

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
POSGRADO DE GASTROENTEROLOGÍA Y ENDOSCOPIA**



**Caracterización de los factores asociados al riesgo de muerte en
los pacientes cirróticos con ascitis en el Hospital Carlos Andrade
Marín desde junio del 2009 a junio del 2017**

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

Estefhaníe Elizabeth Villalba Leiva, MD

DIRECTOR DE TESIS: Dra. Carla Ríos Touma

TUTOR METODOLÓGICO: Ana María Troya Zuleta, M.Sc.

QUITO, 2018

DEDICATORIA

A mis padres por ser el pilar fundamental de mi vida, por todo su amor y apoyo incondicional.

A mis hermanos quienes me han acompañado siempre en la conquista de mis sueños.

A mi esposo, el compañero y amor de mi vida, quien ha compartido conmigo estos tres años y ha sido mi mayor fortaleza.

AGRADECIMIENTOS

A la doctora Carla Ríos, por su enseñanza durante estos años, por su compromiso y colaboración en la realización de esta investigación.

A la doctora Cristina Garcés, por su guía en la elaboración de este trabajo y por ser un modelo en mi formación como especialista, su entereza y entrega por el cuidado de los pacientes son el mejor ejemplo a seguir.

A la magister Ana María Troya, quien compartió conmigo tardes de trabajo con paciencia y gran dedicación.

Al doctor Enrique Carrera, por su enseñanza durante este tiempo y por ser un ejemplo de médico consagrado a su profesión.

TABLA DE CONTENIDO

TABLA DE CONTENIDO	4
GLOSARIO Y ABREVIATURAS	6
LISTA DE TABLAS	7
LISTA DE FIGURAS	8
RESUMEN.....	9
ABSTRACT	10
CAPÍTULO I.....	11
1. INTRODUCCIÓN	11
CAPÍTULO II.....	12
2. MARCO TEÓRICO.....	12
2.1. CIRROSIS HEPÁTICA: DEFINICIÓN	12
2.2. ETIOLOGÍA DE LA CIRROSIS HEPÁTICA	13
2.3. EPIDEMIOLOGÍA	14
2.4. FISIOPATOLOGÍA DE LA CIRROSIS DESCOMPENSADA	15
2.5. FACTORES DE MORTALIDAD EN PACIENTES CIRRÓTICOS	16
2.5.1. SÍNDROME HEPATORRENAL	18
2.5.2. INFECCIONES BACTERIANAS	18
2.5.3. PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA	20
2.5.4. INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO	20
2.5.5. NEUMONÍA.....	21
2.5.6. ASCITIS Y SU REPERCUSIÓN EN EL PACIENTE CIRRÓTICO	21
2.6. SÍNDROME AGUDO – SOBRE CRÓNICO	23
CAPÍTULO III.....	24
3. METODOLOGÍA	24
3.1. JUSTIFICACIÓN	24
3.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	26
3.2.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	26
3.3. HIPÓTESIS:	26
3.3.1. HIPÓTESIS PRIMARIA:.....	26
3.3.2. HIPÓTESIS SECUNDARIAS:	26

3.4.	OBJETIVOS	27
3.4.1.	OBJETIVO GENERAL	27
3.4.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
3.5.	TIPO DE ESTUDIO	27
3.6.	POBLACIÓN.....	27
3.7.	TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	28
3.7.1.	TIPO DE MUESTREO.....	28
CAPÍTULO IV		29
4.	RESULTADOS.....	29
4.1	DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	29
4.2	EVALUACIÓN DE LA CIRROSIS: ESTADÍO, ETIOLOGÍA, SCORE PRONÓSTICOS.....	32
4.3	DESARROLLO DE COMPLICACIONES	38
4.4	IMPACTO DE LA ASCITIS EN LOS PACIENTES CIRRÓTICOS	42
CAPÍTULO V		50
5.	DISCUSIÓN	50
CAPÍTULO VI		56
6.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	56
6.1.	CONCLUSIONES.....	56
6.2.	RECOMENDACIONES.....	57
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	59

GLOSARIO Y ABREVIATURAS

ACLF: Acute-on-chronic liver failure

AINEs: Anti inflamatorios no esteroidales

DM: Diabetes mellitus

EH: Encefalopatía Hepática

ERC: Enfermedad Renal Crónica

HCAM: Hospital Carlos Andrade Marín

HTA: Hipertensión Arterial

HVPG: Gradiente de presión venosa hepática

INEC: Instituto Nacional de Estadística y Censo

INR: International Normalized Ratio

MELD: Model For End - Stage Liver Disease

PBE: Peritonitis Bacteriana Espontánea

PCR: Proteína C reactiva

SHR: Síndrome Hepatorrenal

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Principales causas de cirrosis hepáticas.	13
Tabla 2. Frecuencias y porcentajes de pacientes según el grupo etario.	30
Tabla 3. Frecuencias y porcentajes de antecedentes patológicos personales (APP) de los pacientes.	31
Tabla 4. Frecuencias y porcentajes de pacientes según la fase de cirrosis.	33
Tabla 5. Indicadores de tendencia central y dispersión para el score MELD.	36
Tabla 6. Indicadores de tendencia central y dispersión en los marcadores bioquímicos.	37
Tabla 7. Frecuencias y porcentajes de pacientes según el grado de ascitis.	39
Tabla 8. Frecuencias y porcentajes de pacientes con sangrado digestivo.	40
Tabla 9. Frecuencias y porcentajes de pacientes con síndrome hepatorenal.	41
Tabla 10. Frecuencias y porcentajes según el número de hospitalizaciones por ascitis.	43
Tabla 11. Indicadores de tendencia central y dispersión (ascitis – fallecimiento)	45
Tabla 12. Frecuencias y porcentajes de acuerdo al tiempo de fallecimiento desde el diagnóstico de la ascitis.	46
Tabla 13. Frecuencias de pacientes según el sexo y el tiempo de fallecimiento.	47

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. La nueva teoría acerca del desarrollo de complicaciones y falla orgánica en pacientes con cirrosis. <i>Tomado de: “EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrosis”, 2018.</i>	16
Figura 2. Distribución de los pacientes según la edad al diagnóstico de cirrosis.....	29
Figura 3. Distribución de los pacientes según el sexo.....	30
Figura 4. Distribución de los pacientes según el nivel de educación.	31
Figura 5. Distribución de los pacientes según la provincia de residencia	32
Figura 6. Distribución de los pacientes según el sexo y la fase de cirrosis en la primera evaluación.	33
Figura 7. Distribución de los pacientes según el tiempo de diagnóstico de cirrosis en meses.....	34
Figura 8. Distribución de los pacientes según la etiología de la cirrosis.	35
Figura 9. Distribución de los pacientes según el Chil-Pugh.....	35
Figura 10. Distribución de los pacientes según el score de MELD.	36
Figura 11. Histograma del valor de creatinina.	37
Figura 12. Histograma del valor de plaquetas.	38
Figura 13. Distribución de los pacientes según la primera causa de hospitalización.	38
Figura 14. Distribución de los pacientes según la presentación de la ascitis.....	39
Figura 15. Distribución de los pacientes que presentaron peritonitis bacteriana espontánea.....	40
Figura 16. Distribución de los pacientes con carcinoma hepatocelular.	41
Figura 17. Distribución de los pacientes de acuerdo al tipo de infección.....	42
Figura 18. Distribución de los pacientes según el tiempo de desarrollo de ascitis desde el diagnóstico de la cirrosis.....	43
Figura 19. Distribución de los pacientes que desarrollaron EH durante la hospitalización.	44
Figura 20. Distribución de los pacientes según su condición (fallecido – vivo).	45
Figura 21. Distribución de los pacientes desde el desarrollo de ascitis hasta el fallecimiento.....	46
Figura 22. Distribución de los pacientes según el MELD y el tiempo de fallecimiento desde el diagnóstico de ascitis.	47
Figura 23. Relación entre factores precipitantes y la mortalidad en pacientes cirróticos descompensados con ascitis.	48
Figura 24. Distribución de los pacientes según la presencia de factores precipitantes y su relación con la mortalidad en pacientes cirróticos descompensados con ascitis.	49

RESUMEN

La complicación más común de la cirrosis hepática es la acumulación de líquido en la cavidad abdominal, es decir, la formación de ascitis. Se ha establecido que a los 10 años del diagnóstico de la cirrosis, más del 50% de los pacientes habrá desarrollado esta complicación. La ascitis constituye un marcador de mal pronóstico y conlleva a una disminución en la calidad de vida; el 40% de pacientes fallece en un período de un año y el 50% en dos años. La presencia de ascitis determina un incremento en el riesgo de infecciones bacterianas, principalmente infecciones del líquido ascítico.

El objetivo del presente trabajo fue analizar los factores de riesgo que influyen en la mortalidad de los pacientes cirróticos con ascitis en el Hospital Carlos Andrade Marín, para lo cual se evaluó diferentes componentes como la etiología de la cirrosis, la clase funcional por Child Pugh, enfermedades concomitantes, biomarcadores paraclínicos, entre otros, para establecer si su presencia determina una mayor mortalidad en este grupo.

Se estudió a 203 pacientes con cirrosis hepática en un período comprendido entre junio del 2009 a junio del 2017, 202 pacientes desarrollaron ascitis durante la investigación y de este grupo 150 pacientes fallecieron, el 78.7% falleció en un período menor a 12 meses, el 13.3% en un período comprendido entre 13 a 24 meses y el 8% restante en un período superior a los 25 meses.

Entre los factores precipitantes que determinaron un aumento en la mortalidad de los pacientes cirróticos con ascitis se identificó que el síndrome hepatorenal, la peritonitis bacteriana espontánea, los antecedentes patológicos personales como la diabetes mellitus, enfermedad renal crónica y la presencia de infecciones como las del tracto urinario, juegan un papel muy importante en el pronóstico de estos pacientes.

ABSTRACT

Liver cirrhosis is a highly prevalent disease with a high morbidity and mortality, the most common complication is characterized by the accumulation of fluid in the abdominal cavity. After ten years of diagnosis, more than 50% of patients will have developed this complication. Ascites by itself leads to a deterioration in the quality of life and constitutes a poor prognosis marker. Mortality in these patients is approximately 40% at one year and 50% at two years. The ascites presence determines an increased risk of bacterial infections, mainly ascitic fluid infections.

The aim of this study was to analyze the risk factors that influence in cirrhotic patients mortality who develop ascites at the Carlos Andrade Marin Hospital, different factors were evaluated such as the etiology of cirrhosis, Child Pugh functional class, concomitant diseases, para-clinic biomarkers, and others, to establish if their presence determines a higher mortality in this group.

We studied 203 patients with liver cirrhosis in a period from June 2009 to June 2017, 202 patients developed ascites during this study, of this group 150 patients died, of this population 78.7% died in a period less than 12 months, 13.3% in a period of 13 and 24 months and the 8% remaining in a period major than 25 months.

Among the precipitating factors associated with increased mortality in cirrhotic patients with ascites it was identified that hepatorenal syndrome, spontaneous bacterial peritonitis, personal pathological history like mellitus diabetes, chronic kidney disease and the presence of infections such as those of the urinary tract, play a very important role in the prognosis of these patients.

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN

La cirrosis hepática constituye un importante problema de salud pública y el desarrollo de sus complicaciones determina un impacto en la discapacidad y muerte de estos pacientes (Sørensen et al., 2003). El hígado desempeña un papel importante para muchas funciones vitales, por lo tanto se debe suponer que el rango de las complicaciones cirróticas es amplio, en consecuencia, si se entiende el proceso de la enfermedad, haciendo una estratificación de riesgo apropiada se puede precisar los factores asociados a su mortalidad (Sørensen et al., 2003).

La progresión de la enfermedad está marcada por el apareamiento de signos clínicos que se manifiestan por la presencia de ascitis, sangrado digestivo, encefalopatía e ictericia, cuando se presenta cualquiera de éstos la enfermedad generalmente ha progresado hacia una fase descompensada con mayor riesgo de mortalidad (Gennaro D'Amico, 2014).

La complicación más frecuente de la cirrosis es el desarrollo de ascitis, su presencia ocasiona un deterioro en la calidad de vida, por este motivo todo cirrótico que la presenta debe ser referido a un centro hospitalario que oferte un programa de trasplante hepático (European Association for the Study of the Liver, 2010).

El enfoque principal en el manejo de los pacientes cirróticos es la prevención e intervención temprana, para de esta forma lograr estabilizar, evitar o retrasar la descompensación clínica (Tsochatzis, Bosch, & Burroughs, 2014); ya que una vez que se produce la transición desde un estado compensado a uno descompensado, la sobrevida a corto plazo es baja (Hernaez, Solà, Moreau, & Ginès, 2017).

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1. CIRROSIS HEPÁTICA: DEFINICIÓN

El concepto de cirrosis hepática determina que se trata de una enfermedad difusa del hígado, en la cual ocurre un daño tanto en su estructura como en su función (Mesejo, Juan, & Serrano, 2008). Desde el punto de vista histopatológico se caracteriza por la presencia de fibrosis, necrosis celular, nódulos de regeneración (Mesejo, Juan, & Serrano, 2008) y alteraciones vasculares que ocasionan una mayor resistencia, pudiendo llevar a un daño irreversible si no se controla la etiopatogenia (Longo & Fauci, 2010).

La evolución natural de la enfermedad se caracteriza por un curso silencioso y asintomático, esta fase se conoce como cirrosis compensada donde la enfermedad permanece desapercibida durante varios años y los pacientes tienen una buena calidad de vida (Gennaro D'Amico, 2014).

El segundo período es una etapa que progresa rápidamente y se caracteriza por el desarrollo de complicaciones (Bernal & Bosch, n.d.) como encefalopatía hepática, ascitis, así como cambios en la analítica: hipoalbuminemia, trombocitopenia, alteración del tiempo de protrombina (Mesejo et al., 2008) que resultan de un mayor deterioro en la función hepática por un incremento en la presión portal (Gennaro D'Amico, 2014).

Adicionalmente la presencia de complicaciones tales como sangrado digestivo alto de origen variceal, lesión renal aguda, síndrome hepatopulmonar, hipertensión portopulmonar, miocardiopatía cirrótica e infecciones bacterianas definen la expresión de la cirrosis descompensada (Angeli et al., 2018).

Se han propuesto cuatro estadios clínicos de cirrosis, siendo las etapas 1 y 2 la fase compensada y las etapas 3 y 4 la fase descompensada. En la etapa 1 la cirrosis se

caracteriza por la ausencia de ascitis y várices; la fase 2 presenta várices sin sangrado y ausencia de ascitis; en la etapa 3 existe ascitis con o sin várices esofágicas y la etapa 4 se caracteriza por hemorragia variceal con o sin ascitis (Feldman, Friedman, & Brandt, 2016), siendo su mortalidad acrecida en cada estadio.

2.2. ETIOLOGÍA DE LA CIRROSIS HEPÁTICA

Inicialmente se consideraba a la cirrosis como una enfermedad irreversible; sin embargo, hoy en día se sabe que al eliminar el agente etiológico se podría disminuir la progresión de la enfermedad, por esta razón es imprescindible determinar el factor desencadenante de la cirrosis para establecer un tratamiento específico de ser posible.

Entre las principales causas de la cirrosis hepática tenemos las siguientes:

Tabla 1. Principales causas de cirrosis hepáticas.

<p>Infección crónica por virus de la hepatitis Hepatitis B, C, D</p>	<p>Enfermedades autoinmunes Hepatitis autoinmune Colangitis biliar primaria Colangitis esclerosante primaria Enfermedad del injerto contra el huésped</p>
<p>Agentes hepatotóxicos Alcohol Fármacos Intoxicación por vitamina A</p>	<p>Enfermedades metabólicas adquiridas Esteatohepatitis no alcohólica Enfermedades vasculares Insuficiencia cardíaca congestiva Enfermedad venooclusiva</p>
<p>Enfermedades genéticas Enfermedad de Wilson Hemocromatosis Déficit de $\alpha 1$ – antitripsina Enfermedad por depósito de glucógeno tipo IV Tirosinemia</p>	<p>Otras Cirrosis biliar secundaria Criptogénica</p>

Adaptado de: "Farreras y Rozman. Enfermedades del Aparato Digestivo".

2.3. EPIDEMIOLOGÍA

La cirrosis ocupa la décimo cuarta causa de muerte en adultos en todo el mundo y en Europa Central representa el cuarto lugar (Tsochatzis et al., 2014). En Estados Unidos las enfermedades hepáticas cubren la octava causa de muerte y en pacientes entre los 45 a 64 años de edad, ocupa el tercer lugar (Feldman et al., 2016). Al evaluar la población general, las personas con cirrosis compensada tienen un riesgo 5 veces mayor de muerte, mientras que los pacientes con cirrosis descompensada tienen un riesgo 10 veces mayor (Gennaro D'Amico, Garcia-Tsao, & Pagliaro, 2006).

