



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
Instituto Mexicano del Seguro Social
Dirección de Educación e Investigación en Salud
UMAE Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional "La Raza"

**"ASCITIS, ENCEFALOPATIA Ó HEMORRAGIA DIGESTIVA
DURANTE EL PRIMER EPISODIO DE DESCOMPENSACIÓN
COMO FACTOR DE RIESGO PRONÓSTICO DE
MORTALIDAD EN EL PACIENTE CIRRÓTICO. ESTUDIO
TRANSVERSAL, OBSERVACIONAL Y RETROSPECTIVO DE
ENERO 2007 A DICIEMBRE 2011"**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGIA

PRESENTA
DR. JESUS ANTONIO ESPINOSA HERNANDEZ.

ASESOR DE TESIS
DR. MAURICIO CASTILLO BARRADAS



MÉXICO D. F.

2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE AUTORIZACION

Dr. Jesús Arenas Osuna.
Jefe de División de Educación en Salud

Dr. Francisco López Fuerte.
Titular del Curso de Gastroenterología

Dr. Mauricio Castillo Barradas.
Asesor de Tesis
Médico Adscrito al Servicio de Gastroenterología.

No. Registro Definitivo de Protocolo: 2012-3501-65

AGRADECIMIENTOS

Se que con esto el camino aún no termina, de hecho, apenas inicia, pero quiero hacer una pausa y decir que:

Te doy gracias a ti, dios mío, por darme todo lo que tengo, en especial, la oportunidad de culminar este pasaje, por permitirme ver hasta el momento un nuevo día y por recordarme con cada evento de mi vida que estas ahí, conmigo.

A ustedes, Yolanda y Emerith, mis padres, quienes con lágrimas y esfuerzo me iniciaron en el camino de la vida, de la medicina, me impulsaron en todo momento, disfrutando mis logros y alegrías, también llorando mis fracasos, dándome su mano fuerte cuando me sentí caído y sin ánimos de continuar; los amo y los amaré siempre.

A mis hermanos, Miguel y Paola por su apoyo incondicional y a mis pequeños amores, Diana y Katia, la luz de mi hogar, siempre los llevo en mi corazón.

No puedo pasarte por alto Alejandra, desde que te conocí siempre estuviste ahí, viste mis virtudes pero también mis defectos y con tu tenacidad obsesiva me enseñaste a ser mejor médico y también mejor persona, con todo mi cariño te externo mi admiración y agradecimiento.

Gracias a mis maestros, Dr. Mauricio Castillo, Dr. Roberto Aguilar, Dr. Carlos del real, Dr. Francisco López, Dra. Rocío Vargas, Dra. Guadalupe Rizo, Dr. Carlos Mondragón por sus valiosas enseñanzas de vida y en el campo de la Gastroenterología, lo que soy como médico se lo debo a ustedes.

A mis amigos de la residencia pero a su vez, también tutores de la especialidad, les agradezco haberme permitido conocerlos.

Gracias HECMN "La Raza", por abrirme tus puertas, te considero mi hogar y diré siempre con orgullo que soy un médico egresado de tus entrañas.

JESUS ESPINOSA

INDICE



TEMA	PAG.
Resumen Español.....	4
Resumen Inglés.....	5
Antecedentes.....	6
Material y métodos.....	13
Análisis estadístico.....	14
Resultados.....	15
Discusión.....	20
Conclusiones.....	23
Bibliografía.....	24
Anexos.....	27

.....

RESUMEN

Título: Ascitis, encefalopatía ó hemorragia digestiva durante el primer episodio de descompensación como factor de riesgo pronóstico de mortalidad en el paciente cirrótico. Estudio transversal, observacional y retrospectivo de Enero 2007 a Diciembre 2011.

Material y Metodos: Estudio transversal, analítico, observacional, retrospectivo y comparativo, realizado en el servicio de Gastroenterología, UMAE “Dr. Antonio Fraga Mouret”. Incluyó pacientes con cirrosis hepática entre Enero 2007 a Diciembre 2011. Documentamos la primera manifestación de descompensación plasmada en el expediente, la información relacionada con mortalidad a 5 años de seguimiento y la asociación de riesgo ajustada a variables de influencia potencial. Análisis Estadístico: Medias \pm derivación estandar, curvas Kaplan-Meier, análisis multivariado; $p < 0.05$ fue significativa.

Resultados: Se estudió a 112 pacientes, 41 hombres y 71 mujeres, media de edad 53.04 ± 13.39 años. Dos tercios de los pacientes sobrevivieron y un tercio falleció después de 5 años posteriores al primer evento de descompensación de cirrosis hepática. Solo la HADA tuvo significancia independiente para mortalidad, razón de momios (RM)=0.37, Intervalo de Confianza 95% (IC 95%)=0.15-0.90, $p=0.02$; a diferencia de ascitis, RM=2.13, IC95%=0.82-5.51, $p=0.11$ y EH, RM=2.56, IC95%=0.80-8.15, $p=0.10$. Se validó con un grupo sin descompensación (RM=0.19, IC 95%=0.04-0.89, $p=0.02$). La severidad calculada por Child-Pugh, MELD y MELD-Na parece modificar el efecto predictivo de mortalidad de la primera descompensación.

Conclusiones: La HADA como primera manifestación de descompensación de cirrosis hepática es un factor independiente de menor mortalidad a 5 años.

Palabras clave: Ascitis, hemorragia de aparato digestivo alto y encefalopatía hepática.

ABSTRAC

Title: Ascites, encephalopathy or gastrointestinal bleeding during the first episode of decompensation as prognostic risk factor for mortality in patients cirrhotic. Transversal, observational and retrospective of January 2007 to December 2011.

MATERIAL AND METHODS: Transversal, analytical, observational, retrospective and comparative study, performed at the Gastroenterology service, UMAE "Dr Antonio Fraga Mouret". Included patients with liver cirrhosis between January 2007 to December 2011. We document the first manifestation of imbalance reflected in the record, information related to mortality at 5 years limited follow up and risk-adjusted association of potential influence variables. Statistical Analysis: Means \pm standard deviation, Kaplan-Meier curves, multivariate analysis; $p < 0.05$ was significant.

