

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



**ANÁLISIS DE LAS COMPLICACIONES QUE MOTIVAN EL INGRESO,  
REINGRESO Y LA MORTALIDAD EN PACIENTES CIRRÓTICOS  
DESCOMPENSADOS HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE  
GASTROENTEROLOGÍA, DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES EUGENIO  
ESPEJO, DURANTE EL PERIODO DE ENERO 2020 A DICIEMBRE 2021**

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

**Dra. Walkenys Abigail Waldroph Rivero**  
**Médica Cirujana**

**Director:** Dr. Jaysoom Willem Abarca Ruiz  
**Tutor metodológico:** Ana María Troya, M.Sc

Quito, 2022

## DEDICATORIA

A mis padres, Luisa y Abigail, porque sin importar las circunstancias siempre han sido y serán mi apoyo, mi motor y mi más grande y profundo amor. Ustedes son mi ejemplo de amor incondicional.

A mis hermanos, Walker y Walfred, que, a pesar de la distancia me han apoyado y reconfortado en todo momento.

A mis sobrinos, Antoine e Isabela, porque me estimulan siempre a ser su mejor ejemplo.

A Juan Pablo, porque en muchos sentidos, sin ti no estaría aquí. Te agradeceré eternamente.

A mi tía Vallita; se que eres igual de feliz que yo con este logro; eras mi segunda madre y siempre te amaré.

Gracias. Los amo. Este logro también es de ustedes.

## AGRADECIMIENTOS

Sin duda alguna, no hubiese podido llegar a este punto sola, y por ello quiero extender mi más sincera gratitud a todas esas personas que recorrieron este camino conmigo y me permitieron estar aquí hoy, escribiendo estas palabras.

En primer lugar, a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, y en su nombre al Doctor Galo Pazmiño Quiroz, por impulsar este programa de posgrado en pro de la formación de médicos especialistas por y para Ecuador; gracias por ese altruismo en compartir sus conocimientos y por ese deseo ferviente de ver crecer la medicina en su país.

Al Doctor Jaysoom Abarca Ruiz, por su colaboración, guía y consejos en la ejecución de este proyecto científico. Aprecio enormemente su ayuda.

A la magister Ana María Troya, por su dedicación, paciencia y entrega; por todo el tiempo de discusión sin importar el día y la hora; por toda la confianza que depositó en mi; por todos los consejos y enseñanzas; por crear este monstruo que la tendrá siempre como ejemplo. Sin usted, esto no hubiese sido posible.

A la Doctora Cristina Garcés y al Doctor Enrique Carrera, porque son profesionales que respeto y admiro profundamente; con su ejemplo, ustedes han alimentado mi amor por la hepatología, la docencia y el humanismo en el ejercicio profesional; además de medicina, por ustedes he aprendido lo que significa realmente “ser un buen médico” y “un médico bueno”, y esta enseñanza la llevaré siempre conmigo.

A todos los docentes, tutores hospitalarios y médicos tratantes por su apoyo y colaboración en mi formación profesional.

A mis pacientes, por ser pieza fundamental en mi crecimiento profesional y personal; sin ustedes, los conocimientos adquiridos no tendrían ningún sentido.

A mi familia, por recorrer todo este camino a mi lado, sosteniéndome y apoyándome siempre. A mis amigos, que son pocos, pero infinitamente valiosos.

Y finalmente, a ese ser o fuerza superior a nosotros, por permitirme vivir esta experiencia, con todo lo bueno y lo malo, porque después de este camino, aprendí más de la vida que de la gastroenterología; y lo agradezco infinitamente. Soy realmente afortunada.

## TABLA DE CONTENIDO

TABLA DE CONTENIDO.....	iii
GLOSARIO Y ABREVIATURAS.....	vi
LISTA DE TABLAS .....	vii
LISTA DE FIGURAS.....	viii
RESUMEN .....	x
ABSTRACT.....	xi
CAPÍTULO I .....	1
1. INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO II.....	4
2. MARCO TEÓRICO.....	4
2.1. CIRROSIS HEPÁTICA.....	4
2.1.1. DEFINICIÓN.....	4
2.1.2. EPIDEMIOLOGÍA .....	4
2.1.3. ETIOLOGÍA.....	5
2.1.4. HISTORIA NATURAL Y SCORE PRONÓSTICO.....	7
2.2. COMPLICACIONES .....	10
2.2.1. FISIOPATOLOGÍA DE LAS COMPLICACIONES DE LA CIRROSIS .....	10
2.2.2. ASCITIS NO COMPLICADA .....	13
2.2.2.1. DEFINICIÓN.....	13
2.2.2.2. EPIDEMIOLOGÍA .....	14
2.2.2.3. FISIOPATOLOGÍA.....	14
2.2.2.4. CLASIFICACIÓN .....	15
2.2.2.5. MANEJO DE LA ASCITIS NO COMPLICADA .....	16
2.2.3. ASCITIS COMPLICADA .....	17
2.2.3.1. ASCITIS REFRACTARIA.....	17
2.2.3.2. PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA .....	18
2.2.3.2.1. DEFINICIÓN.....	18
2.2.3.2.2. FISIOPATOLOGÍA.....	18
2.2.3.2.3. DIAGNÓSTICO .....	18
2.2.3.2.4. TRATAMIENTO.....	19
2.2.3.3. FALLO RENAL AGUDO Y SÍNDROME HEPATORENAL .....	20
2.2.3.3.1. DEFINICIÓN.....	20
2.2.3.3.2. FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME HEPATORENAL (AKI – SHR) .....	22
2.2.3.3.3. DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME HEPATORENAL (AKI – SHR).....	22

2.2.3.3.4.	TRATAMIENTO DEL SÍNDROME HEPATORENAL (AKI – SHR) .....	24
2.2.3.4.	HIPONATREMIA .....	24
2.2.4.	SANGRADO VARICEAL .....	25
2.2.4.1.	DEFINICIÓN.....	25
2.2.4.2.	EPIDEMIOLOGÍA.....	25
2.2.4.3.	FISIOPATOLOGÍA.....	26
2.2.4.4.	CLASIFICACIÓN DE LAS VÁRICES .....	26
2.2.4.5.	TRATAMIENTO DEL SANGRADO VARICEAL .....	27
2.2.4.6.	PROFILAXIS .....	29
2.2.5.	ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA .....	29
2.2.5.1.	DEFINICIÓN.....	29
2.2.5.2.	EPIDEMIOLOGÍA.....	29
2.2.5.3.	FISIOPATOLOGÍA.....	30
2.2.5.4.	CLASIFICACIÓN .....	30
2.2.5.5.	TRATAMIENTO DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MANIFIESTA ....	32
2.2.5.6.	PROFILAXIS .....	33
2.2.6.	FALLA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA.....	33
2.2.6.1.	DEFINICIÓN.....	33
2.2.6.2.	FISIOPATOLOGÍA.....	34
2.2.6.3.	DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO .....	34
2.2.6.4.	TRATAMIENTO.....	35
2.2.7.	CARCINOMA HEPATOCELULAR.....	36
2.2.7.1.	EPIDEMIOLOGÍA.....	36
2.2.7.2.	FISIOPATOLOGÍA.....	36
2.2.7.3.	DIAGNÓSTICO EN PACIENTE CIRRÓTICO .....	37
2.2.7.4.	ESTADIOS Y TRATAMIENTO .....	38
2.2.8.	OTRAS COMPLICACIONES .....	40
CAPÍTULO III.....		41
3.	METODOLOGÍA.....	41
3.1.	JUSTIFICACIÓN .....	41
3.2.	PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN .....	42
3.3.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	43
3.4.	OBJETIVOS .....	44
3.4.1.	OBJETIVO GENERAL.....	44
3.4.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICO.....	44

3.5.	TIPO DE ESTUDIO .....	44
3.6.	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES .....	45
3.7.	POBLACIÓN Y MUESTRA.....	48
3.8.	PROCESAMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN:.....	49
3.9.	ANÁLISIS DE DATOS.....	50
3.10.	ASPECTOS BIOÉTICOS.....	50
4.	RESULTADOS.....	51
4.1.	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.....	51
4.2.	PRESENCIA DE COMORBILIDADES ASOCIADAS.....	53
4.3.	CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD .....	55
4.3.1.	ESTADIO CLÍNICO DE LA CIRROSIS.....	57
4.3.2.	GRADO DE DISFUNCIÓN HEPÁTICA: CHILD-PUGH .....	58
4.3.3.	PRONÓSTICO DE LA CIRROSIS: MELD NA.....	59
4.4.	CARACTERÍSTICAS DE LA HOSPITALIZACIÓN INICIAL.....	60
4.4.1.	COMPLICACIONES DE INGRESO HOSPITALARIO.....	62
4.4.2.	COMPLICACIONES DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN .....	66
4.4.3.	CONDICIÓN DE EGRESO .....	67
4.5.	REINGRESOS.....	69
4.5.1.	ESTADIO CLÍNICO DE LA CIRROSIS.....	70
4.5.2.	GRADO DE DISFUNCIÓN HEPÁTICA: CHILD-PUGH .....	70
4.5.3.	PRONÓSTICO DE LA CIRROSIS: MELD NA.....	71
4.5.4.	TIEMPO ENTRE REINGRESOS .....	71
4.5.5.	ESTANCIA HOSPITALARIA.....	72
4.5.6.	COMPLICACIONES DE REINGRESO HOSPITALARIO.....	72
4.5.7.	COMPLICACIONES DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN Y CONDICIÓN AL EGRESO.....	74
4.6.	MORTALIDAD.....	74
CAPÍTULO V.....		77
5.	DISCUSIÓN .....	77
6.	CONCLUSIONES, RECOMENDACIONES Y LIMITACIONES .....	85
6.1.	CONCLUSIONES .....	85
6.2.	RECOMENDACIONES.....	87
6.3.	LIMITACIONES .....	88
BIBLIOGRAFÍA .....		89
ANEXOS .....		99

## GLOSARIO Y ABREVIATURAS

ACLF: insuficiencia hepática aguda sobre crónica (Acute-on-chronic liver failure, por sus siglas en inglés)

AKI: injuria renal aguda

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer

CHC: carcinoma hepatocelular

DAMP: patrones moleculares asociados al daño

DILI: drug induced liver injury

EH: encefalopatía hepática

ICA: Club Internacional de Ascitis

INR: international normalized ratio

MELD: Model For End - Stage Liver Disease

ON: oxido nítrico

PAMPs: patrones moleculares asociados a patógenos

PBE: peritonitis bacteriana espontánea

PS: performance status

SHR: síndrome hepatorenal

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

TIPS: derivación portosistémica transyugular intrahepática

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Causas de cirrosis hepáticas.....	5
<b>Tabla 2.</b> Criterios diagnósticos de AKI – SHR.....	23
<b>Tabla 3.</b> Criterios de inclusión y exclusión.....	48
<b>Tabla 4.</b> Comorbilidades asociadas.....	54
<b>Tabla 5.</b> Distribución de pacientes según etiología.....	55
<b>Tabla 6.</b> Complicaciones de la cirrosis hepática .....	61
<b>Tabla 7.</b> Distribución de pacientes en función a las complicaciones de ingreso en la primera hospitalización .....	63
<b>Tabla 8.</b> Resumen de los análisis de dependencia entre complicaciones de la cirrosis y motivos de ingreso hospitalario. ....	65
<b>Tabla 9.</b> Resumen de los análisis de dependencia entre reingreso y características demográficas, presencia y tipo de comorbilidades asociadas, características de la enfermedad y características de la hospitalización inicial. ....	68
<b>Tabla 10.</b> Complicaciones de reingreso hospitalario .....	72
<b>Tabla 11.</b> Distribución de pacientes fallecidos .....	74
<b>Tabla 12.</b> Características de la hospitalización en los pacientes fallecidos .....	76

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Estadios clínicos de la cirrosis hepática .....	9
<b>Figura 2.</b> Fisiopatología de las complicaciones asociadas a cirrosis hepática descompensada .....	13
<b>Figura 3.</b> Estadaje BCLC y estrategia de tratamiento.....	39
<b>Figura 4.</b> Proceso de selección de muestra .....	49
<b>Figura 5.</b> Distribución de los pacientes en función al número de ingresos durante el periodo de estudio .....	51
<b>Figura 6.</b> Distribución de los pacientes en función al sexo y el número de ingresos .....	52
<b>Figura 7.</b> Distribución de los pacientes en función al grupo etario y el número de ingresos .	52
<b>Figura 8.</b> Distribución de los pacientes por grupo etario y sexo.....	53
<b>Figura 9.</b> Distribución de los pacientes por sexo y comorbilidades .....	54
<b>Figura 10.</b> Distribución de los pacientes por sexo y etiología de la cirrosis.....	56
<b>Figura 11.</b> Distribución de los pacientes en función al número de ingresos y etiología .....	56
<b>Figura 12.</b> Distribución de los pacientes que debutan, en función a la etiología de la cirrosis .....	57
<b>Figura 13.</b> Distribución de los pacientes en función al estadio de la cirrosis y el número de ingreso.....	58
<b>Figura 14.</b> Distribución de los pacientes en función al Child Pugh y el número de ingreso ..	58
<b>Figura 15.</b> Distribución de los pacientes por sexo y Child-Pugh.....	59
<b>Figura 16.</b> Distribución de pacientes en función a las complicaciones asociadas a la cirrosis y el sexo .....	61
<b>Figura 17.</b> Complicaciones de ingreso entre pacientes con debut de cirrosis hepática .....	66

<b>Figura 18.</b> Pacientes distribuidos según la condición de egreso de su primera hospitalización .....	67
<b>Figura 19.</b> Pacientes con solo un ingreso y reingresos, distribuidos según la condición de egreso en su primera hospitalización.....	67
<b>Figura 20.</b> Pacientes reingresados distribuido en función al número de reingresos .....	69
<b>Figura 21.</b> Distribución de reingresos en función al estadio clínico de la cirrosis .....	70
<b>Figura 22.</b> Distribución de reingresos en función al Child-Pugh .....	70
<b>Figura 23.</b> Distribución de pacientes según el tiempo entre reingreso .....	71
<b>Figura 24.</b> Condición de egreso en los reingresos .....	74
<b>Figura 25.</b> Complicaciones de ingreso de pacientes fallecidos .....	75

## RESUMEN

**Introducción:** la cirrosis hepática es la séptima causa de muerte en el Ecuador, reconociéndose que la mayor morbimortalidad es consecuencia de la descompensación de la enfermedad; por tanto, identificar las características de las complicaciones que condicionan esta descompensación permitirá optimizar los esfuerzos humanos y económicos para brindar un mejor abordaje preventivo y terapéutico en los pacientes. **Objetivo:** analizar las complicaciones que motivan el ingreso, reingreso y la mortalidad en pacientes cirróticos descompensados hospitalizados en el Servicio de Gastroenterología, del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, durante el periodo de enero 2020 a diciembre 2021. **Metodología:** se realizó un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal con un muestreo no probabilístico de tipo casual, incidental o por conveniencia. Se recolectaron los datos de las historias clínicas utilizando el instrumento de recolección de datos elaborado para tal propósito y se analizaron utilizando el paquete estadístico IBM SPSS Statistics v28. **Resultados:** se analizaron 251 ingresos por cirrosis hepática descompensada, que correspondieron a 147 pacientes, de los cuales el 65.31% registró solo un ingreso y el 34.69% reingresó al menos una vez durante el periodo de estudio. En la muestra, el 51.7% fueron mujeres, y se reportó una edad promedio de 62.08 (+/-12.8) años. La principal etiología de la cirrosis fue criptogénica en el sexo femenino y enólica en el sexo masculino. El 67.4% presentaron várices esofagogástricas y el 66.7% ascitis. El principal motivo de ingreso en la primera hospitalización fue el sangrado digestivo alto, reportado en 37.4% de los pacientes (74.5% variceal y 25.5% no variceal), seguido de encefalopatía en 32.0% y ascitis en 23.8%. El porcentaje de reingreso en 30 y 90 días fue 41.3% y 32.7%, respectivamente, y el principal motivo de reingreso la encefalopatía, descrita en el 50% de los pacientes, seguida de sangrado digestivo en 47.1% (61.2% no variceal) y, en tercer lugar, la injuria renal aguda en 16.9% de los casos. La mortalidad hospitalaria fue de 8.4% y las principales complicaciones asociadas fueron la encefalopatía e injuria renal aguda, ambas descrita en 47.6% de los casos. **Conclusión:** la principal complicación que motivó el ingreso hospitalario en la primera internación fue el sangrado digestivo alto variceal y en el reingreso la encefalopatía. Las complicaciones asociadas a mayor mortalidad hospitalaria fueron la encefalopatía, injuria renal aguda y ACLF.

**Palabras claves:** cirrosis, complicación, ingreso, reingreso, mortalidad.

## ABSTRACT

**Introduction:** liver cirrhosis is the seventh cause of death in Ecuador, recognizing that the highest morbidity and mortality is a consequence of the decompensation of the disease; therefore, identifying the characteristics of the complications that condition this decompensation will allow optimizing human and economic efforts to provide a better preventive and therapeutic approach to the patients. **Objective:** to analyze the complications that cause admission, readmission and mortality in decompensated cirrhotic patients admitted to the gastroenterology unit at Eugenio Espejo Specialty Hospital, from January 2020 to December 2021. **Methodology:** a descriptive, observational and cross-sectional view study was conducted, with non-probabilistic random, incidental or convenience sampling. We obtained the data from the medical records using the data collection instrument developed for this purpose and the data were analyzed using the statistical package IBM SPSS Statistics v28. **Results:** 251 admissions for decompensated cirrhosis were analyzed, corresponding to 147 patients, of which 65.31% registered only one admission and 34.69% readmitted at least once during the study period. In the sample, 51.7% were women, and mean age was 62.08 (+/-12.8) years. The main etiology of cirrhosis was cryptogenic in females and enolic in males. 67.4% presented esophagogastric varices and 66.7% ascites. The main cause for admission in the first hospitalization was upper gastrointestinal bleeding, reported in 37.4% of patients (74.5% variceal and 25.5% non-variceal), followed by encephalopathy in 32.0% and ascites in 23.8%. The 30 and 90-days readmission rate were 41.3% and 32.7%, respectively, and the main cause for readmission was encephalopathy, described in 50% of patients, followed by upper gastrointestinal bleeding in 47.1% (61.2% non-variceal) and , in third place, acute kidney injury in 16.9% of cases. In-hospital mortality was 8.4% and the main associated complications were encephalopathy and acute kidney injury, both described in 47.6% of patients. **Conclusion:** the main complication that led to hospital admission in the first hospitalization was variceal upper gastrointestinal bleeding and encephalopathy on readmission. The complications associated with higher mortality were encephalopathy, acute kidney injury and ACLF.

**Keywords:** cirrhosis, complication, admission, readmission, mortality

## CAPÍTULO I

### 1. INTRODUCCIÓN

La cirrosis hepática típicamente se clasifica como compensada o descompensada basado en la ausencia o presencia de complicaciones relacionadas (D'Amico, Garcia-Tsao, & Pagliaro, 2006). La ascitis, encefalopatía hepática, sangrado variceal e ictericia son las manifestaciones clínicas más frecuentes que marcan la transición en la evolución natural de la enfermedad hacia una cirrosis descompensada, que supone menor supervivencia y un deterioro en la calidad de vida del paciente (D'Amico et al., 2006, 2018).

Los principales mecanismos fisiopatológicos de la descompensación y progresión de la enfermedad hepática son el aumento del gradiente de presión portal, con la consecuente circulación hiperdinámica y la translocación de bacterias o patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs, por sus siglas en inglés) que condiciona un estado de inflamación crónica persistente (Bernardi, Moreau, Angeli, Schnabl, & Arroyo, 2015). Actualmente se reconocen seis estadios, definidos en función a las manifestaciones clínicas de la cirrosis, asociados con resultados significativamente diferentes en términos de mortalidad. Si bien, no existe una secuencia predecible de tales estadios, el reconocimiento de los mismo permite definir las intervenciones terapéuticas más apropiado en cada paciente. Es así como en el estadio 1 el abordaje terapéutico se basa en el tratamiento etiológico, evitando la progresión del daño hepático y en el estadio 6, donde la disfunción multiorgánica se vuelve clínicamente evidente, el manejo multidisciplinario, con tratamientos específicos y selección temprana de candidatos para trasplante hepático, es el enfoque más apropiado (D'Amico et al., 2018).

La ascitis es el sello distintivo de la descompensación; la complicación más frecuente, con una incidencia del 5 – 10% anual entre los pacientes cirróticos compensados. Su aparición tiene un importante impacto pronóstico con una mortalidad del 15 al 20% en 1 año hasta 44% a los 5 años (Angeli et al., 2018). Su manejo comprende el enfoque gradual iniciando por la restricción de sal, terapia diurética, paracentesis evacuatoria de gran volumen con infusión de albumina (Aithal et al., 2020), hasta alternativas como la derivación portosistémica transyugular intrahepática (TIPS) (García-Pagán, Saffo, Mandorfer, & Garcia-Tsao, 2020), el tratamiento médico con midodrina (Singh et al., 2012) y/o la bomba de ascitis automatizada de bajo flujo (Bureau et al., 2017) en el contexto de ascitis refractaria (Zhao et al., 2018).

El sangrado variceal es la causa hasta del 70% de todos los episodios hemorrágicos del tubo digestivo alto en pacientes con hipertensión portal y sigue siendo considerada una de las complicaciones más graves e inmediatas que ponen en riesgo la vida del paciente cirrótico y representa el segundo episodio de descompensación más frecuente (Angeli et al., 2018). Las várices esofágicas son el tipo más común de várices gastrointestinales y el riesgo de hemorragia va del 5% al 15% por año con una tasa de mortalidad a 6 semanas de aproximadamente 20% (Kamath & Mookerjee, 2015). Las várices gástricas por su parte se observan en el 20% de los pacientes con hipertensión portal y la incidencia de hemorragia es del 25%, con tasas de resangrado y mortalidad del 40% y 50% respectivamente (Angeli et al., 2018). Los betabloqueantes o la ligadura endoscópica previenen el primer episodio de sangrado y la combinación de ambas terapias disminuye el riesgo de un segundo evento (Sarin, Wadhawan, Agarwal, Tyagi, & Sharma, 2005). El uso de agentes vasoactivos y el manejo endoscópico con ligadura e inyección de cianocrilato son considerados el tratamiento de primera línea en un episodio agudo de hemorragia variceal.

Por otro lado, la encefalopatía hepática (EH) resulta en la utilización de más recursos sanitarios en comparación con otras complicaciones de la cirrosis hepática (Rose et al., 2020), sin contar el impacto por la discapacidad, pérdida de productividad y necesidad de cuidado del paciente (Bajaj et al., 2011). El riesgo de desarrollar un primer episodio de EH manifiesta es de aproximadamente 25% dentro de los 5 años posteriores al diagnóstico de cirrosis. Luego de un primer episodio el riesgo de recurrencia al año es mayor al 40% y aumenta con cada nuevo evento (Rose et al., 2020). El episodio agudo de EH manifiesta debe tratarse de forma activa y en este contexto, la lactulosa es el tratamiento de primera línea. En el contexto de profilaxis secundaria, la terapia con rifaximina más lactulosa es más efectiva que la lactulosa sola para prevenir un nuevo episodio de EH y reduce el riesgo de hospitalización y mortalidad (Kang et al., 2017).

La disfunción renal y el síndrome hepatorenal es una complicación grave de la cirrosis avanzada, como consecuencia de la combinación de un trastorno hemodinámico progresivo, respuesta inflamatoria exacerbada y eventos agudos frecuentes en el paciente cirrótico (Simonetto, Gines, & Kamath, 2020). Con el mayor conocimiento de la fisiopatología subyacente a esta complicación, su definición y abordaje han cambiado sustancialmente en la última década (Angeli, Garcia-Tsao, Nadim, & Parikh, 2019) sin embargo, su impacto negativo sobre la supervivencia en el paciente cirrótico sigue siendo ampliamente demostrado. La mortalidad

al año es de aproximadamente el 60 %, aunque varía según el estadio clínico y la definición utilizada (Angeli et al., 2018).

La insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF, por sus siglas en inglés) caracterizada por una descompensación aguda, disfunción multiorgánica y alta mortalidad a corto plazo, puede ocurrir en cualquier estadio de la enfermedad (Hernaez, Solà, Moreau, & Ginès, 2017). Es un síndrome dinámico y la mortalidad a los 28 días varía del 10% al 87%, según el número de fallos orgánicos (Arroyo, Moreau, Jalan, & Ginès, 2015). De igual manera, el carcinoma hepatocelular (CHC) puede ocurrir en cualquier momento durante la historia natural de la enfermedad hepática, con una incidencia anual del 1 al 8 %, con más riesgo en pacientes con infecciones virales por Hepatitis B o C y niveles más elevados de hipertensión portal (Galle et al., 2018). La mediana de supervivencia después de la detección de CHC puede ser mayor de 5 años en paciente con estadio A del Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) hasta menor de 3 meses en aquellos con estadio D. Las opciones terapéuticas dependen del estadio al momento del diagnóstico (Yang & Heimbach, 2020).

La peritonitis bacteriana espontánea, el hidrotórax hepático, hiponatremia, insuficiencia adrenal relativa (Angeli et al., 2018), sarcopenia (Kim & Jang, 2015), miocardiopatía cirrótica (Yang & Heimbach, 2020) y síndrome hepatopulmonar (Soulaidopoulos, Cholongitas, Giannakoulas, Vlachou, & Goulis, 2018) son otras complicaciones de la cirrosis hepática con un impacto significativo en la sobrevida del paciente.

El trasplante hepático es el único tratamiento curativo para la cirrosis, sin embargo, no está fácilmente disponible debido a la escasez mundial de donantes y las dificultades logísticas en los programas de trasplante (Samuel & Coilly, 2018). Buscando cubrir la necesidad insatisfecha de estrategias terapéuticas globales capaz de prever el desarrollo de complicaciones, se ha estudiado la administración de albúmina humana a largo plazo como un tratamiento modificador de la enfermedad en pacientes con cirrosis descompensada, obteniendo resultados alentadores (Caraceni et al., 2018). Hasta tanto, actualmente el abordaje de los pacientes con cirrosis está orientado al manejo individual de cada complicación. Basado en esta consideración, identificar cuáles son esas complicaciones que condicionan un mayor ingreso, reingreso y mortalidad hospitalaria en nuestro medio, permitirá optimizar los esfuerzos humanos y económicos para brindar un mejor abordaje preventivo y terapéutico con un consecuente impacto positivo en el uso de recursos sanitarios y en la calidad de vida y sobrevida del paciente cirrótico.

## **CAPÍTULO II**

### **2. MARCO TEÓRICO**

#### **2.1. CIRROSIS HEPÁTICA**

##### **2.1.1. DEFINICIÓN**

La cirrosis hepática es consecuencia de la acumulación excesiva de matriz extracelular en respuesta a una inflamación persistente inducida por un daño hepático mantenido. Su definición es estrictamente histopatológica requiriendo la presencia concomitante de nódulos de regeneración rodeados por bandas de fibrosis, que sustituyen la arquitectura normal del parénquima hepático. Esto conlleva a una distorsión de la vasculatura y del intercambio hepatocelular que condiciona la aparición de hipertensión portal y diversos grados de insuficiencia hepática, finalmente responsables de la expresión clínica de la enfermedad (Kamath, P. S., & Shah, 2022; Suarez & Brugera, 2018).

##### **2.1.2. EPIDEMIOLOGÍA**

La prevalencia mundial precisa de cirrosis hepática es difícil de evaluar debido a los escasos datos estadísticos en muchos países y a la condición asintomática de las etapas iniciales (Tsochatzis, Bosch, & Burroughs, 2014), sin embargo, datos del estudio de la carga mundial de enfermedades reportan una prevalencia de cirrosis descompensada de 10.6 millones en el 2017 (Sepanlou et al., 2020).

Actualmente la cirrosis se considera la undécima causa de mortalidad a nivel mundial con 1.16 millones de muertes al año, que representa aproximadamente el 3.5% de todas las defunciones. El porcentaje más alto de muertes regionales por enfermedad hepática se observa en América Latina, el Caribe, Medio Oriente y África del Norte (Asrani, Devarbhavi, Eaton, & Kamath, 2019) y casi la totalidad de la morbimortalidad es causada por una descompensación relacionada a la enfermedad (Sepanlou et al., 2020).

En Ecuador, de acuerdo a los datos del Instituto Nacional de Estadística y Censos del 2019, la cirrosis y otras enfermedades del hígado fueron la séptima causa de muerte,

representando el 3.3% de todas las defunciones entre ambos sexos (INEC, 2019). En el 2020, a pesar de la condición mundial por el COVID-19, la cirrosis continúa presente entre las 10 principales causas de muerte en el país (“Instituto Nacional de Estadística y Censos,” 2020).

