



---

---

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

**FACTORES DE RIESGO Y TASAS DE READMISION  
TEMPRANA EN PACIENTES CIRROTICOS DEL  
HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO DE ENERO DE 2010**

**A DICIEMBRE DE 2016**

**TESIS DE POSGRADO**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA

**PRESENTA**

**DRA. LUISA VICTORIA FUENTES ERNULT**

**ASESOR DE TESIS**

DR. RICARDO RAÑA GARIBAY  
CIUDAD DE MEXICO; JULIO 2017.



HOSPITAL ESPAÑOL



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**Dr. Manuel Álvarez Navarro**  
Jefe del Departamento de Enseñanza e  
Investigación del  
Hospital Español de México

Y

**Dr. Mauricio De Ariño Suárez**  
Profesor Titular del curso de  
Gastroenterología

Podría agradecer a todas las personas que se han cruzado en mi camino en todo este proceso, y probablemente no logre recordarlas a todas, pero no puedo dejar de mencionar a las personas verdaderamente importantes.

Ha sido un proceso muy largo que no habría sido posible sin mis padres Víctor Manuel y María de Carmen. Cada uno de mis logros se los dedico a ellos como agradecimiento a su gran esfuerzo y dedicación que pusieron en mi educación. Mi hermano Carlos Alberto por ser parte fundamental de mi vida y gran apoyo en todas mis decisiones.

Mi esposo Juan, quien recorrió conmigo cada uno de éstos largos años, el que me vio llorar y desvelarme, quien me alentó a seguir adelante y quien festejó conmigo cada logro obtenido.

A mis compañeros de generación y residentes con quienes he compartido la mayoría de mis tardes y mañanas; extraños y personas entrañables que hicieron de estos años una experiencia de vida.

A mis maestros; con mención especial al Dr. Ricardo Raña por asesorarme en la elaboración de esta tesis, y al Hospital Español, a todos los médicos adscritos y asociados que en algún momento confiaron sus pacientes a mi cuidado; al personal que labora en ésta institución desde intendencia, secretarias, recepcionistas, todos fueron parte del sentir este hospital como mi casa.

Gracias.

Y con mucho cariño a mis maestros:

Dr. Mauricio de Ariño Suárez

Dr. Jorge Pérez Maniata

Dr. Ricardo Raña Garibay

Dr. Louis F. De Giau Triulzi

Dr. Javier Meza Cardona

Dr. Alberto García Menéndez

Dr. Javier I. Vinajeras Barroso

Dr. Juan Pablo Borbolla Arizti

Dra. Alejandra Noble Lugo

Dr. Edgardo Suárez Morán

Dr. Ernesto Jiroyoshi Muneta Kishigami

Dr. Gregorio Blanco Paz

Dr. Gerardo Morales Fuentes

Dra. Esmeralda Herrera Trujillo

## ÍNDICE

- I. MARCO TEÓRICO
  - a. MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL
    - i. INTRODUCCIÓN
    - ii. EPIDEMIOLOGÍA/ IMPACTO / MORTALIDAD
    - iii. HISTORIA NATURAL
    - iv. PRONÓSTICOY EVALUACIÓN CLÍNICA
  - b. ANTECEDENTES
    - i. FACTORES PRONÓSTICOS PARA READMISIÓN EN PACIENTES CIRRÓTICOS
    - ii. READMISIÓN EN PACIENTES CIRRÓTICOS CON ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA
    - iii. READMISIÓN EN PACIENTES CIRRÓTICOS CON SANGRADO VARICEAL
- II. JUSTIFICACIÓN
- III. OBJETIVOS
- IV. HIPÓTESIS
- V. MATERIALES Y MÉTODOS
- VI. RESULTADOS
- VII. CONCLUSIÓN

## I. MARCO TEÓRICO

### Marco teórico conceptual

#### *A. Introducción*

La fibrosis hepática se refiere a la acumulación de matriz extracelular, o tejido de cicatrización, en respuesta a un daño hepático agudo o crónico. Esta respuesta, o "fibrogénesis", representa una cicatrización de heridas en respuesta a un daño, que lleva finalmente a un síndrome clínico-patológico conocido como cirrosis. Ambas, la fibrosis y la cirrosis, son consecuencias del daño sostenido al hígado en su intento de cicatrizar. Este daño puede ser causado por virus, enfermedades autoinmunes, inducidas por medicamentos, factores colestásicos y enfermedades metabólicas.

La mayoría de los pacientes con enfermedad hepática en el mundo tienen una hepatitis viral crónica. Muchos otros padecimientos que pueden llevar a fibrosis y cirrosis son: esteatohepatitis asociado tanto a alcohol o a obesidad, enfermedades autoinmunes que afecten al hepatocito o al epitelio biliar, padecimientos metabólicos como enfermedad de Wilson, hemocromatosis y una variedad de enfermedades de depósito, infecciones parasitarias (esquistosomiasis), toxicidad por medicamentos (metotrexate e hipervitaminosis A), y alteraciones vasculares<sup>1</sup>.

La cirrosis es la etapa final de cualquier enfermedad hepática crónica; siendo ésta irreversible una vez presente. Clínicamente la cirrosis se clasifica como compensada y descompensada. La cirrosis descompensada se define como la presencia de ascitis, hemorragia variceal, encefalopatía y/o ictericia. Estas complicaciones resultan de las principales consecuencias de la cirrosis: la hipertensión portal y la insuficiencia hepática. La transición de una cirrosis compensada a una cirrosis descompensada usualmente toma años y ocurre a un ritmo de 5-7% por año. La sobrevida en pacientes con cirrosis compensada es alrededor de 12 años y la sobrevida de pacientes descompensados es de alrededor de 1.5 años<sup>2</sup>.

#### *B. Epidemiología/ Impacto/Mortalidad*

##### Epidemiología:

Un estudio norteamericano en un período de tiempo de 1999 a 2010 encontró que la prevalencia de cirrosis de EUA (Estados Unidos de América), fue de aproximadamente 0.27% (633 pacientes): de éstos, 323 eran adultos. 69% reportaron que no sabían que tenían una enfermedad hepática. La prevalencia fue mayor en blancos no hispanicos y americanos mexicanos; así como aquéllos que vivían en condiciones de pobreza con menos de 12 años de estudio. La diabetes mellitus, el abuso de alcohol y Hepatitis C y B, sexo masculino y pacientes añosos fueron factores independientes asociados a cirrosis, con la mayor aportación de 53.5% en los grupos de hepatitis virales. Concluyen que la cirrosis es mas común que lo previamente descrito, primeramente debido a que se diagnostican grandes cantidades de cirrosis criptogénicas en individuos con factores de riesgo para NAFLD (Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica )<sup>3</sup>.

De manera global, la prevalencia estimada de cirrosis, definida a través de autopsias, varía de un rango de 4.5 % a 9.5% de la población general. Cerca del 40% de los pacientes con cirrosis son asintomáticos en un inicio y pueden permanecer así por una década<sup>4</sup>. Las principales causas en países desarrollados son infecciones por hepatitis C, abuso de alcohol y de forma creciente enfermedad hepática no alcohólica; la infección con hepatitis B es la causa más común en África y la mayor parte de Asia<sup>5</sup>. Las principales causas de cirrosis y cáncer de hígado primario en Europa son: consumo excesivo de alcohol, hepatitis B y C, y síndrome metabólico relacionado al sobrepeso y obesidad<sup>6</sup>. La tasa de prevalencia de NAFLD es de 2 .44% en la población europea y 42.6-69.5% en personas con DM tipo 2 en este continente<sup>6</sup>.

En México, las principales causas de enfermedad hepática crónica son: uso excesivo de alcohol, hepatitis virales, enfermedad grasa del hígado relacionada a sobrepeso y alteraciones metabólicas. El sobrepeso y la obesidad son dos de los principales factores de riesgo a los que se enfrenta la población mexicana y el sistema de salud. Su prevalencia en adultos se incrementó de 34.5% en 1998 a 69.3% en 2006. Se calculó que estos factores de riesgo son responsables de alrededor de 50 mil muertes directas al año. El consumo de alcohol se asocia a un número considerable de enfermedades y traumatismos, dentro de los que destacan la cirrosis hepática y los accidentes de tránsito. En México el alcohol es, por mucho, el principal factor de riesgo para muerte prematura en hombres; 11% de las defunciones de varones en el país están asociadas a su consumo. El peso relativo del alcohol como factor de riesgo es mayor en la región sur y sureste del país. En Oaxaca, por ejemplo, 15% de las muertes en hombres se asocian a su consumo, contra 8.3% en Nuevo León.<sup>7</sup>

Mortalidad:

El número de muertes debido a cirrosis o enfermedad hepática crónica está subestimado debido a que los reportes de defunción por cirrosis están categorizados de forma indiscriminada. Por ello, estimar su prevalencia es difícil; especialmente en ausencia de complicaciones. La mortalidad se ha reportado de 50% en pacientes con cirrosis complicada y 70% de ésta se atribuye directamente a enfermedad hepática.

En el mundo, las muertes por cirrosis son del 14%; 10% en países desarrollados. Se espera que en el 2020, la cirrosis sea la causa número 12 de muerte.

De acuerdo con la base de datos de la OMS (Organización Mundial de la Salud), que incorpora la mortalidad de 41 países en todo el mundo, la tasa de mortalidad ajustada a la edad para cirrosis fue mayor en algunos países como: Centro y Sudamérica: México y Chile (55/100,000 en hombres y 14/10,000 en mujeres), y en el sur de Europa (Francia, Portugal, Italia, Austria, Hungría, 30-35/100,000 en hombres y 10 a 15/100,000 en mujeres), en 1980. Estos datos en los años 2000 han disminuido, probablemente por aumento en los métodos preventivos.

En el 2002, la enfermedad hepática crónica fue la causa de muerte número 9 en EUA, contribuyendo con cerca de 46,797 (1.9%), de 2,447,862 muertes. En EUA, el alcohol y HCV (virus de hepatitis C), son las etiologías más importantes de enfermedad hepática crónica.

Von y colaboradores analizaron los patrones de muerte asociados a enfermedad hepática crónica de 1990 a 1998, encontrando de un total de 30,933 muertes debidas a enfermedad crónica hepática en 1998: 40% estaban relacionadas al consumo de alcohol, 15% a VHC, y 4% a VHB. En una gran proporción (44%), no se encontró ninguna causa en enfermedad hepática<sup>8</sup>.

La cirrosis hepática fue responsable de alrededor de 170,000 muertes en Europa cada año, con una variación entre países importante en el 2013. La incidencia y prevalencia en Europa es variada: alrededor de 0.1% de los hombres de Hungría van a morir por cirrosis cada año comparado con 0.001% de las mujeres de Grecia. En algunos países europeos, la tasa de mortalidad relacionada a enfermedad hepática alcohólica es tan alta como 47 por cada 100,000 habitantes. El alcohol es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de cirrosis en Europa y la mortalidad de la cirrosis es un indicador válido que marca las consecuencias del abuso de alcohol. Se ha observado un decremento en la mortalidad en países mediterráneos (Francia, Italia, España, Portugal y Grecia), que históricamente tenían los mayores niveles de mortalidad en ambos sexos. Todo esto debido a vacunación contra VHB (virus de hepatitis B), reducción de consumo de alcohol y reducción de transmisión HCV<sup>6</sup>.

Se estima que alrededor de 38% de las 2.3 millones de muertes que se presentaron en México entre 2000 y 2004 eran evitables. En ambos sexos, la cirrosis hepática se encuentra dentro de estas causas evitables. En el 2005, en las mujeres, la cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado constituyeron el 3% de las muertes, y en los hombres, la tercera causa de muerte con 7.6%. Aunque existe un importante rezago en las condiciones de salud, la demanda de atención va más dirigida a la patología dominante en el país: los padecimientos no transmisibles. Dos de cada 3 defunciones se concentran en este tipo de causas, destacando la DM (diabetes mellitus), en las mujeres y a cirrosis hepática en el caso de los hombres, ésta última asociada al consumo excesivo del alcohol. El riesgo de morir por cirrosis en las áreas indígenas es 1.3 veces más alto que en el resto del país.

En 2005 ocurrieron en el país 27,584 muertes por enfermedades crónicas del hígado. La mayor parte de éstas se debe a cirrosis hepática (85%), que está fuertemente asociada al consumo del alcohol. Las tasas de mortalidad por esta causa son mayores en los hombres que en las mujeres. Sin embargo entre 2000 y 2005, la mortalidad por cirrosis entre las mujeres creció 3%, mientras que en los hombres resultó en una reducción neta de dos puntos porcentuales. Las entidades federativas con las tasas estandarizadas más altas de mortalidad por cirrosis hepáticas, tanto en mujeres como en hombres, fueron Puebla, Hidalgo y Yucatán<sup>7</sup>.

En México, se reportó en 2011 que dentro de las principales causas de defunción por grupo de edad, las enfermedades del hígado se encontraban en el quinto orden de importancia con una prevalencia de 5.5% en todas las edades; misma que puede deberse al consumo excesivo de alcohol. Respecto a la tasa de mortalidad en entidades federativas con muy alto grado de marginación (Oaxaca, Chiapas y Guerrero), y muy bajo grado de marginación (Ciudad de México, Nuevo León, Coahuila y Baja California), la secundaria a enfermedades hepáticas se encontró en el sexto lugar, siendo mayor en las entidades con bajo grado de marginación<sup>9</sup>.

En 2013, más de 23,000 personas murieron por cirrosis en México, casi  $\frac{3}{4}$  partes eran del sexo masculino. Esto se refleja en una tasa de 19.6% para el total de la población: 30.2% para hombres y 9.6% para mujeres. Además, mientras para los hombres la tasa ha disminuido de 34.1% en 2000, para las mujeres se ha mantenido casi sin cambios.

Entre 2000 y 2013, el mayor descenso en este indicador se registró en la Ciudad de México que disminuyó su mortalidad por cirrosis a 41%, descenso similar encontrado en Querétaro e Hidalgo. Por el contrario, Michoacán y Tabasco tuvieron incrementos de más de 45% en este mismo periodo. En México, la cirrosis hepática es la cuarta causa de pérdidas de salud y acumula 4.1% de la carga y se ubica en el quinto lugar de mortalidad general, y cuarto lugar en muertes prematuras.

En el 2013, la cirrosis es la cuarta causa de muerte en hombres (5.3%), y la séptima en mujeres (2.2%)<sup>7</sup>.

Se ha observado un aumento en el impacto de la NAFLD (enfermedad grasa del hígado no alcohólica). El impacto NAFLD como causa de enfermedad hepática severa está incrementando debido a la alta prevalencia de individuos en riesgo en la población general; así como su potencial para progresar a cirrosis y HCC (hepatocarcinoma). Debido a su asociación causal con el síndrome metabólico, NAFLD y NASH (esteatohepatitis no alcohólica), comúnmente ocurren en pacientes con obesidad, DM e hiperlipidemias. En los 25 años previos, la prevalencia de la obesidad en EUA se ha más que duplicado y continúa en aumento sin alguna evidencia de que vaya a disminuir. Un reciente estudio en EUA encontró que 34% de la población tenía esteatosis hepática. En grupos específicos, la prevalencia de NAFLD es mucho mayor. Se estima que 90% de las personas con obesidad (IMC>30), tienen alguna forma de hígado graso, que va desde NASH severo hasta cirrosis<sup>8</sup>.