RESULTS: The study included 112 patients, 41 men and 71 women, mean age 53.04 ± 13.39 years. Two thirds of the patients survived and one third died after 5 years following the first event of decompensated liver cirrhosis. Only had the HADA independent significance for mortality, odds ratio (OR)=0.37, 95% confidence interval (95%)=0.15 to 0.90, $p=0.02$; unlike ascites, OR=2.13, IC 95%=0.82-5.51, $p=0.11$ and EH, OR=2.56, IC 95%=0.80-8.15, $p=0.10$. Was validated with a group without decompensation (OR=0.19, IC 95%=0.04 to 0.89, $p=0.02$). The severity calculated by Child-Pugh, MELD and MELD-Na appears to modify the predictive effect of death of the first decompensation.

Conclusions: The HADA as the first manifestation of decompensated liver cirrhosis is an independent predictor of lower mortality at 5 years.

Keywords: Ascites, high digestive bleeding, and hepatic encephalopathy.

ANTECEDENTES

El término “insuficiencia hepática” denota un fracaso en las funciones del hígado, en individuos con o sin daño hepático previo, e involucra un amplio espectro de alteraciones clínicas, bioquímicas y neurofisiológicas.

El sustento fisiopatológico incluye alteración en las funciones de síntesis, regulación y desintoxicación que normalmente realiza el hígado. Para su estudio, es posible clasificar la insuficiencia hepática en: 1) aguda, 2) crónica y 3) crónica agudizada (“acute on chronic”) (1,2). La insuficiencia hepática crónica refleja la progresión de una hepatopatía preexistente, que generalmente conduce a la fibrosis progresiva y cirrosis hepática (40% a diez años). Clínicamente se reconoce una forma compensada y otra descompensada, de acuerdo a la clasificación de Baveno (7); y cuando el paciente desarrolla un primer episodio de descompensación su expectativa de vida se reduce marcadamente.

TIPOS DE DESCOMPENSACIÓN DE LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA CRÓNICA

Generalmente, la presentación clínica de los episodios de descompensación son en forma de: 1) ascitis, 2) hemorragia de aparato digestivo alto (HADA) y/o 3) encefalopatía hepática (EH) (2).

1) Ascitis. Es la acumulación patológica de líquido en la cavidad peritoneal, y en 77% de los casos existe una cirrosis hepática subyacente. Por otro lado, 60% de los pacientes cirróticos presentan ascitis, de los cuales 50% fallecerá a los 3 años. Esta descompensación es lecho de la peritonitis bacteriana espontánea, una complicación infecciosa frecuente en pacientes hepatópatas (12%); de ahí la importancia de su identificación y manejo oportunos. El diagnóstico se hace por evaluación clínica (grado de evidencia y recomendación II) y por ultrasonografía (grado de evidencia y recomendación I). Su tratamiento involucra modificaciones en la dieta, uso de diuréticos de asa

y ahorradores de potasio. En casos de ascitis intratables o refractarias el tratamiento consiste en paracentesis seriadas, cirugía de derivación porto sistémica (TIPS, Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt, por sus siglas en inglés), derivación porto-cava ó trasplante hepático. (2,8,9).

2) HADA. La fisiopatología de la hipertensión portal (HP) se fundamenta en la ley de Ohm (el gradiente de presión es igual al flujo multiplicado por la resistencia). El flujo sanguíneo retrógrado a la vena porta, esplácnica y resto de colaterales produce dilataciones submucosas (várices) principalmente a nivel de las uniones escamo cilíndricas del tracto digestivo (una de ellas es la unión esófago-gástrica). Este mecanismo es responsable de las várices esofágicas observables en 50 a 60% de los pacientes cirróticos, y que aumentan el riesgo de hemorragia digestiva alta. Después del primer episodio de sangrado variceal el riesgo de mortalidad se eleva hasta 50% en las siguientes 6 semanas. El diagnóstico y tratamiento se basan en el estudio endoscópico (2,10,11).

3) EH. Se define como la presencia de manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes con enfermedad hepática aguda o crónica, caracterizadas por alteraciones cognitivas, motoras finas, intelectuales y emocionales de diversa gravedad. Los factores desencadenantes son variados, como la peritonitis bacteriana espontánea, el uso de diuréticos o la HADA. El tratamiento es de acuerdo al grado de EH (clasificación de West Haven) e involucra desde la dieta hasta el trasplante hepático (2,12).

IMPACTO CLÍNICO DEL TIPO DE DESCOMPENSACIÓN

Se ha documentado que la descompensación de la cirrosis hepática aumenta el riesgo de mortalidad. De hecho, los estudios sugieren que la primera manifestación de descompensación (ascitis, HADA ó EH) proporciona un riesgo considerablemente distinto para el pronóstico de mortalidad.

En 2003, Pressione F. et al., evaluó prospectivamente a 122 pacientes con ingesta excesiva de alcohol y cirrosis, mediante un seguimiento de al menos 5

años ó hasta su muerte. La sobrevida general fue de 43% (clase Child-Pugh A: 65%, B: 50%, C:25%) Las variables asociadas a mortalidad de manera independiente fueron la edad, la calificación de Child-Pugh, la HADA y la infección concomitante por VHC y VHB (13).

Lee S. et al., evaluó retrospectivamente a 97 pacientes con HADA sin evidencia de infección. En su estudio, la mortalidad a dos semanas posteriores al evento agudo fue de 10.3%, y variables como infección subsecuente y re-sangrado correlacionaron con una mortalidad más elevada. Otros parámetros como edad, sexo, etiología y severidad de la cirrosis y hemorragia no influyeron significativamente en la mortalidad (14).

La ascitis también se ha considerado un factor de riesgo mayor para mortalidad. Tal como lo describe Heuman D., et al., en su estudio de 597 pacientes en protocolo de transplante hepático, con MELD promedio de 21 puntos. Tanto la ascitis persistente como el sodio sérico <135 meq/l fueron predictores independientes de mortalidad temprana, particularmente en pacientes con MELD < 21 puntos (15).

La encefalopatía hepática como evento descompensador primario también ha adquirido relevancia en los últimos años. En 2007, Benhaddouch Z., et al., estudió a 180 pacientes de la terapia intensiva con evaluación inicial de APACHE-II de 16.5 ± 5.3 y puntuación de Child-Pugh 9.1 ± 1.9 . Hasta 18% de la población cursó con EH, cuyos factores desencadenantes fueron: infecciosos 65.6%, HADA 32.2%, fármacos 5% y metabólicos 5%. El estudio mostró modificaciones en la mortalidad de pacientes con EH, con incremento del riesgo cuando se asociaba a HADA, leucocitosis y apoyo mecánico ventilatorio (16).