### 2.1.3. ETIOLOGÍA

Como se mencionó previamente, la cirrosis es consecuencia de un daño hepático mantenido en el tiempo y son múltiples las causas que condicionan esta injuria: algunas son consecuencia de enfermedades o predisposición genético – hereditarias y otras de condiciones adquiridas y prevenibles como las infecciones por virus hepatotropos, la ingesta de sustancias hepatotóxicas (alcohol o medicamentos) y/o la disfunción metabólica. En muchos escenarios no se identifica la causa que condiciona el daño hepático crónico y se define como cirrosis criptogénica (Kamath, P. S., & Shah, 2022; Suarez & Brugera, 2018; Tsochatzis et al., 2014)

La etiología de la cirrosis tiene una variabilidad demográfica importante; actualmente en los países occidentales e industrializados, la enfermedad del hígado graso por alcohol y no alcohólico ha superado a la hepatitis viral como causa principal, mientras que en China y otros países asiáticos, la hepatitis B sigue siendo una de las principales causas (Asrani et al., 2019). Las causas de cirrosis hepática se mencionan a continuación:

**Tabla 1.** Causas de cirrosis hepáticas

<b>Genético-hereditarias</b>
Hemocromatosis
Enfermedad de Wilson
Déficit de alfa 1-antitripsina
Porfiria hepato-cutánea tarda y variegata
Glucogenosis
Galactosemia
Fructosinemia
Tirosinemia
Abetalipoproteinemia
Fibrosis quística
<b>Tóxico-metabólicas</b>
Alcohol

Hígado graso no alcohólico
Infantil de la India
Exposición a tetracloruro de carbono (CCl <sub>4</sub> ) o arsénico
<b>Infecciosas</b>
Virus de la hepatitis B, B+D y C
Esquistosomiasis
<b>Autoinmunes</b>
Hepatitis autoinmune
Cirrosis biliar primaria
Colangitis esclerosante primaria
Síndromes de solapamiento o superposición
Colangitis asociada a IgG4
<b>Biliares</b>
Atresia de vías biliares
Síndrome de Alagille
Ductopenia infantil
Cirrosis biliar secundaria
Colangiopatía isquémica
Ductopenia del adulto
<b>Vasculares</b>
Cirrosis cardíaca (pericarditis constrictiva, insuficiencia tricuspídea severa, insuficiencia cardíaca derecha)
Síndrome de Budd-Chiari
Síndrome de obstrucción sinusoidal (enfermedad venoclusiva)
Telangiectasia hemorrágica hereditaria (Rendú-Osler-Weber)
<b>Inducida por fármacos</b>
Metotrexato
Isoniacida (?)
Amiodarona
Alfa-metil-dopa (en desuso)
Vitamina A
<b>Criptogénica*</b>
Se conoce que hasta el 90% de las cirrosis criptogénica corresponden a hígado graso no alcohólico, por los factores de riesgo precedentes y la comorbilidad, aunque sea imposible demostrarla en una biopsia hepática

Tomado de: "Suarez y Brugera. Hepatología 1"

#### **2.1.4. HISTORIA NATURAL Y SCORE PRONÓSTICO**

Clásicamente se describe la historia natural de la cirrosis hepática en dos fases, marcadas por un punto de inflexión pronóstica dado por el desarrollo de complicaciones relacionadas con la hipertensión portal y/o deterioro de la función hepática. Es así como se reconocen dos entidades clínicas diferentes, caracterizada la primera por una clínica silente o escasa e inespecífica, con tiempo de evolución variable, una calidad de vida preservada y media de supervivencia superior a 12 años, definida como cirrosis hepática compensada; y una segunda fase en la que la media de supervivencia cae a 2 - 4 años y está marcada por la aparición de manifestaciones clínicas relacionadas a complicaciones de la hipertensión portal o disfunción hepática (Angeli et al., 2018; D'Amico, Bernardi, & Angeli, 2022; Kamath & Shah, 2016; Suarez & Brugera, 2018).

Aunque clasificar la cirrosis como compensada y descompensada es clínicamente correcto, simplifica mucho el curso clínico de la enfermedad, ya que se ha demostrado que el tipo y número de eventos de descompensación tiene un impacto pronóstico importante (D'Amico et al., 2022).

D'Amico y colaboradores, definieron cuatro estadios clínicos o estados de cirrosis, cada uno con características clínicas distintas y pronósticos marcadamente diferentes. Los estadios 1 y 2 corresponden a pacientes con cirrosis compensada mientras que los estadios 3 y 4 se refieren a cirrosis descompensada (D'Amico, Garcia-Tsao, & Pagliaro, 2006).

Más recientemente, con el mayor conocimiento de la fisiopatología asociada a la descompensación de la cirrosis, se han definido 6 estadios clínicos, no secuenciales y no considerados etapas progresivas de la enfermedad, pero que permiten clasificar a los pacientes según el riesgo creciente de mortalidad y definir la intervención más óptima según el escenario (D'Amico et al., 2018a). Se clasifican en:

##### **ESTADIO 1: CIRROSIS COMPENSADA SIN VÁRICES**

Es el estadio clínico más temprano, donde se describe una baja tasa de descompensación y/o mortalidad. Se reconoce que hasta el 50% de los pacientes en este estadio tiene hipertensión portal leve y el otro 50% una hipertensión portal clínicamente significativa (gradiente de presión venosa hepática > 10 mmHg), por tanto, se puede sub-dividir en Estadio 0 (cirrosis compensada sin hipertensión portal clínicamente significativa) y Estadio 1 (cirrosis

compensada sin várices con hipertensión portal clínicamente significativa). Se ha evidenciado una reducción del gradiente de presión venosa hepática con la erradicación viral en los pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C (Mandorfer et al., 2016) lo que sugiere que en esta fase se puede prevenir la progresión de la enfermedad hepática logrando una cura de la etiología subyacente.

### **ESTADIO 2: CIRROSIS COMPENSADA CON VÁRICES**

En este estadio los pacientes tienen hipertensión portal clínicamente significativa, evidenciada por la presencia de várices esofágicas. A los 5 años el riesgo de morir previo a una descompensación es del 10%; el de un sangrado variceal es del 8%; el de una primera descompensación no hemorrágica (principalmente ascitis) del 20% y el riesgo de presentar más de una descompensación, del 4%. La prevención de descompensación es el mayor objetivo terapéutico.

### **ESTADIO 3: SANGRADO VARICEAL**

Los pacientes con sangrado variceal como única descompensación tienen mejor pronóstico que aquellos con ascitis sola o ascitis más sangrado variceal. En este estadio se describe a los 5 años un riesgo de muerte, antes de otra descompensación, de 18 – 20%; de mayor descompensación del 45 – 54% y de resangrado antes de una nueva descompensación del 19%.

### **ESTADIO 4: PRIMERA DESCOMPENSACIÓN NO HEMORRÁGICA**

El evento de descompensación no hemorrágico más frecuente es la ascitis; y es de hecho considerado el sello distintivo de la descompensación por su alta incidencia. El riesgo de mortalidad global a los 5 años luego de la aparición de cualquier descompensación no hemorrágica es de 55- 88%.

### **ESTADIO 5: DESCOMPENSACIÓN ADICIONAL**

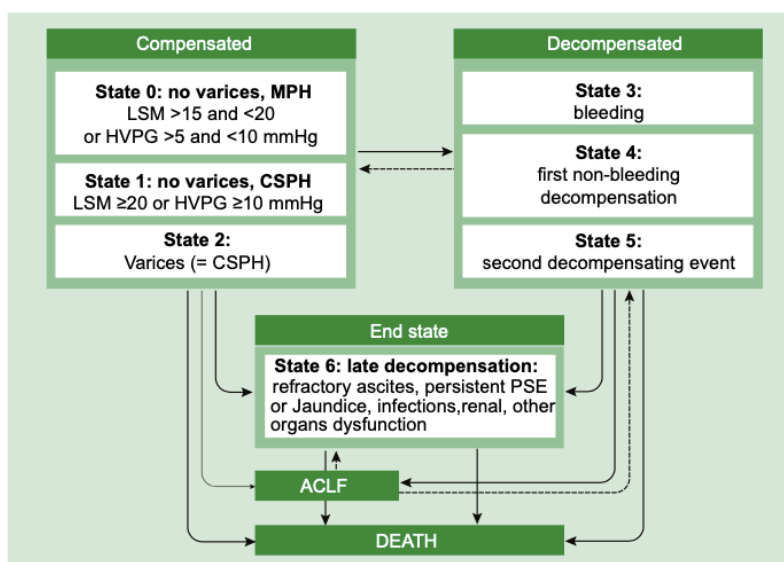
Antes de morir, la mayoría de los pacientes desarrollan una descompensación concomitante luego de una primera complicación, siendo la combinación más frecuente sangrado y ascitis; la mortalidad a los 5 años en este escenario pueden alcanzar el 88%.

## ESTADIO 6: DESCOMPENSACIÓN AVANZADA TARDÍA

En este estadio la progresión y exacerbación de las alteraciones hemodinámicas e inflamatorias, que se mencionan con detalle más adelante, condiciona un estado de descompensación más avanzado donde la disfunción multiorgánica se vuelve clínicamente evidente. La mortalidad al año alcanza el 60 – 80%. La ascitis refractaria, encefalopatía persistente y la disfunción renal, circulatoria o respiratoria son manifestaciones clínicas en este escenario. El manejo específico y multidisciplinario de cada complicación es el objetivo.

La falla hepática aguda sobre crónica y el hepatocarcinoma se consideran complicaciones que pueden desarrollarse durante cualquier estadio en la historia natural de la enfermedad, con una mortalidad condicionada por el grado de la descompensación.

**Figura 1.** Estadios clínicos de la cirrosis hepática



*Tomado de:* “D’Amico et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks”

Aunque los estados clínicos de la cirrosis nos definen un riesgo de mortalidad, como se describió previamente, los principales escores de valoración pronóstica en la cirrosis hepática son el Child-Pugh y el MELD Na (Acharya, Kaushik, Gupta, & Kaushik, 2020).

El Child-Pugh fue propuesto inicialmente para predecir el riesgo operatorio en pacientes sometidos a cirugía de derivación portosistémica por hemorragia variceal, sin embargo, luego de una modificación en algunos parámetros, se utiliza ampliamente para evaluar la gravedad de la disfunción hepática (Peng, Qi, & Guo, 2016). Combina la valoración de dos variables clínicas subjetivas (ascitis y encefalopatía) y tres analíticas objetivas (bilirrubina, INR y albumina) para diferenciar tres estadios de gravedad de cirrosis, A (5-6 puntos), B (7-9 puntos) y C (10-15 puntos). (Suarez & Brugera, 2018).

El modelo para la puntuación de la enfermedad hepática en etapa terminal (MELD) se creó inicialmente para predecir la supervivencia de los pacientes sometidos a TIPS. Se basa en una ecuación de regresión multivariada que incorpora variables que representan factor de riesgo independiente, como la bilirrubina, INR, creatinina y más recientemente los niveles de sodio sérico (MELD NA) que actualmente se utiliza para predecir la supervivencia de pacientes con cirrosis y clasificar la prioridad de los candidatos a trasplante hepático (Peng et al., 2016).

## **2.2. COMPLICACIONES**

Como se mencionó en la sección anterior, la historia natural de la cirrosis esta marcada por el desarrollo de complicaciones relacionadas con la hipertensión portal y/o deterioro de la función hepática, definiéndose en función de ello la etapa compensada (estadio 1, 2) o descompensada (estadio 3 - 6) de la enfermedad y consecuentemente su pronóstico. La transición de cirrosis compensada a cirrosis descompensada ocurre a una tasa de alrededor del 5% al 7% por año (Angeli et al., 2018).

Típicamente se consideran a la ascitis, hemorragia, encefalopatía e ictericia como las complicaciones más frecuentes que condicionan los signos clínicos manifiestos de una cirrosis descompensada (D'Amico et al., 2006), sin embargo, además de estas, existe una larga lista de complicaciones relacionadas a la enfermedad hepática crónica (Angeli et al., 2018).

### **2.2.1. FISIOPATOLOGÍA DE LAS COMPLICACIONES DE LA CIRROSIS**

El reemplazo de la arquitectura normal del parénquima hepático por nódulos de regeneración y bandas de fibrosis (que define histológicamente a la cirrosis hepática)

condiciona alteraciones fenotípicas y funcionales en las células estrelladas y las células endoteliales sinusoidales. Hoy en día se conoce que el aumento de la resistencia intra hepática al flujo sanguíneo (paso inicial en la fisiopatología de la hipertensión portal secundaria a la cirrosis) no es solo consecuencia de los cambios arquitecturales del hígado que condicionan una resistencia mecánica, sino que hay una importante contribución de alteraciones dinámicas secundarias a la disfunción endotelial y a la activación de células estrelladas. Esto representa al menos el 30 – 40% de la resistencia hepática al flujo portal.

Las células endoteliales en condiciones normales presentan fenestraciones que permiten el intercambio de las macromoléculas hacia los hepatocitos y que, en respuesta a la injuria se pierden, lo que se conoce como capilarización sinusoidal y contribuye a la resistencia al flujo. Otro concepto importante sobre los cambios en estas células es la disfunción endotelial, que condiciona cambios funcionales caracterizados por la disminución en la liberación y respuesta a moléculas vasodilatadoras, aumento de la liberación de moléculas vasoconstrictoras, angiogénesis y señales angiocrina que estimulan la activación de las células estrelladas. Por otro lado, sobre las células estrelladas también se han desarrollado nuevas evidencias como su papel como células de la inmunidad innatas que expresan receptores TLR4 y al ser estimulados conducen a su activación, lo que conlleva a su transformación en miofibroblastos con capacidad contráctil y mayor producción de matriz extracelular, clave para la contracción sinusoidal y fibrogénesis; además, como se explica más adelante, la expresión de estos receptores de la inmunidad innata sobre las células estrelladas se relaciona estrechamente con la importancia de la inflamación crónica persistente en la progresión de la cirrosis hepática y sus complicaciones. Todos estos conocimientos han abierto nuevas perspectivas a diferentes estrategias terapéuticas (Bernardi & Caraceni, 2018; Bosch, Groszmann, & Shah, 2015; Turco & Garcia-Tsao, 2019).

A continuación, a propósito del incremento de la resistencia vascular intrahepática se produce un aumento de la presión en el sistema de la vena porta que genera tensión de cizallamiento en los vasos espláncicos y la liberación de sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico (ON), monóxido de carbono, prostaciclina y endocannabinoides (Kamath & Shah, 2016; Turco & Garcia-Tsao, 2019). Ésta es la base de la “hipótesis de la vasodilatación periférica” que desde su publicación en 1988 se ha considerado el antecedente fisiopatológico de muchas, pero no de todas, las complicaciones de la cirrosis.

Esta hipótesis plantea que como consecuencia de la producción de sustancia vasodilatadoras en la circulación espláncica se produce una vasodilatación arterial periférica

que se traduce en disminución del volumen circulante efectivo y activación de mecanismos compensatorios como el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), el sistema nervioso simpático y la secreción de arginina-vasopresina, que estimulan la vasoconstricción, una mayor retención de sodio/agua y un aumento del gasto cardíaco que finalmente condiciona al estado de circulación hiperdinámica del paciente cirrótico. De forma cíclica, el aumento del flujo arterial a la circulación asplácica contribuye a la hipertensión portal y al aumento de la resistencia vascular intrahepática. Esto explica algunas de las características clínicas de la cirrosis descompensada, como la retención renal de sodio y agua que condiciona la formación de ascitis (Angeli et al., 2018; Bernardi & Caraceni, 2018).

Más recientemente, queda claro que, en las etapas avanzadas de la enfermedad hepática, una disminución relativa del gasto cardíaco, favorecida por la miocardiopatía cirrótica, agrava la hipovolemia efectiva, lo que en última instancia conduce a la hiponatremia y al síndrome hepatorenal (Angeli et al., 2018; Bernardi & Caraceni, 2018).

Si bien el mecanismo molecular responsable de la vasodilatación arterial había sido atribuible a la síntesis endotelial anormal de sustancias vasodilatadoras, este trastorno permaneció mal definido hasta que quedó claro la contribución del estado inflamatorio y prooxidante sostenido, que caracteriza el medio interior de los pacientes con cirrosis descompensada, y del evento clave que subyace a esta anomalía que es la translocación bacteriana.

La translocación bacteriana se define como la migración de bacterias o productos bacterianos desde la luz intestinal a los ganglios linfáticos mesentéricos u otros órganos extraintestinales, como resultado de una mayor permeabilidad intestinal. La hipertensión portal es un determinante importante a la que también contribuyen los cambios cuantitativos y cualitativos en el microbioma y los mecanismos de defensa inmunitarios deteriorados del paciente cirrótico. La propagación sistémica de bacterias y productos bacterianos, conocida como PAMP, activa las células inmunitarias cuando se unen a receptores de reconocimiento innatos, lo que genera liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, así como especies de oxígeno y nitrógeno altamente reactivas. De igual forma, mecanismos similares son activados por la diseminación sistémica de patrones moleculares asociados al daño (DAMP, por sus siglas en inglés) del hígado enfermo, consecuencia de la inflamación, apoptosis celular y necrosis del parénquima hepático (Arroyo et al., 2021; Bernardi, Moreau, Angeli, Schnabl, & Arroyo, 2015; G. Mehta et al., 2014).



y puede además asociarse dificultad respiratoria por el ascenso diafragmático o presencia de derrame pleural. Por esta suma de signos y síntomas acompañantes, la ascitis se considera un síndrome (Solà & Ginès, 2022; Suarez & Brugera, 2018).

No solo se expresa en el contexto de cirrosis hepática, sino es una entidad asociada a complicaciones de diversas patologías (cardiaca, renal, pancreática, infecciosa, oncológica, entre otras) por lo que, para diferenciar estos escenarios, el índice de albúmina suero – ascitis (conocido por sus siglas GASA) tiene una alta sensibilidad, indicando ascitis secundaria a hipertensión portal con valores mayores a 1.1 (Angeli et al., 2018; Suarez & Brugera, 2021).

#### **2.2.2.2. EPIDEMIOLOGÍA**

Si bien existen otras entidades nosológicas que cursan con ascitis, la cirrosis es la causa de hasta el 80% de este síndrome (Angeli et al., 2018).

Es la causa más común de descompensación en la cirrosis, con una incidencia anual del 5% a 10% entre los pacientes con cirrosis compensada y por ello se considera un hito importante en la historia natural de la enfermedad como sello distintivo de la descompensación (Aithal et al., 2020; Angeli et al., 2018; Solà & Ginès, 2022).

Su aparición tiene un importante impacto pronóstico con una mortalidad del 15 al 20% en 1 año y hasta del 44% a los 5 años (Angeli et al., 2018).

#### **2.2.2.3. FISIOPATOLOGÍA**

Como se mencionó previamente, el aumento de la resistencia intrahepática genera mayor flujo sanguíneo en el eje esplenoportal y producción de sustancias vasodilatadoras, que aunando al efecto de la respuesta inflamatoria sobre la vasculatura sistémica, condicionan una vasodilatación periférica, con disminución del volumen circulante efectivo y activación de mecanismos compensatorios como el SRRA, el sistema nervioso simpático y la secreción de arginina-vasopresina, que estimulan la vasoconstricción y una mayor retención de sodio/agua a nivel renal. Esta retención de fluido aumenta la presión hidrostática sinusoidal que condiciona extravasación de líquido hacia el espacio perisinusoidal de Disse y de éste, hacia el peritoneo.

Inicialmente este líquido extravasado se drena hacia la linfa, pero cuando el sistema linfático supera su capacidad de drenaje, se produce la ascitis (Solà & Ginès, 2022; Suarez & Brugera, 2021).

#### 2.2.2.4. CLASIFICACIÓN

De acuerdo con el “Club Internacional de Ascitis” (ICA, por sus siglas en inglés) la ascitis se clasifica:

- Según la presencia de otra complicación relacionada:
  - Ascitis no complicada: se considera a la ascitis cuando no está infectada, no es refractaria y no está asociada con el SHR.
  - Ascitis complicada: cuando está asociado a alguna de las condiciones anteriormente descrita.
- Según su magnitud:
  - Grado 1 o leve: cuando es detectada únicamente por imagen (en ecografía o TC abdominal).
  - Grado 2 o moderada: ante la presencia de distensión abdominal referida por el paciente y que es detectada y confirmada en el examen físico.
  - Grado 3 o grave: cuando es una ascitis importante con distensión abdominal considerable
- Según su respuesta al tratamiento:
  - Ascitis refractaria: ascitis incapaz de ser movilizada o cuya rápida recurrencia no se puede prevenir satisfactoriamente con tratamiento médico. Esta se divide a su vez en dos grupos:
    - Ascitis resistente a diuréticos: no se logra movilizar o prevenir la rápida recurrencia debido a la falta de respuesta a la restricción de sodio y al tratamiento con diuréticos.

- Ascitis intratable con diuréticos: no se logra movilizar o prevenir la rápida recurrencia debido a la aparición de complicaciones inducidas por diuréticos que impiden el uso de sus dosis efectiva (Aithal et al., 2020; Angeli et al., 2018; Moore et al., 2003).

#### 2.2.2.5. MANEJO DE LA ASCITIS NO COMPLICADA

Ascitis Grado I: las directrices no recomiendan ningún tratamiento para los pacientes con ascitis grado 1 (Aithal et al., 2020; Angeli et al., 2018; Solà & Ginès, 2022).

Ascitis Grado II: los pacientes no requieren hospitalización, a menos que otras complicaciones estén presentes. Para el manejo se indica:

- Restricción de sodio en la dieta: se recomienda una dieta moderadamente restringida en sal con una ingesta diaria no mayor de 5 a 6,5 g. Esta medida puede conducir a la resolución de ascitis en aproximadamente 10% de los pacientes, especialmente si es su primer episodio (Haberl, Zollner, Fickert, & Stadlbauer, 2018).
- Diuréticos: en pacientes con primer episodio de ascitis moderada, puede considerarse la monoterapia con espironolactona (con una dosis inicial de 100 mg al día e incremento cada 72 horas hasta una dosis máxima de 400 mg día) y en aquellos que no responden o desarrollan complicaciones, asociar furosemida, con dosis inicial de 40 mg y máxima de 160 mg día (Aithal et al., 2020; Angeli et al., 2018). La terapia combinada de inicio, esta recomendada en pacientes con ascitis recurrente o de larga data. Cuando se inicia el tratamiento diurético, los pacientes deben ser monitorizados por los potenciales eventos adversos y para valorar la pérdida de peso que no debe ser superior a 0,5 kg/día en pacientes sin edema periférico y 1 kg/día en presencia de edema periférico para evitar la contracción del volumen plasmático (Angeli et al., 2018)
- Restricción hídrica: solo se recomienda en pacientes con hiponatremia (sodio plasmático < 130 mmol/L) clínicamente hipovolémica. Se sugiere restricción de 1 – 1.5 l/día (Aithal et al., 2020; Angeli et al., 2018).

Ascitis grado 3: la paracentesis evacuadora de gran volumen es el tratamiento de primera línea. Si se extraen más de 5 litros de ascitis, debe acompañarse de expansión plasmática con albúmina (8 gramos por litro de ascitis) para prevenir la disfunción circulatoria pos-paracentesis. Después del procedimiento, los pacientes deben mantenerse con dosis mínimas de diuréticos necesaria para prevenir la re-acumulación de líquido (Aithal et al., 2020; Angeli et al., 2018).

### **2.2.3. ASCITIS COMPLICADA**

#### **2.2.3.1. ASCITIS REFRACTARIA**

Como se mencionó previamente, se considera ascitis refractaria aquella que no se puede movilizar o cuya recurrencia temprana no se puede prevenir satisfactoriamente con tratamiento médico y se divide en dos sub-grupos: la resistente a diuréticos y la intratable con diuréticos (Moore et al., 2003). Aproximadamente el 10% de los pacientes con ascitis desarrollan ascitis refractaria, que se asocia con una reducción de la supervivencia del 50% en 6 meses (Adebayo, Neong, & Wong, 2019).

Para su manejo se mantiene la indicación de restricción de sodio en la dieta (Adebayo et al., 2019), paracentesis de gran volumen (con las consideraciones del uso de albúmina ya descrita), discontinuar diuréticos si la excreción urinaria de sodio con terapia diurética es  $< 30$  mmol/día (Angeli et al., 2018), la colocación de TIPS con prótesis de pequeño diámetro y recubiertos de politetrafluoroetileno en pacientes bien seleccionados (Adebayo et al., 2019) y pueden considerarse otras alternativas como el tratamiento médico con midodrina (Singh et al., 2012) y/o la bomba de ascitis automatizada de bajo flujo (Bureau et al., 2017) aunque falta evidencia de calidad para su recomendación. El trasplante hepático sigue siendo el único tratamiento definitivo para esta y todas las complicaciones de la cirrosis (Adebayo et al., 2019) y debe plantearse el manejo paliativo en aquellos pacientes que no puedan ser candidatos a éste (Aithal et al., 2020).

## **2.2.3.2. PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA**

### **2.2.3.2.1. DEFINICIÓN**

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) se ha definido como una infección del líquido ascítico sin ninguna fuente de infección intraabdominal tratable quirúrgicamente (Aithal et al., 2020; Solà & Ginès, 2022).

Tiene una prevalencia de 1.5 a 3.5% en pacientes ambulatorios con ascitis y hasta del 20% en pacientes hospitalizados. Luego de un primer episodio de PBE la tasa de recurrencia acumulada al año es de aproximadamente el 70% y la probabilidad de supervivencia al año de un 30 – 50% cayendo a 25 – 30% a los 2 años (Angeli et al., 2018).

### **2.2.3.2.2. FISIOPATOLOGÍA**

La PBE es consecuencia de la translocación bacteriana de microorganismos intestinales (condicionado por el sobrecrecimiento bacteriano y el aumento de la permeabilidad del epitelio intestinal), que tras emigrar de la luz intestinal se alojan en los ganglios linfáticos, alcanzando desde aquí la circulación sistémica y finalmente el líquido ascítico, que no es más que un ultrafiltrado de la sangre. Una vez que la bacteria se encuentra en el líquido ascítico, la respuesta inmune y de opsonización, condicionará que se genere o no una infección (González Alonso, González García, & Albillos Martínez, 2007).

La infección es mono bacteriana y los microorganismos más frecuentemente asociados son las enterobacterias (*escherichia coli* y *klebsiela sp*). Un porcentaje menor corresponden a gérmenes gram-positivos provenientes de focos primarios respiratorios o cutáneos (Suarez & Brugera, 2021) y la infección fúngica es mucho menos frecuente describiéndose en < 5% de los casos (Angeli et al., 2018).

### **2.2.3.2.3. DIAGNÓSTICO**

Hasta el 30% de los pacientes con PBE son asintomáticos y si presentan manifestaciones clínicas estas pueden ir desde signos y síntomas locales de peritonitis (dolor o sensibilidad abdominal), signos de inflamación sistémica (hiper o hipotermia, leucocitosis, taquicardia y/o

taquipnea) hasta empeoramiento de la función hepática u otra complicación de la cirrosis como encefalopatía, falla renal o sangrado digestivo (Angeli et al., 2018).

El diagnóstico definitivo se basa en la paracentesis diagnóstica cuando en el líquido ascítico se reporta un recuento de polimorfonucleares mayor a 250 células/mm<sup>3</sup> (Angeli et al., 2018; Fukui, Kawaratani, Kaji, Takaya, & Yoshiji, 2018). Aunque la positividad del cultivo de líquido ascítico no es un requisito previo para el diagnóstico de PBE, se debe realizar para guiar la terapia antibiótica cuando este sea positivo; hay que tomar en cuenta que hasta en un 40 - 60% de los casos, no es así. De igual manera, considerando la fisiopatología ya descrita, el hemocultivo debe realizársele a todo paciente con PBE (Angeli et al., 2018).

#### **2.2.3.2.4. TRATAMIENTO**

Es fundamental el inicio precoz de antibioticoterapia una vez establecido el diagnóstico, ya que se ha demostrado que el retraso en el mismo condiciona mayor mortalidad y riesgo de choque séptico (Solà & Ginès, 2022).

La terapia inicial es empírica y debe basarse en el riesgo de infección por bacterias resistentes a múltiples fármacos, la gravedad de la infección y las características epidemiológicas locales. En el caso de PBE extrahospitalaria la causa más frecuente son bacterias gram negativas por tanto las cefalosporinas de tercera generación se recomiendan como tratamiento antibiótico de primera línea en países con baja tasa de resistencia (Angeli et al., 2018; Solà & Ginès, 2022); la amoxicilina más ácido clavulánico y las fluoroquinolonas son alternativas (Solà & Ginès, 2022). En caso de PBE nosocomial y/o asociada a cuidados de la salud, hay mayor probabilidad que un germen resistencia este involucrado, por lo que la piperacilina/tazobactam y los carbapenémicos se recomiendan como tratamiento de primera línea (Angeli et al., 2018; Solà & Ginès, 2022). En función al resultado del cultivo, se debe ajustar la terapia empírica iniciada y debe mantenerse por un mínimo de 5 días (Suarez & Brugera, 2021).

La eficacia del tratamiento antibiótico debe comprobarse mediante otra paracentesis diagnóstica 48 horas después del inicio del tratamiento. Si la cifra de neutrófilos en líquido ascítico no se ha reducido al menos en un 25% con respecto al valor inicial, existen muchas

probabilidades de ausencia de respuesta al tratamiento y una evolución desfavorable. Se debe considerar en este escenario ajustar el tratamiento (Angeli et al., 2018; Solà & Ginès, 2022).

Los pacientes con PBE presentan un mayor riesgo de padecer otras complicaciones de la cirrosis, por lo que se recomienda asociar albúmina intravenosa a dosis de 1.5 gr/kg el primer día y 1 g/kg el tercer día (Angeli et al., 2018), para disminuir la mortalidad y el desarrollo de síndrome hepatorenal entre el 15 al 30% (Poca et al., 2012).

Finalmente, en los pacientes que se recuperan de un primer episodio de PBE o aquellos que sin haber presentado PBE tiene un Child-Pugh > 9 puntos con bilirrubina sérica mayor de 3 mg/dl, injuria renal, hiponatremia o proteína en líquido ascítico menor a 1.5 g/l se recomienda profilaxis antibiótica a base de norfloxacino (Angeli et al., 2018) por el riesgo de nueva PBE.