En los países más desarrollados las principales etiologías desencadenantes son la infección por virus de la hepatitis C, la hepatopatía alcohólica y no alcohólica; en África subsahariana y la mayor parte de Asia la causa más común es la hepatitis B; por tanto, la cirrosis es la principal referencia de 5500 trasplantes hepáticos cada año en Europa (Blachier, Leleu, Peck-Radosavljevic, Valla, & Roudot-Thoraval, 2013).

En nuestro país, según el censo de defunciones generales del año 2015 del Instituto Nacional de Estadística y Censo (INEC), bajo el CIE 10 de <Fibrosis y cirrosis del hígado (K74)>, se tuvo un recuento de 1729 defunciones, correspondiendo la mayor parte a pacientes hombres con un total de 1002 muertes y 727 casos para pacientes mujeres. En el año 2015 la cirrosis hepática fue considerada como la séptima causa de muerte y de acuerdo al último censo de defunciones según el INEC, para el año 2017 la cirrosis hepática constituyó la sexta causa de muerte en nuestro país.

Es difícil de evaluar la prevalencia de esta enfermedad y probablemente sea más alta que los datos informados, porque la etapa inicial de la enfermedad es asintomática y el trastorno por lo tanto, todavía no ha sido diagnosticado (Tsochatzis et al., 2014).

2.4. FISIOPATOLOGÍA DE LA CIRROSIS DESCOMPENSADA

Como se ha mencionado anteriormente la historia natural de la cirrosis se establece por un período compensado y otro descompensado, distinguir dichas fases es de suma importancia clínica como lo han demostrado estudios publicados recientemente, en los cuales se ha establecido que la supervivencia en estos dos estadios es completamente diferente, variando desde los 2 años en un estado descompensado hasta los 12 años en pacientes con cirrosis compensada (Zipprich, Seufferlein, & Dollinger, 2012).

La transición desde un estado compensado a una fase descompensada ocurre a razón de 5 a 7% por año (Zipprich et al., 2013). El desarrollo de ascitis y várices, está relacionado con el incremento de la presión portal, definida por la elevación del gradiente de presión venosa hepática (HVPG) por encima de 10 mm Hg (Zipprich et al., 2012).

Las expresiones clínicas de la fase descompensada son consecuencia de un síndrome circulatorio hiperdinámico, secundario a la vasodilatación arterial periférica que se produce principalmente a nivel de la circulación esplácnica (Angeli et al., 2018); dicha vasodilatación pone en peligro la volemia efectiva, que en última instancia produce hipoperfusión de órganos periféricos, siendo el riñón el más afectado (Bernardi, Moreau, Angeli, Schnabl, & Arroyo, 2015).

La reducción de la volemia efectiva provoca la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el sistema nervioso simpático y la secreción de arginina-vasopresina, lo cual explica algunas de las características cardinales de la cirrosis descompensada, tales como retención agua y sodio que conduce a la formación de ascitis (Angeli et al., 2018). Por esta razón, ya que la ascitis es con frecuencia el primero de los signos clínicos en aparecer, se considera por lo general un signo de referencia de la cirrosis descompensada (Gennaro D'Amico et al., 2006).

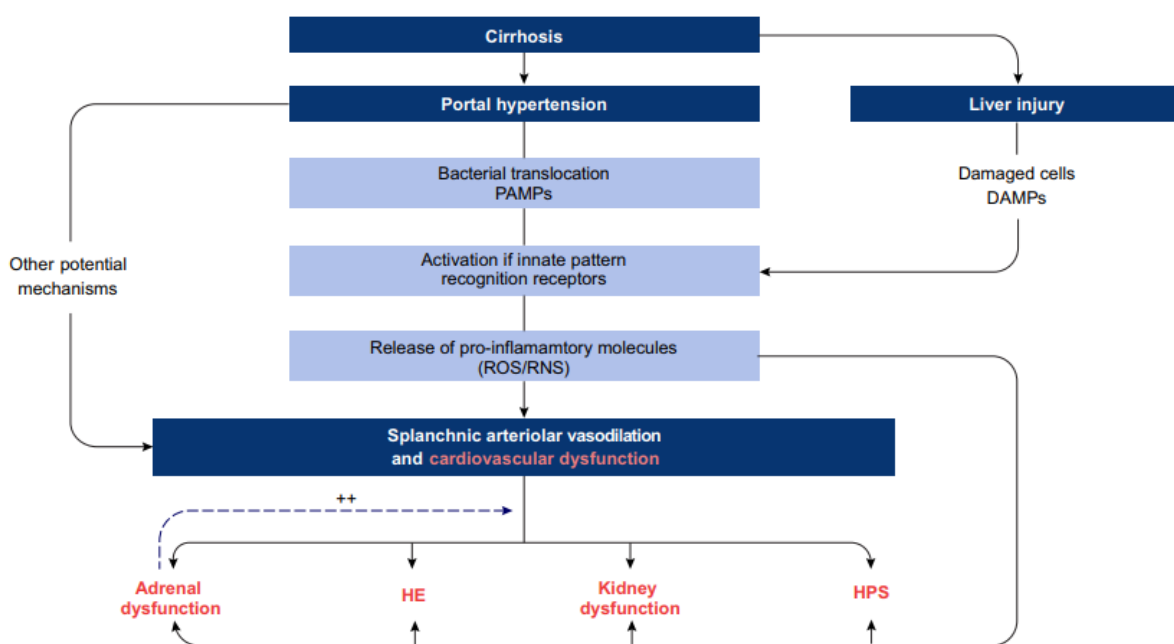


Figura 1. La nueva teoría acerca del desarrollo de complicaciones y falla orgánica en pacientes con cirrosis. *Tomado de:* “EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrosis”, 2018.

2.5. FACTORES DE MORTALIDAD EN PACIENTES CIRRÓTICOS

El desenlace final en pacientes con cirrosis se produce como resultado de la descompensación hepática, debido a las complicaciones propias de la hipertensión portal (Feldman et al., 2016), entre ellas destacan el síndrome hepatorenal, fracaso multiorgánico, la hemorragia digestiva, infecciones bacterianas y carcinoma hepatocelular (Farreras, Rozman, & Cardellach, 2014). La clasificación de Child-Pugh o la puntuación de MELD, permiten estimar el pronóstico de la cirrosis descompensada (Farreras et al., 2014).

Las tres complicaciones más comunes de la cirrosis son ascitis, encefalopatía hepática y hemorragia digestiva variceal. Los factores relacionados con un aumento en la mortalidad en pacientes con ascitis incluyen la hiponatremia, creatinina elevada y baja presión arterial (Vicco, Rodeles, Ferini, Long, & Musacchio, 2015).

La supervivencia de la cirrosis es significativamente mayor en pacientes diagnosticados y evaluados en un entorno ambulatorio en comparación con pacientes que debutan con una complicación secundaria a la hipertensión portal y que requieren una hospitalización (Gennaro D'Amico, 2014). Los ingresos hospitalarios disminuyen substancialmente la sobrevida de éstos pacientes, independientemente del estado de la cirrosis (Gennaro D'Amico, 2014).

La enfermedad renal crónica y la diabetes mellitus tienen muchas complicaciones a largo plazo, que conllevan a un estado de inmunocompromiso mayor, así como a un elevado riesgo de trastornos metabólicos y eventos cardiovasculares (Lung, Jian, Huang, & Nfor, 2016). Estas condiciones pueden causar disfunción renal no relacionada con la enfermedad hepática subyacente y afectar per se el pronóstico y la mortalidad (Bucsics et al., 2015).

De acuerdo al estudio realizado por Planas et al., 2006, en donde se evaluó la evolución de los pacientes cirróticos con ascitis, se determinó que la probabilidad de sobrevida al año fue de 85% y a los 5 años del 56,5%. Los predictores independientes para la supervivencia fueron la puntuación de Child-Pugh, la edad y el desarrollo de hiponatremia dilucional.

La determinación del pronóstico es una parte esencial de la evaluación inicial de la enfermedad, no sólo porque proporciona al médico información para transmitir al paciente, sino también porque es importante en la estratificación del riesgo, en la toma de decisiones y en la individualización terapéutica (Tandon & Garcia - Tsao, 2013), de esta manera se podrá identificar a los pacientes en riesgo e intervenir en una etapa más temprana (Dionigi et al., 2017).

2.5.1. SÍNDROME HEPATORRENAL

Esta complicación se define por el apareamiento de un deterioro renal agudo en un paciente con enfermedad hepática avanzada, en ausencia de otras causas que ocasionen un daño renal (European Association for the Study of the Liver, 2010).

La disfunción renal es el predictor más valioso de mortalidad relacionada en pacientes con ascitis que han desarrollado una infección bacteriana, esto permite estratificar a los pacientes en un grupo de alto riesgo de muerte, en estos pacientes la administración de albúmina impide un mayor deterioro de la función renal y mejora la supervivencia (Tandon & Garcia - Tsao, 2013).

Un volumen urinario excesivo secundario al uso de diuréticos, la hemorragia gastrointestinal, la paracentesis evacuadora sin una expansión de volumen adecuada, los medicamentos nefrotóxicos y los AINEs son los factores precipitantes de una falla renal aguda en pacientes con cirrosis (Angeli et al., 2018).

2.5.2. INFECCIONES BACTERIANAS

La presencia de una infección bacteriana es una complicación frecuente en los pacientes cirróticos, los factores de riesgo asociados con su desarrollo son una puntuación de Child-Pugh elevada, bajo nivel de proteínas en el líquido ascítico, sangrado variceal y episodios previos de peritonitis bacteriana espontánea (PBE) (Pleguezuelo et al., 2013).

La PBE, neumonía y las infecciones del tracto urinario son las principales infecciones que afectan a los pacientes cirróticos con ascitis; la presencia de una de ellas aumenta la mortalidad 4 veces más en comparación con los pacientes cirróticos sin presencia de una infección (T. Hung et al., 2016); por lo tanto, constituyen una causa importante de morbilidad y mortalidad, siendo la peritonitis bacteriana espontánea la más común, representando al menos el 24% de estas infecciones (Tandon & Garcia-Tsao, 2011).

Sesenta por ciento de las infecciones bacterianas son adquiridas en la comunidad y el 40% se encuentran asociadas a los cuidados de salud siendo por lo tanto más resistentes al tratamiento con antibióticos (Pleguezuelo et al., 2013). El deterioro del sistema inmune, principalmente adquirido pero también innato, así como la translocación bacteriana, son los principales mecanismos implicados en el origen de las infecciones en la cirrosis (Fernández & Gustot, 2012).

Tanto la inmunidad humoral y celular se encuentra afectadas en los pacientes cirróticos, lo cual produce una pobre respuesta frente a las bacterias, además las alteraciones estructurales y funcionales en la mucosa intestinal conducen a un aumento de la permeabilidad a las bacterias y productos derivados de las mismas, lo cual favorece la translocación bacteriana, que aumenta la susceptibilidad a la infección (Pleguezuelo et al., 2013).

La deficiencia de C3 y C4 en los factores del complemento, así como el deterioro en la eliminación mediada por el receptor Fcγ de macrófagos de bacterias recubiertas de anticuerpos también puede contribuir a esta defensa inmunológica alterada; en algunos casos, la respuesta inmune produce una desregulación en la producción de mediadores inflamatorios, lo cual conduce a una respuesta pro-inflamatoria excesiva que puede contribuir al desarrollo de daño renal y falla multiorgánica (Fernández & Gustot, 2012)

En el estudio realizado por Diogini y cols. (2017) se demostró que los pacientes con cirrosis que se infectan tienen un mayor riesgo de muerte incluso si sobreviven al episodio agudo de la infección, el 30% de los pacientes mueren dentro de un mes y 30% mueren dentro del primer año independientemente de la gravedad de la enfermedad hepática subyacente.

2.5.3. PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA

La PBE es una infección del líquido presente en la cavidad abdominal en pacientes cirróticos con ascitis, los síntomas a menudo son inespecíficos y pueden incluir signos físicos de peritonitis (dolor a la palpación abdominal, defensa muscular), así como signos clínicos y de laboratorio de inflamación, deterioro de la función hepática, sangrado digestivo y encefalopatía hepática (Biecker, 2011).

La infección de líquido ascítico puede presentarse en 15-25% de los pacientes, es una complicación común y severa, su prevalencia durante un período de hospitalización varía entre 10 a 30% y aun cuando el inicio de la terapia antibiótica sea temprana, la mortalidad en estos pacientes continúa siendo elevada del 30 al 50% (Suvak et al., 2013).

El diagnóstico de PBE se basa en un cultivo bacteriano positivo y en un conteo de polimorfonucleares en líquido ascítico elevado (>250 células/mm³), en pacientes sin una fuente evidente de infección, las bacterias encontradas incluyen *E. coli*, así como especies de estreptococos y enterococos (Biecker, 2011), sin embargo, los cultivos son positivos en apenas el 40% de las infecciones (Pleguezuelo et al., 2013), en la PBE adquirida en la comunidad predominan las bacterias gram-negativas, mientras que en la PBE de origen nosocomial predominan principalmente las bacterias gram-positivas (Pleguezuelo et al., 2013).

2.5.4. INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO (ITU)

Este grupo de infecciones en los pacientes cirróticos pueden ser asintomáticas u ocasionar escasos síntomas, la bacteriuria asintomática es frecuente, la incidencia de ITU es mayor en pacientes cirróticos con catéteres y en mujeres. Los microorganismos que se aíslan con mayor frecuencia son *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* (Klímová, Padilla, Ávila, Clemente, & Ochoa, 2016). El tratamiento con quinolonas no se recomienda en áreas con alta prevalencia de resistencia, el uso de amoxicilina + ácido clavulánico o una

cefalosporina de tercera generación debe ser considerado en estos pacientes de alto riesgo (Klímová et al., 2016).

2.5.5. NEUMONÍA

Esta infección ocupa el tercer lugar en la lista de los pacientes cirróticos después de la PBE e ITU, la más frecuente es la neumonía adquirida en la comunidad, especialmente en sujetos con alcoholismo activo y el *Streptococcus pneumoniae* es el organismo causal más común, seguido por *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma* o *Legionella* (Fernández & Gustot, 2012).

El tratamiento inicial de elección debe incluir los macrólidos combinados con aminopenicilinas, inhibidores de beta lactamasas y en casos especiales, el uso de carbapenémicos; en aquellos pacientes con factores predisponentes para neumonía como la intubación traqueal, uso de ventilación mecánica y encefalopatía hepática que conlleve a una bronco–aspiración, el tratamiento debe adaptarse al patrón epidemiológico local (Klímová et al., 2016).

2.5.6. ASCITIS Y SU REPERCUSIÓN EN EL PACIENTE CIRRÓTICO

Los pacientes cirróticos con un estadio avanzado presentan con frecuencia ascitis (Ortega, R., Ginés, 2011). Cuando se diagnostica la cirrosis el 25% de los pacientes ya presenta esta complicación, aquellos con una cirrosis compensada desarrollarán ascitis en un 30% de los casos a los 5 años en su seguimiento y más del 50% de los pacientes tendrá esta complicación en un plazo de 10 años desde el diagnóstico de cirrosis, (Biecker, 2011) y de este grupo el 5 a 10% presentará ascitis refractaria a su manejo (Bosques et al., 2009).

La presentación de la ascitis va desde un cuadro no complicado hasta aquella de difícil manejo o refractaria, desarrollo de una hiponatremia dilucional, deterioro de la función renal dando paso a un síndrome hepatorenal y en varias ocasiones la presencia de una peritonitis bacteriana espontánea (Attar et al., 2014).

La valoración inicial de todo paciente cirrótico con ascitis requiere una historia clínica completa en donde se identifique el tiempo de evolución de esta complicación y el uso o no de diuréticos, es necesario un examen físico adecuado y para completar el algoritmo diagnóstico se requiere exámenes de sangre, estudio de imagen mediante una ecografía abdominal y el análisis del líquido ascítico (European Association for the Study of the Liver, 2010).

La paracentesis diagnóstica se considera un procedimiento seguro incluso en pacientes con un tiempo de protrombina anormal, con una tasa global de complicaciones no superior al 1% (Biecker, 2011). El análisis de líquido ascítico debe incluir la concentración total de proteínas, el conteo de neutrófilos y la inoculación de líquido ascítico en botellas de hemocultivo junto a la cama del paciente, a fin de identificar el crecimiento de microorganismos (Biecker, 2011).

En diversos estudios se ha evaluado la relación de los marcadores bioquímicos con el incremento del riesgo de muerte en los pacientes cirróticos que desarrollan ascitis; se ha establecido que la presencia de hiperbilirrubinemia sérica (por encima de 2,5 mg/dl) y una baja concentración de proteínas en el fluido ascítico (menos de 1 gr/dl), han demostrado ser fuertes predictores del desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea en pacientes cirróticos con ascitis (Kawale & Rawat, 2017). De igual manera se ha determinado que en los pacientes con PBE los niveles de albúmina son significativamente más bajos y tienen niveles elevados de PCR, tiempo de protrombina, INR y número de leucocitos (Dionigi et al., 2017).

