadios con una correlación con la biopsia del 83%. En estadios F2 y F3, la sensibilidad es del 84,7% y el 78,3%, con una especificidad del 92% y 81% respectivamente. Y en el estadio F4 (fibrosis avanzada) alcanza una sensibilidad del 91,2%, con una especificidad del 80% (Murad & Romero, 2018; Piña et al., 2013).

2.5.3.3 Tomografía y resonancia magnética.

Son estudios de imagen de poca utilidad para la detección de fibrosis en fase inicial, en etapas avanzadas de la enfermedad permite detectar cambios morfológicos como la nodularidad, atrofia, hipertrofia del lóbulo caudado, ascitis y várices. No son métodos de elección debido a su alto costo y alta exposición a radiación en el caso de la tomografía. Su utilidad actual radica en el diagnóstico del carcinoma hepatocelular (Bernal & Bosch, 2012; Gonzalez et al., 2013; Lindor, 2018).

2.5.3.4 Biopsia Hepática.

Es el estándar de oro para diagnóstico de cirrosis, su sensibilidad y especificidad varían del 80 al 100 por ciento. Sin embargo, es una técnica invasiva con costo alto y con riesgo de complicaciones entre las cuales están el dolor, hemorragia leve hasta masiva, peritonitis, sepsis y/o perforación de órganos cercanos alcanzando una mortalidad aproximada de 1 por cada 10000 procedimientos. Únicamente se debe reservar para casos en lo que los hallazgos clínicos, de laboratorio y radiológicos no han llevado a un diagnóstico, cuando no se ha podido determinar la etiología y el resultado obtenido vaya a cambiar el manejo del paciente. Se la puede realizar vía percutánea, laparoscópica, quirúrgica o transyugular (Branera et al., 2005; Wiegand & Berg, 2013).

2.6 Complicaciones

2.6.1 Ascitis.

2.6.1.1 Concepto.

Es la presencia de líquido dentro de la cavidad abdominal mayor a 25ml la cual puede ser originada por diferentes patologías como cardíacas, neoplásicas, nefróticas,

hepáticas. En el 75% de los casos es por cirrosis hepática (Lenz, Buder, Kapun, & Voglmayr, 2015; Oey, van Buuren, & de Man, 2016).

2.6.1.2 Epidemiología.

La ascitis es la complicación más frecuente de los pacientes con fibrosis avanzada. El 60% de los pacientes con cirrosis compensada desarrollarán esta complicación en el transcurso de 10 años a partir de su diagnóstico. La supervivencia al año y a los 5 años es del 85% y 56% respectivamente. En casos de ascitis refractaria el pronóstico es sombrío y se asocia a una mortalidad del 50%. Se ha demostrado que el manejo adecuado de esta complicación mejora la supervivencia y la calidad de vida (Annamalai et al., 2016; Kawaratani, Fukui, & Yoshiji, 2017; Shah Rahil, 2016).

2.6.1.3 Fisiopatología

La ascitis se produce únicamente cuando existe hipertensión portal, producto de los cambios en el parénquima hepático tales como presencia nódulos de regeneración, depósito de colágeno en el espacio de Disse y cambios en la circulación. Estas alteraciones llevan a aumento de la presión de la vena porta sobre los 12mmHg favoreciendo la extravasación de líquido a la cavidad abdominal y al no ser drenado por los vasos linfáticos se acumula en la cavidad peritoneal.

Otro mecanismo involucrado luego del inicio de la hipertensión portal es la reducción de las resistencias vasculares sistémicas por la vasodilatación arterial esplácnica originando disminución del volumen arterial efectivo, lo cual activa el sistema nervioso simpático para producir vasoconstricción periférica y el sistema renina angiotensina aldosterona a nivel renal para retener sodio y agua y mejorar el volumen arterial. La retención de sodio conduce a la expansión del volumen

extracelular y a la formación de ascitis y edema (Kawaratani et al., 2017; Piano, Tonon, & Angeli, 2017; Senousy & Draganov, 2009).

2.6.1.4 Diagnóstico.

Ante la sospecha de ascitis se debe realizar una adecuada historia clínica, estudios de laboratorio que incluyan: hepatograma, función renal, electrolitos séricos y en orina para evaluar la excreción de sodio, y solicitar un ultrasonido abdominal.

Una vez confirmada la ascitis se debe solicitar una paracentesis diagnóstica antes de iniciar cualquier terapia para descartar etiologías diferentes a la cirrosis y como estudio de la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) (Angeli et al., 2018; Huang, Xia, & Zhu, 2014; Pedersen, Bendtsen, & Møller, 2015).

La paracentesis diagnóstica debe incluir: albumina, proteínas totales, conteo de neutrófilos, cultivos para anaerobios y aerobios y citología para excluir causa neoplásica. Se debe determinar el gradiente de albúmina en suero y líquido ascítico (GASA) la cual permite diferenciar entre las ascitis ocasionadas por hipertensión portal con aquellas de diferentes etiologías como cardíaca, renal, pancreática y/o neoplásica. GASA igual o mayor a 1.1 gr/dl en un 97% se puede atribuir a hipertensión portal (Angeli et al., 2018; Møller, Henriksen, & Bendtsen, 2009; Piano et al., 2017).

2.6.1.5 Clasificación.

La ascitis según la Sociedad Europea del estudio del hígado se clasifica en:

- Ascitis no complicada: Es la ascitis sin infección y sin SHR, se subdivide en tres grados:
 - Grado I: se detecta únicamente por ecografía.
 - Grado II: es moderada se la encuentra al examen físico (matidez en media luna, onda ascítica, distensión simétrica del abdomen)

- Grado III: ascitis a tensión que causa restricción respiratoria y/o hernia umbilical.
- Ascitis refractaria: Es aquella que no responde al tratamiento o es intratable con diuréticos o porque presenta recurrencia temprana (menor a dos semanas) tras su drenaje. Se divide en:
 - Ascitis resistente a diuréticos: es la que no se puede eliminar o en la que no se pueden evitar nuevos episodios por mala respuesta a dosis máxima de diuréticos o a la restricción de sodio.
 - Ascitis intratable con diuréticos: es la que no se puede eliminar o en la que no se pueden evitar nuevos episodios por la presencia de complicaciones producidas por los diuréticos como, falla renal aguda, encefalopatía hepática o trastornos hidroelectrolíticos (Angeli et al., 2018; Bosques Francisco, 2009; Pericleous, Sarnowski, Moore, Fijten, & Zaman, 2016).

2.6.1.6 Tratamiento de la ascitis.

2.6.1.6.1 Tratamiento de la ascitis no complicada.

Grado 1: Ningún tratamiento farmacológico es recomendado, solo amerita vigilancia (Angeli et al., 2018; Kawaratani et al., 2017).

Grado 2: El tratamiento es ambulatorio. El manejo se centra en la reducción de la ingesta de sodio y el uso de diuréticos (Angeli et al., 2018; Bashyam, Lepore, & Harbord, 2015; Pericleous et al., 2016).

- Restricción de sodio: se debe restringir la ingesta de sal en la dieta de manera moderada aproximadamente 4,6-6,9 g de sodio al día. Una restricción mayor es intolerable para el paciente y afecta el estado nutricional. La restricción de líquidos

tiene beneficio únicamente en pacientes con hiponatremia hipervolémica (Angeli et al., 2018; Bashyam et al., 2015).

- Diuréticos: se utilizan dos tipos, los de ASA y los antagonistas de la aldosterona como la espironolactona, que son de primera elección debido a que facilitan la reabsorción de sodio a nivel renal. La dosis inicial de la espironolactona es de 100 mg/día que se puede aumentar progresivamente hasta una dosis máxima de 400 mg/ día, esta se puede modificar. La dosis se debe modificar cada semana hasta lograr disminución de peso no superior a 0,5 kg al día en pacientes sin edema y a 1 kg al día en aquéllos con edema periférico. Si esta dosis no controla la ascitis se debe agregar un diurético de asa, de preferencia furosemida con dosis de 40 mg/día hasta un máximo 160 mg/día manteniendo una relación espironolactona / furosemida de 100 mg / 40 mg. Luego del control de la ascitis se debe reducir los diuréticos a la menor dosis que permita mantener al paciente sin o con ascitis mínima. El efecto de los diuréticos debe vigilarse con el control diario del peso corporal y monitorización la función renal y electrolitos y así reducir el riesgo de complicaciones causadas (Angeli et al., 2018; Bashyam et al., 2015; Kawaratani et al., 2017; Piano et al., 2017).

Grado 3: La paracentesis de gran volumen (PGV) mayor a 5 litros es el tratamiento de elección, aunque solo es un tratamiento sintomático, pero se ha observado que disminuye la estancia hospitalaria y el riesgo de complicaciones como la injuria renal, encefalopatía e hiponatremia. La PGV siempre se la debe realizar en condiciones estériles y con la administración de albúmina para evitar la disfunción circulatoria, la cual causa en el 20% de estos pacientes SHR y/o hiponatremia dilucional aumentando su mortalidad. La dosis de albúmina es de 8g por cada litro de

ascitis en PGV. Cuando es menor de 5 litros el riesgo de desarrollar disfunción circulatoria es bajo y se puede utilizar cristaloides para compensar volemia si es necesario, sin embargo, el uso de albúmina está aceptado. Después de la PGV se debe continuar con dosis mínimas de diuréticos para evitar la nueva acumulación de líquido (Angeli et al., 2018; Pericleous et al., 2016; Piano et al., 2017).

2.6.1.6.2 Ascitis refractaria.

El 5 a 10% de los pacientes con ascitis presentan cada año un cuadro refractario por tolerancia a los diuréticos o por efectos secundarios que obligan a discontinuar el tratamiento. El manejo recomendado son las PGV con administración de albúmina cada 2 semanas y en determinados casos la derivación percutánea portosistémica intrahepática (DPPI) y el inicio de estudio para trasplante hepático (Angeli et al., 2018; Pericleous et al., 2016; Singhal, Baikati, Jabbour, & Anand, 2012).

La derivación percutánea portosistémica intrahepática (DPPI): Es una derivación porto cava insertada en el área de alta presión venosa portal y el área venosa hepática de baja presión logrando la reducción de la presión portal mejorando el filtrado glomerular y la eliminación de sodio, demostrando mejorar el grado de ascitis y la calidad de vida. La desventaja de los DPPI es el desarrollo de encefalopatía hepática que ocurre en el 30-50% de pacientes, insuficiencia cardíaca y la trombosis y/o estenosis del dispositivo por lo que se considera una terapia puente al trasplante (Angeli et al., 2018; Kawaratani et al., 2017; Pericleous et al., 2016).

2.6.2 Peritonitis Bacteriana Espontánea.

2.6.2.1 Concepto.

Es la infección del líquido ascítico en ausencia de un foco infeccioso en la cavidad abdominal. En el estudio de líquido ascítico el recuento de polimorfonucleares

debe ser mayor a 250 mm³ o tener un cultivo positivo (Angeli et al., 2018; Holguin, Hurtado, & Restrepo, 2015; Navasa et al., 2001).

2.6.2.2 Epidemiología

En los pacientes con cirrosis y ascitis la prevalencia de PBE es del 10 al 30% en hospitalizados y del 1.5% al 3.5% en ambulatorios. La mortalidad durante la hospitalización es del 20-40% debido a que el 70% de pacientes tiene un Child C, la recidiva al año es del 70% aproximadamente. Por la gravedad de esta complicación todo paciente luego de tener PBE debe ser estudiado para trasplante hepático y recibir profilaxis secundaria con antibioticoterapia con norfloxacino (Barreales, Muñoz, & Fernández, 2012; Holguin et al., 2015; Pericleous et al., 2016; Shizuma, 2018).

2.6.2.3 Fisiopatología.

La PBE se origina por varios mecanismos, el principal es la traslocación bacteriana la cual consiste en el paso de microorganismos desde la luz intestinal hacia los ganglios linfáticos mesentéricos. Normalmente los microorganismos que logran llegar a los ganglios mesentéricos son destruidos por estos, sin embargo, en los pacientes cirróticos muchos microorganismos son capaces de escapar a este mecanismo colonizando el líquido ascítico o llegando al torrente circulatorio. El líquido ascítico tiene mecanismos locales de defensa mediante la concentración de C3 y los niveles de proteínas totales. En los pacientes con cirrosis este mecanismo se encuentran alterado y si la concentración de C3 es inferior a 13 mg/dl o las proteínas totales son menores a 1.5g/dl están predispuestos a desarrollar PBE (Foris & Bhimji, 2018; Sola & Such, 2001).

Otro mecanismo involucrado es el sobrecrecimiento bacteriano intestinal producido por la alteración de la motilidad intestinal, la falla de la permeabilidad en

la mucosa intestinal, la inmunodepresión y la formación de comunicaciones portosistémicas que alteran la función de defensa del sistema reticuloendotelial (Al-Osaimi, Manne, & Sundaram, 2014; Holguin et al., 2015).

Es importante recordar que la disminución de ácido clorhídrico en el estómago por la prescripción de inhibidores de la bomba de protones en los pacientes con cirrosis aumenta el riesgo de desarrollar PBE (Holguin et al., 2015; Shizuma, 2018).

2.6.2.4 Diagnóstico.

El 30% de los pacientes con PBE son asintomáticos, de los que presentan alguna manifestación clínica el 68% acuden con fiebre, 61% con encefalopatía hepática y 46% con dolor abdominal; otros síntomas en menor frecuencia son choque, escalofríos, náusea y vomito, injuria renal y sangrado digestivo. Por este motivo a todo paciente cirrótico con ingreso hospitalario independientemente de la complicación se le debe realizar una paracentesis diagnóstica que incluya citoquímico y cultivo. El conteo de polimorfonucleares mayor a $250/\text{mm}^3$ o un cultivo positivo son criterios para el diagnóstico de PBE, se debe considerar que el cultivo suele ser negativo en el 40-60% de los casos (Angeli et al., 2018; Ascione, Di Flumeri, Boccia, & De Caro, 2017; MacIntosh, 2018).

2.6.2.5 Tratamiento.

El tratamiento se debe iniciar de manera inmediata a base de antibioticoterapia empírica posterior a confirmar el diagnóstico de PBE, hasta obtener los resultados del cultivo y antibiograma. El antibiótico prescrito debe actuar sobre las principales bacterias responsables de la PBE que en el 85% son gramnegativas, como *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, y bacterias grampositivas aeróbicas (Angeli et al., 2018; Barreales et al., 2012).

Las cefalosporinas de tercera generación son los antimicrobianos de primera elección en zonas con tasas bajas de resistencia. De estas la cefotaxima es el de mayor utilidad por su buena penetrancia en líquido ascítico a dosis de 2 gramos cada 12 horas. Como alternativa se tiene a la ceftriaxona a dosis de 1 gr cada 12 horas, pero se debe tener en cuenta que esta última puede producir resistencia por beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE). En la PBE nosocomial o en lugares con altas tasas de resistencia bacteriana a cefalosporinas la prescripción de carbapenémicos, piperacilina tazobactam o la tigeciclina es lo recomendado. En conjunto con la terapia antibiótica se debe iniciar albúmina intravenosa a dosis de 1.5 gr/kg el primer día y 1 g/kg el tercer día. Esta asociación ha demostrado reducir la mortalidad y el desarrollo de SHR entre el 15 al 30% (Al-Osaimi et al., 2014; Angeli et al., 2018; Holguin et al., 2015).

A todos los pacientes se les debe realizar una paracentesis de control a las 48 horas de iniciada la terapia antibiótica o si existe mala evolución del cuadro clínico. Se debe esperar una disminución del 25% en el recuento de polimorfonucleares, si esto no ocurre se considera falla terapéutica y se debe rotar de antibiótico. El tratamiento debe durar entre 5 a 7 días (Angeli et al., 2018; Ascione et al., 2017; Holguin et al., 2015).

2.6.2.6 Profilaxis.

Los pacientes con un episodio previo de PBE, y aquellos que no han presentado PBE con Child Pugh C, con valores de bilirrubina superiores a 3 mg/dl, injuria renal, hiponatremia y/o proteínas en líquido ascíticos inferiores a 1.5 gr/dl tienen un riesgo elevado de desarrollarla y de presentar síndrome hepatorenal. Por lo que se ha recomendado iniciar tratamiento profiláctico con norfloxacino 400mg/día, se puede

suspender la profilaxis si la ascitis desaparece o si hay mejoría mantenida del estado funcional (Angeli et al., 2018; Dever & Sheikh, 2015; Shizuma, 2018).

2.6.3 Síndrome hepatorenal.

2.6.3.1 Concepto.

El síndrome hepatorenal (SHR) es una complicación potencialmente reversible de la cirrosis o de la falla hepática aguda que ocurre en pacientes con ascitis. Se caracteriza por la insuficiencia renal de tipo funcional, producto de una intensa vasoconstricción de la circulación renal disminuyendo la perfusión y la tasa de filtración glomerular sin daño del parénquima renal (Mindikoglu & Pappas, 2018; Villanueva Bendek, n.d.).