### **2.2.3.3. FALLO RENAL AGUDO Y SÍNDROME HEPATORENAL**

#### **2.2.3.3.1. DEFINICIÓN**

La disfunción renal es una complicación común y potencialmente mortal en pacientes con enfermedad hepática; desde el 2007, cuando el ICA definió y clasificó el síndrome hepatorenal, hasta hoy, han surgido muchos conocimientos respecto a la fisiopatología que subyace esta alteración y con ello la necesidad de redefinir algunos términos. En este sentido, según lo propuesto por el grupo Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) y el ICA, las definiciones actuales son las siguientes:

- Injuria renal aguda (AKI): aumento de la creatinina sérica mayor o igual a 0.3 mg/dl con respecto a su valor basal en 48 horas o un aumento porcentual de creatinina sérica mayor o igual a 50% en menos de 7 días. Ésta, a su vez se clasifica:

Según su fenotipo en:

- o AKI – Pre renal: ocurre como consecuencia de la depleción de volumen plasmático. Es la causa más común de AKI en pacientes hospitalizados con cirrosis descompensada. En el caso del paciente cirrótico, puede ser secundario a sangrado digestivo, dosis elevada de diuréticos, paracentesis de gran volumen sin reposición de albúmina o

pérdidas gastrointestinales por diarrea secundario al uso de lactulosa. Generalmente se resuelve eliminando el factor desencadenante y con la expansión de volumen.

- AKI – Intrarenal o Necrosis tubular aguda (AKI – NTA): ocurre como consecuencia de un daño hipóxico/oxidativo que se perpetúa en el tiempo y condiciona pérdida de la polaridad, necrosis y apoptosis de las células del túbulo renal. Este fallo puede requerir días o semanas para recuperar su función, a partir de haberse instaurado la perfusión renal adecuada.
- AKI – Post renal: consecuencia de una obstrucción al flujo urinario. Es poco común en el paciente cirrótico.
- AKI – Síndrome hepatorenal (AKI – SHR): anteriormente definido como SHR tipo 1, es un tipo de disfunción renal específica del paciente con cirrosis hepática, consecuencia de cambios hemodinámicos e inflamatorios. Previamente se consideraba que era consecuencia de una alteración puramente funcional, pero hoy día se reconoce que el espectro de daño renal puede ser predominantemente funcional y estar asociado algún grado de daño parenquimatoso. Requiere cumplir algunos criterios para su diagnóstico, que se comentan más adelante.

Según el estadio en:

- Estadio 1a: cumple los criterios de AKI ya descrito y el valor de la creatina sérica es menor a 1.5 mg/dl
- Estadio 1b: en este caso, el valor de la creatina sérica es mayor o igual a 1.5 mg/dl
- Estadio 2: la creatina aumenta 2 – 3 veces con respecto a su valor basal
- Estadio 3: la creatinina aumenta más de 3 veces con respecto a su valor basal y/o el valor de creatinina sérica es mayor a 4 (con un incremento agudo mayor o igual a 0.3 mg/dl) y/o se inicia terapia de sustitución renal.
- Síndrome hepatorenal No AKI (SHR – NAKI): se refiere a la lesión renal, en pacientes cirróticos, que no cumplen con los criterios de injuria renal aguda y se define por la tasa de filtración glomerular. Se divide en dos: enfermedad renal aguda (HRS-AKD, por sus siglas en inglés) si la TFG es menor a 60 ml/min por menos de 3 meses, en ausencia de

otras causa y enfermedad renal crónica (HRS-CKD, por sus siglas en inglés) si la TFG es mayor a 60 ml/min por más de 3 meses (Angeli et al., 2018; Angeli, Garcia-Tsao, Nadim, & Parikh, 2019; Simonetto, Gines, & Kamath, 2020).

#### **2.2.3.3.2. FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME HEPATORENAL (AKI – SHR)**

Como se mencionó previamente, la activación de los mecanismos compensatorios como el SRAA, el sistema nervioso simpático y la secreción de arginina-vasopresina estimulan la vasoconstricción y una mayor retención de sodio/agua a nivel renal. Esta vasoconstricción condiciona una disminución del flujo sanguíneo renal que inicialmente es compensada con el efecto vasodilatador de las prostaglandinas pero que con la progresión de la enfermedad hepática y el uso de fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos, termina por ser insuficiente y se reduce la fracción de filtración, conduciendo a un AKI. Además, si bien inicialmente por la activación de estos sistemas compensatorios existe un aumento del gasto cardiaco, a medida que progresa la enfermedad hepática y por efectos de la miocardiopatía cirrótica, el gasto cardiaco no logra aumentar lo suficiente para el requerimiento y contribuye a la hipoperfusión renal (Simonetto et al., 2020).

Adicional a lo anterior, actualmente se reconoce el impacto y contribución del estado inflamatorio crónica persistente al que está sometido el paciente cirrótico, sobre la fisiopatología del SHR. Los PAMs, DAMs y todas las citosinas generadas condicionan una disfunción en la microcirculación renal y un daño directo sobre las células tubulares. Es así como actualmente ya no se reconoce al SHR como una insuficiencia renal puramente funcional, sino que se asocia además un grado de daño parenquimatoso (Angeli et al., 2019; Simonetto et al., 2020).

#### **2.2.3.3.3. DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME HEPATORENAL (AKI – SHR)**

Todos los fenotipos de AKI descritos previamente (pre renal, intra renal, pos renal y SHR) pueden ocurrir en el paciente cirrótico; por tanto, para el diagnóstico deben considerarse estos diferenciales.

Las infecciones, la diuresis excesiva inducida por diuréticos, el sangrado, la paracentesis evacuadora de gran volumen sin expansión adecuada, los medicamentos nefrotóxicos y los antiinflamatorios no esteroideos, son precipitantes comunes para el AKI en pacientes con cirrosis; por tanto, el primer paso en el diagnóstico de AKI-SHR, consiste en retirar/tratar los posibles desencadenantes y expandir volumen, valorando la resolución o no del cuadro. Si éste se resuelve en menos de 48 horas (con descenso de la creatinina a valores no mayores de 0.3 con respecto al basal) la injuria renal aguda puede ser secundaria a una AKI pre renal, sin embargo, si persiste se debe valorar la presencia de un AKI intrarenal o AKI-SHR e instaura medidas específicas (Angeli et al., 2018).

Los criterios actuales para el diagnóstico de AKI – SHR, se enumeran en la tabla 2.

**Tabla 2.** Criterios diagnósticos de AKI – SHR

- Cirrosis con ascitis; insuficiencia hepática aguda; insuficiencia hepática aguda sobre crónica
- Aumento de la creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dl en 48 h o $\geq 50$ % del valor basal en 7 días y/o diuresis $\leq 0,5$ ml/kg de peso corporal $\geq 6$ h (si se cuantifica por sonda vesical)
- Sin respuesta total o parcial, tras al menos 2 días de retirada de diuréticos y expansión de volumen con albúmina a dosis 1 g/kg de peso corporal al día hasta un máximo de 100 g/día
- Ausencia de choque
- Sin tratamiento actual o reciente con medicamentos nefrotóxicos
- Ausencia de enfermedad parenquimatosa indicada por proteinuria $> 500$ mg/día, microhematuria ( $> 50$ glóbulos rojos por campo de alta potencia), biomarcadores de lesión urinaria y/o ultrasonografía renal anormal.

*Tomado de:* “Angeli, Paolo et al. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document”

#### 2.2.3.3.4. TRATAMIENTO DEL SÍNDROME HEPATORENAL (AKI – SHR)

El manejo no específico de AKI consiste en lo descrito anteriormente: retiro de sustancias nefrotóxicas, tratamiento del evento desencadenante y expansión de volumen. Si no hay respuesta y el paciente cumple criterios de AKI – SHR, se deben mantener estas indicaciones e iniciar tratamiento específico.

- Drogas vasoconstrictoras y albúmina: la terlipresina intravenosa a dosis de 1 mg cada 4 – 6 horas o en infusión continua (iniciando con dosis de 2 mg/día) más albúmina al 20% (a dosis de 20 - 40 g/día) se considera el tratamiento de primera línea. La noradrenalina más albúmina y/o el midodrine y octreotide más albúmina, se consideran también alternativas.
- Trasplante hepático y trasplante hepático – renal simultáneo: el trasplante hepático es la mejor opción terapéutica para los pacientes con SHR independientemente de la respuesta al tratamiento farmacológico y la necesidad de trasplante simultáneo, debe valorarse en cada paciente (Angeli et al., 2018).

#### 2.2.3.4. HIPONATREMIA

Aunque la hiponatremia no se considera dentro de la definición de “ascitis complicada”, en el paciente cirrótico, surge frecuentemente a propósito de la retención hídrica que acompaña la fisiopatología de la ascitis, por lo que se expone en este apartado.

La hiponatremia en el paciente cirrótico, a diferencia de la población general, se define como un sodio sérico menor a 130 mEq/L (Alukal, John, & Thuluvath, 2020). Tanto la hiponatremia hipovolémica como la hipervolémica pueden ocurrir en pacientes con cirrosis, sin embargo, la hipervolémica es más frecuente y se caracteriza por una expansión del volumen del líquido extracelular, con ascitis y edema (Angeli et al., 2018).

Uno de los impulsores clave de la hiponatremia en la cirrosis es la hormona antidiurética (ADH), cuya liberación en la neurohipófisis está regulada por cambios en el volumen intravascular y la osmolaridad sérica. En el escenario del paciente cirrótico, el estímulo no osmótico, por la hipovolemia efectiva descrita anteriormente, juega un papel predominante en la secreción de ADH. Esta hormona actúa a nivel de los receptores V2 en los túbulos colectores

y conduce a la absorción de agua libre que resulta en un aumento del contenido de agua corporal total y la subsiguiente hiponatremia hipervolémica o dilucional.

Los pacientes cirróticos con hiponatremia suelen ser asintomáticos o presentar síntomas inespecíficos, sin embargo, se ha identificado como un factor de riesgo independiente de morbimortalidad asociándose a complicaciones neurológica y reducción de la supervivencia tras el trasplante hepático. De ahí, la incorporación del sodio sérico a la puntuación MELD (MELD - Na), que tiene una predicción de supervivencia más precisa (Attar, 2019).

Para el tratamiento, primero se debe diferenciar entre la hiponatremia hipovolémica (que requiere expansión de volumen) y la hipervolémica o dilucional, que, al contrario, requiere lograr balances negativos de líquido. En este sentido, se recomienda la restricción de líquido de hasta 1.000 – 1.500 ml/día, discontinuar diuréticos y valorar el uso de albúmina (Alukal et al., 2020). La solución salina hipertónica solo esta indicada para el manejo de la hiponatremia severa sintomática y de pacientes próximos a trasplante hepático (Angeli et al., 2018).

## **2.2.4. SANGRADO VARICEAL**

### **2.2.4.1. DEFINICIÓN**

Es el sangrado digestivo alto secundario a la ruptura de una variz esofágica o gástrica como consecuencia del aumento excesivo de la tensión en su pared.

### **2.2.4.2. EPIDEMIOLOGÍA**

El sangrado variceal representa el 70 % de todas las hemorragias del tubo digestivo alto en pacientes con hipertensión portal; es el segundo evento de descompensación más frecuente después de la ascitis y una de las complicaciones más graves y potencialmente mortal (Angeli et al., 2018; Boregowda et al., 2019).

La prevalencia de várices aumenta con la gravedad de la enfermedad hepática; se describe que los pacientes Child-Pugh clase A tienen una prevalencia del 42% y los pacientes clase B y C mayor al 70 %. La incidencia anual de desarrollo de várices esofágicas es del 7 - 8% y el riesgo anual de hemorragia por várices entre várices pequeñas y grandes es del 5 % y

el 15 %, respectivamente. Los pacientes Child C o aquellos con várices grandes o con puntos rojos, tienen mayor riesgo de sangrado. La tasa de mortalidad a las seis semanas entre los pacientes con hemorragia por várices es de aproximadamente el 10 - 20 % y el riesgo de resangrado sin intervención endoscópica es del 60 % con una mayor tasa de mortalidad (Boregowda et al., 2019).

#### **2.2.4.3. FISIOPATOLOGÍA**

El sangrado variceal es consecuencia de la ruptura de la pared de las várices esofágicas o gástricas. En base a la fisiopatología descrita previamente, una vez se produce la hipertensión portal aumenta la producción y secreción de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEFG, por sus siglas en inglés) y de ON, lo que estimula la angiogénesis y dilatación vascular y condiciona permeabilización de colaterales entre la vena porta y la circulación sistémica a nivel de las zonas de anastomosis porto – sistémica. La zona más importante desde el punto de vista clínico es la anastomosis esofagogástricas (Shah & Kamath, 2022; Suarez & Brugera, 2021).

Para el desarrollo de las várices se requiere un gradiente de presión portal mayor de 10 mmHg; y para el sangrado de éstas, un gradiente mayor a 12 mmHg asociado a otros factores que aumentan la tensión de la pared de las várices como una pared más fina (que se expresa endoscópicamente por la evidencia de puntos rojos sobre la variz) y un mayor diámetro (várices grandes) (Shah & Kamath, 2022).

#### **2.2.4.4. CLASIFICACIÓN DE LAS VÁRICES**

- **VÁRICES ESOFÁGICAS:** es el tipo más común de várices y se clasifican en:
  - Várices esofágicas grandes: protruyen hacia la luz y no desaparecen tras la insuflación.
  - Várices esofágicas pequeñas: desaparecen o se aplanan completamente tras la insuflación
- **VÁRICES GÁSTRICAS:** menos común, presente en aproximadamente el 20% de los pacientes. Según la clasificación de Sarín se dividen en:

- GOV1 (esófago-gástricas tipo 1): los cordones esofágicos se extienden hacia la curvatura menor; son las más frecuentes (70%).
- GOV2 (esófago-gástricas tipo 2): los cordones esofágicos se prolongan hacia el fondo gástrico y curvatura mayor. (20%)
- IGV1 (várices gástricas aisladas tipo 1): vórices fúndicas aisladas. (1-2%).
- IGV2 (várices gástricas aisladas tipo 2): vórices aisladas en otra parte del estómago: cuerpo, antro ó píloro (2-4% de los casos) (Angeli et al., 2018).

#### **2.2.4.5. TRATAMIENTO DEL SANGRADO VARICEAL**

Los objetivos principales de la terapia en un paciente cirrótico con sangrado digestivo alto son el control la hemorragia y prevenir el resangrado temprano y la muerte. El manejo se puede dividir en medidas generales (antes de que se haya determinado el origen del sangrado) y específicas, una vez que se ha definido el origen de la hemorragia) (Franchis, 2015).

Se considera que la hemorragia es de origen variceal cuando al realizar la endoscopia se evidencia sangrado activo desde la variz, un coágulo adherido, el signo del “pezón blanco” sobre la variz o cuando las vórices son la única anomalía observada que explique el sangrado (Zanetto & Garcia-Tsao, 2019).

##### **MEDIDAS GENERALES:**

- Transfusión de sangre: por la condición hemodinámica basal del paciente cirrótico, la pérdida de volumen intravascular por la hemorragia reduce la hipertensión portal lo que lleva a un cese espontaneo de la hemorragia activa en la mayoría de los casos. La restitución del volumen puede generar un aumento de rebote y resangrado. En este sentido, se recomienda una estrategia de transfusión restrictiva con umbral de hemoglobina para transfusión de 7 g/dL y un rango objetivo de 7 a 9 g/dL (Angeli et al., 2018; Franchis, 2015; Lo, Wilby, & Ensom, 2015).
- Profilaxis antibiótica: las infecciones bacterianas están presentes en aproximadamente el 50 % de los pacientes con cirrosis y hemorragia, asociándose con la falta de control de la hemorragia, alto riesgo de resangrado y aumento de mortalidad. Por lo tanto, la

profilaxis antibiótica oportuna a corto plazo es esencial en el manejo. Ceftriaxona 1 gramo intravenoso una vez al día es el tratamiento de primera línea (Angeli et al., 2018; Franchis, 2015; Zanetto & Garcia-Tsao, 2019).

- Inhibidores de bomba de protón: deben iniciarse en caso de hemorragia digestiva alta porque las úlceras pépticas son la causa del sangrado en un tercio de los casos. Sin embargo, cuando se confirma el sangrado por hipertensión portal, se deben suspender (Zanetto & Garcia-Tsao, 2019).

#### MEDIDAS ESPECÍFICAS:

- Vasoconstrictores asplánicos intravenosos: disminuyen la presión portal de forma aguda al disminuir el flujo hacia el sistema venoso porta. Debe iniciarse al sospecharse una hemorragia variceal, ya que la administración temprana se asocia con mayor supervivencia. Se recomienda el uso de terlipresina, somatostatina u octreotide (Franchis, 2015; Zanetto & Garcia-Tsao, 2019).
- Tratamiento endoscópico: una vez lograda la estabilidad hemodinámica, se debe realizar una endoscópica dentro de las primeras 12 horas y definir el tratamiento específico. En el sangrado por várices esofágicas, la ligadura de várices es la primera línea de tratamiento. La escleroterapia se considera en casos de que la ligadura no sea técnicamente factible. La inyección de cianocrilato se recomienda para el manejo de las varices fúndicas (Franchis, 2015; Zanetto & Garcia-Tsao, 2019).

En los pacientes en quienes no se logran detener el sangrado se recomienda la colocación de taponamiento con balón o stent esofágico metálico autoexpandible como una terapia puente para un tratamiento definitivo (Franchis, 2015; Zanetto & Garcia-Tsao, 2019).

Si el sangrado persiste a pesar de las terapias descritas, se recomienda la realización de TIPS para el manejo de la hemorragia o la obliteración transvenosa retrógrada con balón ocluido (BRTO, por sus siglas en inglés) como alternativa. En pacientes Child C debe considerarse la colocación de TIPS preventivos (a pesar de lograrse el control inicial de la hemorragia) ya que tiene mayor probabilidad de fracaso (Angeli et al., 2018; Zanetto & Garcia-Tsao, 2019).

#### **2.2.4.6. PROFILAXIS**

La profilaxis secundaria esta dirigida a prevenir el resangrado. La terapia combinada de betabloqueante no selectivo (propranolol o nadolol) más ligadura de várices, es la terapia de primera línea en la prevención del resangrado.

En pacientes que vuelven a sangrar a pesar de estar en profilaxis secundaria, la colocación de TIPS es el manejo óptimo. Los pacientes portadores de TIPS no requieren profilaxis secundaria, pero deben ser derivados a evaluación de trasplante hepático (Angeli et al., 2018; Franchis, 2015; Zanetto & Garcia-Tsao, 2019).

#### **2.2.5. ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA**

##### **2.2.5.1. DEFINICIÓN**

La encefalopatía hepática (EH) se define como una disfunción cerebral consecuencia de la insuficiencia hepática y/o derivación porto-sistémica, que clínicamente se expresa con un espectro de anomalías neurológicas o psiquiátricas, desde alteraciones mínimas hasta el coma (Abarca et al., 2018; S. S. Mehta, 2022; Rose et al., 2020).

##### **2.2.5.2. EPIDEMIOLOGÍA**

La EH es probablemente la complicación más frecuente de la cirrosis que conduce a hospitalizaciones y reingresos repetidos (Rose et al., 2020).

La prevalencia de EH manifiesta al momento del diagnóstico de la cirrosis es variable, y va desde un 10 a un 50%, dependiendo de la etiología y severidad de la enfermedad de base. El riesgo de presentar un primer episodio de EH sintomática es de alrededor del 25 % dentro de los 5 años posterior al diagnóstico de cirrosis. La tasa de recaída al año posterior al primer episodio de encefalopatía bordea el 42% y aquellos con EH recurrente tienen un riesgo del 46 % de otro episodio dentro de los 6 meses.

Es una complicación que condiciona un mal pronóstico ya que la sobrevida de los pacientes es de 43% al año y 23% a los 3 años (Abarca et al., 2018; Rose et al., 2020).

### 2.2.5.3. FISIOPATOLOGÍA

El deterioro neurológico y cognitivo provocados por la disfunción hepática son el resultado de factores derivados de la sangre que influyen en la permeabilidad y/o alteran la integridad de la barrera hematoencefálica. Una de las sustancias más estudiadas es el amonio, que proviene del catabolismo proteico de algunas bacterias intestinales productoras de ureasa, del catabolismo muscular, del riñón y de los eritrocitos. En condiciones normales, entra a la circulación portal y es metabolizado a través del ciclo de la urea en los hepatocitos o convertido en glutamina en el músculo y el cerebro. Como consecuencia de la disfunción hepática y la derivación porto-sistémica presente en la cirrosis hepática, sus niveles sanguíneos aumentan y por alteración en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, atraviesa la misma y genera edema celular, inflamación, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, interrupción de la bioenergética celular, cambios en el pH y alteraciones en el potencial de membrana (Rose et al., 2020).

Adicional al amonio, la inflamación crónica a la cual está sometido el paciente cirrótico, consecuencia de la translocación bacteriana y de PAMs ya explicada, agrava la disfunción de la barrera hematoencefálica e impulsa a la neuroinflamación. Otros trastornos también relacionados son el desequilibrio entre aminoácidos aromáticos y ramificados con generación de falsos neurotransmisores, la acumulación de magnesio en los ganglios basales, el déficit de Zinc, la contribución de los ácidos biliares a la neuroinflamación y el incremento del tono GABAérgico (Abarca et al., 2018).

### 2.2.5.4. CLASIFICACIÓN

- De acuerdo con la enfermedad de base:
  - Tipo A: secundaria a una insuficiencia hepática aguda
  - Tipo B: secundaria a un bypass portosistémico sin enfermedad hepática de base
  - Tipo C: secundario a cirrosis hepática (hipertensión portal y colaterales porto sistémicas) (Abarca et al., 2018)

- De acuerdo con el tiempo de evolución:
  - Episódica: primer evento o pasado más de 6 meses del último
  - Recurrente: más de un episodio en intervalo de 6 meses
  - Persistente: presencia continua de alteraciones de la conducta con recaídas de EH manifiesta (S. S. Mehta, 2022).
- De acuerdo con la gravedad de las manifestaciones: por los Criterios de West-Haven (WHC)
  - Mínima (encubierta): presenta solo alteraciones en los tests psicométricos o psicosociales sin anomalías neurológico-psiquiátricas clínicamente detectables.
  - Grado I (confusión leve): clínicamente hay cambios de humor, conductas no apropiadas, falta de atención, problemas para elaborar ideas, irritabilidad, alteración ciclo sueño/vigilia.
  - Grado II (evidente): hay desorientación temporal, mucha dificultad para realizar tareas mentales y cambios notorios de la personalidad. Los hallazgos neurológicos son asterixis evidente y dificultad para hablar.
  - Grado III (estupor): no pueden llevar a cabo tareas mentales, desorientación temporo-espacial, amnesia, habla inentendible, agitación psicomotriz. Neurológicamente presenta asterixis más manifiesto, rigidez muscular, clonus e hiperreflexia.
  - Grado IV (coma): clínicamente el paciente no responde a ningún estímulo. Presenta postura de descerebración (Suarez & Brugera, 2021).
- De acuerdo con la presencia o ausencia de factores precipitantes
  - Espontánea
  - Secundaria (S. S. Mehta, 2022)

### 2.2.5.5. TRATAMIENTO DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MANIFIESTA

En los episodios de EH manifiesta, los objetivos principales del tratamiento son la reducción de su duración, limitando sus consecuencias, previniendo la recurrencia y los reingresos hospitalarios, así como disminuir los efectos sobre la calidad de vida de los pacientes y el impacto en las familias y cuidadores.

- Medidas generales:
  - Proteger la vía aérea, estabilización hemodinámica y garantizar la seguridad del paciente para evitar lesiones físicas. Los pacientes con HE III o superior o Glasgow Coma Score (GCS) <8 deben ser intubados para evitar la aspiración.
  - Descarta causas alternativas de alteración del estado mental: si hay antecedentes de convulsiones, dolor de cabeza, caídas o la evaluación neurológica revela un déficit focal se debe realizar una tomografía de cráneo.
  - Identificar y corregir eventos desencadenantes como infección, hemorragia gastrointestinal, estreñimiento, deshidratación, sedantes, intoxicación por alcohol o alteraciones electrolíticas (Rose et al., 2020).
- Tratamiento específico:
  - Disacáridos no absorbibles (lactulosa y lactitol): se recomiendan como tratamiento de primera línea para la EH. La lactulosa aumentando el tránsito intestinal y acidifica el medio intestinal generando reducción de la producción de amoníaco en el intestino, aumentando la excreción fecal y reduciendo la absorción de amoníaco (Rose et al., 2020).
  - Rifaximina: es un aminoglucósido semisintético que actúa a nivel intraluminal contra las bacterias entéricas gram+, gram-, aerobias y anaerobias. Tiene efectos beneficiosos en la composición del microbioma (Abarca et al., 2018).
  - L-Ornitina L-Aspartato (LOLA) intravenoso: se recomienda en pacientes que no responden a la terapia convencional (Abarca et al., 2018; Rose et al., 2020).
  - Embolización de derivaciones porto-sistémicas: mejora la encefalopatía en un porcentaje de pacientes, sin embargo, empeora la hipertensión portal, por ello se

recomienda debe ser considerando como terapia puente para el trasplante hepático (Rose et al., 2020).

- Trasplante hepático: es la única terapia definitiva para todas las complicaciones de la cirrosis hepática, sin embargo, el paciente debe cumplir ciertos criterios de selección; la encefalopatía en si no es uno de ellos (Abarca et al., 2018).

#### **2.2.5.6. PROFILAXIS**

Actualmente algunas guías recomiendan la profilaxis primaria en pacientes que tiene algún riesgo de desarrollar encefalopatía manifiesta como aquellos que presentan empeoramiento de su condición hepática de base u otra descompensación diferente a la EH (Yoshiji et al., 2021).

Por otro lado, considerando el mayor riesgo de un nuevo episodio de EH luego del primer evento, se recomienda la profilaxis secundaria. La lactulosa se ha demostrado eficaz para prevenir un episodio subsiguiente pero no ha tenido efecto sobre la tasa de hospitalización o mortalidad; al contrario, el uso de rifaximina más lactulosa ha demostrado, además, disminuir el riesgo de hospitalización (Rose et al., 2020; Yoshiji et al., 2021).

### **2.2.6. FALLA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA**

#### **2.2.6.1. DEFINICIÓN**

La falla hepática aguda sobre crónica (ACLF, por sus siglas en inglés) es un síndrome caracterizado por la descompensación aguda de la enfermedad hepática crónica asociada con fallas orgánicas y una alta mortalidad a corto plazo (>15% a los 28 días) (Angeli et al., 2018; Hernaez, Solà, Moreau, & Ginès, 2017).

Diferentes asociaciones han dado una definición de esta entidad, por lo que en la literatura existe una gran heterogeneidad en este sentido (y, por tanto, en establecer la prevalencia e incidencia de ésta), sin embargo, se considera que el estudio llevado a cabo por el Consorcio de la Asociación Europea para el Estudio de la Insuficiencia Hepática Crónica,

CANONI, aporta el registro más completo para comprender los resultados de los pacientes hospitalizados con cirrosis hepática y ACLF (Hernaez et al., 2017).

### **2.2.6.2. FISIOPATOLOGÍA**

La inflamación sistémica es un sello distintivo de ACLF (Hernaez et al., 2017). Como se describió inicialmente, el conocimiento de la fisiopatología que subyace la evolución clínica del paciente cirrótico ha dado lugar a nuevas definiciones y paradigmas en el curso de la cirrosis descompensada y en este escenario, la inflamación crónica persistente tiene un papel trascendental. Estudios como el PREDICT, define 3 fenotipos de pacientes cirróticos descompensados (pre-ACLF; cirrosis descompensada inestable; cirrosis descompensada estable) y la principal diferencia entre ellos fueron los marcadores indirectos de inflamación sistémica, que aumentan progresivamente a la par con las complicaciones y peor pronóstico del paciente (Trebicka et al., 2020). Del estudio CANONI, emerge igualmente la definición de descompensación aguda, que, a diferencia de la descompensación no aguda, se asocia con una respuesta inflamatoria significativamente marcada (Moreau et al., 2013).

En este sentido, si bien previamente se le atribuía al aumento de la presión portal la principal responsabilidad de las complicaciones en el paciente cirrótico, la inflamación sistémica actualmente se perfila como el sello distintivo que define la evolución del paciente con cirrosis descompensada (D'Amico et al., 2022).

### **2.2.6.3. DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO**

Las fallas orgánicas en presencia de una descompensación aguda de cirrosis son la base para el diagnóstico de ACLF, en este sentido, se aplica la evaluación de falla orgánica secuencial (SOFA) adaptada a pacientes con cirrosis hepática: puntuación CLIF-SOFA, que luego se simplificó a una versión denominada CLIF Consortium Organ Failure score (CLIF-C OFs) (Angeli et al., 2018; Hernaez et al., 2017).

La presencia y el número de fallas orgánicas evaluados por estas puntuaciones se asocian con la mortalidad a los 28 y 90 días. Además, la disfunción renal y neurológica por sí solas, tiene mayor impacto pronóstico (Angeli et al., 2018).

