

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
HOSPITAL CENTRAL DE LAS FUERZAS ARMADAS
Residencia de Gastroenterología

PREVALENCIA DE DESCOMPENSACIÓN DE CIRROSIS HEPÁTICA EN LOS
PACIENTES ATENDIDOS POR EL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA DEL
HOSPITAL CENTRAL DE LAS FUERZAS ARMADAS EN EL PERIODO DE JUNIO
2011 A JUNIO 2012.

Tesis de posgrado para optar por el título de Maestría en la especialidad de
Gastroenterología



Sustentante:
Dra. Elda Rosina García Mañón

Asesores:
Dr. Luis M. Pérez Méndez
Dra. Claridania Rodríguez

Los conceptos emitidos en la presente tesis de pos grado son de la exclusiva responsabilidad de la sustentante de la misma.

Distrito Nacional: 2014

CONTENIDO

Agradecimiento

I.	Introducción.....	6
1.1	Antecedentes.....	6
1.2	Justificación.....	7
II.	Planteamiento del problema.....	8
III.	Objetivos.....	9
III.1.	General.....	9
III.2.	Específicos.....	9
IV.	Marco teórico.....	10
IV.1.	Definición de cirrosis.....	10
IV. 2.	Patogénesis y fisiopatología de la cirrosis.....	10
IV.3.	Epidemiología.....	11
IV.4.	Etiología.....	12
IV.4.1.	Hepatitis B.....	12
IV.4.1.1.	Distribución geográfica y fuentes de exposición.....	13
IV.4.1.2.	Evolución clínica.....	14
IV.4.1.3.	Patogénesis.....	14
IV.4.1.4.	Historia natural.....	15
IV.4.2.	Hepatitis C.....	16
IV.4.2.1.	Epidemiología.....	17
IV.4.2.1.1.	Incidencia y prevalencia.....	17
IV.4.2.1.2.	Transmisión.....	17
IV.4.2.2.	Patogénesis.....	19
IV.4.2.3.	Historia natural.....	19
IV.4.2.4.	Factores asociados con la progresión de la hepatitis C crónica.....	20
IV.4.3.	Esteatohepatitis alcohólica.....	21
IV.4.3.1.	Epidemiología.....	22
IV.4.3.2.	Espectro de la enfermedad.....	22
IV.4.3.3.	Cofactores que pueden influenciar la progresión de la enfermedad hepática alcohólica.....	23

IV.4.3.3.1. Hepatitis crónica a virus C.....	23
IV.4.3.3.2. Obesidad y tabaquismo.....	23
IV.5. Presentación clínica de la cirrosis.....	24
IV.6. Diagnóstico.....	25
IV.6.1. Diagnóstico por imágenes.....	25
IV.6.2. Biopsia hepática.....	26
IV.7. Complicaciones de la cirrosis.....	29
IV.7.1. Hipertensión portal y várices esofágicas.....	30
IV.7.1.1. Historia natural y riesgo sangrado de las várices esofágicas....	30
IV.7.1.2. Fisiopatología de hipertensión portal y las várices esofágicas...31	
IV.7.1.2.1 Vasodilatadores hepáticos.....	31
IV.7.1.2.2. Vasodilatación esplácnica.....	32
IV.7.1.2.3. Circulación hiperdinámica.....	32
IV.7.1.2.4. Circulación colateral portosistémica.....	33
IV.7.3. Ascitis.....	34
IV.7.3.1. Definición.....	34
IV.7.3.2. Fisiopatología.....	34
IV.7.3.3. Tratamiento.....	35
IV.7.4. Peritonitis bacteriana espontánea.....	36
IV.7.4.1. Definición.....	36
IV.7.4.2. Fisiopatología.....	36
IV.7.4.3. Diagnóstico.....	37
IV.7.4.4. Tratamiento.....	37
IV.7.5. Síndrome hepatorenal.....	38
IV.7.5.1. Definición.....	38
IV.7.5.2. Fisiopatología.....	39
IV.7.5.3. Diagnóstico.....	40
IV.7.5.4. Tratamiento.....	40
IV.7.6. Encefalopatía hepática.....	42
IV.7.6.1. Definición.....	42
IV.7.6.2. Fisiopatología.....	43

IV.7.6.3. Subtipos clínicos.....	44
IV.7.6.4. Diagnostico.....	45
IV.7.6.5. Estadificación.....	45
IV.7.6.6. Tratamiento.....	45
IV.7.6.6.1. Cuidados de soporte.....	45
IV.7.6.6.2. Identificación y retiro de los factores precipitantes.....	46
IV.7.6.6.3. Reducción de la carga de nitrógeno proveniente del intestino.....	47
IV.7.7. Carcinoma hepatocelular.....	49
IV.8. Historia natural y pronóstico.....	50
V. Operacionalización de las variables.....	53
VI. Material y métodos.....	54
VI.1. Tipo de estudio.....	54
VI.2. Área de estudio.....	54
VI.3. Universo.....	54
VI.4. Muestra.....	54
VI.5. Criterios.....	54
VI.5.1. De inclusión.....	54
VI.5.2. De exclusión.....	54
VI.6. Instrumento de recolección de los datos.....	54
VI.7. Procedimiento.....	54
VI.8. Aspectos éticos.....	55
VII. Resultados.....	56
VIII. Discusión.....	61
IX. Conclusión	64
X. Recomendación.....	65
XI. Referencias.....	66
XII. Anexos.....	71
XII.1. Cronograma.....	71
XII.2 Instrumento de recolección de los datos.....	72
XII.3. Costos y recursos.....	73

Agradecimiento

A Dios Todopoderoso: porque ha sido por Su misericordia que he podido alcanzar esta meta; solo Él me dio las fuerzas, la determinación y la tenacidad para empezar esta carrera, y para terminarla. ¡Sin tu ayuda, oh Señor, no hubiera alcanzado este sueño! ¡Gracias porque tu amor y tu misericordia siempre me acompañan!

A mi esposo, Antonio: ¡Qué hubiera sido de mí sin tu ayuda! Tú me has ayudado, animado, acompañado y soportado en este largo trayecto. Gracias por tantos sacrificios, esfuerzos y por tu apoyo incondicional. ¡Lo que hoy he alcanzado, ha sido en gran parte gracias a ti! ¡Te amo con todo mi corazón!

A mis padres, Eldon y Norys: quienes desde pequeña me enseñaron el valor del esfuerzo, la honestidad, la perseverancia, la dedicación. Ustedes que en todos estos años de formación profesional me han apoyado de forma incondicional y me han ayudado de todas las formas posibles... ¡Gracias de todo corazón, ustedes son y siempre serán mi ejemplo y mi modelo a seguir!

A mis profesores del Hospital Central de las Fuerzas Armadas: por todos los conocimientos que me han transmitido a lo largo de esta carrera; por animarme a esforzarme y ser una mejor profesional cada día.

A mis compañeros, Berna, Samuel, Laura y Sherly: ¡amigos, terminamos siendo lo que queríamos: somos gastroenterólogos! Gracias por todos los momentos buenos y otros no tan buenos que hemos compartimos en la residencia, porque nos supimos animar unos a otros en todo momento, y por la amistad especial que nos une; les deseo a cada uno de ustedes mucho éxito en lo adelante, y espero que podamos hacer perdurar nuestra amistad. ¡Los quiero mucho!

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes

La cirrosis hepática es una enfermedad crónica y difusa del hígado que altera su estructura y función. Las manifestaciones clínicas se atribuyen a la disfunción hepatocelular progresiva y la hipertensión portal. Su prevalencia es geográficamente muy variable, y depende de la frecuencia de sus causas principales, especialmente del consumo de alcohol y la presencia de virus asociados. La mortalidad por cirrosis fluctúa mundialmente entre tasas de 5-30 por 100,000, pero algunos países como Rumania y Hungría se encuentran muy por encima de estos rangos. La cirrosis hepática se encuentra entre las diez primeras causas de muerte en el mundo desarrolladoⁱ. Existen dos fases de la cirrosis, la cirrosis compensada y la descompensada, cada una de ellas con pronóstico distinto y diferente supervivencia.