Impacto:

Recientes estudios sugieren que la cirrosis reduce la expectativa de vida 38 años alrededor de los 30 años de edad, y 20 años a los 50 años de edad. Un estudio reportó que los pacientes con Child Pugh B o C muestran reducciones en todos los aspectos de calidad de vida, similar a los pacientes que sobreviven a un evento vascular cerebral (EVC). Un reporte por la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA), estimó el costo directo de la enfermedad hepática crónica y cirrosis en 1.4 billones de dólares en los EUA, excluyendo pacientes con hepatitis C crónica, el 90% de estos gastos fueron por hospitalizaciones<sup>8</sup>.

### C. Historia Natural

La cirrosis no debe seguir siendo considerada como una enfermedad terminal. Se ha propuesto una clasificación con 4 estadios con diferentes grados de mortalidad:

- Estadio 1 (compensado sin várices esofágicos), con una mortalidad estimada 1% por año
- Estadio 2 (compensado sin várices), con una mortalidad de 3.4%
- Estadio 3 (descompensado con ascitis), con mortalidad 20%
- Estadio 4 (descompensado con sangrado gastrointestinal), con mortalidad de 67% por año<sup>5</sup>

La cirrosis hepática no es una enfermedad homogénea y cuenta con 2 diferentes fases bien identificadas: compensada y descompensada. En la cirrosis compensada, la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS), HVPg mayor o igual a 10 mmHg, constituye el factor predictor independiente mas importante .

La historia natural comprende una fase asintomática caracterizada por una mortalidad baja: cirrosis compensada. Ésta es seguida por una fase sintomática o "cirrosis descompensada" comprendida por consecuencias clínicas de la hipertensión portal: ascitis, sangrado variceal, sepsis, ictericia y encefalopatía hepática, que tienen un alta mortalidad.

La cirrosis compensada comprende 2 fases:

- Estadio 1: sin varices con un riesgo a 5 años de muerte de 1.5%
- Estadio 2: várices, con un riesgo de muerte a 5 años de 10%

Existe una fase descompensada con 3 fases:

- Estadio 3: sangrado variceal con un riesgo de 20%
- Estadio 4: primera descompensación que no sea sangrado, con un riesgo e 30%
- Estadio 5: segunda descompensación, con un riesgo de 88%<sup>10</sup>

### D. Pronóstico y evaluación clínica:

La fibrosis hepática es parte de las alteraciones estructurales y funcionales en la mayoría de las enfermedades hepáticas crónicas. Es uno de los principales factores, de tal manera que la cantidad de fibrosis se correlaciona con el riesgo de desarrollar cirrosis y complicaciones relacionadas con las enfermedades hepáticas crónicas.

La biopsia hepática provee únicamente una pequeña parte de todo el órgano y existe el riesgo que esa parte no sea representativa para la cantidad de fibrosis existente en todo el hígado debido a la heterogeneidad de su distribución. Esto convierte a la biopsia hepática en un procedimiento costoso e invasivo, estimulando el desarrollo de métodos no invasivos para estudiar la fibrosis hepática. Los métodos no invasivos reducen, pero no eliminan, la necesidad de la biopsia hepática y pueden ser usados como un sistema integrado en conjunto con la biopsia hepática de acuerdo al contexto.

Los métodos no invasivos disponibles consisten en 2 abordajes: El *biológico* basado en la cuantificación de biomarcadores en suero o el *físico*, basado en medidas de la dureza hepática.

Existen muchos biomarcadores que se han desarrollado sobre todo para los pacientes con hepatitis C. El primero en ser usado fue el Fibrotest. La ventaja práctica de analizar los biomarcadores séricos para medir la fibrosis son su alta aplicabilidad (>95%), y su gran reproducibilidad; sin embargo, ninguno es específico de hígado y pueden verse influenciados por procesos de aclaramiento y excreción. Los puntajes más validados son: Fibrotest, APRI y el puntaje de fibrosis de NAFLD. En cuanto a la medición de la dureza hepática, la elastografía transitoria (TE), es un método ampliamente utilizado. A pesar de que la TE tiene una alta correlación interobservador, su aplicabilidad no es tan buena como la de los biomarcadores; además de que este método puede alterar sus resultados en pacientes con colestásis extra hepática, falla cardíaca, consumo excesivo de alcohol, ingesta de alimentos (falta de ayuno), y sobrepeso. Una alternativa a la TE es la elastografía por resonancia magnética, que tiene la habilidad de analizar todo el hígado y posee una buena aplicabilidad en pacientes obesos y con ascitis. La TE es un método disponible para el diagnóstico de cirrosis en pacientes con enfermedad hepática crónica, con un valor predictivo negativo mayor a 90%<sup>11</sup>.

La dureza hepática por elastografía transitoria, la combinación de la dureza hepática con tamaño del hígado por ultrasonido y el conteo plaquetario, son actualmente los mejores métodos no invasivos para diagnosticar HPCS en el 90% de los casos. Existen factores adicionales: la función hepática (albúmina, bilirrubina, INR), que se asocia independientemente con el pronóstico en ambos (compensado y descompensado), y en la fase tardía (o descompensada), la función renal, que juega un papel central. Así mismo, factores clínicos como la obesidad y la DM son variables emergentes que incrementan el riesgo de progresión hacia descompensación y muerte en pacientes cirróticos.

En pacientes con cirrosis compensada, hay que prevenir el *primer evento de descompensación*. El cateterismo de la vena hepática con medición del gradiente de presión hepática es el estándar de oro para determinar la presión portal. Valores superiores a 10 mmHg definen una HPCS.

La medición de HVPG no está disponible en todos los centros. Una anamnesis y una adecuada exploración física tienen una alta especificidad para el diagnóstico de HPCS; sin embargo, tienen muy baja sensibilidad y su ausencia no debe ser usada para descartar HPCS. Con respecto a los datos de laboratorio, un conteo plaquetario bajo es el signo de laboratorio más frecuente de hipertensión portal y se correlaciona levemente con HVPG y con la presencia de várices esofágicas; sin embargo, no es suficiente para diagnosticar o excluir HPCS o varices esofágicas.

En lo que al uso del ultrasonido y la hipertensión portal se refiere, la presencia de una superficie nodular identifica cirrosis con mucha acuciosidad; así como para la hipertensión portal, la esplenomegalia es el signo más sensible, aunque con muy baja especificidad, particularmente en pacientes con VHC. A la inversa, la presencia de circulación portocolateral (vena paraumbilical, circulación esplenorenal espontánea y vena gástrica dilatada), o flujo hepatofuga, es 100% específico, pero tiene poca sensibilidad en pacientes con enfermedad compensada.

La elastografía transitoria permite la valoración de la dureza hepática con la transmisión de vibraciones en el tejido hepático que inducen ondas elásticas de propagación. La unidad de medida son kPa (kilo Pascales), y el corte para el diagnóstico de cirrosis son 13 kPa. La dureza hepática se ha estudiado como marcador de HP, valores por debajo de 13.6 kPa excluyen HPCS, valores por encima de 21kPa sugieren la presencia de HPCS. La capacidad de la elastografía para excluir la presencia de várices esofágicas aun está en estudio.

La HVPG no es el único factor de riesgo para desarrollar descompensación clínica. Una reducción en la función hepatocelular y la capacidad de síntesis, documentado como decremento en la albúmina y/ o incremento en la bilirrubina e INR, están asociadas con un alto riesgo de descompensación clínica y muerte. En pacientes con cirrosis descompensada, el empeoramiento de la función renal es

el determinante más importante.

Vale la pena mencionar otros factores: se ha demostrado que el consumo de alcohol incrementa HVPG y el flujo de la vena áigigos en pacientes con cirrosis. Del mismo modo, la obesidad tiene un impacto negativo en la historia natural de la cirrosis y/o la hipertensión portal. Por cada incremento del IMC arriba del límite normal hay un incremento en 6% en el riesgo de descompensación<sup>10</sup>.

Con el rápido desarrollo de la medicina, el trasplante hepático mejora significativamente la sobrevida de los pacientes con enfermedad hepática crónica. De tal manera que predecir el pronóstico de estos pacientes es importante para elegir qué pacientes se beneficiaran del trasplante hepático.

La transición de la forma compensada a descompensada ocurre en un rango de 5-7% por año. De tal manera que es bien sabido que la expectativa de vida en pacientes compensados y descompensados es abismalmente diferente, y los factores pronósticos de una y de otra tienen peso e importancia diferente. Un estudio sistemático encontró que el puntaje Child Pugh (CP), sigue siendo el predictor más significativo de muerte a pesar de la ausencia de ascitis, encefalopatía e ictericia en pacientes con cirrosis compensada, debido a que sus componentes de laboratorio: bilirrubina, albúmina y protrombina continúan siendo predictores de importancia. También en pacientes compensados, otros predictores con importancia son aquellos relacionados con HPCS, como la presencia de várices, esplenomegalia y conteo plaquetario; así como niveles de gama globulina. De tal manera que en pacientes compensados, las mediciones de HP ofrecen un pronóstico importante.

En contraste, las variables pronósticas en el grupo de pacientes descompensados reflejan un estadio más avanzado, como pacientes con STD o HCC, que, a su vez, son predictores de muerte. Es en este grupo de pacientes donde CP tiene su valor más importante; sin embargo, en estadios más avanzados, el papel de la función renal tiene una mayor importancia porque refleja el estado circulatorio del paciente, de tal manera que no es de sorprenderse que MELD tenga un valor importante para elegir a los pacientes que van a trasplante hepático. Es por esto que MELD no tiene un valor predictivo en pacientes con cirrosis compensada, pero sí en los descompensados.

El puntaje Child Pugh fue originalmente designado para predecir el resultado posterior a cirugía por HP (Shunt porto cava), en pacientes con cirrosis. Diez años después, el estado nutricional considerado previamente fue remplazado por tiempo de protrombina (TP), convirtiéndose en el predictor con más fuerza de mortalidad en cirrosis. Las limitaciones de CP principalmente se deben a que contiene variables subjetivas que fueron elegidas de forma empírica. Del mismo modo, en los valores establecidos para albúmina y bilirrubina, no existe alguna significancia mayor o menor con valores muy por arriba o por debajo de lo normal. El puntaje CP no toma en cuenta la causa de cirrosis ni las mediciones de la función renal.

El puntaje MELD fue creado inicialmente para predecir la sobrevida posterior a la colocación de TIPs. Antes de 2002 en EUA, los candidatos a trasplante hepático eran priorizados dependiendo del estado UNOS (United Network of Organ Sharing), que primariamente reflejan el puntaje CP. En 2002 el puntaje MELD fue adoptado como método de base para elegir pacientes para trasplante hepático en EUA, dándoles prioridad entre más alto puntaje MELD tuvieran.

MELD ha probado ser un marcador redituable a 1 y 5 años en un gran espectro de enfermedades hepáticas incluyendo cirrosis alcohólica y hepatitis alcohólica. Así mismo, MELD se ha usado como un marcador de buen pronóstico en casos de hemorragia variceal, PBE, y síndrome hepatorenal; sin embargo MELD no incluye encefalopatía hepática. La presencia de ascitis y de sodio sérico bajo como manifestaciones de enfermedad avanzada, se asociaron a una mortalidad significativamente baja en la lista de trasplante. A pesar de que MELD fue el único predictor de muerte a 6 meses en

un subgrupo de pacientes con MELD >21, únicamente ascitis e hiponatremia fueron factores independientes asociados a mortalidad a 6 meses en pacientes con MELD <21. En cuanto al uso del puntaje MELD y hepatitis alcohólica, el MELD ha probado ser igual o más efectivo que el puntaje de Maddrey para predecir la mortalidad temprana en pacientes con hepatitis alcohólica severa.

La hiponatremia puede ser considerada como un marcador indirecto de HP. La hiponatremia está asociada frecuentemente a complicaciones severas de HP; así como la presencia de ascitis, SHR, disfunción neurológica, ascitis refractaria y muerte; convirtiéndose en un predictor independiente de sobrevida a 3 y 12 meses. Cambios en la sobrevida son especialmente pronunciados para aquellos pacientes con concentraciones de sodio sérico de 120 a 135 mEq/L. Con estos rangos un decremento de 1 mEq de sodio corresponde a 12 % de disminución en la probabilidad de sobrevida a 3 meses. La adición de sodio como marcador al MELD mejora la certeza predictiva; especialmente en pacientes con puntajes bajos. Una limitación es que en los pacientes cirróticos existen cambios marcados en la concentración sérica de sodio debido a la administración de diuréticos y soluciones hipotónicas<sup>12</sup>.

En conclusión, el puntaje MELD es más reproducible que el puntaje CP, debido a que no incluye variables subjetivas como ascitis y encefalopatía. A pesar de que MELD ha reemplazado a CP para priorizar el trasplante de hígado. Ambos, se encontraron como buenos predictores de muerte para la enfermedad hepática crónica.

#### Antecedentes.

##### A. Factores pronósticos para la readmisión de pacientes cirróticos.

Los pacientes con cirrosis tienen tasas de readmisión a 1 mes tan altas como 35%. La identificación de pacientes con riesgo alto puede permitir intervenciones para reducir la readmisión de estos pacientes.

Se realizó un estudio con el propósito de construir un modelo automatizado a 30 días para readmisión de pacientes cirróticos. Se identificaron 836 pacientes cirróticos. La readmisión hospitalaria ocurrió en 27% de los pacientes a 30 días. Los predictores de readmisión a 30 días incluyeron el número de cambios de dirección en el año previo (OR 1.12, IC de 95%, 1.05-1.21), número de admisiones en el año previo (OR 1.12, IC de 95% 1.05-1.24), trombocitopenia (OR 0.5, IC 95% 0.35-0.72), niveles bajos de aminotransferasas (OR 2.56, IC de 95% 1.09-6), anemia (OR 1.63; IC 95% 1.17-2.27), hiponatremia (OR 1.78 IC 95% 1.14-2.8) y puntaje MELD (OR 1.04; 95% IC 1.01-1.06).

Los pacientes con cirrosis permanecen el alto riesgo para readmisiones frecuentes, con más de 1/3 de los pacientes siendo readmitidos al mes del alta. Sorprendentemente, se encontró que una ALT baja y conteo plaquetario alto se asocian a un riesgo de readmisión alto. Pacientes con plaquetas entre 77-112 mil tuvieron menos probabilidad de ser readmitidos; sin embargo esto es un subrogado de todos los factores (por ejemplo: pacientes con mayores conteos plaquetarios fueron más pronos a ser admitidos por ascitis -9 vs 17% p<0.001). Se necesitan más estudios para confirmar el valor pronóstico de esta característica clínica.<sup>13</sup>

Se realizó un estudio en la universidad de Michigan cuyo objetivo fue identificar la frecuencia, costos, predictores y causas prevenibles de hospitalización en pacientes con cirrosis descompensada. Obtuvieron que, en promedio, 276 (69%), pacientes tuvieron al menos una readmisión no electiva, con un tiempo medio para la primera readmisión de 67 días, para la primera semana posterior al egreso. 14% de los pacientes tuvo que readmitirse y 37% fueron readmitidos en 1 mes. Durante el seguimiento a 203 días, el número medio de readmisiones fue de 2 (rango 0-40), con promedio de 3 hospitalizaciones/persona-año. Los predictores para el tiempo de la primera readmisión fueron puntaje MELD, sodio sérico, y el número de medicamentos prescritos al alta. Los

predictores para el rango de hospitalización fueron los mismos, aunados el número de complicaciones de la cirrosis y el estar, o no, en una lista de trasplante hepático. En su estudio, las causas más comunes de readmisión fueron encefalopatía hepática y desbalance hídrico (hipo e hipervolemia)<sup>14</sup>.