Los pacientes con ascitis deben ser derivados a centros de referencia que dispongan de un programa de trasplante hepático ya que esta complicación deteriora su calidad de vida, por tal motivo es necesario un manejo continuo y adecuado de la ascitis, a fin de mejorar

el pronóstico y los síntomas en general de estos pacientes (European Association for the Study of the Liver, 2010).

2.6. SÍNDROME AGUDO – SOBRE CRÓNICO

Se trata de un síndrome caracterizado por un deterioro hepático súbito y severo, que ocurre en pacientes con cirrosis debido a la presencia de un factor precipitante y que conlleva una alta mortalidad en un corto plazo de tiempo (Hernaez et al., 2017).

Ésta entidad puede deberse a la superposición de una injuria hepática o bien ser el producto de un evento desencadenante extrahepático, que culmina en una falla multiorgánica (Jalan et al., 2012). Algunos factores precipitantes identificados son una hepatitis alcohólica, una injuria hepática asociada a medicamentos, una hepatitis viral superpuesta o lesiones vasculares agudas; mientras que los eventos extrahepáticos son la presencia de una infección, sangrado variceal, cirugías o traumatismos (Jalan et al., 2012) y en muchos otros a pesar de un examen exhaustivo, en el 20 a 45% de los casos, la injuria desencadenante sigue siendo desconocida (Shi et al., 2015).

De acuerdo a Sen, Williams, & Jalan, 2002, este síndrome se caracteriza por una rápida progresión y una mortalidad a mediano y corto plazo del 50 a 90%. En diferentes estudios, los órganos más afectados fueron el riñón, hígado, cerebro, circulación y los pulmones (Moreau et al., 2013).

Se ha establecido que la respuesta inflamatoria sistémica que se presenta en los pacientes con falla hepática aguda sobre crónica se asocia con una mayor gravedad de encefalopatía e insuficiencia renal, la infección es una característica común en estos pacientes, lo cual complica la historia natural de su enfermedad y se asocia con una gran morbilidad y mortalidad (Jalan et al., 2012).

CAPÍTULO III

3. METODOLOGÍA

3.1. JUSTIFICACIÓN

El estudio de los factores asociados al riesgo de muerte en pacientes cirróticos con ascitis cubre un vacío de investigación en este grupo poblacional ya que únicamente se cuenta con datos internacionales en donde se ha explorado ampliamente este tema. La evolución clínica de estos pacientes se caracteriza por la presencia de diversas complicaciones independientemente de la etiopatogenia de la enfermedad (Kawale & Rawat, 2017). Como se ha mencionado anteriormente, el desarrollo de ascitis conlleva una sobrevida más corta en los pacientes cirróticos en comparación con otras complicaciones y por sí misma la ascitis constituye un factor pronóstico independiente en la sobrevida, al igual que el CHILD PUGH y el MELD (Zipprich et al., 2012).

De acuerdo a la European Association for the Study of the Liver, 2010 los factores de mal pronóstico en los pacientes cirróticos con ascitis son la hiponatremia, presión arterial baja, aumento de la creatinina sérica y sodio en orina bajo.

Los pacientes cirróticos son propensos a desarrollar enfermedades infecciosas debido a su estado inmunológico comprometido, la presencia de una infección aumenta el riesgo de muerte a los 30 días en aproximadamente 1.8 veces más en aquellos pacientes que presentan concomitantemente ascitis, como se ha observado en el estudio realizado por Hung et al., 2013. De hecho, un reconocimiento y tratamiento más temprano de la infección puede ser de gran valor para reducir la mortalidad en estos pacientes (Dionigi et al., 2017).

La causa de una alta prevalencia de infecciones en pacientes con cirrosis se debe a los siguientes motivos: una enfermedad hepática crónica avanzada provoca alteraciones en los mecanismos de defensa contra infecciones bacterianas (una función deprimida del

sistema reticuloendotelial, disfunción de neutrófilos, complemento sérico reducido, baja actividad opsonica bactericida y desactivación de monocitos) (Dionigi et al., 2017). En segundo lugar, la translocación bacteriana del intestino aumenta la susceptibilidad a la infección y se vuelve clínicamente significativa cuando da como resultado PBE y / o bacteriemia (T.-H. Hung et al., 2013).

La infección puede conducir a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y sepsis, deteriorando aún más la alteración circulatoria de la cirrosis y aumentando el riesgo de desarrollar insuficiencia renal, encefalopatía y muerte. La infección después de la resolución de un episodio agudo, puede mantener niveles elevados de endotoxinas, óxido nítrico, monóxido de carbono y citoquinas, como el factor de necrosis tumoral e interleucina-6; de hecho, los niveles de estos mediadores pro-inflamatorios pueden no volver a la línea de base después de la resolución de la infección real, promoviendo así una cascada de eventos que culmina en insuficiencia hepática (Dionigi et al., 2017).

Al dar a conocer datos propios se contribuirá a generar algoritmos diagnósticos y guías de práctica clínica dirigidos al manejo de los pacientes de nuestro sistema de salud, a fin de instaurar abordajes tempranos y definidos, estableciendo esquemas terapéuticos que contribuyan e intenten reducir la morbi-mortalidad en estos pacientes. El presente trabajo genera un punto de partida para futuras investigaciones las cuales podrían ir encaminadas a comparar esquemas terapéuticos, innovar pruebas diagnósticas o generar políticas de salud enmarcadas en el manejo de pacientes cirróticos con ascitis.

El Hospital Carlos Andrade Marín al contar con una unidad especializada para el estudio y cuidado de estos pacientes, como lo es la Clínica del Hígado, constituye un referente local y nacional, por lo que a través de este estudio se aportará con información que permitirá evaluar a los pacientes cirróticos que desarrollan ascitis y los factores de riesgo asociados a su mortalidad.

3.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La cirrosis hepática constituye una enfermedad crónica determinada por una fase asintomática y una segunda etapa caracterizada por la expresión clínica de varias complicaciones, entre las que destaca con mayor frecuencia el desarrollo de ascitis (Mesejo et al., 2008a). La aparición de esta complicación por sí misma denota un peor pronóstico y calidad de vida de estos pacientes (Farreras et al., 2014), ya que presentan un riesgo incrementado para el desarrollo de infecciones que posteriormente contribuirán a un mayor deterioro clínico, por lo que la presente investigación buscó evaluar diferentes variables que se relacionen con la morbi-mortalidad en estos pacientes.

3.2.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores asociados al riesgo de muerte en los pacientes cirróticos con ascitis en el Hospital Carlos Andrade Marín?

3.3. HIPÓTESIS:

3.3.1. HIPÓTESIS PRIMARIA:

Las infecciones bacterianas son la principal causa de muerte en los pacientes cirróticos con ascitis.

3.3.2. HIPÓTESIS SECUNDARIAS:

- Los pacientes con bajo nivel de educación son diagnosticados de cirrosis hepática por el desarrollo de ascitis en la mayoría de los casos.
- La presencia de ascitis establece un deterioro de la función renal lo cual aumenta la mortalidad en los pacientes cirróticos

3.4. OBJETIVOS

3.4.1. OBJETIVO GENERAL

Analizar los factores de riesgo que influyen en la mortalidad en los pacientes cirróticos que desarrollan ascitis en el Hospital Carlos Andrade Marín.

3.4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analizar si los factores socio – demográficos de los pacientes cirróticos presentan asociación con el tiempo de desarrollo de la ascitis.
- Establecer los criterios clínicos y paraclínicos asociados al riesgo de muerte en los pacientes cirróticos que han desarrollado ascitis.
- Clasificar las principales etiologías desencadenantes de la cirrosis en el Hospital Carlos Andrade Marín durante 8 años de estudio.

3.5. TIPO DE ESTUDIO

El estudio es observacional, descriptivo, de corte transversal.

3.6. POBLACIÓN

Todos los pacientes cirróticos con ascitis en el período de junio del 2009 a junio del 2017 en el Hospital Carlos Andrade Marín. Para obtener esta información se realizó una búsqueda en el sistema AS400 bajo los siguientes códigos de diagnóstico CIE 10 y códigos de laboratorio para evaluar las características del líquido ascítico. Los códigos utilizados fueron los siguientes:

K746: Otras cirrosis del hígado y las no especificadas

K743: Cirrosis Biliar Primaria

K744: Cirrosis Biliar Secundaria

R18: Ascitis

350106: Citoquímico de líquido ascítico

350109: Citoquímico de líquido peritoneal

3.7. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para el presente estudio se tomaron todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

3.7.1. TIPO DE MUESTREO

Se realizó un muestreo no probabilístico de tipo casual, para lo cual se tomó en cuenta los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

- **Criterios de inclusión**

- Pacientes cirróticos con ascitis que ingresaron al Servicio de Gastroenterología o fueron evaluados en Clínica de Hígado durante 8 años de estudio.
- Pacientes que tuvieron mínimo tres consultas registradas en el sistema AS400.

- **Criterios de exclusión**

- Historia clínica incompleta.
- Pacientes cirróticos con VIH.
- Pacientes cirróticos con cáncer diferente al carcinoma hepatocelular.
- Pacientes cirróticos con cardiopatías.

CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS

En el presente estudio se evaluó la información de 203 pacientes que fueron atendidos en el Hospital Carlos Andrade Marín desde junio del 2009 a junio del 2017. Se incluyeron a todos los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión.

4.1 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

En relación a la edad en la cual los pacientes fueron diagnosticados de cirrosis se tiene una media de 66 años, con una edad máxima de diagnóstico de 93 y una edad mínima de 32 años.

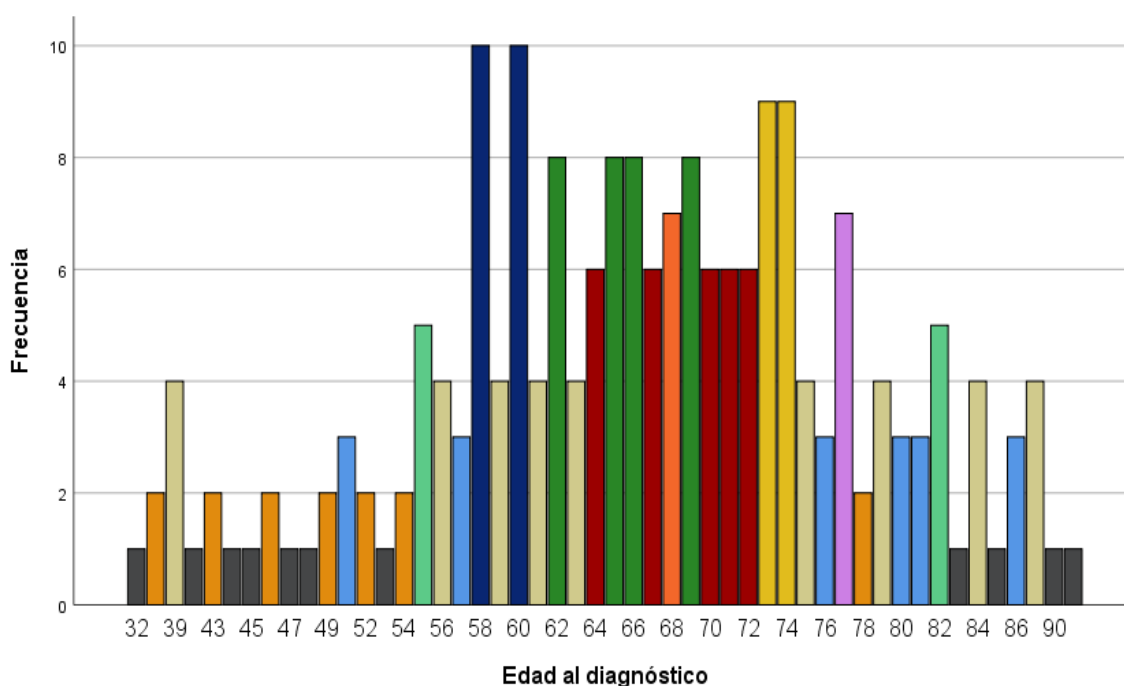


Figura 2. Distribución de los pacientes según la edad al diagnóstico de cirrosis.

El grupo etario con mayor representación lo constituye la sexta década de la vida con un 34% de pacientes.

Tabla 2. Frecuencias y porcentajes de pacientes según el grupo etario.

Grupo etario	Frecuencia	Porcentaje
30 - 39 años	7	3,4
40 - 49 años	11	5,4
50 - 59 años	34	16,7
60 - 69 años	69	34,0
70 - 79 años	56	27,6
80 - 89 años	24	11,8
≥ 90 años	2	1,0
Total	203	100,0

En la distribución por sexo se determinó que 79 pacientes fueron mujeres y 124 pacientes fueron hombres, correspondiendo al 38.9 y 61.1% respectivamente.

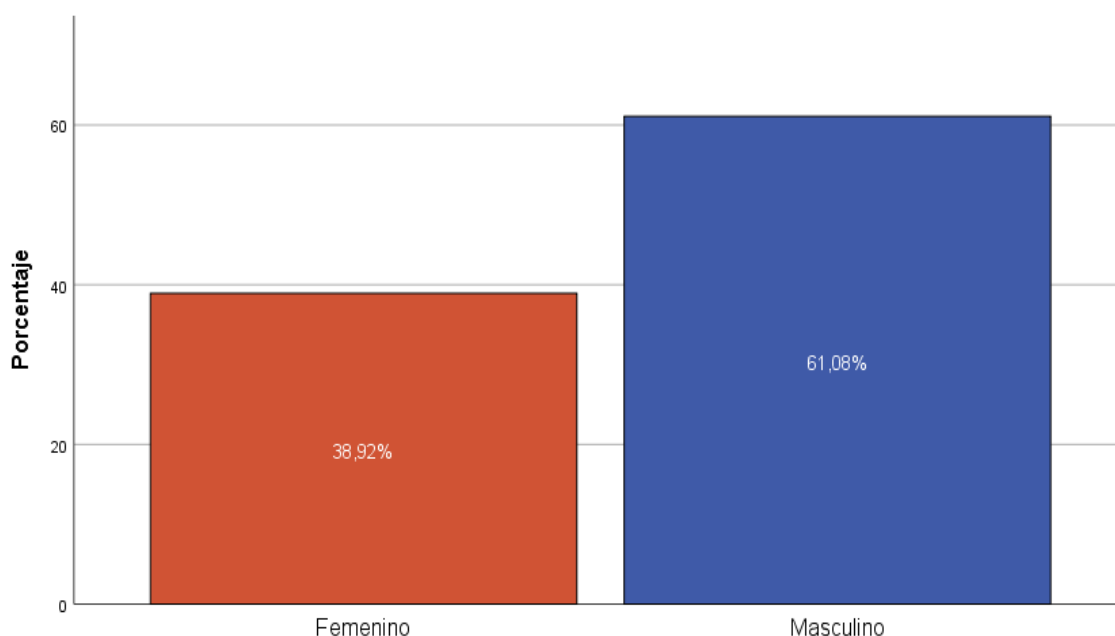


Figura 3. Distribución de los pacientes según el sexo.

De acuerdo al nivel de educación se evidenció que el 39.4% de los pacientes tuvo una instrucción primaria, seguida por el 32% para la educación secundaria, el 25% tuvo un cuarto nivel de educación y un 3.4% de los pacientes evaluados no tienen ningún tipo de instrucción formal.

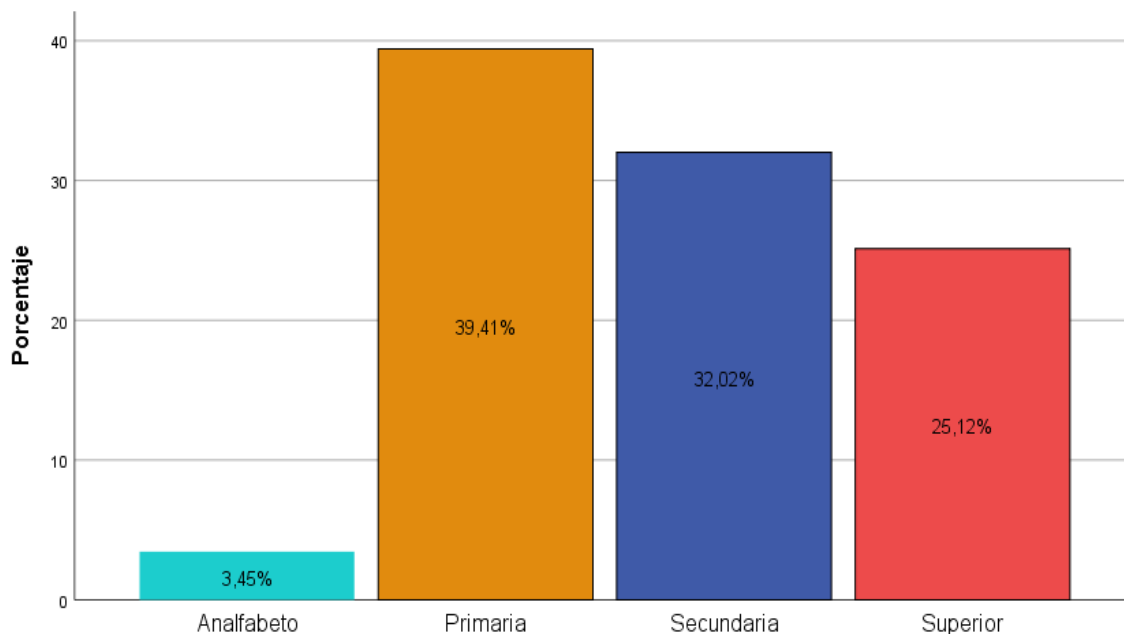


Figura 4. Distribución de los pacientes según el nivel de educación.