2.6.3.2 Epidemiología.

El 18% de los pacientes con cirrosis avanzada y ascitis desarrollaran SHR en un año y el 40% en 5 años. La mortalidad es alta, la mitad fallecerán durante el primer mes a pesar del tratamiento médico (Egerod Israelsen, Gluud, & Krag, 2015; Ospina & Restrepo, 2017).

2.6.3.3 Fisiopatología.

La base fisiopatológica del SHR es el trastorno circulatorio sistémico secundario a la vasodilatación arterial esplácnica por la presencia de hipertensión portal.

En las fases iniciales de la enfermedad se produce vasodilatación arterial esplácnica moderada disminuyendo las cifras de tensión arterial como medida compensatoria, aumenta el volumen plasmático por la retención moderada de agua y sodio a nivel renal y aumento del gasto cardíaco.

Cuando la cirrosis progresa la presión de la porta se incrementa, la vasodilatación arterial esplácnica es intensa, disminuye importantemente el volumen arterial efectivo, se produce una hipotensión arterial marcada que conduce a la activación de mecanismos vasoconstrictores como el sistema nervioso simpático, sistema renina angiotensina aldosterona, vasopresina, disminuye la producción de vasodilatadores como el óxido nítrico y las prostaglandinas produciendo vasoconstricción a nivel cutáneo, muscular y renal aumentando el volumen arterial volviéndose un círculo vicioso llevando a una vasoconstricción intensa de la circulación renal y posterior desarrollo de SHR (Bucsics & Krones, 2017; Eu Chang et al., 2015; Ortega & Pere Ginès, 2002; Varela R, Jimenez A. Carrillo D, Carrillo E, 2015).

2.6.3.4 Cuadro clínico.

No existe sintomatología o signos específicos que permita sospechar de SHR. Todos los pacientes con esta complicación tienen que presentar ascitis (Brahm, Javier ; Quera, 2010; Ranasinghe & Bhimji, 2018).

El SHR en el 50% de los casos se produce de manera espontánea, en el resto generalmente se detectan uno o más factores precipitantes. La principal causa, en el 60% de los casos, son las infecciones bacterianas, le siguen la paracentesis de gran volumen sin administración de albumina, uso excesivo de diuréticos, diarrea o vómitos. Otros factores menos frecuentes son el uso de nefrotóxicos, consumo de antiinflamatorios no esteroides, cirugías y hepatitis aguda de cualquier etiología. La identificación y tratamiento temprano de estos factores precipitantes previene el desarrollo de SHR (Angeli et al., 2015; Brahm, Javier ; Quera, 2010; Varela R, Jimenez A. Carrillo D, Carrillo E, 2015).

2.6.3.5 Clasificación.

El SHR se clasifica según su forma de presentación la cual toma en consideración la intensidad, forma de inicio y evolución. De acuerdo con esto existen dos tipos:

- SHR tipo 1: se considera al deterioro rápidamente progresivo del filtrado glomerular con oliguria, elevación de la creatinina superior a 2.5 mg/dl en menos de dos semanas, alteración hidroelectrolítica con hipercalcemia e hiponatremia dilucional. Tiene mal pronóstico y la sobrevida sin tratamiento es inferior a 15 días (Angeli et al., 2015; Baccaro, 2007).
- SHR tipo 2: se caracteriza por presentar deterioro menos agresivo de la función renal los niveles de creatinina son inferiores a 2,5 mg/dl. La sobrevida es de 6 meses aproximadamente (Angeli et al., 2015; Baccaro, 2007).

2.6.3.6 Diagnóstico.

Los criterios aceptados para el diagnóstico del SHR se basan en los del club internacional de la ascitis los cuales son:

- Cirrosis con ascitis
- Incremento de la creatinina sérica mayor o igual a 0,3 mg/dl o mayor de 1,5 a 2 veces la basal.
- Ausencia de shock
- No mejoría de la creatinina sérica menor a 1.5mg /dl después 2 días de retirar diuréticos y administrar albúmina (1 g/kg de peso máximo 100 gr/día)
- No evidencia de tratamiento actual o reciente con medicación nefrotóxica

- Ausencia de enfermedad renal parenquimatosa (proteinuria menor que 0,5 g /día, ausencia de microhematuria) y ultrasonido renal normal (Angeli et al., 2018; Bucsics & Kronen, 2017; Ospina & Restrepo, 2017).

2.6.3.7 Tratamiento.

En el manejo inicial se debe identificar y tratar los factores precipitantes dentro los cuales están los cuadros infecciosos, se debe suspender el uso de medicamentos como diuréticos, nefrotóxicos, antiinflamatorio no esteroideos y beta bloqueadores, se debe reemplazar pérdidas de volumen según corresponda con cristaloides o hemoderivados. Si no se evidencia un factor desencadenante es necesario administrar albumina a dosis de 1 g/kg de peso con dosis máxima de 100gr/día durante dos días consecutivos (Angeli et al., 2018; Egerod Israelsen et al., 2015; Ospina & Restrepo, 2017; Piano et al., 2017).

Los tratamientos actualmente disponibles ofrecen poco beneficio en la supervivencia a largo plazo. El tratamiento de elección es con medicación que produce vasoconstricción esplácnica otras alternativas son la derivación percutánea portosistémica intrahepática (DPPI), terapia de reemplazo renal y el trasplante hepático el cual es el único tratamiento efectivo (Angeli et al., 2018; Bakulin & Varlamicheva, 2015; Baraldi et al., 2015; Piano et al., 2017).

Los fármacos vasoconstrictores causan redistribución del flujo de la circulación esplácnica aumentando la perfusión renal. La respuesta a este tratamiento es del 30-90% pero la recidiva es del 15% luego de discontinuarlo. Dos tipos de fármacos han mostrado beneficio los análogos de la vasopresina: el octreotide y terlipresina y los agonistas alfa-adrenérgicos: la norepinefrina y midodrina. La medicación de primera elección es la terlipresina en dosis de 0,5 a 2 mg intravenoso cada 4 a 6 h durante 2

semanas. Los vasoconstrictores siempre se deben administrar junto con albúmina en dosis de 1 g/kg el primer día, luego 20 a 40 g/día los días posteriores. Generalmente el tratamiento se mantiene hasta que la creatinina se normaliza o es inferior a 1.5mg/dl o haya respuesta parcial que se considera a la mejoría de la creatinina igual o mayor al 50% pero sin disminuir de 1.5mg/dl. En pacientes que no existe ninguna mejoría de la creatinina o cuadro clínico al cuarto día se debe discontinuar definitivamente el tratamiento (Angeli et al., 2018; Baraldi et al., 2015; Israelsen et al., 2017; Varela R, Jimenez A. Carrillo D, Carrillo E, 2015).

Existe la terapia de reemplazo renal indicada para pacientes candidatos a trasplante hepático, puesto que en pacientes no elegibles para trasplante no existe mejoría en la supervivencia a largo plazo. Se inicia la diálisis cuando existe acidosis metabólica, hipercalcemia grave, retención excesiva de agua y sodio y/o uremia (Angeli et al., 2015; Baraldi et al., 2015; Piano et al., 2017; Varela R, Jimenez A. Carrillo D, Carrillo E, 2015).

2.6.4 Encefalopatía hepática.

2.6.4.1 Concepto.

Según la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AAEEH) y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (AEEH), la encefalopatía hepática (EH) es definida como una alteración del cerebro por varias anormalidades neurológicas o psiquiátricas, teniendo como causa insuficiencia hepática o derivación porto sistémica. Puede ser subclínica, diagnosticada solo con exámenes especiales, o se manifiesta clínicamente hasta el coma (European Association for the Study of the Liver & American Association for the Study of Liver Diseases., 2014).

2.6.4.2 Epidemiología.

En estudios de nuestro país en el Hospital Eugenio Espejo en 157 pacientes cirróticos hospitalizados se encontró que el 31% tenía encefalopatía hepática, la mayoría de ellos grado II. La prevalencia de esta complicación está estrechamente relacionada con la progresión de la insuficiencia hepática. En estudios internacionales la prevalencia es menor, del 14%, y hasta el 50% en pacientes portadores de derivación portosistémica transyugular intrahepática, sin embargo, se considera que en algún momento de la progresión de la enfermedad hasta el 40% presentarán esta complicación (European Association for the Study of the Liver & American Association for the Study of Liver Diseases., 2014; Vinueza, 2013).

2.6.4.3 Fisiopatología.

Es un síndrome que puede reflejar una encefalopatía metabólica, atrofia cerebral, edema cerebral, o la combinación de varios de ellos. No se conoce exactamente lo que sucede en el cerebro humano, puesto que sería necesario estudiarlo con métodos neuroquímicos y neurofisiológicos y eso se ha realizado solamente en animales.

Existen factores directamente relacionados como la disminución de aporte cerebral de oxígeno por sangrado gastrointestinal, sepsis, citoquinas pro inflamatorias o puede ser una afectación cerebral directa por enfermedad de Wilson, o los cambios en personas que consumen alcohol o drogas intravenosas, se produce acumulación de ciertas sustancias, siendo la más estudiada el amonio, presente con niveles elevados en 90% de los pacientes con encefalopatía hepática (Cauli, Rodrigo, Piedrafita, Boix, & Felipo, 2007).

La principal fuente de producción de amonio son los enterocitos del tracto gastro intestinal, se forma a partir de la glutamina y por el catabolismo del nitrógeno. En pacientes sanos el amonio que circula por la vena porta puede ser depurado por el hígado a través del ciclo de la urea para no llegar a la circulación sistémica, pero en hígados cirróticos esta capacidad esta disminuida, además existen derivaciones de los vasos sanguíneos que hacen que parte del amonio no pase por este proceso. Concomitantemente, los pacientes cirróticos tienen mayor pérdida de masa muscular que aporta como fuente de proteínas para la producción de amonio y menor superficie de depuración debido a que el músculo ayuda en esto. El amonio provoca mayor estrés oxidativo, esto causa edema de los astrocitos y por lo tanto se alteran las funciones cerebrales (Albrecht & Norenberg, 2006; Görg, Schliess, & Häussinger, 2013; Sawhney & Jalan, 2015).

Otro metabolito estudiado que es proveniente del triptófano es el oxindol que igualmente se elimina por metabolismo hepático, su presencia provoca debilidad, hipotensión, sedación y coma (Moroni, Carpenedo, Venturini, Baraldi, & Zeneroli, 1998).

Otra teoría con la que se explicaba previamente la encefalopatía es la alteración morfológica de los astrocitos. Estas células ocupan el 30% de la corteza cerebral y mantienen el equilibrio de los nutrientes, de los electrolitos y de los neurotransmisores. Se ha demostrado que estas sufren edema y pierden su capacidad de detoxificación del amonio (Wolf, 2017c).

2.6.4.4 Clínica.

Para la presencia de encefalopatía hepática suelen existir factores desencadenantes, descompensaciones de la enfermedad de base por lo que cabe buscar

clínica de otras alteraciones. El principal desencadenante son las infecciones, seguido por el sangrado gastrointestinal, la sobredosis de diuréticos, los trastornos hidroelectrolíticos, la constipación, entre otras (Vilstrup et al., 2014).

Se presentan manifestaciones neurológicas y psiquiátricas. En su forma más leve, se altera la atención, la velocidad psicomotora y la capacidad visuoespacial, estas deben detectarse por pruebas psicométricas y electrofisiológicas cerebrales. Progresivamente las alteraciones son más visibles, aparece alteración del ciclo vigilia sueño, asterixis, irritabilidad, desinhibición, alteraciones motoras y disminución de la conciencia en tiempo, espacio y persona. Puede llegar a estados de somnolencia, estupor, y coma. La asterixis o “flapping” es un mioclono negativo que se da por pérdida del tono postural cabe destacar que esta no es patognomónica de EH (Montagnese et al., 2014; Vilstrup et al., 2014).

2.6.4.5 Clasificación.

Por enfermedad base:

- Tipo A por insuficiencia hepática aguda.
- Tipo B por derivación portosistémica.
- Tipo C como consecuencia propia de la cirrosis.

Por la gravedad de las manifestaciones:

- Mínima: Alteraciones psicométricas o neuropsicológicas.
- Grado I: Falta de concentración, euforia o ansiedad, alteración del ritmo de sueño.
- Grado II: Letargo o apatía, desorientación en tiempo, comportamiento inadecuado, presencia de asterixis.
- Grado III: Somnolencia o estupor, respuesta a estímulos, importante desorientación.

- Grado IV: coma.

De acuerdo con su evolución en el tiempo puede ser episódica, recurrente o persistente. Por existencia de factores precipitantes puede ser precipitada o no precipitada (Vilstrup et al., 2014).

2.6.4.6 Tratamiento.

La parte primordial del tratamiento es el control de los factores precipitantes, el 90% de los pacientes mejora con esto. Como tratamiento inicial se recomienda los disacáridos no absorbibles como la lactulosa a dosis de 25ml cada 12 horas hasta que se obtengan dos a tres deposiciones blandas y mantener la mínima dosis necesaria para que esto ocurra diariamente. Se cree que además del efecto laxante, los efectos acidificante y prebiótico de la lactulosa pueden colaborar en su mecanismo de acción, sin embargo, esto no ha sido comprobado.

Otros medicamentos que se han estudiado son los antibióticos, entre ellos el más importante es la rifaximina, que ha demostrado efecto equivalente o superior a la lactulosa. Esta se puede utilizar por 3 a 6 meses con disminución comprobada de los niveles de amonio y mejoría cognitiva. El metronidazol puede ser utilizado en ciclos cortos. L - ornitina L - aspartato intravenoso es otra droga que ha demostrado disminución de los niveles de amonio y mejoría de las pruebas psicométricas, la vía oral no está probada que produzca ninguna mejoría.

La profilaxis primaria no está indicada, sin embargo una vez que se ha presentado el primer episodio, se debe administrar profilaxis secundaria con lactulosa y / o rifaximina (Vilstrup et al., 2014).

2.6.5 Hepatocarcinoma.

2.6.5.1 Epidemiología.

El hepatocarcinoma (HCC) es la primera neoplasia primaria maligna del hígado (90%), tiene una incidencia mundial de 854000 casos nuevos por año, la misma que continúa aumentando progresivamente a nivel mundial, desde 1990 hasta el 2015 aumentó en 75%. La incidencia es variable en las diferentes regiones del mundo, el 80% ocurre en países en vías de desarrollo, con incidencia alta en Asia y África Subsahariana, donde es de 80/100000 habitantes por año en el sexo femenino y de 110/100000 habitantes por año en el sexo masculino; el 50% de muertes se da en China. En áreas con baja incidencia de HCC, es de 2,2 a 6,8/100000 habitantes por año (Jemal, Bray, & Ferlay, 2011). En nuestro país se encontró que el 4,5% de pacientes hospitalizados con cirrosis presentaban también este diagnóstico (Jemal et al., 2011; Vinuesa, 2013).

La mayoría se diagnostica alrededor de los 70 años, y está más presente en hombres que en mujeres. El 85% se produce en enfermedad hepática crónica y cirrosis de cualquier causa, pero las hepatitis virales aumentan más el riesgo de hepatocarcinoma. Solo 15% se presenta en hígados sanos. Un tercio de los pacientes con cirrosis presentarán HCC durante la evolución de la patología (Galle et al., 2018).

2.6.5.2 Fisiopatología

En hígados cirróticos se pueden formar focos displásicos que miden menos de 1 mm y que no tienen criterios de malignidad en donde se encuentra una alteración de la relación núcleo – citoplasma, se pueden considerar como lesiones premalignas porque tienen disminuida la apoptosis. Además de estos focos pequeños, se pueden formar nódulos displásicos mayores de 1 mm considerados como lesiones pre

malignas pero con posibilidad de regresión. Generalmente el HCC no se produce en una secuencia de adenoma a hepatocarcinoma, pero cuando esto ocurre es más prevalente en mujeres, con una transformación maligna de hasta el 8% (Schlageter, Terracciano, D'Angelo, & Sorrentino, 2014).

Cuando ya se han formado los nódulos hiperplásicos existe progresión de displasia de bajo grado a displasia de alto grado, a HCC tempranos y HCC más indiferenciados, estos cambios son producidos por interacción huésped - enfermedad de base - ambiente. El estrés oxidativo también actúa en la carcinogénesis y en la recurrencia del tumor, se han encontrado derivados de metabolitos de oxígeno reactivos en sangre que predicen recurrencia del HCC (Suzuki et al., 2013).

2.6.5.3 Clínica

Más del 60% de los síntomas son secundarios a descompensación de una hepatopatía. Si existe buena reserva funcional hepática y son asintomáticos, se espera que los pacientes puedan sobrevivir varios años, incluso sin tratamiento. Por el contrario, los pacientes que se encuentran en fases avanzadas o etapa terminal de su cirrosis al momento del diagnóstico del HCC fallecerán en muy corto tiempo.

Los síntomas más clásicos son similares a los encontrados en otras patologías oncológicas como: anorexia, baja de peso y astenia. Los cambios en parámetros de laboratorio, inversión del cociente GOT/GPT, aumento FA/GGT, sólo aparecen en fases avanzadas del tumor por lo que no pueden ser utilizadas para el diagnóstico (Bruix & Sherman, 2005).