En relación al riesgo comparativo, Jepsen P. et al., evaluó a 466 pacientes con cirrosis hepática alcohólica descompensada ya sea por ascitis (55%), HADA (6%), ascitis y HADA (4%) o EH (11%). La mortalidad a un año fue de 29%, 20%, 49% y 64% respectivamente; mientras que la incidencia de

complicaciones al mismo tiempo de evaluación fue de 12% para ascitis, 6% para HADA y 4% para EH. Este estudio sugirió que la presencia descompensación cirrótica durante la evaluación inicial es capaz de predecir mortalidad, pero no predice desarrollo de complicaciones subsecuentes (17).

MODELOS PRONÓSTICOS Y SISTEMAS DE PUNTUACIÓN

El trasplante hepático se plantea como el manejo de elección para los pacientes con insuficiencia hepática crónica descompensada, aunque no está exento de complicaciones y su realización poco frecuente limita su eficacia. Si se desea mejorar la calidad de vida de los pacientes que no reciben aún trasplante, es necesario evaluar adecuadamente la gravedad y pronóstico personalizado; así como explorar distintas opciones profilácticas (18, 19).

El uso de modelos pronósticos y sistemas de puntuación son esenciales para la evaluación y manejo individual de las terapéuticas disponibles. Dentro de estos sistemas de calificación se encuentran:

Escala de Child-Pugh. Esta escala asigna puntaje a diferentes variables que reflejan la función hepática, como se muestra a continuación:

* Bilirrubina sérica total:

menos de 2mg/dl	= 1 punto
2-3mg/dl	= 2 puntos
más de 3 mg/dl	= 3 puntos

* Albúmina sérica:

más de 3.5 mg/dl	= 1 punto
3.5-2.8 mg/dl	= 2 puntos
menos de 2.8mg/dl	= 3 puntos

*** Prolongación del TP (INR):**

menos de 4 seg.(<1.7) = 1 punto
4-6 seg.($1.7-2.3$) = 2 puntos
más de 6 seg. (> 2.3) = 3 puntos

*** Ascitis:**

ausente clínicamente = 1 punto
controlada con tx.médico = 2 puntos
severa o refractaria = 3puntos

*** Encefalopatía:**

sin encefalopatía = 1 punto
encefalopatía G I-II = 2 puntos
encefalopatía G III-IV = 3 puntos

Se categoriza como clase A, si la suma da un total de 5 a 6 puntos; clase B, si es de 7 a 9 puntos; y clase C, si la suma es de 10 a 15 puntos. La mortalidad a 3 meses para la clase A es 4%; B, 14% y C, 51%. Las cinco variables tienen el mismo valor relativo; sin embargo, no se toma en cuenta la creatinina sérica, la etiología de la cirrosis o su velocidad de progresión, que han mostrado tener impacto pronóstico.

Además de valorar la insuficiencia hepática, la calificación de Child-Pugh también es útil como marcador de ascitis, ruptura de várices esofágicas, cirrosis alcohólica, cirrosis relacionada a virus de hepatitis C, cirrosis biliar primaria y síndrome de Budd-Chiari (20). Por otro lado, los complementos agregados a esta escala han mejorado su utilidad. En 2009, Samiullah S., clasificó a 222 pacientes con cirrosis descompensada usando la escala de Child-Pugh, pero añadió la variable creatinina, otorgando 0, 2 y 4 puntos a

cifras de creatinina <1.3 mg/dL, 1.3-1.8 mg/dL y >1.8mg/dL, respectivamente. El número de pacientes en clase A, B y C fueron 9, 82 y 131, respectivamente al aplicar la escala original de Child-Pugh; y se modificó a 7, 28 y 187 pacientes para las mismas clases cuando se utilizó la escala de Child-Pugh-creatinina. Además, esta escala modificada demostró predecir mejor EH y mortalidad ($p=0.03$ y 0.001) que la escala convencional ($p=0.42$ y 0.004), particularmente en pacientes con clase Child-Pugh B (21).

Escala de MELD se diseñó para evaluar el pronóstico de pacientes cirróticos sometidos a TIPS. Utiliza tres variables con impacto independiente en la vida del paciente con cirrosis hepática (bilirrubina total, creatinina e INR). Su cálculo ofrece un rango variable desde 6 a 40 puntos, y cabe destacar que las cifras por debajo de la unidad tanto de la creatinina como de la bilirrubina sérica se redondean a uno al aplicar la escala. La fórmula es $MELD = 3.8 * \log_e(\text{bilirrubina sérica, mg/dl}) + 11.2 * \log_e(\text{INR}) + 9.6 * \log_e(\text{creatinina sérica, mg/dl})$ (18). Algunas diferencias metodológicas para obtener el valor de la variable, sobre todo en la determinación del INR, puede modificar la puntuación de la escala hasta en 20%; así también la variación en la creatinina, por causas metodológicas ó características clínicas de cada paciente, puede influir en el cálculo de la escala. La calificación de MELD se considera un marcador confiable de sobrevida a 1 y 5 años para de un amplio espectro de enfermedades hepáticas, incluyendo cirrosis por alcohol y hepatitis alcohólica aguda; además, es un buen marcador pronóstico de mortalidad para HADA variceal, peritonitis bacteriana espontánea y síndrome hepatorenal.

MELD-Na. El sodio (Na) sérico se considera un marcador indirecto de la hipertensión portal. Dentro del rango de 120 a 135 meq/L de Na sérico, cada disminución de 1 meq/L corresponde a un decremento de 12% en la probabilidad de sobrevida a 3 meses, por lo que se ha incluido el termino MELD-Na que no es más que la inclusión del Na sérico en la escala de MELD convencional. Su uso se limita en aquellas situaciones donde la variación de electrolitos es independiente de la enfermedad hepática, como el uso de diuréticos, líquidos hipotónicos o terlipresina.