En relación a los antecedentes patológicos personales, el 27.60% de los pacientes presentó como comorbilidad a la hipertensión arterial; el 29.60% tenía diabetes mellitus y el 10.30% tuvo una enfermedad renal crónica.

Tabla 3. Frecuencias y porcentajes de antecedentes patológicos personales (APP) de los pacientes.

	APP	Frecuencia	Porcentaje
HTA	Si	56	27,6
	No	147	72,4
	Total	203	100,0
DM II	Si	60	29,6
	No	143	70,4
	Total	203	100,0
ERC	Si	21	10,3
	No	182	89,7
	Total	203	100,0

Al evaluar el lugar de residencia de los 203 pacientes estudiados, se determinó que el 78.33% de los pacientes vivían en la provincia de Pichincha, seguidos por un 4.94% de pacientes que residían en la provincia de Santo Domingo y en tercer lugar con un 2.96% los pacientes que vivían en las provincias de Esmeraldas e Imbabura.

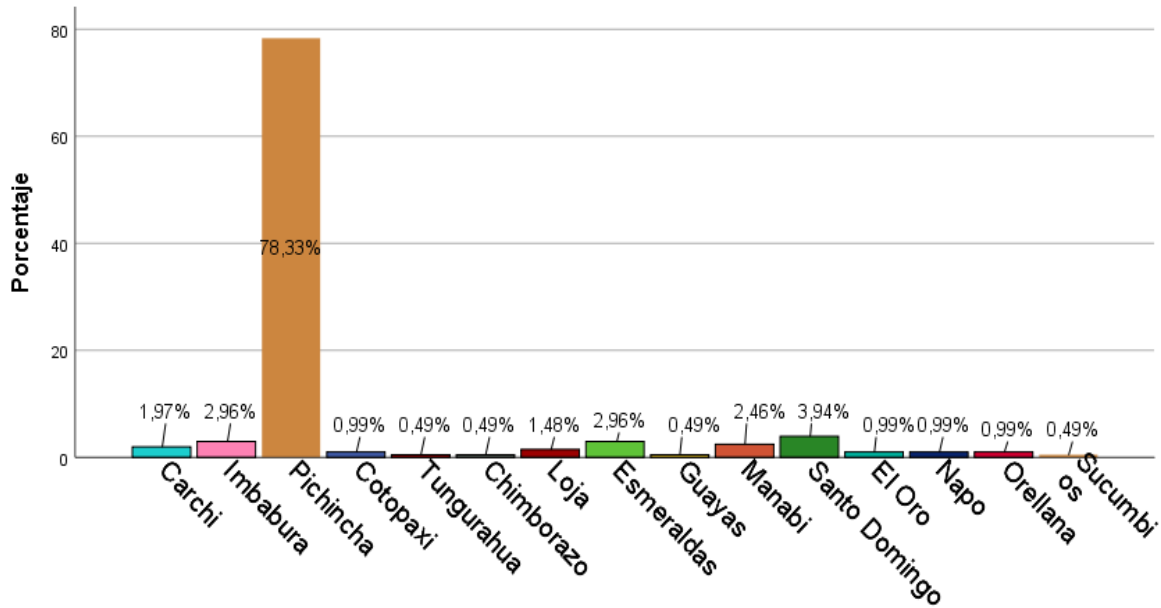


Figura 5. Distribución de los pacientes según la provincia de residencia

4.2 EVALUACIÓN DE LA CIRROSIS: ESTADÍO, ETIOLOGÍA, SCORE PRONÓSTICOS.

Al momento de la primera entrevista se determinó que el 24.1% de los pacientes se encontraban en una fase cirrótica compensada, mientras que el 75.9% de la población estudiada se hallaba en una fase descompensada.

Tabla 4. Frecuencias y porcentajes de pacientes según la fase de cirrosis.

Fase	Frecuencia	Porcentaje
Compensada	49	24,1
Descompensada	154	75,9
Total	203	100,0

En la distribución por sexo, esto correspondía a 22 pacientes mujeres y 27 pacientes varones con cirrosis compensada, mientras que 57 pacientes del sexo femenino y 97 pacientes del sexo masculino durante la primera evaluación se presentaron con una cirrosis descompensada.

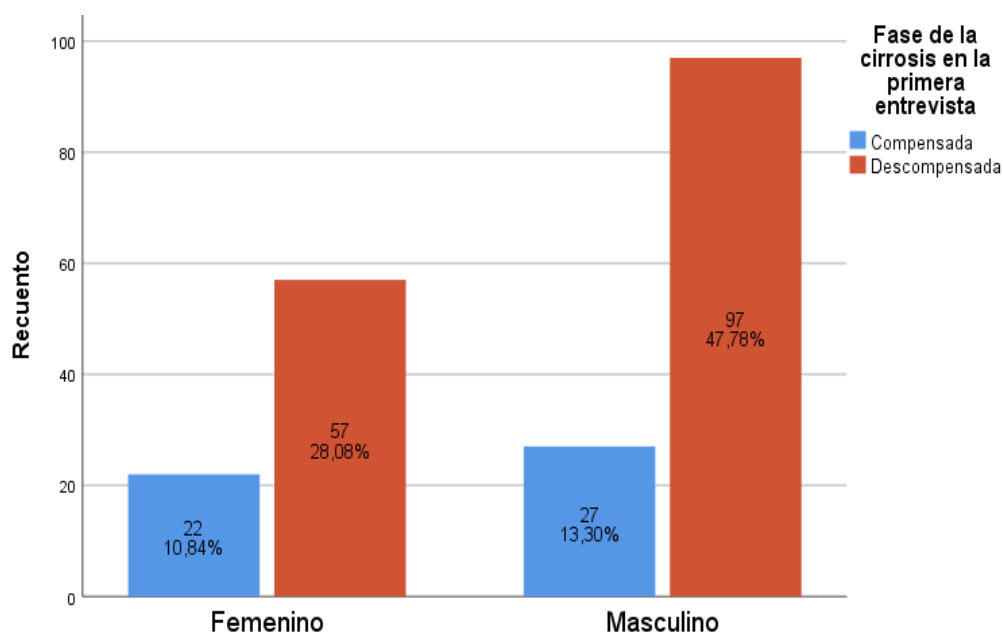


Figura 6. Distribución de los pacientes según el sexo y la fase de cirrosis en la primera evaluación.

La media para el tiempo de diagnóstico de la cirrosis fue de 14 meses, con una mediana de 4 meses y una moda de un mes, presentando un tiempo mínimo de diagnóstico de 1 mes y un tiempo máximo de 120 meses.

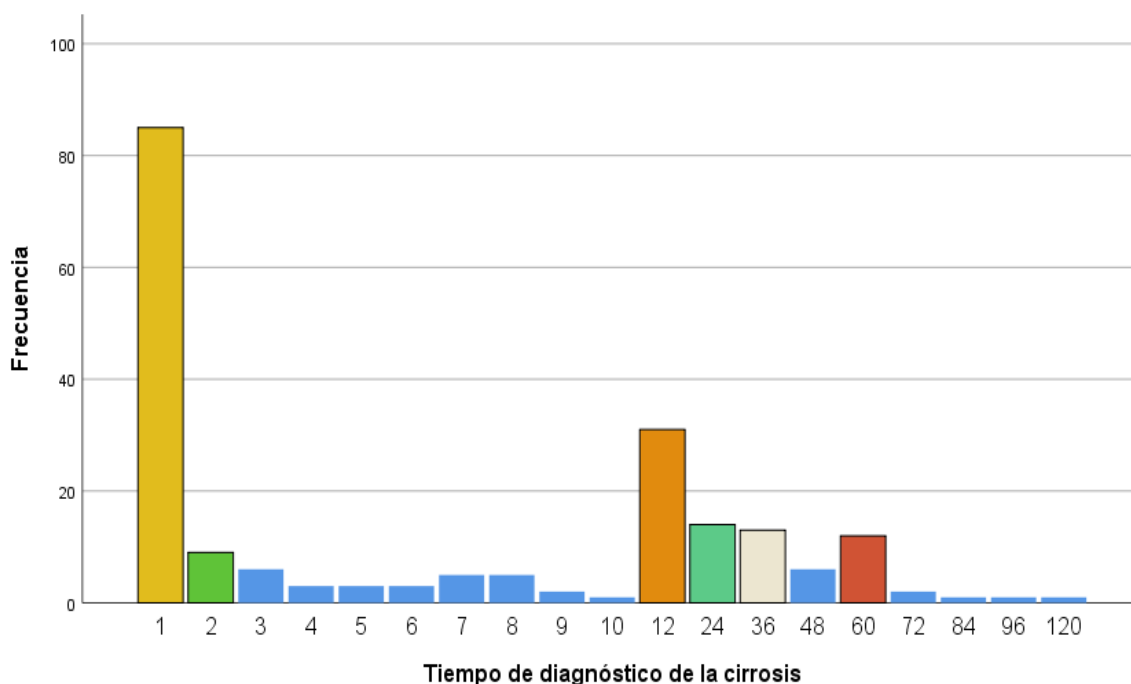


Figura 7. Distribución de los pacientes según el tiempo de diagnóstico de cirrosis en meses.

En relación a la etiología de la cirrosis en el grupo estudiado y de acuerdo a la información referida en las historias clínicas, se evidenció que 141 pacientes presentaron como causa el consumo crónico de alcohol, lo cual representa el 69.5%, para definir un consumo crónico se identificó un período de ingesta de alcohol mayor a 10 años aunque no fue posible identificar el tipo de alcohol o la cantidad en gramos en todos los pacientes; el 16.7% de la población presentó esteatosis hepática de origen no alcohólica (34 pacientes); 11 pacientes desarrollaron cirrosis secundaria a una enfermedad autoinmune (5.4%).

Entre las etiologías con poca representación se encuentra el origen medicamentosa en 8 pacientes, causa mixta (alcohólica + metabólica) en 6 pacientes y la etiología de origen viral secundario a hepatitis B en 3 pacientes (1.5%).

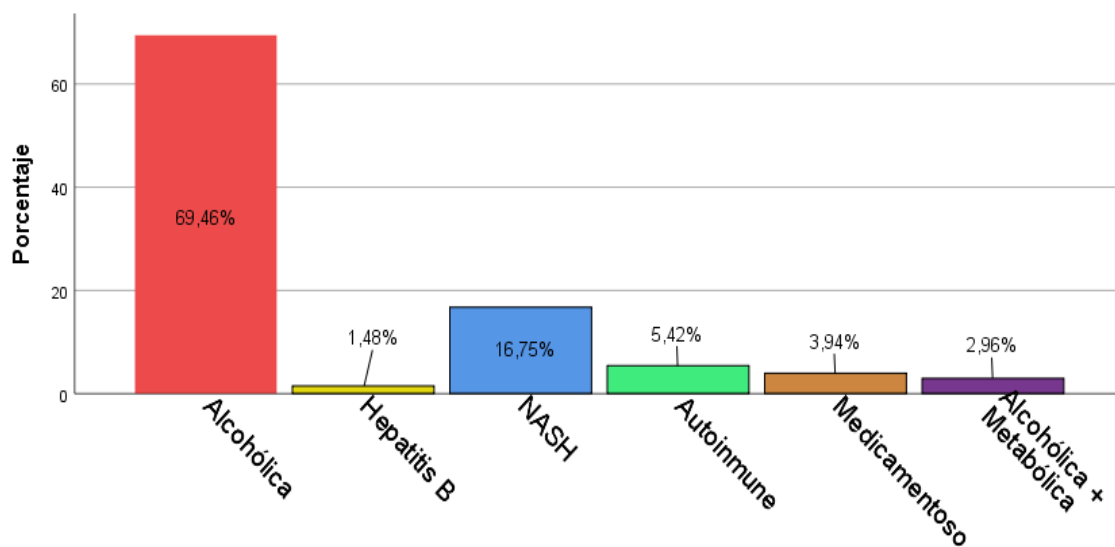


Figura 8. Distribución de los pacientes según la etiología de la cirrosis.

De acuerdo a la clasificación por Child-Pugh se observa que el 1.48% de pacientes correspondía al grado A, el 52.71% al grado B y el 45.81% al grado C.

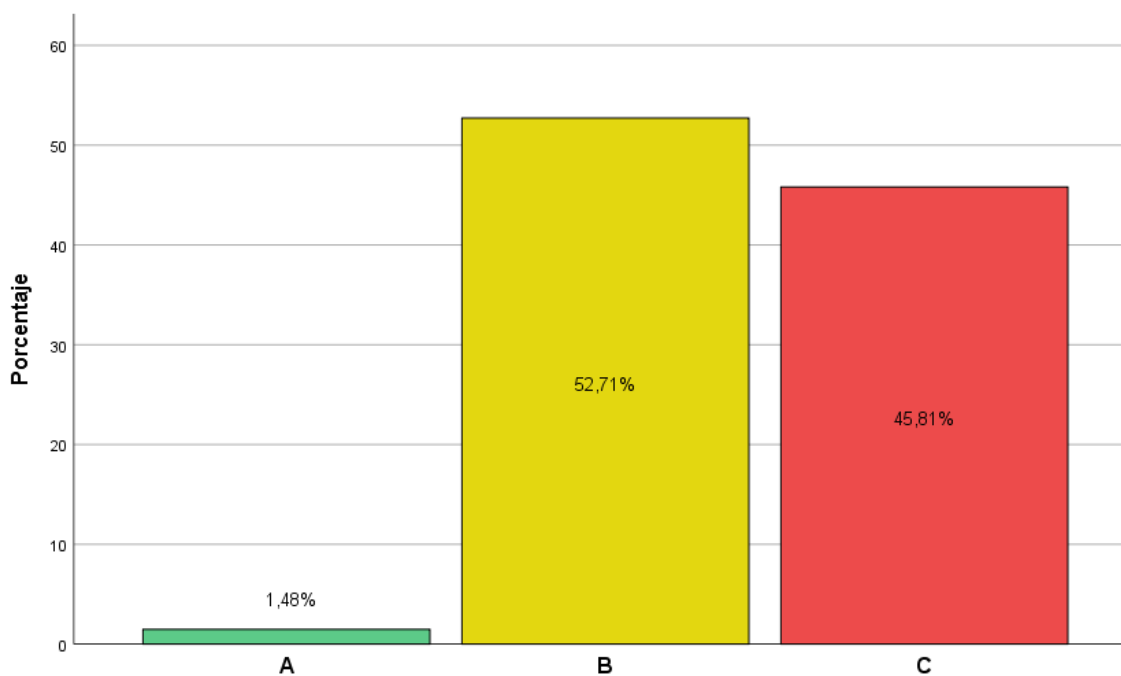


Figura 9. Distribución de los pacientes según el Chil-Pugh.

De acuerdo al MELD se estableció que los pacientes cirróticos ingresados en el HCAM presentaron una media de 21 puntos, con un valor mínimo de 6 y un máximo de 45 puntos, la moda para este grupo correspondió a un valor de 20 puntos.

Tabla 5. Indicadores de tendencia central y dispersión para el score MELD.

Indicador	MELD score
Media	21,15
Mediana	20,00
Moda	20
Desv. Estándar	8,408
Mínimo	6
Máximo	45

Al evaluar la distribución porcentual por grupos, se observó que el 34.5% de los pacientes presentaron un MELD comprendido entre 11 a 17 puntos; el 29.6% se encontró en el rango de 18 a 24 puntos y el 26.6% se agrupó en el rango de 25 a 40 puntos.