Otro estudio realizado en hospitales de California, Florida, Massachusetts, Missisipi, Nueva York y Washington en el 2011, encontró que las tasas de readmisión a 10 y 90 días fueron de 12.9% y 21.2% en promedio. En los pacientes con más de 3 complicaciones secundarias a cirrosis, 24.2% fueron readmitidos a los 30 días y 35.9% a los 90 días. La presencia de encefalopatía hepática fue más fuertemente asociada con readmisiones a los 30 y 90 días (OR 1.77 para cada uno). Dentro de los pacientes con enfermedad por alcohol e historia de complicaciones por cirrosis, las dos razones más comunes de readmisión fueron: complicaciones agudas de la cirrosis (41.7%), y abuso de sustancias (25%). De forma contraria, la causa más común de readmisión en pacientes con historia de complicaciones por cirrosis sin enfermedad causada por alcohol, fueron complicaciones agudas (41%), y complicaciones por cáncer (16.2%)<sup>15</sup>.

#### B. Readmisión en pacientes cirróticos con Encefalopatía Hepática (EH).

La EH es definida como una condición que refleja un espectro de anormalidades neuropsiquiátricas que se observan en pacientes con disfunción hepática después de excluir alguna otra enfermedad cerebral. La HE es considerada un desorden multifactorial con acontecimientos claves que determinan las manifestaciones clínicas finales. Existe un importante papel del amonio en la patogénesis de la HE; sin embargo, la falta de correlación consistente entre las manifestaciones clínicas y niveles de amonio traducen que otros factores son importantes en el desarrollo de la HE. Se han relacionado: acumulación de manganeso, mercaptanos, cambios en el sistema neurotransmisor cerebral, neuroesteroides, monoaminas y opioides en el hipocampo y corteza frontal en la HE. La presencia de sepsis es frecuentemente relacionada como factor precipitante de la HE y existe evidencia de que hay un peor pronóstico y mayor severidad de HE en pacientes con inflamación marcada.

La importancia de la EH se traduce en su alta prevalencia, efecto sobre la calidad de vida y sobrevida.

Existe un rango de anormalidades neurocognitivas que forma un continuo espectro que varía de un estado cognitivo normal, a aquéllos que tienen solamente anormalidades en exámenes cognitivos especializados (conocido como HE mínima –HEM), y aquéllos con signos clínicos de HE (llamada HE manifiesta –HEM). La HEM tiene una prevalencia en EUA que oscila entre 30 y 45% de los pacientes cirróticos, con una incidencia anual de 20%. Esta incidencia está asociada con una alta tasa de hospitalizaciones y alto costo por cada hospitalización. La HEM tiene una prevalencia estimada de 30 a 84% en el mundo; esto debido a la diversidad de clasificaciones en la población mundial. Los pacientes con HEM tienen alteraciones severas en la calidad de vida: aspectos psicosociales e interacción social, estado de alerta y entorno emocional; así como en el campo motriz: problemas en la deambulación, movilidad y cuidado personal<sup>1</sup>.

Estudios prospectivos han demostrado que incluso un solo episodio de HE manifiesta está acompañado de adquisición de defectos en la capacidad de aprendizaje, tiempo de reacción y memoria, demostrando que el daño cognitivo es más frecuente y severo en pacientes con una historia de HE manifiesta.

Estudios aleatorizados y controlados han mostrado que una HE manifiesta puede ser prevenida. La lactulosa fue capaz de prevenir recurrencias de HE en pacientes con un periodo reciente de HE y la rifaximina redujo significativamente ambos: los episodios y hospitalizaciones causados por HE en pacientes con 2 o más en los previos 6 meses. La concentración de albúmina y la función hepática

están reducidas durante la falla hepática, y los pacientes cirróticos con albúmina sérica baja pueden tener una disfunción hepática más severa. Esto los hace más susceptibles a desarrollar HE; sin pasar por alto que la albúmina juega un papel importante en la disfunción circulatoria de la cirrosis avanzada.

Se hizo un estudio en la unidad de gastroenterología de la universidad de Roma cuyos objetivos fueron identificar pacientes con cirrosis con riesgo de HE manifiesta. Existe evidencia de que la HEM se puede prevenir farmacológicamente. Por lo tanto, la profilaxis podría estar justificada y ser costo efectiva sólo en pacientes de alto riesgo. Se analizaron el puntaje de enfermedad hepática, la presencia de HE mínima previa, PHES (Puntaje psicométrico de encefalopatía hepática), niveles de albúmina, bilirrubina, creatinina y sodio para elaborar un modelo predictor. Durante el seguimiento, 68 pacientes (32%) presentaron por lo menos un episodio de HEM. En el estudio multivariado, el desarrollo de HEM fue asociado con la presencia previa de HE, HE mínima (basado en PHES), y niveles de albúmina menores a 3.5 gr/dL. Un modelo que excluía HE mínima (PHES), pero que incluía albúmina y un episodio previo de HE, también identificó pacientes que podrían desarrollar HEM<sup>16</sup>.

De acuerdo a D'Amico y colaboradores, la sobrevida media de pacientes con cirrosis disminuye de 8 a 2 años cuando acompañada de HE. Este grupo evaluó el papel de la HE para predecir la sobrevida de los pacientes con enfermedad hepática terminal. Encontraron que el puntaje de CP, albúmina, bilirrubina, edad, presencia de ascitis, tiempo de protrombina y la presencia de HE fueron los predictores más comunes de muerte. La HE ocurre tardíamente en el transcurso de la cirrosis. Sanyal y colaboradores demostraron una fuerte asociación entre el MELD y el desarrollo de HE; así como entre HE y aumento de mortalidad.

En otro estudio realizado en la clínica Mayo, el objetivo fue determinar si la HE era predictor de sobrevida en pacientes con cirrosis y examinar el grado en el que puede agregar predicción de sobrevida al puntaje MELD. En este estudio univariado, HE grado 3 o mayor se asoció con un incremento de 3.7 veces (95% IC (1.9-7.3)  $p < 0.01$ ), en el riesgo de muerte en los pacientes con TIPs. HE grado 2 o más fue asociado con 3.9 veces en incremento en pacientes hospitalizados. (95% IC 2.6-5.7.  $p < 0.01$ ). Cuando la HE (grado 2 o mayor), y MELD fueron considerados juntos, la HE se mantuvo estadísticamente significativa en pacientes hospitalizados. Concluyeron de tal forma que la HE es un evento importante en la historia natural de la enfermedad que afecta la sobrevida de estos pacientes y que puede proporcionar un factor pronóstico adicional independientemente del MELD<sup>17</sup>.

La HE es una complicación común de la cirrosis descompensada. Cerca del 40% de los pacientes con cirrosis eventualmente desarrollan HEM y muchos pacientes experimentan recurrencias. Aproximadamente, 60% de los pacientes elegibles no reciben terapia profiláctica posterior a un episodio de HEM. La presencia de HEM al tiempo del diagnóstico de cirrosis se ha reportado en el 10 a 14% de los cirróticos en general, en 16 a 21% de los pacientes diagnosticados con cirrosis descompensado y en 10 a 50% de los pacientes que van a TIPs. El pronóstico posterior al desarrollo de HEM es pobre, con una sobrevida de un año de 40 a 50% y de 3 años de 20%, aproximadamente.

En un estudio retrospectivo de pacientes con cirrosis descompensada, 69% (276), de los 402 registros mostraron  $>1$  readmisión relacionada con complicaciones, con una media de tiempo a la primera readmisión de 67 días. La HE es una razón clave de readmisión entre los pacientes hospitalizados por complicaciones de la cirrosis. Por lo menos 40% de los pacientes previamente hospitalizados por HE pueden ser readmitidos en el lapso de un año posteriormente por razones relacionadas a la misma. Adicionalmente, las recurrencias (especialmente las que requieren hospitalización), pueden contribuir a déficits cognitivos persistentes posterior a la resolución de un episodio agudo de HE. El impacto económico y las consecuencias clínicas de las readmisiones

hospitalarias en pacientes con HEM evidencia la importancia de la prevención secundaria y muestra la necesidad de identificar las razones para no tratar a los pacientes posterior a la hospitalización por HE.

También se han comparado las tasas de readmisión en pacientes con HE y las tasas de mortalidad intrahospitalaria. En general, 17.6% de los pacientes que se dieron de alta fueron readmitidos en los 30 días próximos: 39.5% fueron readmitidos dentro del primer año por razones relacionadas a HE. En otro estudio, aproximadamente 1/3 de 402 pacientes con cirrosis descompensada fue admitido por HE: 78% (314 de 402), de los pacientes fueron readmitidos durante el seguimiento de 203 días con 88% (276 de 314), teniendo más de una readmisión no electiva. Es un hecho, entonces, la HE fue la razón de readmisión prevenible más común.

En un esfuerzo por analizar las posibles causas de readmisión debido a HE, un análisis de reportes médicos de 145 pacientes admitidos por HE identificaron que el pobre soporte social, falta de apego al tratamiento y la falta de cuidado por un servidor de la salud son factores asociados a mayor posibilidad de readmisión.

Para pacientes hospitalizados con cirrosis, la HE dobla el riesgo de mortalidad intrahospitalaria. En hospitales de EUA, la tasa de mortalidad intrahospitalaria debido a HEM, se encuentra entre 7 a 15%. Mayores tasas de mortalidad se observan en pacientes con EH severa (40%, aproximadamente), y en pacientes tratados en países en vías de desarrollo (aproximadamente de 33 a 50%). Los factores de riesgo para la mortalidad intrahospitalaria identificados fueron: número elevado de diagnósticos concomitantes, padecimientos electrolíticos e hídricos, número de procedimientos en la admisión y mayor severidad de la enfermedad.

La AASLD recomienda tratamiento profiláctico posterior a episodios de HE resuelta; sin embargo, la profilaxis de rutina no está recomendada para prevenir la HE posterior a TIPs. Los medicamentos comúnmente administrados para prevenir la recurrencia de HE manifiesta son similares de aquéllos usados para tratar episodios de EH, e incluyen lactulosa y rifamixina. La rifaximina añadida a lactulosa es el agente mejor documentado para prevenir la remisión de pacientes que ya tuvieron uno o más episodios de HE; mientras que la lactulosa funciona como tratamiento posterior al periodo inicial de HEM. A pesar de estas recomendaciones de terapia profiláctica, muchos pacientes no parecen recibir tratamiento preventivo posterior a más de un episodio de HE. En un análisis de 2009 a 2011, se indica que más de 60% de los pacientes elegibles con HEM no reciben terapia profiláctica durante el primer año<sup>18</sup>.

### C. Readmisión en pacientes cirróticos con Sangrado Variceal (SV).

Las varices gastroesofágicas están presentes en al menos la mitad de los pacientes con cirrosis al tiempo del diagnóstico. El SV ocurre en alrededor del 30% de pacientes con varices y está relacionado con un alto grado de mortalidad. Cerca del 15% de los episodios de sangrado inicial son fatales y el 70% de los sobrevivientes pueden tener un sangrado recurrente. La profilaxis primaria con beta bloqueadores no selectivos (BBNS), han mostrado reducir el riesgo del primer episodio de sangrado en pacientes con cirrosis. Este riesgo fue reportado como de 12 a 15%. Los BBNS reducen la presión portal disminuyendo el gasto cardiaco (efecto beta 1), e induciendo vasoconstricción esplácnica (efecto beta 2), de esta manera reduciendo el flujo portal. Una reducción en el gradiente de presión venosa hepática (marcador de la presión portal), > 20% del valor basal, disminuye el riesgo de el primer episodio de SV. La disminución a menos de 12 mmHg elimina el riesgo en pacientes cirróticos.

Los pacientes que sobreviven a un episodio de SV tienen un riesgo incrementado de recurrencia (alrededor de 60% dentro de 1 a 2 años), y muerte si no se tratan. Debido a la alta tasa de recurrencia, los pacientes que sobreviven a un episodio de SV deben ser tratados para prevenir la

recidiva antes de ser dados de alta del hospital. Más allá del hecho de que los BBNS logran la reducción de la HVPG (gradiente de presión de vena porta), en sólo la mitad de los pacientes, una larga proporción de pacientes que pertenecen al grupo no respondedor hemodinámico no sangran, y el riesgo de eventos clínicos en este subgrupo es menor que los pacientes no tratados. De esta forma los BBNS parecen otorgar protección en pacientes cirróticos mas allá de la reducción de HVPG.<sup>19</sup>

La recomendación actual para la prevención del sangrado en pacientes que ya toman BBNS para prevenir la recurrencia (profilaxis secundaria), es mantener el BBNS y agregar el tratamiento con ligadura con banda<sup>20</sup>.

Un estudio retrospectivo de pacientes cirróticos sin sangrado previo quienes iniciaron BBNS (propranolol o nadolol), entre 2008 y 2013, cuyo resultado primario fue SV, dentro de 12 meses mostró lo siguiente: de los 5775, 678 (11.7%), desarrolló SV. La dosis media de BBNS fue <40 mg en 58.8%. 18.1% tuvo una o dos escalas de la dosis de BBNS y 9.8% tuvo respuesta hemodinámica. Pacientes jóvenes con ascitis, con muchas comorbilidades y alto puntaje MELD tuvieron un riesgo alto de sangrado. Pacientes con dosis más altas (>60 vs <40 mg HR 0.64; IC 95% 0.64), quienes fueron tanto escalados como desescalados (en cuanto a dosis de BBNS), y aquéllos que tuvieron una respuesta hemodinámica, tuvieron riesgo bajo. De esta forma concluyeron que en aproximadamente 12% de los pacientes con sangrado, aún estando en tratamiento con BBNS como profilaxis primaria, la escala de dosis fue protectora; sin embargo, la mayoría de los pacientes de este estudio no tenía dosis de BBNS recomendados. De cualquier modo, sus datos enfatizan la necesidad de monitorizar a los pacientes aún en tratamiento con BBNS.

Respecto a los predictores de SV durante el seguimiento, los pacientes que estaban en tratamiento con nadolol tuvieron un 34% más de riesgo de sangrado que los pacientes en tratamiento con propranolol (HR: 1.34, IC 95% : 1.03 -1.75). No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el tiempo bajo tratamiento con BBNS y el riesgo de sangrado.

