



Universidad Nacional Autónoma de México

Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud

Campo del conocimiento: Ciencias de la Salud

Campo disciplinario: Epidemiología Clínica

Valor pronóstico de la encefalopatía hepática mínima en la supervivencia de pacientes con cirrosis hepática

T E S I S

Que para optar por el grado de:

Doctor en Ciencias de la Salud

Presenta

Renata Lucrecia Rivera Flores

Tutor

Dr. Segundo Morán Villota

Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

Comité tutor

Dr. Miguel Klünder Klünder

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dra. Ximena Duque López

Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

Ciudad Universitaria, CD. MX., mayo 2021.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Renata

Renata Lucrecia Rivera Flores

Alumno

Segundo Morán Villota

Dr. Segundo Morán Villota

Vo. Bo. Tutor

Patricia Clark Peralta

Dra. Patricia Clark Peralta

**Vo. Bo. Responsable de la entidad
y/o campo disciplinario**

Índice general

	Página
1. Resumen.....	5
2. Abstract.....	6
3. Introducción.....	7
4. Marco teórico.....	9
4.1. Epidemiología e historia natural de la cirrosis hepática.....	9
4.2. Encefalopatía hepática.....	12
4.3. Supervivencia y predictores de mortalidad en cirrosis hepática.....	15
4.4. Supervivencia y encefalopatía hepática mínima.....	24
5. Planteamiento del problema.....	26
6. Justificación.....	28
7. Hipótesis.....	30
8. Objetivos.....	30
9. Metodología.....	30
9.1. Diseño del estudio.....	30
9.2. Universo de trabajo.....	31
9.3. Población de estudio.....	31
9.4. Criterios de selección.....	31
9.5. Diagrama del estudio de cohorte.....	32
9.6. Descripción de las variables.....	33
9.7. Tamaño de la muestra.....	36
10. Análisis estadístico.....	37
11. Aspectos éticos.....	38
12. Financiamiento.....	38
13. Resultados.....	39
13.1. Análisis descriptivo.....	39
13.2. Estimación de puntos de corte.....	43
13.3. Análisis de supervivencia.....	43

14. Discusión.....	51
15. Conclusión.....	56
16. Referencias bibliográficas.....	56
17. Anexos.....	68
A. Cuadro comparativo de los pacientes con cirrosis compensada y descompensada.....	68
B. Punto de corte que optimiza la separación de las curvas de supervivencia.....	69
C. Tabla de vida y supervivencia acumulada para los grupos con y sin EHM.....	69
D. Construcción del modelo de riesgos proporcionales de Cox.....	70

1. Resumen

Introducción: la encefalopatía hepática mínima (EHM) corresponde a la etapa más temprana de la encefalopatía hepática (HE), se caracteriza por la presencia de alteraciones neurocognitivas no perceptibles durante el examen clínico habitual, las cuales se identifican únicamente a través de pruebas neuropsicológicas o psicométricas. Actualmente existe información escasa y no consistente respecto a la supervivencia de los pacientes con cirrosis que presentan EHM.

Objetivo: evaluar el valor pronóstico de la presencia de EHM en la supervivencia de los pacientes con cirrosis hepática.

Metodología: se seleccionaron pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de cirrosis hepática, a los cuales se les aplicaron las cinco pruebas de puntuación psicométrica para encefalopatía hepática (PHES) para el diagnóstico de EHM. La mortalidad de los pacientes se registró durante 30 meses de seguimiento. Las curvas de supervivencia se obtuvieron a través del método de Kaplan-Meier y para identificar el riesgo de mortalidad atribuido a la EHM se utilizó el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. La capacidad de discriminación del modelo se realizó con el estadístico de concordancia C de Harrell.

Resultados: se incluyeron 199 pacientes, de los cuales 32% (n=63) fueron diagnosticados con EHM. La supervivencia acumulada para el grupo sin EHM fue de 78.2% al final del seguimiento y para el grupo con EHM de 71%. En el análisis multivariado la EHM obtuvo un HR de 2.30 (IC 95% 1.00-5.31, $p=0.04$); el poder predictivo de la mortalidad a los 30 meses de seguimiento del modelo compuesto por EHM, cirrosis descompensada y bilirrubina total ≥ 2.94 mg/dL fue de 0.79.

Conclusión: los resultados confirman que los pacientes con cirrosis hepática que presentan EHM tienen menor supervivencia y que esta aumenta el riesgo de mortalidad.

Palabras clave: encefalopatía hepática mínima, supervivencia, cirrosis hepática.

2. Abstract

Background: minimal hepatic encephalopathy (MHE) corresponds to the earliest stage of hepatic encephalopathy (HE), it is characterized by the presence of neurocognitive alterations not evident during the routine clinical examination, which are only detected through neuropsychological or psychometric tests. Today, there is limited and inconsistent information regarding the survival of patients with cirrhosis who present with MHE.

Objective: to evaluate the prognostic value of the MHE in survival of patients with liver cirrhosis.

Methods: patients older than 18 years old with a diagnosis of liver cirrhosis were selected, the five tests of psychometric hepatic encephalopathy score (PHES) were applied for the diagnosis of MHE. The mortality was recorded during 30 months of follow-up. Survival curves were obtained using the Kaplan-Meier method, and the Cox proportional hazards regression model was used to identify the hazard ratio attributed to MHE. The discriminatory ability of the model was performed with Harrell's C concordance statistic.

Results: one hundred ninety-nine patients were included, MHE was diagnosed in 32% (n=63). Cumulative survival for the group without MHE was 78.2% at the end of follow-up and for the group with MHE was 71%. In the multivariate analysis, the MHE obtained HR of 2.30 (95% CI 1.00-5.31, $p=0.04$); the predictive power of mortality at 30 months of follow-up of the model composed of MHE, decompensated cirrhosis and total bilirubin ≥ 2.94 mg/dL was 0.79.

Conclusion: the results confirm that patients with liver cirrhosis and MHE have a lower survival and higher risk of mortality.

Key words: minimal hepatic encephalopathy, survival analysis, liver cirrhosis.

3. Introducción

La cirrosis hepática es un problema de salud en el mundo y en México, las dos causas principales son la infección crónica por el virus de hepatitis C (VHC) y el consumo excesivo de alcohol (1-4). En México, en el año 2018 las enfermedades del hígado ocuparon el cuarto lugar entre las causas de mortalidad general y con tendencia creciente en la tasa de defunciones (3).

La cirrosis hepática es un proceso difuso en el que los nódulos anatómicos normales que constituyen el hígado son reemplazados por nódulos estructuralmente anormales separados por tejido fibroso (5). En la cirrosis se identifican dos fases; la compensada y la descompensada. Lo que las diferencia es la aparición de complicaciones asociadas a la hipertensión portal o la insuficiencia hepática, entre las que se encuentra la encefalopatía hepática (6).

La encefalopatía hepática (EH) es una disfunción cerebral causada por la insuficiencia hepática y/o derivación portosistémica que se manifiesta con un espectro amplio de alteraciones neuropsiquiátricas, las cuales van desde cambios neurosicológicos no evidentes durante el examen clínico habitual, hasta el estado de coma. De acuerdo a los criterios West-Haven, existen cuatro grados clínicos y una fase preclínica conocida como encefalopatía hepática mínima (EHM) (7). En la EHM no se presentan alteraciones en el estado de conciencia que evidencien la presencia de la misma, pero sí resultados anormales en las pruebas psicométricas. La frecuencia con que se presenta es variable, en México se estima que es del 44% (8). Para el diagnóstico existen pruebas psicométricas y neurofisiológicas y, la recomendación internacional es usar dos pruebas de manera conjunta (7); una de ellas debe ser la prueba de puntuación psicométrica para encefalopatía hepática (en inglés PHES), que a su vez consta de cinco pruebas y que han sido validadas para la población mexicana (9).

Actualmente, las escalas Child-Pugh y Model for End Stage Liver Disease (en inglés MELD) son las más utilizadas para predecir el pronóstico de los pacientes con cirrosis, a pesar de que ambas poseen limitaciones, los estudios indican que a medida que empeora el índice de Child-Pugh o el puntaje de MELD, disminuye la supervivencia (10). Nuevos índices como el compuesto por el valor de la albúmina y la bilirrubina, denominado ALBI y, el que considera a las dos previas más las plaquetas, llamado PALBI, aún deben ser evaluados en más estudios clínicos para comprobar su utilidad (11, 12). La descompensación de la cirrosis y la desnutrición también han mostrado capacidad predictiva de muerte (13, 14). Algunos estudios indican que la EHM está relacionada con la progresión de la EH y de la cirrosis, disminución de la supervivencia y aumento del riesgo de muerte (15-17). Sin embargo, los resultados de otros estudios difieren en cuanto a la existencia de la relación entre la EHM y la supervivencia (18, 19). Estas discrepancias pueden atribuirse a la falta de homogeneidad en la selección de las pruebas utilizadas para el diagnóstico de la EHM, o porque algunos de los pacientes incluidos en los estudios tenían antecedente de episodios de EH, lo cual aumenta el riesgo de nuevos episodios y afecta el desenlace. Se postula que la detección temprana, así como el manejo adecuado y oportuno, pueden tener un impacto positivo sobre el pronóstico de estos pacientes.

El objetivo del proyecto de investigación fue evaluar el valor pronóstico de la encefalopatía hepática mínima en la supervivencia de los pacientes con cirrosis hepática.

Valor pronóstico de la encefalopatía hepática mínima en la supervivencia de los pacientes con cirrosis hepática

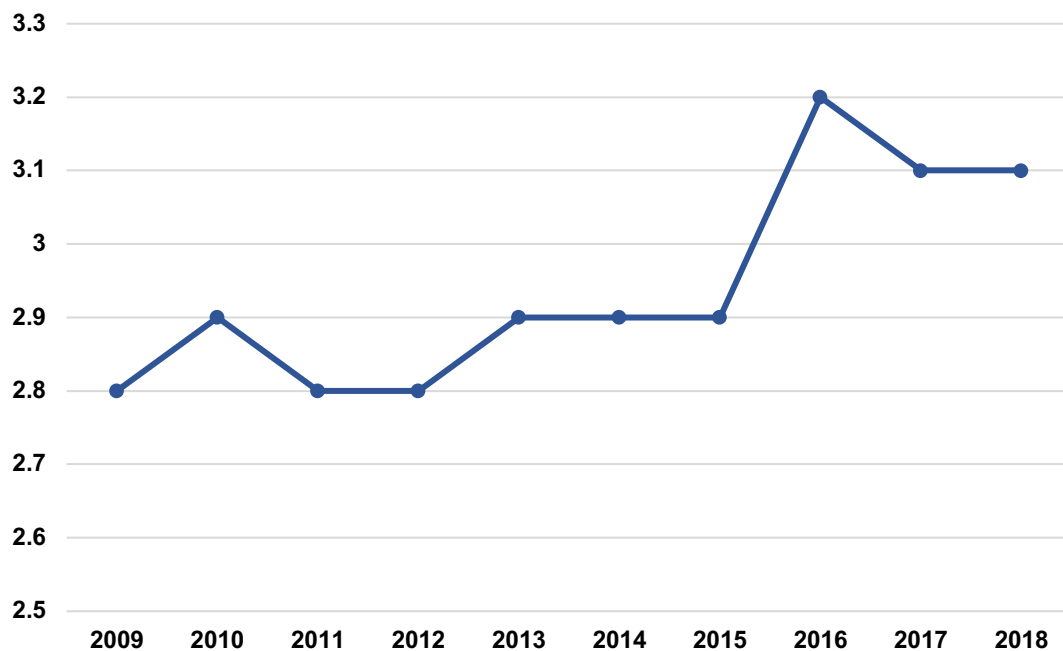
4. Marco teórico

4.1. Epidemiología e historia natural de la cirrosis hepática

La cirrosis hepática se manifiesta como el resultado de la enfermedad crónica del hígado y algunos datos epidemiológicos de esta se describen a continuación. De acuerdo con los resultados del estudio de la carga global de enfermedad (en inglés Global Burden of Disease Study) en el 2017 la cirrosis hepática causó 1.32 millones de muertes en el mundo. Ocupa el lugar número 13 de las principales causas de muerte y el número 7 por enfermedades no transmisibles. La tasa de mortalidad ajustada por edad fue de 16.5 muertes/100,000 habitantes. Tomando como referencia el año 2007 se estima un aumento en el número de casos del 15.0%, pero disminución de la tasa de mortalidad (-9.7%). Sin embargo, aumentó el 27.6% de la mortalidad por cirrosis atribuida a la esteatohepatitis no alcohólica, lo cual anticipa que en un futuro supere las causas de origen viral (1, 2). En la región de América Latina Central, México ocupa el primer lugar en el número de muertes (40,509) y el tercero para la tasa de mortalidad ajustada por edad (34.6 muertes/100,000 habitantes), el primero le corresponde a Guatemala (39.2 muertes/100,000 habitantes) seguido de Honduras (37.8 muertes/100,000 habitantes) (2).

La información más reciente del INEGI para México indica que en el año 2018 las enfermedades del hígado ocuparon el cuarto lugar como causa de muerte; 73.2% corresponde a los hombres y 26.8% a las mujeres, a partir de los 25 años de edad se observa la mayor frecuencia de decesos. Para el país es un problema de salud que predomina en la población económicamente activa cuyo desenlace fatal va en aumento (Figura 1) (3).

Figura 1. Tasa de defunciones por enfermedades del hígado por cada 10,000 habitantes del año 2009 al 2018.

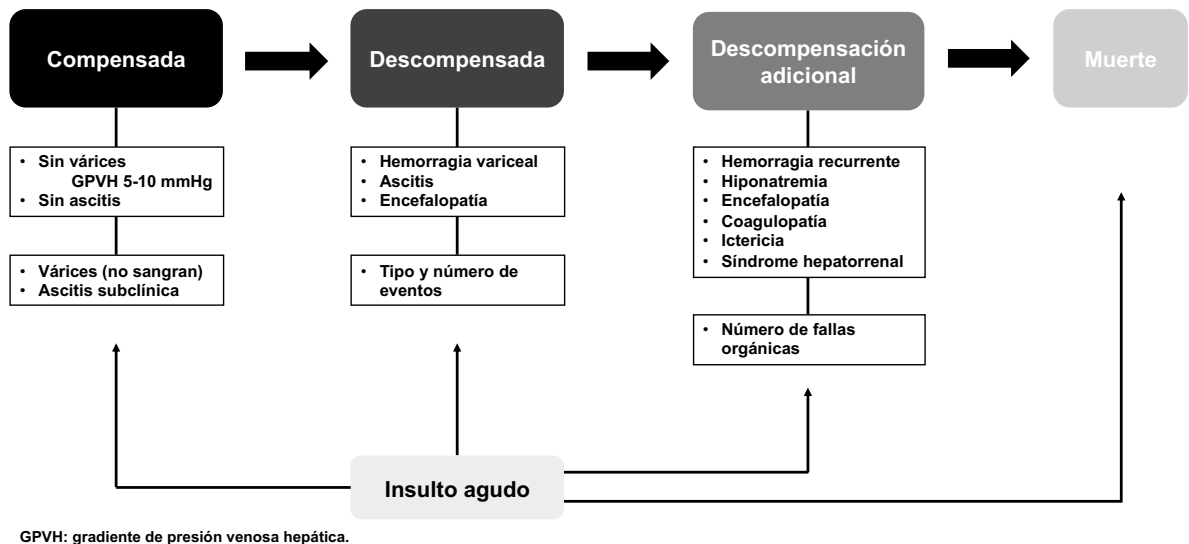


Fuente: Instituto Nacional de Estadística y Geografía (3).

Las causas principales de la cirrosis hepática son infección viral, desórdenes autoinmunes, enfermedad colestásica o metabólica, o consumo excesivo de alcohol (20, 21). Sin embargo, el predominio de estas difiere por regiones; a nivel mundial la cirrosis secundaria a infección por virus de hepatitis B (VHB) ocupa el primer lugar, le sigue la infección por virus de hepatitis C (VHC) y por último el consumo excesivo de alcohol (22). En México, la principal causa es la infección por VHC, seguida por el consumo excesivo de alcohol y la esteatohepatitis no alcohólica, 36.2, 31.2 y 23.2%, respectivamente (4). El reporte del INEGI menciona que la enfermedad hepática asociada al consumo excesivo de alcohol es la principal causa de muerte (35.5%) (3).

La definición histológica de la cirrosis hepática refiere que es un proceso difuso en el que los nódulos anatómicos normales que constituyen el hígado son reemplazados por nódulos estructuralmente anormales separados por tejido fibroso (5). Otra manera de comprender a la cirrosis hepática es en función de los desenlaces clínicos, donde se reconocen dos fases; la compensada y la descompensada. La primera se caracteriza por ser asintomática y puede haber o no várices, la progresión de esta se manifiesta por la aparición de complicaciones clínicamente evidentes y que se relacionan con la hipertensión portal (ascitis, hemorragia variceal, encefalopatía hepática) o la insuficiencia hepática. El surgimiento de una o más de estas complicaciones marca la transición de la fase compensada a la fase descompensada. A su vez, en la etapa de descompensación se puede observar la aparición de complicaciones adicionales a la inicial o las iniciales en forma de ascitis refractaria, hiponatremia, síndrome hepatorenal, hemorragia variceal recurrente y/o encefalopatía hepática recurrente/persistente (Figura 2) (6).

Figura 2. Historia natural de la cirrosis hepática.



Modificado de: Garcia-Tsao 2015 (6).

4.2. Encefalopatía hepática

Otra de las complicaciones reconocida de la cirrosis descompensada, es la encefalopatía hepática (EH); se trata de una disfunción cerebral causada por la insuficiencia hepática y/o derivación portosistémica que se manifiesta con un espectro amplio de alteraciones neuropsiquiátricas, las cuales abarcan desde una confusión leve, generalmente no evidente, hasta el estado de coma (Cuadro 1) (7). La fase preclínica es conocida como encefalopatía hepática mínima (EHM) de la cual hay acuerdo sobre su existencia (23), pero no del momento de su aparición en la historia natural de la cirrosis. Durante la exploración clínica, los pacientes con EHM no presentan alteraciones en el estado de conciencia, no obstante, los resultados de las pruebas psicométricas son anormales, lo cual puede atribuirse a la presencia de déficits en la atención, en la vigilancia y en la orientación, que a la vez se relacionan con problemas de aprendizaje, dificultades en la memoria operativa, alteraciones en la velocidad psicomotora y en la capacidad visoespacial (24). Para el diagnóstico se requiere de una búsqueda intencionada a través de pruebas específicas (7, 25).

Cuadro 1. Clasificación de la encefalopatía hepática.