La gravedad de ACLF se clasifica en diferentes etapas según el número de órganos afectados:

- Grado 1a: falla renal.
- Grado 1b: insuficiencia única de órganos no renal más creatinina 1,5-1,9 mg/dl y/o HE grado 1-2, con mortalidad a los 28 días del 22%
- Grado 2: falla de 2 órganos, con tasa de mortalidad a los 28 días del 32%
- Grado 3: falla de 3 o mas órganos; mortalidad promedio a los 28 días del 78 %

Para definir este pronóstico se utiliza la puntuación CLIF-C ACLF, que ha mostrado una precisión predictiva significativamente mayor que la puntuación MELD-Na y Child-Pugh después del diagnóstico ACLF (Angeli et al., 2018; Hernaez et al., 2017).

#### **2.2.6.4. TRATAMIENTO**

La falla hepática aguda sobre crónica en muchas ocasiones esta relacionada con factores precipitantes, que según la incidencia en diferentes estudios se pueden diferenciar en tres categorías principales: lesión hepatotóxica (ingesta o atracón de alcohol activo, DILI), lesiones inmunológicas (hepatitis viral o autoinmune, infecciones bacterianas, fúngicas y virales, resfriado común, infecciones subclínicas, etc.) y alteración hemodinámica (hemorragia, cirugía). En este sentido, el primer paso en el tratamiento se basa en definir y tratar la el precipitante (Angeli et al., 2018; Hernaez et al., 2017).

Lamentablemente no hay un tratamiento específico para el ACLF más que el soporte y manejo de los fallos. Los sistemas extracorpóreos de soporte hepático no mejoran la supervivencia de los pacientes; el trasplante hepático, es en teoría el único tratamiento definitivo o específico, sin embargo, la selección de paciente tiene que ser cuidadosa (Angeli et al., 2018).

## **2.2.7. CARCINOMA HEPATOCELULAR**

### **2.2.7.1. EPIDEMIOLOGÍA**

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tumor maligno primario más frecuente del hígado. Representa el quinto cáncer más común en los hombres y el octavo en las mujeres, y ocupa el cuarto lugar en las tasas anuales de mortalidad por cáncer (Di, Befeler, Del, Con, & Masa, 2022).

La incidencia anual de 854.000 casos por año y la mortalidad de 810.000. Esta incidencia tiene una marcada heterogeneidad geográfica, siendo mayor en Asia (más del 50 % de los casos se producen en China) y África Subsahariana, que juntos representan alrededor del 85% de todos los casos (Galle et al., 2018).

Aproximadamente el 90% de los casos se asocia con una etiología subyacente conocida, más frecuentemente hepatitis viral crónica, exposición a aflotoxinas y cirrosis hepática. Aproximadamente del 1 - 8% de los pacientes cirróticos desarrollaran CHC por año, en relación principalmente a la etiología, severidad de la enfermedad hepática, edad y sexo (Di et al., 2022; Galle et al., 2018).

### **2.2.7.2. FISIOPATOLOGÍA**

La fisiopatología de la hepatocarcinogénesis está estrechamente relacionada con la presencia de la enfermedad hepática crónica y los factores de riesgo específicos de la enfermedad.

A nivel celular intrínseco, la enfermedad hepática crónica induce un aumento en el recambio celular que conduce a un acortamiento de los telómeros, acumulación de daño en el ADN, y un aumento de la inestabilidad cromosómica. La acumulación de daño en las células conduce a la activación del ciclo celular y los puntos de control de la apoptosis que perjudican la regeneración de tejidos. Además, la senescencia de los hepatocitos, disfunción regenerativa, infiltración de células inmunitarias, fibrosis y la esteatosis contribuyen a aumentar las alteraciones en el micro y macroambiente, incluido la mayor producción de citocinas y factores de crecimiento de acción local y sistémica que conducen a un aumento adicional en el crecimiento de células aberrante (Bedossa & Paradis, 2018).

Los nódulos de regeneración pueden presentar focos displásicos, inicialmente de bajo grado, que pueden progresar a una displasia de alto grado y finalmente un hepatocarcinoma establecido. El conocimiento de todas las vías del ciclo celular implicadas en la hepatocarcinogénesis están permitiendo abordajes diagnósticos y terapéuticos más eficaces (Bedossa & Paradis, 2018).

### **2.2.7.3. DIAGNÓSTICO EN PACIENTE CIRRÓTICO**

La clínica más común del CHC es dolor abdominal en hipocondrio derecho y epigastrio, pérdida de peso, debilidad e ictericia; asociado a los síntomas propios de la enfermedad de base. Sin embargo, el objetivo en el seguimiento del paciente es realizar el diagnóstico de CHC antes de la presencia de signos clínicos, a través del screening.

La vigilancia debe realizarse por personal experimentado a todo paciente con cirrosis hepática de base, mediante un ultrasonido abdominal, cada seis meses. Los biomarcadores tumorales (como la alfafetoproteína) son subóptimos en términos de rentabilidad, para la vigilancia de rutina. El objetivo es lograr una reducción de la mortalidad relacionada a la enfermedad mediante el diagnóstico en etapas tempranas (Galle et al., 2018).

En el paciente cirrótico, el diagnóstico de CHC debe basarse en técnicas de imagen no invasivas y/o hallazgos histológicos (a diferencia del paciente no cirrótico donde es indispensable el diagnóstico histológico). Los métodos dinámicos de imagen, como la tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) con contraste, pueden demostrar un comportamiento típico de la lesión, que permite el diagnóstico; el sello distintivo es la combinación de hiperrealce en fase arterial tardía y lavado en fase venosa portal y/o tardía, que refleja el comportamiento vascular que ocurre durante la hepatocarcinogénesis. El sistema de reporte LI-RADS ha permitido estandarizar la interpretación de los hallazgos imagenológicos, unificando criterios para el diagnóstico de lesiones hepáticas en pacientes con alto riesgo de CHC (College, 2018; Galle et al., 2018; Marrero, Ahn, Rajender Reddy, & American College of Gastroenterology, 2014).

#### 2.2.7.4. ESTADIOS Y TRATAMIENTO

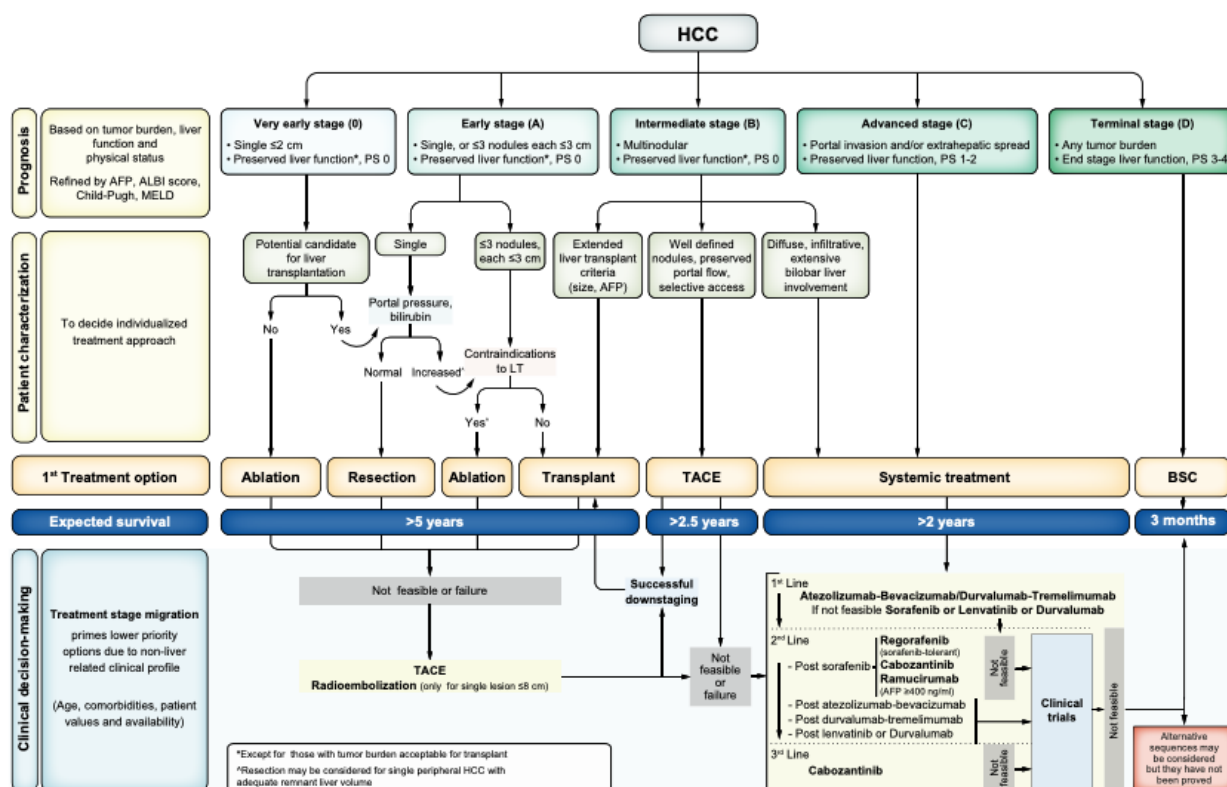
Se debe considerar que el CHC en un paciente con cirrosis implica el abordaje de dos patologías que coexisten en mismo un paciente y órgano: la cirrosis hepática y el CHC. En este sentido, el abordaje terapéutico parte del estadiaje de ambas enfermedades en conjunto.

Existen diferentes sistemas de estadificación, sin embargo, el propuesto por el Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), que utiliza la función hepática, el estado funcional del paciente y los factores directos del tumor, ha sido validado repetidamente y se recomienda para la predicción del pronóstico y la decisión terapéutica. Se clasifica la enfermedad en 5 estadios:

- Estadio muy temprano (BCLC 0): se define como un CHC solitario < 2 cm sin invasión vascular o diseminación extrahepática en un paciente con función hepática conservada y sin síntomas relacionados con el cáncer.
- Estadio temprano (BCLC-A): se define como un CHC solitario independientemente del tamaño o como CHC multifocal de hasta 3 nódulos (ninguno >3 cm), sin invasión macrovascular, extensión extrahepática ni síntomas relacionados con el cáncer (PS-0). La función hepática debe estar preservada y no haber alcanzado los criterios de trasplante.
- Estadio intermedio (BCLC-B): se define como un CHC multifocal (que supera los criterios BCLC-A) con función hepática preservada, sin síntomas relacionados con el cáncer (PS 0) y sin invasión vascular o diseminación extrahepática. La versión BCLC 2022 estratifica el estadio BCLC-B en 3 grupos de pacientes según la carga tumoral y la función hepática:
  - El primer subgrupo incluye pacientes con nódulos de CHC bien definidos, que pudiesen ser candidatos a trasplante.
  - El segundo subgrupo comprende pacientes sin la opción de trasplante hepático pero que han conservado el flujo portal y la carga tumoral definida, lo que sugiere la viabilidad del acceso selectivo a las arterias tumorales de alimentación, por tanto, son candidatos a quimioembolización transarterial (TACE).

- El tercer subgrupo dentro de BCLC-B incluye pacientes con compromiso hepático difuso, infiltrante y extenso de CHC, que no se benefician de TACE y la terapia sistémica debe ser la opción recomendada.
- Estadio avanzado (BCLC-C): esta etapa incluye pacientes que presentan invasión vascular o diseminación extrahepática que todavía están relativamente en forma, como lo refleja un PS < 2 en el estudio de estadificación, y que tienen función hepática conservada. Deben ser evaluados para la terapia sistémica.
- Estadio final (BCLC-D): en esta etapa hay síntomas importantes relacionados con el cáncer (PS > 2) y/o alteración de la función hepática sin opción de trasplante hepático por carga de CHC o factores no relacionados con el CHC. Tiene una enfermedad hepática avanzada y por tanto el tratamiento del CHC no cambia la supervivencia. En este escenario, el manejo sintomático y los cuidados paliativos son obligatorios (Reig et al., 2021).

**Figura 3.** Estadiaje BCLC y estrategia de tratamiento



Tomado de: "Reig, Maria et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update"

### **2.2.8. OTRAS COMPLICACIONES**

El hidrotórax hepático, definido como la acumulación de trasudado en el espacio pleural de pacientes con cirrosis descompensada y en ausencia de enfermedad cardíaca, pulmonar o pleural; la insuficiencia adrenal relativa, que condiciona una respuesta inadecuada de cortisol al estrés en el contexto de una enfermedad crítica (Angeli et al., 2018); la miocardiopatía cirrótica, que hace referencia a la disfunción cardíaca crónica dada por una respuesta contráctil al estrés y una relajación diastólica alterada (Stundiene et al., 2019); el síndrome hepatopulmonar, que es el trastorno en la oxigenación pulmonar causado por vasodilatación intrapulmonar en el contexto del paciente con hipertensión portal (Angeli et al., 2018) y la desnutrición o sarcopenia (Merli et al., 2019), son complicaciones también asociadas a la cirrosis hepática, con una menor incidencia y/o un menor diagnóstico, que sesga su prevalencia real, pero tienen un importante pronóstico sobre la morbimortalidad del paciente.

## CAPÍTULO III

### 3. METODOLOGÍA

#### 3.1. JUSTIFICACIÓN

La cirrosis hepática representa el estadio final de un daño hepatocelular crónico causado por diferentes agentes etiológicos, como el consumo excesivo de alcohol, hígado graso no alcohólico, las infecciones por virus de hepatitis B o C, enfermedades autoinmunes, vasculares, metabólicas hereditarias, entre otras (Kamath & Shah, 2016). La historia natural describe un curso inicial asintomático, cirrosis compensada, que evoluciona en tiempo variable a una fase en la que se desarrollan signos clínicos evidentes de la enfermedad como ascitis, sangrado, encefalopatía e ictericia. Esta evolución representa un cambio significativo en la calidad de vida y pronóstico del paciente con una supervivencia media que disminuye de 12 años en la cirrosis compensada a 2 años en la cirrosis descompensada (Angeli et al., 2018).

La ascitis es considerada la descompensación más frecuente entre los pacientes cirróticos; seguida del sangrado digestivo alto y la EH. La progresión de la enfermedad descompensada puede acelerarse aún más por el desarrollo de otras complicaciones como resangrado, lesión renal aguda con o sin características de SHR, ACLF, síndrome hepatopulmonar, miocardiopatía cirrótica e infección bacteriana (Angeli et al., 2018). En este sentido, las causas más frecuentes de muerte en pacientes con cirrosis son la insuficiencia hepática, hemorragias, hepatocarcinoma, infecciones, SHR y ACLF (D'Amico et al., 2018). Por otra parte, la EH condiciona la utilización de más recursos sanitarios en comparación con otras complicaciones de la cirrosis. Un estudio italiano reveló que esta fue la causa más común de hospitalización, seguida por el hepatocarcinoma, ascitis y sangrado digestivo. En este mismo estudio se estimó que el gasto global de paciente ingresado por cirrosis era 30% superior al de los pacientes ingresado por otras patologías crónicas como insuficiencia cardíaca y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Di Pascoli et al., 2017). En Estados Unidos al 2004 se estimó un costo directo total de la atención médica para la cirrosis y las enfermedades hepáticas crónicas de aproximadamente 2.5 billones de dólares y un costo indirecto (debido al tiempo perdido de trabajo) de 10.6 billones de dólares. El costo total anual de hospitalización en pacientes con cirrosis hepática al 2015 fue de 16.3 billones de dólares americanos (Zou et al., 2020).

En Ecuador la cirrosis hepática representa la sexta y séptima causa de mortalidad en la población femenina y masculina respectivamente (INEC, 2019). Actualmente no contamos con datos de la incidencia y prevalencia de cirrosis hepática ni la carga hospitalaria que representa sus complicaciones durante la historia natural de la enfermedad, sin embargo, estas son causas frecuentes de ingreso en los servicios de gastroenterología de hospitales de tercer nivel. Una comprensión más profunda de la tendencia en la carga de hospitalización es un primer paso para identificar las áreas potenciales de enfoque en las iniciativas de salud pública y mejora de utilización de los recursos de atención médica.

### **3.2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

La prevalencia mundial de cirrosis hepática es difícil de evaluar y probablemente superior a la informada, debido a los escasos datos estadísticos en muchos países donde la enfermedad hepática es muy prevalente (como África) y a la condición asintomática de las etapas iniciales; a pesar de esto, actualmente la cirrosis se considera la undécima causa de mortalidad a nivel mundial con 1,16 millones de muertes al año (Asrani, Devarbhavi, Eaton, & Kamath, 2019). Casi la totalidad de la morbilidad es causada por una descompensación relacionada a la enfermedad. Datos del Estudio sobre la carga global de enfermedades en 195 países reportan una prevalencia de cirrosis descompensada de 10.6 millones en el 2017 (Sepanlou et al., 2020).

En Estados Unidos, del 2005 al 2015 la tasa de ingreso y costos de las admisiones entre pacientes cirróticos varía sustancialmente según la etiología de la enfermedad, disminuyendo para la cirrosis de etiología viral y aumentando más del doble en la cirrosis por esteatohepatitis no alcohólica (Zou et al., 2020). La misma tendencia se observa en la mortalidad.

En Europa, un estudio italiano valoró el impacto epidemiológico y económico de las hospitalizaciones en pacientes cirróticos durante 3 años. En este periodo, 4.339 pacientes cirróticos fueron internados. La complicación más frecuente en esta cohorte fue la ascitis, sin embargo, la EH fue la principal causa de hospitalización, seguido CHC, ascitis y sangrado digestivo. El 26,6% de los pacientes ingresados por CHC fallecieron mientras que solo el 0.4% de los pacientes ingresados por ascitis lo hicieron durante el periodo de estudio (Di Pascoli et al., 2017). En Portugal se analizaron los ingresos hospitalarios por cirrosis hepática durante una década e identificaron al CHC y la retención de líquidos como las complicaciones más comunes

en cirrosis de etiología viral mientras que la EH y el sangrado variceal las más frecuentes en la cirrosis por alcohol (Silva, Rosa, Nogueira, & Calinas, 2015).

En Latinoamérica se ha mostrado una realidad diferente a la descrita anteriormente; en Perú entre 475 pacientes cirróticos hospitalizados el principal motivo de ingreso fue el sangrado digestivo variceal, seguido por ascitis y EH; el CHC se presentó solo en el 7.9% de los casos (Bustíos, Dávalos, Román, & Zumaeta, 2007); similares datos reporta un estudio mexicano en el que entre 157 pacientes los motivos más frecuentes de hospitalización fueron el sangrado digestivo, ascitis y EH (Campollo et al., 1997).

En Ecuador, datos epidemiológicos de una evaluación retrospectiva durante 15 años (hasta el 2003) concluyó que las principales etiologías de cirrosis en nuestro medio eran la alcohólica y criptogénica; la mortalidad intrahospitalaria de 23.7% y la complicación más frecuentemente relacionada con esta era el sangrado variceal seguido del síndrome hepatorenal y la progresión de la insuficiencia hepática (Abarca R. et al., 2006). Estudios más recientes posicionan al alcohol, la estatohepatitis no alcohólica y la criptogénica como las etiologías más frecuentes y la ascitis como la causa más frecuente de primera hospitalización en pacientes con cirrosis hepática, sin embargo, no tenemos datos de la tendencia de los ingresos hospitalarios durante la historia natural de la enfermedad.

### **3.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las complicaciones que motivan el ingreso, reingreso y la mortalidad en pacientes cirróticos descompensados hospitalizados en el Servicio de Gastroenterología, del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, durante el periodo de enero 2020 a diciembre 2021?

### **3.4. OBJETIVOS**

#### **3.4.1. OBJETIVO GENERAL**

Analizar las complicaciones que motivan el ingreso, reingreso y la mortalidad en pacientes cirróticos descompensados hospitalizados en el Servicio de Gastroenterología, del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, durante el periodo de enero 2020 a diciembre 2021.

#### **3.4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICO**

- Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes cirróticos descompensados hospitalizados en el Servicio de Gastroenterología, del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, durante el periodo de enero 2020 a diciembre del 2021.
- Describir las principales complicaciones que motivan el reingreso y/o la mortalidad de los pacientes cirróticos descompensados hospitalizados en el Servicio de Gastroenterología, del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo en el periodo descrito.

### **3.5. TIPO DE ESTUDIO**

Se trató de un estudio observacional, descriptivo de corte transversal.

### 3.6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

<b>NOMBRE DE LA VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>DIMENSIÓN</b>	<b>UNIDAD DE MEDIDA/CATEGORÍA</b>	<b>INDICADOR</b>
Edad	Tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha	Cuantitativa Discreta	-	Años	Media, mediana, moda, máximo, mínimo, desviación estándar
Sexo	Rasgos biológicos sexuales que diferencian al ser humano fenotípicamente	Cualitativa Nominal	-	1 = Masculino 2 = Femenino	Frecuencia Porcentaje
Etiología de Cirrosis	Condición que genera cirrosis hepática	Cualitativa Nominal	-	1 = Hígado graso no alcohólico 2 = Enólica 3 = Criptogénica 4 = Viral 5 = Metabólicas hereditarias	Frecuencia Porcentaje
Severidad de la enfermedad hepática	Basado en el cálculo del score que valora el grado de disfunción hepático según parámetros clínicos y paraclínicos	Cualitativa Ordinal	Child Pugh Score (Child)	1 = Child Pugh A 2 = Child Pugh B 3 = Child Pugh C	Frecuencia Porcentaje
Pronóstico de la enfermedad hepática	Basado en el cálculo del score que valora el pronóstico de la cirrosis, y necesidad de trasplante hepático.	Cuantitativa Discreta	Model for End Stage Liver Disease (MELD)	-	Media, mediana, moda, máximo, mínimo, desviación estándar
Estadio de la cirrosis	Estado de la enfermedad hepática según la presencia (o antecedentes) de complicaciones de la cirrosis	Cualitativa Ordinal	Estadios de la cirrosis	1 = Estadio 1 2 = Estadio 2 3 = Estadio 3 4 = Estadio 4 5 = Estadio 5 6 = Estadio 6	Frecuencia Porcentaje

Comorbilidades Previas	Patologías pre existentes reportadas en la historia clínica, diferente a la cirrosis hepática	Cualitativa Nominal		1 = Diabetes Mellitus 2 = Hipertensión arterial 3 = Hipotiroidismo 4 = Enfermedad renal crónica 5 = Trastorno genitourinario 6 = Ninguna	Frecuencia Porcentaje
Reingreso	Nuevo ingreso posterior a una hospitalización inicial	Cualitativa Nominal		1 = si 2 = no	Frecuencia Porcentaje
Motivo de ingreso	Complicación de la enfermedad hepática que consta como motivo de ingreso desde la emergencia al servicio	Cualitativa Nominal	-	1 = Ascitis 2 = Encefalopatía hepática 3 = Peritonitis bacteriana espontánea (PBE) 4 = Sangrado variceal 5 = Injuria renal o SHR 6 = ACLF 7 = Otras	Frecuencia Porcentaje
Complicaciones durante la hospitalización	Complicaciones que se diagnostica durante la estancia hospitalaria	Cualitativa Nominal	-	1 = Ascitis 2 = Encefalopatía hepática 3 = Peritonitis bacteriana espontánea (PBE) 4 = Infección no PBE 5 = Sangrado variceal 6 = Injuria renal o SHR 7 = ACLF 8 = otras 9 = ninguna	Frecuencia Porcentaje

Condición de egreso	Condición vital del paciente registrado en el sistema, al egreso.	Cualitativa Nominal	-	1 = Vivo curado 2 = Vivo paliativo 3 = Muerto	Frecuencia Porcentaje
Días de hospitalización	Tiempo transcurrido en días desde el ingreso al servicio hasta el alta registrada en la historia clínica.	Cuantitativa Discreta	-	Días	Media, mediana, moda, máximo, mínimo, desviación estándar
Parámetros de laboratorio	Valores de creatinina, bilirrubina, albumina, INR, Sodio y PCR en sangre	Cuantitativa Continua	-	mg/dl	Media, mediana, moda, máximo, mínimo, desviación estándar

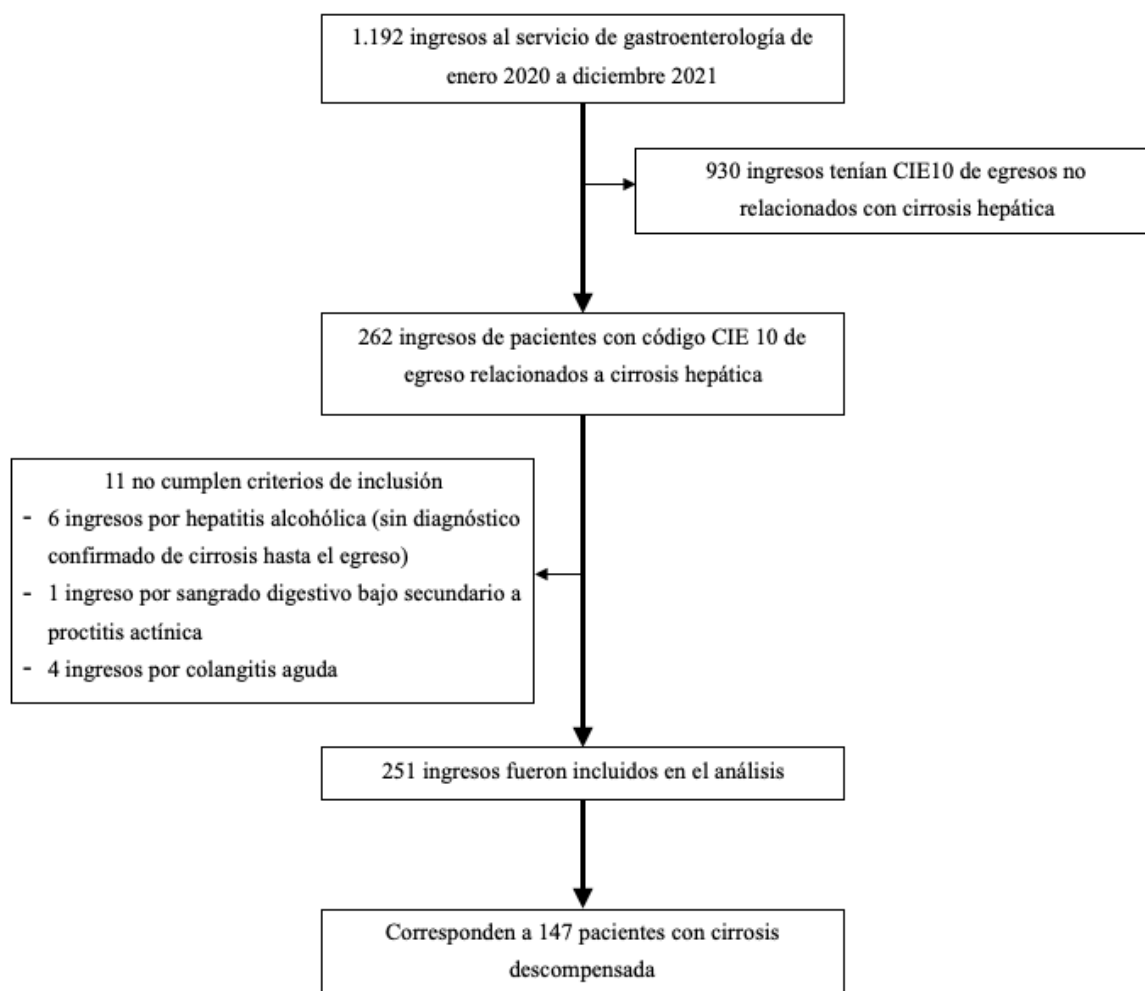
### 3.7. POBLACIÓN Y MUESTRA

La población de estudio estuvo conformada por el universo de los pacientes cirróticos descompensados ingresados en el Servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo durante el periodo de enero 2020 a diciembre 2021, que cumplieron los criterios de inclusión.

Se registró un total de 1.192 ingresos al servicio de gastroenterología durante el periodo de estudio. De estos, 262 ingresos fueron de pacientes con código CIE10 al egreso relacionados con cirrosis hepática, sin embargo, 11 de ellos no cumplían criterios de inclusión ya que los motivos de hospitalización fueron causas diferentes a complicaciones de la cirrosis. Finalmente, se analizaron 251 ingresos por cirróticos hepática descompensada durante el periodo de estudio que correspondieron 147 pacientes.

**Tabla 3.** Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
- Pacientes con diagnóstico clínico, bioquímico, imagenológico y/o histológico de cirrosis hepática	- Pacientes con otro diagnóstico distinto a cirrosis.
- Pacientes hospitalizados por una complicación asociada a la cirrosis hepática	- Paciente con diagnóstico de cirrosis hepática ingresados por una causa diferente a complicaciones asociadas a la cirrosis
- Pacientes mayores a 18 años	- Pacientes con historia clínica incompletos o inexistentes
	- Paciente con diagnóstico de cáncer diferente a hepatocarcinoma



**Figura 4.** Proceso de selección de muestra

### 3.8. PROCESAMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN:

La recolección de los datos se realizó del sistema hospitalario HOSVITAL, previa autorización del subcomité de Bioética de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador y del departamento de estadística y líder del Servicio de Gastroenterología y endoscopia del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo.

La información requerida fue ingresada al instrumento de recolección de datos, elaborado para tal propósito en Microsoft Excel for Mac versión 16.5 (Anexo 1).

### **3.9. ANÁLISIS DE DATOS**

Los datos se analizaron estadísticamente en el paquete estadístico IBM SPSS Statistics v28.

Fueron agregados algunos datos a partir de la agrupación de variables cuantitativas, como en el caso de la edad que se agrupó en grupo etario laboral o adulto mayor, basado en las definiciones establecidas en Ecuador (Banco Central del Ecuador, 2021).