En cuanto a características demográficas, comparado con los pacientes mayores de 65 años, el riesgo de sangrar fue mayor en los pacientes <50 años (HR 1.92, 95% IC 1.36-2.72). Los pacientes con ascitis (HR 1.31, IC 95% 1.11-1.55), tuvieron un alto riesgo de SV comparado con aquéllos sin ascitis. Los pacientes con cirrosis relacionada con alcohol y cirrosis relacionada a infección por VHB tuvieron menor riesgo de SV que aquéllos con cirrosis relacionada a VHC. (HR:0.82; IC 95%:0.68-0.99, HR 0.23, IC 95% 0.06-0.92, respectivamente).

Respecto a los predictores de descompensación hepática y mortalidad durante el periodo de seguimiento, encontraron que los pacientes con dosis altas de BBNS tuvieron un menor riesgo de desarrollar complicaciones por cirrosis (>60 vs <40 mg HR 0.71, IC 95% 0.59-0.85), que aquéllos bajo menores dosis diarias. El riesgo de SV fue 36% menor en pacientes que recibieron 60 mg o más en comparación a quienes recibieron 40 mg o menos. También encontraron que los pacientes que cumplieron el criterio de respuesta hemodinámica tuvieron una moderada reducción de 25% de riesgo de sangrar. En el estudio, alrededor de 12% de los pacientes experimentaron SV posterior a iniciar tratamiento con BBNS. Esta proporción es similar a la reportada en estudios previos.<sup>19</sup>

En la actualidad, los BBNS son los únicos medicamentos que han mostrado seguridad en reducir el riesgo de SV en profilaxis primaria y secundaria. A dosis adecuadas, los BBNS reducen el gasto cardíaco, el flujo venoso en las venas álgicas, la distensibilidad vascular efectiva, entre otros. Sus efectos hemodinámicos pueden interferir con los mecanismos homeostáticos durante la hipovolemia. Esto puede tener un efecto negativo en la resucitación posterior a la pérdida de sangre<sup>21</sup>.

Estudios previos cuestionaron la seguridad de los BBNS en pacientes con cirrosis descompensada. Bossen y colaboradores evaluaron >1,100 pacientes cirróticos con ascitis y no encontraron ninguna

diferencia en todas las causas de mortalidad entre los pacientes que tomaban BBNS y los que no. También demostraron un efecto protector contra la mortalidad y futura descompensación en pacientes que estaban en monitorización constante por consumo de BBNS.

Krag y colaboradores propusieron una ventana óptima en la que los BBNS son más eficaces para prevenir el SV. Esta ventana se piensa que empieza con el desarrollo de las várices incipientes y se cierra cuando se desarrolla ascitis refractaria<sup>19</sup>.

Como ya se había mencionado, los pacientes que tienen su primer episodio de SV a pesar de la profilaxis primaria con BBNS reciben adicionalmente tratamiento con ligadura endoscópica para prevenir futuros episodios; sin embargo, poco se sabe acerca de su resultado a largo plazo. Un estudio, cuyo propósito fue saber si los resultados de las recomendaciones de profilaxis secundaria (BBNS y ligadura), en pacientes que sangraron previamente bajo BBNS son diferentes a los pacientes que no tomaban BBNS al tiempo de su primer SV, mostró que los pacientes que sangraron por varices esofágicas en tratamiento con BBNS tuvieron un alta probabilidad de sangrado recurrente cuando se trataron con la terapia recomendada. El riesgo de sangrado recurrente en este grupo fue de 48% más alto que el riesgo de los pacientes contemporáneos, quienes experimentaron el primer sangrado sin estar bajo tratamiento con profilaxis primaria. Posterior a 2 años, una proporción importante de pacientes que tuvieron su primer episodio de sangrado bajo tratamiento con BBNS tuvo un sangrado posterior, comparado con controles (48% vs 24%;  $p=0.01$ ). La profilaxis primaria con BBNS y niveles de bilirrubina fueron predictores independientemente de la recidiva por sangrado. Concluyeron que los pacientes que tuvieron su primer episodio de SV aún en profilaxis con BBNS tienen un riesgo incrementado de recidiva y muerte a pesar de agregar tratamiento con ligadura endoscópica. Estos pacientes posiblemente requieren un tratamiento alternativo.

Se ha demostrado que la eficacia del tratamiento endoscópico para prevenir la recidiva por sangrado es máximo si se asocia a la reducción de la presión portal, ya sea espontáneo, o asociado a la administración de BBNS. A propósito de esto, un estudio no aleatorizado realizado por Gonzáles y colaboradores mostró buenos resultados al agregar EBL (ligadura endoscópica con banda de várices), en respondedores "parciales" (aquellos que disminuyen la HVPG más del 10% pero menos de 20%). Sin embargo esto no se puede aplicar en el grupo de pacientes blanco de éste estudio, quienes son los peores no respondedores (quienes sangraron aún bajo tratamiento BBNS). En este estudio, excelentes resultados se obtuvieron tratando a los no respondedores con TIPs. De esta manera, sugieren que los pacientes no respondedores que ya sangraron aún bajo tratamiento probablemente no se beneficien agregando tratamiento endoscópico y que quizá sea mejor tratarlos con medicamentos nuevos y más efectivos para reducir la HP; por ejemplo, el carvedilol e incluso TIPs; especialmente para aquellos pacientes en riesgo (enfermedad hepática más avanzada).

En resumen; pacientes quienes sobrevivieron a un episodio agudo de SV en profilaxis primaria con BBNS constituyen un grupo distinto con un riesgo incrementado de recidiva y muerte a pesar de ser tratados con recomendaciones actuales como la adición de EBL a BBNS.<sup>20</sup>

Otro estudio mostró las tasas de recurrencia de sangrado temprana de varices esofágicas posterior a la ligadura con banda mediante parámetros clínicos, bioquímicos y ultrasonográficos. Encontraron que la incidencia de recurrencia temprana posterior a ligadura con banda fue de 20.54% y fue significativamente asociada con el género masculino ( $p=0.013$ ), edad avanzada ( $p=0.009$ ), infección con peritonitis bacteriana espontánea (PBE  $p<0.0007$ ), tamaño del hígado ( $p=0.017$ ), presencia de lesiones focales hepáticas ( $p<0.001$ ), esplenomegalia ( $p=0.02$ ), presencia de colaterales portosistémicas ( $p=0.006$ ), niveles bajos de hemoglobina ( $p<0.0001$ ), niveles elevados de aminotrasferasas (AST  $p=0.01$ ), Child Pugh B y C ( $p=0.02$ ), várices esofágicas grandes ( $p=0.002$ ), y presencia de signos rojos en las várices ( $p<0.0001$ ). En el análisis multivariado, la

presencia de PBE y niveles bajos de hemoglobina fueron predictores independientes de recurrencia. Concluyen que los factores encontrados con mayor peso estadístico para el riesgo de recidiva temprana fueron: PBE, esplenomegalia, presencia de colaterales, anemia, cirrosis descompensada y presencia de várices grandes con signos rojos. LA PBE y niveles bajos de HB fueron factores independientes de recurrencia.

El tiempo de recidiva por SV puede ser dividido en muy temprano (5 días del episodios de sangrado), recurrencia temprana (a partir de 6 semanas del sangrado agudo), y recurrencia tardía. Estudios previos mostraron que la recurrencia temprana tiene un rango de 30 a 40% en las primeras 6 semanas, y está significativamente asociada con el riesgo de muerte en las 6 semanas. El riesgo de recurrencia fue de 20% posterior al tratamiento con ligadura de banda<sup>22</sup>.

Otro estudio evaluó el efecto de estar en tratamiento profiláctico con BBNS al momento del fallo a los 5 días y la mortalidad a 6 semanas de pacientes cirróticos admitidos con SV aguda. Incluyeron a 142 pacientes: 49 con BBNS profiláctico y 93 sin (grupo control). El fallo a 5 días ocurrió en 20% (14% en el grupo BBS vs 24% en grupo control  $p=0.27$ ). El HR ajustado al fallo en 5 días bajo tratamiento BBNS fue de 2.46 (IC95%: 0.53-11.37.  $p=0.25$ ). La probabilidad de sobrevida a 6 meses fue de 96% en el grupo de BBNS y 82% en el grupo control. ( $p=0.02$ ). Concluyen que el tratamiento con BBNS no es un indicador negativo a corto plazo para la sobrevida de pacientes con cirrosis admitidos por SV.

Como se comentó previamente, las varices están presentes en 30 a 40% de los pacientes compensados al tiempo del diagnóstico y en 60% de los pacientes descompensados. En general, la incidencia de SV es de 4% por año, incrementando a 15% por año en pacientes con varices medianas a largas. A pesar que ha habido una mejora significativa en el pronóstico de pacientes con SV en las últimas 3 décadas, debido a la implementación de nuevos y más efectivos protocolos, la mortalidad se mantiene en 20%. En general, el fallo a 5 días ocurrió en 29 de 142 pacientes (20%), sin diferencia significativa entre los 2 grupos. Sin embargo, el MELD se encontró que tiene un efecto significativo al fallo a 5 días (OR:1.13, IC 95% 1.01-1.26). No hubo una diferencia significativa entre los grupos para el riesgo de recurrencia por sangrado a 6 semanas (12% en BBNS vs 15% en el grupo control  $p=0.80$ )<sup>21</sup>.

La mortalidad del SV en pacientes cirróticos va de 15 a 20%. Predictores a corto plazo, como la PVHG, no están disponibles en la mayoría de los centros. Un estudio prospectivo reevaluó los factores de riesgo que afectan el fallo a 5 días posterior a un episodio de sangrado agudo gastrointestinal en pacientes cirróticos no seleccionados, manejados con tratamiento estándar de medicamentos vasoactivos, ligadura con banda y antibióticos. En el estudio multivariado, determinaron que el CP clase C, leucocitos mayores a  $10 \times 10^9$ /litros, y la presencia de trombosis de vena porta, fueron los únicos predictores al fallo al 5 día<sup>23</sup>.

En cuanto a la mortalidad a 6 semanas, la probabilidad de sobrevida fue de 96% en pacientes con BBNS y 82% en el grupo control ( $p=0.02$ ). En el análisis univariado, un número de variables se encontraron asociadas a la mortalidad a 6 semanas: BBNS, puntaje Child Pugh y MELD, alcoholismo activo y variables que reflejan severidad del sangrado (niveles de hematocrito, sangrado activo en la endoscopia, hipotensión y requerimientos de transfusiones sanguíneas en 24hr). De éstos, el MELD tuvo un efecto significativo sobre la probabilidad de muerte.

En general, la falla a 5 días fue de 20% similar en los 2 grupos. En el análisis estadístico, cuando ajustaron el efecto de los BBNS al fallo a 5 días al puntaje MELD, pudieron demostrar que los BBNS no tenían un efecto significativo en el resultado final; sin embargo MELD estuvo significativamente asociado a mortalidad<sup>21</sup>.

Los pacientes con CP clase C (20% de esta serie), tienen una tasa de fallo a 5 días de 45.9%. Se podría argumentar que estos pacientes se podrían beneficiar de TIPS tempranos para mejorar los resultados. Sin embargo, 56.7% de los pacientes CP clase C tienen contraindicaciones para los

TIPs: hepatocarcinoma avanzado, trombosis de vena porta y niveles de creatinina >3 mg. De esta forma, la colocación de TIPs podría estar indicada sólo en el 8.6% de toda la serie de los pacientes con sangrado. De tal manera que en este grupo de pacientes, el SV es considerado como un evento terminal.<sup>23</sup>

## II. Justificación.

La cirrosis hepática y sus complicaciones confieren una gran morbimortalidad a nuestra población de pacientes. Es importante conocer las características de nuestros pacientes, la historia natural de sus complicaciones y las tasas de readmisión por descompensaciones hepáticas para, de esta manera, poder tomar medidas de prevención o reforzar estas medidas (profilaxis), y así tener un mejor control de los mismos.

Hoy en día no existe ningún estudio que analice estas características en la población de cirróticos del Hospital Español, ni tampoco alguno que analice las readmisiones desglosadas por cada complicación de la cirrosis; tomando en cuenta que es de esperarse que la población de pacientes que vemos en el medio privado se comporte de forma distinta y tenga una historia natural diferente que la del medio público.

Resulta de suma importancia contar con un sustento epidemiológico confiable que permita al médico de esta institución sensibilizarse sobre la importancia de conocer el comportamiento de nuestros pacientes cirróticos en comparación con lo descrito en la literatura y con hospitales del sector salud.

## III. Objetivos

- Primario: determinar cuáles son los factores de riesgo y tasas de readmisión temprana en pacientes cirróticos del Hospital Español comparados con la literatura mundial.
- Secundario: identificar factores predictivos para la readmisión temprana en pacientes cirróticos del Hospital Español.

## IV. Hipótesis

- Hipótesis nula: no hay diferencias de factores de riesgo y tasas de readmisión temprana en pacientes cirróticos del Hospital Español y en la literatura mundial.
- Hipótesis alterna: hay diferencias de factores de riesgo y tasas de readmisión temprana en pacientes cirróticos del Hospital Español de México.

## V. Materiales y métodos.

Se realizó un estudio observacional, longitudinal y retrospectivo. Se recabó información sobre los pacientes cirróticos hospitalizados en el Hospital Español por descompensación u otras causas de enero de 2010 a diciembre de 2016.

Se utilizaron expedientes clínicos de los pacientes cirróticos adultos (mayores de 18 años), identificados mediante la base de datos de endoscopia, archivo clínico y laboratorio de microbiología.

Criterios de Selección: pacientes cirróticos con o sin complicaciones de cirrosis, mayores de 18 años, en quienes se tuviera la información completa en expediente clínico.

Definiciones universales y operacionales.