Criterios West Haven	ISHEN	Descripción
Sin alteración		No existe encefalopatía, sin antecedentes de EH.
Mínima	Encubierta	Alteraciones en pruebas psicométricas o neuropsicológicas que exploran funciones psicomotoras (velocidad/ejecución) o alteraciones neurofisiológicas sin evidencia clínica de los cambios mentales.
Grado I		Alteración mínima de la consciencia. Euforia o ansiedad. Atención disminuida. Deterioro en la capacidad para sumar o restar. Ritmo de sueño alterado.
Grado II	Manifiesta (clínica)	Letargia o apatía. Desorientación en el tiempo. Cambio franco en la personalidad. Comportamiento inapropiado. Dispraxia. Asterixis.

Grado III	Somnolencia o semi-estupor. Respuesta retardada a estímulos. Confusión. Desorientación total. Comportamiento extraño.
Grado IV	Coma.
ISHEN, International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism; EH, encefalopatía hepática.	

Fuente: AASLD and EASL. J Hepatol. 2014;61(3):642-59. (7)

No se cuenta con datos exactos de prevalencia, ya que depende de al menos dos consideraciones: el método usado y la reserva hepática. Algunos datos de estudios realizados en diferentes poblaciones son los siguientes: 32% Turquía (26), 35% Rumania (27), 40% China (Child-Pugh A 25%, B 39% y C 56%) (28), 44% México (8), 48% India (29), China para Child-Pugh A 49%, B 66% y C 29% (30) y 50% Brasil (31). El pronóstico de los pacientes con EHM, medido con diferentes indicadores, muestra que la EHM aumenta la probabilidad de desarrollar EH clínica (32), de sufrir caídas (33), de tener accidentes vehiculares (34), mala calidad del sueño (35) y disminución de la calidad de vida, por presencia de fatiga, síntomas sistémicos, deterioro de la actividad y función emocional, en comparación con pacientes con cirrosis, pero sin EHM (8). También se ha visto que los pacientes, tanto con EHM y descompensación, muestran mayor frecuencia de progresión de la cirrosis (15).

Existen pruebas psicométricas y neurofisiológicas para el diagnóstico, sin embargo, no hay una indicación sobre el número o tipo de pruebas que deben usarse. Debido a que la complicación afecta a varios componentes de la función cognitiva y en diferentes grados, la Sociedad Internacional para la Encefalopatía Hepática y el Metabolismo del Nitrógeno (en inglés ISHEN) sugiere usar al menos dos tipos de pruebas disponibles, siempre incluir las psicométricas y deberán estar validadas en la población de estudio (7).

La prueba de puntuación psicométrica para encefalopatía hepática (en inglés PHES), consiste en cinco pruebas con papel y lápiz que evalúan la velocidad del

procesamiento cognitivo y psicomotor y la coordinación visomotora (Cuadro 2) (7). Estas pruebas fueron estandarizadas y validadas por Weissenborn et al (36) obteniendo una sensibilidad del 96% y especificidad del 100%, y se cuenta con validación en México (9). Esta fue llevada a cabo en 743 voluntarios y pacientes con cirrosis con y sin EH de bajo grado, se utilizaron las ecuaciones propuestas por el grupo de España (Cuadro 3) (37) y se obtuvo una correlación fuerte para las PHES ($r=0.96$, $p<0.00$). El resultado de estas arroja una puntuación que va de +5 a -15 y se considera que los pacientes con cirrosis con <-4 puntos tienen EHM (36).

Cuadro 2. Descripción de las pruebas psicométricas.

Prueba	Descripción	Funciones que evalúa
Símbolos y números	Aparecen dígitos (del 1 al 9) con símbolos asignados. Bajo cada número, debe anotarse el símbolo correspondiente, en un tiempo dado.	Aprendizaje por asociación, velocidad gráfica-motora, velocidad de procesamiento cognitivo, percepción visual, memoria de trabajo.
PCN-A	Números aleatorizados dispersos, que tiene que ser conectados unos con otros en orden, en el menor tiempo posible.	Velocidad psicomotora, eficiencia en la exploración visual, secuencia, atención y concentración.
PCN-B	Números y letras dispersos de forma aleatoria que tienen que ser conectados en series alternas (1-A-2-B...), en el menor tiempo posible.	Capacidad para cambiar la atención, velocidad psicomotora, eficiencia de la exploración visual, secuencia, atención y concentración.
Puntos seriados	Círculos sin relleno, que tienen que ser rellenados con un punto central, en un tiempo dado.	Velocidad motora.
Línea quebrada	Una línea que debe trazarse en el menor tiempo posible.	Velocidad motora y precisión.
PCN, prueba de conexión numérica.		

Fuente: Kircheis et al. Gastroenterology. 2014;146(4):961-9. (38)

Cuadro 3. Ecuaciones de regresión lineal para el análisis de las PHES.

Prueba	Coefficiente	DE	Fórmula
Símbolos y números	0.73	10.45	= 56.8 – 0.614 x edad + 1.317 x educación
PCN-A	0.48	21.30	= 26.772 + 0.596 x edad – 1.519 x educación
PCN-B	0.56	44.74	= 31.638 + 1.856 x edad – 2.809 x educación
Puntos seriados	0.30	23.30	= 61.346 + 0.236 x edad – 1.279 x educación
Línea quebrada	0.52	25.62	= 51.303 + 1.043 x edad – 0.99 x educación

Se introduce la edad y años de escolarización. Posteriormente, se calcula la diferencia entre el valor obtenido en la prueba y el esperado, y se divide entre la DE. Cada DE es 1 punto negativo, tras sumar lo obtenido de las 5 pruebas, si la puntuación es inferior a -4 se hace el diagnóstico de EHM.

PCN, prueba de conexión numérica; DE, desviación estándar; EHM, encefalopatía hepática mínima.

Fuente: Romero Gomez et al. Med Clin (Barc). 2006;127(7):246-9. (37)

4.3. Supervivencia y predictores de mortalidad en cirrosis hepática

En enfermedades crónicas como en la cirrosis hepática, la historia natural de la enfermedad conlleva a la aparición de complicaciones graves, por lo tanto, uno de los desenlaces con mayor interés es la supervivencia.

Escalas pronósticas

En la cirrosis hepática el objetivo general de las escalas pronósticas es estimar la probabilidad de muerte dentro de un intervalo de tiempo, esto sin minimizar su utilidad para evaluar otros aspectos de la enfermedad (39). El puntaje Child fue propuesto por primera vez en 1964 (40) y más tarde modificado, conocido como Child-Pugh (Cuadro 4) (41). Otra escala es el Model for End Stage Liver Disease (en inglés MELD) propuesto como una alternativa al Child-Pugh (Fórmula 1) (42), también cuenta con una modificación que considera el sodio sérico, conocido como MELD-Na (Fórmula 2) (43).

Cuadro 4. Clasificación Child-Pugh.

Variable	1 punto	2 puntos	3 puntos
Encefalopatía	Ausente	Grado 1 y 2	Grado 3 y 4
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina md/dL	<2	2-3	>3
Albúmina g/dL	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Tiempo de protrombina, diferencia en segundos respecto al control	<4 o INR <1.7	4-6 o INR 1.7-2.3	>6 o INR >2.3
Clasificación: A = 5-6, B = 7-9 y C = 10-15.			

Fuente: Pugh et al. Br J Surg. 1973;60(8):646-9. (41)

Fórmula 1. Model for End Stage Liver Disease.

$$\text{MELD} = 9.57 \times \ln[\text{Cr}(\text{mg/dL})] + 3.78 \times \ln[\text{bilirrubina}(\text{mg/dL})] + 11.20 \times \ln(\text{INR}) + 6.43$$

Fuente: Malinchoc et al. Hepatology. 2000;31(4):864-71. (44)

Fórmula 2. Model for End Stage Liver Disease con sodio sérico.

$$\text{MELD-Na} = \text{MELD} - \text{Na}(\text{mmol/L}) - [0.025 \times \text{MELD} \times (140 - \text{Na}(\text{mmol/L}))] + 140$$

Fuente: Kim et al. N Engl J Med. 2008;359(10):1018-26. (43)

Pacientes con cirrosis hepática sometidos a procedimientos quirúrgicos por razones cardiovasculares, ortopédicas, neurológicas, de tubo digestivo alto y bajo, genito-urinarias o de otro tipo, mostraron disminución gradual de la supervivencia. Esta disminuía a medida que el Child-Pugh aumentaba, es decir, de A a C, y la diferencia entre las curvas de supervivencia fue significativa ($p=0.00$). La mortalidad en el primer mes y a los tres meses posteriores a la cirugía se presentó de la siguiente forma para A, B y C: 1, 9.5 y 36.4%; 2.1, 22.2 y 54.5%, respectivamente. El riesgo de muerte atribuido al Child-Pugh ≥ 7 es de 8.49 a los 3 meses (IC 95% 3.23-22.32, $p<0.00$) (10).

El estudio previamente mencionado, también evaluó el MELD-Na y se encontró lo siguiente: la supervivencia disminuyó y fue significativa en función del incremento del MELD-Na. La mortalidad en el primer mes y a los tres meses posteriores a la cirugía agrupada de 6-9, 10-14, 15-19, 20-24 y ≥ 25 fue de: 1.2, 3.9, 1.9, 11.8 y 31.3%; 1.9, 6.2, 13.2, 20.6 y 50.0%, respectivamente. El riesgo de muerte atribuido al MELD-Na ≥ 10 a los 3 meses es de 4.94 (IC 95% 1.59-15.34, $p=0.00$). La capacidad predictiva de mortalidad postoperatoria a los 3 meses fue mejor con el MELD-Na respecto al MELD sin sodio (área bajo la curva de 0.818 y 0.761, respectivamente), pero sin diferencia con el Child-Pugh ($p=0.85$) (10).

A continuación, se mencionan algunas precisiones acerca del Child-Pugh y para el

MELD. Ambos, el índice MELD y la clasificación Child-Pugh tienen limitaciones. Con respecto al MELD, se ha mencionado que las variaciones en su cálculo están relacionadas con las mediciones de creatinina; debido a que se utilizan diferentes métodos para su determinación y, porque el International Normalized Ratio (en inglés INR) no siempre refleja la gravedad de la enfermedad hepática (45). Además, la concentración de creatinina se puede ver afectada por el género, la edad, la masa corporal y la retención de líquidos, situaciones que también pueden afectar la predicción del modelo (46).

En cuanto a la clasificación Child-Pugh, a pesar de que existan diferencias marcadas en los valores de albúmina, bilirrubina y tiempo de protrombina, los puntajes en la escala se modifican muy poco, lo cual constituye la principal limitación para la predicción de mortalidad. Así mismo, la manera de establecer la presencia de encefalopatía y ascitis no es consistente, ya que se hace de manera subjetiva y no existe un criterio estándar para su evaluación. Además, a diferencia del MELD, esta clasificación no incluye ninguna variable que evalúe la función renal (40, 47, 48).

Hasta ahora no hay evidencia que recomiende reemplazar estas escalas. El acuerdo es que Child-Pugh puede usarse como indicador individual de la reserva funcional hepática y el MELD para evaluar la supervivencia a corto plazo en el contexto del trasplante hepático (49).

La escala Albúmina-Bilirrubina (ALBI) se propuso para evaluar la gravedad de la disfunción hepática en pacientes con carcinoma hepatocelular, destaca sobre el Child-Pugh porque no considera indicadores subjetivos (ascitis o encefalopatía hepática) (Fórmula 3) (50) y se ha evaluado su valor predictivo para mortalidad en pacientes con sangrado de tubo digestivo agudo en cirrosis hepática (12). Existe diferencia significativa en la mediana de supervivencia en cirrosis descompensada estable, es decir, sin sangrado variceal activo, encefalopatía o peritonitis bacteriana

espontánea en el último mes de acuerdo al grado de la escala ALBI; grado 1: 60.7 meses, grado 2: 24 meses y grado 3: 12 meses ($p=0.00$) y un HR=1.5 (IC 95% 1.04-2.23, $p=0.02$) para ALBI grado 3 en el análisis multivariado (51). Además, los autores concluyen que ALBI es superior al Child-Pugh, pero no al MELD.

Fórmula 3. Albúmina-Bilirrubina.

$$\text{ALBI} = -0.085 \times [\text{albúmina (g/dL)}] + 0.66 \times \log[\text{bilirrubina } (\mu\text{mol/L})]$$

Clasificación: grado 1 ≤ -2.60 ; grado 2 > -2.60 a -1.39 ; grado 3 > -1.39

Fuente: Johnson et al. J Clin Oncol. 2015;33(6):550-8. (50)

Al igual que ALBI, la escala Plaquetas-Albúmina-Bilirrubina (PALBI) se ha probado en pacientes con carcinoma hepatocelular sometidos a terapias curativas (resección y/o ablación); se puede considerar una extensión de la escala ALBI, ya que también considera la albúmina y la bilirrubina, además de las plaquetas (Fórmula 4) (11). El estudio ya mencionado en pacientes con cirrosis descompensada estable, muestra que hay diferencia significativa en la mediana de supervivencia entre el grado 2 y 3, a los 30 y 12 meses ($p=0.00$), respectivamente y HR=2.06 (IC 95% 1.47-2.9, $p<0.00$) para PALBI grado 3 en el análisis univariado (51).

Fórmula 4. Plaquetas-Albúmina-Bilirrubina.

$$\text{PALBI} = 2.02 \times \log[\text{bilirrubina } (\mu\text{mol/L})] - 0.37 \times \log[\text{bilirrubina } (\mu\text{mol/L})]^2 - 0.04 \times \text{albúmina (g/L)} - 3.48 \times \log[\text{plaquetas (1000}/\mu\text{L)}] + 1.01 \times \log[\text{plaquetas (1000}/\mu\text{L)}]^2$$

Clasificación: grado 1 ≤ -2.53 ; grado 2 -2.53 a -2.09 ; grado 3 > -2.09

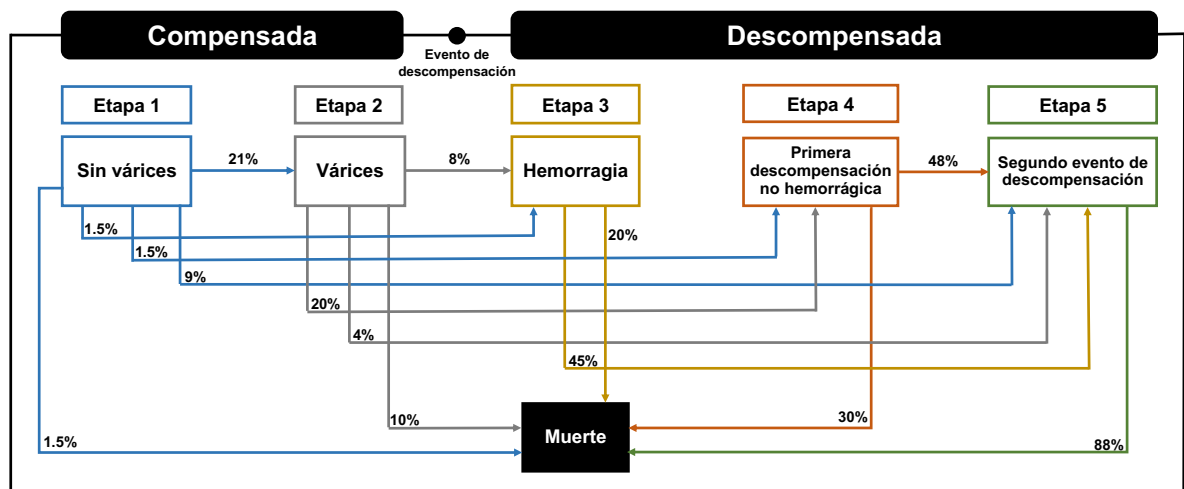
Fuente: Roayaie et al. Hepatology. 2015;62(S1):631-632. (11)

Fases de la cirrosis

En la historia natural de la cirrosis hepática el daño hepático es progresivo, sin embargo, el pronóstico dependerá de la fase en que se encuentre cada paciente,

así que la supervivencia de los pacientes con cirrosis compensada y descompensada difiere de manera importante; en la compensada la mediana de supervivencia es mayor a los 12 años a partir del diagnóstico, mientras que en la descompensada la mediana de supervivencia es de 1.8 años (52). Los pacientes compensados tienen probabilidad baja de morir; a 5 años, en la etapa 1 la mortalidad es de 1.5% y para la 2 del 10%. A diferencia de lo observado en la descompensación que comprende las etapas 3, 4 y 5, donde la mortalidad ocurre en el 20%, 30% y 88%, respectivamente (Figura 3) (53). La descompensación es un predictor fuerte e independiente de muerte en estos pacientes (HR=3.07, IC 95% 1.81-5.18, $p<0.00$) (14).

Figura 3. Tasa de transición entre etapas de la cirrosis hepática y mortalidad en un periodo de 5 años.



Fuente: D'Amico et al. Aliment Pharmacol Ther. 2014;39(10):1180-93. (53)

Zipprich et al (54) encontraron que la mediana de supervivencia es mayor y la mortalidad menos frecuente en el primer año en los compensados respecto a los descompensados, 78.7 meses contra 29.5 meses ($p<0.00$) y 5.4% contra 20.2%, respectivamente. Al comparar la etapa 1 respecto a la 2, también se observan diferencias, tanto en el tiempo de supervivencia como en la mortalidad; 85.3 meses contra 70.3 meses ($p=0.01$) y 3.4% contra 7.3%, respectivamente. Para la etapa 3

y 4 no se observaron diferencias significativas. Sin embargo, cuando la descompensación es atribuida a la presencia de ascitis, hay diferencia en la mortalidad, 21.5% contra 14.1% en ausencia de esta.

En el mismo sentido de los resultados previos, Nilsson et al (55) sugieren que hay diferencias entre cada uno de los eventos que ocurren en la descompensación. Una vez que se presenta el primer evento la supervivencia disminuye y el riesgo de mortalidad aumenta; en ascitis es de 49.8% en el primer año y de 14.6% a los cinco años con un riesgo de mortalidad de 1.38 ($p=0.00$); para sangrado variceal de 66.5% y 20.9% y riesgo de mortalidad de 1.90 ($p=0.06$); en encefalopatía hepática de 43.4% y 14.9% y riesgo de mortalidad de 2.62 ($p=0.02$). En cuanto al sangrado variceal los resultados de del Olmo et al (56) indican que el porcentaje de sobrevivientes a los 5 años es de 33.6%.

Estado de nutrición

La definición de desnutrición es: “*estado resultante de la falta de ingesta o absorción de nutrientes que conduce a una alteración en la composición corporal (disminución de la masa libre de grasa) y en la masa celular, disminuye la función física y mental y afecta el desenlace clínico en presencia de enfermedad*”. Por otro lado, la definición de sarcopenia es: “*síndrome que se caracteriza por bajo rendimiento del músculo-esquelético que incluye pérdida progresiva y generalizada de la masa, fuerza y función que conlleva a resultados adversos*”. Cuando ocurre como parte del proceso de envejecimiento se denomina sarcopenia primaria, en cambio, cuando es resultado de mecanismos patológicos, ya sea relacionados con enfermedad, con la actividad o la nutrición se le conoce como sarcopenia secundaria (57). En cirrosis hepática es conveniente utilizar el término sarcopenia secundaria. Ambas, la desnutrición y la sarcopenia, son dos entidades que se presentan en el paciente con cirrosis y una no es sinónimo de la otra, cada una posee mecanismos etiológicos propios, que son multifactoriales y complejos (58,

59).