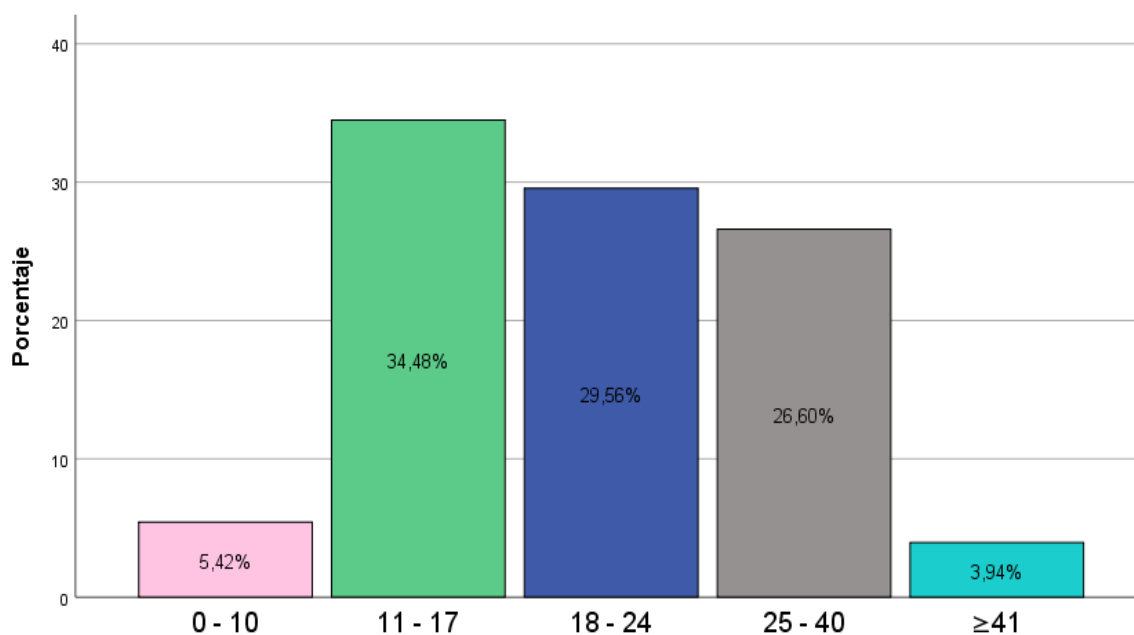


Figura 10. Distribución de los pacientes según el score de MELD.

En relación a los marcadores bioquímicos, se estableció que la media para el valor de sodio era 136 mEq/L, con un mínimo de 113 y un valor máximo de 179 mEq/L.

Tabla 6. Indicadores de tendencia central y dispersión en los marcadores bioquímicos.

Indicador	Valor de sodio	Valor de creatinina	Valor de plaquetas
Media	136,20	2,0495	128,581
Mediana	136,00	1,2500	105,000
Moda	137	0,90	68,000
Dsv. Estándar	8,060	1,73805	84,115
Mínimo	113	0,30	19,000
Máximo	179	9,30	459,000

Para la creatinina la media corresponde a 2,04 mg/dl, con una mediana en 1,25 y una moda de 0,90 mg/dl; al evaluar los valores mínimos y máximos se tiene un 0,30 y 9,30 mg/dl respectivamente (Figura 11). El recuento plaquetario demuestra una media de 128500 plaquetas, con una mediana en 105 000 y una moda en 68 000 (Figura 12).

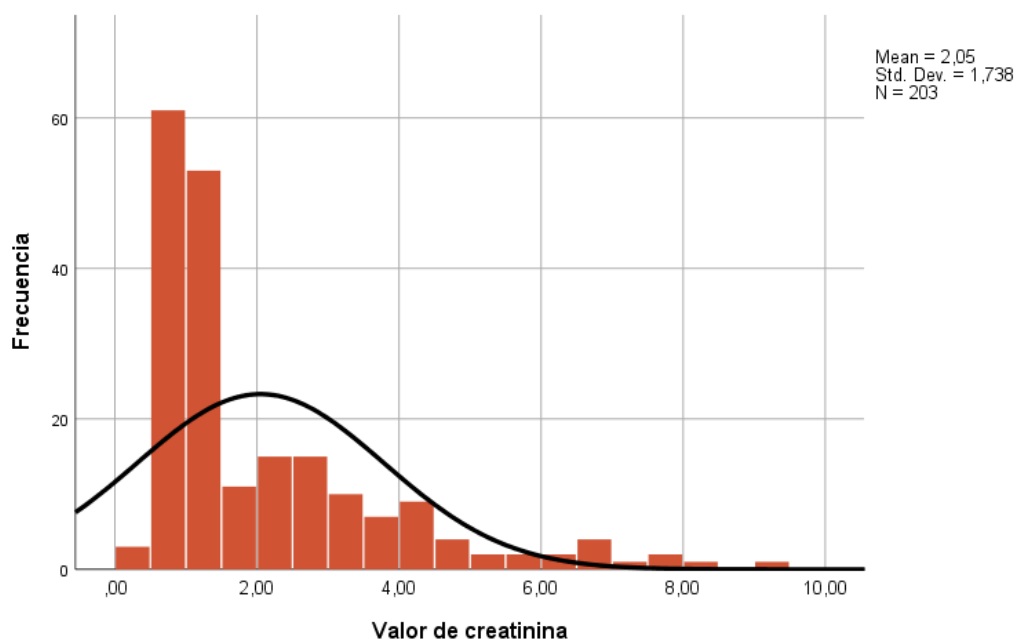


Figura 11. Histograma del valor de creatinina.

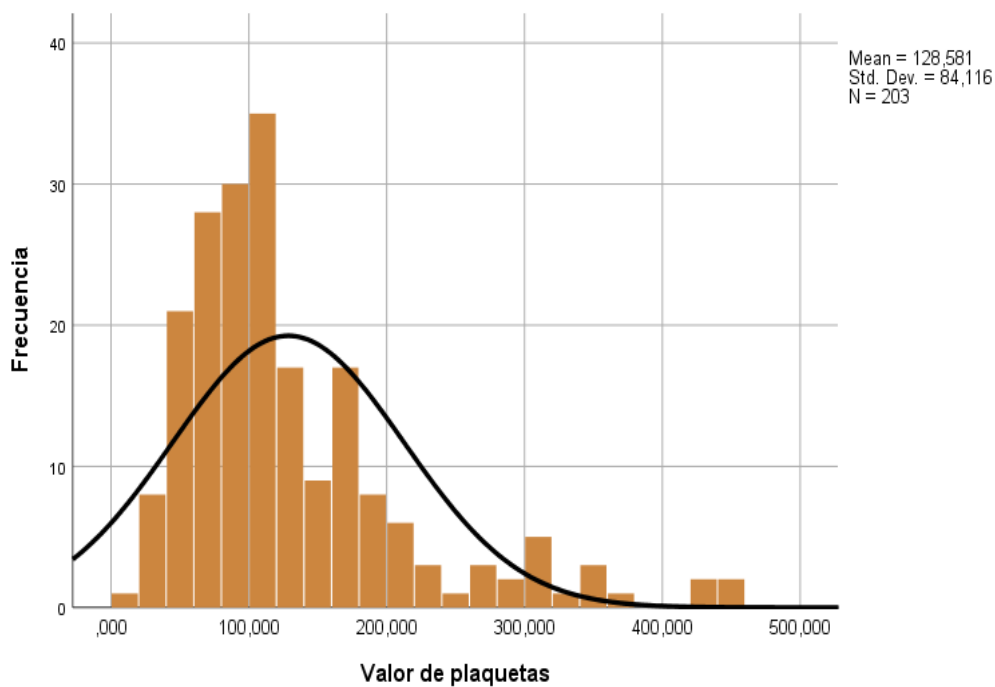


Figura 12. Histograma del valor de plaquetas.

4.3 DESARROLLO DE COMPLICACIONES

Al evaluar que descompensación súbita ocasionó la primera hospitalización en pacientes cirróticos, se estableció que el 89.2% de los pacientes ingresaron por la presencia de ascitis, el 8,4% requirió hospitalización secundaria a un sangrado digestivo alto variceal y el 2.5% de los pacientes requirió hospitalización por un cuadro de encefalopatía hepática.

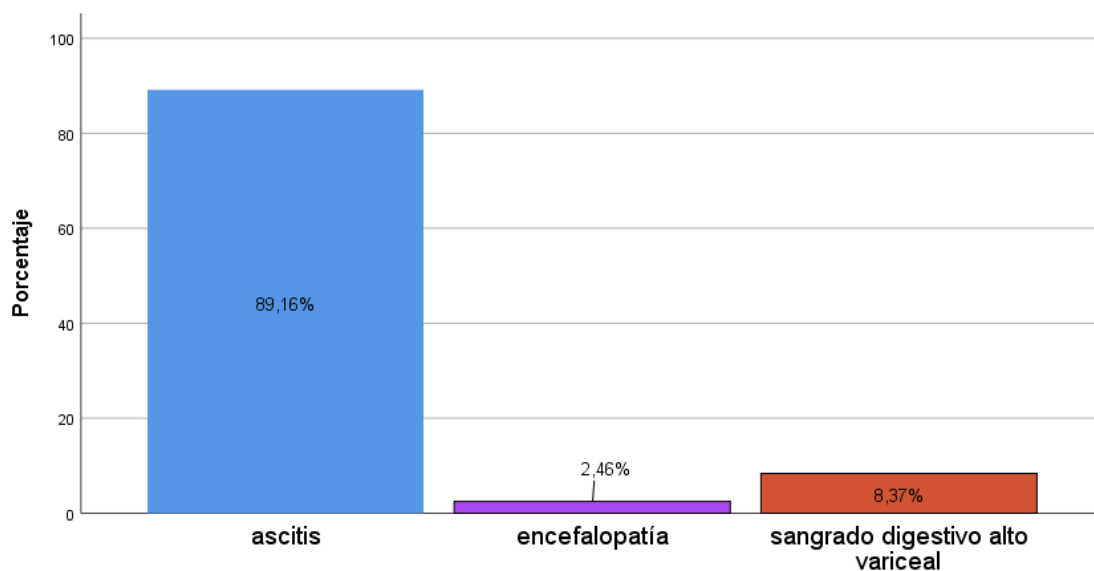


Figura 13. Distribución de los pacientes según la primera causa de hospitalización.

Al evaluar la ascitis en sus formas de presentación, se determinó que 76 pacientes presentaron como un debut de la enfermedad lo cual correspondió al 37.6%, en 8 pacientes se identificó la ascitis por un hallazgo incidental mediante un estudio de imagen o intervención quirúrgica abdominal y en el 58.4% que corresponde a 118 pacientes el desarrollo de la ascitis fue de forma progresiva, hay que recalcar que durante el período del estudio únicamente un paciente todavía no había desarrollado esta complicación.

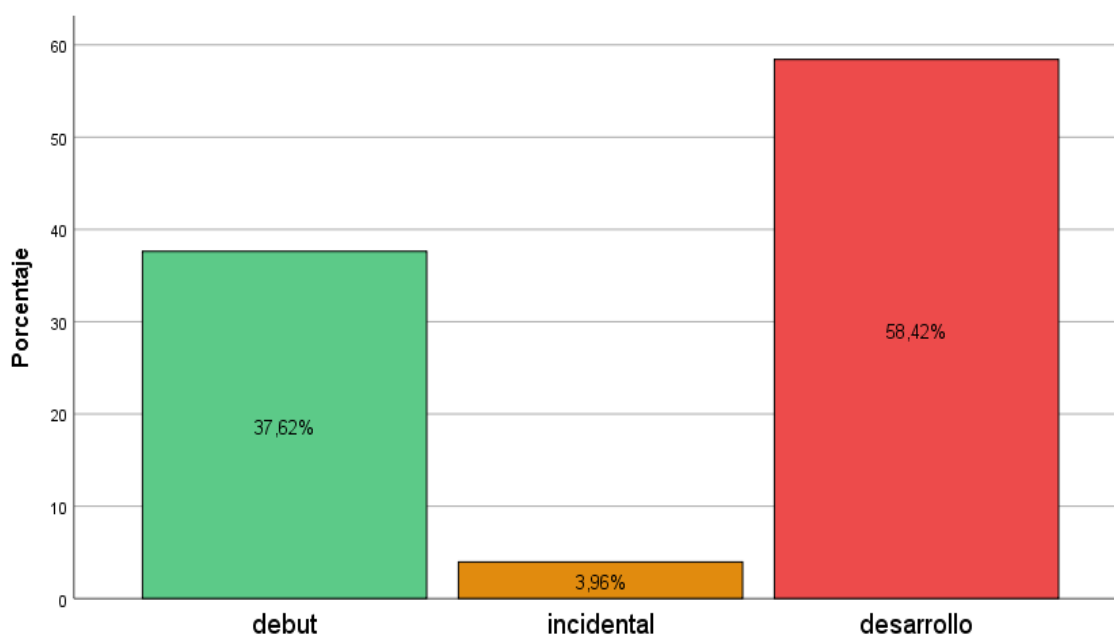


Figura 14. Distribución de los pacientes según la presentación de la ascitis.

En relación al grado de ascitis determinado por el examen físico, se observó que 153 pacientes presentaron un grado de ascitis moderada y 49 pacientes tuvieron ascitis severa.

Tabla 7. Frecuencias y porcentajes de pacientes según el grado de ascitis.

Ascitis	Frecuencia	Porcentaje
Moderada	153	75,7
Severa	49	24,3
Total	202	100,0

Al evaluar que pacientes cirróticos presentaron peritonitis bacteriana espontánea se determinó que 54 desarrollaron esta patología, lo que correspondió al 26.60%.

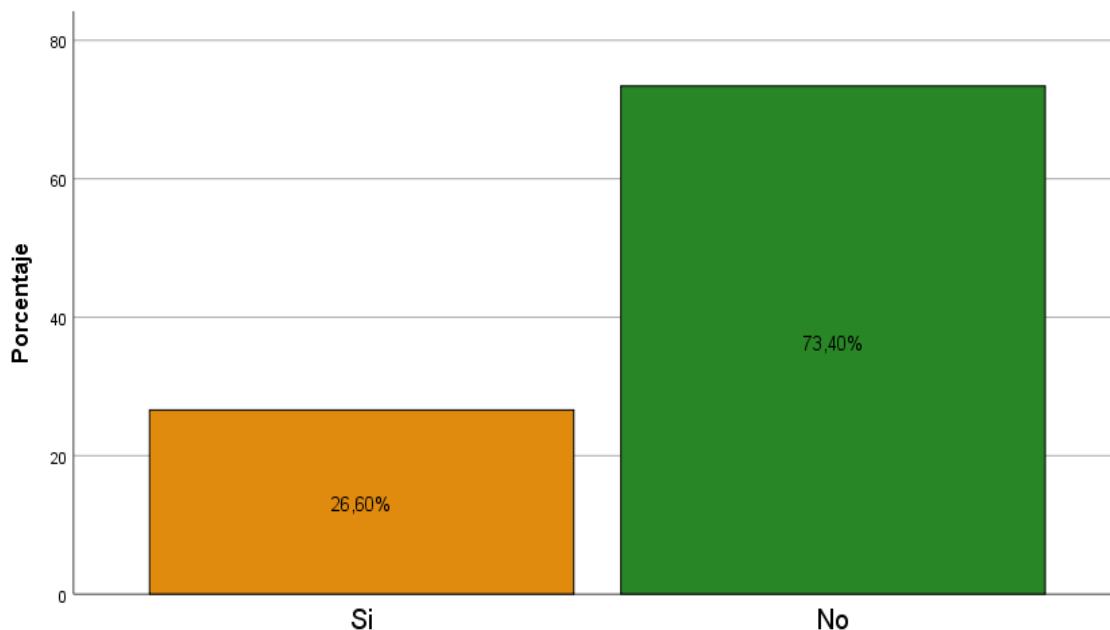


Figura 15. Distribución de los pacientes que presentaron peritonitis bacteriana espontánea.

Adicionalmente cuando se determinó cuantos cirróticos con ascitis presentaron concomitantemente sangrado digestivo, se concluyó que 19 pacientes exhibieron un sangrado digestivo alto variceal y únicamente un paciente presentó un sangrado digestivo bajo.

Tabla 8. Frecuencias y porcentajes de pacientes con sangrado digestivo.

Sangrado Digestivo	Frecuencia	Porcentaje
Alto Variceal	19	9,4
Bajo	1	0,5
No	183	90,1
Total	203	100,0

El carcinoma hepatocelular en el grupo de pacientes cirróticos evaluados se presentó en 7 casos correspondiendo al 3.4%.

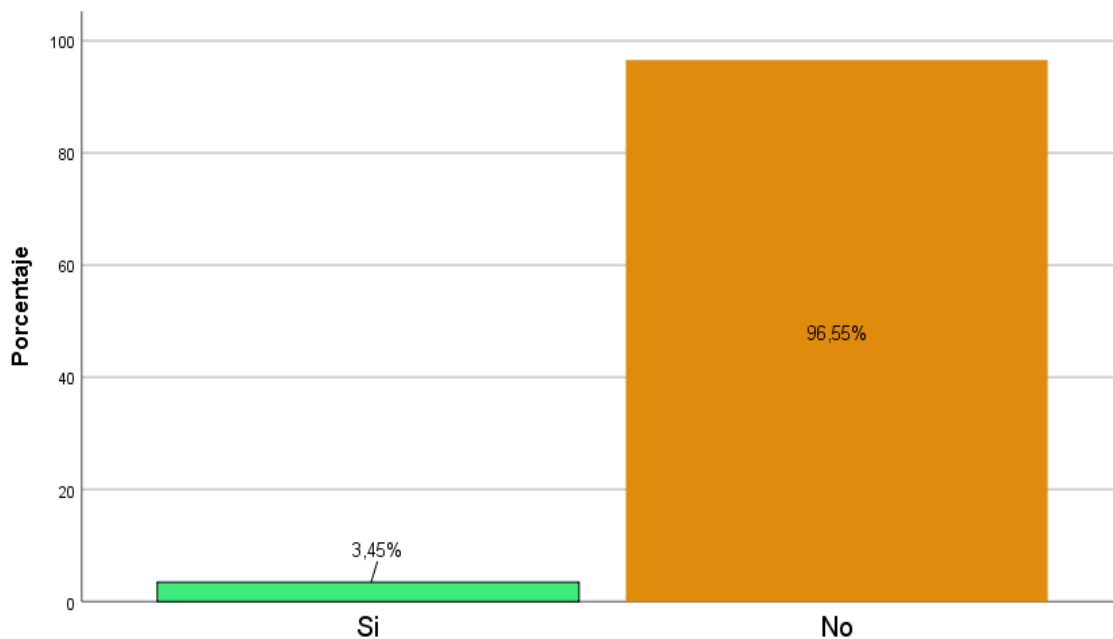


Figura 16. Distribución de los pacientes con carcinoma hepatocelular.