La cirrosis descompensada, que es la que se estudia en esta investigación, se define por la presencia de ascitis, hemorragia por várices, encefalopatía hepática y síndrome hepatorenal, y cada una de estas complicaciones tiene factores desencadenantes independientes. La ascitis es la complicación más frecuente; cerca del 60 por ciento de los pacientes con cirrosis compensada acaban desarrollando ascitis en los siguientes 10 añosⁱⁱ.

En un estudio realizado por Fajardo M. y colaboradores, donde se incluyeron 120 pacientes, se describió el comportamiento de la cirrosis, encontrándose una mayor prevalencia en el género masculino, siendo la causa más frecuente el alcoholismo, la complicación más frecuente la ascitis y la principal causa de muerte el sangrado por várices esofágicasⁱ.

En otro estudio, realizado por Meléndez C. y colaboradores, realizado para determinar las principales causas relacionadas con el desarrollo de la cirrosis, donde se incluyeron 231 pacientes, se encontró una mayor prevalencia de cirrosis en el género femenino, donde la principal causa de cirrosis fue el alcoholismo, y la principal complicación fueron las várices esofágicasⁱⁱⁱ.

En un tercer estudio, realizado por Abarca J. y colaboradores, realizado para evaluar la etiología y la tendencia en la mortalidad por cirrosis, donde se incluyeron 770 pacientes, se encontró una mayor prevalencia de cirrosis en el

género masculino, siendo el alcoholismo la etiología más frecuente, con una mayor frecuencia de muertes causadas por hemorragia varicial^{iv}.

1.2 Justificación

Los avances recientes en el entendimiento de la historia natural y de la fisiopatología de la cirrosis, y en el tratamiento de sus complicaciones, han resultado en un mejor manejo, calidad y esperanza de vida de los pacientes cirróticos.

A pesar de esto, se ha observado en nuestro entorno una frecuencia considerable de pacientes cirróticos con descompensación de la misma, en quienes se ha instaurado un tratamiento específico según el grado de cirrosis, y quienes llevan un seguimiento en consulta externa, aunque el mismo no sea el ideal.

Por esta razón, se considera importante conocer cuál o cuáles son los factores que están incidiendo en la descompensación de la cirrosis hepática de los pacientes atendidos por el Servicio de Gastroenterología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas, con el objetivo de, una vez identificados dichos factores, tomar acciones que disminuyan la descompensación y el deterioro en la calidad de vida que la misma conlleva.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En vista de la cantidad considerable de pacientes con cirrosis hepática descompensada que son ingresados por el Servicio de Gastroenterología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas, nos planteamos la siguiente pregunta:

¿Cuál es la prevalencia de la descompensación de cirrosis hepática en los pacientes atendidos por el Servicio de Gastroenterología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas en el periodo de Junio 2011 a Junio 2012?

III. OBJETIVOS

III.1. General

Determinar la prevalencia de la descompensación de cirrosis hepática en los pacientes atendidos por el Servicio de Gastroenterología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas en el periodo de Junio 2011 a Junio 2012.

III.2. Específicos

1. Determinar cuáles son las enfermedades hepáticas que predisponen a la cirrosis en los pacientes atendidos por el Servicio de Gastroenterología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas en el periodo de Junio 2011 a Junio 2012.
2. Determinar el tipo de descompensación de cirrosis hepática más frecuente en los pacientes atendidos por el Servicio de Gastroenterología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas en el periodo de Junio 2011 a Junio 2012.
3. Determinar cuáles son las comorbilidades más frecuentes encontradas en los pacientes con cirrosis hepática descompensada atendidos por el Servicio de Gastroenterología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas en el periodo de Junio 2011 a Junio 2012.

IV. MARCO TEORICO

IV.1. Definición de cirrosis.

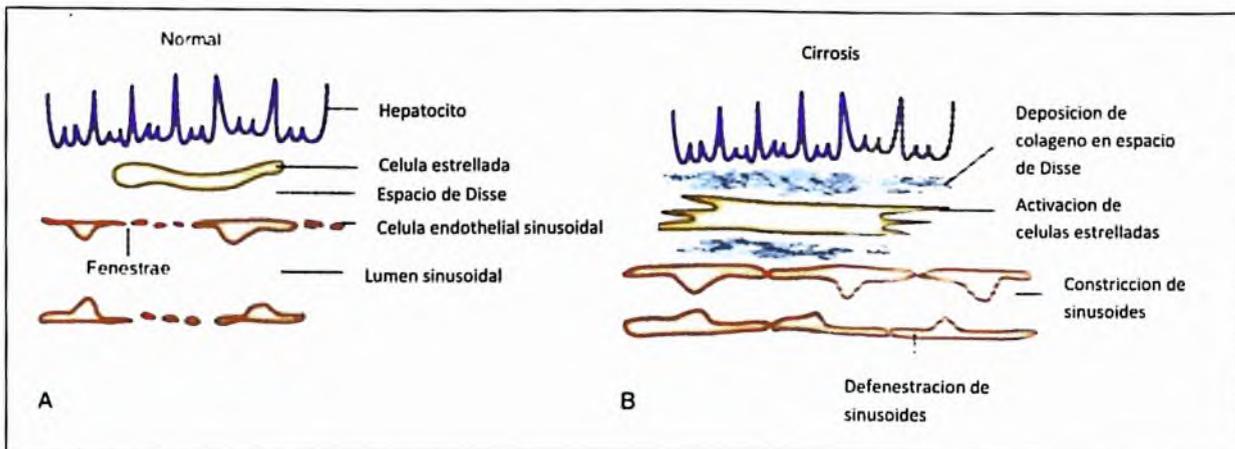
La cirrosis se define como el desarrollo histológico de nódulos de regeneración rodeados por bandas fibróticas en respuesta a la injuria hepática crónica, que lleva a hipertensión portal y a enfermedad hepática en estadio terminal^v.

IV. 2. Patogénesis y fisiopatología de la cirrosis.

La fibrosis describe la encapsulación o el reemplazo de tejido dañado por una cicatriz de colágeno. La fibrosis hepática resulta de la perpetuación de una respuesta curativa normal que resulta en una continuación anormal de fibrogénesis (producción y deposición de tejido conectivo). La fibrosis progresa a velocidades variables dependiendo de la causa de la enfermedad hepática, factores del huésped y ambientales^{vi,vii,viii}.

La cirrosis es un estado avanzado de fibrosis hepática que se acompaña de distorsión de la vasculatura hepática. Esta lleva a un cortocircuito del aporte sanguíneo arterial y portal directamente dentro del flujo hepático (venas centrales), comprometiendo el intercambio entre los sinusoides hepáticos y el parénquima hepático adyacente. Los sinusoides hepáticos están delineados por endotelio fenestrado en cual descansa en una lámina de tejido conectivo permeable (el espacio de Disse) el cual contiene células estelares hepáticas (HSC) y algunas células mononucleares. El otro lado del espacio de Disse esta delineado por hepatocitos los cuales ejecutan la mayoría de las funciones hepáticas conocidas. En la cirrosis el espacio de Disse se llena de tejido cicatricial y se pierden las fenestraciones endoteliales, un proceso denominado capilarización^{ix}. Histológicamente, la cirrosis se caracteriza por septos fibróticos vascularizados que unen los tractos portales unos con otros y con las venas centrales, produciendo islas de hepatocitos rodeados de septos fibróticos y los cuales están desprovistos de una vena central (Figura 1). Las principales consecuencias clínicas de la cirrosis son trastorno de la función de los hepatocitos, una

Figura 1. Alteraciones de la arquitectura hepática en la cirrosis.



resistencia intrahepática aumentada (hipertensión portal) y el desarrollo de carcinoma hepatocelular (HCC). Las anomalías circulatorias generales en la cirrosis (vasodilatación esplácnica, vasoconstricción e hipoperfusión renal, retención de agua y sodio, gasto cardíaco aumentado) están íntimamente unidas a las alteraciones vasculares hepáticas y la hipertensión portal resultante. Tradicionalmente se considera que la cirrosis y la distorsión vascular asociada son irreversibles pero datos recientes sugieren que es posible la reversión de la cirrosis^{x,xi}.

IV.3. Epidemiología.