La prevalencia de la desnutrición en cirrosis hepática es de 20% a 80%, la amplitud del intervalo depende del método usado para el diagnóstico y de la gravedad de la enfermedad hepática (60). La desnutrición está relacionada con la disminución de la supervivencia (Cuadro 5), pero también con la aparición de la HE (61). En el estudio de Huynh et al (13) se encontró que el 56% de los pacientes que tenía desnutrición de algún grado, la muerte intrahospitalaria ocurrió en el 24.3%. Posterior al análisis multivariado, el riesgo de muerte calculado fue de 5.29 veces más que en aquellos con un estado nutricional óptimo. Los resultados de Ruiz-Margain et al (62) también muestran que la desnutrición es un factor que se asocia con aumento del riesgo de muerte (HR=2.15, IC 95% 1-18-3.92, $p=0.02$). El estudio de Gunsar et al (63) indica que la desnutrición leve y grave aumentan 2.28 y 5.26 el riesgo de muerte, respectivamente.

La depleción grave del músculo y del tejido adiposo, determinados con la circunferencia muscular de brazo y el pliegue cutáneo tricípital, respectivamente, se relacionan con menor supervivencia a los 6, 12 y 24 meses, comparado con aquellos que tienen valores adecuados de estos compartimentos (64). En 1996 Caregaro et al (65) publicaron resultados similares, es decir, la depleción de músculo y tejido adiposo se relacionan con 4 veces más el riesgo de muerte. En ese mismo año, el grupo de Merli en Italia publicaba los resultados de una cohorte de 1053 pacientes; la depleción muscular y la del tejido adiposo aumenta 1.79 y 1.35 veces el riesgo de muerte, respectivamente (66).

La falta de consenso en el diagnóstico de la sarcopenia en cirrosis hepática, representa una limitante para su reporte, esta es un área que sigue en investigación (67). A pesar de lo anterior, algunos estudios han evaluado su relación con la supervivencia. Montano-Loza et al (68) estiman que la mediana de supervivencia con sarcopenia es de 19 meses y de 34 sin sarcopenia ($p=0.00$). La tasa de

supervivencia para el primer, tercer y quinto año de seguimiento es de 85%, 63% y 53% en el grupo con sarcopenia y, 97% en el primer año y 79% hasta el final del seguimiento en el grupo sin sarcopenia (69). Una revisión sistemática con metanálisis encontró que la sarcopenia aumenta la probabilidad de muerte en los pacientes con cirrosis (OR=3.23, IC 95% 2.08-5.01, $p<0.00$) y el riesgo de muerte atribuido a esta es de 1.72 (IC 95% 1.27-2.32, $p<0.00$), sin embargo los resultados deben ser interpretados con reserva por el porcentaje alto de variación entre los estudios (70).

Cuadro 5. Estudios prospectivos sobre desnutrición, supervivencia y/o mortalidad en cirrosis hepática.

Autor y año (país)	Diseño	Población (N)	Seguimiento	Desenlace	Resultados
Caregaro 1996 (Italia) (65)	Cohorte	Hospitalizados: 120 Alcohol, VHB y VHC	2 años	Supervivencia de acuerdo a: CMB percentil PCT percentil	Porcentaje CMB/PCT <5: 34% CMB <5 vs >5: $p<0.00$ 3 meses, $p<0.00$ 6 meses, $p<0.00$ 12 y 24 meses PCT <5 vs >5: $p<0.03$ 3 meses, $p<0.00$ 6 meses, $p<0.00$ 12 meses y $p<0.01$ 24 meses
Merli 1996 (Italia) (66)	Cohorte	Alcohol, VHB y criptogénica = 1053	5 años	Supervivencia de acuerdo a: AMB percentil AGB percentil	Mortalidad: 40% Porcentaje AMB/AGB <5: 35% Supervivencia: 1 año 82.7%, 3 años 65.1%, 5 años 50.7% AMB <5, 26%, RR 1.79, $p=0.00$ AGB <5, 16%, RR 1.32, $p=0.02$ Normal vs DSN moderada $p=0.00$ Normal vs DSN grave $p=0.00$
Alberino 2001 (Italia) (64)	Cohorte	Hospitalizados: 212 Alcohol y viral	2 años	Supervivencia de acuerdo a: CMB percentil PCT percentil	Porcentaje CMB/PCT <5: 34% Porcentaje CMB/PCT <10: 20% DSN de acuerdo a CMB: moderada-grave vs normal-sobrepeso $p<0.00$ 6, 12 y 24 meses DSN de acuerdo a PCT: grave vs moderado-normal-sobrepeso: $p<0.00$ 6 y 12 meses, $p<0.00$ 24 meses CMB HR 6.9, IC 95% 2.7-18.0, $p<0.00$ PCT HR 5.7, IC 95% 2.3-13.7, $p<0.00$
Gunsar 2006 (Londres) (63)	Cohorte	Hospitalizados: 222 Alcohol, VHB, VHC, CBP, CEP, AIM, criptogénica y mixta	2 años	Mortalidad de acuerdo a: DSN medida con RFH-SGA	Mortalidad: 19% 1 año, 21% 2 años, 41% 6 años Porcentaje DSN: leve-moderada 40%, grave 17% Mortalidad DSN $p=0.00$ Leve-moderada HR 2.28, IC 95% 0.73-7.16, $p>0.05$ Grave HR 5.26, IC 95% 1.55-17.86, $p=0.00$

Huynh 2015 (Australia) (13)	Cohorte retrospectiva	Hospitalizados y ambulatorios: 231 Alcohol, VHC y mixta	3 años	Supervivencia de acuerdo a: DSN	Mortalidad: 51% Supervivencia: 1 año 61%, 3 años 42% Porcentaje de DSN: 56% DSN vs no DSN: 24.3% vs 5.3%, $p=0.00$ DSN HR 5.29, IC 95% 2.31-12.1, $p<0.00$
Ruiz-Margain 2015 (México) (62)	Cohorte	Ambulatorios = 249	4 años	Supervivencia de acuerdo a: DSN medida con ángulo de fase	Porcentaje de DSN: 54% Supervivencia: 81.5% sin DSN vs 72.3% con DSN 4 años $p=0.07$ Ángulo de fase $\leq 4.9^\circ$ HR 2.15, IC 95% 1-18-3.92, $p=0.02$
VHB, virus de hepatitis B; VHC, virus de hepatitis C; CMB, circunferencia muscular de brazo; PCT, pliegue cutáneo tricripital; AMB, área muscular de brazo; AGB, área grasa de brazo; RR, riesgo relativo; DSN: desnutrición; HR, hazard ratio; IC, intervalo de confianza; CBP, colangitis biliar primaria; CEP, colangitis esclerosante primaria; AIM, hepatitis autoinmune; RFH-SGA, royal free hospital-subjective global assessment.					

Otros factores

La hiponatremia, es decir, sodio sérico <130 mEq/L, está relacionada con la gravedad de la enfermedad hepática. El estudio de Londono et al (71) muestra reducción en la supervivencia a los 3 meses del trasplante hepático en quienes tenían hiponatremia antes de la intervención, 84% respecto 95% ($p<0.05$) y por cada unidad que disminuye el sodio sérico por debajo de 135 mEq/L, el riesgo de mortalidad aumenta 10%, que concuerda con lo encontrado por Dawwas et al (72); HR=1.55 (IC 95% 1.18-2.04, $p<0.00$). La adición del sodio sérico al MELD mejora la predicción para mortalidad (43).

La hipertensión portal es consecuencia inicial y principal de la cirrosis hepática, y responsable de complicaciones como várices esofágicas, ascitis, hemorragia variceal y encefalopatía. El gradiente de presión venosa hepática (GPVH) es una medida de la hipertensión portal, su valor normal es de 3 a 5 mmHg, y permite estratificarla; leve de 5 a <10 mmHg y clínicamente significativa ≥ 10 mmHg (73). Valores mayores a 10 mmHg aumentan el riesgo de mortalidad (HR=2.2, IC 95% 1.09-4.40, $p=0.02$) en los pacientes con cirrosis compensada (54). Cuando es ≥ 20 mmHg, la mortalidad luego de un sangrado variceal agudo es del 64% respecto a 20% con valor <20 mmHg ($p<0.00$) (74).

También se ha documentado que en los pacientes con más de 60 años de edad el riesgo de mortalidad aumenta; el estudio de Eizouki et al (75) indica un incremento de 5.9% en pacientes con cirrosis en la unidad de cuidados intensivos y del Olmo et al (56) un RR=2.1 ($p<0.00$).

4.4. Supervivencia y encefalopatía hepática mínima

Como ya se mencionó, para la etapa descompensada se estima una supervivencia menor a los 2 años (52, 53). La EHM representa la antesala de la EH clínica y se ha visto que la EH, *per se*, es un factor relacionado con la mortalidad en los pacientes con cirrosis (76, 77); en un grupo de pacientes con EH encubierta se encontró que esta aumenta 3.4 veces el riesgo de muerte, 2.5 veces el de hospitalización y 2.1 veces el desarrollo de EH clínica (78).

La relación entre la EHM y la supervivencia ya ha sido investigada; alteraciones cognitivas subclínicas relacionadas con la velocidad psicomotora, la atención, la memoria y en los tiempos de reacción selectiva se asocian con aumento en el riesgo de muerte (HR de 2.4 y 2.8, para dos pruebas psicométricas) (79). En un estudio 39.1% de los pacientes murió comparado con 22.9% de los que no tenían EHM, otros factores asociados fueron la edad, la concentración de bilirrubina en suero, el índice de Child-Pugh y el puntaje para las PHES (29). De acuerdo con Ampuero et al (16) existe aumento en el riesgo de muerte (HR=4.36, IC 95% 1.67-11.37, $p=0.00$) cuando hay EHM, y variables como la edad y el puntaje MELD también explican la disminución de la supervivencia durante un periodo de vigilancia de cinco años. El estudio más reciente publicado coincide con los resultados previos; la EHM aumenta el riesgo de muerte (HR=1.92 IC 95% 1.09-3.29, $p=0.02$), pero también variables como el sexo masculino, carcinoma hepatocelular en estadio III/IV y el grado de reserva hepática de acuerdo al índice de Child-Pugh (80). Sin embargo, otros estudios no han encontrado asociación de la EH subclínica (18) o la EHM (19) con la supervivencia, cuando se analizan de manera independiente. Otros estudios,

además de comprobar que la EHM disminuye la supervivencia, también han demostrado la relación con el tiempo de evolución de la EH y de la cirrosis (15, 17).

La falta de consistencia entre los resultados en los estudios anteriores puede ser atribuida en primer lugar a los diferentes métodos utilizados para el diagnóstico de la EHM; actualmente no existe consenso respecto a la prueba o pruebas de referencia para el diagnóstico de EHM. Otro de los factores está relacionado con la heterogeneidad de los pacientes incluidos en los estudios, por ejemplo, se incluyeron pacientes que tenían antecedente de episodios de EH, lo cual aumenta el riesgo de nuevos episodios. Por último, el desenlace reportado en algunos casos es la EH encubierta, esto sin diferenciar la EHM de la EH grado I (Cuadro 6).

Cuadro 6. Estudios prospectivos sobre encefalopatía hepática mínima, supervivencia y/o mortalidad en cirrosis hepática.

Autor y año (país)	Diseño	Población (N)	Seguimiento	Desenlace	Resultados
Amodio 1999 (Italia) (79)	Cohorte	Ambulatorios = 94	2 años	Supervivencia	Scan test normal vs anormal: log-rank 2.1, $p=0.03$, HR 2.4, IC 95% 1.1-5.3, $p=0.01$ Choice2 test normal vs anormal: log-rank 2.5, $p=0.01$, HR 2.8, IC 95% 1.2-6.3, $p=0.01$
Hartmann 2000 (Holanda) (18)	Cohorte	Ambulatorios: 116 Viral, alcohol y otras	4 años	Mortalidad	EHS 24% vs no EHS 13%, $p=0.22$
Romero 2004 (España) (19)	Cohorte	Ambulatorios: 126 Alcohol, VHC, VHB, AIM y criptogénica	3 años	Supervivencia	EHM vs no EHM: log-rank 2.21, $p=0.23$ EHM + OGC alterada HR 5.5, IC 95% 1.81-16.6, $p=0.00$
Dhiman 2010 (India) (29)	Cohorte	Ambulatorios: alcohol, VHB, VHC y otras EHM = 48 No EHM = 52	2 años	Supervivencia	Mortalidad: 39% EHM, 23% no EHM EHM HR 1.746, IC 95% 0.719-4.242, $p=0.21$ Supervivencia: PHES ≤ 6 67.5% a 1 año y 26.4% a los 2 años vs PHES > 6 88.7% a 1 año y 74.6% a los 2 años PHES ≤ 6 HR 2.419, IC 95% 1.014-5.769, $p=0.04$
Vázquez-Elizondo 2011 (México) (81)	Cohorte	Ambulatorios: alcohol y no alcohol EHM = 58 No EHM = 46	2 años	Supervivencia	EHM OR 6.1, IC 95% 1.8-20.1, $p=0.00$
Taneja 2012 (India) (82)	Cohorte	Ambulatorios: alcohol, VHB, VHC y otras EHM = 41 No EHM = 61	6 meses	Supervivencia	PHES ≤ 5 HR 5.842, IC 95% 1.240-27.525, $p=0.02$

Montagnese 2014 (Italia) (17)	Cohorte	Ambulatorios con historia de EH: VHB, VHC, alcohol, AIM, criptogénica, y otras EH grado I = 47 EH no grado I = 85	11 ± 7 meses	Supervivencia libre de EH	EH no grado I, PHES normal EH no grado I, PHES ≤4 EH grado I, PHES normal EH grado I, PHES ≤4 p=0.05
Patidar 2014 (Estados Unidos) (78)	Cohorte	Ambulatorios: VHC, alcohol y otras EH encubierta = 95 No EH = 75	4 años	Supervivencia	EH encubierta vs No EH: log-rank 7.45, p=0.00 EH encubierta HR 4.9, IC 95% 1.03-23.8, p=0.04 Mortalidad acumulada: EH encubierta 1, 2, 3 y 4 años: 18, 20, 54, 76% No EH 1, 2, 3 y 4 años: 3, 10, 23, 23%
Ampuero 2015 (España) (16)	1) Cohorte estimación 2) Cohorte validación (multicéntrica)	1) Ambulatorios: Alcohol y no alcohol = 117 2) Ambulatorios: Alcohol y no alcohol = 114	5 años	Supervivencia	1) FCP<39Hz 68.6% vs FCP≥39Hz 82%, a los 5 años p=0.02 FCP <39Hz HR 4.36, IC 95% 1.67-11.37, p=0.00 2) FCP<39Hz 57.4% vs FCP≥39Hz 70%, a los 5 años p=0.02 FCP <39Hz HR 2.29, IC 95% 1.28-4.08, p=0.00
Gupta 2015 (India) (83)	Cohorte	Ambulatorios y hospitalizados: alcohol, viral, EHNA y otras EHM = 135 No EHM = 65	1 año	Supervivencia	Mortalidad EHM: 16% PHES ≤5 HR 3.142, IC 95% 1.17-13.18, p<0.05
Lauridsen 2015 (Dinamarca) (84)	Cohorte	Alcohol, VHC, AIM y otras EHM = 44 No EHM = 85	16 meses	Mortalidad	Mortalidad EHM: 14%
Thomsen 2016 (Reino Unido) (85)	Cohorte	Ambulatorios: viral, alcohol y otras No EH = 23 EHM = 39 EH grado I = 44	No EH 234 ± 99 días EHM 231 ± 100 días EH grado I 227 ± 89 días	Mortalidad	Mortalidad No EH, EHM, EH grado I: 4, 5, 20%, respectivamente, p=0.04
Ampuero 2018 (España) (15)	Cohorte multicéntrica	Ambulatorios: alcohol y VHC EHM = 57 No EHM = 257	3.5 ± 1.8 años	Supervivencia libre progresión de cirrosis	Mortalidad: 19% EHM 65% vs No EHM 32%, log-rank 29.95, p=0.00, HR 2.34, IC 95% 1.58-3.46, p=0.00
Hanai 2019 (Japón) (80)	Cohorte	Ambulatorios: VHC, VHB, alcohol, CBP y otras EHM = 56 No EHM = 213	3 años	Supervivencia	Mortalidad: 25% Supervivencia: EHM vs No EHM 25.4 vs 48.8 meses, p<0.00 EHM 1, 2 y 3 años: 67, 56, 45% No EHM 1, 2 y 3 años: 86, 77, 72% EHM HR 1.92, IC 95% 1.09-3.29, p=0.02
HR, hazard ratio; IC, intervalo de confianza; EHS, encefalopatía hepática subclínica; VHC, virus de hepatitis C; VHB, virus de hepatitis B; AIM, hepatitis autoinmune; EHM, encefalopatía hepática mínima; OGC, oral glutamine challenge; PHES, psychometric hepatic encephalopathy score; OR, odds ratio; EH, encefalopatía hepática; FCP, frecuencia crítica de parpadeo, EHNA, esteatohepatitis no alcohólica, CBP, colangitis biliar primaria.					

5. Planteamiento del problema

A nivel mundial y en México la cirrosis hepática es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en adultos. En los pacientes con cirrosis el avance del daño

hepático y la disminución de la reserva funcional hepática se acompañan de complicaciones que empeoran el pronóstico, lo cual se ve reflejado en el deterioro de la calidad de vida y en la disminución de la supervivencia de los pacientes.

En la actualidad, la clasificación Child-Pugh y el MELD son herramientas útiles para predecir el pronóstico de la enfermedad, así como para identificar a los pacientes candidatos a trasplante hepático. La escala Child-Pugh permite evaluar la supervivencia de los pacientes a largo plazo mientras que el MELD a corto plazo (3 meses). Sin embargo, presentan limitaciones por el tipo de indicadores que toman en cuenta. Otras escalas y modelos de predicción han surgido, así como la identificación de factores de riesgo que de manera independiente se asocian con menor supervivencia.

La transición entre la fase compensada y la descompensada de la cirrosis se caracteriza por la presencia de complicaciones y representa un parteaguas para la estimación de la supervivencia. Con claridad se ha evidenciado la magnitud con que cada una de estas complicaciones se relaciona con este desenlace. En el caso de la EHM, aún se desconoce en que fase de la historia natural de la cirrosis hepática se ubica, sin embargo, su valor predictivo ya se ha indagado previamente.