Para el análisis descriptivo, las variables cualitativas se presentaron en frecuencia y porcentajes; las variables cuantitativas continuas con distribución normal se presentaron como promedio (medida de tendencia central) y desviación estándar (medida de dispersión); finalmente las variables cuantitativas discontinuas o continuas que no tenían distribución normal se presentaron como mediana (medida de tendencia central) y máximo/mínimo (medida de dispersión). Los resultados han sido mostrados en tablas y figuras.

Para valorar los niveles de asociación entre 2 variables cuantitativas continuas con distribución normal se utilizó la prueba t de Student y entre 3 o más variables la prueba ANOVA de una o dos vías. Si las distribuciones de los datos cuantitativos no seguían una distribución normal, se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney. En el caso de variables cualitativas independientes se utilizó la prueba chi-cuadrada.

### **3.10. ASPECTOS BIOÉTICOS**

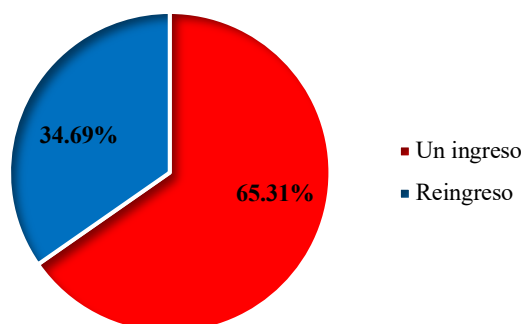
Se contó con la aprobación del sub comité de bioética de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador y de las autoridades correspondiente del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo (Anexos 2, 3, 4). Se aseguró la confidencialidad de los datos, utilizando números de codificación de pacientes para no revelar sus nombres.

Esta investigación no involucró riesgos para los pacientes ya que se basó exclusivamente en la revisión de historias y se cumplió con todos los parámetros en investigación biomédica establecidos por la Declaración de Helsinki y el Código de Núremberg. No existió conflictos de interés.

## CAPÍTULO IV

### 4. RESULTADOS

Se analizaron 251 ingresos por cirrosis hepática descompensada en el Servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, desde enero 2020 a diciembre 2021. Estos ingresos corresponden a 147 pacientes de los cuales el 65.31% (96/147) solo registró un ingreso durante el periodo de estudio y el 34.69% (51/147) reingresaron al menos una vez (Figura 5).



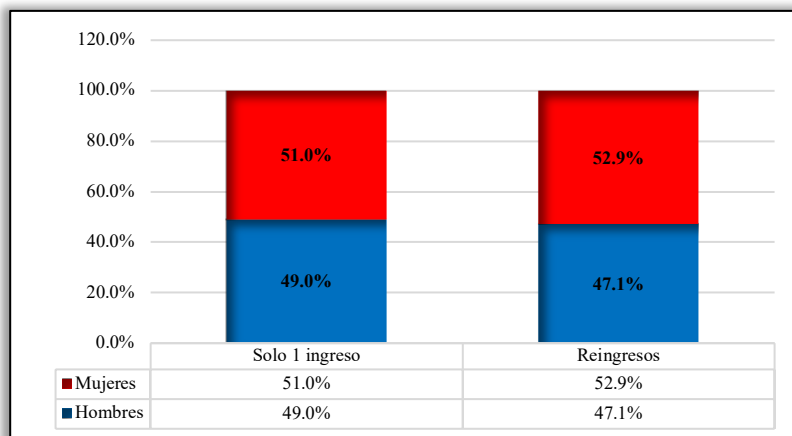
**Figura 5.** Distribución de los pacientes en función al número de ingresos durante el periodo de estudio

#### 4.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

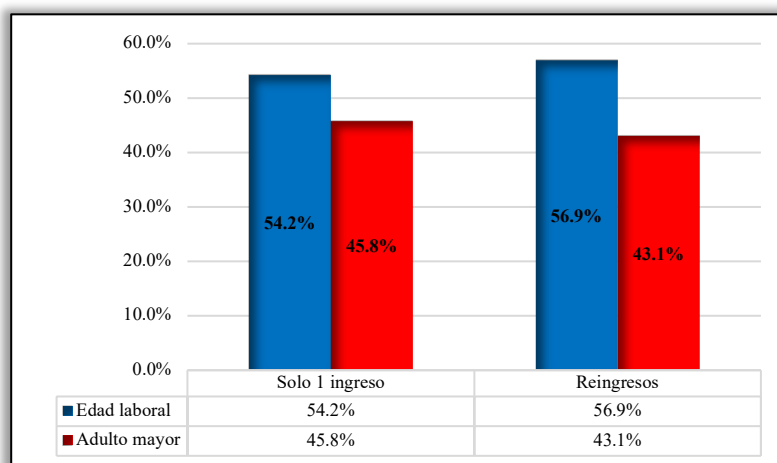
De los 147 pacientes estudiados el 51.7% (76/147) fueron mujeres y el 48.3% (71/147) hombres, con un promedio de edad de 62.08 años (+/- 12.8), una mínima de 18 años y una máxima de 92 años.

Del grupo de pacientes que ingresó solo una vez durante el periodo de estudio el 51% (49/96) eran mujeres y 49% (47/96) hombres (Figura 6), con una edad media de 63.0 años (+/- 13.89), mínima de 18 años y una máxima de 92 años; estratificándolos por grupos etarios se evidenció que el 54.2% (52/96) de los pacientes se encontraban en edad laboral (Figura 7). Por otro lado, del grupo de pacientes que reingresó al menos en una ocasión, 52.9% (27/51) eran mujeres y 47.1% (24/51) hombres (Figura 6), con una edad promedio de 62.35 años (+/- 10.6),

mínima de 40 años y una máxima de 82 años; en este grupo el 56.9% (29/51) pertenecían a un grupo etario en edad laboral (Figura 7).

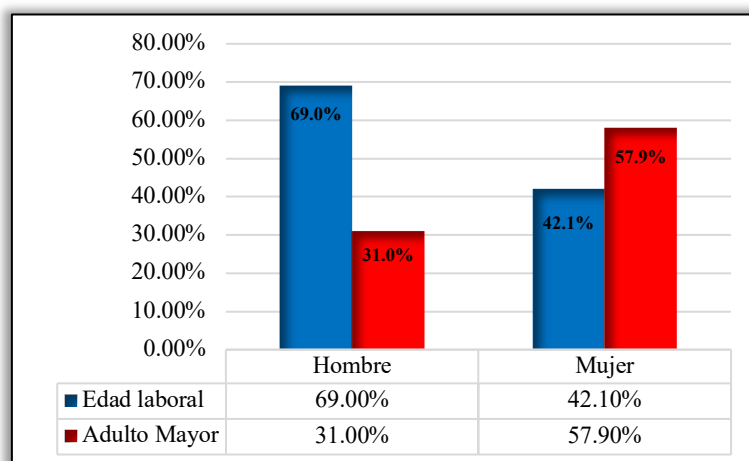


**Figura 6.** Distribución de los pacientes en función al sexo y el número de ingresos



**Figura 7.** Distribución de los pacientes en función al grupo etario y el número de ingresos

Al estratificar la edad por sexo, se evidenció que entre los hombres el 69.0% (49/71) se encontraban en edad laboral, con una media de 58.73 años (+/- 12.3) mientras que en las mujeres el 57.9% (44/76) fueron adultas mayores, con una media de 65.2 años (+/- 12.4) (Figura 8). Al analizar la distribución de edad entre hombres y mujeres, se observó que existe una diferencia significativa entre ellas ( $p = 0.001$ ); igualmente la asociación entre sexo y grupo etario fue significativa ( $X^2 = 10.74$ ;  $p = 0.001$ ), evidenciando que es 3.06 veces más probable que los pacientes ingresados en edad laboral fueran hombres.



**Figura 8.** Distribución de los pacientes por grupo etario y sexo

#### 4.2. PRESENCIA DE COMORBILIDADES ASOCIADAS

Del total de pacientes ingresados, el 46.3% (68/147) de la muestra tenían otras comorbilidades diferentes a la cirrosis; de estos el 67.6% (46/68) tenían solo una enfermedad asociada, 22.1% (15/68) dos enfermedades y 10.3% (7/68) tres o más. Las patologías más frecuentemente reportadas fueron: diabetes mellitus tipo II en 50.0% (34/68), hipertensión arterial 38.2% (26/68) e hipotiroidismo en 22.1% (15/68). La enfermedad renal crónica se observó en el 10.29% (7/68) y el trastorno genitourinario en el 8.8% (6/68).

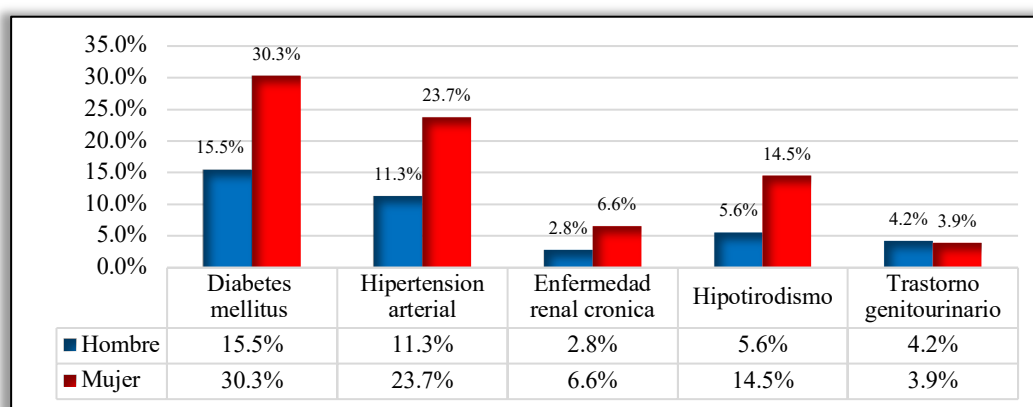
Entre el grupo de pacientes con un solo ingreso durante el periodo de estudio 39.6% (38/96) tenían otras comorbilidades: 73.7% (28/38) solo una, 18.4% (7/38) dos y 7.9% (3/38) tres o más enfermedades. Por otro lado, de los pacientes que reingresaron al menos una vez el 58.8% (30/51) tenían comorbilidades asociadas: 60% (18/30) solo una, 26.6% (8/30) dos y 13.3% (4/30) tres o más enfermedades. En ambos grupos, las patologías más frecuentes fueron diabetes mellitus tipo II, hipertensión arterial e hipotiroidismo (Tabla 4).

**Tabla 4.** Comorbilidades asociadas

	SOLO 1 INGRESO		REINGRESOS	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Comorbilidades asociadas	38 / 96	39.6%	30 / 51	58.8%
Diabetes mellitus tipo 2	19 / 38	50.0%	15 / 30	68.3%
Hipertensión arterial	15 / 38	39.47%	11 / 30	36.6%
Hipotiroidismo	6 / 38	15.78%	9 / 30	30.0%
Enfermedad renal crónica	2 / 38	5.26%	5 / 30	16.6%
Trastornos genitourinarios	3 / 38	7.89%	3 / 30	10%

Al analizar las comorbilidades en función al sexo, se evidencia que un mayor porcentaje de mujeres tenían otras patologías además de la cirrosis. La asociación entre la presencia de comorbilidades y el sexo fue significativa ( $X^2 = 10.62$ ;  $p = 0.001$ ), observando que la razón para ingresar con una comorbilidad asociada es 3.02 veces mayor en mujeres cuando se compara con hombres. Valorando cada comorbilidad de forma individual, se evidenció que todas, a excepción el trastorno genitourinario, fueron más frecuente en el sexo femenino (Figura 9), observando asociación significativa entre ser mujer y presentar diabetes mellitus ( $X^2 = 4.50$ ;  $p = 0.034$ ) o hipertensión arterial ( $X^2 = 3.89$ ;  $p = 0.049$ ).

Por otro lado, un 39.6% (38/96) de los pacientes con un ingreso tenía comorbilidades asociadas en comparación al 58.8% (30/51) de los pacientes que reingresaron; evidenciando que es 2.18 veces más probable que los pacientes que tienen comorbilidades asociadas reingresen (Tabla 9). Al comparar cada una de las comorbilidades, solo se observó asociación entre el reingreso y la presencia de hipotiroidismo o enfermedad renal crónica (Tabla 9).

**Figura 9.** Distribución de los pacientes por sexo y comorbilidades

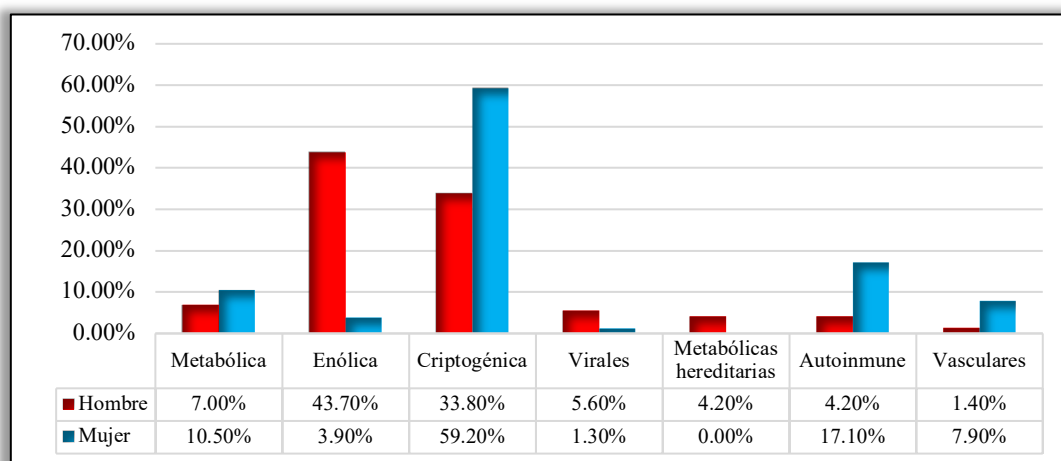
### 4.3. CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD

En cuanto a la etiología de la cirrosis, entre los 147 paciente estudiados, las reportadas con mayor frecuencia en la historia clínica fueron la criptogénica con un 46.9% (69/147), seguida de la enólica con un 23.1% (34/147) y autoinmune con el 10.9% (16/147); en éstas tres etiologías se engloba el 80.9% de la muestra. Las metabólica, virales, hereditarias y vasculares fueron menos frecuentes (Tabla 5). En el grupo de pacientes que ingresó en solo una ocasión, se mantiene el mismo orden de frecuencia y entre los pacientes reingresados al menos una vez la etiología criptogénica, enólica y metabólica fueron las más prevalentes.

**Tabla 5.** Distribución de pacientes según etiología

	TOTAL DE PACIENTES		PACIENTES CON SOLO 1 INGRESO		PACIENTES CON REINGRESOS	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Criptogénica	69 / 147	46.9%	45 / 96	46.9%	24 / 51	47.1%
Enólica	34 / 147	23.1%	20 / 96	20.8%	14 / 51	27.5%
Autoinmune	16 / 147	10.9%	14 / 96	14.6%	2 / 51	3.9%
Metabólica	13 / 147	8.8%	6 / 96	6.3%	7 / 51	13.7%
Vasculares	7 / 147	4.8%	5 / 96	5.2%	2 / 51	3.9%
Virales	5 / 147	3.4%	4 / 96	4.2%	1 / 51	2.0%
Metabólicas hereditarias	3 / 147	2.0%	2 / 96	2.1%	1 / 51	2.0%

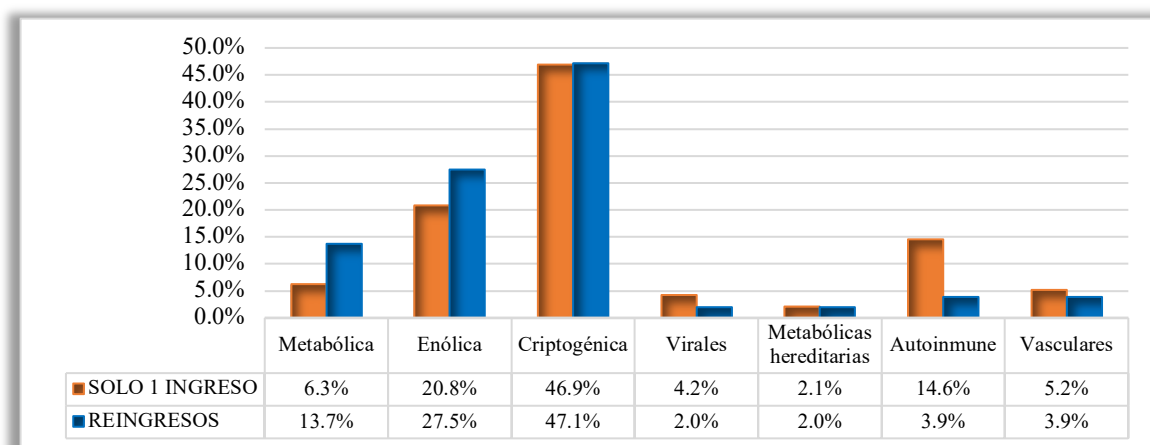
Al estratificar la etiología por sexo, se evidenció que la causa enólica fue la más prevalente en el sexo masculino con un 43.7% (31/71) de los pacientes y la criptogénica la más frecuente en el sexo femenino con un 59.2% (45/76). Además, las etiologías metabólicas, autoinmunes y vasculares fueron más frecuente en mujeres, mientras que las virales y metabólicas hereditarias, se reportaron más en hombres. (Figura 10).



**Figura 10.** Distribución de los pacientes por sexo y etiología de la cirrosis

Analizando las etiologías en función al grupo etario, se observó que en los pacientes con etiología enólica el 73.5% (25/34) se encontraban en edad laboral y en los pacientes con etiología criptogénica el 62.3% (43/69) eran adultos mayores. La etiología metabólica hereditaria, se vio únicamente en pacientes menores de 64 años.

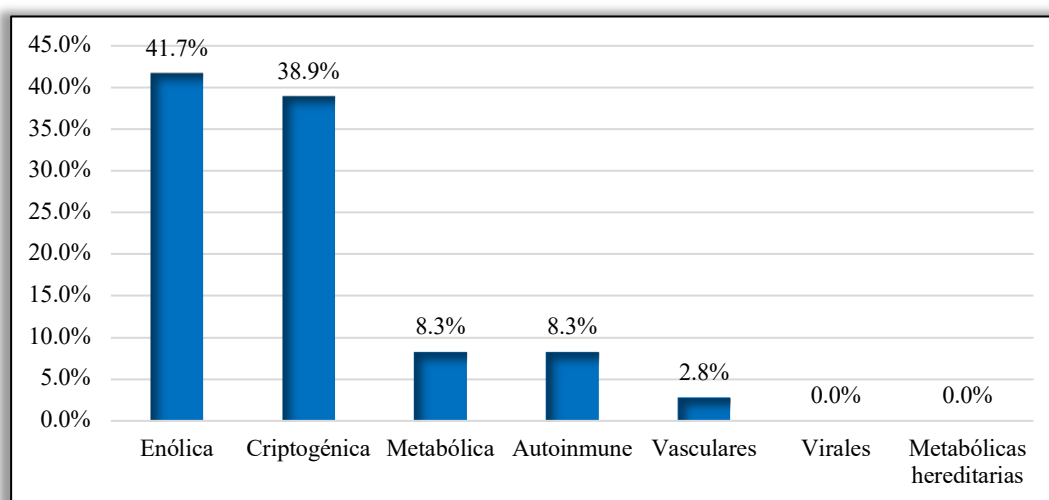
Tanto en los pacientes con un solo ingreso como en los reingresados, las etiologías más frecuentes fueron criptogénica y enólica, sin embargo, en el grupo que ingresó solo una vez, la tercera en frecuencia fue la autoinmune, reportada en el 14.6% (14/96) de los pacientes y en el grupo de reingreso, esta solo se describe en el 3.9% (2/51) de los casos y, por el contrario, la etiología metabólica es la tercera más frecuente, observándose en el 13.7% (7/51) (Figura 11).



**Figura 11.** Distribución de los pacientes en función al número de ingresos y etiología

De los 147 pacientes estudiados, el tiempo de evolución de la enfermedad, desde su diagnóstico hasta la primera internación durante el periodo de estudio, fue en promedio de 2.02 años (+/- 3.1), con un mínimo de 0 y un máximo de 25 años. Entre los pacientes con un solo ingreso, la media desde el diagnóstico fue de 2.19 años (+/- 3.49) y el 27.1% (26/96) estaban debutando con una complicación. Entre los reingresos el promedio de evolución de la cirrosis fue 1.71 años (+/- 2.42) y de este grupo, 19.60% (10/51) eran debut.

Al analizar la etiología en los 36 pacientes que debutaron con una complicación de la cirrosis, se observó que en el 41.7% (15/36) la enfermedad era de etiología enólica, el 38.9% (14/36) de etiología criptogénica y 8.3% (3/36) metabólica (Figura 12).

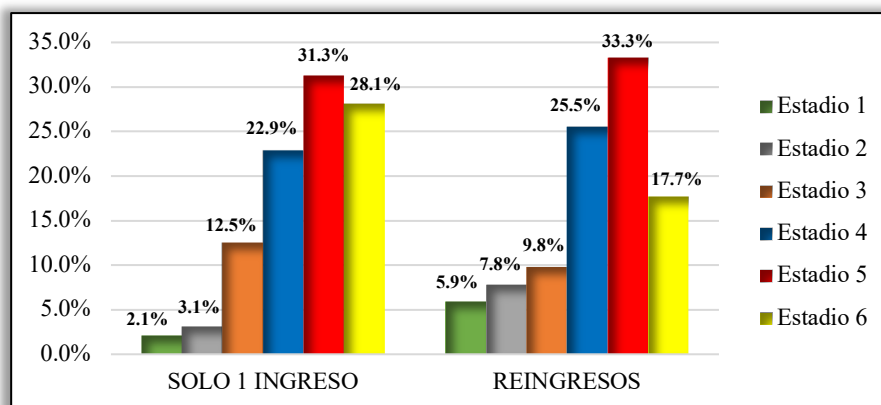


**Figura 12.** Distribución de los pacientes que debutan, en función a la etiología de la cirrosis

#### 4.3.1. ESTADIO CLÍNICO DE LA CIRROSIS

Al valorar el estadio clínico de la muestra, de acuerdo a la evolución de la enfermedad y las complicaciones asociadas, se evidenció que el 8.2% (12/147) de los pacientes tenían cirrosis compensada (estadio 1 y 2) y el 91.8% (135/147) cirrosis descompensada, distribuido de la siguiente manera: 34.8% (47/135) estadio 5 o más de una descompensación concomitante; 26.6% (36/135) estadio 6 o descompensación avanzada tardía; 25.9% (35/135) estadio 4 o primera descompensación no hemorrágica y 12.5% (17/135) estadio 3 o sangrado variceal como única descompensación. Del grupo de pacientes sin reingresos el 94.8% (91/96) tenía cirrosis descompensada y de los reingresados el 86.3% (44/51); en ambos grupos la mayoría eran

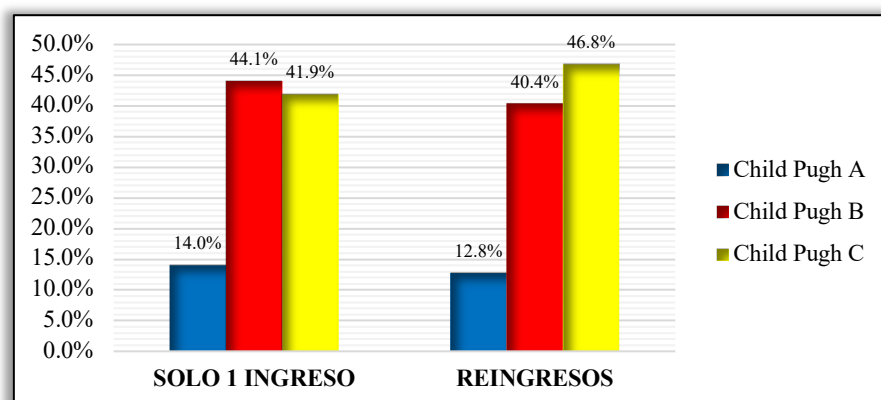
estadio 5. Por otro lado, en todos los escenarios el motivo de ingreso del paciente cirrótico compensado fue sangrado no variceal y carcinoma hepatocelular (Figura 13).



**Figura 13.** Distribución de los pacientes en función al estadio de la cirrosis y el número de ingreso

#### 4.3.2. GRADO DE DISFUNCIÓN HEPÁTICA: CHILD-PUGH

En la primera hospitalización, del total de pacientes (147) se pudo calcular el Child-Pugh en 140. De estos, el 43.6% (61/140) corresponden a Child C, 42.9% (60/140) a Child B y 13.6% (19/140) eran Child A. En el grupo con un solo ingreso se calculó el Child en 93/97 pacientes evidenciando que la mayoría eran Child B y de los reingresos, durante su primera hospitalización de 47/51 pacientes el mayor porcentaje fue Child C (Figura 14).

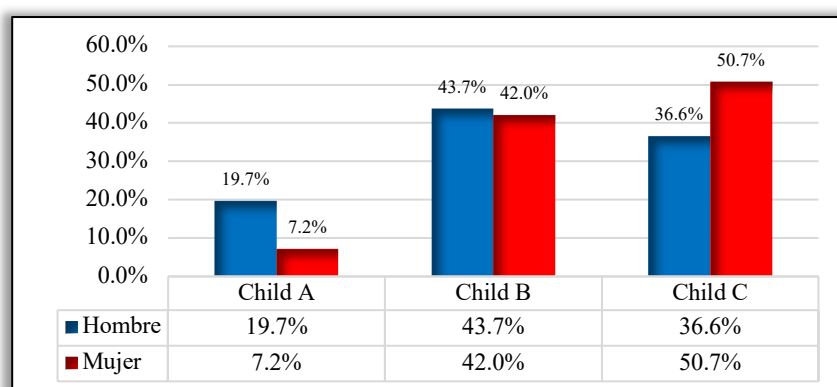


**Figura 14.** Distribución de los pacientes en función al Child Pugh y el número de ingreso

### 4.3.3. PRONÓSTICO DE LA CIRROSIS: MELD NA

De la muestra total se obtuvo un MELD NA promedio de 20.78 (+/- 6.70), con un mínimo de 7 y máximo de 39. El promedio de MELD NA entre los pacientes con un solo ingreso fue de 21.23 (+/- 7.06) y entre los pacientes con al menos un reingreso, en su hospitalización inicial se obtuvo un MELD NA promedio de 19.92 (+/- 5.9).

Al estratificar el estadio clínico, Child y MELD NA por sexo, se evidenció que un 2.8% (2/71) del sexo masculino presentaron cirrosis compensada y el otro 97.1% (69/71) cirrosis descompensada en comparación con las mujeres donde el 13.2% (10/76) ingresaron con cirrosis compensada y 86.8% (66/76) descompensada. La asociación entre sexo y estadio (agrupado por estado compensado o descompensado) fue significativa ( $X^2 = 5.24$ ;  $p = 0.022$ ), evidenciando que es 5.23 veces más probable que los pacientes ingresados con cirrosis descompensada fueran hombres. La mayoría, el 43.7% (31/71) de las mujeres fueron Child B en comparación al 50.7% (35/69) de los hombres que fueron Child C (Figura 15). El promedio de MELD NA en mujeres fue de 19.43 versus 22.21 en hombre. Al analizar la distribución de MELD NA entre hombres y mujeres, se observó que existe una diferencia significativa entre ellas ( $p = 0.009$ ).



**Figura 15.** Distribución de los pacientes por sexo y Child-Pugh

La asociación del Child-Pugh con las etiologías de la cirrosis reporta que los pacientes con peor estado funcional, grado C de la escala, predominantemente presentan cirrosis de causa criptogénica, enólica y autoinmune; los catalogados como grado B predominan en la cirrosis de etiología vascular y metabólica; los grado A, que son poco representativos en el universo,

predominan en la cirrosis criptogénica. La asociación del MELD NA con las etiologías, no fue significativa ( $p = 0.13$ ).

#### 4.4. CARACTERÍSTICAS DE LA HOSPITALIZACIÓN INICIAL

En cuanto a la estancia hospitalaria general de los 147 pacientes, la media de hospitalización fue de 5.65 días ( $\pm 3.65$ ), con una moda de 3, un mínimo de 1 día y un máximo de 25 días. Entre los pacientes con un ingreso la hospitalización promedio fue de 6.13 días ( $\pm 4.09$ ) y en los reingresos de 4.75 días ( $\pm 2.42$ ); esta diferencia no fue significativa ( $p = 0.055$ ).