La prevalencia exacta de la cirrosis a nivel mundial es desconocida. Esta fue estimada en 0.15 por ciento o 400,000 en los EE.UU., donde provocó más de 25,000 muertes y 373,000 altas hospitalarias en el 1998^{xii}. Esta puede ser una subestimación ya que se reconoce la alta prevalencia de cirrosis no diagnosticada tanto en la esteatohepatitis no alcohólica como en la hepatitis C. Números similares han sido reportados en Europa, y los números son aun más altos en la mayoría de los países Asiáticos y Africanos donde la hepatitis crónica viral B o C es frecuente. Debido a que la cirrosis compensada a menudo no es detectada por periodos prolongados de tiempo, es razonable estimar que por encima del 1% de las poblaciones puede tener cirrosis histológica.

IV.4. Etiología.

La etiología de la cirrosis usualmente puede ser identificada mediante la historia clínica del paciente combinado con evaluaciones serológicas e histológicas. La enfermedad hepática alcohólica y la hepatitis C son las causas más comunes en el mundo occidental, mientras que la hepatitis B prevalece en la mayor parte de Asia y África Subsahariana.

Después de la identificación del virus de la hepatitis C en 1989 y de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) en sujetos obesos y diabéticos, el diagnóstico de cirrosis sin una causa aparente (cirrosis criptogénica) raramente se hace. Es importante saber la etiología de la cirrosis, ya que así se pueden predecir las complicaciones y dirigir las decisiones de tratamiento. También permite la discusión de medidas preventivas, por ejemplo, con miembros de la familia de pacientes con cirrosis alcohólica o hepatitis viral crónica, y consideraciones de pruebas genéticas y consejo preventivo para parientes de pacientes con enfermedades genéticas, tales como la hemocromatosis o la enfermedad de Wilson. Con frecuencia, múltiples factores etiológicos contribuyen al desarrollo de cirrosis, como se ejemplifica en estudios epidemiológicos que identifican el consumo de alcohol moderado, edad por encima de 50 años, y género masculino como factores de riesgo en hepatitis C crónica^{xiii}, o edad avanzada, obesidad, resistencia a la insulina/diabetes tipo 2, hipertensión e hiperlipidemia en la EHNA^{xiv}.

IV.4.1. Hepatitis B.

Cerca de 400 millones de personas son portadores del virus de hepatitis B (HBV) hoy día; de estos, 75 por ciento residen en Asia y el Pacífico Occidental. Las vacunas efectivas contra el HBV han estado disponibles desde principios de los 1980, pero las exposiciones perinatales y tempranas en la vida continúan siendo las principales fuentes de infección en áreas de alta prevalencia. Los comportamientos de alto riesgo tales como contacto heterosexual promiscuo y el uso de drogas inyectadas causan muchos nuevos casos en adultos jóvenes. La infección crónica causa un millón de muertes por año a nivel mundial como

consecuencia de complicaciones de la enfermedad hepática en estadio terminal, incluyendo el HCC. La hepatitis B es la principal causa de cirrosis y HCC en el mundo, y a nivel mundial la vacuna ha demostrado disminuir en gran manera el número de nuevos casos de infección y HCC en niños taiwaneses.

IV.4.1.1. Distribución geográfica y fuentes de exposición.

La prevalencia de hepatitis B varía marcadamente en el mundo. En regiones de alta endemia, tales como sureste de Asia, China, y gran parte de África, 8 por ciento o más de la población son portadores crónicos de HBV, y el riesgo de infección varía de 60 a 80 por ciento. En estas áreas, la transmisión perinatal y el contagio horizontal entre los niños son las mayores fuentes de infección. Regiones de riesgo intermedio incluyen partes del sureste y oeste de Europa, el Oriente Medio, Japón, el subcontinente Indio y el norte de África. En áreas de riesgo intermedio, el riesgo de infección es entre 20 y 60 por ciento. Personas de todos los grupos de edad son infectadas, pero al igual que en las regiones de alto riesgo, la mayoría de las infecciones ocurren durante la infancia o niñez temprana. Las regiones de prevalencia baja son Norteamérica, oeste de Europa, ciertas áreas de Suramérica, y Australia. En estas áreas, el riesgo de infección es menor al 20 por ciento, y la transmisión es principalmente horizontal.

La transmisión de la infección a partir de una madre portadora de HBV a su neonato provoca la mayoría de nuevas infecciones hoy día. Sesenta a noventa por ciento de madres con el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) positivo que tienen el antígeno e de la hepatitis B (HBeAg) positivo transmiten la enfermedad a su descendencia, mientras que las madres que tienen el anticuerpo contra el HBeAg (anti-HBe) positivo transmiten la enfermedad con menor frecuencia. Otras fuentes menos comunes de infección son contactos caseros con un portador de HBV, hemodiálisis, exposición a trabajadores de la salud infectados, los tatuajes, las perforaciones corporales (*piercings*), la inseminación artificial y la recepción de productos sanguíneos u órganos.

IV.4.1.2. Evolución clínica.

La edad a la cual una persona se infecta con el HBV es el principal determinante de la evolución clínica. La infección por HBV en los adultos con un sistema inmune intacto es muy probable que cause una hepatitis B aguda clínicamente aparente; solo el 1 al 5 por ciento de estas personas llegan a ser infectadas crónicamente. En contraste, hasta el 95 por ciento de los neonatos infectados llegan a ser portadores crónicos del HBV debido a la tolerancia inmunológica al virus. La hepatitis B crónica se desarrolla en 2 a 5 por ciento de personas que adquieren la infección en la adultez. La enfermedad hepática progresiva (incluyendo cirrosis y HCC) se puede desarrollar en un cuarto a un tercio de las personas que adquieren la infección en los primeros años de vida. Cerca de un 15 a 25 por ciento de los pacientes finalmente mueren de causas relativas al hígado, con el mayor riesgo en masculinos portadores de HBV.

La presencia de replicación viral activa y enfermedad hepática necroinflamatoria de larga evolución por el HBV influencia en gran manera la tasa de progresión a cirrosis. El mayor determinante de sobrevida es la severidad de la enfermedad hepática cuando el paciente solicita atención médica por primera vez. La cirrosis está asociada con una disminución de la sobrevida y un aumento de la frecuencia de HCC. El aclaramiento del HBsAg en pacientes con cirrosis por HBV se ha asociado con un excelente pronóstico, incluyendo mejoría de la histología y función hepáticas, una menor oportunidad de reactivación viral, y sobrevida prolongada. Sin embargo, el aclaramiento del HBsAg no ofrece una seguridad absoluta contra el futuro desarrollo de HCC en personas que ya tienen cirrosis.

IV.4.1.3. Patogénesis.

El HBV no es por lo general un virus citopático, y la severidad de la enfermedad hepática asociada al HBV se considera relacionada a la intensidad de la respuesta inmunológica del huésped al virus. Mientras tanto las respuestas inmunes celular y humoral son necesarias para el aclaramiento efectivo del virus, la respuesta celular parece ser el brazo principal involucrado en la patogenia de la enfermedad. La respuesta inmunológica al HBV incluye tanto una respuesta innata

o no específica (células asesinas naturales e interferones), como también una respuesta inmune adaptativa, incluyendo anticuerpos a los antígenos virales, células T CD4+ restringidas por el antígeno leucocitario humano (HLA) clase II, y células T CD8+ restringidas por el HLA clase I. La inducción de la respuesta de una célula T específica de antígeno se cree que ocurre en órganos linfoides, donde las células T del huésped encuentran antígenos peptídicos virales (epítomos) que son presentados por células presentadoras de antígenos como las células dendríticas, las células B, y los macrófagos. Este proceso resulta en la maduración y expansión de células T que son específicas para estos epítomos virales y es seguido de su migración al hígado, donde desarrollan su función efectora.

Durante la infección aguda con HBV, la mayoría de las moléculas de ADN del HBV son aclaradas rápidamente del hígado por vía de mecanismos no citopáticos mediados por citocinas que son liberadas inicialmente por células del sistema inmune innato y luego por células CD8+ específicas de HBV que infiltran el hígado. Las respuestas inmunes mediadas por células son eficientes en la infección auto-limitada porque las respuestas son vigorosas, multiespecíficas, y orientadas hacia las células T ayudadoras tipo 1 (Th1). Las personas con infección crónica por el HBV, en contraste, exhiben respuestas de células T específicas de HBV infrecuentes, estrechamente enfocadas y débiles. En la hepatitis B crónica, la mayoría de las células mononucleares de los infiltrados hepáticos no son específicas de antígenos.