Los resultados de los estudios que han explorado la relación entre la presencia de EHM y la supervivencia de los pacientes con cirrosis hepática no son consistentes, probablemente porque se han utilizado diferentes métodos para el diagnóstico de EHM y se han incluido pacientes con antecedente previo de EH. Por lo anterior, el interés por conocer el valor pronóstico de la presencia de la EHM en la supervivencia de los pacientes con cirrosis está vigente y la pregunta que surge es:

¿Cuál es el valor pronóstico de la encefalopatía hepática mínima en la supervivencia de los pacientes con cirrosis hepática?

6. Justificación

Cinco consideraciones son las que destacan; 1) la cirrosis hepática es un problema de salud pública, 2) el pronóstico de pacientes con cirrosis hepática empeora a medida que aparecen las complicaciones, 3) la EHM no siempre se diagnóstica y por ende no se incluye en los modelos pronósticos, 4) existe aumento en la carga económica, sobre el sistema de salud y por los ingresos perdidos por muerte prematura o discapacidad, y 5) probablemente exista impacto clínico positivo sobre el pronóstico cuando se identifica y atiende la EHM, sea con estrategias de manipulación dietética y/o prevención de la desnutrición.

La cirrosis hepática se ubica entre las primeras causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. En la historia natural de la cirrosis se identifican dos fases; una de compensación seguida de una de descompensación caracterizada por la presencia de complicaciones relacionadas con aumento del daño hepático y la hipertensión portal como la hemorragia variceal, la ascitis, la encefalopatía clínica y/o la falla hepática.

La EHM representa la etapa inicial de la EH y se caracteriza por alteraciones neurocognitivas diagnosticadas mediante pruebas psicométricas y neuropsicológicas, pero que no pueden ser identificadas durante el examen clínico habitual. La EHM afecta la calidad de vida y aumenta el riesgo para sufrir caídas y de accidentes automovilísticos. Además, de afectar el desempeño laboral.

En México, basado en el indicador Child-Pugh, se estimó que el costo anual generado al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) por servicio de consulta, de urgencias y hospitalización para aquellos con clasificación Child-Pugh A es de US\$1,633.64, para Child-Pugh B US\$6,564.04 y Child-Pugh C US\$19,660.35. Con base a los años de supervivencia que son aproximadamente de 12, 4 y 1 año para Child-Pugh A, B y C, respectivamente (52, 86, 87), el costo total generado por un

paciente en Child-Pugh A es de US\$19,603.68, en Child-Pugh B o C de US\$45,916.51. La suma de estas últimas dos cifras (US\$65,520.19) representa el costo por tratamiento para pacientes con cirrosis en el IMSS (88).

Los siguientes datos no corresponden a la población mexicana, pero reflejan las afectaciones económicas individuales debidas a hospitalización por la presencia de un evento de: hemorragia variceal complicada US\$23,207 (89), encefalopatía US\$17,812 (90) y carcinoma hepatocelular US\$31,656 (91). Además, la desnutrición eleva aproximadamente 60% más el costo comparado con los que no la tienen (US\$ 36,818 vs US\$ 22,673 $p < 0.00$), y a pesar de realizarse un ajuste para otras variables, la presencia de desnutrición conserva una diferencia del 46% (92).

El impacto en el pronóstico de los pacientes con cirrosis hepática atribuido a la EHM y la desnutrición puede modificarse a través de la detección y manejo oportuno de estas complicaciones. Se ha reportado que al tratar la EHM se disminuye el riesgo de progresión a EH clínica (93-95) y mejora la calidad de vida (94). En un metanálisis se observó que la intervención nutricional especializada reduce la mortalidad (RR=0.80 IC 95% 0.64-0.99, $p=0.04$), además de prevenir la aparición de EH clínica (RR=0.73 IC 95% 0.55-0.96, $p=0.03$) y procesos infecciosos (RR=0.66 IC 95% 0.45-0.98) (96).

Por lo tanto, explorar el valor pronóstico de la EHM en la supervivencia de los pacientes con cirrosis hepática, en conjunto con otras variables predictoras, permitirá aportar evidencias que ayuden a la comprensión de su papel dentro de la historia natural de la enfermedad y al reconocimiento de la pertinencia del diagnóstico temprano para proponer estrategias de prevención y tratamiento de la EHM en función de los factores de riesgo presentes.

7. Hipótesis

Los pacientes con cirrosis hepática que presentan encefalopatía hepática mínima tendrán menor probabilidad de supervivencia.

8. Objetivos

Objetivo general

1. Evaluar el valor pronóstico de la encefalopatía hepática mínima en la supervivencia de los pacientes con cirrosis hepática.

Objetivos específicos

1. Describir la frecuencia de la encefalopatía hepática mínima.
2. Comparar la supervivencia de los pacientes con y sin encefalopatía hepática mínima.
3. Determinar el riesgo de mortalidad atribuido a la encefalopatía hepática mínima.
4. Identificar otros factores de riesgo asociados con el aumento de la mortalidad.

9. Metodología

9.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio de cohorte dinámica de pacientes con cirrosis hepática; en donde se consideró como exposición la presencia de encefalopatía hepática mínima y el evento de interés a la ocurrencia de muerte durante un seguimiento de 2.5 años (30 meses) (Figura 4). Durante este tiempo los pacientes fueron citados cada 6 meses y cuando no se presentaron el seguimiento se realizó vía telefónica o se recurría al sistema electrónico institucional para determinar el estatus de vivo o

muerto. El estudio de cohorte es un diseño de estudio observacional de alcance analítico que, permite conocer la incidencia de un evento, al mismo tiempo que identifica predictores del desenlace, lo cual contribuye con la comprensión de la base causal de una asociación (97). A pesar de tener algunas desventajas, es el mejor diseño de estudio para la estimación de la supervivencia.

La cohorte a la que se hace referencia fue aprobada por los comités de investigación y ética de la institución. Se trata de una cohorte que comenzó con el reclutamiento de pacientes desde el año 2008. Los objetivos del estudio fueron: 1) conocer el estado de nutrición, 2) medir la reserva hepática a través de métodos no invasivos (prueba en aliento con metacetina), 3) determinar la frecuencia de complicaciones y 4) determinar la supervivencia global de esta población.

La delimitación de los participantes de la cohorte se detalla con los siguientes puntos:

9.2. Universo de trabajo

Pacientes que fueron atendidos en el Servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI desde el 2008.

9.3. Población de estudio

Pacientes con cirrosis hepática, que cumplieron con los siguientes criterios de selección.

9.4. Criterios de selección

Pacientes adultos con diagnóstico clínico, bioquímico y/o por imagen de cirrosis

hepática que, además cumplían con los siguientes criterios de inclusión.

Criterios de inclusión:

1. Hombres y mujeres mayores de 18 años.
2. Aceptación para participar en el estudio.

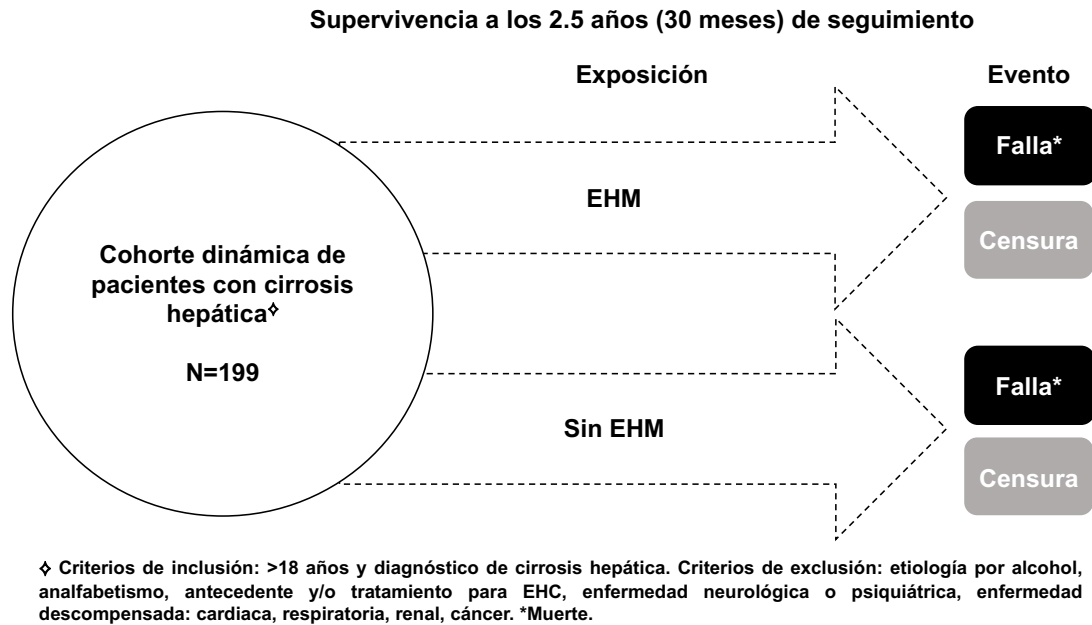
Criterios de exclusión:

1. Cirrosis hepática de etiología por alcohol.
2. Analfabetismo.
3. Antecedente de encefalopatía hepática clínica.
4. Tratamiento profiláctico para encefalopatía hepática.
5. Enfermedad neurológica o psiquiátrica.
6. Trastornos oftalmológicos no corregidos.
7. Enfermedades graves descompensadas (insuficiencia cardíaca con clase funcional III y IV de la NYHA, respiratoria, renal con Cr >1.5 mg/dL o enfermedades malignas como carcinoma hepatocelular).

9.5. Diagrama del estudio de cohorte

A continuación, se muestra el diagrama para el seguimiento de la cohorte (Figura 4). Se observa que el factor de exposición y agrupación es la encefalopatía hepática mínima y el evento fue considerado como falla cuando el paciente murió y censura aquellos que llegaron al término del seguimiento o se perdieron durante este tiempo.

Figura 4. Diagrama del estudio de cohorte.



9.6. Descripción de las variables

Las variables dependientes definidas fueron: la ocurrencia de muerte, cada participante fue catalogado como falla o censura y se determinó el tiempo de supervivencia en meses. La variable independiente fue la presencia o ausencia de la EHM. El diagnóstico de la EHM fue realizado por las nutriólogas (pasantes y de posgrado) adscritas al Laboratorio de Investigación en Gastro-Hepatología, quienes fueron capacitadas y estandarizadas en la técnica. Variables clínicas como la etiología de la cirrosis y la descompensación de esta fueron determinadas por el médico adscrito o médico residente del Servicio de Gastroenterología. En cuanto a las determinaciones bioquímicas, la muestra de sangre fue obtenida por un químico del Laboratorio de Investigación en Gastro-Hepatología y procesadas en el laboratorio institucional; en algunos casos esta información se recuperó del sistema electrónico institucional sin necesidad de obtención de la muestra de sangre. Respecto a la evaluación nutricional, específicamente la obtención de las mediciones antropométricas, las de ingesta dietética y la aplicación del RFH-SGA

estuvo a cargo de las nutriólogas del Laboratorio de Investigación en Gastro-Hepatología, quienes recibieron capacitación y fueron sometidas a un proceso de estandarización de las técnicas. La descripción completa de las variables se muestra en el cuadro 7.

Cuadro 7. Descripción de las variables de interés.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala	Unidad de medición
Variable dependiente					
Muerte	Momento en que se pierden las funciones vitales.	Fin de la vida entendida como falla, lo que no sea falla se considera una censura.	Cualitativa	Nominal	Si (falla)/ No (censura)
Tiempo de supervivencia	Tiempo de vida.	Tiempo que se mantuvo vivo hasta presentarse la falla (muerte) o censura (termino del seguimiento – hasta 30 meses- o mes de pérdida).	Cuantitativa	Discreta	Meses
Variable independiente					
EHM	Complicación neuropsiquiátrica de la cirrosis hepática que antecede a la EH clínica.	Diagnóstico de EHM con puntaje de las PHES menor a -4 puntos.	Cualitativa	Nominal	Presente/Ausente
Otras					
Edad	Edad del individuo en función del tiempo transcurrido desde el nacimiento.	Años cumplidos al momento del estudio.	Cuantitativa	Discreta	Años
Sexo	Distinción biológica que clasifica a las personas en hombres y mujeres.	Definido como el rol social del hombre o de la mujer.	Cualitativa	Nominal	Hombre/Mujer
Etiología de la cirrosis	Causa asociada con la presencia de cirrosis.	Todas las causas, excepto por consumo crónico de alcohol.	Cualitativa	Nominal	Virus de hepatitis C Virus de hepatitis B Enfermedad por hígado graso no alcohólico Cirrosis biliar primaria Autoinmune Criptogénica
Descompensación de la cirrosis	Se presentan complicaciones clínicamente evidentes de la hipertensión	Presencia de cualquiera de las siguientes dos complicaciones:	Cualitativa	Nominal	Presente/Ausente

	portal o de la insuficiencia hepática.	hipertensión portal hemorrágica o ascitis.			
Child-Pugh	Evalúa la reserva funcional hepática tomando en cuenta 5 parámetros: ascitis, encefalopatía, bilirrubina, albúmina y tiempo de protrombina.	Se asigna un puntaje que va de 1 a 3 de acuerdo a los valores de cada uno de los parámetros. Con base al puntaje se clasifica en: A (5-6 puntos), B (7-9 puntos) y C (10-15 puntos).	Cualitativa	Ordinal	A B C
MELD	Mide la gravedad de la enfermedad hepática. La fórmula considera la bilirrubina, la creatinina y el INR	La fórmula es: MELD score = $9.57 \times \ln(\text{Cr}) + 3.78 \times \ln(\text{BT}) + 11.20 \times \ln(\text{INR}) + 6.43$ La cifra obtenida indica la probabilidad de muerte: 40 (71.3%), 30-39 (52.6%), 20-29 (19.6%), 10-19 (6%), ≤ 9 (1.9%)	Cuantitativa	Continua	No tiene unidades
Bilirrubina	Es un producto que se conjuga en el hígado, pigmentado de color amarillo.	Se considera la bilirrubina total. El valor de referencia es: 0-1.10 mg/dL.	Cualitativa	Continua	mg/dL
Albúmina	Es una proteína con síntesis en el hígado, transportadora que mantiene la presión oncótica del plasma. Representa del 50 al 60% de la proteína sérica total y sus reservas son las más abundantes. Tiene una vida media de 14 a 20 días.	El valor de referencia es: 3.4-4.8 mg/dL.	Cualitativa	Continua	mg/dL
Tiempo de protrombina	Evalúa la coagulación extrínseca, mide la velocidad de conversión de protrombina en trombina en presencia de tromboplastina y calcio.	El valor de referencia es: ± 3 segundo de diferencia con relación al testigo.	Cualitativa	Continua	Segundos
INR	Forma estandarizada de interpretar los cambios del tiempo de protrombina.	El valor de referencia es: 0.9-1.3.	Cualitativa	Continua	No tiene unidades
Sodio	Catión que mantiene el volumen y la osmolaridad.	El valor de referencia es: 136-145 mEq/L.	Cualitativa	Continua	mEq/L
Potasio	Catión intracelular más abundante.	El valor de referencia es: 3.5-5 mEq/L.	Cualitativa	Continua	mEq/L
Creatinina	Compuesto proveniente del	El valor de referencia es: 0.40-1.20 mg/dL.	Cualitativa	Continua	mg/dL

	metabolismo de las proteínas.				
Plaquetas	Estructura redonda u oval en la sangre periférica formada en la médula ósea a partir del citoplasma de los megacariocitos.	El valor de referencia es: 150-440 $10^3/\mu\text{L}$.	Cualitativa	Continua	$10^3/\mu\text{L}$
Área muscular de brazo	Índice de la masa muscular total.	La fórmula es: $\text{AMBc} = [\text{CB} - (\pi * \text{PCT})]^2 / 4 * \pi$ Restar 10.0 ♂ o 6.5 ♀ Dónde: CB=circunferencia media de brazo (cm) PCT=pliegue cutáneo tricipital (mm) $\pi=3.14159\dots$ El resultado se obtiene en cm^2 . Su interpretación se realiza en percentiles.	Cualitativa	Ordinal	Percentiles: ≤ 15 depleción de masa muscular, $>15-\leq 85$ masa muscular adecuada y >85 masa muscular alta
Pliegue cutáneo tricipital	Medición del tejido graso subcutáneo que se realiza en el punto medio de la parte posterior del brazo (tríceps).	Su interpretación se realiza en percentiles.	Cualitativa	Ordinal	Percentiles: ≤ 15 depleción de masa grasa, $>15-\leq 75$ masa grasa adecuada y >75 exceso de masa grasa
RFH-SGA	Herramienta diagnóstica de la desnutrición. Considera el IMC, la circunferencia muscular de brazo y el consumo energético.	Permite hacer la siguiente clasificación: Bien nutrido Desnutrición leve-moderada Desnutrición grave Originalmente no asigna A, B o C, para fines del manejo de la información así se identificará.	Cualitativa	Nominal	A B C
Consumo de energía	Consumo total de energía durante un día.	Obtenida a través del recordatorio de 24 horas de pasos múltiples.	Cuantitativa	Continua	Kcal/día Kcal/kg/día
Consumo de proteína	Consumo total de proteína durante un día.	Obtenida a través del recordatorio de 24 horas de pasos múltiples.	Cuantitativa	Continua	g/día g/kg/día

9.7. Tamaño de la muestra

El cálculo del tamaño de muestra se basó en el número de eventos de interés (muertes) por variable incluida en el análisis multivariado; Freeman recomienda al

menos 10 eventos por variable (98). Con base a los resultados de un estudio en donde se obtuvo una probabilidad de ocurrencia del evento (muerte) en el grupo expuesto (con EHM) de 0.58 y 6 variables en el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox (80), se requiere un tamaño de muestra de 104 sujetos. Además, se consideró una proporción de pérdidas de 0.2, por lo tanto, el tamaño de muestra total es de 125 sujetos.

Fórmula:

$$n = \frac{\text{número de variables incluidas en la regresión de Cox}}{\text{probabilidad de muerte en el grupo expuesto en el periodo } t} \times 10$$

Sustitución:

$$n = \frac{6}{0.58} \times 10 = 104$$

10. Análisis estadístico

Se comprobó la distribución de las variables continuas con la prueba Shapiro Wilk y el resultado sugirió reportar en términos de medianas. En el caso de las variables categóricas se presentan como frecuencias y porcentajes. Las variables cualitativas fueron comparadas entre grupos con la prueba de Chi^2 , mientras que las de tipo cuantitativo por medio de la prueba U de Mann-Whitney.