2.6.5.4 Diagnóstico.

En pacientes cirróticos, se puede diagnosticar esta patología por métodos no invasivos o invasivos tomando biopsias para confirmación histopatológica, el objetivo es la detección temprana para que el paciente pueda recibir un tratamiento eficaz.

Las pruebas de cribado pueden ser serológicas y de imagen. La alfafetoproteína (AFP) ha sido muy estudiada como prueba serológica, y aunque no es adecuada por tener baja sensibilidad hasta 64% y aún más bajo valor predictivo positivo 32%, tiene un papel diagnóstico, dado que en cirróticos con una lesión focal hepática un nivel de AFP mayor de 200 ng/ml tiene un muy alto valor predictivo positivo para el HCC (Sherman et al., 2001).

La prueba de imagen más utilizada es la ecografía hepática, la misma que es superior a cualquiera de las pruebas serológicas. Tiene una sensibilidad entre el 65 y el 80% y una especificidad mayor del 90%. La detección precoz debe realizarse mediante ecografía cada 6 meses, ya que el hacerlo en menos tiempo no ha demostrado beneficios clínicos, y el hacerlo más espaciado ha demostrado menor supervivencia (Galle et al., 2018).

Para diagnosticar por imagen se necesitan métodos dinámicos, ya sea resonancia magnética (RM) o tomografía computarizada (TC), en donde se evidencie hipervascularidad en fase arterial y lavado en la fase venosa portal o fases tardías. La RM ha demostrado mejor sensibilidad en tumores pequeños, menores de 20mm con una sensibilidad de 62% comparada con la TC con sensibilidad de 48%, además, ahora existen contrastes hepatobiliares que mejoran aún más la sensibilidad de la RM (Galle et al., 2018).

El estándar de oro para diagnóstico de HCC es el examen histopatológico con el que se puede realizar también el diagnóstico diferencial con otros tipos de tumores hepáticos como el colangiocarcinoma intrahepático, tumores neuroendócrinos, metástasis de carcinomas de células escamosas, y metástasis pulmonares. Se utilizan los criterios de la OMS y el consenso del grupo internacional para la neoplasia hepatocelular (Kojiro et al., 2009).

2.6.5.5 Estadíaje.

Se debe considerar que el hígado está afectado por 2 lesiones, la cirrosis y el cáncer, la razón de su estadíaje es hallar el mejor tratamiento para cada una de las etapas. El sistema más aceptado por evaluar algunas variables, en las que no está incluida la etiología ya que no se la considera un factor pronóstico, es el del Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), que utiliza la función hepática, el estado funcional del paciente y los factores directos del tumor. Se clasifica al HCC en 5 estadios, 0, A, B, C, D. (Figura 1)

- HCC muy temprano (estadio 0): Un solo tumor menor de 2 cm, sin invasión vascular, en pacientes con buen estado funcional, y función hepática preservada. Existen dos tipos según histopatología el vagamente nodular y el nodular que puede tener invasión local. Existe una sobrevida de hasta el 90% a los 5 años luego de la resección y hasta 70% con radiofrecuencia.
- HCC temprano (estadio A): Tumor único mayor de 2 cm o tres nódulos menores de 3 cm de diámetro con buen estado funcional y función preservada. Tiene una sobrevida de hasta 70% a los 5 años con tratamiento quirúrgico de resección, trasplante hepático o ablación local.

- HCC intermedio (estadio B): Tumor multinodular asintomático sin invasión vascular o diseminación extrahepática. Tiene una sobrevida estimada de 16 meses. El tratamiento con mejores resultados es la quimioembolización transarterial.
- HCC avanzado (estadio C): Tumores sintomáticos, con invasión vascular o diseminación extrahepática, presenta una sobrevida media de 6 a 8 meses. El tratamiento es un inhibidor de la tirosina cinasa, el sorafenib.
- HCC en estadio final: Síntomas severos debidos al tumor, con supervivencia de 3 a 4 meses. Tiene indicación de tratamiento paliativo (Galle et al., 2018).

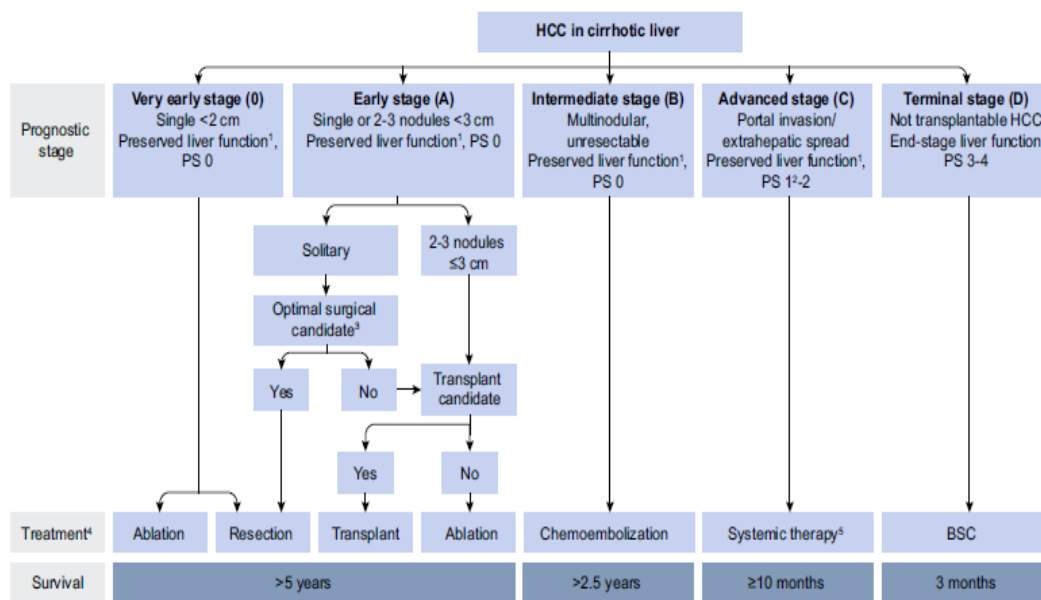


Figura 1. Estadaje y tratamiento del hepatocarcinoma en pacientes cirróticos

Nota. Recuperado de “EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma”, de Galle, P., 2018, Journal of hepatology, 69, p. 196

2.6.5.6 Tratamiento.

Actualmente, para proporcionar el mejor tratamiento a cada paciente lo correcto es utilizar el esquema del BCLC.

- Resección quirúrgica: pacientes Child A con bilirrubina $< 1,9$ mg/dl sin hipertensión portal pueden beneficiarse de resecciones mono, bisegmentectomías o resecciones atípicas (subsegmentectomías) que eliminen la menor cantidad posible de parénquima sano y mantengan un margen libre de tumor de al menos 1 cm. Las posibilidades de resección dependen de la localización y tamaño del tumor. La infiltración o compresión de estructuras vasculares o biliares mayores imposibilitarán la resección. Si mide más de 5 cm, a menos que esté muy periférica, es difícil que se pueda resear sin sacrificar demasiado parénquima y sobre hígados cirróticos presentan altísima posibilidad de invasión vascular. No se deben extirpar los HCC con diseminación extrahepática, ni los que presentan localización bilobular o difusa o tengan evidencia de infiltración vascular (Galle et al., 2018).
- Trasplante hepático: utilizando los criterios de Milan, descritos por Mazzaferro en 1996, en donde la indicación son tumores únicos menores de 5 cm o múltiples (hasta tres) menores de 3 cm de diámetro. Se puede utilizar criterios ampliados aceptando mayor número de tumores o mayor tamaño sin que empeoren los resultados de supervivencia, sin embargo, aún no se ha llegado a un consenso. Existen tumores pequeños pero irresecables por su localización, generalmente central, en los que el único tratamiento que se puede ofrecer es el trasplante. Utilizando estrictamente los criterios de Milan la sobrevida es de 60-70% en 5 años. Se puede usar neoadyuvancia locoregional como terapia puente para

disminuir las tasas de recurrencia y para evitar que el tumor progrese hasta salir de criterios dentro del tiempo de espera (Galle et al., 2018; Mazzaferro et al., 1996; Yao et al., 2001).

- Ablación local: el objetivo es lograr el mayor grado de necrosis tumoral con la menor invasividad posible. La primera técnica utilizada fue con etanol, la misma que llegó a tener buenos resultados con lesiones menores de 2 cm. Ahora existen métodos químicos y térmicos por aumento de temperatura, en los que está la radiofrecuencia, por microondas, por láser o por crioblación. Se puede realizar de manera percutánea o mediante laparoscopia (Galle et al., 2018).
- Radiación externa: se ha descrito en combinación con ablación intra arterial como terapia puente previa al trasplante, sin embargo, se necesita mayor investigación para avalar el uso de esa técnica.
- Técnicas transarteriales: La quimioembolización transarterial (TACE) es el tratamiento para el HCC irresecable, este tipo de tumor tiene una alta neoformación arterial por lo tanto el objetivo es administrar un medicamento citotóxico y luego embolizar el vaso que nutre el tumor para que exista disminución de su tamaño por isquemia y citotoxicidad. Existe otra técnica en la que no se administra quimioterapia, esta se llama embolización transarterial blanda. También se pueden utilizar partículas de gel de lipiodol.
- Tratamiento sistémico: el HCC es uno de los tumores más quimiorresistentes. Se puede utilizar como medicamentos de primera línea el sorafenib o el levantinib con la intención de disminuir la proliferación celular tumoral. Si existe progresión tumoral con buena tolerancia se puede utilizar Regorafenib que bloquea la

actividad de las protein cinasas que se encargan de la oncogénesis y la angiogénesis.

- Manejo paliativo: el objetivo es dar al paciente el mejor tratamiento posible sintomático con manejo del dolor, apoyo nutricional y psicológico ya que los pacientes en etapa terminal del BCLC tienen una expectativa de vida de hasta 4 meses. (Galle et al., 2018).

2.6.6 Sangrado variceal.

2.6.6.1 Concepto.

Consiste en sangrado digestivo alto por ruptura de la pared de una váriz esofágica o gástrica que se produce por aumento de la tensión de la pared.

2.6.6.2 Epidemiología.

En pacientes cirróticos las vrices aparecen a una tasa de 7 a 8% por año. El 42% de pacientes con CHILD A presentan varices esófago gástricas y el 72% de pacientes con CHILD B o C. En pacientes con estado funcional B o C, la progresión de vrices pequeñas a grandes es del 22% al año y del 51% a los 3 años (Angeli et al., 2018).

En nuestro medio un estudio reportó que el 49% de pacientes con cirrosis hospitalizados tenían vrices esofágicas (Vinueza, 2013), y que el sangrado de origen variceal fue la primera causa de muerte por descompensación (Abarca et al., 2006).

El sangrado digestivo de origen variceal es la segunda causa de descompensación en pacientes cirróticos luego de la ascitis y depende del nivel de hipertensión portal del paciente. La mortalidad por esta descompensación es del 15 al 25% en 6 semanas. Luego de un primer episodio de sangrado, el riesgo de sufrir uno nuevo es del 70% a los 2 años (Angeli et al., 2018).

2.6.6.3 Fisiopatología.

El sangrado digestivo de origen variceal se produce por la hipertensión portal dada por mayor resistencia vascular que sigue la ley de Poisseuille para determinar el flujo laminar de un líquido a través de un tubo, en donde intervienen la viscosidad sanguínea, la longitud y el radio del vaso sanguíneo. Pequeñas disminuciones en el radio del vaso sanguíneo provocan aumentos marcados en la resistencia portal (Carale, 2017).

Ciertos factores endógenos, que se sintetizan en el endotelio del sinusoides, también intervienen en los cambios dinámicos actuando sobre la contracción o dilatación de los vasos, la endotelina 1 que trabaja como vasoconstrictor y como su antagonista el óxido nítrico que actúa como vasodilatador, este último se encuentra disminuido en pacientes cirróticos.

El aumento de la presión puede darse a nivel intrahepático (presinusoidal, sinusoidal o postsinusoidal) o extrahepático. Con excepción de la colangitis biliar primaria que da obstrucción a nivel presinusoidal, la cirrosis generalmente tiene su alteración a nivel sinusoidal en donde se encuentran elevadas la presión venosa hepática, la presión de enclavamiento hepático y el gradiente de presión hepática venosa. Otro factor que influye en la formación de várices es el aumento del flujo a nivel venoso portal dado por vasodilatación arteriolar esplácnica, a las várices llega el flujo proveniente de la vena gástrica izquierda y de las venas gástricas cortas que provienen del hilio esplénico. Para la formación de las várices el gradiente de presión hepática venosa debe ser mayor de 10 mmHg y para que se produzca sangrado mayor de 12mmHg (Carale, 2017).

La cantidad del sangrado depende de que tan grande sea la ruptura de la pared de la v ariz, del grado de hipertensión portal y de la coagulación sanguínea (Angeli et al., 2018).

2.6.6.4 Clínica.

Siempre que un paciente cirrótico se presente con sangrado digestivo se debe sospechar como primera opción en origen variceal. Clínicamente puede manifestarse como hematemesis o melena y el paciente puede acudir con descompensación hemodinámica o no. Se considera una emergencia médica y amerita seguimiento estrecho. En cualquier paciente con sangrado digestivo se debe buscar estigmas de hepatopatía c nica.

2.6.6.5 Diagnóstico.

El momento del diagnóstico de la cirrosis se debe realizar una primera endoscopia para evaluar la presencia o no de várices esofágicas, el tamaño de las mismas y si tienen o no puntos rojos, igualmente ameritan un nuevo procedimiento cada vez que presenten una descompensación de su enfermedad de base o como seguimiento a intervalos dependientes de los hallazgos.

Todo paciente ingresado a un servicio médico por sangrado digestivo debe ser evaluado mediante una historia clínica completa y examen físico que revelen indicios de enfermedad hepática. El diagnóstico se confirma mediante endoscopia digestiva alta que debe ser realizada de manera temprana, durante las primeras 12 horas (de Franchis & Baveno VI Faculty, 2015).

2.6.6.6 Prevención

Baveno, (2015) recomienda el uso de betabloqueadores no selectivos como profilaxis primaria en pacientes cirróticos con varices de alto riesgo, es decir medianas,

grandes o pequeñas con puntos rojos o en pacientes Child C. Se puede utilizar ligadura endoscópica, sin embargo, hay que considerar la posibilidad de sangrado por úlceras post ligadura. Como profilaxis secundaria se indica los betabloqueadores junto con ligadura endoscópica. Es necesario realizar controles endoscópicos periódicos para vigilar la presencia o recurrencia de varices (Angeli et al., 2018).

2.6.6.7 Tratamiento

El sangrado digestivo en un paciente cirrótico debe ser manejado inmediatamente, apenas se tenga la sospecha. Como todo sangrado amerita inicialmente una correcta evaluación y compensación del estado hemodinámico del paciente. Los objetivos son controlar el sangrado en ese momento, evitar recurrencias y prevenir la mortalidad a 6 semanas (Garcia-Tsao et al., 2007). En cuanto a las transfusiones sanguíneas cabe recalcar que se debe mantener los niveles de hemoglobina entre 7 y 9 g /dl a menos que otras patologías del paciente puedan indicar mayores necesidades por lo que se debería evaluar riesgo beneficio.

Una vez sospechado el origen variceal del sangrado se deben administrar medicamentos vasoactivos como la terlipresina, la somatostatina o el octeotride, este último es el más utilizado en nuestro medio por su disponibilidad y se da un bolo inicial de 50 ug, seguido de una infusión de 50ug por hora por 5 días (Angeli et al., 2018).

La endoscopia digestiva alta debe ser realizada dentro de las primeras 12 horas como diagnóstico y tratamiento con ligadura de varices. 30 a 120 minutos previo al procedimiento se recomienda la administración de eritromicina intravenosa para mejorar la calidad del estudio permitiendo mayor visibilidad. Existen otras técnicas aceptadas como la esclerosis cuando técnicamente no se puede ligar o la inyección de cianoacrilato en várices fúndicas (Villanueva & Escorsell, 2014).

Otra parte importante del manejo es el inicio de antibioticoterapia para prevenir infecciones, se recomienda el uso de quinolonas como norfloxacin 400 mg cada 12 horas o ceftriaxona 1 g cada día por 7 días (Tandon et al., 2015).

2.7 Escalas pronósticas

2.7.1 Clasificación de Child – Pugh.

Es un modelo formado de la modificación de la clasificación de Child – Turcotte que se creó en 1964 para evaluar el riesgo quirúrgico que tenían los pacientes cirróticos al realizarles una derivación porto cava para el manejo del sangrado variceal que incluía entre sus parámetros la encefalopatía hepática, ascitis, bilirrubina, albúmina y estado nutricional. Este último fue cambiado por el tiempo de protrombina o el INR (international normalized ratio por sus siglas en ingles) en 1973 creando la modificación de Child – Pugh utilizada hasta el día de hoy (Cholongitas et al., 2005; Peng, Qi, & Guo, 2016).