IV.4.1.4. Historia natural

Un evento clave en la historia natural de la hepatitis crónica HBeAg positiva es la seroconversión del HBeAg a anti-Hbe, la cual está asociada con una marcada reducción en la replicación del HBV y remisión bioquímica e histológica en la mayoría de los pacientes. La regresión de la fibrosis hepática ocurre gradualmente meses a años después de la seroconversión del HBeAg. La mayoría de los estudios han encontrado que la tasa media anual de seroconversión

espontánea del HBeAg va de 8 a 15 por ciento en niños o adultos infectados con HBV con elevaciones séricas de ALT.

Estudios longitudinales de pacientes no tratados con hepatitis B crónica HBeAg positivos han demostrado que la frecuencia de desarrollo de cirrosis va de 2 a 5 por 100 personas al año y la frecuencia acumulativa a los 5 años de progresión a cirrosis va de 8 a 20 por ciento. La tasa de cirrosis ha sido sugerida ser mayor en pacientes HBeAg negativos que en pacientes HBeAg positivos. Los factores de riesgo para el desarrollo de cirrosis han sido identificados; de ellos, la edad mayor, el estado de fibrosis en el momento del diagnóstico, y la replicación activa del HBV con detección persistente o intermitente del ADN del HBV mediante un ensayo no basado en PCR son tal vez los más importantes clínicamente. La infección combinada con virus de hepatitis D (HDV), HCV o HIV y el abuso de alcohol concomitante también han sido ligados a una mayor tasa de desarrollo de cirrosis^{xv}.

IV.4.2. Hepatitis C

El virus de hepatitis C (HCV) infecta a 170 millones de personas en el mundo y 1.6 por ciento de la población de los EE.UU. Desafortunadamente, el HCV evade exitosamente la respuesta inmune del huésped en 55 a 85 por ciento de las personas infectadas agudamente, llevando a infección crónica. La historia natural de la hepatitis C varía grandemente; las razones para esta heterogeneidad permanecen no comprendidas del todo pero están relacionadas a factores virales, ambientales y del huésped. La infección crónica por HCV puede llevar a cirrosis y a carcinoma hepatocelular. La incidencia de estas complicaciones ha aumentado dramáticamente en los años 2000, pero se espera que decline en los próximos 20 años. De hecho, mientras la mortalidad relacionada al HCV aumentó dramáticamente a partir de 1995, ha alcanzado una meseta desde 2002. Las complicaciones de la cirrosis asociadas a HCV son en la actualidad la principal indicación para trasplante hepático en los EE.UU. y Europa. La hepatitis C crónica es la única infección viral crónica que puede ser curada mediante terapia antiviral.

IV.4.2.1. Epidemiología.

IV.4.2.1.1. Incidencia y prevalencia.

La seroprevalencia mundial de la infección por HCV, basada en la detección del anticuerpo contra HCV (anti-HCV), se estima ser de un tres por ciento, con más de 170 millones de personas infectadas crónicamente. Existe una marcada variación geográfica, con tasas de infección que van desde 1.3 a 1.6 por ciento en los EE.UU hasta 15 por ciento en Egipto.

La tasa de prevalencia es mayor en personas de 40 a 49 años que en personas mayores o menores a esta edad, en masculinos (2.1%) que en femeninas (1.1%), y en Afroamericanos (3%) que en blancos (1.5%). Otros factores de riesgo para la infección por HCV son el uso drogas inyectadas (57.5%), transfusiones sanguíneas antes de 1992 (5.8%), más de 50 parejas sexuales a lo largo de la vida (12%), y estatus económico bajo (3.2%).

En todo el mundo, han surgido tres patrones epidemiológicos diferentes de infección por HCV: 1) exposición previa a través del personal de la salud con un pico de prevalencia en personas mayores; 2) exposición a través del uso de drogas intravenosas, el mayor factor de riesgo desde que los datos estuvieron disponibles en 1960, con un pico de prevalencia entre personas de edad media; y 3) altos niveles actuales de infección en áreas donde altas tasas de infección ocurren en todos los grupos de edad.

IV.4.2.1.2. Transmisión

Los modos de transmisión del HCV se pueden dividir en percutáneos (transfusiones de sangre e inoculación por jeringuillas) y no percutáneos (contacto sexual y exposición perinatal). A menudo los pacientes no desean revelar factores de riesgo percutáneo, y por tanto la transmisión “no percutánea” puede representar exposición percutánea oculta.

a. Transmisión percutánea

La transfusión de sangre, antes de la introducción del tamizaje, y el uso de drogas inyectadas son los factores de riesgo más claramente documentados para

la infección por HCV. Luego de la introducción del tamizaje para HCV a los donantes de sangre entre 1990 y 1992, el número de casos de infección por HCV relacionados con transfusiones declinó marcadamente, y actualmente menos de 1 caso ocurre por cada 2,000,000 unidades transfundidas.

El uso de drogas inyectadas siempre ha sido la mayor ruta de adquisición de HCV en los EE.UU. y es la causa de un número cada vez mayor de casos, al menos 68 por ciento de casos nuevos de infección por HCV. La prevalencia de infección por HCV en usuarios de drogas inyectadas va de 57 a 90 por ciento. Aunque los factores de riesgo para la infección por el virus de hepatitis B (HBV) y virus de inmunodeficiencia humana (HIV) se superponen con aquellos para la infección por HCV, la prevalencia de la infección por HCV en esta población es la mayor entre los tres virus. La mayoría de los usuarios de drogas inyectadas se vuelven anti-HCV positivos dentro de los seis meses del inicio del uso de drogas inyectadas.

La hemodiálisis crónica también está asociada con tasas aumentadas de infección por HCV. La frecuencia de anti-HCV en pacientes en hemodiálisis va de 11.6 por ciento en los EE.UU. a 55 a 85 por ciento en Jordania, Arabia Saudita e Irán. Pruebas serológicas para anti-HCV pueden subestimar la frecuencia de la infección por HCV en esta población relativamente inmunocomprometida, y pruebas virológicas pueden ser necesarias para un diagnóstico correcto.

b. Transmisión no percutánea

Los modos no percutáneos de transmisión de HCV incluyen prácticas sexuales y el parto. La evidencia disponible indica que la transmisión por rutas no percutáneas ocurre pero es ineficiente. De 10 a 20 por ciento de pacientes con infección por HCV reportan que su único factor de riesgo es exposición sexual a una pareja con infección por HCV. Sin embargo, la mayoría de los estudios seroepidemiológicos han demostrado anti-HCV en solo una pequeña proporción de contactos sexuales de personas infectadas.

Comparado con el alto riesgo de transmisión perinatal de la infección por HBV, el riesgo de transmisión perinatal del HCV es baja, con promedios de 5.1 a

6.7 por ciento para pacientes mono infectados con HCV y dos a tres veces más alto para pacientes co infectados con HCV y HIV.

IV.4.2.2. Patogénesis.