En relación al desarrollo de síndrome hepatorenal, se observó que esta complicación se presentó en el 26.60% de los pacientes.

Tabla 9. Frecuencias y porcentajes de pacientes con síndrome hepatorenal.

SHR	Frecuencia	Porcentaje
Si	54	26,6
No	149	73,4
Total	203	100,0

En cuanto a la presencia de infecciones diferentes a la peritonitis bacteriana espontánea en los pacientes cirróticos con ascitis, se identificó que el 11.3% (23 pacientes) tuvo infección del tracto urinario, el 1% (2 pacientes) desarrollaron una neumonía adquirida en la comunidad y 1 paciente presentó sepsis secundario a bacteremia.

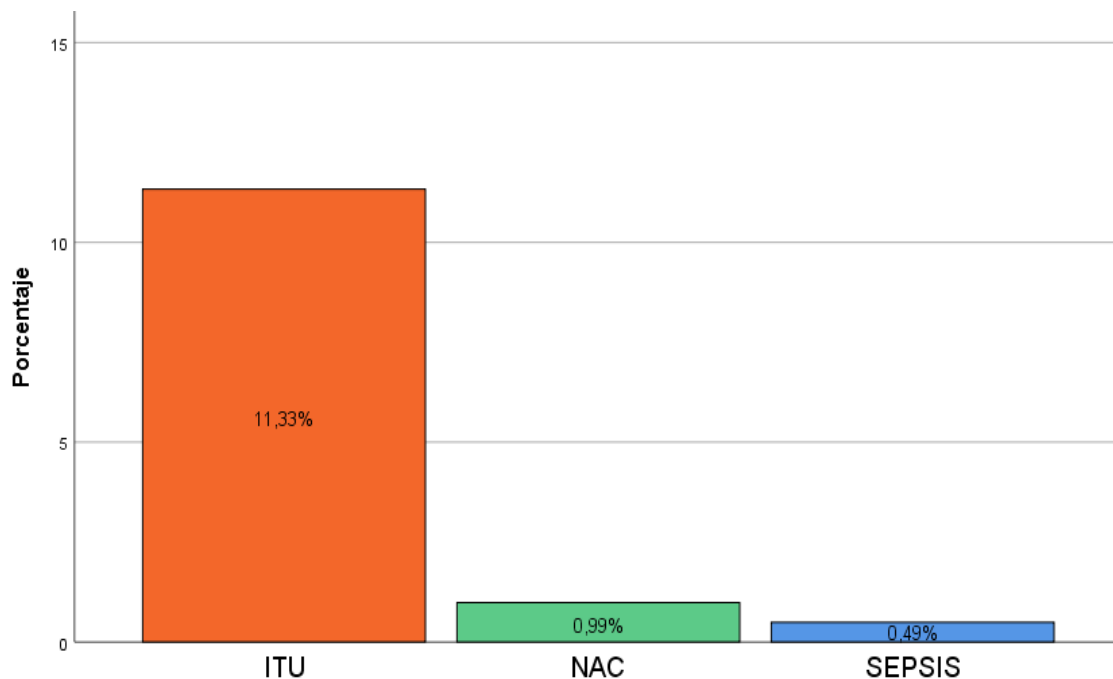


Figura 17. Distribución de los pacientes de acuerdo al tipo de infección.

4.4 IMPACTO DE LA ASCITIS EN LOS PACIENTES CIRRÓTICOS

El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de cirrosis hasta el desarrollo de la ascitis tuvo una media de 20 meses y una mediana de 6 meses, con un rango comprendido entre un período mínimo de un mes y un máximo de 120 meses.

Adicionalmente se observó que 103 pacientes desarrollaron esta complicación en un tiempo menor a 6 meses, mientras que 51 pacientes presentaron ascitis posterior a los 25 meses del diagnóstico de la enfermedad, un paciente no desarrolló ascitis durante el período de estudio.

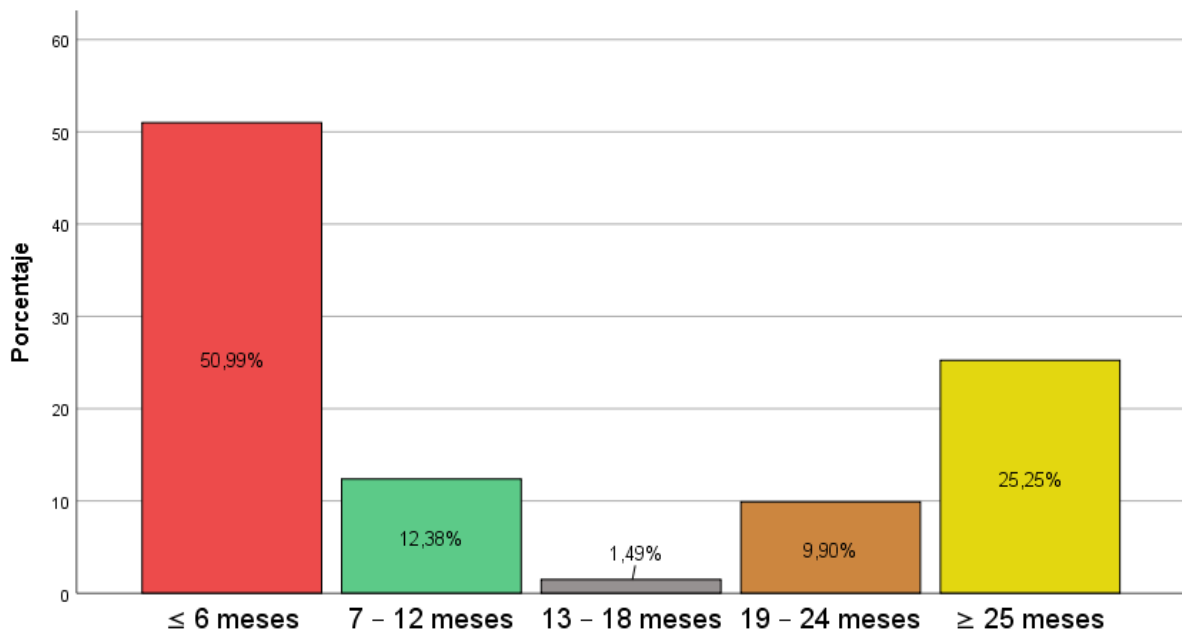


Figura 18. Distribución de los pacientes según el tiempo de desarrollo de ascitis desde el diagnóstico de la cirrosis.

Cuando se evaluó el número de hospitalizaciones por ascitis se determinó que el 53.5% de los pacientes tuvo una hospitalización por esta complicación, el 32.7% de los pacientes requirió una segunda hospitalización y en el 11.4 y 2.5% de los pacientes fue necesario una tercera y cuarta hospitalización respectivamente.

Tabla 10. Frecuencias y porcentajes según el número de hospitalizaciones por ascitis.

Hospitalización por ascitis	Frecuencia	Porcentaje
1	108	53,5
2	66	32,7
3	23	11,4
4	5	2,5
Total	202	100,0

Al estudiar cuántos pacientes desarrollaron encefalopatía hepática durante la hospitalización por ascitis, se identificó que 45.8% de los pacientes presentó esta complicación.

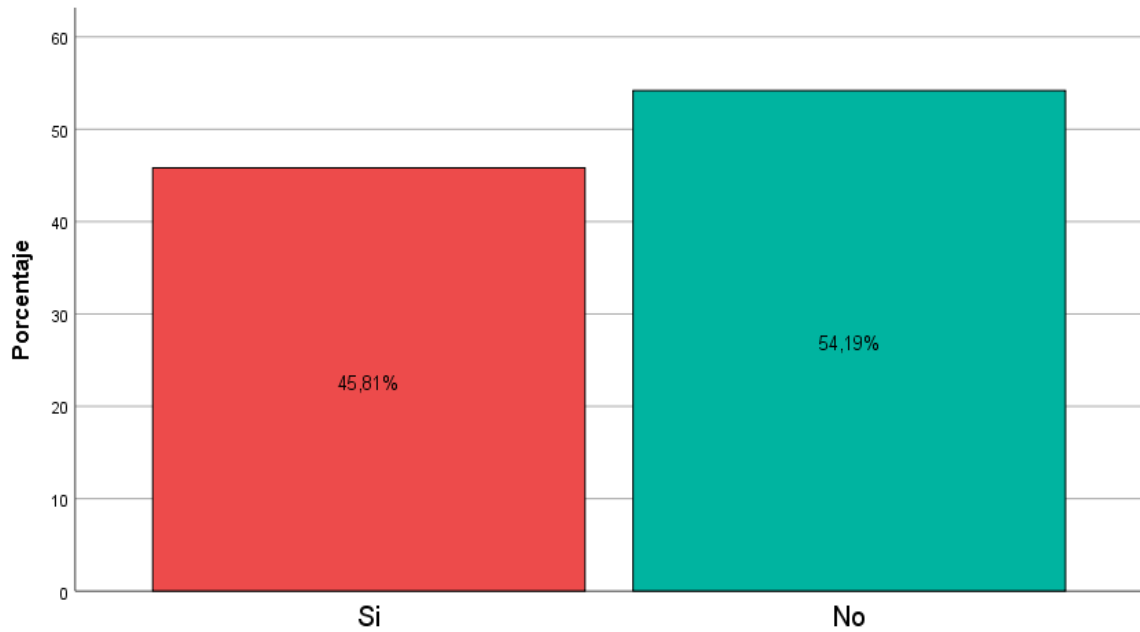


Figura 19. Distribución de los pacientes que desarrollaron EH durante la hospitalización.

Al examinar el evento de fallecimiento en los pacientes cirróticos con ascitis desde junio del 2009 a junio del 2017, se identificó que este evento se presentó en 150 casos, mientras que 53 pacientes continuaron vivos hasta finalizar el estudio.

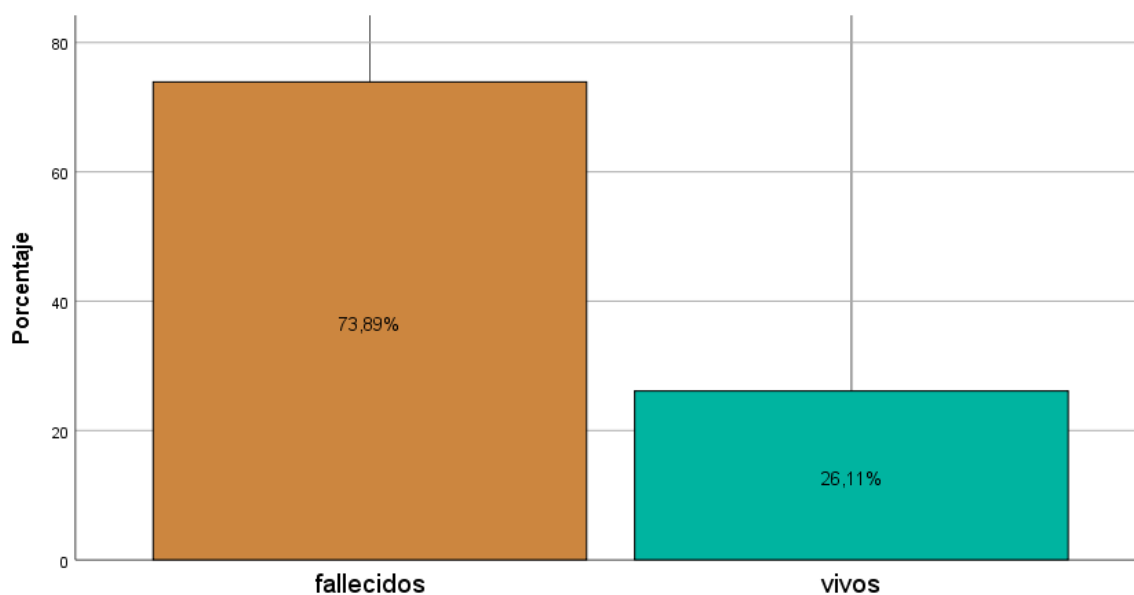


Figura 20. Distribución de los pacientes según su condición (fallecido – vivo).

El tiempo desde el desarrollo de la ascitis hasta el fallecimiento de los pacientes demostró una mediana de 6 meses y una media de 9 meses.

Tabla 11. Indicadores de tendencia central y dispersión (ascitis – fallecimiento)

Indicadores	Tiempo desde el desarrollo de ascitis hasta la muerte del paciente
Media	9,05
Mediana	6,00
Moda	2
Desv. Estándar	9,842
Mínimo	1
Máximo	52

En el 78.7% de los cirróticos el suceso de fallecimiento se presentó en un lapso menor a los 12 meses. El 13.3% de la población falleció en un período comprendido entre 1 a 2 años y el 8% restante en un lapso mayor a los 25 meses.

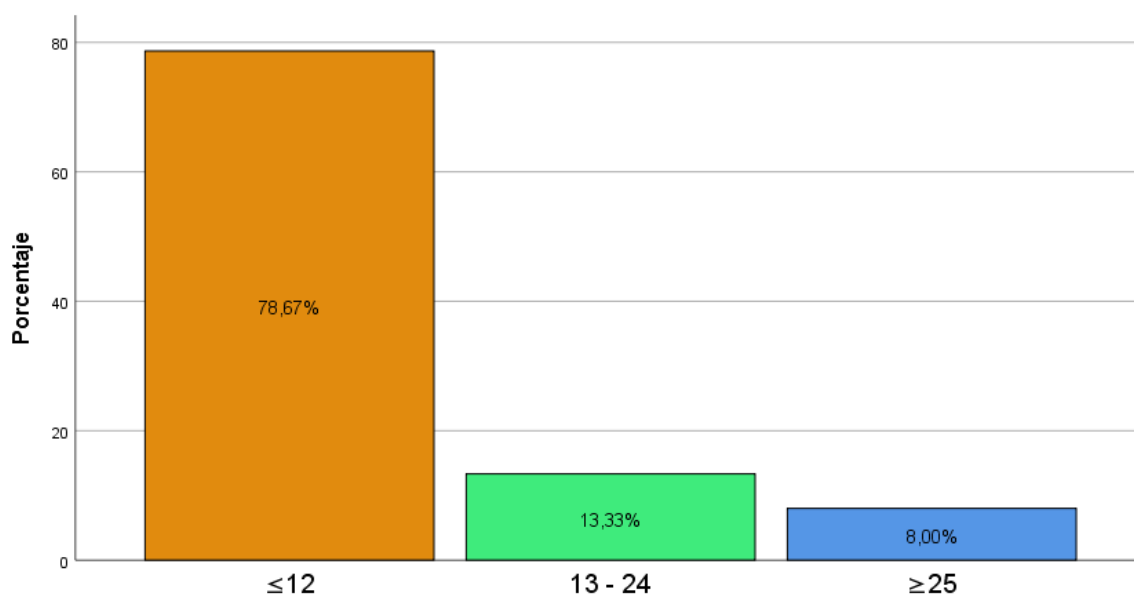


Figura 21. Distribución de los pacientes desde el desarrollo de ascitis hasta el fallecimiento.

Al evaluar el número de pacientes fallecidos de acuerdo al lapso de tiempo, se observó que 79 pacientes fallecieron en un período menor a 6 meses, 39 pacientes entre 7 a 12 meses y 20 pacientes en un período entre 13 a 24 meses durante los 8 años de seguimiento.

Tabla 12. Frecuencias y porcentajes de acuerdo al tiempo de fallecimiento desde el diagnóstico de la ascitis.

Tiempo de fallecimiento	Frecuencia	Porcentaje
≤ 6 meses	79	52,7
7 – 12 meses	39	26,0
13 – 18 meses	14	9,3
19 – 24 meses	6	4,0
≥ 25 meses	12	8,0
Total	150	100,0

Al evaluar el puntaje del MELD y su relación con el tiempo de fallecimiento, se observó que el rango de 25 a 40 puntos presentó la mayor representación de pacientes fallecidos en un año desde el diagnóstico de la ascitis, 27 pacientes fallecieron en un lapso menor a 6 meses y 17 pacientes en un lapso comprendido entre 7 y 12 meses.