En 2012, Zhang J., et al., analizó pacientes con cirrosis descompensada e hiponatremia, evaluados mediante las escalas de MELD y MELD-Na. Los 467 pacientes incluidos se integraron en tres grupos: $\text{Na} < 125 \text{ mmol/L}$, 125 a 135 mmol/L y $> 135 \text{ mmol/L}$. La mortalidad fue significativamente más elevada en los grupos con Na más bajo ($p=0.0001$), y la frecuencia de hiponatremia correspondió con la severidad de la insuficiencia hepática. La presencia de hiponatremia también se asoció a una mayor frecuencia de EH, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea y síndrome hepatorenal. Las escalas de MELD y MELD-Na mostraron capacidad similar para predecir mortalidad a 3 meses; aunque a 6 y 12 meses MELD-Na fue mejor predictor. ($p=0.003\%$) (22). En algunos estudios MELD-Na es superior a MELD convencional para predecir mortalidad a 3 meses y 1 año (23), pero se requiere de más estudios para una validación adecuada (24,25).

Las escalas de Child-Pugh, MELD y MELD-Na confirman que la morbilidad y mortalidad aumentan con la severidad de la enfermedad hepática. Recientemente, ha cobrado importancia la identificación del primer episodio de descompensación en un cirrótico, dada su aparente relación estrecha y específica con la mortalidad a corto y largo plazo (26). En el presente estudio se explora el valor que tiene el primer episodio de descompensación en la predicción de mortalidad en el paciente con insuficiencia hepática crónica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Transversal, analítico, observacional, retrospectivo y comparativo.

Muestra: Pacientes adultos, cirróticos, captados en el servicio de Gastroenterología UMAE “La Raza”, seleccionados por método no probabilístico del registro de pacientes con cirrosis hepática de Enero 2007 a Diciembre 2011.

La información se extrajo del expediente clínico de los pacientes. Se documentó la primera manifestación de descompensación de cirrosis, que permitió dividir la muestra en tres grupos (VARIABLE INDEPENDIENTE): a) ascitis; b) EH y c) HADA; en función del tipo de descompensación inicial. En caso de descompensaciones mixtas, solo se consideró la de presentación más temprana, es decir la que se identificó en primer lugar. También se estimó la severidad de cada evento mediante el cálculo de escalas de sobrevida (Child-Pugh, MELD y MELD-Na). Posteriormente, se registró información relacionada con la defunción con seguimiento a 5 años (VARIABLE DEPENDIENTE), y finalmente se asoció las características del evento inicial de descompensación con la mortalidad a 5 años. Esta asociación también se ajustó por variables de influencia potencial, como la edad, sexo, etiología de cirrosis y co-morbilidades. Los factores predictores más asociados se ponderaron de acuerdo a su riesgo de asociación.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

1. Pacientes mayores de 18 años, ambos sexos, mexicanos, derechohabientes al IMSS atendidos por el servicio de Gastroenterología entre los años 2007-2011.

2. Diagnóstico de lesión hepática crónica y/o cirrosis, evaluada por criterios bioquímicos o histopatológicos, independientemente de su etiología.
3. Contar con expediente clínico completo.

Criterios de exclusión

1. Ascitis, encefalopatía o hemorragia de etiología no hepática.
2. Muerte debida a causa muy independiente al daño hepático o sus consecuencias multiorgánicas.

Criterios de eliminación

1. Información incompleta o inadecuada para el análisis.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En el análisis poblacional inicial, las variables cuantitativas demográficas se presentarán como medias \pm derivación estándar. Las variables cualitativas se expresarán como proporciones. Se analizarán mediante diferencia de promedios y frecuencias.

La asociación de los factores predictores con la mortalidad se estimará mediante análisis de riesgo, por razón de momios. Para evaluar la influencia de variables potencialmente confusoras o de interacción (edad, sexo, etiología de la cirrosis, co-morbilidades), dicha asociación se ajustará mediante regresión logística multivariable. Los factores predictores más asociados se ponderaron de acuerdo a la magnitud de riesgo de asociación.

Adicionalmente, se realizó análisis de sobrevida en grupos clasificados en base al tipo y severidad de cada variable predictora, mediante curvas de Kaplan-Meier. Se consideró diferencia estadísticamente significativa si $p < 0.05$. Para el análisis estadístico se usará el programa SPSS versión 20.

RESULTADOS

Después de revisar la información de los expedientes clínicos se incluyó a 112 pacientes en total, 41 hombres y 71 mujeres, con media de edad de 53.04 ± 13.39 años, que cumplieron con los criterios de selección y cuyas características poblacionales se muestran en el cuadro 1. Se muestra dos grupos de comparación: pacientes vivos (66.9%) y fallecidos (33.1%) a 5 años posteriores al primer evento de descompensación de cirrosis hepática. Estos grupos presentaron diferencia estadísticamente significativa en los niveles séricos de albúmina, bilirrubina, el porcentaje de casos no descompensados y las calificaciones de severidad, de acuerdo a las escalas de Child-Pugh, MELD y MELD-Na.

Cuadro 1. Análisis Poblacional			
VARIABLE	Vivos a 5 años n=75	Fallecidos a 5 años n=37	p
Sexo (♂ / ♀)	28 / 47	13 / 24	0.82
Edad (años)	53.00 ± 1.51	53.14 ± 2.33	0.96
Índice de masa corporal (kg/m ²)	26.74 ± 0.59	26.30 ± 0.62	0.6
Diabetes mellitus (si / no)	19 / 56	11 / 26	0.62
Hipertensión arterial (si / no)	17 / 58	13 / 24	0.16
Etiología de la cirrosis hepática			
• viral - VHC, VHB (si / no)	33 / 42	13 / 24	0.37
• alcohol (si / no)	5 / 70	4 / 33	0.47
• cirrosis biliar primaria (si / no)	9 / 66	4 / 33	1.00
• combinado* (si / no)	8 / 67	3 / 34	0.75
• criptogénica (si / no)	10 / 65	6 / 31	0.68
• hepatitis autoinmune (si / no)	6 / 69	7 / 30	0.11
• otras** (si / no)	4 / 71	0 / 37	0.29
Sodio sérico (mEq/L)	139.9 ± 0.46	138.6 ± 0.97	0.18
Albumina sérica (g/dL)	3.70 ± 0.67	3.22 ± 0.55	0.0002
Bilirrubina (mg/dL)	1.48 ± 2.20	4.85 ± 7.12	0.0003
Creatinina sérica (mg/dL)	0.87 ± 0.45	0.95 ± 1.03	0.61
INR (%)	1.33 ± 0.64	1.49 ± 0.47	0.17
Descompensación inicial			
• ascitis (si / no)	12 / 63	11 / 26	0.09
• HADA (si / no)	40 / 35	16 / 21	0.31
• EH (si / no)	6 / 69	8 / 29	0.06
• ninguna (si / no)	17 / 58	2 / 35	0.03
Calificación de Child-Pugh	6.41 ± 1.58	8.08 ± 1.51	0.0001
MELD	10.15 ± 5.48	17.43 ± 15.64	0.0004
MELD-Na	11.01 ± 6.05	16.43 ± 7.18	0.0001

Resultados expresados como media ± desviación estándar

* combinado = hepatitis autoinmune + hepatitis viral, cirrosis biliar primaria + hepatitis viral, etc.