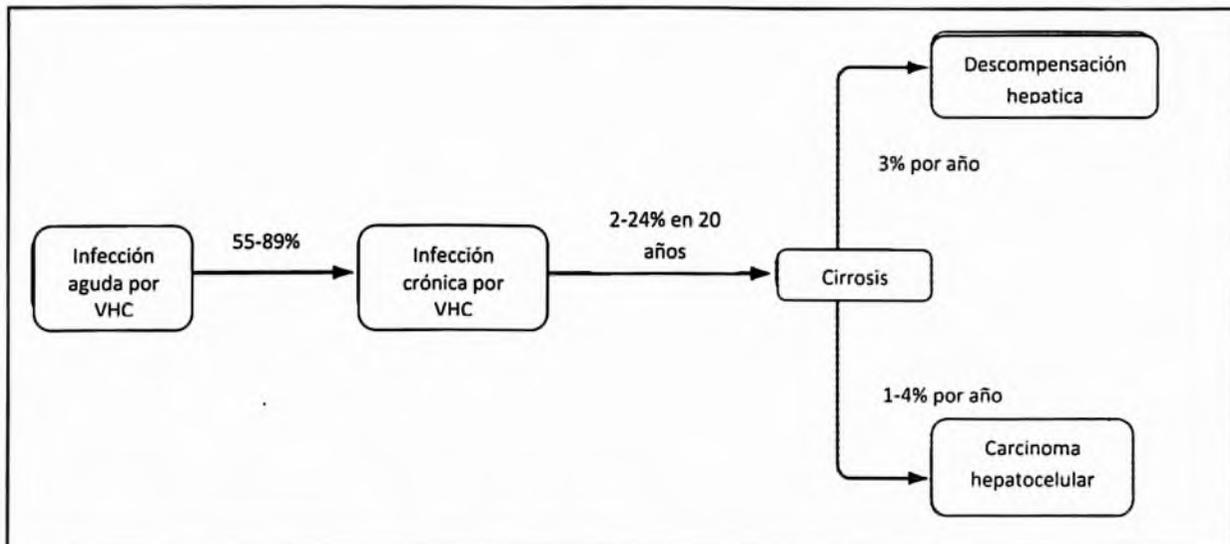
Los determinantes de la persistencia del HCV incluyen: 1) la evasión de las respuestas inmunes a través de varios mecanismos, 2) la inducción inadecuada de la respuesta inmune innata, 3) la inducción o mantenimiento insuficiente de una respuesta inmune adaptativa, 4) la producción de *quasiespecies* virales, y 5) la inducción de tolerancia inmunológica. En 55 a 85 por ciento de las infecciones agudas por HCV, el resultado neto de la interacción virus-huésped es la inhabilidad para aclarar el virus a pesar del desarrollo de anticuerpos contra varias proteínas del virus. En la minoría de pacientes en los cuales la infección aguda por HCV se resuelve, ocurre una respuesta temprana y multiespecífica de las células T CD4+ proliferativas, con predominancia de las células T CD4+ ayudadoras tipo 1 en la sangre periférica, la mayoría de las cuales produce interferón- α . Esta respuesta "protectora" es aun detectada de 18 a 20 años después de la infección en la mayoría de pacientes recuperados asintomáticos pero en la minoría de pacientes en los cuales se desarrolla la infección crónica por HCV. Aunque la respuesta inmune es esencial para prevenir la persistencia viral después de la infección aguda por HCV en 15 a 45 por ciento de los casos, en aquellos sin un aclaramiento viral, la respuesta inmune es mediadora de destrucción y fibrosis hepática.

IV.4.2.3. Historia natural.

La progresión de la hepatitis C crónica es en gran medida silente. La tasa reportada de la progresión a fibrosis depende de la cohorte estudiada y de la estrategia usada para colectar los datos. Entre 2 y 24 por ciento de los pacientes infectados por HCV progresa a cirrosis luego de 20 años de infección (Figura 2). La tasa esperada de progresión a cirrosis a los 20 años es 25 por ciento en pacientes referidos a centros del hígado, 23.8 por ciento en pacientes seguidos

luego de hepatitis asociada a transfusión, 3.8 por ciento en donantes de sangre sanos, y 4.7 por ciento en estudios basados en la comunidad.

Figura 2. Historia natural de la infección por virus de la hepatitis C.



El factor que más distingue estos diferentes grupos es la edad al momento de la infección. Al parecer la fibrosis progresa más rápidamente en pacientes de mayor edad, aunque otros factores como la ingesta de alcohol también pueden influenciar la tasa de progresión.

Entre los pacientes con cirrosis inducida por HCV, las manifestaciones de falla hepática (ascitis, sangrado gastrointestinal, encefalopatía, síndrome hepatorenal, o trastornos de síntesis) se desarrollan en 3 por ciento por año, y el HCC se desarrolla en 1 a 4 por ciento por año.

IV.4.2.4. Factores asociados con la progresión de la hepatitis C crónica.

Numerosos factores del huésped y ambientales contribuyen a la presencia o ausencia de progresión histológica de la infección por HCV (Cuadro 1). La identificación de estos factores es importante debido a que factores modificables pueden ser alterados y los pacientes de alto riesgo pueden ser tratados con prontitud^{xvi}.

Cuadro 1. Factores asociados con la progresión de la fibrosis hepática en pacientes con infección crónica por HCV.

Establecidos	Posibles	No asociados
Edad >40 años	Concentración de hierro hepático aumentada	Genotipo viral
Consumo de alcohol	Género masculino	Carga viral
Coinfección con HBV y HIV	Nivel sérico de ALT	
Inmunodepresión		
Resistencia a la insulina		
Obesidad		
Eschistosomiasis		
Necroinflamación hepática severa		
Tabaquismo		
Raza blanca		

IV.4.3. Esteatohepatitis alcohólica.

La enfermedad hepática alcohólica sigue siendo un enigma para clínicos y científicos. A pesar de la investigación considerable hecha desde los 1950, muchas facetas importantes de esta enfermedad aun quedan por resolverse. Entre las preguntas más importantes, destacan las siguientes: 1) ¿Por qué la cirrosis se desarrolla en solo una pequeña fracción de grandes tomadores? 2) ¿Cuál es la patogenia de la enfermedad hepática alcohólica severa? 3) ¿Cuáles son los tratamientos más efectivos para los pacientes con enfermedad hepática alcohólica avanzada?

IV.4.3.1. Epidemiología

Aunque dos tercios de los adultos americanos toman alcohol, solo una minoría son tomadores problemáticos. Sin embargo, el número de alcohólicos en los EE.UU. está estimado en 14 millones. La enfermedad hepática alcohólica también es un problema de salud mayor, con 40 por ciento de muertes por cirrosis y más de 30 por ciento de casos de carcinoma hepatocelular en los EE.UU. tanto en Europa como en EE.UU., la enfermedad hepática alcohólica y sus complicaciones causan 50,000 muertes al año.

Numerosos estudios han mostrado que la enfermedad hepática alcohólica se desarrolla en mujeres después de una duración más corta de ingesta de alcohol y con una ingesta diaria menor que en los hombres. Ensayos hechos en la población han documentado que los hombres usualmente deben tomar de 40 a 80 g de alcohol diariamente y las mujeres 20 a 40 g diarios durante 10 a 12 años para desarrollar un riesgo significativo de enfermedad hepática.

IV.4.3.2. Espectro de la enfermedad.

El abuso crónico de alcohol puede resultar en un espectro de daño hepático que va desde una infiltración grasa leve a cirrosis y HCC. La acumulación de grasa en las células hepáticas, que es la respuesta más temprana y predecible a la ingesta de alcohol, es vista en 90% de los grandes tomadores. Aunque el hígado graso generalmente es una condición benigna que usualmente revierte rápidamente con la abstinencia, la cirrosis se puede desarrollar a los de cinco años en 10% de los pacientes que continúan la bebida abundante. La cirrosis se produce con mayor probabilidad si la esteatosis se manifiesta como un patrón mixto micro y macrovesicular que si se manifiesta como el patrón macrovesicular visto en la mayoría de los alcohólicos. Mucho más importante que la esteatosis sola es el desarrollo de necroinflamación, con o sin infiltración grasa, y la fibrosis (hepatitis alcohólica) que ocurren en aproximadamente 10 a 35 por ciento de los grandes tomadores. La hepatitis alcohólica es una entidad clínica importante por las siguientes dos razones: 1) los pacientes con hepatitis alcohólica severa tienen una tasa de mortalidad a corto plazo extremadamente alta, y 2) la hepatitis

alcohólica es un precursor bien documentado de cirrosis, con un riesgo asociado a largo plazo de cirrosis que es nueve veces más alto que el de los pacientes con hígado graso solo.

Con el abuso continuo de alcohol, un fino patrón tipo malla de cirrosis con involucramiento de la vena central (cirrosis micronodular o de Laennec) se desarrolla en 8 a 20 por ciento de los grandes tomadores. Con el tiempo, y especialmente con abstinencia continua, esta lesión puede evolucionar para incluir bandas anchas de fibrosis que separan grandes nódulos de tejido hepático (cirrosis macronodular). El HCC se desarrolla típicamente en este escenario.