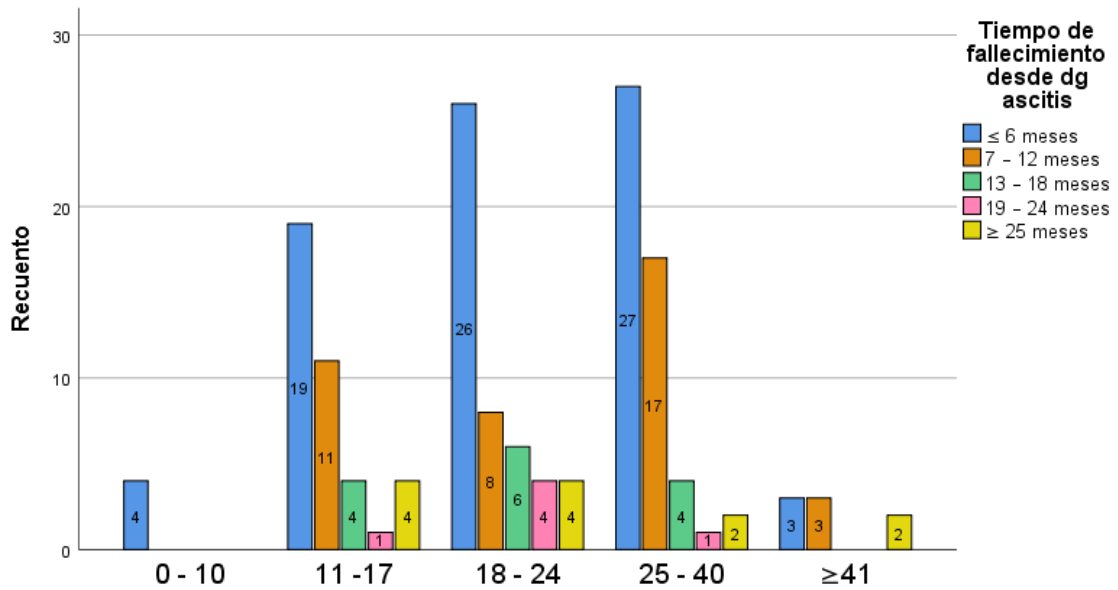


Figura 22. Distribución de los pacientes según el MELD y el tiempo de fallecimiento desde el diagnóstico de ascitis.

En cuanto al sexo se observó que 70 pacientes masculinos fallecieron en un lapso menor a 6 meses, en comparación con 48 pacientes mujeres que fallecieron dentro del mismo período.

Tabla 13. Frecuencias de pacientes según el sexo y el tiempo de fallecimiento.

Sexo	≤ 12 meses	13 - 24 meses	≥ 25 meses	Total
Femenino	48	8	2	58
Masculino	70	12	10	92
Total	118	20	12	150

Al evaluar la relación entre diversos factores precipitantes y la mortalidad en pacientes cirróticos con ascitis, se concluyó que la presentación del síndrome hepatorenal + encefalopatía hepática presentó un mayor porcentaje de mortalidad, representando el 24% de la población fallecida, la PBE es la segunda causa de mortalidad en estos pacientes con un 21.33%. De igual manera, los antecedentes patológicos personales juegan un rol primordial en estos pacientes, ya que su presencia concomitante constituye la tercera causa relacionada con la mortalidad con un 11.33%.

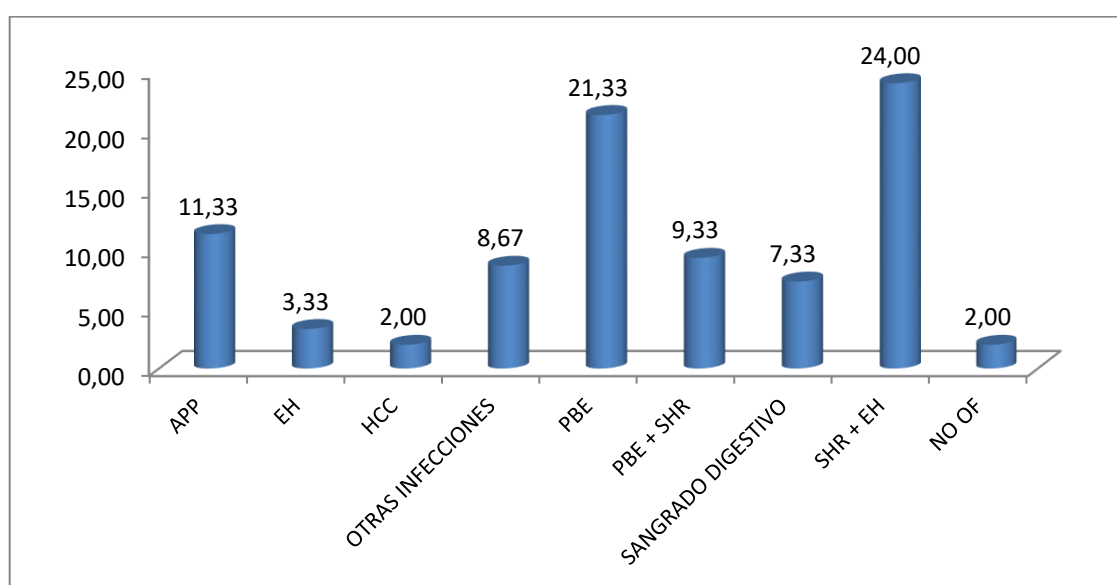


Figura 23. Relación entre factores precipitantes y la mortalidad en pacientes cirróticos descompensados con ascitis.

La asociación de PBE + SHR se presentó en 14 pacientes, de este grupo, el 50% falleció en un lapso menor a 6 meses; en aquellos pacientes que a más de la presencia de ascitis tuvieron un sangrado digestivo se observó que el 63.64% de los pacientes fallecieron en un lapso de tiempo similar. Aquellos pacientes que presentaron algún tipo de infección diferente a la peritonitis bacteriana espontánea tuvieron un porcentaje de mortalidad del 30.77% en un período comprendido entre 7 y 12 meses.

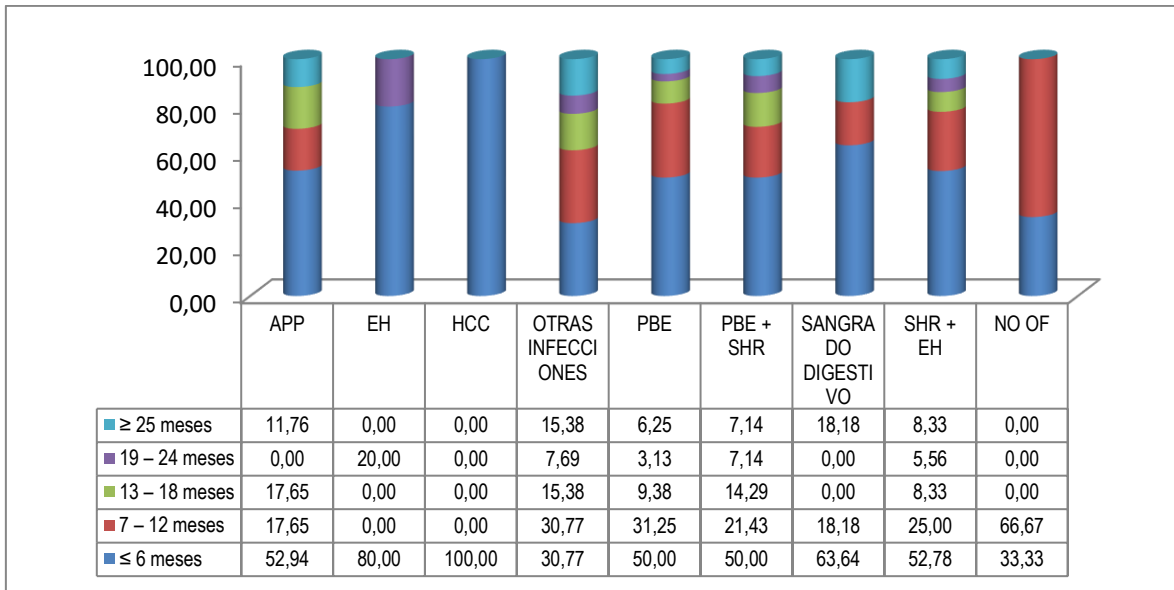


Figura 24. Distribución de los pacientes según la presencia de factores precipitantes y su relación con la mortalidad en pacientes cirróticos descompensados con ascitis.

CAPÍTULO V

5. DISCUSIÓN

La cirrosis es el resultado final de una lesión causada por una enfermedad hepática crónica progresiva y se caracteriza por ser diagnosticada en pacientes de todas las edades (Sajja, Mojan, & Rockey, 2014). En el presente estudio se identificó que la media para la edad fue de 66 años y al evaluar la distribución por grupos etarios se encontró la mayor parte de los pacientes en la década de los 60 años con un total de 69 pacientes. En un estudio realizado en el Hospital Eugenio Espejo en el período 2008 al 2011, se identificó una media para la edad de 57,32 años con un 36.9% de la población comprendida en el grupo de 18 a 50 años (Vinueza, 2011).

En relación a la distribución por sexo, se determinó que de los 203 pacientes estudiados, 79 casos (38.9%) correspondieron al sexo femenino y 124 pacientes (61.1%) al sexo masculino. De acuerdo a Guy & Peters, 2013, la fisiopatología de la asociación entre el sexo y la incidencia e historia natural de la enfermedad todavía no ha sido comprendida completamente; sin embargo, se considera que el efecto de las hormonas sexuales, la transcripción de genes en respuesta a lesiones y la regulación inmunológica juega un papel fundamental en los pacientes con cirrosis.

Al considerar los antecedentes patológicos personales de los pacientes evaluados, se estableció que la hipertensión arterial, la enfermedad renal crónica y la diabetes mellitus, son las tres principales comorbilidades que se presentan en los pacientes cirróticos, de éstas tres patologías, la DM fue la más común representando al 29.6% de los casos.

Al menos 40% de los pacientes diagnosticados con cirrosis presentan de forma concomitante otras enfermedades crónicas y éstas a su vez pueden aumentar la mortalidad en este grupo de pacientes (Jepsen, Vilstrup, & Lash, 2014). Al evaluar si existió asociación entre HTA, DM Y ERC con el tiempo de fallecimiento de los pacientes cirróticos con ascitis

en el presente estudio, no se encontró una relación estadísticamente significativa, hecho muy similar a lo observado en otras investigaciones.

En el presente estudio se identificó que 21 pacientes (10.3%) presentaron como antecedente una ERC, patología que por sí misma incrementa la morbi-mortalidad de una población en general, en los pacientes cirróticos que desarrollan un síndrome hepatorenal se ha identificado que la preexistencia de un fallo renal puede empeorar aún más la disfunción circulatoria en estos pacientes (Jepsen, 2014).

La evolución de la cirrosis se caracteriza por un curso silencioso hasta el desarrollo de la primera descompensación que se debe al deterioro progresivo de la función hepática, lo cual provoca una rápida disminución en la expectativa de vida en estos pacientes; como ya se ha mencionado anteriormente la etapa temprana de la enfermedad se denominada cirrosis compensada, mientras que la fase tardía, se denomina cirrosis descompensada (G. D'Amico et al., 2014). En este estudio se identificó que durante la primera entrevista 49 pacientes (24.1%) se encontraban en una fase compensada, mientras que los 154 pacientes restantes (75.9%) habían desarrollado algún tipo de descompensación.

El espectro etiológico de la cirrosis varía entre diferentes áreas geográficas poblaciones en todo el mundo (Sharma et al., 2016), en los países occidentales por ejemplo las principales etiologías de la cirrosis son la hepatitis C y la hepatopatía alcohólica; en los países asiáticos hay variaciones en la epidemiología de la cirrosis dentro de los diferentes países, así, la hepatitis C es la causa más prevalente en Japón, mientras que la hepatitis B es la etiología principal de la cirrosis en China, Corea y partes del sudeste asiático; en Nepal y Tailandia, la etiología predominante es la cirrosis relacionada con el consumo de alcohol (Eu Chang et al., 2015).

En este estudio se encontró que en el 69.46% de los pacientes se atribuyó la causa de su cirrosis a la ingesta de alcohol, seguida por un 16.75% de pacientes cuya etiología era

secundaria a una esteatosis hepática de origen no alcohólico y en tercer lugar se encuentra la etiología asociada a patologías autoinmunes en un 5.42%. En un estudio retrospectivo de 15 años realizado de igual manera en el Hospital Carlos Andrade Marín, desde 1989 al 2003, se estudió a 770 pacientes evidenciando que la etiología principal fue de origen alcohólica en el 48.31%, de origen viral en el 2.86% y un 4.67% correspondió a una causa autoinmune, tóxica o cardíaca (Abarca et al., 2003). Iguales resultados fueron evidenciados en el estudio de Vinueza, 2011 en donde se estudiaron a 157 pacientes en el Hospital Eugenio Espejo donde el 52.9% de la población presentó como etiología el consumo de alcohol, el 8.9% secundario a una hepatitis autoinmune y un 8.3% para una hepatitis B y esteatosis hepática no alcohólica.

El tiempo de diagnóstico establecido de cirrosis en este trabajo tuvo una media de 14 meses, con un tiempo mínimo de un mes y un máximo de 120 meses. Al evaluar la distribución de los pacientes por el grado del Child – Pugh, se estableció que 107 pacientes (52.71%) presentaban un Child B, seguidos por 93 pacientes (45.81%) quienes tuvieron un Child C y apenas 3 pacientes (1.48%) tuvieron un Child A. De acuerdo al puntaje del MELD, se estableció que la media para los pacientes cirróticos del HCAM es 21 puntos, con un valor mínimo de 6 y un máximo de 45 puntos.

Con el transcurso de los años, muchos parámetros clínicos y bioquímicos han sido implementados para predecir con mayor precisión el pronóstico de los pacientes cirróticos y evaluar correctamente su tasa de supervivencia; estos índices son importantes para definir una terapia adecuada y priorizar pacientes en lista de trasplante, particularmente debido al hecho de que hay un aumento discrepante entre los pacientes cirróticos en listas de espera para trasplante de hígado ortotópico y la cantidad de donantes de hígado disponibles (Pregled, Benedeto-stojanov, Nagorni, & Bjelaković, 2009).

Al evaluar los parámetros bioquímicos en este estudio se estableció que la media para el valor del sodio fue 136 mEq/L, con una desviación estándar de 8.06 mEq/L, de los 203

pacientes evaluados, únicamente 21 pacientes presentaron un valor de sodio por debajo de 130 mEq/L de forma persistente. En pacientes con cirrosis avanza la hiponatremia es una complicación frecuente y atañe una disminución de la capacidad renal para eliminar agua libre de solutos, causando una retención renal desproporcionada de agua lo que conduce a una dilución hipoosmolar (Guevara et al., 2009).

Entre las principales complicaciones que la hiponatremia produce en pacientes cirróticos con ascitis se identifica una mayor predisposición para el desarrollo de encefalopatía hepática, así como su presencia contribuye a un mayor número de infecciones bacterianas, falla renal y un peor pronóstico (Ginès & Guevara, 2008).

El conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que conducen la transición de una etapa a la otra, es la clave en el manejo actual de la cirrosis (Berzigotti, 2017). Además de su negativo impacto en la esperanza de vida, la cirrosis conlleva varias implicaciones, entre ellas un marcado aumento en los costos de atención médica debido a múltiples hospitalizaciones y tratamientos costosos, pérdida de la productividad y una marcada reducción en la calidad de vida, estas implicaciones son causadas casi exclusivamente por el desarrollo de complicaciones durante la etapa descompensada (Berzigotti, 2017).

En esta investigación se identificó que la primera complicación que ocasionó un ingreso hospitalario fue la presencia de ascitis en 180 pacientes, seguido por el sangrado digestivo alto variceal en 17 casos y el desarrollo de encefalopatía hepática ocasionó el ingreso de 6 pacientes.

La presencia de infecciones en el grupo de pacientes de esta investigación demostró la presencia de una PBE en el 26.6%, lo que corresponde a 54 pacientes, de este grupo el 50% falleció en un tiempo menor a 6 meses. También se identificó la representación de otras infecciones como las asociadas al tracto urinario en el 11.3% de pacientes, neumonía

en el 1% de los pacientes y sepsis en el 0.5% de la población estudiada; el 61.54% de los pacientes que desarrollaron una de estas infecciones falleció en un período de 12 meses.

El desarrollo de infecciones bacterianas es más prevalente en los pacientes con cirrosis, pueden estar presentes durante la admisión o desarrollarse durante la hospitalización en el 25-35% de los pacientes; su incidencia es 4-5 veces más alta que la observada en la población general (Jalan et al., 2014) y aumenta 3.75 veces la probabilidad de muerte de los pacientes con cirrosis descompensada, llegando al 30% en 1 mes y 63% en 1 año (Fernández & Gustot, 2012).

El desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea e infección del tracto urinario, son las 2 infecciones más comunes, seguidas por la neumonía, infecciones de piel, tejidos blandos y bacteriemia; los parámetros clínicos coligados con un incremento en el riesgo de infecciones son el deterioro de la función hepática, la presencia de sangrado variceal y el antecedente de una PBE previa (Fernández & Gustot, 2012).