Según los parámetros medidos en la escala y sus valores se divide en tres estadios Child A: 5 a 6 puntos, enfermedad bien compensada, supervivencia al año de 100% y a los 2 años de 85%; Child B: 7 a 9 puntos, compromiso funcional, supervivencia al año de 80% y a los 2 años de 60%; y Child C 10 a 15 puntos enfermedad descompensada, supervivencia al año de 45% y a los 2 años de 35%. (Tabla 1)

Tabla 1
Clasificación de Child Pugh

PARÁMETRO	PUNTAJE ASIGNADO		
	1	2	3
Bilirrubina	< 2 mg/dl	2 – 3 mg/ dl	> 3 mg / dl
Albúmina	> 3,5 g / dl	2,8 – 3,5 g / dl	< 2,8 g / dl
Tiempo de protrombina (INR)	< 1,7	1,7 – 2,3	> 2,3
Encefalopatía	No	Grado I -II	Grado III – IV
Ascitis	No	Leve	Moderada

Nota. Modificado de “Cirrhosis in adults: Overview of complications, general management, and prognosis”, Golberg, E, 2018, UpToDate

Existen algunos datos que nos indican que esta clasificación no sería la mejor para evaluar el pronóstico por varias limitaciones que presenta. Las variables y sus puntos de corte fueron seleccionados empíricamente sin realizar una validación estadística. La encefalopatía y la ascitis son parámetros que se miden subjetivamente. La bilirrubina total que es un valor objetivo reportado por laboratorio tiene un valor máximo por lo que pacientes con bilirrubina en cualquier valor sobre 3 mg/dl tendrán el mismo puntaje. Existen variaciones de resultados del INR según diferentes laboratorios y este no es una muestra fiable de la coagulopatía. No toma en cuenta datos importantes como la función renal que es pronóstica en la cirrosis (Cholongitas et al., 2005; Durand & Valla, 2008).

2.7.2 Modelo para enfermedad hepática en estadio terminal.

El puntaje del modelo para enfermedad hepática en estadio terminal (MELD por sus siglas en inglés) fue creado con una base estadística comprobada para estimar

la severidad de la enfermedad hepática crónica y predecir la supervivencia a tres meses luego de realizar una derivación percutánea portosistémica intrahepática. Se demostró que también es útil para predecir mortalidad en pacientes hospitalizados con alguna descompensación, pacientes con colangitis biliar primaria, y para pacientes ambulatorios con enfermedad hepática no colestásica. Desde el 2002 se lo utiliza para priorizar la lista de espera de trasplante hepático en los Estados Unidos. (Malinchoc et al., 2000).

Este modelo incluía al inicio las diferentes etiologías, sin embargo, como algunos pacientes pueden tener varias causas concomitantes para desarrollar cirrosis estas fueron removidas. Se hicieron pruebas para incluir complicaciones como la encefalopatía hepática, el sangrado variceal, la ascitis, y la peritonitis bacteriana espontánea, encontrando una mínima mejora en la predicción de la mortalidad por lo que estos factores fueron excluidos (Kamath et al., 2001).

Para el cálculo de esta escala se utiliza una ecuación que incluye los logaritmos de valores de pruebas séricas que son bilirrubina, albúmina e INR, con un valor mínimo de 1 para cada una mediante la siguiente ecuación:

$$9.6 * \log_e (\text{creatinine mg/dL}) + 3.8 * \log_e (\text{bilirubin mg/dL}) + 11.2 * \log_e (\text{INR}) + 6.4$$

(Durand & Valla, 2008).

Los resultados van de 6 a 40 puntos máximo. Desde el 2006 se incluyó el sodio dentro de los parámetros para el cálculo, ya que la hiponatremia influye en la gravedad de la cirrosis, como valor mínimo se utiliza 125 mmol/L y como máxima 137 mmol/L.

Esta escala tiene ciertas excepciones de patologías que representan un mal pronóstico para el paciente pero que no están incluidas dentro de los parámetros del MELD y son: el hepatocarcinoma y el colangiocarcinoma hiliar, hipertensión

portopulmonar y síndrome hepatopulmonar, la hiperoxaluria primaria, fibrosis quística, la polineuropatía amiloide familiar y la trombosis de la arteria hepática luego del trasplante (Biggins & Bambha, 2006).

Capítulo 3

Métodos

3.1 Universo y muestra

Se tomó como referencia al universo de pacientes mayores de 18 años, ingresados en el área de gastroenterología del Hospital Carlos Andrade Marín, durante el período de enero de 2012 hasta diciembre de 2017, considerada como 965 pacientes según análisis de los ingresos mensuales durante 12 meses.

Se calculó el tamaño de muestra utilizando el programa de Epi Info para encuesta de estudio descriptivo mediante muestreo aleatorio simple con un nivel de confianza de 95% y un margen de error del 5% con un resultado de 277 pacientes.

Para el Hospital de Especialidades FF.AA. No1 se consideraron 200 pacientes ingresados en el período de estudio según análisis de los últimos 12 meses. Sin embargo, el universo de pacientes ingresados en este periodo fue de 112, no siendo necesario el cálculo de muestra.

3.2 Tipo de estudio

Estudio analítico.

3.3 Criterios de selección

3.3.1 Criterios de inclusión.

- Pacientes mayores de 18 años hospitalizados durante el período de estudio en el servicio de gastroenterología del Hospital de Especialidades FF.AA. No 1 y el Hospital Carlos Andrade Marín con diagnóstico clínico, bioquímico y/o histológico de cirrosis hepática.

3.3.2 Criterios de exclusión.

- Pacientes con expedientes incompletos o inexistentes.

- Pacientes con diagnóstico diferente a la cirrosis hepática o con hepatopatía en estudio.
- Pacientes que hayan firmado una orden directa de que sus datos no sean revelados.

3.4 Procedimiento de recolección de información

La información obtenida se recolectó en un formulario tipo cuestionario a través de un instrumento de recolección electrónico elaborado para el propósito en Microsoft Access 2016. (Anexo 1)

La recolección de los datos se realizó a través de la historia clínica, previa autorización del departamento de docencia y/o investigación del Hospital Carlos Andrade Marín y Hospital de Especialidades FF.AA. No 1.

3.5 Análisis de datos

Se registraron todos los datos obtenidos en una tabla matemática de Microsoft Office Excel 2016, se analizaron estadísticamente los datos en el programa estadístico IBM SPSS Statistics 20.0

La presentación de los resultados se realizó en tablas y figuras.

Para el análisis de las variables, cuantitativas se estudió la media, desviación estándar, mediana, moda y rango. De las variables cualitativas se estudió proporciones.

Para valorar los niveles de asociación entre variables se utilizó la prueba de Chi cuadrado para las cualitativas. Para las cuantitativas con cualitativa de más de 2 categorías se usó ANOVA de una vía o t de student para variables independientes en donde se realizó primero el test de Levene para asumir o no como iguales a las varianzas.

Para el análisis de las etiologías con el estado funcional se empleó una regresión logística multinomial.

3.6 Aspectos bioéticos

Se contó con la aprobación del comité de bioética y de las autoridades correspondientes del Hospital Carlos Andrade Marín y del Hospital de Especialidades FF.AA. No 1. Se aseguró la confidencialidad de los datos, se utilizó un número de codificación de pacientes para no revelar nombres.

Toda la información se manejó solamente con fines de investigación.

No se realizó intervención diagnóstica ni terapéutica que implique alterar la evolución de los pacientes.

No existió conflicto de interés.

Capítulo 4

Resultados

4.1 Características generales del grupo de estudio

Se analizaron 389 pacientes, a través de sus historias clínicas ingresados al servicio de gastroenterología del Hospital Carlos Andrade Marín y del Hospital de Especialidades FF.AA. No 1, durante el período de enero de 2012 hasta diciembre de 2017, de los cuales 214 fueron hombres y 175 mujeres, con una media de edad de 66,88 +/- 13,31 años, la edad mínima fue de 22 años y máxima de 99 años (Tabla 2).

Respecto a la escolaridad, la mayoría de los pacientes sabían leer y escribir, con un 35,7% que completaron el ciclo básico, solo el 2,31% fueron analfabetos. (Tabla 3).

Tabla 2

Pacientes cirróticos hospitalizados de enero 2012 a diciembre 2017 según sexo

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Masculino	214	55,01%
Femenino	175	44,99%
Total	389	100,00%

Fuente: Historias clínicas HCAM, Hospital de Especialidades FFAA N° 1
Elaborado por: Autores

4.2 Etiología de la cirrosis

La etiología en la mayoría de los casos fue por alcohol, en 33,20%, en segundo lugar la EHNA con 27,53%, la menos encontrada fue la hepatitis C en tan solo 2 pacientes (0,81%). Es importante recalcar que en un 37% de los pacientes no se encontró registrada la etiología en su historia clínica por lo que presentamos un gráfico que muestra las etiologías registradas en una muestra de 247 pacientes (Figura 2).

Tabla 3

Escolaridad en pacientes cirróticos hospitalizados de enero 2012 a diciembre 2017

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Educación básica	139	35,73%
Secundaria	106	27,25%
Superior	75	19,28%
Sabe leer y escribir	60	15,42%
Analfabeto	9	2,31%
Total	389	100,00%

Fuente: Historias clínicas HCAM, Hospital de Especialidades FFAA N° 1
Elaborado por: Autores

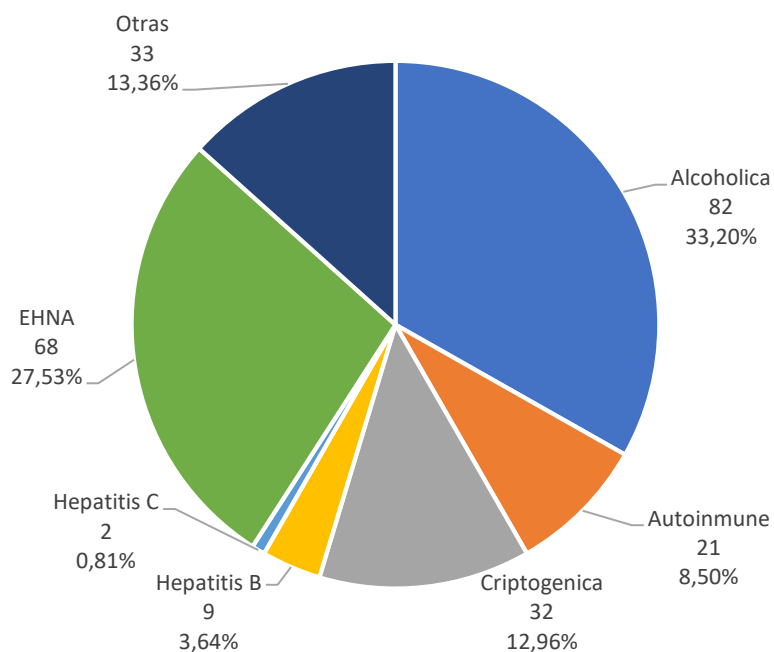


Figura 2: Etiología de la cirrosis en los pacientes hospitalizados de enero 2012 a diciembre 2017

Fuente: Historias clínicas HCAM, Hospital de Especialidades FFAA N° 1
Elaborado por: Autores

4.3 Complicaciones de la Cirrosis

En su primer ingreso a hospitalización, 293 pacientes (75,32%) ingresaron por complicaciones de la cirrosis y 96 (24,68%) por otras causas (Tabla 4).

Tabla 4

Causa de primer ingreso de pacientes cirróticos hospitalizados de enero 2012 a diciembre 2017

COMPLICACIÓN DE CIRROSIS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Si	293	75,32%
No	96	24,68%
Total	389	100,00%

Fuente: Historias clínicas HCAM, Hospital de Especialidades FFAA N° 1
Elaborado por: Autores

La mayoría de pacientes al ingreso como complicación tuvo ascitis (56,3%) y de estos solo el 4,63 tuvo ascitis refractaria (Figura 3); en segundo lugar encefalopatía hepática (31,1%) de los cuales 58 (47,9%), presentaron grado II de esta patología. Cabe recalcar que muchos pacientes en el momento de su ingreso pueden presentar 2 o más complicaciones (Tabla 5, Figura 4).

Tabla 5

Complicaciones de la cirrosis hepática durante el primer ingreso en pacientes hospitalizados de enero 2012 a diciembre 2017

	SI		NO	
	FRECUENCIA	PORCENTAJE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Ascitis	219	56,30	170	43,70
Encefalopatía Hepática	121	31,11	268	68,89
Sangrado Variceal	107	27,51	282	72,49
Hepatocarcinoma	38	9,77	351	90,23
Peritonitis Bacteriana				
Espontanea	26	6,68	363	93,32
Síndrome Hepatorrenal	18	4,63	371	95,37

Fuente: Historias clínicas HCAM, Hospital de Especialidades FFAA N° 1
Elaborado por: Autores

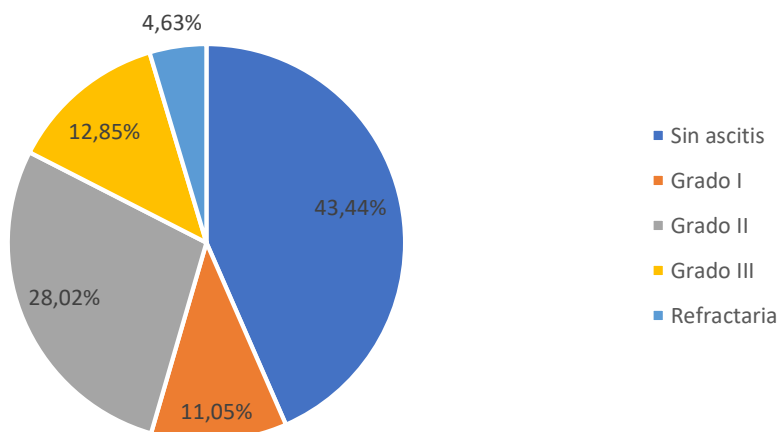


Figura 3: Grados de ascitis en el primer ingreso de pacientes cirróticos hospitalizados de enero 2012 a diciembre 2017

Fuente: Historias clínicas HCAM, Hospital de Especialidades FFAA N° 1
Elaborado por: Autores

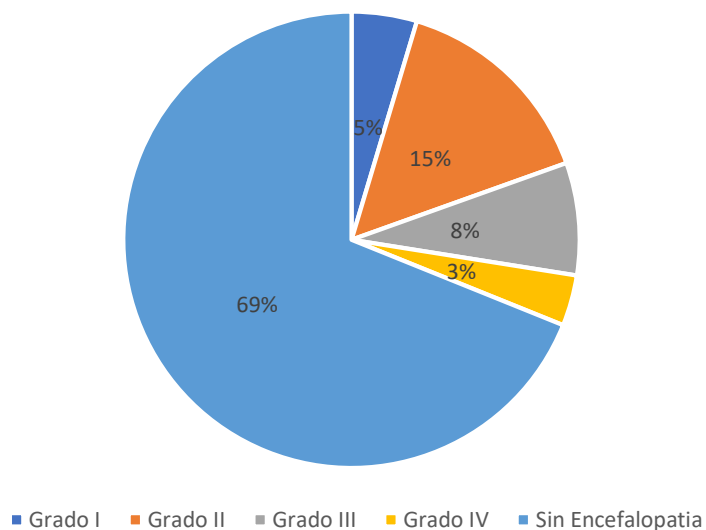


Figura 4: Grado de Encefalopatía durante el primer ingreso de enero 2012 a diciembre 2017.

Fuente: Historias clínicas HCAM, Hospital de Especialidades FFAA N° 1
Elaborado por: Autores

En promedio los pacientes permanecieron hospitalizados 8,58 +/- 7,06 días durante su primer ingreso, con un mínimo de 1 y un máximo de 37 días. La media y mediana del MELD al ingreso fue de 15,07 y 13 respectivamente (Tabla 6). Los pacientes reingresaron en promedio 2,26 veces. La mayoría (48,59%) ingresaron con un estado funcional Child B, 28,53% con Child C y 22,88% con Child A (Figura 5).