En cuanto a las causas de la cirrosis, se tomaron en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- **Edad:** número de años que ha vivido una persona desde el nacimiento
- **Género:** características fenotípicas que definen si una persona es hombre o mujer
- **Consumo importante de Alcohol:** exclusión de otras causas de cirrosis hepática por antecedente de consumo de alcohol definido como un consumo mayor de 40g al día
- **Hepatitis C:** presencia de Ac.anti VHC + RNA de VHC con aumento de las transaminasas (en especial ALT)
- **Hepatitis B:** Presencia de antígeno "E" VHB positivo, aumento de los niveles de DNA VHB, y elevación de transaminasas y/o niveles normales de transaminasas.
- **NASH (Esteatohepatitis No Alcohólica):** aumento en los niveles de transaminasas (ALT y AST), con una razón AST/ALT <1, estudio de imagen contundente con presencia de grasa hepática aumentada (ultrasonografía, tomografía computada o resonancia magnética), presencia de factores de riesgo: síndrome metabólico, y exclusión de otra causa
- **Hepatitis Autoinmune:** aumento de transaminasas (AST, ALT), elevación de IgG y presencia de los siguientes anticuerpos: Ac. Anti SMA (Ac. Anti músculo liso), ANA (Ac Antinucleares), Ac anti-LKM1
- **Cirrosis Biliar Primaria:** presencia de colestasis (FA >1.5 veces el límite superior), aumento de GGT, aumento de IgM, aumento de transaminasas <3 veces el límite superior normal), presencia de Ac. Anti mitocondriales (título >1:40)
- **Criptogénica:** presencia de cirrosis en la que se han descartado otras causas ya descritas, que no cuenta con biopsia debido al riesgo que ésta conlleva y debido a las características propias del hospital privado

En cuanto a las complicaciones de la cirrosis se tomaron los siguientes criterios de inclusión:

- **Peritonitis Bacteriana Espontánea:** cultivo de líquido de ascitis positivo y PMN >250, bacteriascitis monomicrobial, cultivo positivo para un microorganismo con <250 PMN sin evidencia de infección intraabdominal, neutro ascitis con cultivo negativo: cultivo negativo, PMN>250
- **Ascitis refractaria:** ascitis que no responde a restricción de sodio, a dosis máximas de diuréticos o pacientes que desarrollan complicaciones por el consumo de diuréticos
  - Los grados de ascitis los definimos como:
    - Grado 1: solamente diagnosticada por ultrasonido
    - Grado 2: manifestada con distensión moderada del abdomen
    - Grado 3: a tensión con distensión importante del abdomen
- **Hepatocarcinoma:** diagnóstico realizado con toma de biopsia y estudio histopatológico
- **Lesión Renal/Síndrome Hepato renal:** cirrosis acompañada de ascitis, Cr >1.5, que no mejora posterior a 2 días de retirar el diurético y expansión de volumen, ausencia de estado de choque e hipovolemia, ausencia de tratamiento con medicamentos nefrotóxicos y ausencia de enfermedad parenquimatosa renal
- **Encefalopatía Hepática:** síntomas neuropsiquiátricos y disfunción neuromuscular de severidad variable en pacientes cirróticos
- **Sangrado de Tubo Digestivo Variceal:** sangrado de tubo digestivo secundario a várices esofágicas/gástricas demostrado endoscópicamente

En cuanto a las escalas utilizadas:

- **Escala de Child Pugh:** clasificación de severidad de la enfermedad hepática de acuerdo al grado de ascitis, las concentraciones plasmáticas de bilirrubina y albúmina, el tiempo de protrombina y el grado de encefalopatía:
  - **Grado A:** puntuación de 5-6 (enfermedad bien compensada)
  - **Grado B:** puntuación 7-9 (compromiso funcional significativo)
  - **Grado C:** puntuación 10 -15 (enfermedad descompensada)
- **Escala de MELD-Na:** Es un modelo matemático de predicción de supervivencia de una persona con enfermedad hepática basada en valores de laboratorio (bilirrubina, INR y

creatinina). El puntaje va de 6-40 y es usado como predictor en pacientes que serán sometidos a trasplante hepático

- **Índice de masa corporal (IMC):** estimación del peso ideal de un apersona a partir de su talla y peso
- **Ascitis:** acumulación de líquido en la cavidad abdominal a consecuencia de un fallo en el funcionamiento hepático
- **Diabetes mellitus:** enfermedad metabólica relacionada con el metabolismo de los carbohidratos
- **Hipertensión arterial sistémica:** elevación crónica de la presión sistólica/diastólica que confiere riesgo cardiovascular
- **Beta bloqueadores no selectivos:** medicamentos utilizados originariamente para trastornos de ritmo cardíaco y como cardioprotectores. En pacientes cirróticos, su uso es reducir la presión portal

En cuanto a la terminología:

- **Readmisión temprana:** comprende un periodo de 1 año del diagnóstico del paciente o del primer contacto que tiene con nuestra institución y se toma en cuenta la primera readmisión por causa hepática. Se divide en 3 periodos de tiempo:
  - Menos de 1 mes
  - 1 a 3 meses
  - Posterior a 3 meses, pero menor a 1 año
- **Readmisión tardía:** el total de readmisiones que se presenten posterior a 1 año de causa hepática.

#### Variables:

Nombre de la variable	Escala de medición	Fuente de variable	Función dentro del protocolo	Tipo de variable	Definición operacional
Edad	Años	Secundaria	Independiente	Cuantitativa continua	Se obtuvo determinando la edad del paciente a través del expediente clínico considerado la fecha de ingreso al estudio menos la fecha de nacimiento
Sexo	0=Masculino, 1=femenino	Secundaria	Independiente	Cualitativa dicotómica	Se obtuvo del expediente clínico
Consumo importante de alcohol	0 = no, 1 = sí.	Secundaria	Independiente	Cualitativa dicotómica	Se obtuvo del expediente clínico
Cirrosis Biliar Primaria	0 = no, 1 = sí.	Secundaria	Independiente	Cualitativa dicotómica	Se obtuvo del expediente

					clínico
Cirrosis criptogénica	0 = no, 1 = sí.	Secundaria	Independiente	Cualitativa dicotómica	Se obtuvo del expediente clínico
Hepatitis Autoinmune	0 = no, 1 = sí.	Secundaria	Independiente	Cualitativa dicotómica	Se obtuvo del expediente clínico
Hepatitis B	0 = no, 1 = sí.	Secundaria	Independiente	Cualitativa dicotómica	Se obtuvo del expediente clínico
Hepatitis C	0 = no, 1 = sí.	Secundaria	Independiente	Cualitativa dicotómica	Se obtuvo del expediente clínico
NASH	0 = no, 1 = sí.	Secundaria	Independiente	Cualitativa dicotómica	Se obtuvo del expediente clínico
Child Pugh	A=1, B=2, C=3	Secundaria	Independiente	Cualitativa ordinal	Se obtuvo del expediente clínico
MELD-Na	Puntos	Secundaria	Independiente	Cuantitativa continua	Se obtuvo del expediente clínico
Ascitis	0 = no, 1 = sí.	Secundaria	Independiente	Cualitativa dicotómica	Se obtuvo del expediente clínico
Albúmina	Gr/dl	Secundaria	Independiente	Cuantitativa continua	Se obtuvo del expediente clínico
Bilirrubina total	Mg/dl	Secundaria	Independiente	Cuantitativa continua	Se obtuvo del expediente clínico
Tiempo de protrombina	Segundo s	Secundaria	Independiente	Cuantitativa continua	Se obtuvo del expediente clínico
INR	Sin unidade s	Secundaria	Independiente	Cuantitativa continua	Se obtuvo del expediente clínico
Hemoglobina	Gr/dl	Secundaria	Independiente	Cuantitativa continua	Se obtuvo del expediente clínico
Hematocrito	%	Secundaria	Independiente	Cuantitativa continua	Se obtuvo del expediente clínico
Plaquetas		Secundaria	Independiente	Cuantitativa continua	Se obtuvo del expediente clínico
Leucocitos		Secundaria	Independiente	Cuantitativa continua	Se obtuvo del expediente clínico
Creatinina		Secundaria	Independiente	Cuantitativa continua	Se obtuvo del expediente clínico
Sodio		Secundaria	Independiente	Cuantitativa	Se obtuvo del

				continua	expediente clínico
AST		Secundaria	Independiente	Cuantitativa continua	Se obtuvo del expediente clínico
ALT		Secundaria	Independiente	Cuantitativa continua	Se obtuvo del expediente clínico
IMC		Secundaria	Independiente	Cuantitativa continua	Se obtuvo del expediente clínico
Betabloqueadores no selectivos	0 = no, 1 = sí.	Secundaria	Independiente	Cualitativa dicotómica	Se obtuvo del expediente clínico
Diabetes Mellitus	0 = no, 1 = sí.	Secundaria	Independiente	Cualitativa dicotómica	Se obtuvo del expediente clínico
Hipertensión Arterial Sistémica	0 = no, 1 = sí.	Secundaria	Independiente	Cualitativa dicotómica	Se obtuvo del expediente clínico
Re-Hospitalización en los primeros 30 días	0 = no, 1 = sí.	Primaria	Dependiente	Cualitativa dicotómica	Se obtuvo del expediente clínico
Re-Hospitalización en los primeros 90 días	0 = no, 1 = sí.	Primaria	Dependiente	Cualitativa dicotómica	Se obtuvo del expediente clínico

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de cirrosis con diagnóstico externo al hospital y sin evidencia de las causas de la cirrosis en el expediente clínico
- Pacientes con diagnóstico de PBE, pero sin abordaje de estudio para el diagnóstico de cirrosis
- Pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma, sin seguimiento ni evidencia de diagnóstico de cirrosis
- Pacientes con trombosis de vena porta e hipertensión Portal debido a causas hematológicas
- Pacientes menores de 18 años de edad

Se obtuvo una N= 103 , siendo el total de pacientes cirróticos analizados.

Se obtuvo una N = 209, que corresponde al total de readmisiones tardías.

Se describieron las características demográficas de la población estudiada, las causas de readmisión temprana y tardía por causa hepática; así como otros motivos de readmisión hospitalaria. Se tomaron en cuenta los datos de la primera readmisión y seguimiento en readmisiones tempranas: edad, género, etiología de la cirrosis, escala CP de ingreso, escala MELD NA de ingreso y causa de primera readmisión por causa hepática (complicación aguda). Se documentaron otros reingresos por otros motivos (infecciones, procedimientos quirúrgicos, problemas metabólicos y sangrado de tubo digestivo no variceal), niveles séricos de albúmina, bilirrubina, TP, INR, hemoglobina, Hematocrito, plaquetas, leucocitos, creatinina, sodio, potasio, AST, ALT y amonio; de igual forma, se registró el IMC y el uso, o no, de betabloqueadores. Para las readmisiones tardías se documentaron la readmisiones por descompensaciones agudas de la cirrosis posterior al primer año de seguimiento hasta la última readmisión presente en expediente clínico.

Se realizó un análisis exploratorio de la base de datos para ver si existían datos perdidos. En caso de haber datos perdidos y que fueran menores al 10% del total, se realizó imputación simple con la medida de resumen de cada variable. Posteriormente, se realizó análisis descriptivo con mediana y rango intercuartílico para variables cuantitativas, frecuencias absolutas y porcentajes para variables cualitativas.

En el análisis comparativo (pacientes con cirrosis criptogénica vs cirrosis por hepatitis C), se compararon las variables cuantitativas (media y desviación estándar), con la prueba T de Student para muestras independientes y las variables cualitativas con prueba de Chi cuadrada. A continuación, se realizó regresión logística univariada para ver que variables se asociaban con el desenlace.

Finalmente, se realizaron 2 modelos de regresión logística multivariado (stepwise) para determinar que variables se asociaban de manera independiente con:

- 1) Readmisión hospitalaria a los 30 días
- 2) Readmisión hospitalaria a los 90 días. Como criterio de ingreso debían tener un valor de  $p < 0.20$  en el análisis univariado. Se mantuvieron sólo aquellas variables que mantuvieran una asociación con un valor de  $p < 0.05$ .

En todos los casos se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ .

Se usó el programa Stata 12.0.

## VII. RESULTADOS

Se describen las características basales de la población en su primera readmisión. Se incluyeron 103 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión con una mediana de edad de 64 años (55-71). La población estuvo compuesta por personas del sexo masculino 57% (59 pacientes), y sexo femenino 43% (44 pacientes). Con respecto a la causa de cirrosis hepática obtuvimos: 52% (54 pacientes) de origen criptogénico, 23% (24 pacientes) hepatitis C, 9% (9 pacientes) consumo importante de alcohol, 5% (5 pacientes) hepatitis autoinmune, 5% (5 pacientes) hepatitis B; 4% (4 pacientes) NASH, y 2% (2 pacientes) con cirrosis biliar primaria.

Se calcularon las escalas de Child Pugh al ingreso: 7% (7 pacientes), A, 56% (58 pacientes), B, 37% (38 pacientes), C. Respecto a la escala MELD-Na, se establecieron los siguientes rangos: MELD  $\leq 23$  35% (36 pacientes), MELD 24-27 36% (37 pacientes), MELD  $\geq 28$  29% (30 pacientes).

Las medianas de los laboratorios de ingreso fueron: albúmina (g/dL): 2.8 (2-3-3), bilirrubina total (mg/dL): 2.9 (2.6-5.9), tiempo de protrombina (segundos): 28 (18-32), INR: 2.5 (1.7-2.8), hemoglobina (g/dL): 12 (10-13), hematocrito (%): 39 (36-41), plaquetas ( $\times 10^3/uL$ ): 145 (123-154), leucocitos ( $\times 10^3/uL$ ): 9.5 (7.6-12), creatinina (mg/dL): 1.0 (0.8-1.2), sodio (mmol/L): 131 (130-134), potasio (mmol/L): 3.5 (3.1-3.9), AST (UI/L): 89 (46-114), y ALT (UI/L): 26 (17-45).

Se tomaron en cuenta otras características al ingreso de los pacientes: IMC (kg/m<sup>2</sup>): con una media de 29 (28-29), uso de beta bloqueadores no selectivos: 50% (52 pacientes), y comorbilidades como diabetes mellitus: 39% (40 pacientes), e hipertensión arterial sistémica: 23% (24 pacientes).

Tabla 1. Características basales de la población (variable y total de la población n=103)

<b>Edad</b>	64 (55-71%)
<b>Género masculino</b>	59 (57%)
<b>Género femenino</b>	44 (43%)
<b>Causa de cirrosis</b>	
<b>Consumo fuerte de alcohol</b>	9 (9%)
<b>Cirrosis biliar primaria</b>	2 (2%)
<b>Criptogénica</b>	54 (52%)
<b>Hepatitis autoinmune</b>	5 (5%)
<b>Hepatitis B</b>	5 (5%)
<b>Hepatitis C</b>	24 (23%)
<b>NASH</b>	4 (4%)
<b>Child al ingreso</b>	
<b>A</b>	7 (7%)
<b>B</b>	58 (56%)
<b>C</b>	38 (37%)
<b>Ascitis</b>	
<b>No</b>	26 (25%)
<b>Grado I</b>	32 (31%)
<b>Grado 2</b>	34 (33%)
<b>Grado 3</b>	11 (11%)
<b>Albúmina (g/dl)</b>	2.8 (2-3.3)
<b>Bilirrubina total (mg/dl)</b>	2.9 (2.6-5.9)

<b>Tiempo protrombina de (segundos)</b>	28 (18-32)
<b>INR</b>	2.5 (1.7-2.8)
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>	12 (10-13)
<b>Hematocrito (%)</b>	39 (36-41)
<b>Plaquetas</b>	145 (123-154)
<b>Leucocitos</b>	9.5 (7.6-12)
<b>Creatinina</b>	1.0 (0.8-1.2)
<b>Sodio</b>	131 (130-134)
<b>Potasio</b>	3.5 (3.1-3.9)
<b>AST</b>	89 (46-114)
<b>ALT</b>	26 (17-45)
<b>IMC</b>	29 (28-29)
<b>Uso de beta bloqueadores</b>	52 (50%)
<b>MELD al ingreso</b>	25 (22-28)
<b>MELD</b>	
<b>≤23</b>	36 (35%)
<b>24-27</b>	37 (36%)
<b>≥28</b>	30 (29%)
<b>Diabetes mellitus</b>	40 (39%)
<b>Hipertensión arterial sistémica</b>	24 (23%)

En general de nuestros 103 pacientes, independientemente de la causa de la cirrosis, la principal causa de readmisión temprana fue hemorragia de tubo digestivo de origen variceal.