Se calculó la función de supervivencia para la población de estudio y por grupos. Las curvas de supervivencia fueron obtenidas por el método de Kaplan-Meier y comparadas con el estadístico de Log-rank o Wilcoxon según fue pertinente (99). Para las variables PHES y MELD se estimó un punto de corte utilizando el estadístico de rango lineal estandarizado para dos muestras, el cual se calcula de la siguiente forma: $M = \max_{\mu} |S_{\mu}|$, es decir, el punto de corte que proporcionará la mejor separación de las curvas de supervivencia (100). La aproximación usada fue

la de Lausen et al de 1994 (101), por medio del programa R Studio Versión 1.2.1335 (© 2009-2019 RStudio, Inc). En el análisis univariado, las variables con un valor de $p < 0.20$ se incluyeron en el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para la estimación del riesgo instantáneo. Las variables se eliminaron del análisis cuando el valor de p fue mayor de 0.05, dicho procedimiento se realizó paso a paso hasta que ninguna covariable pudo ser incluida o removida en el modelo de acuerdo a los criterios antes mencionados. La comprobación del supuesto de proporcionalidad se hizo con la prueba para residuos de Schoenfeld. La verificación del ajuste del modelo se hizo con la prueba de residuos de Cox-Snell. La estimación de la capacidad de discriminación del modelo se realizó con el estadístico de concordancia C de Harrell (102).

Para la realización del análisis estadístico se utilizó el programa Stata (StataCorp. 2015. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP.).

11. Aspectos éticos

El estudio fue protocolizado con base en el Art. 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, sometido y aprobado por la Comisión de Ética para la Investigación en Salud del IMSS. Los pacientes firmaron la carta de consentimiento informado, documento que fue elaborado conforme a los lineamientos de la Declaración de Helsinki, las disposiciones de la Secretaría de Salud en materia de investigación en humanos y los requerimientos de la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS.

12. Financiamiento

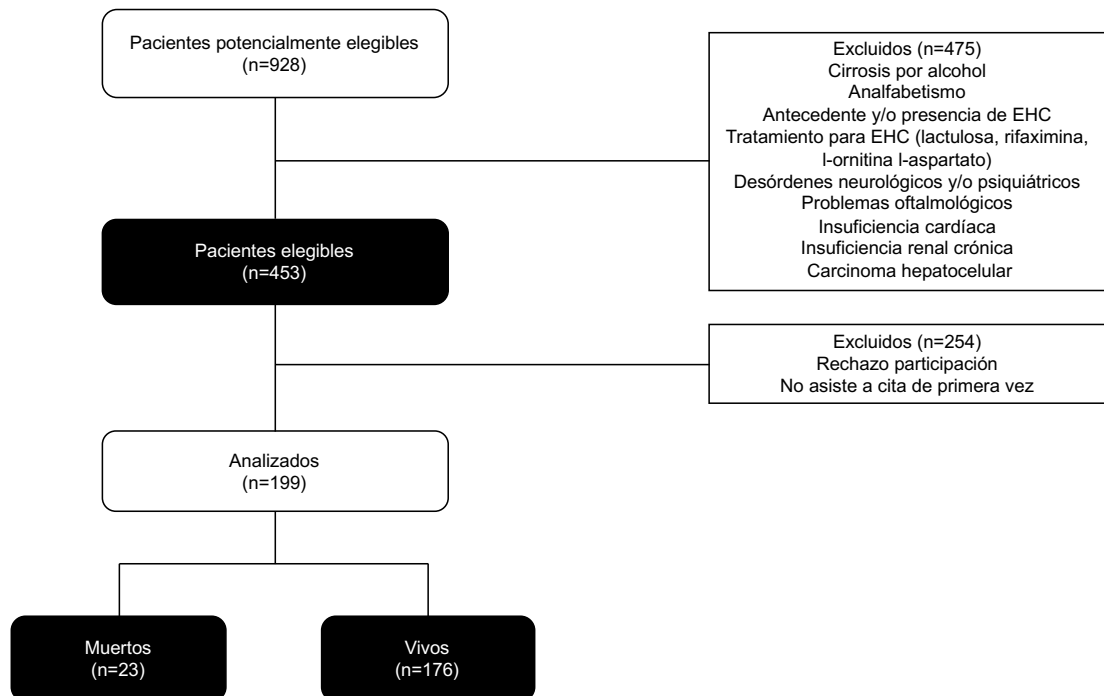
El proyecto fue financiado por el Fondo de Investigación en Salud del IMSS (FIS/IMSS/PROT/G17-2/1758).

13. Resultados

13.1. Análisis descriptivo

Se seleccionaron 199 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática; 103 (52%) eran mujeres y 96 (48%) hombres, con una mediana de edad de 58 años (21-83). Durante el seguimiento, 23 (11.5%) pacientes murieron por causas relacionadas a la enfermedad (Figura 5).

Figura 5. Diagrama de flujo de pacientes.



En el cuadro 8 se muestran las características bioquímicas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio. En 107 (54%) la cirrosis hepática fue causada por infección crónica del VHC, en 2 (1%) por VHB, por esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis autoinmune y colangitis biliar primaria en 12 (6%) cada una y, en 54 (27%) se clasificó como cirrosis criptogénica. Al inicio del estudio, de acuerdo con la clasificación Child-Pugh 133 (72%) se encontraban en A, 45 (24%) en B y 7 (4%)

en C; el valor de la mediana para el MELD fue de 9.2 (6.0-30.4). 89 (45%) tenían cirrosis compensada y 108 (55%) fueron considerados descompensados. Las complicaciones registradas fueron várices esofágicas en 151 (77%), hipertensión portal hemorrágica en 70 (36%) y ascitis en 79 (40%). La EHM fue diagnosticada en el 32% de los pacientes. Para las variables relacionadas con el estado de nutrición, de acuerdo con el área muscular de brazo 68 (46%) tenía depleción de masa muscular, con el pliegue cutáneo tricípital se encontró que 21 (14%) tenía depleción de masa grasa, es decir percentil ≤ 15 para ambas variables. El estado nutricional determinado con la herramienta RFH-SGA mostró que 29 (20%) estaban sin riesgo nutricional, 111 (77%) con desnutrición moderada o sospecha y 5 (3%) con desnutrición grave. Los valores de la mediana para el consumo energético-proteico son: 21 kcal/kg/día y 0.85 g/kg/día, respectivamente. Además, solo en 35 (17.6%) pacientes se observó un consumo ≥ 32 kcal/kg/día y en 55 (27.7%) para ≥ 1.2 g/kg/día de proteínas.

Cuadro 8. Características de los pacientes al inicio del estudio.

Característica	Población de estudio N=199 Mediana (mín – máx)
Datos demográficos	
Edad años	58 (21-83)
Sexo femenino n (%)	103 (52)
Etiología n (%)	
Virus hepatitis C	107 (54)
Virus hepatitis B	2 (1)
Hígado graso no alcohólico	12 (6)
Autoinmune	12 (6)
Colangitis biliar primaria	12 (6)
Criptogénica	54 (27)
Clínicos	
Child-Pugh n (%)	
A	133 (72)
B	45 (24)
C	7 (4)
MELD	9.2 (6.0-30.4)
Clasificación de la cirrosis n (%)	
Compensada	89 (45)

Descompensada	108 (55)
Presencia de complicaciones n (%)	
Várices esofágicas	151 (77)
Hipertensión portal hemorrágica	70 (36)
Ascitis	79 (40)
EHM n (%)	63 (32)
Bioquímicos	
Creatinina mg/dL	0.71 (0.20-1.46)
Albúmina mg/dL	3.9 (1.0-4.9)
Bilirrubina total mg/dL	1.14 (0.25-33.40)
AST U/L	55 (8-431)
ALT U/L	47 (12-245)
Sodio mEq/L	140.1 (124.0-147.4)
Potasio mEq/L	4.2 (1.2-5.5)
Tiempo de protrombina seg	15.2 (10.7-28.0)
INR	1.19 (0.92-2.68)
Plaquetas 10 ³ /μL	99 (15-379)
Estado de nutrición	
†Área muscular de brazo n (%)	
Depleción de masa muscular	68 (46)
Masa muscular adecuada	64 (43)
Masa muscular alta	17 (11)
‡Pliegue cutáneo tricipital n (%)	
Depleción de masa grasa	21 (14)
Masa grasa adecuada	83 (55)
Exceso de masa grasa	46 (31)
RFH-SGA n (%)	
A o sin riesgo nutricio	29 (20)
B o desnutrición moderada	111 (77)
C o desnutrición grave	5 (3)
Consumo	
Energía kcal/kg/día	21 (12.84-34.16)
Proteína g/kg/día	0.85 (0.45-1.45)
†Percentil: ≤15 depleción, >15-≤85 adecuado, >85 alta; ‡Percentil: ≤15 depleción, >15-≤75 adecuado, >75 exceso; MELD: Model for End Stage Liver Disease; EHM: encefalopatía hepática mínima; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanino aminotransferasa; INR: International Normalized Ratio; RFH-SGA: Royal Free Hospital-Subjective Global Assessment.	

El cuadro 9 muestra el comparativo de las características para dos grupos; pacientes con y sin EHM. Se observaron diferencias significativas en el sexo y la frecuencia de muertes. La incidencia de EHC en el grupo sin EHM ocurrió en 10 pacientes (9%) y en 8 (18%) del grupo con EHM ($p=0.09$). En el anexo A se puede observar un cuadro comparativo de las características entre los pacientes con cirrosis compensada y descompensada. Bajo esta comparación se observan

diferencias significativas para la edad, sexo, etiología de la cirrosis, Child-Pugh, albúmina sérica, RFH-SGA y mortalidad. Y una diferencia marginal para el área muscular de brazo.

Cuadro 9. Características de los pacientes con y sin EHM.

Característica	Sin EHM (n=136) Mediana (mín – máx)	Con EHM (n=63) Mediana (mín – máx)	p
Datos demográficos			
Edad años	56 (21-74)	59 (22-83)	0.05
Sexo femenino n (%)	54 (40)	49 (78)	0.00*
Etiología n (%)			
Virus hepatitis C	75 (55)	32 (51)	0.39
Virus hepatitis B	2 (1)	0 (0)	
Hígado graso no alcohólico	6 (4)	6 (10)	
Autoinmune	9 (7)	3 (5)	
Colangitis biliar primaria	10 (7)	2 (3)	
Criptogénica	34 (52)	20 (32)	
Clínicos			
Child-Pugh n (%)			
A	93 (72)	40 (71)	0.98
B	31 (24)	14 (25)	
C	5 (4)	2 (4)	
MELD	9.0 (6.0-30.4)	9.9 (6.4-26.0)	0.11
Clasificación de la cirrosis n (%)			
Compensada	67 (49)	22 (36)	0.08
Descompensada	69 (51)	39 (64)	
Presencia de complicaciones n (%)			
Várices	104 (77)	47 (77)	0.92
Hipertensión portal hemorrágica	44 (32)	26 (43)	0.16
Ascitis	51 (38)	28 (46)	0.26
EHC incidencia	10 (9)	8 (18)	0.09
Bioquímicos			
Creatinina mg/dL	0.72 (0.20-1.46)	0.69 (0.43-1.46)	0.75
Albúmina mg/dL	3.9 (1.0-4.9)	3.9 (2.6-4.6)	0.32
Bilirrubina total mg/dL	1.11 (0.41-33.40)	1.29 (0.25-18.70)	0.44
AST U/L	55 (14-431)	55 (8-173)	0.67
ALT U/L	49 (13-245)	44 (12-135)	0.12
Sodio mEq/L	140 (131-147)	141 (124-147)	0.06
Potasio mEq/L	4.2 (1.2-5.5)	4.2 (3.1-5.1)	0.63
Tiempo de protrombina seg	15.2 (10.7-28.0)	15.2 (12.4-28.0)	0.23
INR	1.19 (0.02-2.60)	1.22 (0.94-2.68)	0.10
Plaquetas 10 ³ /μL	105 (15-324)	98 (32-379)	0.43
Estado de nutrición			

†Área muscular de brazo n (%)			
Depleción de masa muscular	47 (51)	21 (37)	0.09
Masa muscular adecuada	38 (41)	26 (46)	
Masa muscular alta	7 (8)	10 (17)	
‡Pliegue cutáneo tricípital n (%)			
Depleción de masa grasa	15 (16)	6 (11)	0.57
Masa grasa adecuada	49 (53)	34 (60)	
Exceso de masa grasa	29 (31)	17 (30)	
RFH-SGA n (%)			
A o sin riesgo	16 (18)	13 (24)	0.62
B o desnutrición moderada	72 (79)	39 (72)	
C o desnutrición grave	3 (3)	2 (4)	
Consumo			
Energía kcal/kg/día	21.43 (12.84-34.16)	19.31 (13.08-34.08)	0.60
Proteína g/kg/día	0.82 (0.45-1.34)	0.94 (0.45-1.45)	0.16
Muertes n (%)	11 (8)	12 (19)	0.02*

EHM: encefalopatía hepática mínima; MELD: Model for End Stage Liver Disease; EHC: encefalopatía hepática clínica; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanino aminotransferasa; INR: International Normalized Ratio; RFH-SGA: Royal Free Hospital-Subjective Global Assessment; †Percentil: ≤15 depleción, >15-≤85 adecuado, >85 alta; ‡Percentil: ≤15 depleción, >15-≤75 adecuado, >75 exceso. *p<0.05

13.2. Estimación de puntos de corte

Para la variable PHES con mediana de -2 y rango que va de -12 (mínimo) a 3 (máximo) el punto de corte estimado fue de -8 y al MELD le corresponde un valor de 14.6; en el anexo B se puede consultar la información completa que se obtuvo con el estadístico de rango lineal estandarizado. En el caso de la bilirrubina total, con base a la distribución de los datos y, desde el punto de vista clínico se identificó dos valores, los cuales corresponden al percentil 75 y 90, estos son: 1.84 y 2.94 mg/dL, respectivamente. De acuerdo a lo que se conoce para el índice Child-Pugh, la clasificación B y C o un valor ≥ 7 , es un factor de riesgo independiente de mortalidad en los pacientes con cirrosis (10).

13.3. Análisis de supervivencia

La mediana de seguimiento fue de 21 meses, tiempo mínimo de 1 mes y máximo de 30 meses. La supervivencia acumulada de la cohorte al final del seguimiento fue de 75.6% y la curva Kaplan-Meier se muestra en la figura 6. La supervivencia

acumulada para el grupo sin EHM fue de 78.2% y para el grupo con EHM fue de 71%. La tabla de vida puede consultarse en el anexo C. Las curvas de supervivencia construidas con el método Kaplan-Meier para los grupos con y sin EHM se ajustaron para edad y sexo, estas se muestran en la figura 7 y no se observó diferencia significativa. Las variables que mostraron diferencia significativa en la supervivencia fueron: el Child-Pugh (Log-rank $p=0.00$) y la descompensación (Log-rank $p=0.00$).

Figura 6. Probabilidad de supervivencia de la cohorte.

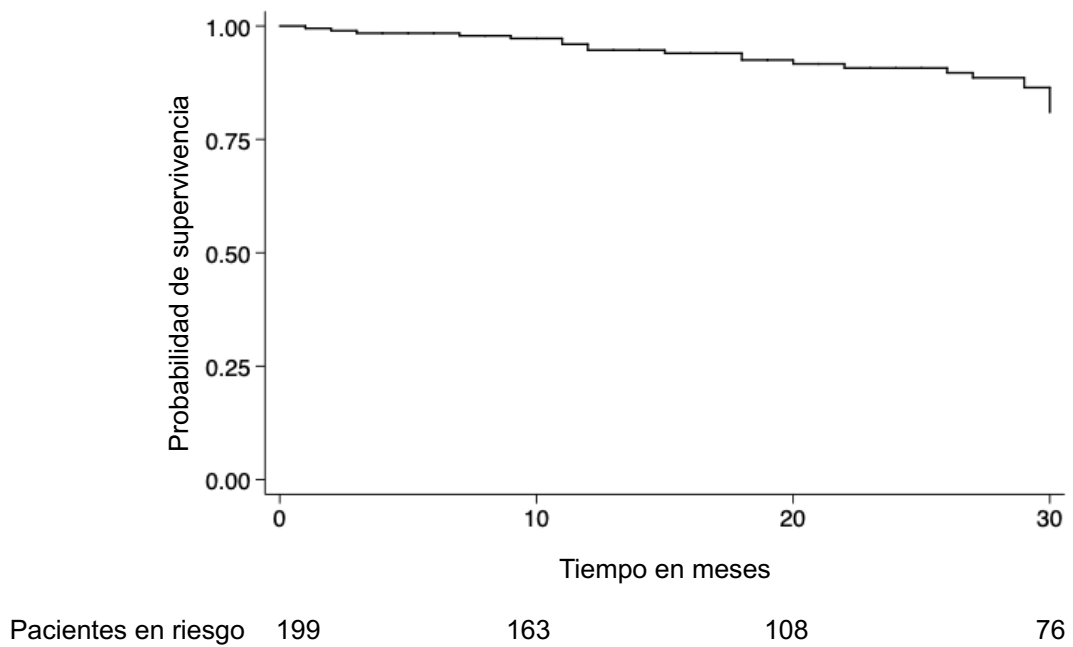
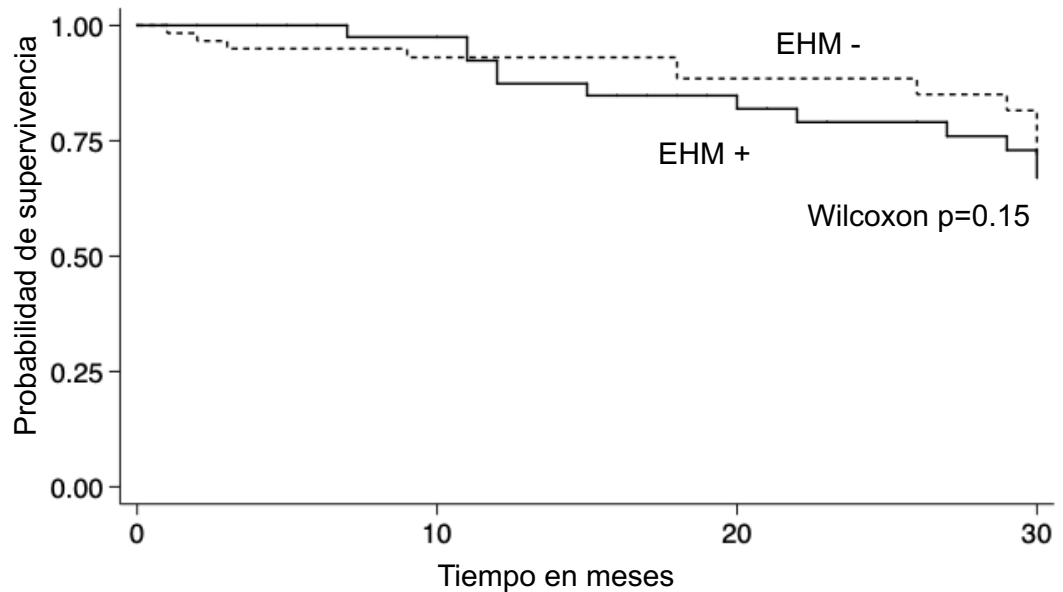


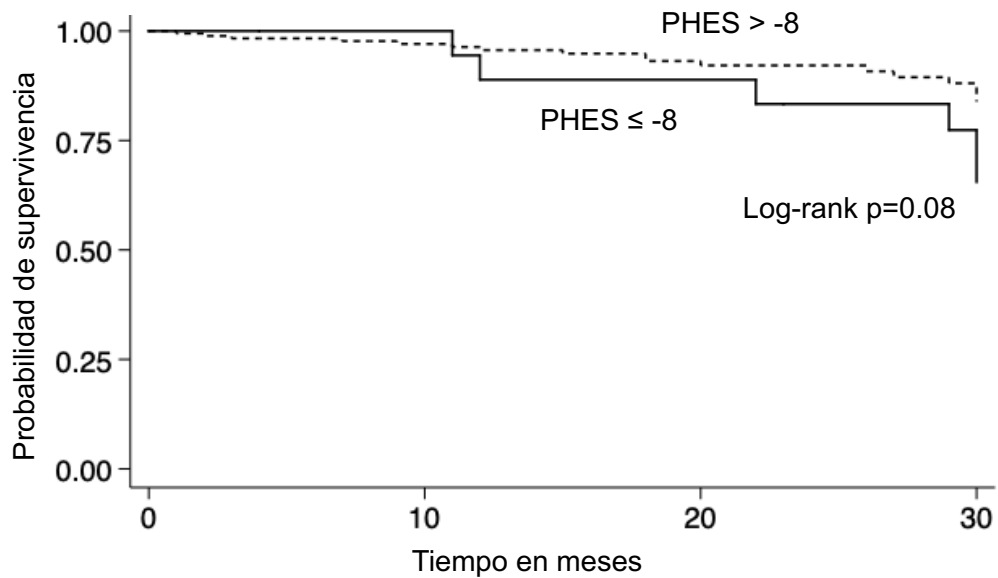
Figura 7. Probabilidad de supervivencia en pacientes con y sin EHM.