** otras: cavernomatosis portal, trombosis portal, síndrome de Caroli.

HADA, hemorragia de tubo digestivo alto; EH, encefalopatía hepática.

Se realizó t student y χ^2 con corrección de Pearson, de acuerdo a cada variable.

p = significancia estadística, a dos colas.

En acuerdo con los objetivos específicos se evaluó el efecto de la primera descompensación de cirrosis hepática (variable predictora) en la mortalidad a 5 años, mediante el cálculo de la razón de momios (RM). Los resultados sin ajuste por otras variables se muestran en la figura 1: para ascitis, RM=2.13 y el Intervalo de Confianza al 95% (IC95%) de 0.82-5.51, $p=0.11$; HADA, RM=0.37, IC95%=0.15-0.90, $p=0.02$; y EH, RM=2.56, IC95%=0.80-8.15, $p=0.10$. Para validación del método se muestra un grupo sin descompensación RM=0.19, IC95%=0.04-0.89, $p=0.02$.

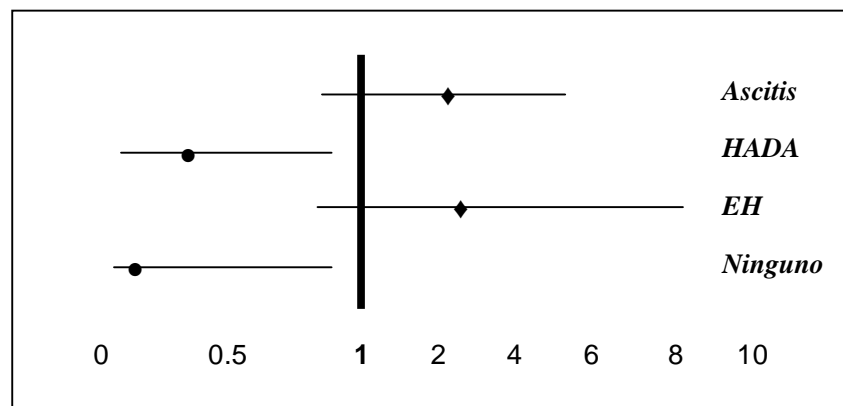


Figura 1.- Efecto del primer evento de descompensación de cirrosis con la mortalidad. Se muestra la asociación (RM e IC95%) de cada evento de descompensación inicial con la mortalidad a 5 años. Se muestra un grupo sin descompensación para validación del cálculo. La RM de cada evento se estimó sin considerar los casos que no presentaron descompensación.

En el cuadro 2 se muestra el ajuste por las variables de influencia potencial como edad, sexo, etiología de la cirrosis o co-morbilidades, obtenido mediante análisis de regresión logística. Nótese que las variables más predictoras fueron ponderadas de acuerdo a la magnitud de asociación independiente post-ajuste, y se resaltaron en negritas y fondo gris.

CUADRO 2. Análisis de asociación con ajuste de variables

Variable	Exp B, IC95% (p) Ajuste por edad	Exp B, IC95% (p) Ajuste por sexo	Exp B, IC95% (p) Ajuste por etiología	Exp B, IC95% (p) Ajuste por DM	Exp B, IC95% (p) Ajuste por HAS
Ninguno	0.18 , 0.04-0.86 (0.03)	0.19 , 0.04-0.89 (0.03)	0.20 , 0.04-0.95 (0.04)	0.19 , 0.04-0.90 (0.03)	0.20 , 0.04-0.92 (0.03)
HADA	0.38 , 0.15-0.90 (0.03)	0.36 , 0.15-0.87 (0.02)	0.38 , 0.16-0.92 (0.03)	0.37 , 0.15-0.89 (0.02)	0.39 , 0.16-0.93 (0.03)
EH	2.58 , 0.89-8.29 (0.10)	2.67 , 0.83-8.29 (0.09)	2.48 , 0.77-7.95 (0.12)	2.58 , 0.81-8.25 (0.10)	2.46 , 0.76-7.95 (0.13)
Ascitis	1.74 , 0.66-4.55 (0.25)	1.78 , 0.68-4.67 (0.23)	1.76 , 0.67-4.61 (0.24)	1.76 , 0.67-4.57 (0.24)	1.74 , 0.66-4.58 (0.26)

Valores de corte: edad=60 años; sexo=masculino; etiología=viral; DM, diabetes mellitus=presente y HAS, hipertensión arterial sistémica=presente

Finalmente, se realizó un análisis de mortalidad a 5 años de los diferentes subgrupos, clasificados por el tipo y severidad de las variables predictoras, mediante curvas de Kaplan-Meier.