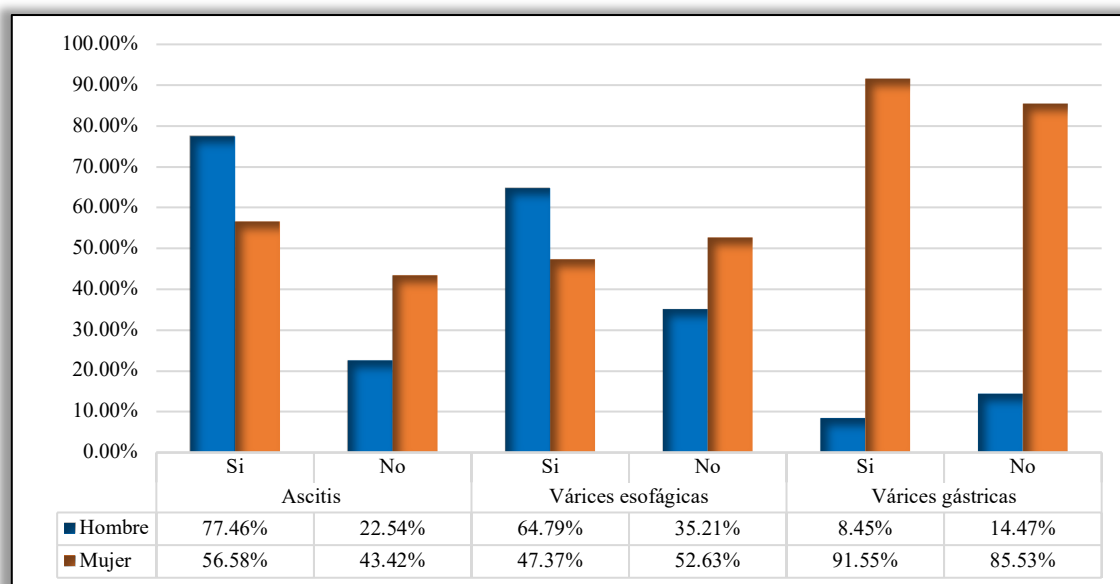
En todos los pacientes se registraron las complicaciones asociadas a la cirrosis que no necesariamente condicionaron su ingreso hospitalario. Es así como se evidenció que de los 147 pacientes el 67.4% (99/147) presentaron várices esofagogástricas en una endoscopia digestiva alta, de estos el 82.8% (82/99) eran várices esofágicas y el 17.1% (17/99) várices gástricas. Esta fue la complicación asociada a la cirrosis más frecuentemente reportada, seguida muy de cerca por la ascitis que se evidenció en 66.7% (98/147), catalogándose en el 7.14% (7/98) como refractaria.

Entre los pacientes que ingresaron solo una vez, en 71.9% (69/96) reportaban ascitis, catalogada como refractaria en 10.1% (7/69) de ellos; esta fue la complicación más frecuente descrita en este grupo. Las várices se reportaron en 69.8% (67/96). Por otro lado, en la hospitalización inicial de los pacientes que reingresaron al menos una vez, la complicación más prevalente fueron las várices esofagogástricas, descritas en el 62.7% (32/51) de los casos: 84.3% (27/32) esofágicas y 15.6% (5/32) gástricas. La ascitis se reportó en el 56.9% (29/51) de los pacientes (Tabla 6).

**Tabla 6.** Complicaciones de la cirrosis hepática

	TOTAL DE PACIENTES		PACIENTES CON SOLO 1 INGRESO		PACIENTES CON REINGRESOS	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Várices esofágicas	82 / 147	55.8%	55 / 96	57.3%	27 / 51	52.9%
Várices gástricas	17 / 147	11.6%	12 / 96	12.5%	5 / 51	9.8%
Ascitis	98 / 147	66.7%	69 / 96	71.9%	29 / 51	56.9%
Hiponatremia	35 / 147	23.8%	28 / 96	29.2%	7 / 51	13.7%
Hepatocarcinoma	22 / 147	15.0%	16 / 96	16.7%	6 / 51	11.8%
Trombosis portal	8 / 147	5.4%	8 / 96	8.3%	0 / 51	0%
Derrame pleural	7 / 147	4.8%	5 / 96	5.2%	2 / 51	3.9%

Al analizar las complicaciones asociadas a la cirrosis en relación con el sexo, se observó que, a excepción de las várices gástricas, todas las complicaciones fueron más frecuentes en hombres, observando asociación significativa entre el sexo y tener ascitis ( $X^2 = 7.21$ ;  $p = 0.007$ ) o várices esofágicas ( $X^2 = 4.52$ ;  $p = 0.034$ ) (Figura 16); la probabilidad que los pacientes ingresados con ascitis o várices esofágicas sean hombres es 2.64 y 2.04 veces mayor, respectivamente, a que sean mujeres.

**Figura 16.** Distribución de pacientes en función a las complicaciones asociadas a la cirrosis y el sexo

Por otro lado, entre los pacientes con un solo ingreso la ascitis fue la complicación más frecuente y entre los reingresados las várices esofagogástricas. Todas las complicaciones asociadas a la cirrosis fueron más prevalentes entre el grupo de pacientes con un ingreso, observando asociación significativa con la presencia de hiponatremia; es 2.58 veces más probable ingresar solo una vez en los pacientes con hiponatremia versus aquellos con valores de sodio normal; esto relacionado a una mayor mortalidad en los primeros (Tabla 9).

#### **4.4.1. COMPLICACIONES DE INGRESO HOSPITALARIO**

De los 147 pacientes estudiados el 69.4% (102/147) presentó solo una complicación que condicionó su ingreso hospitalario; el 23.1% (34/147) dos complicaciones y el 7.48% (11/147) tres o más. La complicación más frecuente reportada como motivo de ingreso fue el sangrado digestivo alto que se describió en 37.4% (55/147) distribuidos de la siguiente manera: el 74.5% (41/55) variceal y el 25.5% (14/55) no variceal. La segunda complicación más frecuente fue la encefalopatía hepática descrita en el 32% (47/147). La tercera complicación fue ascitis en el 23.8% (35/147) de los pacientes.

Entre los pacientes que ingresaron solo una vez, el 65.6% (63/96) presentó solo una complicación; 26.0% (25/96) dos complicaciones y 8.3% (8/96) tres o más. El motivo de ingreso más frecuente en este grupo fue el sangrado digestivo alto reportado en 35.4% (34/96) de los pacientes siendo variceal en el 82.4% (28/34) de estos. La encefalopatía fue la segunda complicación más frecuente con el 30.2% (29/96) y la ascitis la tercera con el 27.1% (26/96). De cerca, con el 26% (25/96) le sigue la injuria renal aguda.

En la primera hospitalización de los pacientes reingresados, el 76.5% (39/51) presentó solo una complicación, 17.6% (9/51) dos y 5.8% (3/51) tres o más. La complicación más frecuente, reportada en el 41.2% (21/51) de los pacientes, fue igualmente el sangrado digestivo alto con un 61.9% (13/21) variceal. Manteniendo la misma frecuencia, la encefalopatía fue la segunda causa de ingreso en el 35.3% (18/51) de los pacientes y la ascitis e injuria renal se igualan como la tercera causa, presentes ambas en 17.6% (9/51) de los casos (Tabla 7).

**Tabla 7.** Distribución de pacientes en función a las complicaciones de ingreso en la primera hospitalización

		Solo un ingreso		Reingresos	
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
<b>Sangrado digestivo</b>	Si	34	35.4	21	41.2%
	No	62	64.6%	30	58.8%
	<b>TOTAL</b>	<b>96</b>	<b>100%</b>	<b>51</b>	<b>100%</b>
<b>Tipo de sangrado digestivo</b>	Várices esofágicas	18	52.9%	8	38.1%
	Várices gástricas	10	29.4%	5	23.8%
	No Variceal	6	17.7%	8	38.1%
	<b>TOTAL</b>	<b>34</b>	<b>100%</b>	<b>21</b>	<b>100%</b>
<b>Tipo de sangrado no variceal</b>	Úlcera péptica	4	66.7%	3	37.5%
	Mallory Weis	1	16.7%	1	12.5%
	Angiectasias	0	0%	1	12.5%
	Gastropatía	0	0%	1	12.5%
	No identificado	1	16.7%	1	25.0%
	<b>TOTAL</b>	<b>6</b>	<b>100%</b>	<b>8</b>	<b>100%</b>
<b>EH</b>	Si	29	30.2%	18	35.3%
	No	67	69.8%	33	64.7%
	<b>TOTAL</b>	<b>96</b>	<b>100%</b>	<b>51</b>	<b>100%</b>
<b>Grado de EH</b>	Grado 1	2	6.9%	1	5.6%
	Grado 2	21	72.4%	14	77.8%
	Grado 3	6	20.7%	3	16.7%
	<b>TOTAL</b>	<b>29</b>	<b>100%</b>	<b>18</b>	<b>100%</b>
<b>Ascitis</b>	Si	26	27.0%	9	17.6%
	No	70	73.0%	42	82.4%
	<b>TOTAL</b>	<b>96</b>	<b>100%</b>	<b>51</b>	<b>100%</b>
<b>Ascitis no complicada</b>	Grado 1	0	0%	0	0%
	Grado 2	7	46.7%	3	42.9%
	Grado 3	8	53.3%	4	57.1%
	<b>TOTAL</b>	<b>15</b>	<b>100%</b>	<b>7</b>	<b>100%</b>
<b>Ascitis complicada</b>	Ascitis Refractaria	1	9.0%	0	0%
	PBE	10	90.9%	2	100%
	<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>100%</b>	<b>2</b>	<b>100%</b>
<b>Injuria renal agua</b>	Si	25	26.0%	9	17.6%
	No	71	74.0%	42	82.4%
	<b>TOTAL</b>	<b>96</b>	<b>100%</b>	<b>51</b>	<b>100%</b>
<b>Grado de AKI</b>	AKI 1A	1	4.0%	3	33.3%
	AKI 1B	11	44.0%	4	44.4%
	AKI 2	8	32.0%	2	22.2%
	AKI 3	5	20.0%	0	0%
	<b>TOTAL</b>	<b>25</b>	<b>100%</b>	<b>9</b>	<b>100%</b>
<b>CHC</b>	Si	11	11.5%	5	9.8%
	No	85	88.5%	46	90.2%

	<b>TOTAL</b>	<b>96</b>	<b>100%</b>	<b>51</b>	<b>100%</b>
<b>Ictericia</b>	Si	7	7.3%	2	3.9%
	No	89	92.7%	49	96.1%
	<b>TOTAL</b>	<b>96</b>	<b>100%</b>	<b>51</b>	<b>100%</b>
<b>ACLF</b>	Si	6	6.3%	2	3.9%
	No	90	93.7%	49	96.1%
	<b>TOTAL</b>	<b>96</b>	<b>100%</b>	<b>51</b>	<b>100%</b>
<b>Grado de ACLF</b>	Grado 1	2	33.3%	0	0%
	Grado 2	3	50.0%	2	100%
	Grado 3	1	16.7%	0	0%
	<b>TOTAL</b>	<b>6</b>	<b>100%</b>	<b>2</b>	<b>100%</b>

EH: encefalopatía hepática; AKI: injuria renal aguda; CHC: hepatocarcinoma; ACLF: falla hepática aguda sobre crónica

Al analizar la relación entre las complicaciones de la cirrosis y el motivo de ingreso hospitalario se observó que, de los pacientes con várices esofágicas el 41.5% (34/82) ingresó por sangrado digestivo alto (variceal o no variceal), con lo que no se evidencia asociación entre estas variables; sin embargo, entre los pacientes que tenían várices gástricas un 88.2% (15/17) ingresaron por sangrado digestivo, siendo 16.88 veces más probable que el motivo de ingreso hospitalario sea sangrado digestivo alto si el paciente presenta várices gástricas en una endoscopia (Tabla 8).

En cuando a los pacientes con ascitis, el 29.6% (29/98) ingresaron con injuria renal aguda; aunque no se definió el tipo de AKI (pre renal, renal o AKI-SHR), se observó asociación significativa entre tener ascitis y el ingreso hospitalario por cualquier subtipo de AKI (Tabla 8). Por otro lado, la presencia de hiponatremia demostró asociación significativa con el ingreso por AKI o ACLF (Tabla 8), al reportarse estas en el 45.7% (16/35) y 20.0% (7/35), respectivamente, de los pacientes con sodio sérico menor a 130 mEq/l.

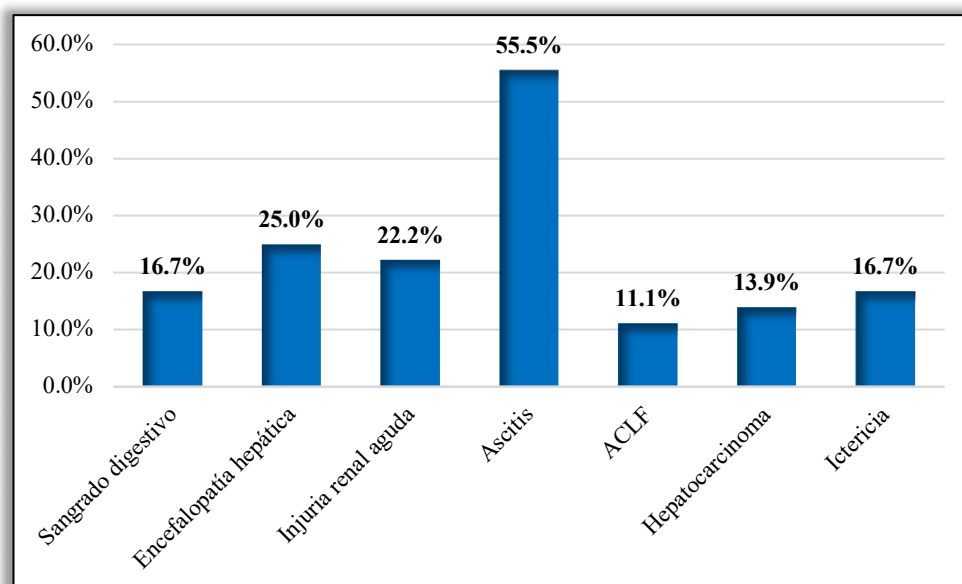
De los pacientes con trombosis portal el 50% (4/8) ingresó por CHC, siendo esta asociación significativa, reportándose una probabilidad 10.58 veces mayor de ingresar por CHC si presentan trombosis portal (Tabla 8).

**Tabla 8.** Resumen de los análisis de dependencia entre complicaciones de la cirrosis y motivos de ingreso hospitalario.

		$X^2$	ORP	Intervalos de confianza	Valor <i>p</i>
Várices esofágicas	Sangrado digestivo	1.30	-	-	0.26
Várices gástricas	Sangrado digestivo	21.20	16.88	3.68 – 77.29	<0.001
Ascitis	Injuria renal aguda	6.90	3.70	1.33 – 10.27	0.009
	ACLF	4.23	-	-	0.052
	Encefalopatía	2.50	-	-	0.11
	Ascitis no complicada	0.62	-	-	0.43
Hiponatremia	Ascitis complicada	0.39	-	-	0.54
	Injuria renal aguda	13.18	4.40	1.91 – 10.13	<0.001
	ACLF	18.92	27.75	3.28 – 234.9	<0.001
Hepatocarcinoma	Ictericia	1.69	-	-	0.19
	ACLF	0.04	-	-	0.84
	CHC	13.35	10.58	2.34 – 47.7	<0.001
Trombosis portal	Ictericia	0.60	-	-	0.44
	ACLF	0.82	-	-	0.37
	Ascitis no complicada	0.93	-	-	0.33
Derrame pleural	Ascitis complicada	0.27	-	-	0.60
	Injuria renal aguda	4.78	3.76	0.81 – 17.56	0.03

La mayoría de los pacientes tuvieron más de una descompensación concomitante y las combinaciones más frecuentes fueron ascitis con encefalopatía y ascitis con sangrado variceal.

Considerando solo a los pacientes que debutaban (36/147), se observó que el 52.8% (19/36) ingresó con una complicación, el 36.1% (13/36) con dos y el 11.1% (4/36) con tres o más. El motivo de ingreso más frecuente en este escenario fue la ascitis que se reportó en un 55.5% (20/36) de los casos, seguida por la encefalopatía e injuria renal aguda, en el 25.0% (9/36) y 22.2% (8/36) respectivamente (Figura 17). Se observó una asociación significativa entre ingresar por ascitis no complicada ( $X^2 = 19.51$ ;  $p < 0.001$ ), ascitis complicada ( $X^2 = 6.65$ ;  $p = 0.01$ ) o ictericia ( $X^2 = 9.22$ ;  $p = 0.002$ ) y el debut de cirrosis. La probabilidad de que el motivo de ingreso hospitalario sea ascitis no complicada, ascitis complicada o ictericia es 7.21, 4.22 y 7.2 veces mayor, respectivamente, entre pacientes que ingresan con debut de cirrosis versus aquellos con diagnóstico ya conocido.



**Figura 17.** Complicaciones de ingreso entre pacientes con debut de cirrosis hepática

En cuanto a las infecciones, entre los pacientes con una sola hospitalización, se reportó infecciones asociadas al ingreso en el 31.3% (30/96) de los casos, siendo el foco urinario el más frecuente con 43.3% (13/30), seguido de PBE en 33.3% (10/30) y neumonía en 20% (6/30); en estas tres se engloba el 96.6% de las infecciones. De los pacientes con reingresos, en su hospitalización inicial el 33.3% (17/51) de los casos, reportaban infección. El foco urinario y la bacteremia fueron las más frecuentes.

Además de los paraclínicos necesarios para el cálculo de scores pronósticos, se registró el valor de proteína C reactiva (PCR) en los pacientes. Cabe recalcar que solo en un pequeño porcentaje de los ingresos se solicitaba este laboratorio: en el 20.8% (20/96) de los pacientes ingresados solo una vez y en el 17.6% (9/51) de los reingresos. En el primer grupo la media de PCR fue de 48.70 (+/- 54.86) y en el segundo de 41.15 (+/- 41.15).

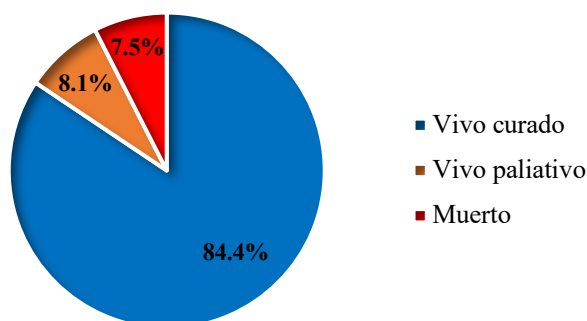
#### 4.4.2. COMPLICACIONES DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN

De los 147 paciente estudiados, 8.2% (12/147) presentaron alguna complicación durante la hospitalización. Del grupo de pacientes con un solo ingreso, en el 11.5% (11/96) se reportó

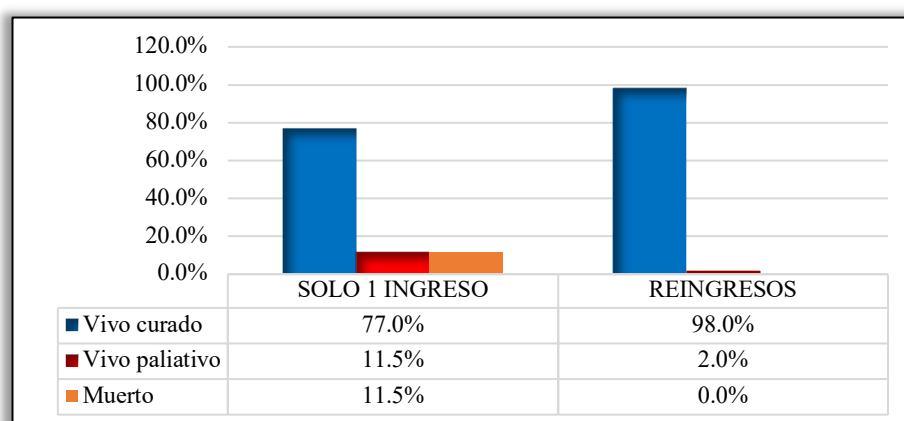
complicaciones en la estancia hospitalaria y en la primera internación de los pacientes reingresados, se registró solo en 2% (1/51) de los casos.

#### 4.4.3. CONDICIÓN DE EGRESO

Valorando los 147 pacientes en su primera hospitalización, el 83.0% (122/147) egresaron curados y 8.2% (12/147) en condición de paliativos. La mortalidad hospitalaria general fue de 8.8% (13/147). Entre los pacientes que ingresaron en una sola ocasión el 75.0% (72/96) egresaron curados y 11.5% (11/96) paliativos; la mortalidad hospitalaria en este grupo fue de 13.5% (13/96). De los reingresados, en su primera hospitalización, 2% (1/51) egresa con indicación de cuidados paliativos (Figura 18 - 19).



**Figura 18.** Pacientes distribuidos según la condición de egreso de su primera hospitalización



**Figura 19.** Pacientes con solo un ingreso y reingresos, distribuidos según la condición de egreso en su primera hospitalización

Entre los pacientes que ingresaron en una sola ocasión el 94.8% (91/96) tenía cirrosis descompensada, un 44.1% (41/93) eran Child B y el promedio de MELD NA fue de 21.23 (+/- 7.06). Entre los reingresados, en su primera hospitalización el 86.3% (44/51) tenían cirrosis descompensada, un 46.8% (22/47) eran Child C y el promedio de MELD NA fue de 19.92 (+/- 5.9). Estas diferencias no fueron significativas (Tabla 9)

Al evidenciar estos resultados (mayor porcentaje de cirrosis descompensada y mayor promedio de MELD NA entre los pacientes con una sola hospitalización) se planteó la hipótesis de que muchos pacientes no reingresaban porque fallecían antes de hacerlo, por lo que se revisaron nuevamente las historias clínicas para registrar su condición actual. Así se evidenció que de los 96 pacientes con una sola hospitalización el 13.54% (13/96) fallecieron en la estancia hospitalaria; con respecto a los 83 restantes, de 12 no se logró conocer su condición actual y de los 71 en los que pudieron recolectarse la información el 42.25% (30/71) fallecieron durante el periodo de estudio y un 57.74% (41/71) permanecen vivos. En total de los 96 pacientes con un solo ingreso durante el periodo de estudio el 55.2% (53/96) fallecieron, el 42.7% (41/96) se encuentran vivos y del 12.5% (12/96) se desconoce la condición actual.

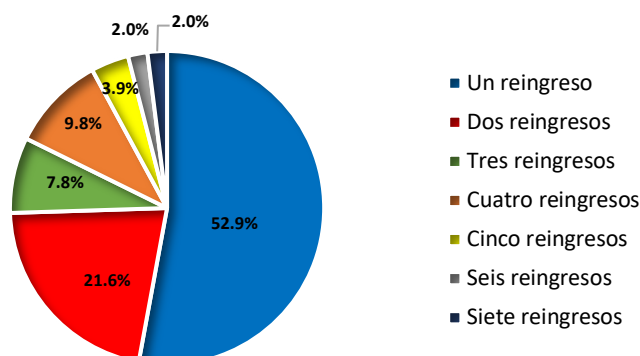
**Tabla 9.** Resumen de los análisis de dependencia entre reingreso y características demográficas, presencia y tipo de comorbilidades asociadas, características de la enfermedad y características de la hospitalización inicial.

	Prueba estadística	ORP	Intervalos de confianza	Valor <i>p</i>
<b>Sexo</b>	$X^2 = 0.048$	-	-	0.83
<b>Edad</b>	U de Mann-Whitney	-	-	0.77
<b>Presencia de comorbilidades</b>	$X^2 = 4.96$	2.18	1.09 – 4.35	0.03
<b>Comorbilidades:</b>				
DM	$X^2 = 1.73$	-	-	0.19
HTA	$X^2 = 0.80$	-	-	0.37
Hipotiroidismo	$X^2 = 4.72$	3.21	1.07 – 9.62	0.030
ERC	$X^2 = 4.38$	5.10	0.95 – 27.34	0.036
Trastornos genitourinarios	$X^2 = 0.65$	-	-	0.42
<b>Etiología</b>	$X^2 = 6.80$	-	-	0.34
<b>Tiempo de diagnóstico</b>	U de Mann-Whitney	-	-	0.94
<b>Debut</b>	$X^2 = 1.00$	-	-	0.32
<b>Estadio clínico</b>	$X^2 = 4.81$	-	-	0.44
<b>Child-Pugh</b>	$X^2 = 0.30$	-	-	0.86
<b>MELD</b>	U de Mann-Whitney	-	-	0.25
<b>Estancia hospitalaria</b>	U de Mann-Whitney	-	-	0.55

<b>Complicación de la cirrosis:</b>				
Várices esofágicas	$X^2 = 0.26$	-	-	0.61
Várices gástricas	$X^2 = 0.24$	-	-	0.63
Ascitis	$X^2 = 3.38$	-	-	0.06
Hepatocarcinoma	$X^2 = 0.629$	-	-	0.43
Trombosis portal	$X^2 = 4.50$	0.22	0.03 – 1.77	0.034
Derrame pleural	$X^2 = 0.12$	-	-	0.73
<b>Número de complicaciones al ingreso</b>	U de Mann-Whitney	-	-	0.18
<b>Motivo de ingreso</b>				
Sangrado digestivo	$X^2 = 0.47$	-	-	0.49
Encefalopatía	$X^2 = 0.40$	-	-	0.53
Ascitis no complicada	$X^2 = 0.22$	-	-	0.64
Ascitis complicada	$X^2 = 2.35$	-	-	0.13
Injuria renal aguda	$X^2 = 1.32$	-	-	0.25
CHC	$X^2 = 0.09$	-	-	0.76
Ictericia	$X^2 = 0.66$	-	-	0.42
ACLF	$X^2 = 0.35$	-	-	0.55
<b>Infección</b>	$X^2 = 0.07$	-	-	0.80
<b>Complicaciones durante la hospitalización</b>	$X^2 = 4.00$	0.16	0.02 – 1.23	0.045

#### 4.5. REINGRESOS

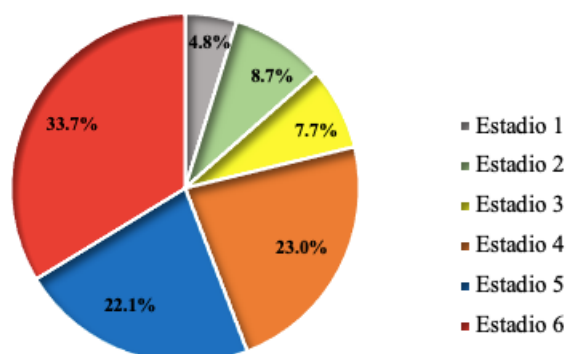
De los 51 pacientes descritos previamente se registraron un total de 104 reingresos durante el periodo de estudio. El 52.9% (27/51) reingresaron solo en una ocasión y el 21.6% (11/51) en dos ocasiones. El otro 25.5% (13/51) ingreso más de 3 veces, reportándose en un paciente seis y siete reingresos (Figura 20).



**Figura 20.** Pacientes reingresados distribuido en función al número de reingresos

#### 4.5.1. ESTADIO CLÍNICO DE LA CIRROSIS

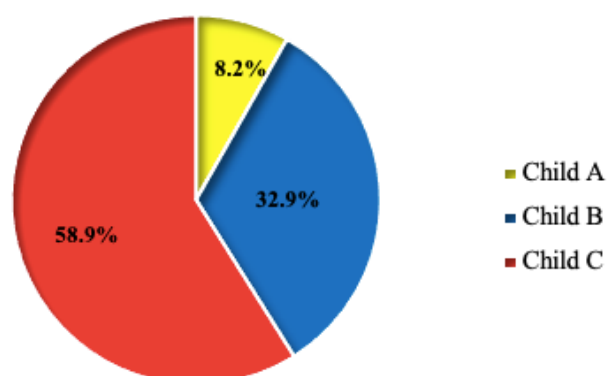
En cuanto al estadio clínico, se evidenció que el 13.5% (14/104) de los reingresos se trataban de cirrosis compensadas (estadio 1 y 2) y el 86.53% (90/104) de cirrosis descompensadas, con mayor frecuencia estadio 6 (Figura 21). Los pacientes con cirrosis compensada ingresaron por sangrado digestivo no variceal y/o hepatocarcinoma.



**Figura 21.** Distribución de reingresos en función al estadio clínico de la cirrosis

#### 4.5.2. GRADO DE DISFUNCIÓN HEPÁTICA: CHILD-PUGH

De los 104 reingresos, se pudo calcular el Child-Pugh en 85 casos. En el 58.8% (50/85) los pacientes reingresaron con Child C, correspondiente a una supervivencia de 45% y 35% al año y dos años, respectivamente (Figura 22).



**Figura 22.** Distribución de reingresos en función al Child-Pugh

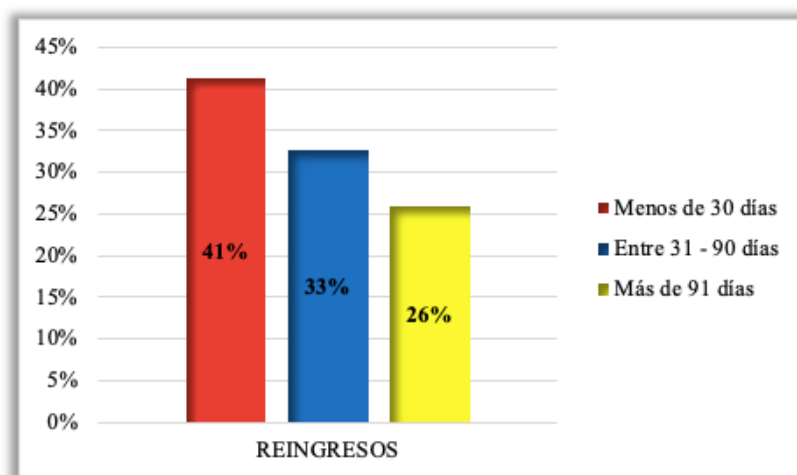
### 4.5.3. PRONÓSTICO DE LA CIRROSIS: MELD NA

En 98/104 reingresos se calculó el MELD NA, resultado un promedio de 21.42 (+/- 7.03), mínimo de 7 y máximo de 40.