Pacientes en riesgo				
EHM -	136	108	67	42
EHM +	63	55	41	34

De acuerdo con el punto de corte estimado para la variable PHES, la supervivencia acumulada al final del periodo para PHES > -8 puntos fue de 79.9% y para PHES ≤ -8 puntos de 56.8%. En la figura 8 se muestran las curvas de supervivencia construidas con el método Kaplan-Meier en las que no se encontró diferencia significativa.

Figura 8. Probabilidad de supervivencia en pacientes con puntuación para las PHES > -8 y ≤ -8



Pacientes en riesgo				
PHES > -8	180	145	92	63
PHES ≤ -8	19	18	16	13

En el análisis univariado para riesgo de muerte, las variables con valor de $p < 0.20$ fueron: Child-Pugh, MELD, la descompensación, la presencia de várices, hipertensión portal hemorrágica, ascitis, el desarrollo de la EHC, la EHM, PHES con ≤ -8 puntos, también tres de las cinco pruebas psicométricas (símbolos y números, puntos seriados y línea quebrada), albúmina, bilirrubina total, potasio, tiempo de protrombina e INR. En cuanto a las relacionadas al estado de nutrición: la depleción de masa grasa a través del pliegue cutáneo tricipital y el consumo energético-proteico por kg de peso (Cuadro 10).

Cuadro 10. Análisis univariado de riesgo de mortalidad.

Variable	Hazard ratio	Intervalo de confianza 95%	p
Edad años	0.99	0.96, 1.03	0.80
Sexo			
Hombres	1.00		
Mujeres	1.48	0.61, 3.69	0.38
Etiología			
Virus hepatitis C	1.00		
Virus hepatitis B	0.00	0	1.00
Hígado graso no alcohólico	0.00	0	1.00
Autoinmune	1.20	0.26, 5.49	0.81
Colangitis biliar primaria	1.75	0.38, 8.00	0.47
Criptogénica	1.37	0.55, 3.39	0.49
Child-Pugh (puntos)	1.60	1.30, 1.97	0.00
Child-Pugh			
A	1.00		
B	2.35	0.90, 6.10	0.07
C	9.71	2.98, 31.60	0.00
Child-Pugh			
<7	1.00		
≥7	3.15	1.32, 7.49	0.00
MELD (puntos)	1.18	1.09, 1.28	0.00
MELD			
≤14.6	1.00		
>14.6	4.19	1.84, 9.50	0.00
Clasificación de la cirrosis			
Compensada	1.00		
Descompensada	6.13	1.43, 26.30	0.01
Presencia de complicaciones			
Várices	5.15	0.69, 38.28	0.10
Hipertensión portal hemorrágica	3.70	1.45, 9.45	0.00
Ascitis	3.25	1.27, 8.30	0.01
EHM	1.79	0.78, 4.08	0.16
PHES			
>-8	1.00		
≤-8	2.21	0.86, 5.65	0.09
Pruebas individuales			
Símbolos y números	0.29	0.12, 0.68	0.00
PCN-A	0.91	0.63, 1.32	0.65
PCN-B	0.87	0.60, 1.28	0.50
Puntos seriados	0.70	0.49, 1.01	0.05
Línea quebrada	0.65	0.43, 0.98	0.04
EHC incidencia	4.61	1.45, 14.65	0.01
Creatinina mg/dL	0.28	0.02, 3.40	0.32
Albúmina mg/dL	0.29	0.15, 0.56	0.00

Bilirrubina total mg/dL			
<2.94	1.00		
≥2.94	4.74	2.05, 10.96	0.00
AST U/L	0.99	0.98, 1.00	0.74
ALT U/L	0.99	0.97, 1.00	0.21
Sodio mEq/L	0.94	0.84, 1.05	0.32
Potasio mEq/L	0.61	0.28, 1.28	0.19
Tiempo de protrombina seg	1.18	1.07, 1.31	0.00
INR	5.13	2.10, 12.54	0.00
Plaquetas 10 ³ /μL	1.00	0.99, 1.00	0.85
Estado de nutrición			
Área muscular de brazo			
Masa muscular adecuada	1.00		
Depleción de masa muscular	1.39	0.58, 3.33	0.45
Masa muscular alta	0.00	0	1.00
Pliegue cutáneo tricipital			
Masa grasa adecuada	1.00		
Depleción de masa grasa	2.46	0.84, 7.22	0.10
Exceso de masa grasa	1.12	0.42, 2.94	0.81
RFH-SGA			
A o sin riesgo	1.00		
B o desnutrición moderada	1.95	0.45, 8.47	0.36
C o desnutrición grave	1.80	0.16, 19.91	0.63
Consumo			
Energía kcal/kg/día	0.96	0.92, 1.01	0.17
Proteína g/kg/día	0.42	0.13, 1.31	0.13
HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; MELD: Model for End Stage Liver Disease; EHM: encefalopatía hepática mínima; PHES: prueba de puntuación psicométrica para encefalopatía hepática; PCN: prueba de conexión numérica; EHC: encefalopatía hepática clínica; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanino aminotransferasa; INR: International Normalized Ratio; RFH-SGA: Royal Free Hospital-Subjective Global Assessment.			

Para conocer el riesgo de muerte en los pacientes con EHM se construyó un modelo multivariante ajustado por la descompensación de la cirrosis, por lo tanto, variables como el Child-Pugh y MELD no fueron considerados para evitar un sobreajuste, tampoco las que están relacionadas intrínsecamente a la descompensación de la cirrosis como: hipertensión portal hemorrágica, ascitis y el desarrollo de la EHC. La variable PHES o las pruebas psicométricas independientes tampoco fueron consideradas por la relación existente con la variable EHM.

El modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox indica que el riesgo de mortalidad es 2.30 veces mayor en los pacientes que presentaron EHM (IC95% 1.00

– 5.31, $p=0.04$), ajustado por las variables de: descompensación de la cirrosis y bilirrubina total ≥ 2.94 mg/dL (Cuadro 11). La existencia de interacción entre las variables del modelo fue verificada y ninguna mostró significancia estadística. En el anexo D se puede observar paso a paso la obtención de este modelo.

Cuadro 11. Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox.

Variable	Coefficiente	Error estándar	p	Hazard ratio	Intervalo de confianza 95%
EHM	0.83	0.42	0.04	2.30	1.00, 5.31
Descompensación	2.01	0.74	0.00*	7.51	1.74, 32.44
Bilirrubina total ≥ 2.94 mg/dL	1.77	0.43	0.00*	5.92	2.51, 13.97
Razón de verosimilitud=25.40, $p=0.00$ * $p<0.01$					

El supuesto de proporcionalidad de riesgos fue verificado tanto estadística como gráficamente; con el método de residuos de Schoenfeld se comprobó que el modelo cumple con el supuesto (p global = 0.18) (Cuadro 12), los residuos estimados para cada variable que compone el modelo fueron graficados y se muestran en la figura 9. Se verificó el ajuste del modelo de riesgos proporcionales con los residuos de Cox-Snell; en la gráfica se observa que no hay un ajuste adecuado (Figura 10).

Cuadro 12. Supuesto de riesgos proporcionales con residuos de Schoenfeld.

Variable	Rho	Chi2	Grados de libertad	p
EHM	-0.07	0.12	1	0.72
Descompensación	-0.30	1.19	1	0.15
Bilirrubina total ≥ 2.94 mg/dL	-0.39	3.29	1	0.06
Global	-	4.82	3	0.18

Figura 9. Residuos de Schoenfeld para EHM, clasificación de la cirrosis y bilirrubina total.

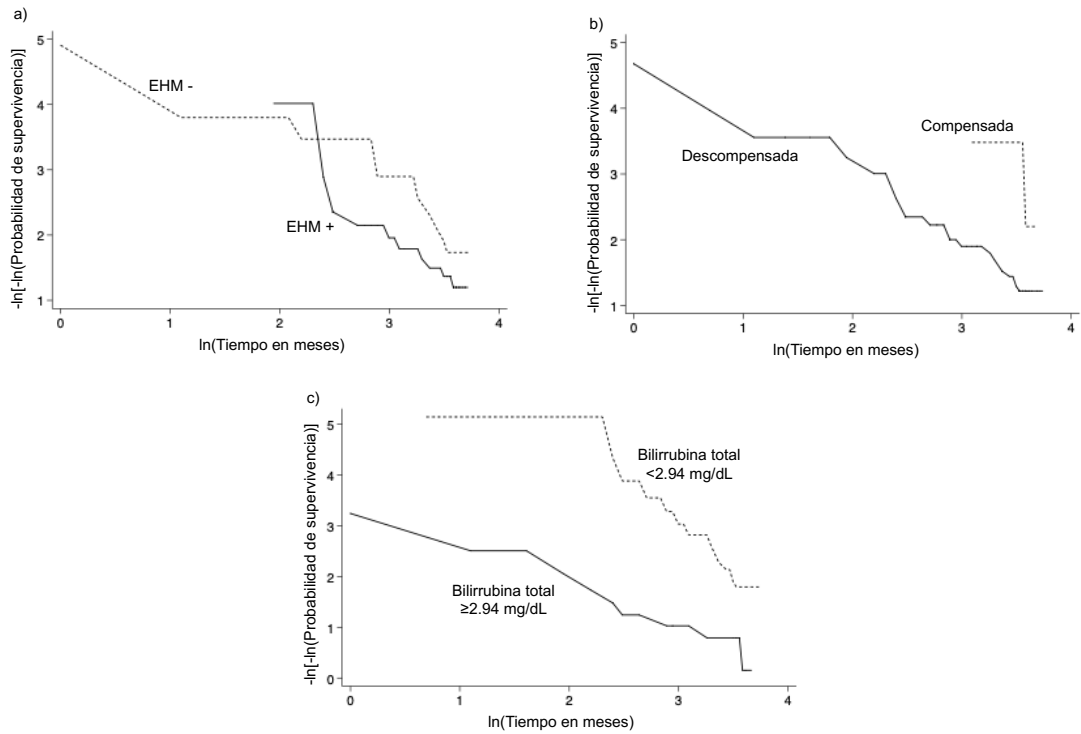
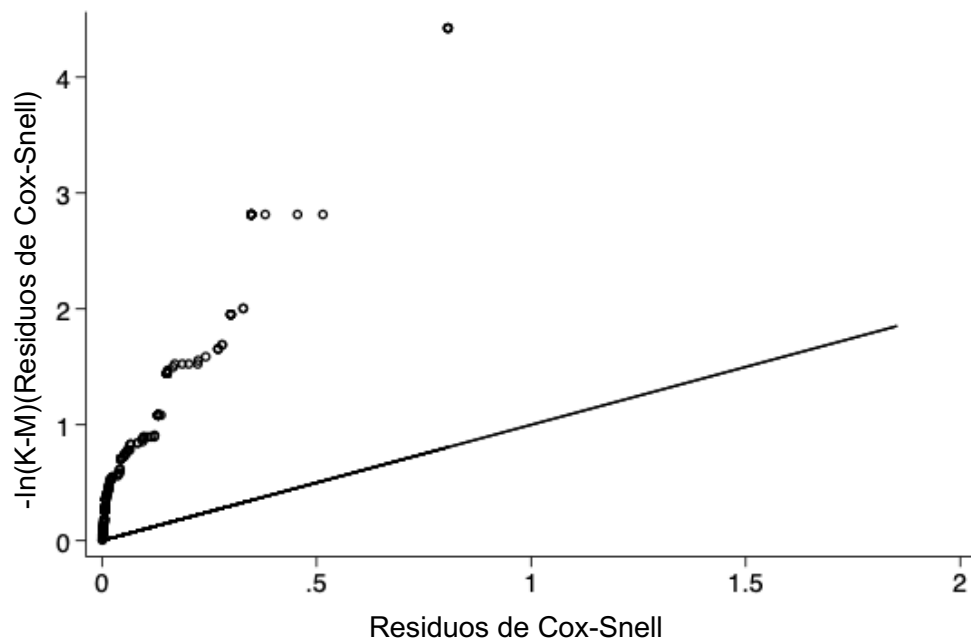


Figura 10. Residuos de Cox-Snell para el modelo de regresión de Cox.



De acuerdo con el estadístico de concordancia C de Harrell, el poder predictivo de la mortalidad a los 30 meses de seguimiento del modelo es de 0.79. Cuando la variable de EHM es ajustada por MELD >14.6 o Child-Pugh ≥ 7 (Cuadro 13), el poder predictivo es de 0.71 en ambos modelos. El modelo que incluye la descompensación es superior respecto al del MELD ($p=0.05$) y la diferencia del valor de C entre estos modelos es del 8%; el modelo con descompensación respecto el del Child-Pugh ($p=0.09$) o el del MELD contra el del Child-Pugh ($p=0.77$) no muestran diferencia significativa.

Cuadro 13. Modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox con MELD y Child-Pugh.

Variable	Coefficiente	Error estándar	p	Hazard ratio	Intervalo de confianza 95%
EHM	0.32	0.43	0.45	1.38	0.59, 3.22
MELD >14.6	1.36	0.42	0.00*	3.90	1.68, 9.03
Razón de verosimilitud=11.25, $p=0.00$					
EHM	0.47	0.44	0.30	1.60	0.67, 3.81
Child-Pugh ≥ 7	1.16	0.44	0.00*	3.22	1.35, 7.65
Razón de verosimilitud=7.94, $p=0.01$					
* $p<0.01$					

14. Discusión

Los resultados del estudio muestran que el porcentaje de pacientes con EHM es del 32% y que estos tienen una menor probabilidad de supervivencia respecto a los que no presentan esta condición (78.2 vs 71%, Wilcoxon $p=0.15$) al final del seguimiento. También se confirmó que la presencia de EHM aumenta el riesgo de muerte 130% (HR=2.30, IC 95% 1.00-5.31, $p=0.04$), de la misma forma que la cirrosis descompensada y un valor de bilirrubina total ≥ 2.94 mg/dL; 651% (HR=7.51, IC 95% 1.74-32.44, $p<0.01$) y 492% (HR=5.92, IC 95% 2.51-13.97, $p<0.01$), respectivamente.

De acuerdo con resultados previos para población mexicana, la frecuencia con que se presentó la EHM en este estudio coincide con lo reportado por Vázquez-Elizondo et al en el 2011 (81), en donde la prevalencia de EHM fue de 32.7%, pero inferior respecto a lo encontrado en el 2014 por nuestro grupo, 44% (8). El primer estudio no reporta con claridad el número de pruebas psicométricas aplicadas para el diagnóstico de EHM y el segundo incorporó las cinco pruebas que comprenden las PHES.

Los estudios concuerdan en que los pacientes con cirrosis hepática y EHM tienen menor probabilidad de supervivencia (16, 79, 80) y que la EHM se relaciona de manera independiente con el aumento en el riesgo de muerte (16, 79-81), de la misma forma en que aquí se reporta, sin embargo, no todos los estudios son comparables por diferencias metodológicas importantes, por ejemplo: 1) la herramienta usada para el diagnóstico de la EHM, de los estudios encontrados, solo dos reportan haber utilizado las cinco pruebas que comprenden las PHES (82, 83), 2) el tamaño de muestra reducido, el estudio de Hanai et al (80) es el que mayor muestra ha reunido (n=269) y, 3) el tiempo de seguimiento, el cual va desde los 6 meses hasta los 5 años, siendo más frecuente 2 años (29, 79, 81).

Los resultados presentados en el Congreso Mundial de Gastroenterología de Viena de 1998 y posteriormente publicados en el 2002 muestran la necesidad de una definición objetiva de la EHM, ya que se anticipaban dos problemáticas a raíz de seguir denominando encefalopatía subclínica a la EHM: 1) el término subclínica sugería que se trataba de una condición independiente y 2) restarle importancia clínica al diagnóstico (23). Es a partir de este momento en que se introduce el término *encefalopatía hepática mínima* y se integra a la clasificación West Haven y, que junto con el grado I son lo que la ISHEN denomina encefalopatía encubierta (Cuadro 1) (7). Conociendo estos antecedentes, la cuarta diferencia metodológica en los estudios de investigación corresponde a la forma en que se reporta la EHM,

en algunos como subclínica (18, 79) o encubierta sin diferenciar de la grado I (78). Para los dos primeros estudios citados se justifica debido a la fecha en que se llevaron a cabo, los resultados del tercer estudio se publicaron hace seis años. Por lo tanto, prevalece la necesidad de homogeneizar los términos en los diferentes estudios clínicos.