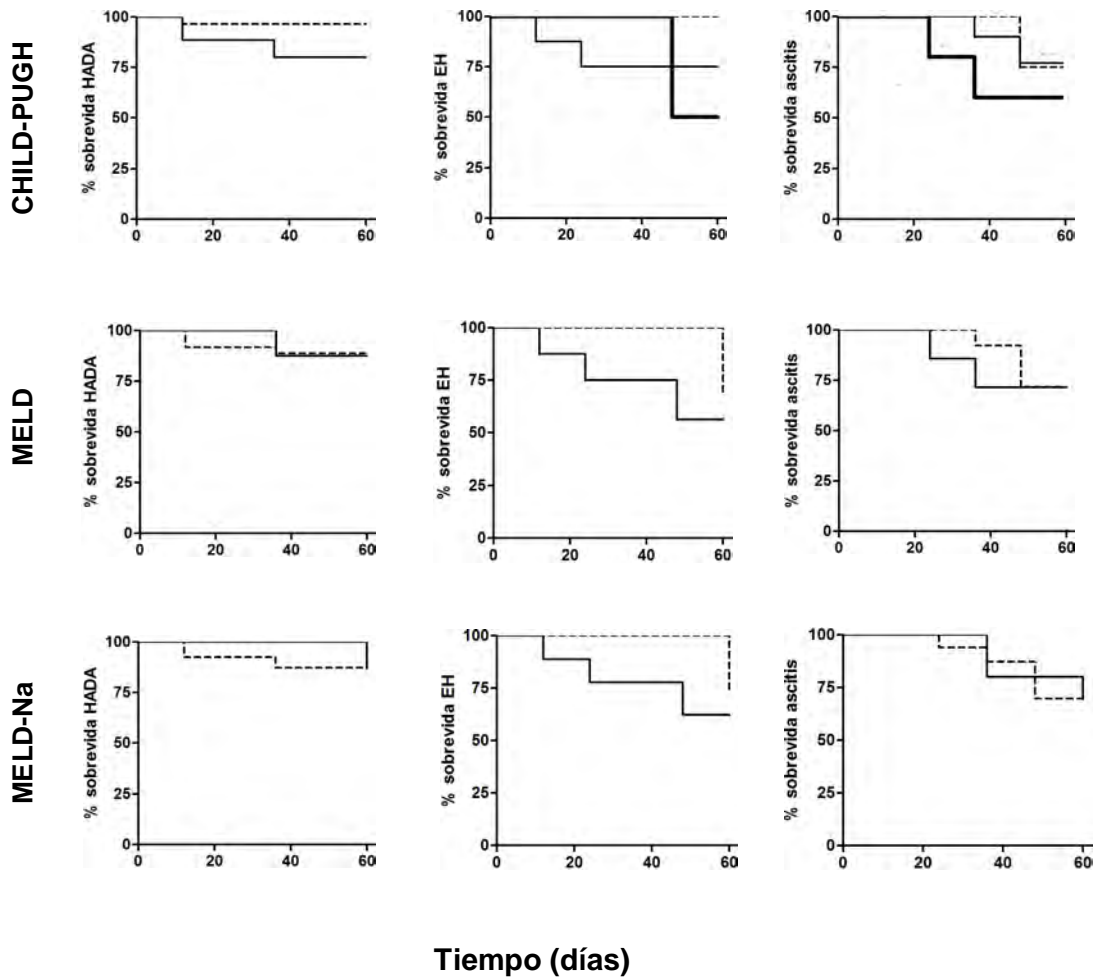


Figura 2. Análisis de mortalidad de acuerdo al tipo y severidad de la descompensación inicial. Se muestra el porcentaje de pacientes que fallecieron después de 5 años del evento de descompensación cirrótica, determinado a través de análisis de Kaplan-Meier. Los valores de corte para MELD 15 puntos, MELD-Na 20 puntos. La severidad clínica se clasificó en base a las escalas de Child-Pugh A, MELD < 15 ó MELD-Na < 20 (---); Child-Pugh B, MELD > 15 puntos ó MELD-Na > 20 (—); Child C (—).

DISCUSIÓN

La descompensación cirrótica refleja la disfunción de los mecanismos adaptativos en el paciente con daño hepático crónico. En base a ello se ha sugerido que el primer evento de descompensación puede ser un factor predictor de mortalidad. En estudios similares se han identificado que eventos como HADA y ascitis tienen impacto en el pronóstico de mortalidad (13, 27, 28).

La ascitis también se ha considerado un factor de riesgo mayor de mortalidad, así lo describe Heuman D., et al., quien estudió a 597 pacientes en protocolo de trasplante hepático, la media inicial de MELD fué de 21 que junto con ascitis persistente y sodio sérico (Na sérico) (<135 meq/L) fueron predictores independientes de mortalidad temprana. Pacientes con MELD < 21 solo el Na sérico bajo y la ascitis persistente fueron los predictores, para MELD > 21 solamente esta escala fué el único predictor (15). En los últimos años, la relevancia de la EH como evento descompensador primario también ha adquirido su importancia, así lo hace notar Benhaddouch Z., et al., en el 2007 estudió a 180 pacientes de terapia intensiva (UCIA), obteniendo un APACHE II al ingreso de 16.5 ± 5.3 , CP 9.1 ± 1.9 , con EH el 18% cuya causa principal fué la infecciosa con 65.6%, HADA 32.2%, fármacos 5% y metabólica 5%, concluyendo que la mortalidad en pacientes con EH fué alta (16). En nuestro estudio se confirma a la ascitis y la encefalopatía hepática como dos eventos con significancia estadística asociados a mayor mortalidad de nuestros pacientes cirróticos, sin embargo es la ascitis la que encabeza mayor predisposición a su fallecimiento. Esto es discrepante a lo publicado por Jepsen P., et al., quien en 466 pacientes concluyó que a un año la mortalidad de pacientes cirróticos con encefalopatía hepática como evento inicial de descompensación presentaban mayor mortalidad que el resto de descompensaciones iniciales (17). Como otras diferencias asociadas a nuestro estudio en comparación con lo reportado por Jepsen P., que podrían influenciar nuestros resultados es que nuestra principal etiología de cirrosis no fue la

alcohólica sino VHC y que nuestro seguimiento no fue a un año sino a cinco. Sin embargo en el análisis de asociación con ajuste de otras variables la edad, sexo, etiología de la cirrosis, DM y HAS solo fueron estadísticamente significativas en relación a HADA y no a EH ni ascitis.

Por otro lado, cabe mencionar que Lee S. et al., evaluó retrospectivamente a 97 pacientes con HADA sin evidencia de infección. Reportó una incidencia de mortalidad después del cese de la hemorragia de 10.3% a las dos semanas del evento agudo. La incidencia de infección y resangrado correlacionó con una mortalidad elevada; mientras que parámetros como edad, sexo, etiología de la cirrosis, severidad de la cirrosis y de la hemorragia no fueron significativos para la mortalidad (14). El presente estudio analizó 3 tipos de descompensaciones de daño hepático crónico; de los cuales, solamente la HADA tuvo un valor pronóstico significativo de mortalidad. La razón de momios obtenida inferior a 1 (RM=0.37, IC95%=0.15-0.90, p=0.02) sugiere que los pacientes que presentan HADA como primera forma de descompensación de cirrosis hepática tienen casi 3 veces menos riesgo de mortalidad a 5 años. Este resultado es confiable, puesto que asemeja al riesgo de mortalidad que proporciona la ausencia de cualquier descompensación, que se incluyó como variable de control negativa en el estudio, como se muestra en la figura 1.