Tabla 6

Estadísticos descriptivos de pacientes cirróticos ingresados en dos hospitales de

Quito de enero 2012 a diciembre 2017

VARIABLE	MEDIA (+/- DS)	MEDIANA	VARIANZA	RANGO	MÍNIMO	MÁXIMO
Edad	66,89 +/- 13,31	68	177,27	74	22	99
Días de hospitalización	8,58 +/- 7,06	6	49,89	37	1	3
Reingresos	2,26 +/- 1,95	1	3,82	12	1	13
MELD al ingreso	15,15 +/- 7,07	13	49,98	43	7	49
MELD al fallecer	20,12 +/- 8,22	20	67,57	43	7	49
Tiempo de sobrevida en días	937,64 +/- 1377,22	302	1896722,9	9410	1	9410

Fuente: Historias clínicas HCAM, Hospital de Especialidades FFAA N° 1

Elaborado por: Autores

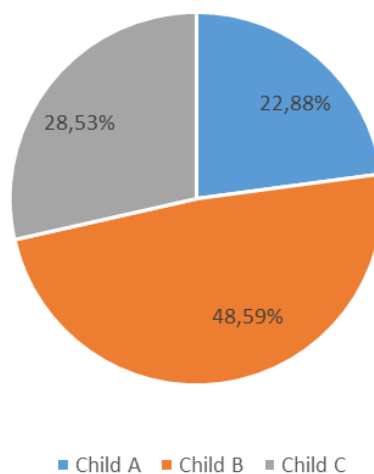


Figura 5: Estado funcional de la cirrosis hepática durante al primer ingreso de enero 2012 a diciembre 2017

Fuente: Historias clínicas HCAM, Hospital de Especialidades FFAA N° 1

Elaborado por: Autores

De los pacientes que ingresaron por causas diferentes a sangrado digestivo, se encontraron 25 (8,87%) que no se realizaron endoscopia en su primer ingreso, el resto si tuvo este estudio necesario para evaluar la presencia de varices esofágicas revelando que 37,59% no tenían varices; 32,27% tenían varices pequeñas sin puntos rojos y 12,06%, várices grandes con puntos rojos. Todos los pacientes ingresados por sangrado variceal fueron sometidos a estudios endoscópicos, la mayoría presentó várices esofágicas grandes con puntos rojos (Figura 6).

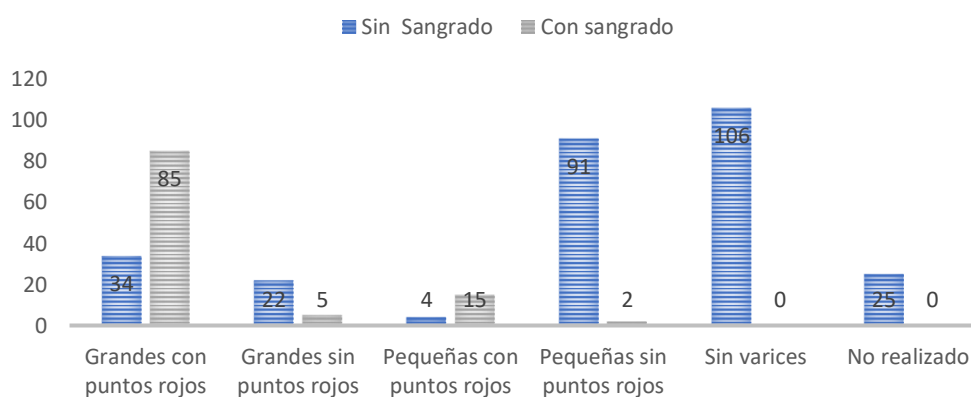


Figura 6: Grados de várices en pacientes sin y con sangrado digestivo en pacientes hospitalizados de enero 2012 a diciembre 2017

Fuente: Historias clínicas HCAM, Hospital de Especialidades FFAA N° 1

Elaborado por: Autores

4.4 Mortalidad y Sobrevida

Se registraron 169 (43.44%) fallecimientos. El 52% de pacientes fallecieron en el primer ingreso. El 28.4% ocurrieron fuera de los hospitales por lo que no se conoce su causa de muerte. La mortalidad intrahospitalaria por cirrosis de los pacientes en el primer ingreso y reingresos fue de 31,1%. De los fallecidos 95 (56.21%) fueron hombres y 74 (43.79%) mujeres (Tablas 7 y 8).

Tabla 7

Mortalidad de pacientes cirróticos ingresados en dos hospitales de Quito de enero 2012 a diciembre 2017

	Frecuencia Porcentaje	
Fallecidos durante hospitalización (Mortalidad intrahospitalaria)	121	31,11
Fallecidos fuera hospital	48	12,34
Total de pacientes fallecidos	169	43,44
Total de pacientes ingresados	389	100

Fuente: Historias clínicas HCAM, Hospital de Especialidades FFAA N° 1
Elaborado por: Autores

Tabla 8

Mortalidad en pacientes cirróticos de dos hospitales de Quito según sexo

SEXO	PRIMER INGRESO		REINGRESOS		TOTAL GENERAL	
	FRECUENCIA	%	FRECUENCIA	%	FRECUENCIA	%
Masculino	54	31,95	41	24,26	95	56,21
Femenino	34	20,12	40	23,67	74	43,79
Total	88	52,07	81	47,93	169	100

Fuente: Historias clínicas HCAM, Hospital de Especialidades FFAA N° 1
Elaborado por: Autores

La principal causa de muerte intrahospitalaria en el 43,80% no fue una complicación directa de la cirrosis. La segunda causa fue el síndrome hepatorenal en el 18,18% de pacientes (Tabla 9).

Tabla 9

Principales causas de muerte intrahospitalaria en pacientes cirróticos en dos hospitales de Quito

CAUSAS DE MUERTE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Otros	53	43,80%
Síndrome Hepatorrenal	22	18,18%
Sangrado Variceal	21	17,36%
Hepatocarcinoma	12	9,92%
PBE	7	5,79%
Encefalopatía Hepática	6	4,96%
Total general	121	100,00%

Fuente: Historias clínicas HCAM, Hospital de Especialidades FFAA N° 1
Elaborado por: Autores

En cuanto al estado funcional al momento de fallecer, 117 pacientes tuvieron un Child C, 45 un Child B, 7 un Child A (Figura 7). La media y mediana fue de 20 para el MELD. Desde el diagnóstico hasta el fallecimiento, los pacientes vivieron en promedio 937 días, con una mediana de 302 días (Tabla 6).

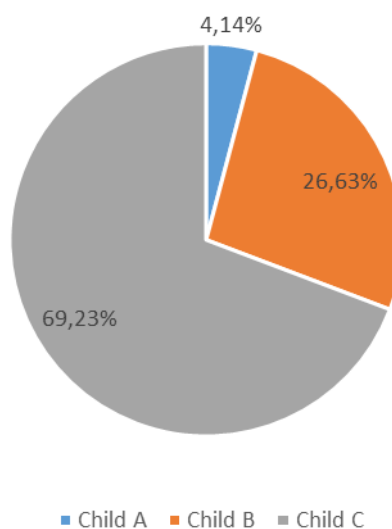


Figura 7: Estado funcional al fallecer mediante escala de Child Pugh de pacientes cirróticos hospitalizados en dos hospitales de Quito

Fuente: Historias clínicas HCAM, Hospital de Especialidades FFAA N° 1
Elaborado por: Autores

4.5 Asociación de variables

4.5.1 Asociación entre estado funcional y MELD con las complicaciones.

Se comparó las complicaciones para ver si alguna de ellas influía en cambios en el estado funcional y cambios en el MELD, en las mismas no se incluyó la ascitis ni la encefalopatía porque son factores incluidos en el cálculo del puntaje del estado funcional.

Se encontró que el efecto de tener PBE y síndrome hepatorenal causan un cambio estadísticamente significativo en el estado funcional de los pacientes, con $p < 0,05$. El resto de complicaciones no demostraron cambios estadísticamente significativos (Tabla 10).

También se evaluó la influencia de la edad con el estado funcional sin encontrar variaciones estadísticamente significativas ($p=0,663$). Para el análisis del estado funcional con el sexo no hay una relación estadísticamente significativa entre uno de los dos sexos y el estado funcional ($p=0,26$).

Tabla 10

Valores de significancia para la prueba de Chi cuadrado para el estado funcional con las complicaciones y con sexo de los pacientes cirróticos hospitalizados de enero 2012 a diciembre 2017

COMPLICACIÓN	VALOR	p
PBE	24,366	<0,05
Síndrome hepatorenal	23,057	<0,05
Sangrado variceal	7,379	0,025
Sexo	2,691	0,26
Hepatocarcinoma	1,521	0,467

Fuente: Historias clínicas HCAM, Hospital de Especialidades FFAA N° 1
Elaborado por: Autores

Al evaluar si las complicaciones influyeron en provocar cambios en el MELD se encontró que tanto la ascitis, como la PBE, el síndrome hepatorenal, la encefalopatía y el sangrado variceal presentaron p estadísticamente significativas (Tabla 11).

Tabla 11

Significancia para la prueba de T de student de MELD con las complicaciones de pacientes cirróticos hospitalizados de enero 2012 a diciembre 2017

COMPLICACIONES	LEVENE'S TEST SIG	P
Ascitis	0	<0,05
PBE	0,217	<0,05
Síndrome hepatorenal	0,019	<0,05
Encefalopatía	0,017	<0,05
Sangrado variceal	0,011	<0,05
Hepatocarcinoma	0,759	0,557

Fuente: Historias clínicas HCAM, Hospital de Especialidades FFAA N° 1

Elaborado por: Autores

4.5.2 Asociación entre estado funcional y MELD con etiologías.

Se comparó el estado funcional con las etiologías tomando como la categoría de referencia el Child C. La única que demostró una relación estadísticamente significativa fue la EHNA con el estadio A ($p=0,033$). Ninguna otra tiene una relación estadísticamente significativa con tener un peor o mejor estado funcional (Tabla 12).

La comparación de MELD con las etiologías encontró que la etiología por alcohol, criptogénica y la EHNA tienen relación estadísticamente significativa con cambios en el MELD (Tabla 13).

Tabla 12

Regresión logística multinomial para el estado funcional con las etiologías de pacientes cirróticos hospitalizados de enero 2012 a diciembre 2017

ESTADO FUNCIONAL	ETIOLOGIA	B	Sig. (p)
A	Intercept	-0,693	0,206
	EHNA	1,386	0,033
	Autoinmune	0,693	0,384
	Criptogénica	0,693	0,318
	Hepatitis C	0,693	0,648
	Hepatitis B	0,288	0,787
	No registrada	0,241	0,687
	Alcohólica	0	1
	Otras	0	.
B	Intercept	0,588	0,136
	EHNA	0,393	0,45
	Alcohólica	0,063	0,893
	Otras	0	.
	No registrada	-0,123	0,778
	Autoinmune	-0,182	0,782
	Hepatitis B	-0,3	0,727
	Criptogénica	-0,683	0,246
	Hepatitis C	-19,125	.

Nota: La categoría de referencia es estado funcional C.

Fuente: Historias clínicas HCAM, Hospital de Especialidades FFAA N° 1

Elaborado por: Autores

Tabla 13

Valores de significancia para la prueba de T de student de las etiologías con el MELD de pacientes cirróticos hospitalizados de enero 2012 a diciembre 2017

ETIOLOGIAS	LEVENE'S TEST	
	SIG	P
EHNA	0,003	<0,05
Alcohólica	0,069	0,004
Criptogénica	0,273	0,03
Otras	0,535	0,248
Autoinmune	651	0,503
Hepatitis B	0,493	0,802
Hepatitis C	0,757	0,91

Fuente: Historias clínicas HCAM, Hospital de Especialidades FFAA N° 1

Elaborado por: Autores

4.5.3 Asociación entre etiologías y estado funcional con sobrevida.

Para la comparación de las etiologías con el tiempo de sobrevida se eliminó la etiología de hepatitis C porque los 2 pacientes con este diagnóstico no se encuentran en el grupo de fallecidos. Se encontró que ninguna de las etiologías influye sobre el tiempo de sobrevida (Tabla 14).

Tabla 14

Valores de significancia para la prueba de T de student para las etiologías con el tiempo de sobrevida de pacientes cirróticos hospitalizados de enero 2012 a diciembre 2017

ETIOLOGIAS	LEVENE'S TEST SIG	P
EHNA	0,353	0,086
Alcohólica	0,073	0,407
Criptogénica	0,488	0,49
Otras	0,02	0,576
Hepatitis B	0,689	0,632
Autoinmune	0,824	0,748

Fuente: Historias clínicas HCAM, Hospital de Especialidades FFAA N° 1
Elaborado por: Autores

Al evaluar si el estado funcional influye en el tiempo de sobrevida de los pacientes calculado en días encontramos que no hay una relación estadísticamente significativa con una p de 0,942.

4.5.4 Asociación entre etiologías y mortalidad intrahospitalaria.

Se comparó las etiologías con la mortalidad intrahospitalaria y se encontró que la esteatohepatitis no alcohólica tiene una relación estadísticamente significativa con una p de 0,04 (Tabla 15).

Tabla 15

Valores de significancia para la prueba de Chi cuadrado de las etiologías con la mortalidad intrahospitalaria de pacientes cirróticos de enero 2012 a diciembre 2017

ETIOLOGÍA	VALOR	P
EHNA	4,198	0,04
Alcohólica	1,933	0,164
Criptogénica	0,912	0,34
Autoinmune	0,835	0,361
Otras	0,073	0,787
Hepatitis B	0	0,992

Fuente: Historias clínicas HCAM, Hospital de Especialidades FFAA N° 1
Elaborado por: Autores

Capítulo 5

Discusión

La edad promedio de los pacientes estudiados fue de $66,8 \pm 13$ años similar a la reportada en un estudio previo realizado en nuestro país por Abarca, et al. (2006) en donde incluyeron 770 pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín ingresados en el período 1989 a 2003 y que indica una edad promedio de $64,1 \pm 12$ años. Estos resultados reflejan edades más avanzadas comparadas con otro estudio realizado en la ciudad de Cuenca en el año 2009 con 88 pacientes cuyo promedio reflejo una edad de $55 \pm 14,6$ años (Bolaños, 2009). Las edades reportadas están acorde a la necesidad de tiempo para la progresión desde injuria hepática hasta la formación de fibrosis irreversible.

La cirrosis no tiene predilección para afectar a un sexo u otro. En esta tesis el 44,99% fueron mujeres y el 55,01% hombres, similar a los datos reportados por Vinueza (2013) en un estudio de 157 pacientes en el Hospital Eugenio Espejo de la ciudad de Quito entre 2008 y 2011 en donde el 51,6% fueron de sexo masculino y 48,4% de sexo femenino.

En esta investigación la etiología predominante fue el consumo de alcohol, este resultado es similar al obtenido por Abarca et al (2006) y en estudios más recientes, por Bolaños (2009) y por Vinueza (2013) en Quito, confirmando que este dato no ha cambiado hasta la fecha. Se observa esta misma tendencia en estudios en Latinoamérica como el de Malpica et al. (2013) en Perú y el de Zamora, (2016) en México, en los que se determinó que esta fue la principal causa de cirrosis hepática y por consiguiente un problema de salud pública al igual que en regiones desarrolladas

como Europa y EEUU, como se demostró en los estudios de Blachier et al., (2013) y Setiawan et al., (2016) confirmando que el alcoholismo es un problema a nivel mundial y continúa causando importantes repercusiones en la morbi - mortalidad en todo el mundo.

La Organización Mundial de la Salud (2014) indica que Ecuador ocupa el noveno lugar en América Latina con mayor consumo de bebidas alcohólicas con una ingesta de 7,2 litros de alcohol por habitante al año, lo que justifica que el consumo enólico sea la principal causa de cirrosis en este estudio. En otros países de la región como Perú el consumo es de 8,1 litros y en México de 7,2 litros por habitante por año siendo ese hábito similar con la principal etiología en estos países. Este patrón alto es influido por factores como el nivel socioeconómico bajo, edad, autoidentificación étnica, situación sentimental, y lugar de residencia. Por lo tanto, la creación y fortalecimiento de políticas y estrategias para reducir el consumo de alcohol y la vulnerabilidad de la población deberían ser tomadas por el estado (Braganza, 2017).

Es importante recalcar que para el diagnóstico de consumo nocivo de alcohol se necesita realizar un cálculo con la cantidad consumida por el paciente y los grados de alcohol de la bebida a lo largo de los años. Este dato es muy difícil de obtener ya que los pacientes no colaboran con esa información o por falta de indagación por parte del personal de salud lo que haría que los resultados actuales puedan estar sesgados debido a la subjetividad en su registro.

La EHNA es la segunda causa de cirrosis hepática en este estudio, dato diferente a los obtenidos por Abarca et al., (2006) y Bolaños, (2009) en donde tuvieron altos porcentajes de cirrosis no determinada porque la EHNA antes no era considerada como causa importante de cirrosis o existía un subdiagnóstico de la misma. Los datos

de Blachier et al., (2013) en Europa y Setiawan et al., (2016) en Estados Unidos concuerdan con este estudio en establecer a la EHNA como una importante causa de cirrosis. Actualmente se sabe que la cirrosis criptogénica o no determinada es causada por ENHA hasta en el 70 % de los casos (Lizardi et al., 2004).

La importante prevalencia de EHNA en esta investigación podría explicarse por la creciente incidencia de obesidad y diabetes a nivel mundial. Se estima que existen aproximadamente 1,46 mil millones de adultos obesos en el mundo. En este país la obesidad y sobrepeso tiene niveles alarmantes según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) publicada en el 2014, la cual informó que en el Ecuador el 62,8% de adultos tiene sobrepeso (Freire et al., 2012). Considerando estos datos, en este país la EHNA pronto podría ser la etiología principal de la cirrosis. Este estudio no tomo en cuenta comorbilidades como la obesidad por lo que sería necesario estudiar el estado nutricional de los pacientes cirróticos.