IV.4.3.3. Cofactores que pueden influenciar la progresión de la enfermedad hepática alcohólica.

Un número de factores ha sido reportado tener un efecto adverso en la progresión de la enfermedad hepática en alcohólicos crónicos. Los más importantes de estos factores son infección crónica por virus de la hepatitis C, la obesidad y el tabaquismo.

IV.4.3.3.1. Hepatitis crónica a virus C.

El cofactor que más profundamente influencia la progresión de la enfermedad hepática alcohólica en la infección por HVC. Entre un cuarto y un tercio de los pacientes con enfermedad hepática alcohólica tienen evidencia serológica o virológica (o ambas) de infección por HCV. La prevalencia de la infección por HCV es más alta en pacientes que han usado drogas inyectadas.

La enfermedad hepática es más severa, la enfermedad avanzada se desarrolla a una edad más temprana, y la sobrevida es más corta en pacientes tanto con enfermedad hepática alcohólica como con infección por HCV que en pacientes con enfermedad hepática alcohólica sin evidencia de infección por HCV.

IV.4.3.3.2. Obesidad y tabaquismo.

El riesgo de enfermedad hepática es dos a tres veces más alto en tomadores que son obesos que en aquellos con un índice de masa corporal

normal. Aunque un riesgo aumentado de hígado graso no es sorprendente en personas obesas, la obesidad también parece ser un factor de riesgo independiente tanto para hepatitis alcohólica como para cirrosis. El tabaquismo también ha demostrado acelerar la progresión de fibrosis en pacientes con enfermedad hepática alcohólica, y también la progresión de la enfermedad en pacientes con infección por HCV que son grandes tomadores.

El desarrollo de ascitis, sangrado varicial, encefalopatía hepática, peritonitis bacteriana espontánea, o síndrome hepatorenal tiene también un impacto significativo en el pronóstico de pacientes con cirrosis alcohólica. La tasa de supervivencia a los cinco años para personas en quienes cualquiera de estas complicaciones se desarrolla es solo de 20 a 50 por ciento de aquella para pacientes con cirrosis compensada. Las complicaciones más ominosas son la peritonitis bacteriana espontánea y el rápido inicio del síndrome hepatorenal. Menos de la mitad de los pacientes en quienes la peritonitis bacteriana espontánea se desarrolla sobreviven más allá de un año; la supervivencia media de pacientes con síndrome hepatorenal es menos de dos semanas.

La abstinencia de la bebida excesiva es el predictor más importante de supervivencia en pacientes que sobreviven una hospitalización inicial por cirrosis alcohólica. La tasa de supervivencia en los siguientes dos años es 70 a 80 por ciento en los pacientes que se abstienen o que reducen dramáticamente su bebida excesiva, comparada con solo 20 a 30 por ciento en aquellos que continúan tomando excesivamente^{xi}.

IV.5. Presentación clínica de la cirrosis.

La cirrosis es frecuentemente indolente, asintomática, y no se sospecha hasta que las complicaciones de la enfermedad hepática se presentan. Una proporción considerable de estos pacientes nunca solicitaron asistencia clínica, y la cirrosis no diagnosticada previamente aun se encuentra frecuentemente en la necropsia. El diagnóstico de cirrosis asintomática usualmente se hace cuando se realizan pruebas incidentales de tamizaje tales como transaminasas hepáticas o hallazgos radiológicos sugieren enfermedad hepática y el paciente se somete a

evaluación y biopsia hepática. El reconocimiento de que 20 por ciento de los pacientes con HCV y tal vez un 10 por ciento de los pacientes con NASH puede progresar a cirrosis ha llevado al uso frecuente de biopsia en estos grupos de alto riesgo antes del desarrollo de signos clínicos de cirrosis. Sin embargo, la presentación clínica inicial de los pacientes con cirrosis descompensada es aun común y se caracteriza por la presencia de complicaciones dramáticas y que amenazan la vida, tales como hemorragia varicial, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, o encefalopatía hepática.

Los signos generales físicos y de laboratorio que se encuentran con frecuencia en la cirrosis se resumen en los cuadros 2 y 3¹.

IV.6. Diagnóstico.

IV.6.1. Diagnóstico por imágenes.

La ultrasonografía, la tomografía computarizada (TAC) y las imágenes por resonancia magnética (MRI) no son sensitivas para detectar la cirrosis, y el diagnóstico final aun descansa en la histología. Sin embargo, su especificidad es alta cuando una causa obvia está presente y las imágenes revelan una textura o superficie hepática heterogénea, una vena central hepática distorsionada, un lóbulo caudado aumentado de tamaño, esplenomegalia o venas colaterales. Sin embargo, otras etiologías tales como trombosis de la vena porta, enfermedades parasitarias o malignidades hematológicas deben ser excluidas, y los hallazgos radiográficos normales no excluyen la cirrosis compensada. El principal rol de la radiografía es la detección y cuantificación de complicaciones de la cirrosis, como ascitis, HCC, y trombosis de la vena porta o vena hepática.

La ultrasonografía provee información importante de la arquitectura hepática, es económica y ampliamente disponible. La nodularidad y la ecogenicidad aumentadas del hígado son encontradas con frecuencia en la cirrosis, pero también están presentes en la esteatosis. Típicamente hay atrofia del lóbulo derecho e hipertrofia del izquierdo y especialmente del lóbulo caudado. La ultrasonografía y la ultrasonografía con *doppler* de los diámetros y velocidades de las venas porta y central son exámenes útiles para evaluar la hipertensión portal y

la permeabilidad vascular. La ultrasonografía contrastada examina la apariencia de las microburbujas ecogénicas en la vena hepática. Su apariencia luego de la inyección antecubital se correlaciona inversamente con la fibrosis.

La ultrasonografía es la primera modalidad en imágenes para el HCC sospechado, pero su sensibilidad y especificidad para detectar el HCC es menor que la de la TAC o la MRI, y las lesiones nodulares deben ser confirmadas mediante TAC helicoidal y/o MRI. Un alto grado de sospecha, por ejemplo, en pacientes con una alfa-feto-proteína por encima de 200 µg/L, o la evaluación previa al trasplante, requiere de estas técnicas más rigurosas aun en la ausencia de lesiones ultrasonográficas. La ultrasonografía con contraste y el *doppler* aumentan la detección del HCC mediante una visualización sensitiva de los vasos anormales, pero aún no están ampliamente disponibles.

Las TAC y MRI convencionales no son útiles para definir la severidad de la cirrosis, mientras que la TAC helicoidal y la MRI con contraste son las modalidades de elección cuando se sospechan el HCC o lesiones vasculares. En una comparación la MRI fue superior a la TAC helicoidal para la detección de HCC de 1-2 cm de tamaño. La MRI también ha demostrado ser efectiva para determinar en contenido hepático de hierro y grasa en la hemocromatosis y la esteatosis hepática, respectivamente.

La medición de la elasticidad (*Fibroscan*) es una técnica promisoriosa basada en la velocidad de una onda elástica a través de un transductor colocado intercostalmente. La velocidad de la onda de corte está determinada por ultrasonido de pulso y se correlaciona con la rigidez del hígado (fibrosis). El examen está limitado por la obesidad mórbida, ascitis y espacios intercostales pequeños. La exploración de la elasticidad representa un examen útil y no invasivo para diagnosticar o excluir la cirrosis¹.

IV.6.2. Biopsia hepática.

La biopsia está considerada como el estándar de oro para el diagnóstico de la cirrosis y los grados histológicos secuenciales de inflamación y los estadios de la fibrosis pueden evaluar el riesgo de progresión. Sin embargo, la biopsia está

Cuadro 2. Características clínicas de la cirrosis.