Al estratificar el estadio clínico, Child y MELD NA por hospitalización inicial o reingresos entre los 51 pacientes, se observó que en su primera hospitalización el 85.8% (44/51) tenían cirrosis descompensada, el 46.8% eran Child C y el promedio de MELD NA fue de 19.92 (+/- 5.9). En las hospitalizaciones subsecuentes, el 86.53% (90/104) ingresó con cirrosis descompensada, 58.8% (50/85) Child C y el promedio de MELD NA fue de 21.42 (+/- 7.03). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

### 4.5.4. TIEMPO ENTRE REINGRESOS

El tiempo promedio entre el alta y el reingreso fue de 81.36 días, sin embargo, los datos muestran una gran dispersión con una desviación estándar de 111.8 días, mínimo de 2 y máximo de 581 días. El 41.3% (43/104) de los reingresos ocurrieron en un periodo menor o igual a 30 días y 32.7% (34/104) en un periodo de 31 a 90 días (Figura 23).



**Figura 23.** Distribución de pacientes según el tiempo entre reingreso

#### 4.5.5. ESTANCIA HOSPITALARIA

Entre todos los reingresos la media de hospitalización fue de 4.68 días (+/- 3.2) con una moda de 3, un mínimo de 1 y un máximo de 24. Cuando se comparó con la primera internación, donde el promedio de estancia hospitalaria fue de 4.75 días (+/- 2.42), no se observó diferencia significativa ( $p = 0.52$ ).

#### 4.5.6. COMPLICACIONES DE REINGRESO HOSPITALARIO

Analizando los 104 reingresos en el periodo de estudio, se observó que en el 68% (71/104) de los casos, los pacientes presentaron una sola complicación, en 23.1% (24/104) dos complicaciones y en 8.7% (9/104) tres o más.

La complicación que condicionó más reingreso fue la encefalopatía hepática reportada en el 50% (52/104) de los casos. La segunda complicación más frecuente fue el sangrado digestivo alto, descrito en el 47.1% (49/104) de los reingresos: el 61.2% (30/49) no variceal (en su mayoría sin etiología identificada) y 38.7% (19/49) variceal; de estos últimos el 68.4% (13/19) fueron secundarios a varices gástricas. La tercera complicación en frecuencia fue la injuria renal aguda, descrita en 26.9% (28/104) de los reingresos (Tabla 10).

En 30.8% (32/104) de los casos se reportó infección asociada al momento del reingreso. El más frecuentes fue el foco urinario con 18.3% (6/30).

La PCR se solicitó solo en el 17.3% (18/104) de los reingresos, evidenciándose un promedio de 50.25 (+/- 54.4), con un mínimo de 4.3 y máximo de 171.

**Tabla 10.** Complicaciones de reingreso hospitalario

		Frecuencia	Porcentaje
<b>Sangrado digestivo</b>	Si	49	47.1%
	No	55	52.9%
	<b>TOTAL</b>	<b>104</b>	<b>100%</b>
<b>Tipo de sangrado</b>	Várices esofágicas	6	12.2%
	Várices gástricas	13	26.6%
	No Variceal	30	61.2%

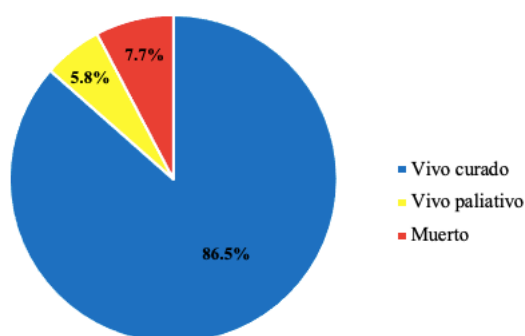
	<b>TOTAL</b>	<b>49</b>	<b>100%</b>
<b>Tipo de sangrado no variceal</b>	Úlcera péptica	7	23.3%
	Úlcera pos ligadura	3	10.0%
	Mallory Weis	2	6.7%
	Angiectasias	6	20.0%
	No identificado	12	40.0%
	<b>TOTAL</b>	<b>30</b>	<b>100%</b>
<b>EH</b>	Si	52	50.0%
	No	52	50.0%
	<b>TOTAL</b>	<b>104</b>	<b>100%</b>
<b>Grado de EH</b>	Grado 1	1	1.9%
	Grado 2	41	78.9%
	Grado 3	10	19.2%
	<b>TOTAL</b>	<b>52</b>	<b>100%</b>
<b>Ascitis</b>	Si	6	5.8%
	No	98	94.2%
	<b>TOTAL</b>	<b>104</b>	<b>100%</b>
<b>Ascitis no complicada</b>	Grado 1	0	0.0%
	Grado 2	0	0.0%
	Grado 3	2	100%
	<b>TOTAL</b>	<b>2</b>	<b>100%</b>
<b>Ascitis complicada</b>	Ascitis Refractaria	0	0.0%
	PBE	4	100%
	<b>TOTAL</b>	<b>4</b>	<b>100%</b>
<b>Injuria renal agua</b>	Si	28	26.9%
	No	76	73.1%
	<b>TOTAL</b>	<b>104</b>	<b>100%</b>
<b>Grado de AKI</b>	AKI 1A	9	32.1%
	AKI 1B	8	28.6%
	AKI 2	8	28.6%
	AKI 3	3	10.7%
	<b>TOTAL</b>	<b>28</b>	<b>100%</b>
<b>CHC</b>	Si	6	5.8%
	No	98	94.2%
	<b>TOTAL</b>	<b>104</b>	<b>100%</b>
<b>Ictericia</b>	Si	2	1.9%
	No	102	98.1%
	<b>TOTAL</b>	<b>104</b>	<b>100%</b>
<b>ACLF</b>	Si	6	5.8%
	No	98	92.4%
	<b>TOTAL</b>	<b>104</b>	<b>100%</b>
<b>Grado de ACLF</b>	Grado 1	0	0.0%
	Grado 2	3	50.0%
	Grado 3	3	50.0%
	<b>TOTAL</b>	<b>6</b>	<b>100%</b>

EH: encefalopatía hepática; AKI: injuria renal aguda; CHC: hepatocarcinoma; ACLF: falla hepática aguda sobre crónica

#### 4.5.7. COMPLICACIONES DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN Y CONDICIÓN AL EGRESO

De los 104 reingresos, en el 8.7% (9/104) de los casos se reportó alguna complicación durante la estancia hospitalaria.

Entre los reingresos se registró una mortalidad intrahospitalaria de 7.7% (8/104). El 86.5% (90/104) egresa curado y 5.8% (6/104) en condición paliativa (Figura 24).



**Figura 24.** Condición de egreso en los reingresos

#### 4.6. MORTALIDAD

Durante los dos años de estudio, la mortalidad intrahospitalaria fue de 8.4% (21/251). El 61.9% (13/21) ocurrió durante la primera hospitalización y 38.1% (8/21) durante los reingresos. De los fallecidos el 57.1% (12/21) eran sexo masculino (Tabla 11) y la edad promedio fue de 63.6 (+/- 16.04).

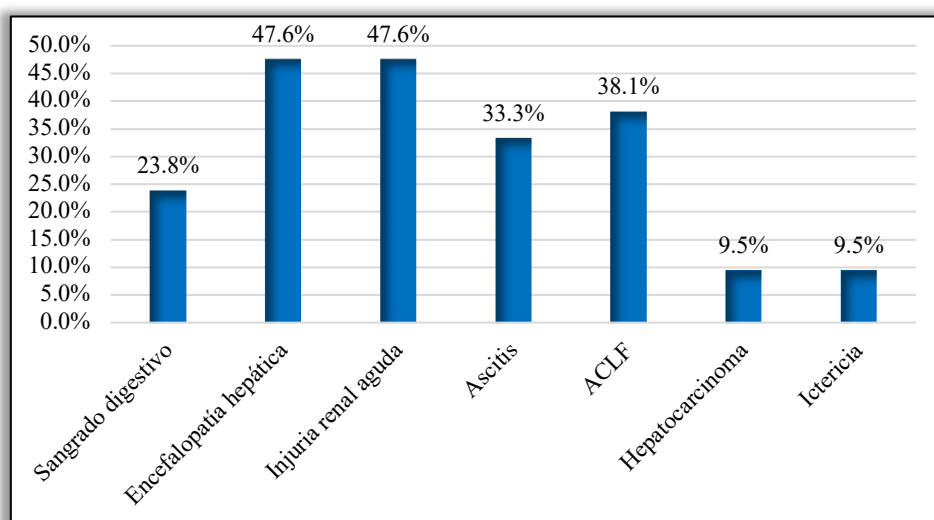
**Tabla 11.** Distribución de pacientes fallecidos

	TOTAL DE PACIENTES		PRIMERA HOSPITALIZACIÓN		REINGRESOS	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	12	57.1%	8	61.5%	4	50.0%
Femenino	9	42.9%	5	38.5%	4	50.0%
Total	21	100%	13	100%	8	100%

En cuanto a la etiología, entre los pacientes fallecidos la principal fue criptogénica en 52.4% (11/21), enólica en 23.8% (5/22) y metabólica en 14.3% (3/22).

Todos tenían cirrosis descompensada, principalmente estadio 6 en el 57.1% (12/21), el 70.0% (14/20) eran Child C y el promedio de MELD NA fue de 27.86 (+/- 7.4).

En cuanto a las complicaciones, el 95.2% (20/21) tenían ascitis, 66.7% (14/21) várices esofagogástricas y 57.1% (12/21) hiponatremia. En el 66.7% (14/21) una o dos complicaciones motivaron su ingreso hospitalario, siendo las más frecuentes la encefalopatía y la injuria renal aguda que se reportaron, cada una, en el 46.7% (10/21) de los casos, seguida de la ACLF en 38.1% (8/21) de los pacientes (Figura 25). En 66.7% (14/21) se reportaba una infección al momento del ingreso.



**Figura 25.** Complicaciones de ingreso de pacientes fallecidos

Como se muestra en la tabla 12, si bien la encefalopatía es la complicación más frecuente, siempre se presenta con otra descompensación o proceso infeccioso que, en conjunto, definen el desenlace. En la mayoría de las defunciones, la falla orgánica (cerebral, renal, hepática) y las infecciones, están presentes.

**Tabla 12.** Características de la hospitalización en los pacientes fallecidos

MOTIVO DE INGRESO	INFECCIÓN ASOCIADA	COMPLICACIÓN DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN
Sangrado variceal	Bacteremia por <i>escherichia coli</i>	Resangrado, EH, AKI
EH + AKI	Neumonía por SARSCoV2	AKI
EH + AKI	-	Sangrado no variceal
Sangrado no variceal	-	EH
EH + PBE	PBE por <i>escherichia coli</i>	-
Sangrado variceal	-	Resangrado
Ascitis + AKI	-	-
Sangrado no variceal	-	-
EH + AKI + ACLF	IVU por <i>escherichia coli</i>	Sangrado no variceal
EH	IVU con cultivo negativo	-
AKI + ACLF	Neumonía por SARSCoV2	EH
PBE + CHC	PBE con cultivo negativo	AKI
Sangrado variceal	-	AKI
EH + AKI + ACLF	-	-
EH + PBE + ACLF	IVU + PBE + Neumonía	-
EH + AKI + ACLF	IVU con cultivo negativo	-
EH + ACLF	Neumonía	-
EH + AKI + ACLF + PBE	PBE con cultivo negativo	-
Ascitis	Neumonía	-
AKI + PBE	PBE con cultivo negativo	-
AKI + ACLF	IVU por <i>escherichia coli</i>	-

EH: encefalopatía hepática; AKI: injuria renal aguda; CHC: hepatocarcinoma; ACLF: falla hepática aguda sobre crónica; PBE: peritonitis bacteriana espontánea

## CAPÍTULO V

### 5. DISCUSIÓN

La cirrosis y otras enfermedades del hígado representan la séptima causa de muerte en Ecuador (INEC, 2019) y se reconoce que la mayor morbilidad en el paciente es secundaria a complicaciones de la enfermedad (Sepanlou et al., 2020). Bajo esta perspectiva, este estudio tuvo como objetivo principal analizar esas complicaciones que motivan ingreso, reingreso y mortalidad hospitalaria entre los pacientes cirróticos descompensados ingresados al Servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo durante dos años.

Entre los 147 pacientes estudiados se observó que el sexo femenino presentó un ligero predominio sobre el masculino, con una relación de 1.1:1. Esto es similar a lo reportado por Escorcía Charris & Marrugo Balceiro (2018) en Colombia entre 284 pacientes, donde el 62.3% fueron mujeres; o lo reportado por Cabrera (2018) entre 94 pacientes con cirrosis atendidos en la Clínica de Hígado del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo donde el 60% de la muestra fue femenina; sin embargo, contrasta con el resultado de Vinuesa (2013) que en la misma población hospitalaria, aunque entre pacientes internados y una muestra 157 hospitalizados, reportó un ligero predominio por el sexo masculino en 51.6% de la muestra y el estudio retrospectivo de Abarca R. et al., (2006) que entre 770 pacientes asegurados, reportó un predominio al sexo masculino en 69.4%. No hay una asociación clara entre el sexo y la prevalencia de cirrosis hepática; esta discrepancia entre los estudios puede corresponder a las diferentes etiologías de la cirrosis en las poblaciones estudiadas.

En cuanto a la edad, en este estudio se obtuvo un promedio de 62.08 años (+/- 12.8) similar al reportada en estudios nacionales realizados por Argüello & Lara (2021), Villalba Leiva (2018) y Abarca R. et al. (2006), en la población del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, donde la edad promedio se encontraba igualmente entre la sexta y octava década de vida. En otro estudio realizado en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo por Cabrera (2018) el grupo etario con mayor afectación fue de 36 a 64 años, similar al presente estudio donde el 55.1% de la muestra se encontraba en un grupo etario de edad laboral correspondiente a individuos entre 15 y 64 años. Campollo et al., (1997) en México observaron que los hombres son hospitalizados a una edad más joven que las mujeres, al igual de Vinuesa (2013) entre los pacientes del Eugenio Espejo en Quito, lo que se relaciona con los hallazgos

obtenidos en nuestra muestra, donde se evidenció que la media de edad en los hombres fue menor que en las mujeres y la mayoría pertenecían al grupo de edad laboral.

Se reconoce que el espectro etiológico de la cirrosis tiene una importante variación geográfica, siendo las infecciones virales significativamente más prevalentes en China y otros países asiáticos y el alcohol e hígado grado no alcohólico más frecuentes entre países occidentales e industrializados (Asrani et al., 2019).

En este estudio la etiología criptogénica se reportó como la primera causa de cirrosis descrita en las historias clínicas, representando el 46.9% (69/147) de la muestra. La cirrosis criptogénica se define como aquella en la que la etiología exacta sigue sin estar clara después de un estudio clínico, de laboratorio e histológico detallado, siendo, por tanto, un diagnóstico de exclusión (Nalbantoglu & Jain, 2019), en este sentido, gracias al avances y conocimientos en torno a la patología hepática, a nivel mundial ha disminuido la prevalencia de cirrosis definida como criptogénica y en la mayoría de los centros médicos terciarios avanzados representan <10% de lo casos (Nalbantoglu & Jain, 2019). Por tanto, la alta prevalencia de cirrosis criptogénica evidenciada en nuestra muestra refleja la necesidad de complementar la batería de exámenes realizados en los pacientes, para definir la causa subyacente a la enfermedad y consecuentemente optimizar su manejo. Durante la recolección de datos, se evidenció que en la institución a la mayoría de los pacientes se le realiza serología para virus de Hepatitis B y C, anticuerpo para estudio de etiologías autoinmunes y perfil de hierro; son pocos los casos en los que se considera biopsia hepática y en ningún escenario se planteó la sospecha clínica de hepatitis E, déficit de A1 antitripsina o enfermedad de Wilson, que han sido descritas como causas de cirrosis en este escenario (Nalbantoglu & Jain, 2019). Ayata et al., (2002) valoraron los hallazgos clinicopatológicos de 27 pacientes que fueron trasplantados por cirrosis criptogénica y evidenciaron que fue posible definir la etiología en el 85% de los casos, reportando a la esteatohepatitis no alcohólica y la enfermedad hepática autoinmune como las causas subyacentes más comunes.

De esto último surge otro punto importante a discutir y es que actualmente se reconoce que hasta un cuarto de la población mundial se ve afectada por la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NALFD, por sus siglas en inglés) y en Estados Unidos la cirrosis por esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés) se espera que se convierta en la principal indicación de trasplante hepático en los próximos años, debido al incremento significativo de esta (Sheka et al., 2020). Además, desde el 2020 por un consenso de expertos

internacionales, ha surgido la propuesta de una nueva nomenclatura y criterios diagnósticos de NALFD, definida ahora como enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica o MALFD por sus siglas en inglés (Eslam, Sanyal, et al., 2020); en este escenario el paciente con cirrosis y síndrome metabólico asociado a antecedente de esteatosis hepática (documentado por imagen o histología) debe ser catalogado como cirrosis secundaria a MALFD (Eslam, Newsome, et al., 2020). Bajo esta premisa, se debe considerar la investigación del síndrome metabólico como parte del estudio etiológico en todo paciente con cirrosis hepática. En general, en las historias clínicas revisadas, no se reporta la circunferencia abdominal de los pacientes y solo en pocos casos se solicita triglicérido, HDL, hemoglobina glicosilada o insulina, que son criterios para definir la presencia o no de síndrome metabólico. En nuestra muestra se evidencia que de los 69 pacientes catalogados con cirrosis de etiología criptogénica el 20.3% (14/69) tenían diabetes mellitus tipo 2.

La segunda etiología más frecuente reportada en este estudio fue la enólica, descrita en el 23.1% (34/147) de los pacientes. En otros datos nacionales, tanto en población de pacientes atendidos en el Seguro Social como en el Ministerio de Salud Pública, la etiología enólica fue la más prevalente. En un estudio retrospectivo de 15 años (desde 1989 al 2003) de 770 pacientes en el 48.3% se reportó cirrosis por consumo de alcohol (Abarca R. et al., 2006), y en otro estudio retrospectivo de 4 años (desde el 2008 al 2011) de 157 pacientes en el 52.9% se describe la etiología Enólica (Vinueza 2013). La misma tendencia de estos estudios se observó en otros países de Latinoamérica como lo demostraron Bustíos, Dávalos, Román, & Zumaeta, (2007) en Perú y Campollo et al., (1997) en México o en países de Europa como lo reportó Di Pascoli et al., (2017) en Italia, donde el alcohol se describió como la principal causa de cirrosis. Esto igualmente se relaciona con datos de la Organización Mundial de la Salud en los que América y Europa tiene el consumo de alcohol per cápita (en litros de alcohol puro) más elevados (Asrani et al., 2019). Sin embargo, hay que tomar en cuenta que para el diagnóstico de cualquier espectro de la enfermedad hepática por alcohol es necesario primero definir un trastorno por consumo de alcohol mediante la historia clínica detallada (describiendo gramos de alcohol, tiempo/patrón de consumo y tipo de bebidas) o apoyándose de herramientas objetivas como el cuestionario AUDIT, AUDIT-C o CAGE (Singal, Bataller, Ahn, Kamath, & Shah, 2018). Algo evidenciado durante la recolección de datos es que ningún paciente, catalogado o no con cirrosis de etiología enólica, tenía una definición clara u objetiva de trastorno por consumo de alcohol, lo que hace el diagnóstico en muchos escenarios subjetivo y poco preciso. Es así como llama la atención que, al estratificar la etiología en función al sexo, se evidencia una clara prevalencia

de cirrosis enólica entre los hombres, siendo esta la primera causa con un 43.7% (31/71) de la muestra, mientras que en las mujeres la etiología criptogénica fue la más descrita. Cabe plantearse la interrogante, si todos los hombres catalogados con cirrosis de etiología enólica tenían objetivamente un trastorno por consumo de alcohol o si entre las mujeres con cirrosis criptogénica, este estaba siendo subdiagnosticada.

La tercera etiología descrita con mayor frecuencia fue la autoinmune, principalmente por hepatitis autoinmune, lo que se relaciona con el estudio de Vinueza (2013) realizado en la misma población y contrasta significativamente con los resultados de Abarca R. et al., (2006) en el que esta causa fue la menos frecuente. Cabe recalcar, como se mencionó previamente, que en el estudio etiológico de todos los pacientes se investigó, al menos, los títulos de anticuerpos antinucleares y antimitocondriales, lo que puede sugerir que esta búsqueda activa sea la razón de la mayor tasa de diagnóstico evidenciada. Por otro lado, entre el grupo de pacientes que ingresó solo una vez y los reingresados durante el periodo de estudio, la etiología autoinmune fue significativamente menos frecuente en estos últimos (14.6% vs 3.9%), lo que puede corresponder a una progresión más lenta de la enfermedad hepática gracias al manejo etiológico dirigido; de aquí la importancia en definir y tratar la etiología subyacente, siempre que esto sea posible. La etiología metabólica o por esteatohepatitis no alcohólica fue la cuarta en frecuencia, aunque como se mencionó al discutir sobre la cirrosis criptogénica, esto puede corresponder a un subdiagnóstico por la falta de estudios.

En este estudio el 46.3% de los pacientes tenían alguna comorbilidad asociada, además de la cirrosis, siendo la más frecuente la diabetes mellitus tipo II en el 50% de los casos, seguida de HTA en 38.2% e hipotiroidismo en 22.1%. Esto se relaciona con el estudio de Pilamunga & Rodríguez (2021) en el que reportaron mayor frecuencia de diabetes mellitus e HTA entre pacientes con cirrosis ingresados por sangrado digestivo, aunque el hipotiroidismo fue menos frecuente. Igualmente, el estudio mexicano de Bustíos et al., (2007) reporta diabetes mellitus como la comorbilidad más frecuente. Ya se describió previamente la asociación entre síndrome metabólico (del cual la diabetes e hipertensión forman parte) y la enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica, por lo que estos resultados recalcan la importancia de un diagnóstico y manejo oportuno de estas enfermedades, para evitar la progresión a un daño hepático crónico.

La mayoría de los pacientes presentaban un estadio clínico 5 o 6 en su primera hospitalización y el 86.5% eran Child B o C, que se traduce en un mayor grado de disfunción

hepática, lo que repercute directamente en la sobrevida. El sexo masculino ingresó con un estadio clínico más avanzado y un estado funcional más deteriorado cuando se comparó con el sexo femenino, lo que se corresponde con los hallazgos de Vinueza (2013) en Quito y Campollo et al., (1997) en México. Esto puede deberse a la diferencia etiológica entre ambos sexos, que como se describió, entre los hombres es principalmente enólica, lo que se traduce en un trastorno por consumo de alcohol de base que pueda condicionar búsqueda más tardía de atención médica.

De todos los pacientes se obtuvieron los datos de las complicaciones asociadas a la cirrosis, aunque no necesariamente condicionaran su ingreso hospitalario, y se evidenció que la complicación más frecuente fue el hallazgo de várices esofágicas o gástricas en una endoscopia, lo que se reportó en el 67.4% de la muestra, seguida muy de cerca por la presencia de ascitis, en el 66.7%. Estos hallazgos pueden considerarse contradictorios a lo descrito en la literatura, donde se reporta a la ascitis como la complicación más frecuente entre los pacientes con cirrosis (Angeli et al., 2018), sin embargo, hay que considerar que la muestra en este estudio se limita a pacientes hospitalizados, y muchos pacientes cirróticos con ascitis, no requieren internación. Por otro lado, la presencia de várices esofágicas se reporta hasta en el 72% de los pacientes cirróticos Child B o C (Angeli et al., 2018) y las gástricas hasta en el 20% de los pacientes con hipertensión portal (Boregowda et al., 2019). En nuestra muestra la prevalencia de várices esofágicas fue de 55.8% y de várices gástricas de 11.6%; cuando se relacionó con el motivo de ingreso el 41.5% de los pacientes con várices esofágicas y el 88.2% de los pacientes con várices gástricas ingresaron por sangrado digestivo alto, siendo variceal en el 76.5% y 100% de los casos, respectivamente. Esto concuerda con lo descrito en la literatura, que si bien las várices gástricas son menos frecuentes, tienen mayor riesgo de sangrado (Angeli et al., 2018). En el estudio de Vinueza (2013) el 75.8% de los pacientes tuvieron ascitis y el estudio retrospectivo de Sanchez & Sigüenza (2018), que valoró los pacientes con cirrosis hospitalizados durante 6 años en dos hospitales de tercer nivel en Quito, describen ascitis en el 56.3% de la muestra, siendo en ambos casos, la complicación más frecuente. La mayoría de los estudios reportan la frecuencia de las complicaciones, sin especificar sea o no la causa de hospitalización, sin embargo, el estudio italiano de Di Pascoli et al., (2017) entre 4.339 pacientes cirróticos internados, si describe que la ascitis fue la complicación reportada con más frecuencia, pero no la principal responsable de hospitalizaciones. En nuestro estudio, entre los pacientes con ascitis, solo el 35.8% ingreso por esa causa (23.5% por ascitis no complicada y 12.3% por ascitis

complicada con PBE) y eran principalmente paciente sin diagnóstico conocido de cirrosis, es decir, que estaban debutando.

Con respecto a la complicación que condiciona el ingreso hospitalario en la primera internación, y el sangrado digestivo alto fue la más frecuente, seguida de la encefalopatía hepática y ascitis. Entre los sangrados digestivos el 74.5% fueron variceal, este hallazgo es similar a los reportados en otros estudios como el de Bustíos et al., (2007) en Perú y Campollo et al., (1997) en México, donde describen a la hemorragia digestiva alta variceal como la principal causa de ingreso, seguida de la encefalopatía y ascitis. Otro gran estudio europeo, multicéntrico, prospectivo y observacional “PREDICT” reporta en 1.071 pacientes a la ascitis como la principal causa de hospitalización, seguida de la encefalopatía y hemorragia digestiva. En el estudio de Di Pascoli et al., (2017), realizado en Italia, la principal causa de hospitalización fue la encefalopatía, seguida de ascitis, carcinoma hepatocelular y sangrado digestivo. En general, nuestra población sigue un patrón similar a los descritos en Latinoamérica y Europa.

Las infecciones se reportaron en el 32% de los casos y el foco urinario fue el más frecuente, seguido de la PBE y neumonía. En el estudio de Bustíos et al., (2007) la infección se reporta en el 17.6% de los casos, siendo los más frecuentes también el foco urinario, PBE y pulmonar.

De la muestra estudiada, 34.69% de los pacientes reingresaron al menos una vez durante el periodo de estudio, resultando en un total de 104 hospitalizaciones. El porcentaje de reingreso a los 30 días fue de 41.3% y a los 90 días de 32.7%, significativamente más altos cuando se comparan con estudios norteamericanos como el de Seraj et al., (2017) que describe un porcentaje de readmisión a los 30 y 90 días de 30.1% y 20.7% respectivamente, Tapper, Halbert, & Mellinger, (2016) con un porcentaje de 12.9% y 21.2% respectivamente o Koola et al., (2020) con un porcentaje de readmisión a los 30 días del 23%. En nuestro estudio se reportó que la presencia de comorbilidades, el hipotiroidismo y la ERC condicionaron mayor probabilidad de reingresar; y por el contrario, la hiponatremia se asoció con mayor probabilidad de tener solo un ingreso, a propósito de la mortalidad que esta conlleva.

La complicación más frecuentemente reportada al reingreso es la encefalopatía hepática, similar a lo descrito en los tres estudios mencionados previamente, donde la encefalopatía se asocia más fuertemente con la readmisión. Este hallazgo respalda lo descrito en la literatura que

define a esta complicación como la que conduce a más hospitalizaciones y reingresos repetidos, con un mayor costo de atención y uso de recursos sanitarios (Rose et al., 2020). Como segunda causa de reingresos se reportó el sangrado digestivo alto en 47.1% de los casos, sin embargo, a diferencia de la primera hospitalización, este es principalmente no variceal y en su mayoría sin etiología identificada; además, cuando fue variceal, era secundario principalmente a ruptura de várices gástricas más que esofágicas. Según la literatura, debe considerarse que una hemorragia es de origen variceal ante la presencia de várices esófagogástricas en ausencia de otra lesión potencialmente sangrante, ya que hasta en un 40% de los casos cede espontáneamente (Colombato et al., 2015); sin embargo, nuestros resultados sugiere replantear esta premisa y considerar un estudio endoscópico completo con ileocolonoscopia y cápsula endoscópica cuando no se identifique la fuente del sangrado, a pesar de la presencia de várices, en pro de una terapéutica dirigida, evitando así complicaciones y reingresos repetidos en el paciente cirrótico.

En cuanto a la mortalidad intrahospitalaria, en nuestro estudio fue de 8.4%, significativamente más baja cuando se compara con el estudio de Vinueza (2013) en la misma población durante los años 2008 - 2011 que registró una mortalidad de 20.4%, o el estudio de Sanchez & Sigüenza (2018) en dos hospitales de Quito que reportó una mortalidad de 31.1%. La mayoría de los pacientes fueron estadio 6, Child C y con una media de MELD NA de 27.86, todos scores de mal pronóstico y mayor mortalidad. Las principales complicaciones que motivaron su ingreso hospitalario fueron la encefalopatía y la injuria renal, seguida de la ACLF (y en muchos escenarios, la combinación de ellas). Esto concuerda con lo reportado en la literatura, donde la encefalopatía se asocia con altas tasas de mortalidad, independientemente de la gravedad de la enfermedad hepática (Rose et al., 2020) y la disfunción orgánica con una mortalidad de hasta 60 - 80% al año, siendo mayor a un 15% en 28 días, en el escenario de una ACLF (D'Amico et al., 2018b). En nuestro estudio, el sangrado digestivo alto a pesar de ser la primera causa de hospitalización en la primera internación fue la quinta causa de muerte. Estos hallazgos, difieren con lo reportado por Abarca R. et al., (2006) donde la principal causa de mortalidad fue el sangrado digestivo variceal, seguido del síndrome hepatorenal e insuficiencia hepática; Vinueza (2013) reportó también como principal causa de mortalidad el sangrado digestivo y Sanchez & Sigüenza (2018) el síndrome hepatorenal. Por otro lado, la mortalidad hospitalaria fue mayor durante la primera hospitalización que durante los reingresos, ya que se trataban de pacientes más enfermos con scores pronósticos más altos, incluso asociándose una mortalidad extra hospitalaria de 42.25%. Esto refleja que, si bien, un porcentaje de pacientes

no reingresaron porque tenían una enfermedad más estable, otro porcentaje importante no lo hicieron porque estaban muy enfermos y fallecieron antes de una nueva internación.