La segunda problemática anticipada y presentada en Viena es sobre la importancia clínica del diagnóstico, no solo de la entonces denominada encefalopatía subclínica, sino de la actual llamada encefalopatía hepática mínima. Las consecuencias económicas de no diagnosticar y no tratar a estos pacientes fueron analizadas en un estudio de costo-efectividad, el cual encontró que diagnosticar a estos pacientes y ofrecer tratamiento con lactulosa reducía el costo social y económico debido a accidentes viales (103). Hasta ahora se cuenta con las siguientes recomendaciones: la Asociación Americana para el Estudio de la Enfermedad Hepática (en inglés AASLD) en conjunto con la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (en inglés EASL) recomiendan que se apliquen pruebas diagnósticas a pacientes con deterioro en la calidad de vida o en quienes el desempeño de sus funciones laborales conlleve riesgos o que tengan capacidades limitadas que no garantizan la seguridad de él y otros, por su parte la ISHEN recomienda que al menos dos tipos de pruebas sean utilizadas para el diagnóstico. Si bien, es importante diagnosticar de forma adecuada y temprana, no se cuenta con recomendaciones claras sobre el abordaje, en su lugar, los expertos sugieren no dar tratamiento de manera rutinaria y valorar en cada caso la utilización de una de las alternativas de tratamiento previamente utilizadas en EH clínica (7). Contar con evidencia que relaciona a la EHM con el impacto negativo en el pronóstico de estos pacientes suma a los esfuerzos que postulan que la EHM se debe buscar y se debe tratar.

La propia conceptualización de la EHM -ausencia de síntomas clínicos de disfunción cerebral- también impide reconocer en que etapa de la historia natural de la cirrosis

se ubica, lo que sí está claro es que la aparición de la EH clínica es considerada un evento de transición a la cirrosis descompensada (Figura 2). Los resultados aquí descritos muestran que cuando la EHM es ajustada por cirrosis descompensada y bilirrubina total ≥ 2.94 mg/dL el HR es de 2.30 con un poder predictivo de 0.79 y solo cuando se compara este modelo con el que incluye el Child-Pugh ≥ 7 no hay diferencia. Este hallazgo sugiere que la EHM en el paciente que ha tenido ascitis y/o hipertensión portal hemorrágica e indicadores de insuficiencia hepática (elevación de la bilirrubina) se relaciona con la gravedad de la enfermedad hepática y tiene valor pronóstico en esta etapa de la historia natural. En el segundo modelo, la EHM en pacientes con un Child-Pugh ≥ 7 (clasificación B o C, Cuadro 4) aumenta el riesgo de muerte 60%. Un Child-Pugh ≥ 7 significaría la presencia de ascitis leve o bilirrubina total con valor de 2-3 mg/dL, al menos la primera clasificaría al paciente con descompensación. El estudio de Amodio et al (79) y el de Romero-Gómez et al (19) coinciden al concluir que las alteraciones cognitivas se encuentran ligadas con la gravedad de la enfermedad hepática. Mientras mayor es el deterioro cognitivo (PHES ≤ -6) y la disfunción hepática (Child-Pugh ≥ 8), menor es la supervivencia (29). Aquí, como en otros estudios se confirma que la descompensación es un predictor fuerte e independiente de muerte en estos pacientes (14), lo mismo que el Child-Pugh (10). Aunado a que el riesgo instantáneo atribuido a la EHM es de 1.79 (IC 95% 0.78-4.08, $p=0.16$), integrar la EHM en la cirrosis compensada será congruente con la detección temprana de la misma; una vez que se presenta un evento descompensatorio o el Child-Pugh aumenta, el pronóstico del paciente no es favorable.

Desde el surgimiento de las escalas Child-Pugh y MELD han transcurrido 57 y 20 años, respectivamente, ambas han sufrido transformaciones (41, 43) y tienen sus propias limitaciones, sin embargo, el Child-Pugh continua siendo el mejor indicador pronóstico a largo plazo a partir de evaluar la reserva de la función hepática y el MELD para el pronóstico a corto plazo en pacientes con trasplante hepático. Otras escalas como ALBI están siendo estudiadas con el objetivo de conocer su

rendimiento en la predicción de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática descompensada. Este interés surge, principalmente, porque ALBI está compuesta de dos variables objetivas, el valor de la albúmina y el de la bilirrubina total. Estudios recientes muestran que esta escala tiene un área bajo la curva de 0.852 (IC 95% 0.826, 0.879 $p<0.001$), sensibilidad y especificidad de 78.1%, en comparación con el Child-Pugh y MELD; el primero con área bajo la curva de 0.842 (IC 95% 0.817, 0.868 $p<0.001$), sensibilidad de 75.0% y especificidad de 79.2%, para el MELD, área bajo la curva de 0.836 (IC 95% 0.810, 0.863 $p<0.001$), sensibilidad de 76.6% y especificidad de 76.7% (104). En este estudio se encontró que la supervivencia acumulada al final del seguimiento para los pacientes con ALBI grado 1 fue de 93.4%, grado 2 de 75.3% y grado 3 de 54.8%, lo cual fue estadísticamente significativo (Log-rank $p=0.00$). Por lo tanto, esta escala puede ser una alternativa óptima para Child-Pugh y MELD en el ámbito clínico, sin embargo, aún se requiere de más investigación.

Entre las limitaciones identificadas en el estudio se encuentra la diferencia inicial observada en el género; la participación de las mujeres es notoria respecto a la de los hombres, por lo que es posible la existencia de un sesgo de selección. Otra limitación es el tiempo de seguimiento de los pacientes; de acuerdo con las curvas Kaplan-Meier se observa que al finalizar este periodo la ocurrencia de eventos continúa, por lo que se deduce que hasta ese tiempo aún no han sido registrados todos. Es probable que con un seguimiento más prolongado la diferencia en las curvas entre el grupo con y sin EHM sea significativa; el estudio de Ampuero et al (16) en el que los pacientes tuvieron un seguimiento de 60 meses abarca de forma más amplia tanto al paciente compensado como al descompensado.

Con base a los resultados de este estudio y a la evidencia discutida aquí, la EHM es frecuente y está relacionada con la disminución de la supervivencia y el aumento en el riesgo de muerte en los pacientes con cirrosis hepática. En la práctica clínica

la detección de la EHM debe ser alentada y urge definir el tratamiento para esta complicación.

15. Conclusión

En conclusión, el estudio confirma que los pacientes con EHM tienen menor supervivencia comparado con los que no la tienen a 2.5 años de seguimiento. Y que la EHM tiene capacidad predictiva del riesgo de mortalidad en los pacientes descompensados y con evidencia de insuficiencia hepática (vinculada al valor de la bilirrubina total).

16. Referencias bibliográficas

1. Collaborators GBDCoD. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-88.
2. Collaborators GBDC. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(3):245-66.
3. Características de las defunciones registradas en México durante 2018 [press release]. Ciudad de México: Instituto Nacional de Estadística y Geografía, 31 de octubre 2019.
4. Mendez-Sanchez N, Zamarripa-Dorsey F, Panduro A, Puro-Gonzalez E, Coronado-Alejandro EU, Cortez-Hernandez CA, et al. Current trends of liver cirrhosis in Mexico: Similarities and differences with other world regions. *World J Clin Cases*. 2018;6(15):922-30.
5. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and

classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol.* 1978;31(5):395-414.

6. Garcia-Tsao G. Natural history of cirrhosis. In: Keaveny AP, Cárdenas A, editors. *Complications of cirrhosis.* Switzerland: Springer International Publishing; 2015. p. 13-20.

7. American Association for the Study of Liver D, European Association for the Study of the L. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol.* 2014;61(3):642-59.

8. Mina A, Moran S, Ortiz-Olvera N, Mera R, Uribe M. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life in patients with decompensated cirrhosis. *Hepatol Res.* 2014;44(10):E92-9.

9. Duarte-Rojo A, Estradas J, Hernandez-Ramos R, Ponce-de-Leon S, Cordoba J, Torre A. Validation of the psychometric hepatic encephalopathy score (PHES) for identifying patients with minimal hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci.* 2011;56(10):3014-23.

10. Cho HC, Jung HY, Sinn DH, Choi MS, Koh KC, Paik SW, et al. Mortality after surgery in patients with liver cirrhosis: comparison of Child-Turcotte-Pugh, MELD and MELDNa score. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23(1):51-9.

11. Roayaie SJ, G.; Berhane, S.; Tabrizian, P.; Park, J.W.; Yang, J.; Yan, L.; Han, G.; Izzo, F.; Chen, M.; Blanc, J.F.; Kudo, M.; Roberts, L.R.; Sherman, M.; Johnson, P. PALBI-An objective score based on platelets, albumin and bilirubin stratifies HCC patients undergoing resection and ablation better than Child's classification. *Hepatology.* 2015;62(S1):631-2.

12. Zou D, Qi X, Zhu C, Ning Z, Hou F, Zhao J, et al. Albumin-bilirubin score for predicting the in-hospital mortality of acute upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis: A retrospective study. *Turk J Gastroenterol.* 2016;27(2):180-6.

13. Huynh DK, Selvanderan SP, Harley HA, Holloway RH, Nguyen NQ. Nutritional care in hospitalized patients with chronic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2015;21(45):12835-42.

14. Ripoll C, Bari K, Garcia-Tsao G. Serum albumin can identify patients with compensated cirrhosis with a good prognosis. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49(7):613-9.
15. Ampuero J, Montoliu C, Simon-Talero M, Aguilera V, Millan R, Marquez C, et al. Minimal hepatic encephalopathy identifies patients at risk of faster cirrhosis progression. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(3):718-25.
16. Ampuero J, Simon M, Montoliu C, Jover R, Serra MA, Cordoba J, et al. Minimal hepatic encephalopathy and critical flicker frequency are associated with survival of patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1483-9.
17. Montagnese S, Balistreri E, Schiff S, De Rui M, Angeli P, Zanus G, et al. Covert hepatic encephalopathy: agreement and predictive validity of different indices. *World J Gastroenterol*. 2014;20(42):15756-62.
18. Hartmann IJ, Groeneweg M, Quero JC, Beijeman SJ, de Man RA, Hop WC, et al. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(8):2029-34.
19. Romero-Gomez M, Grande L, Camacho I. Prognostic value of altered oral glutamine challenge in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2004;39(4):939-43.
20. Friedman SL. Liver fibrosis -- from bench to bedside. *J Hepatol*. 2003;38 Suppl 1:S38-53.
21. Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25(2):281-90.
22. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128.
23. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*. 2002;35(3):716-21.

24. Bajaj JS. Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life. *World J Gastroenterol.* 2008;14(23):3609-15.
25. Grover VP, Tognarelli JM, Massie N, Crossey MM, Cook NA, Taylor-Robinson SD. The why and wherefore of hepatic encephalopathy. *Int J Gen Med.* 2015;8:381-90.
26. Coskun B, Ozen M, Gursoy S, Ozbakir O, Poyrazoglu OK, Baskol M, et al. Normalization of the psychometric hepatic encephalopathy score for diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in Turkey. *Niger J Clin Pract.* 2017;20(4):421-6.
27. Badea MA, Drug VL, Dranga M, Gavrilescu O, Stefanescu G, Popa I, et al. Diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in a tertiary care center from eastern Romania: validation of the psychometric hepatic encephalopathy score (PHES). *Metab Brain Dis.* 2016;31(6):1463-71.
28. Wang JY, Zhang NP, Chi BR, Mi YQ, Meng LN, Liu YD, et al. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life evaluations in hospitalized cirrhotic patients in China. *World J Gastroenterol.* 2013;19(30):4984-91.
29. Dhiman RK, Kurmi R, Thumburu KK, Venkataramarao SH, Agarwal R, Duseja A, et al. Diagnosis and prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *Dig Dis Sci.* 2010;55(8):2381-90.
30. Li SW, Wang K, Yu YQ, Wang HB, Li YH, Xu JM. Psychometric hepatic encephalopathy score for diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in China. *World J Gastroenterol.* 2013;19(46):8745-51.
31. Bragagnolo MA, Jr., Teodoro V, Lucchesi LM, Ribeiro TC, Tufik S, Kondo M. [Minimal hepatic encephalopathy detection by neuropsychological and neurophysiological methods and the role of ammonia for its diagnosis]. *Arq Gastroenterol.* 2009;46(1):43-9.
32. Romero-Gomez M, Boza F, Garcia-Valdecasas MS, Garcia E, Aguilar-Reina J. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(9):2718-23.

33. Roman E, Cordoba J, Torrens M, Torras X, Villanueva C, Vargas V, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with falls. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(3):476-82.
34. Bajaj JS, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Saeian K. Minimal hepatic encephalopathy: a vehicle for accidents and traffic violations. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(9):1903-9.
35. Luo M, Yu XB, Hu SJ, Bai FH. EncephalApp Stroop App predicts poor sleep quality in patients with minimal hepatic encephalopathy due to hepatitis B-induced liver cirrhosis. *Saudi J Gastroenterol.* 2020;26(3):120-8.
36. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Ruckert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2001;34(5):768-73.
37. Romero Gomez M, Cordoba J, Jover R, del Olmo J, Fernandez A, Flavia M, et al. [Normality tables in the Spanish population for psychometric tests used in the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy]. *Med Clin (Barc).* 2006;127(7):246-9.
38. Kircheis G, Hilger N, Haussinger D. Value of critical flicker frequency and psychometric hepatic encephalopathy score in diagnosis of low-grade hepatic encephalopathy. *Gastroenterology.* 2014;146(4):961-9.
39. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol.* 2005;42 Suppl(1):S100-7.
40. Child CGT, J. G. Surgery and portal hypertension. In: Child CG, editor. *The liver and portal hypertension.* Philadelphia: W. B. Saunders Co.; 1964. p. 50.
41. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60(8):646-9.
42. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001;33(2):464-70.
43. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med.* 2008;359(10):1018-26.

44. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000;31(4):864-71.
45. Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology*. 1987;7(4):660-4.
46. Kim WR. Models predicting the natural history of cirrhosis and need for liver transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation*. 2001;6(2):107-13.
47. Christensen E, Schlichting P, Fauerholdt L, Gluud C, Andersen PK, Juhl E, et al. Prognostic value of Child-Turcotte criteria in medically treated cirrhosis. *Hepatology*. 1984;4(3):430-5.
48. Said A, Williams J, Holden J, Remington P, Gangnon R, Musat A, et al. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol*. 2004;40(6):897-903.
49. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK. Systematic review: The model for end-stage liver disease--should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(11-12):1079-89.
50. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol*. 2015;33(6):550-8.
51. Oikonomou T, Goulis I, Doumstis P, Tzoumari T, Akriviadis E, Cholongitas E. ALBI and PALBI Grades are Associated with the Outcome of Patients with Stable Decompensated Cirrhosis. *Ann Hepatol*. 2018;18(1):126-36.
52. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44(1):217-31.
53. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(10):1180-93.

54. Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowski S, Fleig WE, Seufferlein T, Dollinger MM. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver Int.* 2012;32(9):1407-14.
55. Nilsson E, Anderson H, Sargenti K, Lindgren S, Prytz H. Patients with liver cirrhosis show worse survival if decompensation occurs later during course of disease than at diagnosis. *Scand J Gastroenterol.* 2018;53(4):475-81.
56. del Olmo JA, Pena A, Serra MA, Wassel AH, Benages A, Rodrigo JM. Predictors of morbidity and mortality after the first episode of upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2000;32(1):19-24.
57. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2017;36(1):49-64.
58. Ebadi M, Bhanji RA, Mazurak VC, Montano-Loza AJ. Sarcopenia in cirrhosis: from pathogenesis to interventions. *J Gastroenterol.* 2019;54(10):845-59.
59. Palmer LB, Kuflinec G, Pearlman M, Green CH. Nutrition in Cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019;21(8):38.
60. Merli M, Giusto M, Giannelli V, Lucidi C, Riggio O. Nutritional status and liver transplantation. *J Clin Exp Hepatol.* 2011;1(3):190-8.
61. Chang KV, Chen JD, Wu WT, Huang KC, Lin HY, Han DS. Is sarcopenia associated with hepatic encephalopathy in liver cirrhosis? A systematic review and meta-analysis. *J Formos Med Assoc.* 2019;118(4):833-42.
62. Ruiz-Margain A, Macias-Rodriguez RU, Duarte-Rojo A, Rios-Torres SL, Espinosa-Cuevas A, Torre A. Malnutrition assessed through phase angle and its relation to prognosis in patients with compensated liver cirrhosis: a prospective cohort study. *Dig Liver Dis.* 2015;47(4):309-14.
63. Gunsar F, Raimondo ML, Jones S, Terreni N, Wong C, Patch D, et al. Nutritional status and prognosis in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(4):563-72.
64. Alberino F, Gatta A, Amodio P, Merkel C, Di Pascoli L, Boffo G, et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition.* 2001;17(6):445-50.

65. Caregaro L, Alberino F, Amodio P, Merkel C, Bolognesi M, Angeli P, et al. Malnutrition in alcoholic and virus-related cirrhosis. *Am J Clin Nutr.* 1996;63(4):602-9.
66. Merli M, Riggio O, Dally L. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? PINC (Policentrica Italiana Nutrizione Cirrosi). *Hepatology.* 1996;23(5):1041-6.
67. Golse N, Bucur PO, Ciaccio O, Pittau G, Sa Cunha A, Adam R, et al. A new definition of sarcopenia in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Liver Transpl.* 2017;23(2):143-54.
68. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(2):166-73, 73 e1.
69. Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, Ohnishi S, Imai K, Suetsugu A, et al. Sarcopenia impairs prognosis of patients with liver cirrhosis. *Nutrition.* 2015;31(1):193-9.
70. Kim G, Kang SH, Kim MY, Baik SK. Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(10):e0186990.
71. Londono MC, Guevara M, Rimola A, Navasa M, Taura P, Mas A, et al. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology.* 2006;130(4):1135-43.
72. Dawwas MF, Lewsey JD, Neuberger JM, Gimson AE. The impact of serum sodium concentration on mortality after liver transplantation: a cohort multicenter study. *Liver Transpl.* 2007;13(8):1115-24.
73. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology.* 2017;65(1):310-35.
74. Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC, Salmeron JM, Garcia-Pagan JC, Rodes J, et al. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology.* 1999;117(3):626-31.