Además, el efecto protector de la HADA como primera descompensación es independiente, ya que no se modificó al ajustarse por la edad, sexo, etiología de la cirrosis ni la presencia de co-morbilidades, como se puede ver en el cuadro 2. Por otro lado, este efecto se modifica en función de la severidad de la insuficiencia hepática, determinada mediante diferentes escalas (Child-Pugh, MELD y MELD-Na), como se muestra en la figura 2.

Por otro lado, existen otros factores de riesgo independiente asociados a la mortalidad de los pacientes cirróticos como lo menciona Zhang J., et al., al analizar a pacientes con hiponatremia y cirrosis descompensada, evaluó MELD y MELD-Na; incluyó a 467 pacientes; 50.54% tuvieron hiponatremia (<135mmol/L), la mortalidad fue significativamente alta en los grupos con sodio

(Na) más bajo ($p=0.0001$) y la hiponatremia predominó a mayor grado de insuficiencia hepática. La EH, ascitis, PBE y sx hepatorenal incrementaron con la presencia de hiponatremia (23). En nuestro análisis estadístico las variables que adquirieron esta significancia fueron la albúmina y la bilirrubina sérica. A diferencia de lo encontrado en el estudio de Zhang J., et al., la hiponatremia no fue determinante en la mortalidad de nuestros pacientes así como tampoco la creatinina sérica ni el INR fueron estadísticamente significativos.

Como ya es bien conocido por nosotros, la morbilidad y mortalidad aumentan con la severidad de la enfermedad hepática, acorde a lo reflejado en las escalas CP, MELD y MELD-Na principalmente, las cuales cuentan ya con una validación previa y bajo ese contexto fueron aplicadas en nuestro estudio (24). Corroboramos en nuestros resultados que a mayor grado de insuficiencia hepática mayor morbi-mortalidad, siendo las tres escalas valoradas por nosotros (CP, MELD y MELD-Na) estadísticamente significativas, teniendo que resaltar que dentro de esta significancia obtenida, el CP y MELD-Na parecen tener mayor valor predictivo que el MELD convencional. En nuestro estudio el Child Pugh B fué el estadio mas asociado a mortalidad.

Aunque los resultados se obtuvieron con una metodología adecuada, la interpretación de estas observaciones debe ser cuidadosa debido a las siguientes consideraciones: 1) la población no fue homogénea, ya que muestra diferencias significativas en los niveles iniciales de albúmina y bilirrubina (cuadro 1), que probablemente se deben al muestreo no probabilístico realizado; 2) aunque el tamaño de la muestra se calculó adecuadamente, es posible que no sea suficiente para estimar el impacto pronóstico de otros factores como la EH y la ascitis, que mostraron una tendencia no significativa como factores de riesgo (figura 1).

Existen pocos estudios, en poblaciones de pacientes muy seleccionados respecto al tipo de daño hepático, que también han obtenido que la HADA es un factor protector de mortalidad (29), sugiriendo que este hallazgo es reproducible, pero se debe confirmar en estudios subsecuentes con diferentes diseños.

CONCLUSIONES

1.- Las manifestaciones primarias de descompensación en pacientes cirróticos mas asociadas a mortalidad son ascitis y EH. En nuestra población la ascitis fue la más relacionada.

2.- De acuerdo con los resultados obtenidos, se encontró que la HADA, como primera forma de descompensación de cirrosis hepática, disminuye el riesgo de mortalidad a 5 años de forma independiente de la edad, sexo, etiología del daño hepático y co-morbilidades.

3.- La hiperbilirrubinemia y la hipoalbuminemia son factores de riesgo individuales asociados a la mortalidad en nuestros pacientes con cirrosis hepática.

4.- Las escalas Child Pugh, MELD-Na y MELD son de utilidad en el pronóstico de mortalidad de nuestros pacientes con cirrosis hepática, sin embargo las dos primeras escalas tienen mejor valor predictivo en este estudio.

5.- La mortalidad en los pacientes con cirrosis hepática fué más alta a mayor grado de insuficiencia hepática. Correlacionada a las escalas de mortalidad aplicadas se presentaron más casos en pacientes con Child Pugh B, MELD ≥ 15 y MELD-Na ≥ 17 .

6.- La identificación de pacientes con puntajes CP, MELD y MELD-Na arriba mencionados, nos permitirá tomar medidas preventivas primarias, secundarias o abordaje terapéutico temprano en nuestros pacientes con cirrosis hepática con la finalidad de mejorar su pronóstico y/o calidad de vida.

BIBLIOGRAFIA

1. Janssen Van Doorn K, Spapen H, Geers C, Diltoer M, Shabana W. Sepsis-related acute kidney injury: a protective effect of drotrecogin alpha (activated) treatment? *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 1259.
2. Wan L, Bellomo R, Di Giantomasso D, Ronco C: The pathogenesis of septic acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9: 496.
3. Abernethy VE, Lieberthal W. Acute renal failure in the critically ill patient. *Crit Care Clin* 2002; 18: 203.
4. Díaz de León PM, Moreno SA, González DJ, Jiménez MM. Insuficiencia renal aguda en el paciente séptico. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2004; 18: 199.
5. Klenzak J, Himmelfarb J. Sepsis and the kidney. *Crit Care Clin* 2005; 21: 211. Ishikawa K, May CN, Gobe G, Langenberg C, Bellomo R. Pathophysiology of septic acute kidney injury: a different view of tubular injury. *Contrib Nephrol.* 2010; 165: 18.
6. Bellomo R, Wan L, Langenberg C, Ishikawa K, May CN. Septic acute kidney injury: the glomerular arterioles. *Contrib Nephrol.* 2011; 174: 98.
7. Silva E, de Figueiredo LF, Colombari F. PROWESS-Shock trial: a protocol overview and perspectives. *Shock* 2010; 34 Suppl 1:48.
8. Hodder RV, Hall R, Russell JA, Fisher HN, Lee B. Early drotrecogin alpha (activated) administration in severe sepsis is associated with lower mortality: a retrospective analysis of the Canadian enhance cohort. *Crit Care* 2009; 13: R78.
9. Chawla LS, Seneff MG, Nelson DR, Williams M, Levy H, Kimmel PL, Macias WL. Elevated plasma concentrations of IL-6 and elevated APACHE II score predict acute kidney injury in patients with severe sepsis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 22.
10. Chvojka J, Sýkora R, Karvunidis T, Raděj J, Kroužecký A, Novak I, Matějovič M. New developments in septic acute kidney injury. *Physiol Res.* 2010; 59: 859.
11. Mejía Aranguré JA, Fajardo-Gutiérrez A, Gómez Delgado A, et al. El tamaño de muestra: un enfoque práctico en la investigación clínica pediátrica. *Bol Med Hosp. Infant Mex.* 1995; 52: 381.