Hallazgo	Descripción	Etiología
Ictericia	Coloración amarilla de la piel, cornea y membranas mucosas	Función excretora del hepatocito comprometida, ocurre cuando la bilirrubina sérica >2mg/dl
Angiomas en araña	Arteriola central con vasos radiales pequeños, principalmente en el tronco y el rostro	Estradiol elevado, degradación hepática del estradiol disminuida
Hígado nodular	Superficie dura e irregular a la palpación	Fibrosis, regeneración irregular
Esplenomegalia	Aumentada de tamaño a la palpación o en ultrasonido	Hipertensión portal, congestión esplénica
Ascitis	Fluido proteínico en la cavidad abdominal, clínicamente detectado cuando ≥ 1.5 L	Hipertensión portal
Cabeza de medusa	Venas prominentes que se irradian desde el ombligo	Hipertensión portal, reapertura de la vena umbilical que deriva sangre desde la vena porta
Eritema palmar	Eritema que respeta la porción central de la palma	Estradiol elevado, degradación hepática de estradiol disminuida
Uñas blancas	Bandas blancas horizontales y/o área proximal de las ungas de color blanco	Hipoalbuminemia
Osteoartropatía hipertrófica/hipocratismo digital	Osteoartropatía proliferativa dolorosa de huesos largos	Hipoxemia debido a cortocircuito de derecha a izquierda, hipertensión porto-pulmonar
Ginecomastia , pérdida del patrón del vello masculina	Proliferación benigna del tejido glandular mamario masculino	Conversión aumentada de androstenediona a estrona y estradiol, degradación hepática disminuida de estradiol
Hipogonadismo	Principalmente en cirrosis alcohólica y hemocromatosis	Efecto tóxico directo del alcohol o hierro
Hedor hepático	Olor dulzón, acre	Dimetilsulfida volátil, especialmente en cortocircuito porto-sistémico y falla hepática
Anorexia, fatiga, pérdida de peso, desgaste muscular	Ocurre en >50% de los cirróticos	Metabolismo catabólico por enfermedad hepática, secundario a anorexia
Diabetes tipo 2	Ocurre en 15-30% de los cirróticos	Trastorno en la utilización de la glucosa y/o degradación hepática de insulina disminuida

Cuadro 3. Hallazgos de laboratorio en la cirrosis.

Prueba de laboratorio	Descripción	Etiología
AST y ALT	A menudo normales o moderadamente elevadas	Salida desde hepatocitos dañados; relación AST:ALT a menudo >1, especialmente en cirrosis alcohólica (deficiencia relativa de vitamina B6)
ALP	Elevada <3 veces lo normal, excepto en CBP y CEP	Colestasis
GGT	Más específica para hígado que la ALP, alta en alcohólicos activos	Colestasis
Bilirrubina	Se eleva luego que la GGT y ALP, importante predictor de mortalidad	Colestasis, función excretora disminuida hepática y renal (exacerbada por inflamación sistémica)
Albumina	Disminuida en cirrosis avanzada	Producción hepática disminuida, secuestro en la ascitis e intersticio (exacerbada en inflamación sistémica)
Tiempo de protrombina	Disminuida en cirrosis avanzada	Producción hepática disminuida del factor V /VII
Inmunoglobulinas	Aumentadas (principalmente IgG)	Cortocircuito de sangre venosa portal transportando antígenos a los tejidos linfáticos con estimulación resultante de células plasmáticas
Desbalance de sodio	Hiponatremia	Inhabilidad para excretar agua libre por los riñones debido a incremento de la actividad de la hormona antidiurética
Anemia	Anemia macro, normo o microcítica	Deficiencia de folato, hiperesplenismo, toxicidad directa (alcohol), pérdida de sangre gastrointestinal (várices esofágicas)
Trombocitos y leucocitos	Trombocitopenia y leucopenia	Hiperesplenismo, disfibrinogenemia, producción hepática disminuida de trombopoyetina

Abreviaciones: AST, aspartatoaminotransferasa; ALT, alaninoaminotransferasa; ALP, fosfatasa alcalina; GGT, gamaglutamiltranspeptidasa; CBP, cirrosis biliar primaria; CEP, colangitis esclerosante primaria.

propensa a una considerable variabilidad de las muestras en todas las enfermedades hepáticas. Así, cuando se estadifica la fibrosis en pacientes con hepatitis C usando el sistema METAVIR el cual es simple y utiliza solo cuatro etapas (siendo cirrosis la etapa cuatro), un tercio de las puntuaciones difirieron por al menos una etapa cuando una biopsia tomada del lóbulo izquierdo fue

comparada con la del lóbulo derecho, y con resultados similares para los grados de inflamación^{xvii}. En la hepatitis C, el estadiaje correcto solo se consigue en 65 por ciento y 75 por ciento de los casos cuando las biopsias son de 15 mm y 25 mm de longitud, respectivamente, mientras que en la práctica clínica solo 16 por ciento de las biopsias alcanzan los 25 mm de longitud. A pesar de estas deficiencias, la biopsia aun se requiere para confirmar la cirrosis en pacientes con función hepática compensada y para sugerir su causa. La confirmación de la cirrosis por biopsia no es necesaria cuando están presentes signos claros de cirrosis, tales como ascitis, coagulopatía, e hígado con apariencia encogida.

Una biopsia hepática se obtiene mediante una vía percutánea (guiada radiográficamente), transyugular o laparoscópica. Se ha observado un mayor riesgo de sangrado luego de una biopsia con agujas de grandes diámetros. En la sospecha de cirrosis un corte es preferible a la succión con aguja, para prevenir la fragmentación del tejido. Dos a tres por ciento de los pacientes requieren hospitalización para el tratamiento de complicaciones; el dolor o la hipotensión son las causas predominantes. Sesenta por ciento de las complicaciones ocurren dentro de las dos horas luego de la biopsia, y 96 por ciento dentro de las 24 horas. La mortalidad, principalmente debida a hemorragia severa es de una en 10,000 a 12,000, y con mayor probabilidad en la cirrosisⁱ.

IV.7. Complicaciones de la cirrosis.

En años recientes se han logrado grandes avances tanto para prevenir como para tratar las complicaciones comunes de la cirrosis tales como sangrado varicial, ascitis, peritonitis bacteriana espontanea y encefalopatía. Es importante hacer notar que las infecciones bacterianas son frecuentes, especialmente en la cirrosis descompensada, exacerbando la disfunción hepática, la encefalopatía y la hipertensión portal, y subrayando la necesidad de vigilancia y tratamiento antibiótico riguroso en la cirrosis. La aumentada traslocación bacteriana desde el intestino, una función inmune comprometida y una liberación excesiva de citocinas proinflamatorias han sido implicados en la patogénesis del síndrome inflamatorio

sistémico asociado a la cirrosis. Un ejemplo es el fallo para controlar el sangrado varicial con infección bacteriana asociada¹.

IV.7.1. Hipertensión portal y várices esofágicas

Las várices esofágicas son la mayor complicación de la hipertensión portal. Son detectadas en alrededor de 50 por ciento de los pacientes cirróticos, y aproximadamente cinco a 15 por ciento de los pacientes cirróticos muestran várices de formación reciente o empeoramiento de las várices cada año. Son una anomalía hemodinámica caracterizada por un episodio de hemorragia repentino; cerca de un tercio de todos los pacientes con várices esofágicas tienen un episodio de hemorragia.

La hipertensión portal (HP) está asociada con una afluencia portal incrementada y una resistencia aumentada al drenaje. Aunque la medición directa de la presión portal puede proveer de una condición exacta, una invasión venosa porta mediante cateterismo limita la aplicación clínica. El cateterismo venoso hepático es la técnica más común para determinar la presión portal. La presión venosa hepática de enclavado (PVHE) refleja las presiones sinusoidales, y el gradiente de presión venoso hepático (GPVH) es la diferencia entre la PVHE y la presión venosa hepática libre, siendo un buen vaticinador de la severidad de la HP. La HP resulta en el desarrollo de vasos colaterales, que son la ruta de retorno sanguíneo a la circulación sistémica desde el sistema portal sin pasar por el hígado.

IV.7.1.1. Historia natural y riesgo de sangrado de las várices esofágicas.

Las várices pueden no desarrollarse y sangrar cuando el GPVH está por debajo de 12 mmHg. Es decir, las várices están íntimamente asociadas con la condición de un GPVH mayor de 12 mmHg. Las marcas rojas y el tamaño varicial (medianas a grandes) vistos por endoscopia son representativos del riesgo de sangrado de las várices esofágicas. La severidad de la reserva de la función hepática y la presencia de ascitis también son factores de riesgo importantes para el sangrado varicial.