Tabla 2A. Tabla de readmisiones tempranas de todos los pacientes según periodos de tiempo.

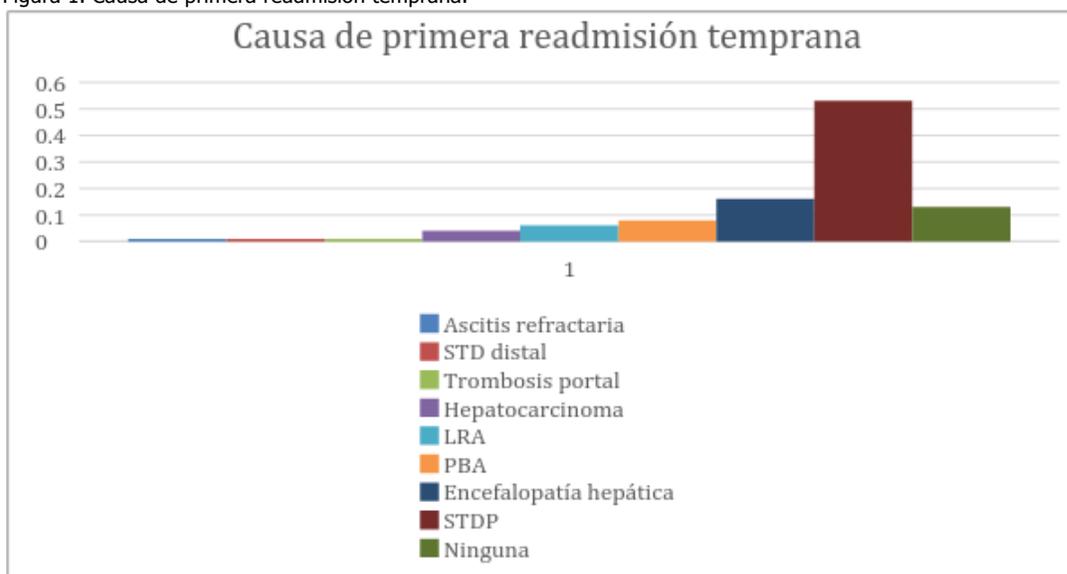
n =103 (%)	Primera readmisiones de causa hepática posterior al diagnóstico de cirrosis hepática ( 1 año)
<b>Tiempo menor a 30 días</b>	<b>n = 22 (20%)</b>
13 (59%)	Hemorragia de tubo Digestivo Proximal ( origen variceal)
5 (23%)	Encefalopatía Hepática
2 (9%)	Lesión Renal
2 (9%)	Peritonitis Bacteriana Espontánea
<b>Tiempo de 1 a 3 meses</b>	<b>n = 23 (21%)</b>
11 (47%)	Hemorragia de tubo Digestivo Proximal (origen variceal)
8 (35%)	Causa no hepática
2 (9%)	Peritonitis Bacteriana Espontánea
1 (4%)	Encefalopatía Hepática
1 (4%)	Hepatocarcinoma
<b>Tiempo entre 3 meses y 1 año</b>	<b>n = 58 (58%)</b>
33 (56%)	Hemorragia de tubo Digestivo Proximal (origen variceal)

10 (18%)	Encefalopatía Hepática
5 (9%)	Peritonitis Bacteriana Espontánea
3 (5%)	Hepatocarcinoma
4 (7%)	Lesión Renal
3 (5%)	Causa no hepática

TABLA 2B. Tabla de readmisión temprana en general de los pacientes

N = 103	Readmisión temprana
57 (55%)	Hemorragia de tubo digestivo proximal (origen variceal)
16 (15%)	Encefalopatía Hepática
11 (11%)	Causa no hepática de re hospitalización
4 (4%)	Hepatocarcinoma
9 (9%)	Peritonitis bacteriana espontánea
6 (6%)	Lesión renal

Figura 1. Causa de primera readmisión temprana.



A continuación se presentan las tasas de readmisión hospitalaria a los 30, 90 días y 1 año.

Tabla 3. Incidencia acumulada de readmisión hospitalaria a los 30, 90 días y 1 año.

Readmisión al año (%)	Readmisión a los 90 días (%)	Readmisión a los 30 días (%)	
93%	37%	21%	<b>Global</b>
92%	48%	29%	<b>Sexo masculino</b>
89%	33%	11%	<b>Causa de cirrosis</b>
94%	46%	33%	<b>Consumo fuerte de alcohol</b>
96%	29%	4%	<b>Criptogénica</b>
			<b>Hepatitis C</b>
86%	14%	14%	<b>Child al ingreso</b>
90%	34%	16%	<b>A</b>
100%	45%	32%	<b>B</b>
			<b>C</b>

92%	27%	12%	<b>Ascitis</b>
88%	47%	25%	<b>No</b>
97%	38%	26%	<b>Grado I</b>
100%	27%	18%	<b>Grado 2</b>
			<b>Grado 3</b>
89%	22%	8%	<b>MELD</b>
97%	46%	27%	<b>≤23</b>
93%	43%	30%	<b>24-27</b>
			<b>≥28</b>

Los pacientes con cirrosis de origen criptogénico tuvieron una incidencia acumulada de readmisión a los 30 días de 33% y de 46% al seguimiento de 90 días. La incidencia acumulada de readmisión al año de seguimiento fue de 94%. Los pacientes con cirrosis debido a Hepatitis C tuvieron una incidencia acumulada a los 30 días de 4% y al seguimiento a los 90 días de 29%. La incidencia acumulada de readmisión al año de seguimiento fue de 96%. Los pacientes con etiología de la cirrosis debido a consumo fuerte de alcohol tuvieron una incidencia acumulada de readmisión a los 30 días de 11% y de 33% a los 90 días. La incidencia acumulada al año fue de 89%.

Los pacientes con Child A al ingreso tuvieron una incidencia acumulada a los 30 días de 14% y de 14% a los 90 días. La incidencia acumulada de readmisión al año de seguimiento fue de 86%. Los pacientes con Child C al ingreso tuvieron una incidencia acumulada de 32% a los 30 días y de 45% al seguimiento a los 90 días. La incidencia acumulada de readmisión al año de seguimiento fue de 100%.

Los pacientes con ascitis grado 2 al ingreso tuvieron una tasa acumulada a los 30 días de 26% y la incidencia acumulada de readmisión al año de seguimiento fue de 97%. Los pacientes con ascitis grado 3 tuvieron una incidencia acumulada a los 30 días de 18% y la incidencia acumulada de readmisión al año de seguimiento fue de 100%.

Los pacientes con MELD-Na de 24-27 tuvieron una incidencia acumulada de 27% a los 30 días, de 46% a los 90 días y de 97% al año. Los pacientes con MELD-Na  $\geq 28$  tuvieron una incidencia acumulada a los 30 días de 30% y la incidencia acumulada de readmisión al año de seguimiento fue de 93%.

En el análisis multivariado se realizó un modelo de regresión logística múltiple donde se ingresaron todas las variables con significancia estadísticas en el análisis univariado. Se realizó "stepwise selection" y se mantuvieron solo aquellas con significancia estadística.\*

Tabla 4. Predictores de readmisión temprana hospitalaria a los 30 días.

<b>Análisis multivariado*</b> <b>OR (IC 95%)</b>	<b>Análisis univariado.</b> <b>OR (IC 95%)</b>	
---	1.01 (0.97-1.05)	<b>Edad</b>
---	3.1 (1.01-9.3)	<b>Sexo masculino</b>
---	0.43 (0.05-3.6)	<b>Causa de cirrosis</b>
8.5 (2.4-29.3)	5.6 (1.7-18.1)	<b>Consumo fuerte de alcohol</b>
---	0.12 (0.01-0.94)	<b>Criptogénica</b>
		<b>Hepatitis C</b>
---	Referencia	<b>Child al ingreso</b>
---	1.1 (0.11-10.2)	<b>A</b>
---	2.7 (0.30-25.6)	<b>B</b>
		<b>C</b>
---	2.5 (0.67-9.3)	<b>Ascitis</b>
---	0.63 (0.34-1.15)	<b>Albúmina (g/dl)</b>

---	1.22 (1.01-1.5)	<b>Bilirrubina total</b>
1.12 (1.03-1.21)	1.08 (1.01-1.16)	<b>Tiempo de protrombina</b>
---	2.6 (1.14-6.1)	<b>INR</b>
---	0.91 (0.7-1.14)	<b>Hemoglobina (g/dl)</b>
---	0.95 (0.8-1.04)	<b>Hematocrito (%)</b>
---	0.98 (0.97-1.0)	<b>Plaquetas</b>
---	0.99 (0.86-1.15)	<b>Leucocitos</b>
---	0.94 (0.55-1.60)	<b>Creatinina</b>
---	0.89 (0.74-1.07)	<b>Sodio</b>
---	2.2 (1.03-4.76)	<b>Potasio</b>
---	0.98 (0.97-1.0)	<b>AST</b>
---	0.98 (0.95-1.02)	<b>ALT</b>
---	1.25 (0.87-1.81)	<b>IMC</b>
---	0.61 (0.23-1.59)	<b>Uso de beta bloqueadores</b>
---	1.11 (1.01-1.22)	<b>MELD-Na al ingreso</b>
	Referencia 4.1 (1.01-16.3) 4.7 (1.1-19.4)	<b>MELD-Na</b> <b>≤23</b> <b>24-27</b> <b>≥28</b>
---	0.88 (0.32-2.32)	<b>Diabetes mellitus</b>
---	1.3 (0.44-3.8)	<b>Hipertensión arterial sistémica</b>
-	1.34 (0.52-3.48)	<b>Sangrado como causa de 1ª admisión</b>

Los factores de riesgo con significancia estadística en el análisis univariado fueron: sexo masculino OR de 3.1 (IC 95% 1.01-9.3), cirrosis de origen criptogénico OR 5.6 (IC 95% 1.7-18.1), bilirrubina total OR de 1.22 (IC 95% 1.01-1.5), tiempo de protrombina OR de 1.08 (IC95% 1.01-1.16), INR OR de 2.6 (IC 95% 1.14-6.1), niveles de potasio OR 2.2 (IC 95% 1.03-4.76), MELD-Na al ingreso de 24-27 OR de 4.1 (IC95% 1.01-16.3), y MELD-Na  $\geq 28$  OR 4.7 (IC95% 1.1-19.4).

En el análisis univariado el IMC, la presencia de ascitis, una escala de Child de ingreso B o C, tuvieron una tendencia estadística a predecir el reingreso hospitalario a 30 días.

En el análisis multivariado, solamente las variables cirrosis criptogénica y Tiempo de Protrombina (TP), predicen de forma independiente la readmisión a los 30 días.

Tabla 5. Predictores de readmisión hospitalaria a los 90 días.

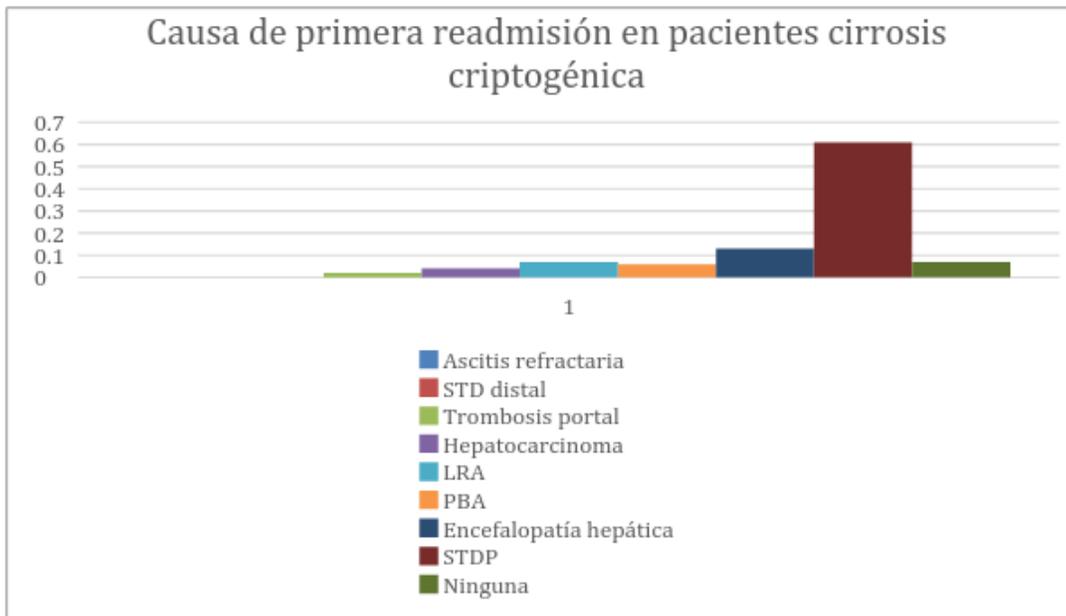
<b>Análisis multivariado*</b> <b>OR (IC 95%)</b>	<b>Análisis univariado.</b> <b>OR (IC 95%)</b>	
---	0.99 (0.96-1.03)	<b>Edad</b>
---	2.5 (1.07-5.94)	<b>Sexo masculino</b>
---	0.84 (0.19-3.58)	<b>Causa de cirrosis</b>
3.5 (1.37-8.93)	2.38 (1.04-5.4)	<b>Consumo fuerte de alcohol</b>
---	0.63 (0.23-1.71)	<b>Criptogénica</b>
		<b>Hepatitis C</b>
---	Referencia	<b>Child al ingreso</b>
---	3.1 (0.35-28.0)	<b>A</b>
---	4.8 (0.5-44.3)	<b>B</b>
		<b>C</b>

---	1.8 (0.68-4.8)	<b>Ascitis</b>
---	0.79 (0.47-1.33)	<b>Albúmina (g/dl)</b>
---	1.1 (0.93-1.33)	<b>Bilirrubina total</b>
1.09 (1.02-1.16)	1.06 (1.01-1.13)	<b>Tiempo de protrombina</b>
---	2.0 (1.01-3.99)	<b>INR</b>
---	0.98 (0.81-1.19)	<b>Hemoglobina (g/dl)</b>
---	0.98 (0.91-1.06)	<b>Hematocrito (%)</b>
---	0.99 (0.98-1.01)	<b>Plaquetas</b>
---	1.02 (0.90-1.15)	<b>Leucocitos</b>
---	0.94 (0.60-1.45)	<b>Creatinina</b>
---	0.94 (0.81-1.09)	<b>Sodio</b>
---	1.47 (0.76-2.8)	<b>Potasio</b>
---	0.99 (0.97-1.01)	<b>AST</b>
---	0.99 (0.97-1.02)	<b>ALT</b>
---	1.20 (0.89-1.63)	<b>IMC</b>
0.39 (0.16-0.95)	0.41 (0.18-0.94)	<b>Uso de beta bloqueadores</b>
---	1.08 (0.99-1.17)	<b>MELD –Na al ingreso</b>
---	Referencia	<b>MELD-Na</b>
---	2.98 (1.08-8.2)	<b>≤23</b>
---	2.7 (0.92-7.9)	<b>24-27</b>
---	0.87 (0.38-1.99)	<b>≥28</b>
---	0.81 (0.31-2.13)	<b>Diabetes mellitus</b>
---	0.81 (0.31-2.13)	<b>Hipertensión arterial sistémica</b>
---	1.88 (0.22-4.3)	<b>Sangrado como causa de 1ª admisión</b>

Son predictores de riesgo de cualquier hospitalización en los primeros 90 días en el análisis univariado: sexo masculino OR de 2.5 ( IC95% 1.07-5.94), cirrosis de origen criptogénico OR de 2.38 ( IC 95% 1.04-5.4), tiempo de protrombina OR 1.06 (IC95% 1.01-1.13), INR OR 2.0 (IC 95% 1.01-3.99), y MELD-Na de 24-27 OR 2.98 (IC 95% 1.08-8.2). Son factores protectores en el análisis univariado: uso de betabloqueadores OR 0.41 (IC 95% 0.18-0.94).