12. Pettilä V, Kyhälä L, Kylänpää ML, Leppäniemi A, Tallgren M, Markkola A, Puolakkainen P, Repo H, Kemppainen E. APCAP--activated protein C in acute pancreatitis: a double-blind randomized human pilot trial. *Crit Care*. 2010; 14: R139.
13. Pessione F, Ramond MJ, Peters L, Pham BN, Batel P, Rueff B, Valla DC. Five-year survival predictive factors in patients with excessive alcohol intake and cirrhosis. Effect of alcoholic hepatitis, smoking and abstinence. *Liver Int* 2003;23:45-53.
14. Lee S, Lee T, Chang C, Ko C, Yeh H, Yang S. Independent Factors Associated With Early Outcome in Chinese Cirrhotic Patients After Cessation of Initial Esophageal Variceal Hemorrhage. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44:123-127.
15. Heuman D, Abou-assi S, Habib A, Williams L, Todd R, Sanyal A, et al. Persistent Ascites and Low Serum Sodium Identify Patients with Cirrhosis and Low MELD Scores who are at High Risk for Early Death. *Hepatology* 2004; 40: 802-810
16. Benhaddouch Z, Abidi K, Naoufel M, Abougal R, Zeggwagh A. Mortality and Prognostic factors of the Cirrhotic Patients with Hepatic Encephalopathy Admitted to medical Intensive Care Unit. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007; 26: 490-495.
17. Jepsen P, Ott P, Kragh-Andersen P, Toft-Sorensen H, Vilstrup H. Clinical Course of alcoholic Liver Cirrhosis: A Danish Population-Based Cohort Study. *Hepatology* 2010; 51: 1675-1682.
18. Escorsell-Mañosa A, Mas-Ordeig A. Acute on Chronic Liver Failure. *Gastroenterol Hepatol* 2010; 33: 126-134.
19. Rahimi R, Rockey D. Complications of Cirrhosis. *Liver* 2012; 28: 223-229.
20. Durand F, Valla D. Assessment of Prognosis of Cirrhosis. En: Perez G, editor. *Seminars in Liver Disease Complications of Cirrhosis*. Barcelona, Spain: Guest; 2008. p. 110-122.
21. Samiullah S, Qasim S, Khalid S, Hussain B, Mukhtair J, Akbar Y. Evaluation of Creatinine-Modified Child Pugh Score for Predicting Short-Term Prognosis of Patients with Decompensated Cirrhosis of Liver as Compare to original Child Pugh Score. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2009; 21: 64-67.

22. Zhang J, Qin C, Jia J, Wang B. Serum Sodium Concentration Profile for Cirrhotic Patients and its Effect on the Prognostic Value of the MELD Score. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2012; 20: 108-111.
23. The S, Nagorney D, Stevens S, Offord K, Therneau T, Plevak D, et al. Risk Factors for Mortality After Surgery in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 132: 1261-1269.
24. Kamath P, Wiesner R, Malinchoc M, Kremers W, Therneau T, Kosberg C. A Model to Predict Survival in Patients with End-Stage Liver Disease. *Hepatology* 2001; 33: 464–470.
25. Lodoño M, Cárdenas A, Guevara M, Quintó L, De las Heras D, Navasa M, et al. MELD Score and Serum Sodium in the Prediction of Survival of Patients with Cirrhosis Awaiting Liver Transplantation. *Gut* 2007; 56; 1283–1290.
26. O’Leary J, Yachimsi P, Friedman L. Surgery in the Patient with Liver Disease. *Clin Liver Dis* 2009; 13: 211-231.
27. Kim SU, Han KH, Nam CM, Park JY, Kim do Y, Chon CY, Ahn SH. Natural history of hepatitis B virus-related cirrhotic patients hospitalized to control ascites. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Nov;23(11):1722-7.
28. Wiegand J, Kühne M, Pradat P, Mössner J, Trepo C, Tillmann HL. Different patterns of decompensation in patients with alcoholic vs. non-alcoholic liver cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Jun;35(12):1443-50.
29. Vlachogiannakos J, Carpenter J, Goulis J, Triantos C, Patch D, Burroughs AK. Variceal bleeding in primary biliary cirrhosis patients: a subgroup with improved prognosis and a model to predict survival after first bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009 Jun;21(6):701-7.

Anexo 1. Cédula de recolección de datos.

Nombre:		NSS:					
Edad: años	Sexo: M		F	Teléfono:			
Fecha Nacimiento:		Lugar Nacimiento:		Escolaridad:			
Ocupación:		Edo. Civil:		Residencia Actual:			
Altura: m.	Peso: Kg		IMC:	VIVO	MUERTO		
Enfermedades Crónico-degenerativas:			Sí	No			
En caso de afirmación especifique Dx y fecha del mismo:							
Edad de Dx de Cirrosis: años			Etiología de Cirrosis:				
Primera Manifestación de Descompensación			Ascitis	HADA	Encefalopatía		
Ha presentado algún tipo de infección en su evolución				Sí	No		
Si respondió afirmativamente especifique el tipo			PBE	IVU	Neumonía	GI	
Otras Infecciones:							
Fecha del Ultimo cuadro Infeccioso:							
Laboratorios de Ingreso / Egreso		Glucosa	Urea	Creatinina	Albumina		
Año: () ()							
Colesterol	Tg	ALT	AST	FA	GGT	DHL	
BT	BD	Prot. Tot.	Na	K	Cl	Mg	
Leucos	Neutros	Linfos	Hb	Hto	Plaquetas	TP	
TTPa	INR	Fibrinógeno	Lisis Eugl.	Dep. Creat en 24 hrs.	Na Urinario en 24 hrs:	K Urin. 24 hr	
Biopsia Hepática ()							
Ultima Panendos. ()							
Child Pugh	A	B	C	MELD:	MELD Na:		
Tx Actual	B-Bloq	Diurético	Profilax Encefalopx	Vitaminas	Ac. Ursodeoxicól.	Otros Tx:	