En el Ecuador, según la Organización Mundial de la Salud (2017) la prevalencia de la hepatitis B es del 6.4% y menos del 1% para la hepatitis C, información similar a la de esta investigación en donde las hepatitis virales fueron una etiología infrecuente, dato acorde con otros estudios previos en el Ecuador como el de Abarca et al., (2006) y en contraste con las altas tasas en otras regiones de Latinoamérica y el mundo como lo demuestra Bustíos, et al., (2007) en Perú, Zamora, (2016) en México, Blachier et al., (2013) en Europa y Setiawan et al., (2016) en Estados Unidos.

Consideramos que la baja incidencia de la hepatitis B en esta investigación y en el país es debida a las políticas públicas de salud existentes como solicitar a toda mujer embarazada tamizaje de hepatitis B. Igualmente se cree que existe falta de

investigación de esta patología (Gower, Estes, Blach, Razavi-Shearer, & Razavi, 2014; Vildozola, 2008).

Los pocos casos de hepatitis C, con solo 2 pacientes en este estudio, podrían deberse a un subdiagnóstico, pero otros factores que también podrían influir en la baja prevalencia son el bajo uso de drogas intravenosas en el país, un mejor control en los bancos de sangre en el procesamiento de muestras y en centros médicos en general una adecuada reutilización y esterilización de material.

La ascitis fue la complicación que más se identificó en el primer ingreso hospitalario, en el 56,03% de los pacientes, un valor menor que en los estudios de Vinuesa (2013) en donde hasta el 75% tenía esta complicación o en Bolaños, (2009) en un 76%; sin embargo, en reportes a nivel mundial por Kawaratani, et al., (2017) los datos son similares con un 50% en un período de 10 años desde el diagnóstico, esto corrobora que la ascitis es parte de la evolución natural de la cirrosis.

La segunda complicación más frecuente en esta investigación fue la encefalopatía hepática, dato similar a previos hallados en el país en los estudios de Vinuesa, (2013) y Bolaños, (2009) y a datos a nivel mundial reportados por la Asociación Europea para el Estudio del hígado (AEEH) y la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AAEEH) (2014) en donde se indica que a lo largo de la enfermedad casi la mitad de los pacientes presentará esta complicación.

Esta investigación al igual que los dos estudios en este país nombrados previamente de Bolaños, (2009) y Vinuesa, (2013), describen que la encefalopatía se presenta en mayor proporción en grado II, esto puede corresponder a que los pacientes con encefalopatía grado I no suelen requerir atención médica intrahospitalaria. No

debemos olvidar la importancia de este diagnóstico, de buscar un desencadenante y de evaluar la encefalopatía subclínica que puede afectar el desempeño laboral de los pacientes. La presencia de un episodio de encefalopatía se asocia con mortalidad de 50% al año.

Un tercio de los pacientes presentaron sangrado digestivo alto en su primer ingreso, todos tuvieron una endoscopia digestiva alta que confirmaba la presencia de várices esofágicas, no se evaluó la presencia o no de várices gástricas. La mayoría de las várices esofágicas fueron grandes con puntos rojos, en similitud con el estudio de La Brecque, et al., (2015) que reporta que a nivel mundial estas se presentan en 30 a 70% de los pacientes con cirrosis y aproximadamente el 30% de estos pacientes presenta sangrado durante el primer año, dato que podría coincidir con los pacientes del estudio que sangraron durante el primer ingreso.

El 6,68% de pacientes ingresaron con PBE, un valor menor al reportado por la AEEH (2010) que indica que hasta el 10% de pacientes hospitalizados y hasta el 3,5% de los pacientes ambulatorios presenta esta complicación. Consideramos que podría existir un subdiagnóstico en los pacientes que formaron parte de este estudio y recalamos la importancia de realizar una paracentesis diagnóstica a todos los pacientes que ingresan con cirrosis y ascitis.

El síndrome hepatorenal se encontró en 4,63% de los pacientes ingresados con cirrosis, datos de Colombia de Ospina & Restrepo, (2017) indican que hasta el 10% de pacientes presentan esta complicación. El valor tan bajo presentado en los pacientes puede deberse a que este análisis se realizó en el primer ingreso y el SHR suele aparecer en etapas más avanzadas de la enfermedad.

Por cada ingreso los pacientes en promedio permanecieron hospitalizados durante 8 +/- 7 días lo cual significa un importante gasto en salud para el país, no se hallaron datos de costos de la enfermedad hepática en el medio, a nivel de la Unión Europea el estudio COME indica un gasto de 667 euros mensuales, siendo el 50% de este gasto por hospitalizaciones, y una pérdida de productividad tanto del paciente como de su familiar de 1,5 días por mes (Puig, 2012). Esto recalca la importancia de la enfermedad hepática como problema social porque el número de días de hospitalización significa grandes pérdidas económicas para el sistema de salud, el paciente y su familia y alteraciones del régimen de vida.

El estado funcional más prevalente en el primer ingreso fue el Child B en la mitad de pacientes, en segundo lugar, el Child C y por último el Child A. En Perú en el estudio de Bustíos (2007) y en Ecuador en el estudio de Vinueza (2013) existe concordancia con este menor porcentaje de pacientes en Child A y esto puede deberse a que durante este estadio los pacientes no suelen ameritar manejo intrahospitalario y pueden continuar sus controles ambulatoriamente, los pacientes de nuestro estudio ingresaron la mayoría por sangrado variceal seguido de presencia de hepatocarcinoma.

La mortalidad por cirrosis es alta, en el Ecuador, según datos del Instituto Nacional de Estadística y Censos, (2018) la cirrosis causa una tasa de mortalidad de 14,1 por cada 100.000 habitantes. En esta investigación se registró que casi la mitad de los pacientes falleció. La mortalidad intrahospitalaria fue del 31%, de estos la mitad fallecieron en el primer ingreso. Al comparar con estudios previos realizados en el país, como los de Bazantes et al (2014) y Abarca et al. (2006), y estudios en Latinoamérica como el de Malpica et al (2013) y el de Zamora (2016) se encontraron resultados similares. Estas cifras demuestran que a pesar de los avances en diagnóstico

y tratamiento la cirrosis es una enfermedad potencialmente mortal con un único tratamiento curativo que es el trasplante hepático, sin embargo, surge el problema de la escasez de donación de órganos, por lo que se deberán tomar medidas encaminadas a la prevención y control de los factores de riesgo en la población.

A diferencia de este estudio y los previos realizados en el país, las investigaciones a nivel mundial de Malpica et al., (2013), de Zamora, (2016) y de la AEEH reportan a las infecciones como la principal causa de mortalidad en pacientes cirróticos. Este análisis, el de Abarca et al., (2006), de Bolaños, (2009) y de Vinueza, (2013) no investigaron a las infecciones como complicación por separado es por esto que no se tienen los datos exactos, lo que ameritaría una evaluación más profunda, puesto que la cirrosis ocasiona una inmunodeficiencia con predisposición a cuadros infecciosos y estos intervienen en el desarrollo de las diferentes complicaciones de esta enfermedad como son el síndrome hepatorenal, la encefalopatía hepática y en general progresión de la enfermedad, siendo necesario que en futuras investigaciones se tome en cuenta este factor (Angeli et al., 2018).

Como segunda causa de muerte intrahospitalaria en este estudio aparecen el síndrome hepatorenal y el sangrado variceal. Los porcentajes de mortalidad atribuida al sangrado son mayores en los estudios previos de Abarca et al. (2006) y Vinueza (2013), suponemos se debe a que actualmente hay mayor disponibilidad de profilaxis primaria, terapia endoscópica y manejo clínico con medicación vasoconstrictora. En otros países latinoamericanos Malpica et al. (2013) y Zamora (2016) reportan una mortalidad menor por esta causa, dato que está acorde con el planteamiento de que si se tiene un manejo adecuado se presenta menos esta complicación.

El hepatocarcinoma fue responsable de menos del 10% de las muertes en este estudio, esto concuerda con Zamora, (2016) y los valores son aún más bajos según reporte de Abarca et al., (2006) y Vinueza, (2013). La mortalidad de esta complicación varía significativamente según el estadio en el que se encuentre y si se diagnostica en etapas tempranas puede ser sometido a varios tratamientos, es potencialmente curativo y tiene buen pronóstico. En esta investigación no se analizó el estadiaje ya que el mismo no se encontraba registrado en la mayoría de las historias clínicas de los pacientes. Es necesario insistir en el cribado y el diagnóstico temprano de esta patología.

En esta investigación al momento de fallecer la mayoría de pacientes tuvo un estado funcional Child C con una media y mediana de MELD de 20. Comparado con estudios en Ecuador, en Vinueza (2013) y en Bazante et al. (2014), y estudios en Latinoamérica, en Bustíos et al., (2007) y Zamora, (2016) la mayoría falleció con Child Pugh C y un MELD \geq 15 puntos, esto es debido a que las escalas de Child-Pugh y MELD son escalas validadas a nivel mundial, estadios Child C o MELD mayor a 18 tienen peor pronóstico y mortalidad lo cual es confirmado en todos los estudios nacionales como de la región. De los pocos pacientes que fallecieron con estado funcional Child A la mayoría murió fuera de la institución por lo que no se conoce la causa, la misma que podría ser ajena a la cirrosis.

En esta investigación analizamos si las complicaciones tienen relación con tener un peor estado funcional. Los cambios fueron estadísticamente significativos para la PBE y el SHR lo que podría deberse a la presencia de ascitis, puesto que esta última es necesaria para que se puedan desarrollar las otras dos complicaciones. El estudio de Holguín, (2015) demuestra que el 70% de los casos de PBE ocurren en pacientes con

enfermedad en etapa avanzada es decir con un Child C. De los pacientes que ya tienen ascitis Ospina & Restrepo, (2017) indican que el 18% desarrollará SHR en 1 año y 39% en 5 años, este es otro dato que apoya la relación entre el SHR y cambios en el estado funcional

Al comparar el MELD con las diferentes complicaciones, encontramos que tanto la ascitis, como la PBE, el síndrome hepatorenal, la encefalopatía y el sangrado variceal influyen de manera estadísticamente significativa. Creemos que esto ocurre porque entre las variables utilizadas en el MELD se encuentra la creatinina, la misma que se encuentra elevada de manera importante en pacientes con SHR. La PBE por ser un proceso infeccioso y el sangrado variceal, por hipovolemia, pueden ocasionar cambios en la función renal y empeoramiento de la función hepática. (Asrani & Kamath, 2015). El estudio de Martel et al. (2014) realizado en 316 pacientes cirróticos evaluó el tiempo de hospitalización en presencia de encefalopatía según valores de MELD y demostró que la encefalopatía hepática rara vez está presente si el MELD es bajo, en esta investigación hay relación significativa de tener encefalopatía con mayor MELD dado que esta complicación es un signo de progresión de la enfermedad hepática.

En la asociación del estado funcional mediante la escala de Child – Pugh con las etiologías, la EHNA fue la única que tuvo una relación estadísticamente significativa en esta investigación. El MELD demostró esta relación con la EHNA, la etiología criptogénica y la alcohólica. Este dato es diferente al reportado por Wong et al.,(2015) en un estudio en Estados Unidos entre 2004 y 2013 en pacientes con cirrosis en donde se encontró que solo la causa alcohólica presentó en promedio valores de MELD más elevados (19 puntos) que las otras causas el momento de ingresar en lista

de espera para trasplante hepático, igualmente los pacientes presentaron más complicaciones como elevación de azoados y presencia de encefalopatía.

Los mayores valores de MELD en la EHNA pueden deberse a que los pacientes comparten ciertas patologías que predisponen a la injuria renal como la obesidad, la hipertensión, enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus, estos datos deberían ser evaluados en el país para diferenciar si el cambio se debe a la presencia de otras enfermedades concomitantes o es daño directo por la cirrosis (Park, Tsai, & Wong, 2011).

Capítulo 6

Conclusiones y Recomendaciones

6.1 Conclusiones

- La principal etiología de cirrosis hepática en este trabajo es el consumo de alcohol, sin embargo, este dato puede estar afectado por la dificultad y subjetividad en la información en el consumo por parte de los pacientes y en el registro por los profesionales de la salud, sin desestimar que esto es un problema de salud pública. La segunda causa es la esteatohepatitis no alcohólica lo que nos permite concluir que cada vez son más necesarios los cambios en el estilo de vida y mejor control metabólico para prevenir la EHNA.
- El 37% de los pacientes no tienen registrada su etiología en la historia clínica al ingreso, esto nos indica la dificultad de llegar a un diagnóstico causal en la relación a la alta mortalidad en el primer ingreso.
- La complicación más frecuente en el primer ingreso hospitalario fue la ascitis, en segundo lugar, la encefalopatía hepática, sin embargo, cabe recalcar que muchos pacientes al momento de su ingreso pueden presentar 2 o más complicaciones y esto aumenta según progresa la enfermedad, guardando relación con el estadio de la enfermedad calculado por las escalas de Child Pugh y de MELD.
- El promedio de tiempo de sobrevida desde el diagnóstico fue muy variable con un mínimo de 1 día y un máximo de 9410 días que puede deberse a que muchos pacientes son diagnosticados en etapas tardías de la enfermedad y solo acuden a los hospitales cuando su descompensación es evidente.

- La mortalidad intrahospitalaria fue de un tercio de los pacientes ingresados y de estos el 50% falleció durante el primer ingreso lo que nos indica la gravedad que debuta esta enfermedad, y que requiere manejo hospitalario.
- Ninguna de las etiologías influye en el tiempo de sobrevida desde el diagnóstico por lo que concluimos que cuando ya se encuentra un hígado cirrótico, no existe un manejo lo suficientemente efectivo para prolongar el tiempo de vida y debemos insistir en el diagnóstico temprano de afectación hepática para dar tratamiento oportuno de la causa y frenar el proceso en etapa de fibrosis inicial cuando aún podría ser reversible.
- La presencia de peritonitis bacteriana espontánea y de síndrome hepatorenal si influyen en cambios en el estado funcional y en el MELD, debido a que estas complicaciones son graves, potencialmente mortales y causan alteraciones en pruebas de laboratorio que son incluidas en las escalas pronósticas.
- El estado funcional no tuvo una influencia estadísticamente significativa en el tiempo de sobrevida ni en la mortalidad intrahospitalaria. En los pacientes esto puede deberse a que esta escala no incluye otros parámetros de importancia pronóstica como la función renal, y el sodio sérico, ya que a dos variables se les asigna el puntaje subjetivamente y puede haber discordancia entre observadores, por otro lado, la bilirrubina tiene un valor tope y se le asigna el mismo puntaje a todos los pacientes con resultados mayores a ese valor.
- La cirrosis hepática por esteatohepatitis no alcohólica influye en cambios en el estado funcional y en el MELD, así como en la mortalidad intrahospitalaria, por lo que podemos concluir que las comorbilidades presentes en la EHNA como la obesidad, diabetes, hipertensión agravan el estadio de los pacientes cirróticos.

6.2 Recomendaciones

Es muy importante realizar un estudio prospectivo completo de la etiología de la cirrosis hepática y su registro adecuado dentro de la historia clínica, puesto que con el tratamiento y/o retiro de la noxa se puede frenar la progresión de la enfermedad y mantenerla en etapa compensada por más tiempo mejorando su sobrevida. Sugerimos la implementación de grupos multidisciplinarios de trabajo tanto en la atención primaria como en segundo y tercer nivel para evaluación diagnóstica desde etapas iniciales y seguimiento estrecho de la patología.

Considerando que la mayoría de pacientes ingresan con 2 o más complicaciones, son necesarios nuevos estudios para evaluar la relación independiente de cada una de las complicaciones y de otros factores con la mortalidad intrahospitalaria y el tiempo de sobrevida desde el diagnóstico.

La mortalidad intrahospitalaria de la cirrosis es alta en este estudio y a nivel mundial, por lo tanto, las políticas públicas de salud deben encaminarse a la prevención y al diagnóstico temprano de la cirrosis y de sus complicaciones para que puedan ser tratadas antes de la necesidad de un primer ingreso.

El excesivo consumo de alcohol es la principal causa de cirrosis en este estudio, consideramos se deben fortalecer las políticas sanitarias y realizar campañas de prevención desde edades tempranas.

Debido a que la prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica ha aumentado desde los últimos años, cabe insistir en que todo individuo debe ser controlado en sus factores de riesgo metabólicos para una oportuna corrección de los mismos antes de que se produzcan enfermedades cardiovasculares o hepáticas.