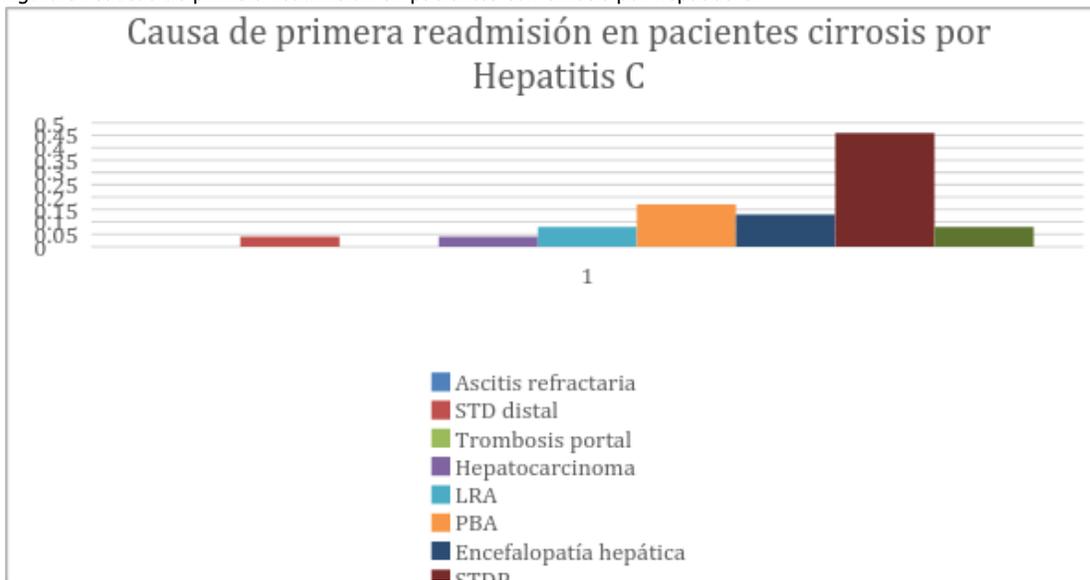
En el análisis multivariado son factores independientes de readmisión a los 90 días: cirrosis criptogénica OR 3.5 (IC 95% 1.37-8.93) y Tiempo de protrombina OR 1.09 (IC 95% 1.02-1.16); y fue protector de manera independiente de readmisión a los 90 días el uso de beta-bloqueadores OR 0.39 (IC 95%).

Figura 2. Causa de primera readmisión en pacientes con cirrosis criptogénica.



La principal causa de primera readmisión en pacientes con cirrosis criptogénica es la hemorragia de tubo digestivo variceal, seguido de encefalopatía hepática.

Figura 3. Causas de primera readmisión en pacientes con cirrosis por hepatitis C.



La principal causa de primera readmisión en pacientes con cirrosis virales es la hemorragia de tubo digestivo variceal, seguido de peritonitis bacteriana espontánea.

Tabla 5. Total de readmisión tardía por complicaciones de la cirrosis.

<b>n = 209</b>	<b>Número total de readmisiones posterior a 1 año</b>
88 (42%)	Encefalopatía hepática
72 (34%)	Hemorragia de tubo digestivo variceal
36 (17%)	Peritonitis bacteriana espontánea
13 (6%)	Lesión renal

Posterior al primer año de seguimiento la principal causa de readmisión al hospital por complicaciones de la cirrosis fue la encefalopatía hepática.

Tabla 6. Asociación entre el tipo de cirrosis hepática y causa de readmisiones posterior a 1 año de seguimiento.

Valor de p	Peritonitis bacteriana espontánea OR (IC 95%)	Valor de p	Sangrado de tubo digestivo proximal OR (IC 95%)	Valor de p	Encefalopatía hepática OR (IC 95%)	
0.335	0.65 (0.27 – 1.57)	0.544	1.27 (0.58 – 2.82)	0.237	0.59 (0.24 -1.41)	<b>Cirrosis criptogénica</b>
0.054	2.60 (0.99 – 6.90)	0.832	1.10 (0.44 – 2.80)	0.073	2.42 (0.92 – 6.36)	<b>Cirrosis por hepatitis C</b>
0.776	0.78 (0.15 – 4.05)	0.766	1.23 (0.31 – 4.89)	0.727	0.74 (0.14 – 3.83)	<b>Cirrosis alcohólica</b>

Los pacientes con hepatitis C tuvieron una tendencia estadística para mayor riesgo de readmisiones por encefalopatía hepática y peritonitis bacteriana espontánea posterior al primer año de seguimiento. En los otros tipo de cirrosis no hubo asociación con mayor riesgo de readmisiones por alguna razón específica.

Tabla 7. Comparación entre pacientes con cirrosis criptogénica y cirrosis por hepatitis C.

Valor de p (comparación entre criptogénica y hepatitis C)	Cirrosis hepatitis C (n=24)	Cirrosis criptogénica (n=54)	Variable
0.753	65±13	65±13	<b>Edad</b>
<0.001	7 (29%)	40 (74%)	<b>Sexo masculino</b>
0.929	1 (4%) 13 (54%) 10 (42%)	4 (7%) 30 (56%) 20 (37%)	<b>Child al ingreso</b> <b>A</b> <b>B</b> <b>C</b>
0.035	8 (33%) 4 (17%) 7 (29%) 5 (21%)	12 (22%) 20 (37%) 20 (37%) 2 (4%)	<b>Ascitis</b> <b>No</b> <b>Grado I</b> <b>Grado 2</b> <b>Grado 3</b>

0.367	2.5±0.8	2.6±0.8	<b>Albúmina (g/dl)</b>
0.997	4.2±2.2	4.2±2.3	<b>Bilirrubina total (mg/dl)</b>
0.228	27±7	24±8	<b>Tiempo de protrombina (segundos)</b>
0.379	2.3±0.5	2.2±0.6	<b>INR</b>
0.345	11.5±1.9	11.1±2.0	<b>Hemoglobina (g/dl)</b>
0.679	37±5	37±5	<b>Hematocrito (%)</b>
0.665	139±21	135±33	<b>Plaquetas</b>
0.496	10.4±3.2	9.8±3.4	<b>Leucocitos</b>
0.958	1.3±0.7	1.3±1.2	<b>Creatinina</b>
0.386	131±3	132±3	<b>Sodio</b>
0.322	3.5±0.6	3.7±0.6	<b>Potasio</b>
0.403	69±8	89±41	<b>AST</b>
0.804	29±15	32±19	<b>ALT</b>
0.608	28.3±1.6	28.5±1.2	<b>IMC</b>
0.496	10 (42%)	27 (50%)	<b>Uso de beta bloqueadores</b>
0.443	25±5	24±5	<b>MELD al ingreso</b>
0.228	6 (25%) 11 (46%) 7 (29%)	24 (44%) 16 (30%) 14 (26%)	<b>MELD</b> <b>≤23</b> <b>24-27</b> <b>≥28</b>
0.567	9 (38%)	24 (44%)	<b>Diabetes mellitus</b>
0.173	4 (17%)	17 (32%)	<b>Hipertensión arterial sistémica</b>

Los pacientes con cirrosis por Hepatitis C son en su mayoría mujeres y tienen en mayor número ascitis grado 3.

### VIII. DISCUSIÓN

Las causas principales de cirrosis hepática en nuestro hospital son criptogénica y hepatitis C; diferentes a lo reportado en la población mexicana. Los pacientes cirróticos tratados en hospitales en seguro social, suelen tener como causa el consumo de alcohol y las hepatitis virales.

La cirrosis compensada y la cirrosis descompensada se identifican de forma precisa con la medición de HVPG  $\geq 10$  mmHg: un predictor independiente de desarrollo de complicaciones agudas secundarias a la hipertensión portal; así como del sangrado por várices esofágicas o gástricas, ascitis, encefalopatía hepática y peritonitis bacteriana espontánea.

Al hablar de complicaciones de la hipertensión portal, estamos dando por hecho que hablamos de cirróticos descompensados. En nuestro estudio, todos nuestros pacientes tuvieron por lo menos una readmisión temprana, en su mayoría debido a sangrado de tubo digestivo variceal, encontrando que la causa criptogénica y el TP fueron factores independientes para éste.

Cuando hablamos de causa criptogénica, debemos hacernos ciertos cuestionamientos: ¿se trata de una cirrosis realmente criptogénica? ¿Es necesario hacer biopsias para el diagnóstico certero? ¿Qué porcentaje de este grupo se trata de cirrosis secundaria a NASH? Este grupo de pacientes en nuestro hospital es el grupo de cirróticos más propenso a reingresar. Esto puede explicarse por tratarse del grupo más numeroso dentro de todas las causas de cirrosis, la naturaleza privada del hospital y que estos pacientes no se someten a biopsias hepáticas para confirmar el diagnóstico o

porque es un grupo de pacientes incierto en cuanto a la evolución natural de la cirrosis y cómo ya mencionamos la literatura reporta que actualmente el término criptogénico encubre muchos pacientes con factores de riesgo para desarrollar NASH.

Existen otros métodos que no son tan invasivos (como la elastografía hepática, el conteo plaquetario y las características ultrasonográficas del hígado), que permiten situar al paciente con HPCS sin necesidad de someterlo a métodos invasivos. La mayoría de los estudios previamente mencionados son costosos y, además, aún están en proceso de implementación en la mayoría de los hospitales privados. Por otro lado, existen factores adicionales que nos pueden ser de gran utilidad, como los marcadores de función hepática (niveles de albúmina, bilirrubina e INR que funcionan como factores de riesgo independientes en pacientes con cirrosis compensada), y valores de creatinina (que cobra mayor importancia en pacientes descompensados). En nuestro estudio, el único marcador de laboratorio que predijo de forma independiente la readmisión temprana fue el tiempo de protrombina.

Es muy importante identificar en qué estadio de cirrosis se encuentra el paciente para prevenir el primer evento de descompensación, pero lo más importante es buscar predictores de la siguiente descompensación que puedan incrementar la mortalidad en caso de ser ignorados.

La obesidad, junto con otras enfermedades metabólicas, tiene un impacto en los pacientes cirróticos pues aumenta el riesgo de descompensación. En nuestro estudio, el IMC únicamente alcanzó significancia estadística en el análisis univariado para readmisión a los 30 días.

En este estudio se incluyeron otras variables como la escala de MELD-Na y Child Pugh. Al ser un estudio retrospectivo, se prefirió incluir al MELD en el análisis estadístico debido a que es más reproducible que CP, que incluye variables subjetivas como ascitis o encefalopatía. De todas maneras, se consideró el CP para la descripción general de nuestra población.

La importancia del MELD en los pacientes cirróticos radica en su inclusión de la función renal como marcador, la cual, en cirrosis descompensada, cobra un papel muy importante. La escala de MELD-Na en nuestros pacientes no nos fue útil como predictor de readmisión, pero sí mostró que la mayoría de los pacientes se situaban al momento de la primera readmisión en escalas de MELD elevadas, lo cual nos puede dar una idea del grado de descompensación hepática en ese momento.

Una desventaja de nuestro estudio al dar mayor peso a la escala MELD, que se ha usado como marcador pronóstico en hemorragia variceal o PBE, es que no incluye encefalopatía hepática, la cual ha mostrado relación directa con las tasas de readmisión a 10 y 90 días.

Como podemos observar en la tabla 3, una vez que nuestros pacientes tuvieron una primera descompensación hepática (con puntajes CP y MELD-Na elevados), el tiempo transcurrido (seguimiento a 30, 90 días y 1 año), y la probabilidad de readmisión aumentan proporcionalmente. De esta manera los pacientes con Child C al ingreso tuvieron una incidencia acumulada de 32% a los 30 días que aumentó 45% al seguimiento a los 90 días y fue de 100% al seguimiento a 1 año. Es decir la totalidad de los pacientes con Child C al año fueron readmitidos.

Los pacientes con MELD  $\geq$  28 tuvieron una incidencia acumulada a los 30 días de 30%, que llegó a ser al año de 93%. Por lo tanto el grado de MELD-Na no fue útil para identificar a los pacientes que se readmitían en el periodo de tiempo establecido.

Los estudios que se han hecho sobre la readmisión en pacientes cirróticos generalmente se enfocan a un periodo de tiempo de 1 mes. En éstos estudios, las causas comunes de readmisión son la encefalopatía hepática y el desbalance hídrico. En nuestra población, a los 30 días

(independientemente de la causa que origina la cirrosis), los pacientes reingresan por sangrado de tubo digestivo de origen variceal y encefalopatía hepática; siendo la primera readmisión por alguna causa infecciosa o evento quirúrgico en un porcentaje considerable.

En el estudio de Elliot y colaboradores, las causas más comunes de readmisión en pacientes con complicaciones de la cirrosis sin enfermedad relacionada al alcohol fueron las complicaciones agudas (41%), y las complicaciones del cáncer (16.2%). En nuestro estudio, las causas no hepáticas de readmisión (infecciones de vías urinarias, tratamiento quirúrgicos, etc.), corresponden únicamente al 11%; siendo las complicaciones agudas de la cirrosis hepáticas responsables de 89% de las readmisiones a 1 mes. Esto en contraste con lo reportado en la literatura. Por lo tanto, nos podemos dar una idea de que dentro de este 89% que engloba a complicaciones agudas, existe un margen de oportunidad para identificar y prevenir las causas o factores que disminuyan estas readmisiones.

Como sabemos, la cirrosis hepática es un enfermedad dinámica que va de una fase compensada a una fase descompensada; esta última determinada por descompensaciones agudas que aumentan la mortalidad y la calidad de vida de los pacientes. La tasa de readmisión a 1 mes es de 30% de manera global, cifra que corresponde con el 33% en los pacientes cirróticos de origen criptogénico de este estudio.

La incidencia acumulada de readmisión en el seguimiento a 90 días y a 1 año en todas las etiologías aumenta de manera significativa conforme aumenta el tiempo de seguimiento. Esto nos confirma las características de la evolución natural de estos pacientes; de tal manera que al tener complicaciones manifiestas de la HP en el primer evento de descompensación, es más frecuente que se ingresen por alguna complicación aguda, o en algunas ocasiones, recurrente.