Otro factor evaluado en el presente estudio fue el desarrollo de un síndrome hepatorenal, el cual fue identificado en 54 pacientes (26.6%). El síndrome hepatorenal se caracteriza por la presencia de una disfunción renal secundaria a una reducción en el flujo sanguíneo renal, en el entorno de un paciente cirrótico y con signos de hipertensión portal, históricamente ha sido clasificada como un SHR tipo 1 y tipo 2, sin embargo, ambos se encuentran asociados con una disminución global del filtrado glomerular y flujo sanguíneo renal; el diagnóstico de esta entidad confiere un mal pronóstico para el paciente, con un promedio de supervivencia 1 y 6.7 meses para el SHR 1 y 2 respectivamente (Mindikoglu & Pappas, 2018).

Del total de pacientes que desarrollaron SHR el 52.78% falleció en un lapso menor a 6 meses en esta investigación; además se encontraron 14 pacientes quienes de forma

concomitante presentaron PBE y SHR, de este grupo el 50% de los casos fallecieron en un lapso de 6 meses.

A pesar de los tratamientos actualmente disponibles, el SHR se asocia con una alta mortalidad, en investigaciones previas se ha identificado que el 70% de los pacientes con un síndrome hepatorenal relacionado con la presencia de una infección, no pudo recuperarse de este cuadro incluso después de haberse iniciado el tratamiento específico para la infección (Angeli et al., 2015).

Un importante hallazgo en el presente estudio fue que la mortalidad en los pacientes con cirrosis hepática y que desarrollaron ascitis fue del 78.7% en un período menor a un año y del 13.3% en un período de dos años, porcentajes muy diferentes a lo expresado en la literatura universal; 79 pacientes fallecieron en un lapso menor a 6 meses lo cual demuestra que el pronóstico de los pacientes con cirrosis y ascitis es malo a corto plazo.

De los pacientes que fallecieron en un período menor a 6 meses se identificó que 16 pacientes presentaron PBE, 19 pacientes desarrollaron SHR, 7 pacientes presentaron un sangrado digestivo alto variceal. En el estudio realizado por Abarca y colaboradores se identificó 183 muertes, las causas principales fueron hemorragia digestiva alta en 73 pacientes, desarrollo de síndrome hepatorenal en 55 pacientes y 45 por progresión de la insuficiencia hepática.

CAPÍTULO VI

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. CONCLUSIONES

- La cirrosis hepática tiene dos fases muy claramente identificadas y la sobrevida en ambos grupos varía en gran medida por el desarrollo de complicaciones; la mayor parte de los pacientes evaluados en este estudio se encontró en una fase descompensada.
- La principal etiología de la cirrosis hepática en el período de investigación fue la ingesta de alcohol, seguida por la esteatosis hepática de origen no alcohólica y las enfermedades autoinmunes.
- La mayoría de los pacientes evaluados presentaron un grado B para el Child –Pugh, con un valor de MELD superior a los 20 puntos.
- La ascitis fue la principal complicación que ocasionó un ingreso hospitalario y algunos pacientes requirieron más de una hospitalización por esta complicación.
- La mayoría de pacientes desarrolló ascitis en un lapso menor a 6 meses desde el diagnóstico de la cirrosis, lo cual demostró que los pacientes se encontraban en una fase avanzada de la enfermedad.
- La infección de vías urinarias fue la segunda causa de infecciones en pacientes cirróticos con ascitis después de la peritonitis bacteriana espontánea.
- En esta investigación se demostró que el desarrollo de ascitis en los pacientes cirróticos determina un importante deterioro en su calidad de vida.

- La mayor parte de pacientes cirróticos con ascitis fallecieron en un período inferior a un año en esta investigación, los principales factores asociados al riesgo de muerte fueron el desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea, el síndrome hepatorenal, el sangrado digestivo de origen variceal y la presencia de enfermedades concomitantes.

6.2. RECOMENDACIONES

- En todo paciente con cirrosis hepática se debe hacer un importante énfasis para determinar en qué fase de la enfermedad se encuentra, para de acuerdo a ello direccionar el tratamiento a seguir.
- Se debe siempre estudiar la etiología de la cirrosis hepática con el objetivo de retirar el agente causante de ser posible o instaurar el tratamiento específico de ser el caso, a fin de evitar la progresión de la enfermedad.
- En pacientes con cirrosis en fase descompensada hay que identificar la causa que provoca esta descompensación e iniciar un tratamiento oportuno.
- Todo paciente cirrótico que desarrolla ascitis requiere la realización de una paracentesis diagnóstica para evaluar la presencia de una infección en el líquido ascítico.
- La función renal en los pacientes cirróticos con ascitis debe ser vigilada de forma estrecha, ya que cambios mínimos y progresivos en los valores de creatinina sérica pueden indicar el posible desarrollo de un síndrome hepatorenal.
- Se debe mantener un control adecuado de las comorbilidades en los pacientes cirróticos para evitar un mayor deterioro de la función hepática.

- Todo paciente cirrótico que desarrolla ascitis debe ser referido a una institución de salud con un programa de trasplante hepático.
- La cirrosis es una enfermedad hepática con capacidad de progresión y regresión, por lo tanto, es necesario una evaluación multidisciplinaria, con el objetivo de identificar la enfermedad en una etapa temprana antes de que ocurra una potencial descompensación.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Abarca, J., Peñaherrera, V., Garcés, C., Rodríguez, P., Atiaja, J., & Carrillo, L. (2003). Etiología complicaciones y mortalidad en cirrosis hepática, hospital “Carlos Andrade Marín”; evaluación retrospectiva de 15 años, 1989 - 2003., 294–298.
2. 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*, xxx(March). <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>
3. 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>
4. Attar, B. M., Moore, C. M., George, M., Ion-Nedelcu, N., Turbay, R., Zachariah, A., ... Van Thiel, D. H. (2014). Procalcitonin, and cytokines document a dynamic inflammatory state in non-infected cirrhotic patients with ascites. *World Journal of Gastroenterology*, 20(9), 2374–2382. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i9.2374>
5. Bernal, V., & Bosch, J. (n.d.). Cirrosis Hepática (pp. 867–892).
6. Bernardi, M., Moreau, R., Angeli, P., Schnabl, B., & Arroyo, V. (2015). Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *Journal of Hepatology*, 63(5), 1272–1284. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.004>
7. Berzigotti, A. (2017). Advances and challenges in cirrhosis and portal hypertension. *BMC Medicine*, 15(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0966-6>
8. Biecker, E. (2011). Diagnosis and therapy of ascites in liver cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*, 17(10), 1237–1248. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i10.1237>

9. Blachier, M., Leleu, H., Peck-Radosavljevic, M., Valla, D. C., & Roudot-Thoraval, 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>
10. Bosques, F. J., Torre, A., de Ariño, M., Castañeda, J., Dehesa, M., & Trejo, R. (2009). Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la ascitis Fisiopatología y diagnóstico de la ascitis. *Rev Gastroenterol Mex*, *74*, 387–391. Retrieved from <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0ahUKEwit8MbzbqBRahUG6yYKHTEnAAIQFgggMAE&url=http%3A%2F%2Fwww.revistagastroenterologiamexico.org%2Fes%2Fpdf%2FX0375090609477888%2FS300%2F&usg=AFQjCNErKoSyVREXZS7Eh7uGPI7NaQEV8Q&sig2=oJ6iS>
11. Bucsics, T., Mandorfer, M., Schwabl, P., Bota, S., Sieghart, W., Ferlitsch, A., ... Reiberger, T. (2015). Impact of acute kidney injury on prognosis of patients with liver cirrhosis and ascites: A retrospective cohort study, *30*, 1657–1665. <https://doi.org/10.1111/jgh.13002>
12. D'Amico, G. (2014). The clinical course of cirrhosis. Population based studies and the need of personalized medicine. *Journal of Hepatology*, *60*(2), 241–242. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.10.023>
13. D'Amico, G., Garcia-Tsao, G., & Pagliaro, L. (2006). Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology*, *44*(1), 217–231. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.013>
14. D'Amico, G., Pasta, L., Morabito, A., D'Amico, M., Caltagirone, M., Malizia, G., ... Pagliaro, L. (2014). Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: A 25-year inception cohort study of 494 patients. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, *39*(10), 1180–1193. <https://doi.org/10.1111/apt.12721>
15. Dionigi, E., Garcovich, M., Borzio, M., Leandro, G., Majumdar, A., Tsami, A., ... Tsochatzis, E. A. (2017). Bacterial Infections Change Natural History of Cirrhosis

- Irrespective of Liver Disease Severity. *The American Journal of Gastroenterology*, 112(4), 588–596. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.19>
16. 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, 44(6), 218–225. Retrieved from <http://www.annals.edu.sg/pdf/44VolNo6Jun2015/MemberOnly/V44N6p218.pdf>
 17. 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. *Guías de Práctica Clínica Journal of Hepatology*, 53, 397–417. Retrieved from <https://www.easl.eu/medias/cpg/management-ascites/Spanish-report.pdf>
 18. Farreras, P., Rozman, C., & Cardellach, F. (2014). *Enfermedades del aparato digestivo. Gastroenterología y hepatología*.
 19. Feldman, M., Friedman, L., & Brandt, L. (2016). *Sleisenger and Fordtrans's Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology diagnosis / Management* (10th Editi).
 20. Fernández, J., & Gustot, T. (2012). Management of bacterial infections in cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 1–12. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(12\)60002-6](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(12)60002-6)
 21. Ginès, P., & Guevara, M. (2008). Hyponatremia in cirrhosis: Pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology*, 48(3), 1002–1010. <https://doi.org/10.1002/hep.22418>
 22. Guevara, M., Baccaro, M. E., Torre, A., Gómez-Ansón, B., Ríos, J., Torres, F., ... Ginès, P. (2009). Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: A prospective study with time-dependent analysis. *American Journal of Gastroenterology*, 104(6), 1382–1389. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.293>
 23. Guy, J., & Peters, M. G. (2013). Liver disease in women: the influence of gender on epidemiology, natural history, and patient outcomes. *Gastroenterology &*

- Hepatology*, 9(10), 633–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24764777>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3992057>
24. Hernaez, R., Solà, E., Moreau, R., & Ginès, P. (2017). Acute-on-chronic liver failure: An update. *Gut*, 66(3), 541–553. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312670>
25. Hung, T.-H., Tseng, C.-W., Hsieh, Y.-H., Tseng, K.-C., Tsai, C.-C., & Tsai, C.-C. (2013). High mortality of pneumonia in cirrhotic patients with ascites. *BMC Gastroenterology*, 13(1), 25. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-25>
26. Hung, T., Tsai, C., Hsieh, Y., Tsai, C., Tseng, C., & Tseng, K. (2016). The Effect of the First Spontaneous Bacterial Peritonitis Event on the Mortality of Cirrhotic Patients with Ascites A Nationwide Population-Based Study in Taiwan-1, 10(5), 803–807.
27. Jalan, R., Fernandez, J., Wiest, R., Schnabl, B., Moreau, R., Angeli, P., ... Ginès, P. (2014). Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *Journal of Hepatology*, 60(6), 1310–1324. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.01.024>
28. Jalan, R., Gines, P., Olson, J. C., Mookerjee, R. P., Moreau, R., Garcia-Tsao, G., ... Kamath, P. S. (2012). Acute-on chronic liver failure. *Journal of Hepatology*, 57(6), 1336–1348. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.06.026>
29. Jepsen, P. (2014). Comorbidity in cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*, 20(23), 7223–7230. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i23.7223>
30. Jepsen, P., Vilstrup, H., & Lash, T. L. (2014). Development and validation of a comorbidity scoring system for patients with cirrhosis. *Gastroenterology*, 146(1), 147–156. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.09.019>
31. Kawale, J. B., & Rawat, K. J. (2017). Study of etiology , clinical profile and predictive factors of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis of liver, 5(6), 2326–2330.
32. Klímová, K., Padilla, C., Ávila, J. C., Clemente, G., & Ochoa, A. (2016).

- Epidemiología de las infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis hepática , experiencia de un centro español de atención terciaria.
33. Longo, D., & Fauci, A. (2010). *Harrison's Gastroenterology and Hepatology* (17th Editi).
 34. Lung, C.-C., Jian, Z.-H., Huang, J.-Y., & Nfor, O. N. (2016). Effect of coexisting diabetes mellitus and chronic kidney disease on mortality of cirrhotic patients with esophageal variceal bleeding. *BMC Gastroenterology*, 16(1), 29. <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0434-3>
 35. Mesejo, A., Juan, A., & Serrano, A. (2008a). Cirrosis y encefalopatía hepáticas: consecuencias clínico - metabólicas y soporte nutricional. *Nutr Hosp*, 2, 8–18.
 36. Mesejo, A., Juan, M., & Serrano, A. (2008b). Cirrosis y encefalopatía hepáticas: Consecuencias clínico-metabólicas y soporte nutricional. *Nutricion Hospitalaria*, 23(SUPPL. 2), 8–18.
 37. 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>
 38. Moreau, R., Jalan, R., Gines, P., Pavesi, M., Angeli, P., Cordoba, J., ... Arroyo, V. (2013). Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*, 144(7), 1426–1437.e9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.042>
 39. Ortega, R., Ginés, P. (2011). Ascitis en la cirrosis hepática. *Medicina Integral*, 38(2), 49–51.
 40. Pleguezuelo, M., Benitez, J. M., Jurado, J., Montero, J. L., Mata, M. De, Pleguezuelo, M., ... Mata, M. De. (2013). Diagnosis and management of bacterial infections in decompensated cirrhosis, 5(1), 16–25. <https://doi.org/10.4254/wjh.v5.i1.16>
 41. Pregled, V., Benedeto-stojanov, D., Nagorni, A., & Bjelaković, G. (2009). The Model

- for the End-Stage Liver Disease and Child-Pugh score in predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and esophageal variceal bleeding. *Vojnosanitetski Pregled*, 66, 724–729.
42. Sajja, K., Mojan, D., & Rockey, D. (2014). Age and Ethnicity in Cirrhosis. *J Investig Med*, 62(7), 920–926. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.12.017>.Two-stage
 43. Sen, S., Williams, R., & Jalan, R. (2002). The pathophysiological basis of acute-on-chronic liver failure. *Liver*, 22(SUPPL. 2), 5–13. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0676.2002.00001.x>
 44. Sharma, B., Marwah, R., Sujeet, R., Sharma, N., Kaushik, M., & Kaushal, S. S. (2016). A study on the etiology of cirrhosis of liver in adults living in the Hills of Himachal Pradesh, India, 37(1), 1–6. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000000736>
 45. Shi, Y., Yang, Y., Hu, Y., Wu, W., Yang, Q., Zheng, M., ... Chen, Z. (2015). Acute-on-Chronic Liver Failure Precipitated by Hepatic Injury is Distinct From That Precipitated By Extrahepatic Insults. *Hepatology*, 62(1), 232–242. <https://doi.org/10.1002/hep.27795>
 46. Sørensen, H. T., Thulstrup, A. M., Mellemkjar, L., Jepsen, P., Christensen, E., Olsen, J. H., & Vilstrup, H. (2003). Long-term survival and cause-specific mortality in patients with cirrhosis of the liver. *Journal of Clinical Epidemiology*, 56(1), 88–93. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(02\)00531-0](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(02)00531-0)
 47. Suvak, B., Torun, S., Yildiz, H., Sayilir, A., Yesil, Y., Tas, A., ... Kayaçetin, E. (2013). Mean platelet volume is a useful indicator of systemic inflammation in cirrhotic patients with ascitic fluid infection. *Annals of Hepatology*, 12(2), 294–300.
 48. Tandon, P., & Garcia-Tsao, G. (2011). Renal dysfunction is the most important independent predictor of mortality in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 9(3), 260–5.

<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.11.038>

49. Tandon, P., & Garcia - Tsao, G. (2013). Renal dysfunction is the most important independent predictor of mortality in Cirrhotic patients with Spontaneous Bacterial Peritonitis, *9*(3), 260–265. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.11.038>.Renal
50. 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)
51. Vicco, M. H., Rodeles, L., Ferini, F., Long, A. K., & Musacchio, H. M. (2015). In-hospital mortality risk factors in patients with ascites due to cirrhosis. *Rev Assoc Med Bras*, *61*(1), 35–39.
52. Vinueza, G. (2011). “Caracterización De Los Pacientes Con Cirrosis Hepática Hospitalizados En El Hospital Eugenio Espejo En El Periodo Del Año 2008 Al 2011.” Retrieved from <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/7298/11.27.001080.pdf?sequence=4>
53. Zipprich, A., Garcia-tsao, G., Rogowski, S., Fleig, W., Seufferlein, T., & Dollinger, M. (2013). Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis, *32*(9), 1407–1414. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2012.02830.x>.Prognostic
54. Zipprich, A., Seufferlein, T., & Dollinger, M. M. (2012). Subclinical ascites defines an intermediate stage between compensated and decompensated cirrhosis. *Zeitschrift Fur Gastroenterologie*, *50*(9), 996–1001. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1299446>