Bibliografía

- Abarca, J., Peñaherrera, V., Garcés, C., Córdova, A., Carrillo, L., & Saenz, R. (2006). Etiología, sobrevida, complicaciones y mortalidad en cirrosis hepática en el Ecuador. Evaluación retrospectiva de 15 años (1989-2003). *Gastroenterología Latinoamericana*, 17(1), 29–34. Recuperado de <http://gastrolat.org/DOI/PDF/10.0716/gastrolat2006n100004.pdf>
- Al-Osaimi, A., Manne, V., & Sundaram, V. (2014). Ascites and spontaneous bacterial peritonitis: Recommendations from two United States centers. *Saudi Journal of Gastroenterology*, 20(5), 279. <https://doi.org/10.4103/1319-3767.141686>
- Albrecht, J., & Norenberg, M. D. (2006). Glutamine: A Trojan horse in ammonia neurotoxicity. *Hepatology*, 44(4), 788–794. <https://doi.org/10.1002/hep.21357>
- Alonso, F., Garmendia, M. L., De Aguirre, M., & Searle, J. (2010). Análisis de la tendencia de la mortalidad por cirrosis hepática en Chile: Años 1990 a 2007. *Revista Médica de Chile*, 138(10), 1253–1258. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872010001100007>
- Angeli, P., Bernardi, M., Villanueva, C., Francoz, C., Mookerjee, R. P., Trebicka, J., Gines, P. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 69(2), 406–460. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>
- Angeli, P., Ginès, P., Wong, F., Bernardi, M., Boyer, T. D., Gerbes, A., Garcia-Tsao, G. (2015). Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: Revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Journal of Hepatology*, 62(4), 968–974.

<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.029>

Annamalai, A., Wisdom, L., Herada, M., Nourredin, M., Ayoub, W., Sundaram, V., Nissen, N. (2016). Management of refractory ascites in cirrhosis: Are we out of date? *World Journal of Hepatology*, 8(28), 1182.

<https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i28.1182>

Ascione, T., Di Flumeri, G., Boccia, G., & De Caro, F. (2017). Infections in patients affected by liver cirrhosis: an update. *Le Infezioni in Medicina : Rivista Periodica Di Eziologia, Epidemiologia, Diagnostica, Clinica e Terapia Delle Patologie Infettive*, 25(2), 91–97. Recuperado de

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28603226>

Asociacion Española contra el Cáncer.(2018). Pronóstico (supervivencia y mortalidad). Cáncer de hígado. Madrid, España.: Asociacion Española contra el Cáncer. Retrieved August 2, 2017 from

<https://www.aecc.es/SOBREELCANCER/CANCERPORLOCALIZACION/CANCERDEHIGADO/Paginas/pronostico.aspx>

Asrani, S. K., & Kamath, P. S. (2015). Model for end-stage liver disease score and MELD exceptions: 15 years later. *Hepatology International*, 9(3), 346–354.

<https://doi.org/10.1007/s12072-015-9631-3>

Baccaro, M. (2007). Síndrome hepatorenal. *Gastroenterología y Hepatología* .

30(2), 511-566. Recuperado de: <http://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-sindrome-hepatorrenal-13111697#elsevierItemBibliografias>

Bakulin, I. G., & Varlamicheva, A. A. (2015). Ascites, spontaneous bacterial peritonitis, hepatorenal syndrome: What is common in their diagnosis and

treatment?. *Terapevticheskii Arkhiv*, 87(4), 77–83. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26087639>

Baraldi, O., Valentini, C., Donati, G., Comai, G., Cuna, V., Capelli, I., La Manna, G. (2015). Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and treatment. *World Journal of Nephrology*, 4(5), 511–520. <https://doi.org/10.5527/wjn.v4.i5.511>

Barreales, M., Muñoz, R., & Fernández, I. (2012). Profilaxis y tratamiento de la peritonitis bacteriana espontánea en el paciente cirrótico. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 11(11), 671–674. [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(12\)70366-9](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(12)70366-9)

Bashyam, M., Lepore, M., & Harbord, M. (2015). Management of cirrhotic ascites. *British Journal of Hospital Medicine*, 76(2), C28–C32. <https://doi.org/10.12968/hmed.2015.76.2.C28>

Bazante, S., & Revelo, P. (2014). Utilidad de las escalas MELD y CHILD PUGH como factores pronósticos de supervivencia en pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática atendidos en el servicio de gastroenterología del Hospital Carlos Andrade Marín durante el periodo enero 2011 a junio 2013. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Recuperado de [http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/9441/UTILIDAD DE LAS ESCALAS MELD Y CHILD PUGH COMO FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA.pdf;sequence=1](http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/9441/UTILIDAD%20DE%20LAS%20ESCALAS%20MELD%20Y%20CHILD%20PUGH%20COMO%20FACTORES%20PRONOSTICOS%20DE%20SUPERVIVENCIA.pdf;sequence=1)

Benyon, C., & Arthur, M. (2001). Extracellular Matrix Degradation and the Role of Hepatic Stellate Cells. *Seminars in Liver Disease*, 21(03), 373–384. <https://doi.org/10.1055/s-2001-17552>

Bernal, V., & Bosch, J. (2012). Cirrosis hepática. *Práctica Clínica en*

- Gastroenterología y Hepatología* (867–892). Recuperado de https://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/ayudas-practicas/60_Cirrosis_hepatica.pdf
- Biggins, S. W., & Bambha, K. (2006). MELD-based liver allocation: Who is underserved? *Seminars in Liver Disease*, 26(3), 211–220. <https://doi.org/10.1055/s-2006-947291>
- Blachier, M., Leleu, H., Peck, M., Valla, D., & Roudot, F. (2013). The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *Journal of Hepatology*, 58(3), 593–608. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.12.005>
- Bolaños, P. (2009). Epidemiología, pruebas hepáticas, complicaciones y tiempo de sobrevida en cirrosis hepática hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca–Ecuador, Julio 2008-Junio 2009. Universidad de Cuenca. Recuperado de <http://cdjbv.ucuenca.edu.ec/ebooks/doi287.pdf>
- Bosques Francisco. (2009). Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la ascitis. *Revista Gastroenterología Mexico*, 74(4). Recuperado de <https://www.gastro.org.mx/wp-content/uploads/2014/06/Ascitis-1.pdf>
- Braganza, M. (2017). Determinantes Sociales y Economicos del consumo de Alcohol en Ecuador. Universidad de las Americas. Recuperado de <http://dspace.udla.edu.ec/bitstream/33000/7774/1/UDLA-EC-TEC-2017-12.pdf>
- Brahm, J., & Quera, R. (2010). Síndrome hepatorenal: patogénesis y tratamiento. *Revista Médica Clínica las Condes*, 21(4) 613-622. http://www.clinicalascondes.com/area-academica/pdf/MED_21_4/13_Dr_Brahm.pdf

- Branera, J., Puig, J., Gil, M., Bella, R., Darnell, A., & Malet, A. (2005). Punción biopsia hepática ambulatoria guiada por ultrasonografía: descripción técnica y complicaciones. *Radiología*, 47(1), 32–36. [https://doi.org/10.1016/S0033-8338\(05\)72795-8](https://doi.org/10.1016/S0033-8338(05)72795-8)
- Bruix, J., & Sherman, M. (2005). Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 42(5), 1208–1236. <https://doi.org/10.1002/hep.20933>
- Bucsics, T., & Krones, E. (2017). Renal dysfunction in cirrhosis: acute kidney injury and the hepatorenal syndrome. *Gastroenterology Report*, 5(2), 127–137. <https://doi.org/10.1093/gastro/gox009>
- Bustíos, C., Dávalos, M., & Román, R. (2007). Características epidemiológicas y clínicas de la cirrosis hepática en la Unidad de Hígado del HNERM Es-Salud. *Rev. Gastroenterol. Perú*, 238–245.
- Carale, J. (2017). Portal Hypertension: Practice Essentials, Background, Anatomy. Arkansas,EU.: Medscape. Recuperado de : <https://emedicine.medscape.com/article/182098-overview>
- Carreras, M. P., & Castellano, G. (2010). Hígado y alcohol. Madrid, España.: Sociedad Española de Gastroenterología. Recuperado de https://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/ayudas-practicas/55_Higado_y_alcohol.pdf
- Castillo, P., & Erdozain, J. (2004). Hepatitis B, hepatitis C y embarazo. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 99(8), 475–475. Recuperado de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082007000800011
- Cauli, O., Rodrigo, R., Piedrafita, B., Boix, J., & Felipo, V. (2007). Inflammation

and hepatic encephalopathy: Ibuprofen restores learning ability in rats with portacaval shunts. *Hepatology*, 46(2), 514–519.

<https://doi.org/10.1002/hep.21734>

Ceni, E., Mello, T., & Galli, A. (2014). Pathogenesis of alcoholic liver disease: role of oxidative metabolism. *World Journal of Gastroenterology*, 20(47), 17756–17772. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i47.17756>

Centers for Diseases Control and Prevention. (2016). Hepatitis B. Atlanta, EU.: CDC. Recuperado de www.cdc.gov/hepatitis

Cholongitas, E., Papatheodoridis, G. V., Vangelis, M., Terreni, N., Patch, D., & Burroughs, A. K. (2005). Systematic review: The model for end-stage liver disease - Should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 22(11–12), 1079–1089. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02691.x>

Conde, I., Vinaixa, C., & Berenguer, M. (2017). Cirrosis por hepatitis C. Estado actual. *Medicina Clínica*, 148(2), 78–85. <https://doi.org/10.1016/J.MEDCLI.2016.09.019>

Cubides, V., & Guevara, L. (2004). Enfermedad hepática grasa no alcohólica: NAFLD. *Revista Colombiana de Gastroenterología* 1(19) 44-99 . Recuperado de http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572004000100009

D Khan Sarin, A. S., & Le Mair, A. K. (2015). Guía Clínica Varices esofágicas. Milwaukee, EU.: Guías Mundiales de La Organización Mundial de Gastroenterología . Recuperado de <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/esophageal->

varices-spanish-2014.pdf

de Franchis, R., & Baveno VI Faculty. (2015). Expanding consensus in portal hypertension. *Journal of Hepatology*, *63*(3), 743–752.

<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.05.022>

Dever, J. B., & Sheikh, M. Y. (2015). Review article: spontaneous bacterial peritonitis - bacteriology, diagnosis, treatment, risk factors and prevention.

Alimentary Pharmacology & Therapeutics, *41*(11), 1116–1131.

<https://doi.org/10.1111/apt.13172>

Durand, F., & Valla, D. (2008). Assessment of prognosis of cirrhosis. *Seminars in*

Liver Disease, *28*(1), 110–122. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1040325>

Egerod Israelsen, M., Gluud, L. L., & Krag, A. (2015). Acute kidney injury and

hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and*

Hepatology, *30*(2), 236–243. <https://doi.org/10.1111/jgh.12709>

Eu Chang, P., Wee Wong, G., Li, J. W., Foong Lui, H., Cheng Chow, W., Kiat Tan,

C., & Chang Pik Eu, J. (2015). Epidemiology and Clinical Evolution of Liver

Cirrhosis in Singapore, *Ann Acad Med Singapore* *44*(6):218-25 . Recuperado de

<http://www.annals.edu.sg/pdf/44VolNo6Jun2015/MemberOnly/V44N6p218.pdf>

European Association for the Study of the Liver. (2010). Guías de práctica clínica de

la EASL sobre el manejo de la ascitis, la peritonitis bacteriana espontánea, y el

síndrome hepatorenal en la cirrosis. *Journal of Hepatology*, *53*, 397–417.

Recuperado de <https://www.easl.eu/medias/cpg/management-ascites/Spanish-report.pdf>

European Association for the Study of the Liver, & American Association for the

Study of Liver Diseases. (2014). Encefalopatía Hepática en la Enfermedad

- Hepática Crónica: Guías de Práctica clínica 2014. *Journal of Hepatology*, 6(3), 15. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042>
- Feld, J., & Janssen, H. (2015). Hepatitis B. Canada. World Gastroenterology Organisation. Recuperado de <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/hepatitis-b-spanish-2015.pdf>
- Feldman, M., Friedman, L., & Brandt, L. (2015). Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease : pathophysiology/diagnosis/management(10th ed.). Philadelphia ,EU.: Editorial :El Sevier.
- Foris, L. A., & Bhimji, S. S. (2018). Spontaneous Bacterial Peritonitis. StatPearls. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28846337>
- Freire, W., Ramirez, M., Belmont, P., Mendieta, M., Silva, K., & Romero, N. (2012). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Quito, Ecuador.:Ecuador en Cifras. Recuperado de http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Estadisticas_Sociales/ENSANUT/MSP_ENSANUT-ECU_06-10-2014.pdf
- Friedman, S. L. (2010). Evolving challenges in hepatic fibrosis. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 7(8), 425–436. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2010.97>
- Galicia, M., & Gutiérrez, G. (2014). Papel del estrés oxidativo en el desarrollo de la enfermedad hepática alcohólica. *Revista de Gastroenterología de México*, 79(2), 135–144. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2014.03.001>
- Galle, P. R., Forner, A., Llovet, J. M., Mazzaferro, V., Piscaglia, F., Raoul, J. L., ... Vilgrain, V. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, 69(1), 182–236.

<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>

Garcia-Tsao, G., Sanyal, A. J., Grace, N. D., Carey, W., Shuhart, M. C., Davis, G. L., Zein, N. (2007). Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*, *46*(3), 922–938.

<https://doi.org/10.1002/hep.21907>

Goldberg, E., & Chopra, S. (2018). Cirrhosis in adults: Overview of complications, general management, and prognosis. Maryland.EU.: UpToDate. Recuperado de: <https://www.uptodate.com/contents/cirrhosis-in-adults-overview-of-complications-general-management-and-prognosis>

Gonzalez, A., Casanova, I., Vilatova, M., Contreras, A., Castro, G., Garcia, I., & Huitzil, F. (2013). Carcinoma hepatocelular: diagnóstico y tratamiento. *Gaceta Mexicana de Oncología*, *12*(5), 334–343. Recuperado de <http://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-carcinoma-hepatocelular-diagnostico-tratamiento-X1665920113738319>

Görg, B., Schliess, F., & Häussinger, D. (2013). Osmotic and oxidative/nitrosative stress in ammonia toxicity and hepatic encephalopathy. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, *536*(2), 158–163.

<https://doi.org/10.1016/j.abb.2013.03.010>

Gower, E., Estes, C., Blach, S., Razavi-Shearer, K., & Razavi, H. (2014). Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*, *61*(1), S45–S57.

<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.07.027>

Holguin, A., Hurtado, J., & Restrepo, J. (2015). Una mirada actual a la peritonitis bacteriana espontánea. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, *30*(3), 315–

325. Recuperado de <http://www.redalyc.org/html/3377/337742293007/>

Huang, L.-L., Xia, H. H.-X., & Zhu, S.-L. (2014). Ascitic Fluid Analysis in the Differential Diagnosis of Ascites: Focus on Cirrhotic Ascites. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 2(1), 58–64.

<https://doi.org/10.14218/JCTH.2013.00010>

Instituto Nacional de Estadística y Censos. (2018). Estadísticas Vitales: Registro Estadístico de Nacidos Vivos y Defunciones 2017. Quito, Ecuador.: Ecuador en cifras. Recuperado de http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Nacimientos_Defunciones/2017/Presentacion_Nac_y_Def_2017.pdf

Israelsen, M., Krag, A., Allegretti, A. S., Jovani, M., Goldin, A. H., Winter, R. W., & Gluud, L. L. (2017). Terlipressin versus other vasoactive drugs for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9, CD011532.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011532.pub2>

Jemal, A., Bray, F., & Ferlay, J. (2011). Global Cancer Statistics: 2011. *CA Cancer J Clin*, 49(2), 1,33-64. <https://doi.org/10.3322/caac.20107>

Kamath, P. S., Wiesner, R. H., Malinchoc, M., Kremers, W., Therneau, T. M., Kosberg, C. L., Kim, W. R. (2001). A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*, 33(2), 464–470.

<https://doi.org/10.1053/jhep.2001.22172>

Kawaratani, H., Fukui, H., & Yoshiji, H. (2017). Treatment for cirrhotic ascites. *Hepatology Research*, 47(2), 166–177. <https://doi.org/10.1111/hepr.12769>

Khurana, V. (2017). Primary Sclerosing Cholangitis. Long Island, EU.: Medscape.