Los predictores de readmisión a 30 días identificados en estudios previos (número de admisiones por año, trombocitopenia, niveles bajos de aminotransferasas, anemia, hiponatremia y escala MELD alterada), fueron incluidos en nuestro estudio. Nosotros identificamos los siguientes predictores para readmisión a 30 días: el origen criptogénico de la cirrosis y el tiempo de protrombina. Debemos mencionar que factores como sexo masculino, mayores niveles de bilirrubina total, tiempo de protrombina, INR, niveles de potasio al ingreso y escalas MELD-Na a partir de 24, en el análisis univariado, predijeron la readmisión a 30 días. Esto nos muestra, como en estudios previos, que la capacidad de síntesis y el grado de descompensación debido a la hipertensión portal son factores fundamentales a tomar en cuenta para saber qué pacientes serán readmitidos por alguna descompensación aguda de la cirrosis.

La diferencia estadística del uso de beta bloqueadores a los 30 y 90 días podría explicarse por el efecto que tiene al reducir la hipertensión portal y con esto sobre la Hemorragia de tubo digestivo variceal.

Cuando se comparan se comparan los pacientes con cirrosis criptogénica y cirrosis por Hepatitis C para ver si hay diferencias entre estos que expliquen porque tuvieron mayor riesgo de reingreso por Encefalopatía Hepática y PBE; encontramos únicamente con valor estadístico que los pacientes con cirrosis por Hepatitis C son en su mayoría mujeres y tenían en mayor número ascitis grado 3; lo cual explica los resultados encontrados en la tabla 6, los pacientes con ascitis grado 3 son pacientes con cirrosis descompensada, con menor cantidad de opsoninas y es por esto que los pacientes con hepatitis C se readmitieron de forma tardía en gran medida por Peritonitis Bacteriana Espontánea.

En nuestro estudio, los niveles bajos de sodio al momento del ingreso no tuvieron significancia estadística para predecir el reingreso a 30 días, teniendo en cuenta que se ha demostrado que el decremento de 1 mEq de sodio corresponde a una disminución de 12% en la supervivencia a 3 meses,

y que la hiponatremia puede ser considerada como un marcador indirecto de hipertensión portal.

Haremos mención especial de los pacientes que son readmitidos por sangrado de tubo digestivo proximal, debido a que en nuestra población es la principal causa de readmisión temprana. El alto grado de mortalidad que confiere a estos pacientes un episodio de sangrado nos obliga a intentar prevenir los episodios recurrentes posteriores al primer episodio de sangrado, ya que 70% de los sobrevivientes tienen un episodio recurrente. La mitad de nuestra población (52 pacientes), al momento de la primera readmisión, estaba bajo tratamiento profiláctico primario para hemorragia digestiva de origen variceal. A pesar de que los BBNS han mostrado reducir el riesgo de primeros episodios de STD variceal, el riesgo de sangrado aún tomándolos es de hasta el 12%.

Con lo previo nos planteamos varias cosas: al ser un estudio retrospectivo desconocemos las dosis exactas que tomaban los pacientes ni si se habían hecho ya escalas de tratamiento. Estos últimos 2 factores son importantes para identificar el riesgo de recurrencia de sangrado aún bajo tratamiento profiláctico primario o secundario.

En estudios clínicos se han estudiado los factores pronósticos de recurrencia de sangrado (pacientes jóvenes, presencia de ascitis y niveles altos de MELD). El objetivo primario de este estudio no fue identificar factores de riesgo de sangrado de tubo digestivo, pero comparando los resultados de nuestro análisis univariado para readmisión de pacientes a 30 días, identificamos que niveles de MELD a partir de 24 están relacionados con cirrosis descompensada y hemorragia digestiva variceal.

En el seguimiento posterior a un año, el sangrado de tubo digestivo variceal ocupa el segundo lugar con el 34% (72 pacientes), lugar no despreciable en nuestra población, cuya mitad toma BBNS. Esto pone en evidencia que este grupo de pacientes, a pesar de la profilaxis secundaria, se pueden beneficiar de la adición de tratamiento profiláctico endoscópico con ligadura de várices o algún otro previamente descrito.

Posterior al primer año de seguimiento y tomando en cuenta todas las readmisiones por descompensación aguda, la encefalopatía hepática cobra un papel fundamental en nuestra población. Recordemos que las hospitalizaciones en el medio privado, a diferencia de las de un medio público, tienen un costo más elevado. Es por ellos que deberíamos buscar un apego mayor del paciente al tratamiento profiláctico en caso de que lo tenga y, de no ser así, tomar medidas de prevención para disminuir el número de readmisiones por esta causa.

La característica retrospectiva de nuestro estudio nos limitó para conocer qué pacientes de los que tuvieron un episodio de encefalopatía hepática al egreso fueron dados de alta con profilaxis para próximas recaídas. Recordemos que de acuerdo a lo descrito previamente, 60% de los pacientes no reciben profilaxis posterior a un episodio de HE manifiesta.

En el estudio de Chamaine y colaboradores, concluyen la importancia de la encefalopatía hepática en la historia natural de los pacientes cirróticos, considerándola como un factor independiente de la escala MELD.

El 15% de nuestra población readmitida de forma temprana lo hace por encefalopatía hepática; en contraste con otros estudios que muestran tasas de readmisión temprana de hasta 39.5% (este puntaje elevado suele atribuirse a la falta de prevención posterior al alta en el primer año con lactulosa y rifaximina). En el seguimiento posterior a 1 año, tanto la literatura como en este estudio, la encefalopatía es la principal causa por la que el paciente cirrótico reingresa. Esto se debe a la falta de apego o indicación de profilaxis; así como a factores como el puntaje CP, niveles de albúmina y edad. La presencia o ausencia de ascitis, tiempo de protrombina y episodios previos de encefalopatía han sido comentados por estudios previos como factores de riesgo en etapas avanzadas de la cirrosis y, por consiguiente, para encefalopatía hepática.

## VIII. CONCLUSIÓN.

Las principales causas de cirrosis en nuestro hospital coinciden con las principales causas de cirrosis hepática descritas en la bibliografía, tomando en cuenta que el grupo de cirrosis criptogénica puede corresponder a un número importante de pacientes con esteatohepatitis.

Se ha descrito que el 50% de las cirrosis hepáticas de origen croptogénico son secundarias a NASH, tomando en cuenta que son muy pocos los pacientes dentro de este grupo que se someten a biopsias hepáticas debido al riesgo que ésta confiere. Es de llamar la atención que sean los pacientes con cirrosis criptogénica los que más se reingresen en nuestro estudio. Esto nos evidencia que son un campo importante de seguimiento y control en nuestro hospital. Por tanto, es prioritario cuestionarnos realmente si la causa de la cirrosis es criptogénica, si se han descartado otras causas de cirrosis en estos pacientes y si valdría la pena tomar biopsias de hígado en este grupo de cirróticos; todo ello para conocer mejor la historia natural de la cirrosis en este grupo.

De forma general los pacientes cirróticos de nuestro hospital en su primera readmisión hospitalaria llegan con un alto puntaje MELD-Na y Child Pugh, que traduce el grado de descompensación hepática al momento del abordaje clínico; entendiendo el pronóstico a largo plazo y que la mayoría se readmite por sangrado de tubo digestivo variceal.

La mitad de nuestros pacientes tomaba un betabloqueador al momento de la primera readmisión y, a pesar de esto, la primera causa de readmisión temprana fue sangrado de tubo digestivo variceal. Esto pone en evidencia que la profilaxis primaria medicamentosa no está siendo suficiente o monitorizada.

En cuanto a la incidencia acumulada de readmisión hospitalaria, la descompensación guarda una relación proporcional con el porcentaje de readmisión a largo plazo. Esto, demostrado con las escalas de CP y MELD-Na; así como con la presencia de ascitis grado 2 y grado 3. Los pacientes que tenían estas características tuvieron una incidencia acumulada al año que oscilaba del 88 al 100%.

En cuanto los factores independientes de readmisión a 30 y 90 días, la causa criptogénica y el tiempo de protrombina fueron los principales relacionados con readmisión temprana en estos pacientes. De forma característica en el estudio multivariado, a los 90 días, el uso de betabloqueadores fue un factor protector de manera independiente para readmisión en este periodo de tiempo.

Aunque no fue la intención del presente estudio, habría sido interesante conocer la relación estadística de factores de riesgo en particular para Sangrado de Tubo Digestivo Variceal en particular; así como de Encefalopatía Hepática.

Las tasas de readmisión al año, independientemente de la causa de la cirrosis, son muy altas en nuestro hospital. La utilidad de este estudio es abrir una gran puerta para la prevención de estos reingresos o readmisiones en nuestra población cirrótica; así como a un monitoreo y control más estrechos que nos permitan identificar de forma oportuna cada descompensación aguda que lleve a estos pacientes a ser readmitidos, tomando en cuenta que con cada readmisión, su sobrevida disminuye.

La proyección de nuestro estudio es tener un mejor control de la historia natural de los pacientes cirróticos de nuestro hospital; elaborar un a escala de predicción de re admisiones según as características de cada paciente, de acuerdo a la complicación que sea la responsable de cada readmisión.

## IX. BIBLIOGRAFÍA:

- <sup>1</sup> Zakim and Boyers Hepatology, 6th edition, Thomas D. Boyer, Michael P. Manns, Arun J. Sanyal; Chapter 5, 64-85
- <sup>2</sup> Cirrhosis and Liver Transplantation. Chapter 7. Guadalupe García-Tsao, MD.
- <sup>3</sup> The Epidemiology of Cirrhosis in the United States; A Population-based Study  
Steven Scaglione, Stephanie Kliethermes, Guichan Cao, MS, David Shoham, PhD, Ramon Durazo, Amy Luke, PhD, and Michael L. Volk, J Clin Gastroenterol 2015;49:690-696.
- <sup>4</sup> The Global Impact of Hepatic Fibrosis and End-Stage Liver Disease, Young-Suk Lim, MD, W. Ray Kim, MD, Clin Liver Dis 12 (2008), 733-746
- <sup>5</sup> Liver cirrhosis. Emmanuel A Tsochatzis, Jaime Bosch, Andrew K Burroughs, Lancet 2014; 383: 1749-61
- <sup>6</sup> The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data, Martin Blachier, Henri Leleu, Markus Peck-Radosavljevic, Dominique-Charles Valla, Françoise Roudot-Thoraval, Journal of Hepatology 2013 vol. 58/ 593-608
- <sup>7</sup> Programa Nacional De Salud 2007-2012. Estados Unidos Mexicanos. Secretaría de Salud.
- <sup>8</sup> The Global Impact of Hepatic Fibrosis and End-Stage Liver Disease, Young-Suk Lim, MD, W. Ray Kim, Clin Liver Dis 12 (2008) 733-746
- <sup>9</sup> Plan Nacional de Desarrollo 2013-2018. Gobierno de la República.
- <sup>10</sup> Portal Hypertension and Complications. Clinical Evaluation and Prognosis. Virginia Hernández-Gea, Annalisa Berzigotti, Dig Dis 2015;33:515-523
- <sup>11</sup> EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. European Association for the Study of the Liver, Journal of Hepatology 2015 vol. 63 /237-264
- <sup>12</sup> Important predictor of mortality in patients with end-stage liver disease; Hyung Joon Kim and Hyun Woong Lee, Clinical and Molecular Hepatology 2013;19:105-115
- <sup>13</sup> An Automated Model Using Electronic Medical Record Data Identifies Patients With Cirrhosis at High Risk for Readmission, Amit G. Singal, Robert S. Rahimi, Christopher Clark, Ying Ma, Jennifer A. Cuthbert, Don C. Rockey, and Ruben Amarasingham, Clinical Gastroenterology and Hepatology 2013;11:1335-1341
- <sup>14</sup> Hospital Readmissions Among Patients With Decompensated Cirrhosis. Michael L. Volk, Rachel S. Tocco, Jessica Bazick, Mina O. Rakoski, and Anna S. Lok, MD, Am J Gastroenterol 2012; 107:247-252.
- <sup>15</sup> Rates of and Reasons for Hospital Readmissions in Patients With Cirrhosis: A Multistate Population-based Cohort Study; Elliot B. Tapper, Brian Halbert, and Jessica Mellinger, Clinical Gastroenterology and Hepatology 2016;14:1181-1188.
- <sup>16</sup> A Model for Predicting Development of Overt Hepatic Encephalopathy in Patients With Cirrhosis, Oliviero Riggio, Piero Amodio, Alessio Farcomeni, Manuela Merli, Silvia Nardelli, Chiara Pasquale, Iliaria Pentassuglio, Stefania Gioia, Eugenia Onori, Nicole Piazza, Michele De Rui, Sami Schiff, and Sara Montagnes, Clin Gastroenterol Hepatol. 2015 Jul;13(7):1346-52.
- <sup>17</sup> Hepatic Encephalopathy as a Predictor of Survival in Patients With End-Stage Liver Disease. Charmaine A. Stewart, Michael Malinchoc, W. Ray Kim, and Patrick S. Kamath, Liver Transplantation 13:1366-1371, 2007
- <sup>18</sup> Evaluation of the impact of rehospitalization in the management of hepatic encephalopathy; Sammy Saab, International Journal of General Medicine 2015;8 165-173
- <sup>19</sup> Risk and Predictors of Variceal Bleeding in Cirrhosis Patients Receiving Primary Prophylaxis With Non-Selective Beta-Blockers, Richa Shukla, Jennifer Kramer, Yumei Cao, Jun Ying, Aylin Tansel, Annette Walder, Shailesh Advani, Hashem B El-Serag, and Fasiha Kanwal, Am J Gastroenterol 2016; 111:1778-1787.
- <sup>20</sup> Patients Whose First Episode of Bleeding Occurs While Taking a -Blocker Have High Long-term Risks of Rebleeding and Death Andrea Ribeiro de Souza, Vincenzo La Mura, Enric Reverter, Susana Seijo, Annalisa Berzigotti, Eyal Askenazhi, Juan Carlos García, Juan G. Abraldes, and Jaime Bosch, Clinical Gastroenterology and Hepatology 2012;10:670-676.
- <sup>21</sup> Prognosis of Acute Variceal Bleeding: Is Being on Beta-Blockers an Aggravating Factor A Short-Term Survival Analysis, Andrea Ribeiro de Souza, Vincenzo La Mura, Annalisa Berzigotti, Juan Carlos Garcia-Pagan, Juan G. Abraldes, and Jaime Bosch. Hepatology 2015;62:1840-1846
- <sup>22</sup> Incidence and predictors of rebleeding after band ligation of oesophageal varices, Ehab F. Mostafa, Asmaa N. Mohammad, Arab Journal of Gastroenterology, September-December 2014, Pages 135-141.
- <sup>23</sup> The Effectiveness of Current Acute Variceal Bleed Treatments in Unselected Cirrhotic Patients: Refining Short-Term Prognosis and Risk Factors, Lucio Amitrano, Maria Anna Guardascione, Francesco Manguso, Raffaele Bennato, Antonio Bove, Claudio DeNucci, Giovanni Lombardi, Rossana Martino, Antonella Menchise, Luigi Orsini, Salvatore Picascia and Elisabetta Riccio, Am J Gastroenterol 2012; 107:1872-1878.