75. Elzouki AN, Suliman S, Alhasan R, Abdullah A, Othman M, Badi A. Predicting mortality of patients with cirrhosis admitted to medical intensive care unit: An experience of a single tertiary center. *Arab J Gastroenterol*. 2016;17(4):159-63.
76. Lee EW, Kuei A, Saab S, Busuttill RW, Durazo F, Han SH, et al. Nationwide trends and predictors of inpatient mortality in 83884 transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *World J Gastroenterol*. 2016;22(25):5780-9.
77. Stewart CA, Malinchoc M, Kim WR, Kamath PS. Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl*. 2007;13(10):1366-71.
78. Patidar KR, Thacker LR, Wade JB, Sterling RK, Sanyal AJ, Siddiqui MS, et al. Covert hepatic encephalopathy is independently associated with poor survival and increased risk of hospitalization. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(11):1757-63.
79. Amodio P, Del Piccolo F, Marchetti P, Angeli P, Iemmolo R, Caregaro L, et al. Clinical features and survival of cirrhotic patients with subclinical cognitive alterations detected by the number connection test and computerized psychometric tests. *Hepatology*. 1999;29(6):1662-7.
80. Hanai T, Shiraki M, Watanabe S, Imai K, Suetsugu A, Takai K, et al. Prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis in Japan: A propensity score-matching analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019.
81. Vazquez-Elizondo GG-T, JO.; Flores-Rendon, R.; Cardenas-Sanchez, MG.; Bosques, FJ.; Maldonado, HJ. Prevalence and prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2011;140(5):S956-S7.
82. Taneja S, Dhiman RK, Khatri A, Goyal S, Thumburu KK, Agarwal R, et al. Inhibitory control test for the detection of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *J Clin Exp Hepatol*. 2012;2(4):306-14.
83. Gupta D, Ingle M, Shah K, Phadke A, Sawant P. Prospective comparative study of inhibitory control test and psychometric hepatic encephalopathy score for

diagnosis and prognosis of minimal hepatic encephalopathy in cirrhotic patients in the Indian subcontinent. *J Dig Dis*. 2015;16(7):400-7.

84. Lauridsen MM, Schaffalitzky de Muckadell OB, Vilstrup H. Minimal hepatic encephalopathy characterized by parallel use of the continuous reaction time and portosystemic encephalopathy tests. *Metab Brain Dis*. 2015;30(5):1187-92.

85. Thomsen KL, Macnaughtan J, Tritto G, Mookerjee RP, Jalan R. Clinical and Pathophysiological Characteristics of Cirrhotic Patients with Grade 1 and Minimal Hepatic Encephalopathy. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146076.

86. Garcia-Tsao G, Lim JK, Members of Veterans Affairs Hepatitis CRCP. Management and treatment of patients with cirrhosis and portal hypertension: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(7):1802-29.

87. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008;371(9615):838-51.

88. Quiroz ME, Flores YN, Aracena B, Granados-Garcia V, Salmeron J, Perez R, et al. Estimating the cost of treating patients with liver cirrhosis at the Mexican Social Security Institute. *Salud Publica Mex*. 2010;52(6):493-501.

89. Adam V, Barkun AN. Estimates of costs of hospital stay for variceal and nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in the United States. *Value Health*. 2008;11(1):1-3.

90. Stepanova M, Mishra A, Venkatesan C, Younossi ZM. In-hospital mortality and economic burden associated with hepatic encephalopathy in the United States from 2005 to 2009. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(9):1034-41 e1.

91. Mishra A, Otgonsuren M, Venkatesan C, Afendy M, Erario M, Younossi ZM. The inpatient economic and mortality impact of hepatocellular carcinoma from 2005 to 2009: analysis of the US nationwide inpatient sample. *Liver Int*. 2013;33(8):1281-6.

92. Sam J, Nguyen GC. Protein-calorie malnutrition as a prognostic indicator of mortality among patients hospitalized with cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int*. 2009;29(9):1396-402.

93. Bajaj JS, Saeian K, Christensen KM, Hafeezullah M, Varma RR, Franco J, et al. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(7):1707-15.
94. Mittal VV, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(8):725-32.
95. Ziada DH, Soliman HH, El Yamany SA, Hamisa MF, Hasan AM. Can *Lactobacillus acidophilus* improve minimal hepatic encephalopathy? A neurometabolite study using magnetic resonance spectroscopy. *Arab J Gastroenterol*. 2013;14(3):116-22.
96. Fiolla AD, Israelsen M, Hamberg O, Krag A, Gluud LL. Nutritional therapy in cirrhosis or alcoholic hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int*. 2015;35(9):2072-8.
97. Hulley SC, SR.; Browner, WS.; Grady, DG.; Newman, TB. *Designing clinical research*. Philadelphia, PA 19103 USA: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2013. 367 p.
98. Freeman DH. *Applied categorical data analysis*. New York: Marcel Dekker Inc; 1987. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/sim.4780080417>.
99. Kleinbaum DG, Klein M. *Survival Analysis: A Self-Learning Text*: Springer New York; 2013.
100. Hothorn T, Lausen, B. On the exact distribution of maximally selected rank statistics. *Comput Stat Data Anal*. 2003;43:121-37.
101. Lausen B, Sauerbrei, W., Schumacher, M. Classification and regression trees (CART) used for the exploration of prognostic factors measured on different scales. In: Dirschedl P, Ostermann, R. , editor. *Computational statistics*. Heidelberg: Physica-Verlag; 1994. p. 483-96.
102. Newson R. Comparing the predictive powers of survival models using Harrell's C or Somers' D. *Stata Journal*. 2010;10(3):339-58.

103. Bajaj JS, Pinkerton SD, Sanyal AJ, Heuman DM. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology*. 2012;55(4):1164-71.
104. Naqvi IH, Talib A, Mahmood K, Abidi R, Rizvi SNZ. The ability of the new ALBI scoring in predicting mortality, complications and prognostic comparison among cirrhotics. *Prz Gastroenterol*. 2019;14(4):250-7.

17. Anexos

A. Cuadro comparativo de los pacientes con cirrosis compensada y descompensada.

Característica	Compensada (n=89) Mediana (mín – máx)	Descompensada (n=108) Mediana (mín – máx)	p
Datos demográficos			
Edad años	59 (21-81)	55 (22-83)	0.03*
Sexo femenino n (%)	51 (57)	63 (58)	0.02*
Etiología n (%)			
Virus hepatitis C	61 (68)	45 (42)	0.00*
Virus hepatitis B	0 (0)	2 (2)	
Hígado graso no alcohólico	5 (6)	7 (6)	
Autoinmune	3 (3)	9 (8)	
Colangitis biliar primaria	7 (8)	5 (5)	
Criptogénica	13 (15)	40 (37)	
Clínicos			
Child-Pugh n (%)			
A	71 (85)	62 (62)	0.00*
B	13 (15)	31 (31)	
C	0 (0)	7 (7)	
MELD	9.0 (6.0-26.0)	10.0 (6.4-30.4)	0.06
EHM n (%)	22 (25)	39 (36)	0.08
EHC incidencia n (%)	6 (8)	12 (15)	0.17
Bioquímicos			
Creatinina mg/dL	0.69 (0.20-1.29)	0.73 (0.36-1.46)	0.06
Albúmina mg/dL	4.0 (1.0-4.9)	3.8 (2.1-4.9)	0.00*
Bilirrubina total mg/dL	1.09 (0.41-12.21)	1.20 (0.25-33.4)	0.27
AST U/L	48 (17-274)	58 (8-431)	0.35
ALT U/L	45 (13-204)	47 (12-245)	0.94
Sodio mEq/L	141 (131-147)	140 (124-147)	0.11
Potasio mEq/L	4.2 (1.2-5.3)	4.2 (3.1-5.5)	0.26
Tiempo de protrombina seg.	15.2 (10.7-20.6)	15.1 (12.4-28.0)	0.80
INR	1.18 (0.92-1.64)	1.20 (0.94-2.68)	0.05
Plaquetas 10 ³ /μL	111 (31-379)	89 (15-324)	0.09
Estado de nutrición			
†Área muscular de brazo n (%)			
Depleción de masa muscular	19 (33)	49 (53)	0.05
Masa muscular adecuada	29 (51)	35 (38)	
Masa muscular alta	9 (16)	8 (9)	
‡Pliegue cutáneo tricípital n (%)			
Depleción de masa grasa	8 (14)	13 (14)	0.19
Masa grasa adecuada	37 (64)	46 (50)	
Exceso de masa grasa	13 (22)	33 (34)	

RFH-SGA n (%)			
A o sin riesgo	20 (35)	9 (10)	0.00*
B o desnutrición moderada	34 (60)	77 (88)	
C o desnutrición grave	3 (5)	2 (2)	
Consumo			
Energía kcal/kg/día	22.33 (12.85-34.16)	20.14 (12.84-34.08)	0.32
Proteína g/kg/día	0.85 (0.46-1.45)	0.85 (0.45-1.33)	0.74
Muertes n (%)	2 (2)	21 (19)	0.00*

MELD: Model for End Stage Liver Disease; EHM: encefalopatía hepática mínima; EHC: encefalopatía hepática clínica; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanino aminotransferasa; INR: International Normalized Ratio; RFH-SGA: Royal Free Hospital-Subjective Global Assessment; †Percentil: ≤15 depleción, >15-≤85 adecuado, >85 alta; ‡Percentil: ≤15 depleción, >15-≤75 adecuado, >75 exceso. * $p < 0.05$

B. Punto de corte que optimiza la separación de las curvas de supervivencia.

Variable	<i>M</i>	<i>p</i>	Punto de corte
PHES	1.88	0.28	-8
MELD	4.06	0.00	14.6

PHES: prueba de puntuación psicométrica para encefalopatía hepática; MELD: Model for End Stage Liver Disease.

Estadístico de rango lineal estandarizado para dos muestras ($M = \max_{\mu} |S_{\mu}|$).

C. Tabla de vida y supervivencia acumulada para los grupos con y sin EHM.

Intervalo (meses)	Totales	Falla (muerte)	Pérdidos	Supervivencia	Error estándar	Intervalo de confianza 95%
Sin encefalopatía hepática mínima						
1-2	136	1	0	0.99	0.00	(0.94, 0.99)
2-3	135	1	1	0.98	0.01	(0.94, 0.99)
3-4	133	1	0	0.97	0.01	(0.93, 0.99)
4-5	132	0	2	0.97	0.01	(0.93, 0.99)
5-6	130	0	2	0.97	0.01	(0.93, 0.99)
6-7	128	0	5	0.97	0.01	(0.93, 0.99)
7-8	123	0	6	0.97	0.01	(0.93, 0.99)
8-9	117	0	2	0.97	0.01	(0.93, 0.99)
9-10	115	1	6	0.96	0.01	(0.91, 0.98)
10-11	108	0	4	0.96	0.01	(0.91, 0.98)
11-12	104	0	6	0.96	0.01	(0.91, 0.98)
12-13	98	0	3	0.96	0.01	(0.91, 0.98)
13-14	95	0	2	0.96	0.01	(0.91, 0.98)
14-15	93	0	2	0.96	0.01	(0.91, 0.98)
15-16	91	0	2	0.96	0.01	(0.91, 0.98)
16-17	89	0	2	0.96	0.01	(0.91, 0.98)
17-18	87	0	3	0.96	0.01	(0.91, 0.98)
18-19	84	2	11	0.94	0.02	(0.87, 0.97)
19-20	71	0	4	0.94	0.02	(0.87, 0.97)
21-22	67	0	7	0.94	0.02	(0.87, 0.97)

22-23	60	0	4	0.94	0.02	(0.87, 0.97)
23-24	56	0	4	0.94	0.02	(0.87, 0.97)
24-25	52	0	4	0.94	0.02	(0.87, 0.97)
25-26	48	0	1	0.94	0.02	(0.87, 0.97)
26-27	47	1	2	0.92	0.03	(0.83, 0.96)
29-30	44	1	1	0.90	0.03	(0.80, 0.95)
30-31	42	3	39	0.78	0.07	(0.59, 0.88)
Con encefalopatía hepática mínima						
1-2	63	0	3	1.00	0.00	.
2-3	60	0	1	1.00	0.00	.
4-5	59	0	1	1.00	0.00	.
5-6	58	0	1	1.00	0.00	.
6-7	57	0	1	1.00	0.00	.
7-8	56	1	0	0.98	0.01	(0.87, 0.99)
10-11	55	0	1	0.98	0.01	(0.87, 0.99)
11-12	54	2	0	0.94	0.03	(0.84, 0.98)
12-13	52	2	3	0.90	0.03	(0.79, 0.96)
15-16	47	1	1	0.88	0.04	(0.76, 0.94)
16-17	45	0	1	0.88	0.04	(0.76, 0.94)
17-18	44	0	1	0.88	0.04	(0.76, 0.94)
18-19	43	0	1	0.88	0.04	(0.76, 0.94)
19-20	42	0	1	0.88	0.04	(0.76, 0.94)
20-21	41	1	0	0.86	0.04	(0.74, 0.93)
21-22	40	0	1	0.86	0.04	(0.74, 0.93)
22-23	39	1	0	0.84	0.05	(0.71, 0.91)
23-24	38	0	1	0.84	0.05	(0.71, 0.91)
26-27	37	0	1	0.84	0.05	(0.71, 0.91)
27-28	36	1	0	0.82	0.05	(0.68, 0.90)
29-30	35	1	0	0.79	0.05	(0.65, 0.88)
30-31	34	2	32	0.70	0.07	(0.52, 0.83)

D. Construcción del modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Modelo 1:

Variable	Coefficiente	Error estándar	p	Hazard ratio	Intervalo de confianza 95%
EHM	0.17	0.68	0.79	1.19	0.31, 4.58
Depleción de masa grasa	1.39	0.76	0.06	4.02	0.91, 17.74
Tiempo de protrombina seg	-0.81	0.45	0.07	0.44	0.18, 1.07
INR	7.13	4.02	0.07	1261.18	0.47, 3357623
Bilirrubina total ≥ 2.94 mg/dL	0.95	0.59	0.11	2.58	0.80, 8.29
Albúmina mg/dL	-0.83	0.61	0.17	0.43	0.13, 1.44
Descompensación	0.67	0.87	0.43	1.96	0.35, 10.87

Proteína g/kg/día	-0.86	1.29	0.50	0.41	0.03, 5.32
Potasio mEq/L	-0.09	0.57	0.86	0.90	0.29, 2.82
Energía kcal/kg/día	0.00	0.04	0.91	1.00	0.91, 1.09
Razón de verosimilitud=14.82, $p=0.13$					

Modelo 2:

Variable	Coefficiente	Error estándar	p	Hazard ratio	Intervalo de confianza 95%
EHM	0.18	0.67	0.78	1.20	0.31, 4.56
Depleción de masa grasa	1.39	0.75	0.06	4.04	0.92, 17.71
Tiempo de protrombina seg	-0.80	0.44	0.07	0.44	0.18, 1.07
INR	7.06	3.95	0.07	1171.88	0.50, 2742291
Bilirrubina total ≥ 2.94 mg/dL	0.96	0.58	0.09	2.62	0.83, 8.22
Albúmina mg/dL	-0.84	0.61	0.16	0.43	0.13, 1.42
Proteína g/kg/día	-0.75	0.82	0.35	0.46	0.09, 2.36
Descompensación	0.68	0.87	0.43	1.98	0.36, 10.91
Potasio mEq/L	-0.10	0.57	0.85	0.90	0.29, 2.78
Razón de verosimilitud=14.81, $p=0.09$					

Modelo 3:

Variable	Coefficiente	Error estándar	p	Hazard ratio	Intervalo de confianza 95%
EHM	0.47	0.50	0.35	1.60	0.59, 4.33
Bilirrubina total ≥ 2.94 mg/dL	0.96	0.56	0.08	2.62	0.86, 7.98
Albúmina mg/dL	-0.76	0.47	0.10	0.46	0.18, 1.18
Descompensación	1.05	0.78	0.18	2.86	0.61, 13.42
Depleción de masa grasa	0.77	0.63	0.22	2.16	0.62, 7.48
Proteína g/kg/día	-0.56	0.67	0.39	0.56	0.15, 2.11
INR	1.83	3.28	0.57	6.28	0.00, 3968.16
Tiempo de protrombina seg	-0.19	0.36	0.58	0.81	0.39, 1.68
Razón de verosimilitud=16.39, $p=0.03$					

Modelo 4:

Variable	Coefficiente	Error estándar	p	Hazard ratio	Intervalo de confianza 95%
EHM	0.43	0.50	0.38	1.54	0.57, 4.15
Bilirrubina total ≥ 2.94 mg/dL	0.94	0.56	0.09	2.57	0.84, 7.83
Albúmina mg/dL	-0.72	0.46	0.12	0.48	0.19, 1.21
Descompensación	1.11	0.77	0.15	3.05	0.66, 14.00

Depleción de masa grasa	0.70	0.62	0.26	2.02	0.59, 6.90
Proteína g/kg/día	-0.51	0.66	0.43	0.59	0.16, 2.18
INR	0.11	0.75	0.88	1.12	0.25, 4.96
Razón de verosimilitud=16.09, $p=0.02$					

Modelo 5:

Variable	Coefficiente	Error estándar	p	Hazard ratio	Intervalo de confianza 95%
EHM	0.43	0.48	0.36	1.54	0.59, 4.00
Albúmina mg/dL	-0.76	0.43	0.08	0.46	0.19, 1.09
Bilirrubina total ≥ 2.94 mg/dL	0.95	0.56	0.08	2.60	0.86, 7.83
Descompensación	1.16	0.77	0.13	3.20	0.70, 14.54
Depleción de masa grasa	0.76	0.56	0.18	2.13	0.70, 6.49
Proteína g/kg/día	-0.54	0.64	0.39	0.57	0.16, 2.06
Razón de verosimilitud=16.71, $p=0.01$					

Modelo 6:

Variable	Coefficiente	Error estándar	p	Hazard ratio	Intervalo de confianza 95%
EHM	0.44	0.46	0.34	1.55	0.61, 3.89
Albúmina mg/dL	-0.74	0.40	0.06	0.47	0.21, 1.05
Bilirrubina total ≥ 2.94 mg/dL	0.97	0.55	0.08	2.65	0.88, 7.96
Descompensación	1.24	0.76	0.10	3.45	0.76, 15.63
Depleción de masa grasa	0.75	0.54	0.16	2.13	0.73, 6.18
Razón de verosimilitud=19.24, $p=0.00$					

Modelo 7:

Variable	Coefficiente	Error estándar	p	Hazard ratio	Intervalo de confianza 95%
EHM	0.41	0.45	0.35	1.52	0.62, 3.68
Bilirrubina total ≥ 2.94 mg/dL	1.33	0.52	0.01	3.80	1.35, 10.70
Descompensación	1.57	0.76	0.03	4.85	1.09, 21.55
Albúmina mg/dL	-0.69	0.40	0.08	0.50	0.22, 1.09
Razón de verosimilitud=22.75, $p=0.00$					

Modelo 8:

Variable	Coficiente	Error estándar	p	Hazard ratio	Intervalo de confianza 95%
EHM	0.83	0.42	0.04	2.30	1.00, 5.31
Descompensación	2.01	0.74	0.00*	7.51	1.74, 32.44
Bilirrubina total ≥ 2.94 mg/dL	1.77	0.43	0.00*	5.92	2.51, 13.97
Razón de verosimilitud=25.40, $p=0.00$ * $p<0.01$					

Nota: se verificó y no existe interacción entre las variables.