Retrieved August 31, 2018, from

<https://emedicine.medscape.com/article/187724-overview#a7>

Kojiro, M., Wanless, I. R., Alves, V., Badve, S., Balabaud, C., Bedosa, P., Taniakos, D. (2009). Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: A report of the International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. *Hepatology*, 49(2), 658–664. <https://doi.org/10.1002/hep.22709>

La Brecque, D., Khan, A. G., Sarin, S. K., & Le Mair, A. W. (2015). Esophageal Varices. Milwaukee,EU.: WGO Practice Guideline. Recuperado de : <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/esophageal-varices/esophageal-varices-english>

LaBrecque, D., Abbas, Z., & Anania, F. (2012). Enfermedad del hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica. Milwaukee,EU.: World Gastroenterology Organisation. Recuperado de <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/naflid-nash-spanish-2013.pdf>

Lampertico, P., Agarwal, K., Berg, T., Buti, M., Janssen, H. L. A., Papatheodoridis, G., Tacke, F. (2017). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*, 67(2), 370–398. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>

Lenz, K., Buder, R., Kapun, L., & Voglmayr, M. (2015). Treatment and management of ascites and hepatorenal syndrome: an update. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 8(2), 83–100. <https://doi.org/10.1177/1756283X14564673>

Lindor, K. (2018). Cirrhosis. Londres,Reino Unido.: Best Practice British Medical Journal. Recuperado de <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/278/pdf/278.pdf>

- Lizardi, J., Motola, D., & Guevara, L. (2004). La obesidad y su asociación con el desarrollo de cirrosis criptogénica y hepatocarcinoma, *Gaceta Médica de México* 140 (S2) s77-83. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2004/gms042k.pdf>
- MacIntosh, T. (2018). Emergency Management of Spontaneous Bacterial Peritonitis – A Clinical Review. *Cureus*, 10(3), e2253. <https://doi.org/10.7759/cureus.2253>
- Malinchoc, M., Kamath, P. S., Gordon, F. D., Peine, C. J., Rank, J., & Ter Borg, P. C. J. (2000). A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*, 31(4), 864–871. <https://doi.org/10.1053/he.2000.5852>
- Malpica, A., Ticse, R., Salazar, M., Cheng, L., Valenzuela, V., & Huerta, J. (2013). Mortalidad y readmisión en pacientes cirróticos hospitalizados en un hospital general de Lima, Perú. *Revista de Gastroenterología del Perú*, 33(4), 301-305. Recuperado de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292013000400003
- Martel-Laferriere, V., Homberger, C., Bichoupan, K., & Dieterich, D. T. (2014). MELD score and antibiotics use are predictors of length of stay in patients hospitalized with hepatic encephalopathy. *BMC Gastroenterology*, 14(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-14-185>
- Mazzaferro, V., Regalia, E., Doci, R., Andreola, S., Pulvirenti, A., Bozzetti, F., ... Gennari, L. (1996). Carcinomas in Patients With Cirrhosis. *The New England Journal of Medicine*, 334(11), 693–699. <https://doi.org/10.1056/NEJM199603143341104>

- Mindikoglu, A. L., & Pappas, S. C. (2018). New Developments in Hepatorenal Syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *16*(2), 162–177.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.05.041>
- Møller, S., Henriksen, J. H., & Bendtsen, F. (2009). Ascites: Pathogenesis and therapeutic principles. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, *44*(8), 902–911. <https://doi.org/10.1080/00365520902912555>
- Montagnese, S., De Pittà, C., De Rui, M., Corrias, M., Turco, M., Merkel, C., ... Gatta, A. (2014). Sleep-wake abnormalities in patients with cirrhosis. *Hepatology*, *59*(2), 705–712. <https://doi.org/10.1002/hep.26555>
- Moroni, F., Carpenedo, R., Venturini, I., Baraldi, M., & Zeneroli, M. L. (1998). Oxindole in pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Lancet*, *351*(9119), 1861. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)78807-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)78807-3)
- Moscol, M. (2003). Epidemiologia de la Cirrosis Hepatica en el Peru. *Enfermedades Del Aparato Digestivo*, *6*(2), 26-28. Recuperado de <http://repebis.upch.edu.pe/articulos/ead/v6n2/a6.pdf>
- Murad, V., & Romero, J. (2018). Elastografía hepática: ¿qué es, cómo se hace y cómo se interpreta? *Radiología*, *60*(3), 183–189. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2017.11.002>
- Navasa, M., Casafont, F., Clemente, G., Guarner, C., De la Mata, M., Planas, R., ... Suh, J. (2001). Consensus on spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis: Diagnosis, treatment and prophylaxis. *Gastroenterologia y Hepatologia*, *24*(1), 37–46. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10673079>
- Oey, R. C., van Buuren, H. R., & de Man, R. A. (2016). The diagnostic work-up in patients with ascites: current guidelines and future prospects. *The Netherlands*

Journal of Medicine, 74(8), 330–335. Recuperado de

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27762220>

Organización Mundial de la Salud. (2018). Hepatitis B. Geneva, Suiza.: OMS.

Recuperado de <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>

Organización Mundial de la Salud. (2018a). Informe mundial sobre las hepatitis.

Geneva, Suiza. : OMS. Recuperado de: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>

Organización Mundial de la Salud. (2018b). Las 10 principales causas de defunción.

Geneva, Suiza. : OMS. Recuperado de <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

Ortega, R., & Ginès, P. (2002). Terlipresina en el tratamiento del síndrome

hepatorrenal. *Implicaciones Clínicas en la Investigación Básica*, 1(4), 181–185.

Recuperado de <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2012/05/v1n4a45pdf001.pdf>

Ospina, J. R., & Restrepo, J. C. (2017). Síndrome hepatorrenal: fisiopatología,

diagnóstico y manejo. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 31(2), 146–153. <https://doi.org/10.22516/25007440.83>

Park, C. W., Tsai, N. T., & Wong, L. L. (2011). Implications of worse renal

dysfunction and medical comorbidities in patients with NASH undergoing liver transplant evaluation: Impact on MELD and more. *Clinical Transplantation*, 25(6), 606–611. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2011.01497.x>

Pawlotsky, J.-M., Negro, F., Aghemo, A., Berenguer, M., Dalgard, O., Dusheiko, G.,

Wedemeyer, H. (2018). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *Journal of Hepatology*, 69(2), 461–511.

<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>

- Pedersen, J. S., Bendtsen, F., & Møller, S. (2015). Management of cirrhotic ascites. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 6(3), 124–137.
<https://doi.org/10.1177/2040622315580069>
- Pellicoro, A., Ramachandran, P., & Iredale, J. (2015). Reversibility of liver fibrosis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 39(Suppl 1), S60–S63. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2015.06.015>
- Peng, Y., Qi, X., & Guo, X. (2016). Child-pugh versus MELD score for the assessment of prognosis in liver cirrhosis a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Medicine (United States)*, 95(8), 1–29.
<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002877>
- Pericleous, M., Sarnowski, A., Moore, A., Fijten, R., & Zaman, M. (2016). The clinical management of abdominal ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 28(3), e10–e18. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000548>
- Piano, S., Tonon, M., & Angeli, P. (2017). Management of ascites and hepatorenal syndrome. *Hepatology International*. <https://doi.org/10.1007/s12072-017-9815>
- Piña, N. S., Vega, A. E., Romero, E., Cal Mayor, M., Guerrero, G., & Cortés, M. (2013). Elastografía hepática cuantitativa en la valoración de sujetos normales y con esteatosis hepática no alcohólica. Correlación interobservador. *Anales de Radiología México*, 1, 21–28. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/anaradmex/arm-2013/arm131e.pdf>
- Poordad, F. F. (2015). Presentation and complications associated with cirrhosis of the liver. *Current Medical Research and Opinion*, 31(5), 925–937.
<https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1021905>

- Poynard, T., Mathurin, P., Lai, C.-L., Guyader, D., Poupon, R., Tainturier. (2003). A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *Journal of Hepatology*, 38(3), 257–265. Recuperado de :
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586290>
- Prieto, M., & Nicolás, D. (2000). *Transplante Hepatico Por Cirrosis Criptogènica*. Madrid, España.: Cirugia San Chinarro. Recuperado de:
<http://www.cirugiasanchinarro.com/sites/default/files/gonzales18.pdf>
- Puig, M. (2012). gTt-VIH | EASL 2012: Estudio COME: el impacto social de las enfermedades hepáticas crónicas. Barcelona, España: GTT. Recuperado de:
http://gtt-vih.org/actualizate/la_noticia_del_dia/26-04-12
- Pyrsoopoulos, N. (2017). Primary Biliary Cholangitis (Primary Biliary Cirrhosis). New Jersey. EU.: Mescape. Recuperado de:
<https://emedicine.medscape.com/article/171117-overview>
- Ranasinghe, I. R., & Bhimji, S. S. (2018). Hepatorenal Syndrome. Treasure Island, EU: StatPearls. Recueprado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28613606>
- Rodríguez, A., Said, H., & Trinidad, J. (2008). Etiología y complicaciones de la cirrosis hepática en el Hospital Juárez de México. *Revista Hospital Juarez Mexico*, 75(4), 257–263. Recuperado de
<http://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2008/ju084d.pdf>
- Sawhney, R., & Jalan, R. (2015). Liver : The gut is a key target of therapy in hepatic encephalopathy. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 12(1), 7–8.
<https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.185>
- Schlageter, M., Terracciano, L. M., D'Angelo, S., & Sorrentino, P. (2014). Histopathology of hepatocellular carcinoma. *World Journal of*

- Gastroenterology*, 20(43),15955–15964. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i43.15955>
- Schuppan, D., & Afdhal, N. H. (2008). Liver cirrhosis. *Lancet* 371(9615), 838–851. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60383-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60383-9)
- Senousy, B. E., & Draganov, P. V. (2009). Evaluation and management of patients with refractory ascites. *World Journal of Gastroenterology*, 15(1), 67–80. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19115470>
- Setiawan, V. W., Stram, D. O., Porcel, J., Lu, S. C., Le Marchand, L., & Nouredin, M. (2016). Prevalence of chronic liver disease and cirrhosis by underlying cause in understudied ethnic groups: The multiethnic cohort. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 64(6), 1969–1977. <https://doi.org/10.1002/hep.28677>
- Shah Rahil. (2016). Ascites: Background, Pathophysiology, Epidemiology. Oakland, EU.: Medscape. Recuperado de: <http://emedicine.medscape.com/article/170907-overview>
- Sherman, M., Kew, M., Trevisani, F., D’Intino, P., Morselli-Labate, A., Mazzella, G., Yang, B. (2001). Alphafetoprotein: an obituary. *Journal of Hepatology*, 34(4), 603–605. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(01\)00025-3](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(01)00025-3)
- Shizuma, T. (2018). Spontaneous bacterial and fungal peritonitis in patients with liver cirrhosis: A literature review. *World Journal of Hepatology*, 10(2), 254–266. <https://doi.org/10.4254/wjh.v10.i2.254>
- Singhal, S., Baikati, K. K., Jabbour, I. I., & Anand, S. (2012). Management of Refractory Ascites. *American Journal of Therapeutics*, 19(2), 121–132. <https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e3181ff7a8b>
- Sola, J., & Such, J. (2001). Peritonitis bacteriana espontánea. *Gastroenterología y*

Hepatología Continuada 1(1), 36–39. Recuperado de:

<http://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-continuada-8-pdf-70000009>

Suk, K. T., Joon, D., Ki, K., Suk, T., & Kim, D. J. (2015). Staging of liver fibrosis or cirrhosis: The role of hepatic venous pressure gradient measurement. *World Journal Of Hepatology*, 7(3), 607–615. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i3.607>

Suzuki, Y., Imai, K., Takai, K., Hanai, T., Hayashi, H., Naiki, T., Moriwaki, H. (2013). Hepatocellular carcinoma patients with increased oxidative stress levels are prone to recurrence after curative treatment: A prospective case series study using the d-ROM test. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 139(5), 845–852. <https://doi.org/10.1007/s00432-013-1389-1>

Tandon, P., Abraldes, J. G., Keough, A., Bastiampillai, R., Jayakumar, S., Carbonneau, M., Ma, M. (2015). Risk of Bacterial Infection in Patients With Cirrhosis and Acute Variceal Hemorrhage, Based on Child-Pugh Class, and Effects of Antibiotics. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 13(6), 1189–1196.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.11.019>

Trépo, C., Chan, H. L. Y., & Lok, A. (2014). Hepatitis B virus infection. *The Lancet*, 384(9959), 2053–2063. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60220-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60220-8)

Tsochatzis, E. A., Bosch, J., & Burroughs, A. K. (2014). Liver cirrhosis. *The Lancet*, 383(9930), 1749–1761. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60121-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60121-5)

Varela R, Jimenez A. Carrillo D, Carrillo E, R. S. (2015). Síndrome hepatorenal. *Revista Médica MD*, 5(3), 134–140. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2014/md142h.pdf>

Vildozola, H. (2008). Hepatitis B y vacunación. *Acta Médica Peruana*, 25(2), 57–57.

Recuperado de

http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172008000200001

- Villanueva, I. (2014). Síndrome hepatorenal: Revisión de la literatura. *Revista Colombiana de Nefrología*, 1(2), 118–129. Recuperado de http://www.revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/viewFile/183/pdf_13
- Villanueva, C., & Escorsell, À. (2014). Optimizing general management of acute variceal bleeding in cirrhosis. *Current Hepatitis Reports*, 13(3), 198–207. <https://doi.org/10.1007/s11901-014-0241-7>
- Vilstrup, H., Amodio, P., Bajaj, J., Cordoba, J., Ferenci, P., Mullen, K. D., ... Zoulim, F. (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. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042>
- Vinueza, G. (2013). Caracterización de los pacientes con cirrosis hepática hospitalizados en el Hospital Eugenio Espejo en el periodo del año 2008 al 2011. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Recuperado de <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/7298/11.27.001080.pdf?sequence=4>
- Wiegand, J., & Berg, T. (2013). The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Deutsches Arzteblatt International*, 110(6), 85–91. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0085>
- Wolf, D. (2017a). Autoimmune Hepatitis. New York, EU.: Medscape. Recuperado de: <https://emedicine.medscape.com/article/172356-overview#a1>

- Wolf, D. (2017b). Cirrhosis. New York, EU.: Medscape. Recuperado de <http://emedicine.medscape.com/article/185856-overview>
- Wolf, D. (2017c). Hepatic Encephalopathy. New York, EU.: Medscape. Recuperado de <https://emedicine.medscape.com/article/186101-overview#a2>
- Wong, R. J., Aguilar, M., Cheung, R., Perumpail, R. B., Harrison, S. A., Younossi, Z. M., & Ahmed, A. (2015). Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*, *148*(3), 547–555. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.11.039>
- World Health Organization. (2014). Global status report on alcohol and health , 2014. Geneva, Suiza.: WHO. Recuperado de www.who.int
- World Health Organization. (2017). Global Hepatitis Report 2017. Geneva, Suiza.: WHO. Recuperado de <https://www.afro.who.int/sites/default/files/2017-06/9789241565455-eng.pdf>
- Yao, F. Y., Ferrell, L., Bass, N. M., Watson, J. J., Bacchetti, P., Venook, A., ... Roberts, J. P. (2001). Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*, *33*(6), 1394–1403. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.24563>
- Zamora, P. (2016). La carga de la cirrosis hepática en México. Tendencias, factores de riesgo e implicaciones del 1990 a 2013. Mexico. Recuperado de http://xiiiireuniondemografica.colmex.mx/images/presentaciones/PP_21.2.2.pdf
- Zhou, W. C., Zhang, Q. B., & Qiao, L. (2014). Pathogenesis of liver cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*, *20*(23), 7312–7324. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i23.7312>

Anexo 1

Formularios de recolección de información elaborados en Microsoft Access 2016

Formulario de primer ingreso

Formulario Proyecto Tesis Investigacion

Historia Clínica: 2245

Hospital: HCAM

Sexo: Femenino

Edad: 79

Escolaridad: Basico

Etiologia Cirrosis: NASH

Child: A MELD: 9

Fecha Primer Ingreso: 23/4/2014 fecha alta: 26/4/2014

Fecha de diagnostico: 10/3/2009

Complicacion

Ascitis

Grado Ascitis: 0

Formulario Proyecto Tesis Investigacion

PBE

Síndrome Hepatorenal

Tipo Hepatorenal: 0

Encefalopatía Hepática

Grado Encefalopatía: Grado II

Hepatocarcinoma

Varices Esofágicas

Grado Varices: no registrada

Sangrado Variceal

Síndrome Hepatopulmonar

Fallecimiento

Formulario Proyecto Tesis Investigacion

Grado Encefalopatía: Grado II

Hepatocarcinoma

Varices Esofágicas

Grado Varices: no registrada

Sangrado Variceal

Síndrome Hepatopulmonar

Fallecimiento

Causa Fallecimiento: fuera institucion

Fecha fallecimiento: 8/12/2014

Reingreso

Guardar Nuevo Eliminar Formulario Reingresos

Formulario de reingresos

Todos los objet... << Reingresos

Buscar...

Tablas

- Datos Primer Ingreso
- Reingresos

Formularios

- PRIMER INGRESO
- Reingresos

REINGRESOS

Historia Clínica

Numero Reingreso

Fecha reingreso fecha alta

Child MELD

Complicacion Cirrosis

Ascitis

Grado Ascitis

PBE

Sindrome Hepatorenal

Tipo Síndrome Hepatorenal

Encefalopatía Hepática

Grado Encefalopatía

Hepatocarcinoma

Varices Esofágicas

Registros: 1 de 115 | Sin filtro | Buscar

Todos los objet... << Reingresos

Buscar...

Tablas

- Datos Primer Ingreso
- Reingresos

Formularios

- PRIMER INGRESO
- Reingresos

REINGRESOS

Encefalopatía Hepática

Grado Encefalopatía

Hepatocarcinoma

Varices Esofágicas

Grado Varices

Sangrado Variceal

S. Hepatopulmonar

Fallece

Causa Fallecimiento

Fecha fallecimiento

Guardar Nuevo Eliminar Volver 1er Formulario

Registros: 1 de 115 | Sin filtro | Buscar

Vista Formulario