## CAPÍTULO VI

### 6. CONCLUSIONES, RECOMENDACIONES Y LIMITACIONES

#### 6.1. CONCLUSIONES

- La principal etiología de cirrosis en este estudio fue la criptogénica, con un porcentaje significativamente elevado cuando se compara con lo descrito en la literatura que es esperado para centros de tercer nivel; esto refleja la necesidad de complementar el abordaje diagnóstico de la etiología entre pacientes con cirrosis hepática.
- La etiología enólica fue la principal en el sexo masculino y se evidenció sobre todo entre adultos en edad laboral, lo que resalta el problema de salud pública que representa el consumo de alcohol excesivo en la población ecuatoriana y la necesidad de estrategias preventivas para abordar esta situación antes de alcanzar consecuencias irreversibles.
- Las diabetes mellitus, hipertensión arterial e hipotiroidismo fueron las comorbilidades descritas con más frecuencia. En el hipotiroidismo y la enfermedad renal crónica se evidenció asociación con el reingreso, y en la diabetes e hipertensión arterial, asociación con el sexo femenino.
- La mayoría de los pacientes ingresados eran estadio 5, lo que significa que presentaban más de una descompensación concomitante; la ascitis más encefalopatía o sangrado, fue la combinación más frecuente. Más del 85% de la muestra fueron Child B o C y en promedio el MELD NA fue mayor a 20, lo que permite confirmar que la mayoría de los pacientes son hospitalizados en etapas avanzadas de la enfermedad.
- La complicación de la cirrosis más frecuente en el estudio fue la presencia de várices esófago gástricas, que se relacionó directamente con el sangrado digestivo variceal como principal motivo de ingreso hospitalario. La ascitis fue la segunda complicación en frecuencia, sin embargo, condicionó aproximadamente un tercio de los ingresos, y la mayoría eran debut.
- Durante los reingresos el estadio clínico, el CHILD y el MELD NA fueron en promedio mayores que durante la hospitalización inicial, lo que refleja que los pacientes reingresan con enfermedades más avanzadas y peor pronóstico. La complicación que motivó mayor

reingreso hospitalario fue la encefalopatía hepática, lo que concuerda con datos mundiales y la segunda causa fue el sangrado digestivo no variceal, por causa no identificada.

- La tasa de reingresos en 30 y 90 días fue significativamente más elevada en nuestro estudio cuando se comparó con datos de Estados Unidos.
- La mortalidad hospitalaria en nuestro estudio fue del 8.4%, significativamente más baja cuando se compara con otros estudios nacionales y latinoamericanos. Las principales complicaciones que motivaron el ingreso hospitalario en este grupo fueron la encefalopatía y la injuria renal aguda. El sangrado digestivo, a pesar de ser la principal complicación de ingreso hospitalario, fue la quinta en mortalidad.

## 6.2. RECOMENDACIONES

- Es imperativo implementar políticas de salud pública para abordar el problema de consumo de alcohol excesivo en la población ecuatoriana, sobre todo entre adultos jóvenes, previendo así complicaciones como la cirrosis hepática en gran porcentaje de la población.
- Debido al gran porcentaje de cirrosis criptogénica evidenciada, es necesario complementar el abordaje diagnóstico de la etiología entre pacientes con cirrosis hepática, definiendo de forma objetiva la presencia o no de trastorno por consumo de alcohol, buscando de forma activa el síndrome metabólico y valorando la biopsia hepática en pacientes que, a pesar de un análisis completo, no se define la etiología de la cirrosis. Actualmente se reconoce al tratamiento etiológico como pilar en el abordaje terapéutico de la enfermedad hepática crónica, por lo que definir la noxa que condiciona la injuria, es clave para prevenir su progresión e incluso lograr la regresión en algunos escenarios.
- Considerando la alta frecuencia de várices esofagogástricas y sangrado digestivo alto variceal, debe valorarse la estrategia de screening, profilaxis primaria y/o secundaria que se brinda durante el seguimiento ambulatorio de los pacientes cirróticos en la unidad, ya que optimizar esto pudiese ser la estrategia para disminuir las hospitalizaciones asociadas a complicación de cirrosis hepática y consecuentemente mejorar la calidad de vida y sobrevida del paciente.
- En nuestro medio, la lactulosa es el único medicamento disponible en el cuadro nacional de medicamentos básico para el manejo de la encefalopatía hepática; hoy en día la evidencia científica respalda que la asociación de lactulosa y rifaximina como profilaxis secundaria recude el riesgo de reingresos por esta complicación. Bajo estas premisas, considerar asociar otras estrategias terapéuticas como profilaxis secundaria en los pacientes con encefalopatía hepática pudiese ser una estrategia para reducir el reingreso hospitalario entre pacientes cirróticos, disminuyendo el uso de recursos sanitarios y mejorando además la calidad de vida del paciente y su entorno. Un seguimiento más estrecho posterior al alta y planes de educación sobre la complicación tanto a pacientes como a familiares, puede ser otras estrategias de abordaje.
- Considerando que la encefalopatía es la principal causa de reingreso hospitalario, es importante realizar un estudio enfocado de esta complicación e identificar factores que

puedan ser modificables para disminuir su incidencia y consecuentemente el impacto en la calidad de vida y mortalidad del paciente cirrótico. Así mismo, por la alta tasa de reingreso hospitalario, es necesario realizar estudios para definir y prevenir los factores de riesgo asociados a este evento.

- Existen otras complicaciones de la cirrosis como el síndrome hepatopulmonar, la miocardiopatía cirrótica y la desnutrición y/o sarcopenia, de las que se reconocen en la literatura el importante impacto negativo sobre la sobrevida del paciente cirrótico y su asociación con otras complicaciones, sin embargo, su incidencia y prevalencia en nuestro medio es desconocida porque no se realizan exámenes complementarios para su diagnóstico. Se recomienda realizar estudios prospectivos abordando la búsqueda activa de estas complicaciones, definiendo su prevalencia y repercusión sobre la enfermedad.

### **6.3. LIMITACIONES**

- En nuestro estudio solo se registraron los ingresos y las defunciones intrahospitalaria de los pacientes internados en el Servicio de Gastroenterología y Endoscopia de la institución, por tanto, los pacientes ingresados que fueron manejados y egresaron o fallecieron en emergencia, no fueron considerados, lo que condiciona un sesgo. Además, por ser un estudio retrospectivo, algunos datos no se lograron definir adecuadamente, como el estado nutricional del paciente, factores de riesgo, desencadenantes de las complicaciones, exámenes paraclínicos, etcétera.

## BIBLIOGRAFÍA

- Abarca, J., Armijos, X., Benalcázar, G., Calderón, R., Carrera, E., Chong, R., ... Juan, S. M. (2018). Consenso Ecuatoriano De Diagnóstico Y Tratamiento De La Encefalopatía Hepática En Pacientes Cirróticos. *Asociación Latinoamericana Para El Estudio Del Hígado (ALEH)*, 1–16. Retrieved from <https://alehlatam.org/wp-content/uploads/2017/08/CONSENSO-EH-FINAL-1.pdf-1-1.pdf>
- Abarca R., J., Peñaherrera O., V., Garcés V., C., Córdova, A., Carrillo M., L., & Sáenz F., R. (2006). Etiología, sobrevida, complicaciones y mortalidad en cirrosis hepática en el Ecuador: evaluación retrospectiva de 15 años (1989-2003). *Gastroenterol. Latinoam*, 17, 1989–2003.
- Acharya, G., Kaushik, R. M., Gupta, R., & Kaushik, R. (2020). Child-Turcotte-Pugh Score, MELD Score and MELD-Na Score as Predictors of Short-Term Mortality among Patients with End-Stage Liver Disease in Northern India. *Inflammatory Intestinal Diseases*, 5(1), 1–10. <https://doi.org/10.1159/000503921>
- Adebayo, D., Neong, S. F., & Wong, F. (2019). Refractory Ascites in Liver Cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology*, 114(1), 40–47. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0185-6>
- Aithal, G. P., Palaniyappan, N., China, L., Härmälä, S., Macken, L., Ryan, J. M., ... Verma, S. (2020). Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut*, 1–21. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321790>
- Alukal, J. J., John, S., & Thuluvath, P. J. (2020). Hyponatremia in Cirrhosis: An Update. *The American Journal of Gastroenterology*, 115(11), 1775–1785. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000786>
- 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., Garcia-Tsao, G., Nadim, M. K., & Parikh, C. R. (2019). News in pathophysiology,

- definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *Journal of Hepatology*, 71(4), 811–822. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.07.002>
- Argüello, N., & Lara, G. (2021). *Caracterización de factores asociados al desarrollo de insuficiencia renal aguda en pacientes con cirrosis hepática descompensada, en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Aarín de la ciudad de Quito, en el período de enero 2014 – diciembre 2019.*
- Arroyo, V., Angeli, P., Moreau, R., Jalan, R., Clària, J., Trebicka, J., ... Bernardi, M. (2021). The systemic inflammation hypothesis: Towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 74(3), 670–685. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.048>
- Asrani, S. K., Devarbhavi, H., Eaton, J., & Kamath, P. S. (2019). Burden of liver diseases in the world. *Journal of Hepatology*, 70(1), 151–171. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014>
- Attar, B. (2019). Approach to Hyponatremia in Cirrhosis. *Clinical Liver Disease*, 13(4), 98–101. <https://doi.org/10.1002/cld.790>
- Ayata, G., Gordon, F. D., Lewis, W. D., Pomfret, E., Pomposelli, J. J., Jenkins, R. L., & Khettry, U. (2002). Cryptogenic cirrhosis: Clinicopathologic findings at and after liver transplantation. *Human Pathology*, 33(11), 1098–1104. <https://doi.org/10.1053/hupa.2002.129419>
- Banco Central del Ecuador. (2021). Mercado laboral ecuatoriano Resultados al tercer trimestre 2021. *Reporte de Mercado Laboral*. Retrieved from [https://contenido.bce.fin.ec/documentos/Estadisticas/SectorReal/Previsiones/IndCoyuntura/Empleo/indice\\_imle.htm](https://contenido.bce.fin.ec/documentos/Estadisticas/SectorReal/Previsiones/IndCoyuntura/Empleo/indice_imle.htm)
- Bedossa, P., & Paradis, V. (2018). Hepatocellular carcinoma. In *Practical Hepatic Pathology: A Diagnostic Approach: Second Edition* (Second Edi). <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-42873-6.00033-0>
- Bernardi, M., & Caraceni, P. (2018). Novel perspectives in the management of decompensated cirrhosis. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 15(12),

753–764. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0045-2>

- 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>
- Boregowda, U., Umapathy, C., Halim, N., Desai, M., Nanjappa, A., Arekapudi, S., ... Saligram, S. (2019). Update on the management of gastrointestinal varices. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, *10*(1), 1–21. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v10.i1.1>
- Bosch, J., Groszmann, R. J., & Shah, V. H. (2015). Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: How changes in paradigm are leading to successful new treatments. *Journal of Hepatology*, *62*(S1), S121–S130. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.01.003>
- Bureau, C., Adebayo, D., Chalret de Rieu, M., Elkrief, L., Valla, D., Peck-Radosavljevic, M., ... Jalan, R. (2017). Alfapump® system vs. large volume paracentesis for refractory ascites: A multicenter randomized controlled study. *Journal of Hepatology*, *67*(5), 940–949. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.06.010>
- Bustíos, C., Dávalos, M., Román, R., & Zumaeta, E. (2007). Clinical and epidemiological profile of cirrhosis in the liver unit at Edgardo Rebagliati Martins National Hospital. *Revista de Gastroenterología Del Perú : Órgano Oficial de La Sociedad de Gastroenterología Del Perú*, *27*(3), 238–245.
- Cabrera, M. V. (2018). *Estado nutricional y su relación con el estadio clínico de los pacientes cirróticos atendidos en el hospital de Especialidades eugenio espejo, entre marzo y mayo 2018*. Retrieved from <http://repositorio.unan.edu.ni/2986/1/5624.pdf>
- Campollo, O., Valencia-Salinas, J. J., Berumen-Arellano, A., Pérez-Aranda, M. A., Panduro-Cerda, A., & Segura-Ortega, J. (1997). Características epidemiológicas de la cirrosis hepática en el Hospital Civil de Guadalajara. *Salud Pública de México*, *39*(3), 195–200. <https://doi.org/10.1590/s0036-36341997000300004>
- College, A. of radiology. (2018). *LI-RADS PARA CT / RM* ® v2018.

- Colombato, L., Bandi, J. C., Fernández, N., Mendizabal, M., Paz, S., Romero, G., ... Vorobioff, J. (2015). *GUIAS DE MANEJO DE LAS VARICES ESOFAGO-GASTRICAS*.
- D'Amico, G., Bernardi, M., & Angeli, P. (2022). Towards a new definition of decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*, *76*(1), 202–207. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.06.018>
- 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>
- D'Amico, G., Morabito, A., D'Amico, M., Pasta, L., Malizia, G., Rebora, P., & Valsecchi, M. G. (2018a). Clinical states of cirrhosis and competing risks. *Journal of Hepatology*, *68*(3), 563–576. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.10.020>
- D'Amico, G., Morabito, A., D'Amico, M., Pasta, L., Malizia, G., Rebora, P., & Valsecchi, M. G. (2018b). Clinical states of cirrhosis and competing risks. *Journal of Hepatology*, *68*(3), 563–576. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.10.020>
- Di, A. M., Befeler, A. S., Del, A., Con, P., & Masa, U. N. A. (2022). Tumores y quistes hepáticos. In *Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas* (Eleventh E). <https://doi.org/10.1016/B978-84-9113-949-2/00096-2>
- Di Pascoli, M., Ceranto, E., De Nardi, P., Donato, D., Gatta, A., Angeli, P., & Pontisso, P. (2017). Hospitalizations Due to Cirrhosis: Clinical Aspects in a Large Cohort of Italian Patients and Cost Analysis Report. *Digestive Diseases*, *35*(5), 433–438. <https://doi.org/10.1159/000458722>
- Escorcía Charris, E. J., & Marrugo Balceiro, W. R. (2018). Caracterización epidemiológica y clínica de la cirrosis hepática en un centro regional del Caribe colombiano: clínica general del norte. Enero 2012 a marzo 2017. *Biociencias*, *13*(1). <https://doi.org/10.18041/2390-0512/bioc..1.2242>
- Eslam, M., Newsome, P. N., Sarin, S. K., Anstee, Q. M., Targher, G., Romero-Gomez, M., ... George, J. (2020). A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of Hepatology*, *73*(1), 202–209. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>

- Eslam, M., Sanyal, A. J., George, J., Sanyal, A., Neuschwander-Tetri, B., Tiribelli, C., ... Younossi, Z. (2020). MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, *158*(7), 1999-2014.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>
- Franchis, R. de. (2015). Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *Journal of Hepatology*, *63*, 743–752. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.05.022>
- Fukui, H., Kawaratani, H., Kaji, K., Takaya, H., & Yoshiji, H. (2018). Management of refractory cirrhotic ascites: challenges and solutions. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*, *Volume 10*, 55–71. <https://doi.org/10.2147/hmer.s136578>
- 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>
- González Alonso, R., González García, M., & Albillos Martínez, A. (2007). Physiopathology of bacterial translocation and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *Gastroenterología y Hepatología*, *30*(2), 78–84. <https://doi.org/10.1157/13099277>
- Haberl, J., Zollner, G., Fickert, P., & Stadlbauer, V. (2018). To salt or not to salt?—That is the question in cirrhosis. *Liver International*, *38*(7), 1148–1159. <https://doi.org/10.1111/liv.13750>
- 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>
- INEC. (2019). Estadísticas De Defunciones Generales En. *Estadísticas De Defunciones Generales En El Ecuador*, 40. Retrieved from [https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion\\_y\\_Demografia/Defunciones\\_Generales\\_2019/Presentacion\\_EDG\\_2019.pdf](https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Defunciones_Generales_2019/Presentacion_EDG_2019.pdf)
- Instituto Nacional de Estadística y Censos. (2020). Retrieved February 6, 2022, from Registro Estadístico de Defunciones Generales website: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web->

inec/Poblacion\_y\_Demografia/Defunciones\_Generales\_2020/2021-06-10\_Principales\_resultados\_EDG\_2020\_final.pdf

- Kamath, P. S., & Shah, V. H. (2022). Perspectiva general de la cirrosis. In *Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas* (Eleventh E).  
<https://doi.org/10.1016/B978-84-9113-949-2/00074-3>
- Kamath, P. S., & Shah, V. H. (2016). Perspectiva General De La Cirrosis. In *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease* (Tenth Edit, Vol. 27).  
<https://doi.org/10.1016/B978-84-9113-211-0/00074-7>
- Koola, J. D., Ho, S. B., Cao, A., Chen, G., Perkins, A. M., Davis, S. E., & Matheny, M. E. (2020). Predicting 30-Day Hospital Readmission Risk in a National Cohort of Patients with Cirrhosis. *Digestive Diseases and Sciences*, 65(4), 1003–1031.  
<https://doi.org/10.1007/s10620-019-05826-w>
- Lo, E. A. G., Wilby, K. J., & Ensom, M. H. H. (2015). Use of Proton Pump Inhibitors in the Management of Gastroesophageal Varices: A Systematic Review. *Annals of Pharmacotherapy*, 49(2), 207–219. <https://doi.org/10.1177/1060028014559244>
- Mandorfer, M., Kozbial, K., Schwabl, P., Freissmuth, C., Schwarzer, R., Stern, R., ... Peck-Radosavljevic, M. (2016). Sustained virologic response to interferon-free therapies ameliorates HCV-induced portal hypertension. *Journal of Hepatology*, 65(4), 692–699.  
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.027>
- Marrero, J. A., Ahn, J., Rajender Reddy, K., & American College of Gastroenterology. (2014). ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *The American Journal of Gastroenterology*, 109(9), 1328–1347.  
<https://doi.org/10.1038/ajg.2014.213>
- Mehta, G., Gustot, T., Mookerjee, R. P., Garcia-Pagan, J. C., Fallon, M. B., Shah, V. H., ... Jalan, R. (2014). Inflammation and portal hypertension - The undiscovered country. *Journal of Hepatology*, 61(1), 155–163. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.03.014>
- Mehta, S. S. (2022). Encefalopatía hepática, síndrome hepatorrenal, síndrome hepatopulmonar y otras complicaciones sistémicas de la enfermedad hepática. In *Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas* (Eleventh E).

<https://doi.org/10.1016/B978-84-9113-949-2/00094-9>

- Merli, M., Berzigotti, A., Zelber-Sagi, S., Dasarathy, S., Montagnese, S., Genton, L., ... Parés, A. (2019). EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *Journal of Hepatology*, 70(1), 172–193. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.06.024>
- Moore, K. P., Wong, F., Gines, P., Bernardi, M., Ochs, A., Salerno, F., ... Arroyo, V. (2003). The management of ascites in cirrhosis: Report on the consensus conference of The International Ascites Club. *Hepatology*, 38(1), 258–266. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50315>
- 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>
- Nalbantoglu, I., & Jain, D. (2019). Cryptogenic cirrhosis: Old and new perspectives in the era of molecular and genomic medicine. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 36(6), 389–394. <https://doi.org/10.1053/j.semmdp.2019.07.003>
- 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>
- Pilamunga, S., & Rodriguez, J. (2021). *Valoración del manejo farmacológico inicial del sangrado digestivo alto en pacientes cirróticos de acuerdo a los hallazgos endoscópicos encontrados en el Hospital “Carlos Andrade Marín” durante los años 2015 – 2019.*
- Poca, M., Concepción, M., Casas, M., Álvarez-Urturi, C., Gordillo, J., Hernández-Gea, V., ... Guarner, C. (2012). Role of Albumin Treatment in Patients With Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 10(3), 309–315. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.11.012>
- Reig, M., Forner, A., Rimola, J., Ferrer-Fàbrega, J., Burrel, M., Garcia-Criado, Á., ... Bruix, J. (2021). BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *Journal of Hepatology*. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018>

- Rose, C. F., Amodio, P., Bajaj, J. S., Dhiman, R. K., Montagnese, S., Taylor-Robinson, S. D., ... Jalan, R. (2020). Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *Journal of Hepatology*, 73(6), 1526–1547. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.07.013>
- Sanchez, P. P., & Sigüenza, E. (2018). *Análisis de las etiologías, complicaciones, mortalidad intrahospitalaria y sobrevida 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 2.*
- Sepanlou, S. G., Safiri, S., Bisignano, C., Ikuta, K. S., Merat, S., Saberifiroozi, M., ... Malekzadeh, R. (2020). The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, 5(3), 245–266. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30349-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30349-8)
- Seraj, S. M., Campbell, E. J., Argyropoulos, S. K., Wegermann, K., Chung, R. T., & Richter, J. M. (2017). Hospital readmissions in decompensated cirrhotics: Factors pointing toward a prevention strategy. *World Journal of Gastroenterology*, 23(37), 6868–6876. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i37.6868>
- Shah, V. H., & Kamath, P. S. (2022). Hipertensión portal y hemorragia varicosa. In *Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas* (Eleventh E). <https://doi.org/10.1016/B978-84-9113-949-2/00092-5>
- Sheka, A. C., Adeyi, O., Thompson, J., Hameed, B., Crawford, P. A., & Ikramuddin, S. (2020). Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(12), 1175–1183. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2298>
- Simonetto, D. A., Gines, P., & Kamath, P. S. (2020). Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 370, m2687. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2687>
- Singal, A. K., Bataller, R., Ahn, J., Kamath, P. S., & Shah, V. H. (2018). ACG clinical guideline: Alcoholic liver disease. *American Journal of Gastroenterology*, 113(2), 175–194. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.469>

- Singh, V., Dhungana, S. P., Singh, B., Vijayverghia, R., Nain, C. K., Sharma, N., ... Gupta, P. K. (2012). Midodrine in patients with cirrhosis and refractory or recurrent ascites: A randomized pilot study. *Journal of Hepatology*, *56*(2), 348–354.  
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.04.027>
- Solà, E., & Ginès, P. (2022). Ascitis y peritonitis bacteriana espontánea. In *Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas* (Eleventh E).  
<https://doi.org/10.1016/B978-84-9113-949-2/00093-7>
- Stundiene, I., Sarnelyte, J., Norkute, A., Aidietiene, S., Liakina, V., Masalaite, L., & Valantinas, J. (2019). Liver cirrhosis and left ventricle diastolic dysfunction: Systematic review. *World Journal of Gastroenterology*, *25*(32), 4779–4795.  
<https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i32.4779>
- Suarez, J. J., & Brugera, M. (2018). *Hepatología 1*. Asociacion Latinoamericana para el Estudio de Hígado ALEH.
- Suarez, J. J., & Brugera, M. (2021). Hepatología 2. In *Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH)*. <https://doi.org/10.1016/j.vacun.2014.09.004>
- Tapper, E. B., Halbert, B., & Mellinger, J. (2016). Rates of and Reasons for Hospital Readmissions in Patients With Cirrhosis: A Multistate Population-based Cohort Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *14*(8), 1181–1188.e2.  
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.04.009>
- Trebicka, J., Fernandez, J., Papp, M., Caraceni, P., Laleman, W., Gambino, C., ... Engelmann, C. (2020). The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. *Journal of Hepatology*, *73*(4), 842–854. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.013>
- 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)
- Turco, L., & Garcia-Tsao, G. (2019). Portal Hypertension: Pathogenesis and Diagnosis. *Clinics in Liver Disease*, *23*(4), 573–587. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2019.07.007>
- Villalba Leiva, E. E. (2018). *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*. Retrieved from <http://repositorio.puce.esu.ec/handle/22000/15238>

Vinueza, G. (2013). *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>

Yoshiji, H., Nagoshi, S., Akahane, T., Asaoka, Y., Ueno, Y., Ogawa, K., ... Koike, K. (2021). Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. *Journal of Gastroenterology*, 56(7), 593–619. <https://doi.org/10.1007/s00535-021-01788-x>

Zanetto, A., & Garcia-Tsao, G. (2019). Management of acute variceal hemorrhage. *F1000Research* 2019, 8, 966.

## ANEXOS

Código	Edad	Sexo	Fecha de ingreso	Fecha de Egreso	Días de Hospitalización	Etiología de Cirrosis	Pronóstico de la enfermedad hepática	Severidad de la enfermedad hepática	Estadio de la cirrosis	Comorbilidades Previas	Motivo de ingreso	Complicaciones asociadas al ingreso	Infección asociada al ingreso	Complicaciones durante la hospitalización	Condición de egreso	Parametros de laboratorios	Costo promedio de hospitalización
WAWR-001																	
WAWR-002																	
WAWR-003																	
WAWR-004																	
WAWR-005																	
WAWR-006																	
WAWR-007																	
WAWR-008																	
WAWR-009																	
WAWR-010																	
WAWR-011																	
WAWR-012																	
WAWR-013																	
WAWR-014																	
WAWR-015																	
WAWR-016																	
WAWR-017																	
WAWR-018																	
WAWR-019																	
WAWR-020																	
WAWR-021																	

Anexo 1. Instrumento de recolección de datos



Ministerio de Salud Pública  
Hospital de Especialidades Eugenio Espejo

## CARTA DE AVAL INSTITUCIONAL

Quito, 20 de octubre de 2021

### A QUIEN CORRESPONDA

De mi consideración:

Yo, Dr. Fernando Naranjo en calidad de Director Asistencial del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, manifiesto que conozco y estoy de acuerdo con la propuesta del protocolo de investigación titulado: **"ANÁLISIS DE LAS COMPLICACIONES QUE MOTIVAN EL INGRESO, REINGRESO Y LA MORTALIDAD EN PACIENTES CIRRÓTICOS DESCOMPENSADOS HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA , DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES EUGENIO ESPEJO, DURANTE EL PERIODO DE ENERO 2020 A DICIEMBRE 2021"** cuya investigadora es Walkenys Abigail Waldroph Rivero.

Certifico también que se han establecido acuerdos con el investigador para garantizar la confidencialidad de los datos de los individuos, en relación con los registros médicos o fuentes de información a los que se autorice su acceso.

Atentamente,

  
**DR. FERNANDO NARANJO**  
 DIRECTOR ASISTENCIAL  
 HOSPITAL DE ESPECIALIDADES EUGENIO ESPEJO

Revisado :  <b>Dr. Jorge Vélez</b> Responsable de Investigación	Aprobado por:  <b>Dra. Viviana Salazar</b> Responsable de Docencia e Investigación
---	--



Ministerio de Salud Pública  
Hospital de Especialidades Eugenio Espejo

## SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN

### CARTA DE INTENCIÓN

La Subdirección de Docencia e Investigación ha recibido la propuesta de investigación titulada: "ANÁLISIS DE LAS COMPLICACIONES QUE MOTIVAN EL INGRESO, REINGRESO Y LA MORTALIDAD EN PACIENTES CIRRÓTICOS DESCOMPENSADOS HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA , DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES EUGENIO ESPEJO, DURANTE EL PERIODO DE ENERO 2020 A DICIEMBRE 2021" cuya investigadora es Walkenys Abigail Waldroph Rivero.

Una vez revisado el resumen de la propuesta de investigación presentada por los investigadores, se emite esta carta de intención considerando que es factible la realización de la misma al interno de esta Casa de Salud. Sin embargo, la ejecución del proyecto de investigación está supeditada al cumplimiento de los procesos establecidos por la Institución de Educación Superior a la que pertenece y el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo.

Esta carta no reemplaza en ningún momento la Carta de Aval Institucional emitida por la máxima autoridad de esta Institución, la misma que constituye el único documento de autorización para la ejecución de proyectos de investigación al interno del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo.

Atentamente,

*Dra. Viviana Salazar*

Responsable de Docencia e Investigación

**SUBCOMITÉ DE BIOÉTICA**

**Quito, 09 de diciembre de 2021**

**SB-CEISH-POS-920**

**Doctora**

**WALKENYS ABIGAIL WALDROPH RIVERO**

**Estudiante del Posgrado de Gastroenterología y Endoscopia de la Facultad de Medicina de la PUCE**

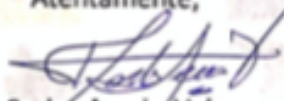
**Presente. -**

De nuestra consideración:

Por medio de la presente, el Subcomité de Bioética de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, resuelve **Aprobar** el proyecto titulado: **"ANÁLISIS DE LAS COMPLICACIONES QUE MOTIVAN EL INGRESO, REINGRESO Y LA MORTALIDAD EN PACIENTES CIRRÓTICOS DESCOMPENSADOS HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA, DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES EUGENIO ESPEJO, DURANTE EL PERIODO DE ENERO 2020 A DICIEMBRE 2021"**.

Por disposición del Consejo de Facultad, usted tiene a partir de esta fecha (09 de diciembre de 2021) 8 semanas (03 de febrero de 2022) para presentar borradores de la disertación en la Secretaría de la Facultad de Medicina.

Atentamente,



**Dr. Carlos Acurio Velasco**  
Subcomité de Bioética  
Facultad de Medicina PUCE