El riesgo de sangrado disminuye con el tiempo desde el momento que las várices son identificadas; la mayoría de episodios de sangrado ocurren dentro de los dos primeros años luego de la identificación de las várices. Una vez que ocurre el sangrado, el cese espontáneo del sangrado ocurre en 40 por ciento de los casos, y el sangrado está asociado con una mortalidad de 20 por ciento o más a las seis semanas.

Los pacientes que sobrevivieron a un episodio de sangrado varicial agudo tienen un alto riesgo de resangrado y de muerte. La tasa media de resangrado en pacientes no tratados es de aproximadamente un 60 por ciento dentro del primer al segundo años del primer sangrado, con una mortalidad del 33 por ciento. Por tanto, se deben tomar medidas para prevenir el sangrado recurrente antes del alta hospitalaria en pacientes que se han recuperado de un episodio de sangrado varicial.

Los pacientes con un GPVH >20 mmHg medido en las primeras 24 horas de un sangrado varicial han sido identificados con un mayor riesgo de resangrado temprano o de fallo para controlar el sangrado (80% versus 29%) y una mayor mortalidad al año (64% versus 20%) al ser comparados con aquellos con una menor presión. Várices grandes, edad mayor a 60 años, fallo renal, y sangrado inicial severo definido por una hemoglobina <8 g/dL al ingreso, son los factores de riesgo para el resangrado temprano.

IV.7.1.2. Fisiopatología de la hipertensión portal y las várices esofágicas.

IV.7.1.2.1 Vasodilatadores hepáticos.

1. Óxido nítrico.

El óxido nítrico (ON) es un poderoso vasodilatador endógeno, y modula el tono vascular intrahepático. La inhibición del ON aumenta la presión portal y la respuesta hepática a la norepinefrina aumenta marcadamente luego de la inhibición del ON, sugiriendo un rol del ON de modular el tono vascular hepático en condiciones normales. Sin embargo, en el hígado cirrótico, la síntesis de ON es insuficiente para compensar la activación de los sistemas vasoconstrictores con frecuencia asociados con la cirrosis.

La producción hepática insuficiente de ON puede explicar la resistencia vascular intrahepática aumentada en la cirrosis, empeorando así la HP.

2. Monóxido de carbono.

El monóxido de carbono (CO), un subproducto de la oxidación del grupo hem por las hem oxigenasas (HO), es considerado un modulador importante de la resistencia vascular intrahepática. El CO activa la guanilato ciclasa y promueve así la relajación del músculo liso, a pesar de ser menos potente que el ON. La inhibición de la producción de CO aumenta la resistencia portal en hígados normales, y el sistema HO/CO es activado en pacientes con cirrosis hepática. Además, los niveles séricos de CO están directamente relacionados con el gasto cardíaco e inversamente con la resistencia vascular sistémica y la presión arterial media. Así, el CO podría estar íntimamente relacionado al estado circulatorio hiperdinámico de la cirrosis.

IV.7.1.2.2. Vasodilatación esplácnica.

El flujo venoso portal tiende a incrementar en la cirrosis, particularmente en etapas avanzadas de la HP, debido a la vasodilatación en los órganos espláncnicos. Este flujo aumentado es uno de los factores clave que contribuyen a la fisiopatología de la HP. Existen varios posibles mecanismos que explican las anomalías hemodinámicas portales, mecanismos neurogénicos, humorales y locales; los vasodilatadores en la circulación sistémica han sido examinados para explicar la fisiopatología de la HP. El incremento de los niveles de los vasodilatadores es observado debido a la función hepática alterada o al desarrollo de colaterales portosistémicas, ya que la mayoría de ellos sufre metabolismo hepático.

IV.7.1.2.3. Circulación hiperdinámica.

La HP está directamente relacionada al flujo portal y/o a la resistencia de drenaje, determinado por la ley de Ohm «presión portal = flujo venoso portal x

resistencia al drenaje.» El flujo venoso portal es afectado por la circulación hiperdinámica, la cual se caracteriza por vasodilatación sistémica y esplácnica, poca resistencia sistémica, expansión de volumen plasmático, y alto índice cardiaco.

La vasodilatación esplácnica contribuye a incrementar el volumen sanguíneo sustancial el cual retorna al sistema venoso portal. La vasodilatación periférica activa los sistemas neuro-humorales endógenos que causan retención de sodio, la cual lleva a expansión del volumen plasmático, seguido por un incremento en el índice cardiaco. La expansión de volumen plasmático es un paso necesario para mantener un índice cardiaco aumentado, el cual a su vez agrava la HP. Esto provee la razón fundamental para el uso de una dieta baja en sodio y diuréticos en el tratamiento de la HP.

IV.7.1.2.4. Circulación colateral portosistémica.

El desarrollo de la circulación colateral portosistémica es una de las características hemodinámicas de la HP. La formación de colaterales es un proceso complejo que envuelve la apertura, dilatación, e hipertrofia de canales vasculares preexistentes. Las colaterales se desarrollan conforme a la presión portal incrementada, y el nivel umbral mínimo del GPVH puede ser de 10 mmHg para el desarrollo de colaterales portosistémicas y várices esofágicas.

La resistencia vascular de los vasos colaterales puede ser un componente mayor de la resistencia total al flujo sanguíneo portal y, por tanto, puede ser importante para determinar la presión portal. Además, aunque tradicionalmente se pensaba que el estado de circulación esplácnica hiperdinámica asociado con la HP era consecuencia de la vasodilatación esplácnica activa, datos recientes sugieren que la neovascularización aumentada en los órganos juega un rol importante al permitir el incremento en el flujo sanguíneo esplácnico. En adición a la presión portal aumentada, la formación de vasos colaterales portosistémicos en la HP está influenciada por un proceso angiogénico dependiente del factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV).

Aunque los factores que modulan la resistencia de los vasos colaterales no han sido esclarecidos, el ON puede ser uno de los factores que regulan la resistencia vascular colateral portal^{xviii}.

IV.7.3. Ascitis

IV.7.3.1. Definición

La ascitis se define como una cantidad excesiva de fluidos que se desarrolla dentro de la cavidad peritoneal. Se clasifica en grados del uno al tres según la severidad, y basado en las complicaciones asociadas y la respuesta terapéutica, también se puede clasificar en no complicada, complicada y refractaria (Cuadro 4)^{xix,xx}.

IV.7.3.2. Fisiopatología

La teoría más aceptada postula que el evento inicial en la formación de ascitis en los pacientes cirróticos es la hipertensión sinusoidal. En pacientes cirróticos, esto es una consecuencia de la distorsión de la arquitectura hepática y el aumento del tono vascular hepático. La biodisponibilidad hepática disminuida del óxido nítrico (ON), y la producción incrementada de vasoconstrictores (angiotensina, endotelina, cisteinileucotrienos y tromboxano) son responsables del incremento de la tonicidad de la vasculatura hepática. La hipertensión portal debido al incremento de la presión sinusoidal, activa los mecanismos vasodilatadores. Estos mecanismos, en su mayoría mediados por la sobreproducción del ON, llevan a vasodilatación esplácnica y arteriolar periférica. En estados avanzados de cirrosis, la vasodilatación arteriolar causa un bajo llenado del espacio vascular arterial sistémico. Este evento, a través de una disminución del volumen sanguíneo efectivo lleva a una caída de la presión arterial. Como consecuencia, la activación mediada por barorreceptores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), el sistema nervioso simpático y la liberación no osmótica de hormona antidiurética ocurre para restaurar la homeostasia sanguínea normal. Esto causa más retención renal de sodio y agua.

Cuadro 4. Clasificación de la ascitis.

Severidad	
Grado 1 (leve)	No es evidente clínicamente, diagnosticada por ultrasonografía
Grado 2 (moderada)	Provoca distensión abdominal notable
Grado 3 (severa)	Distensión tensa notable del abdomen
No complicada	No infectada ni asociada a SHR
Refractaria	No puede drenarse, hay recurrencia temprana luego de PGV, no se previene satisfactoriamente con tratamiento médico (después de 1 semana)
Resistente a diuréticos	No responde a tratamiento diurético intensivo
Intratable con diuréticos	Efectos adversos inducidos por tratamiento desaconsejan su uso

Por otro lado, la vasodilatación esplácnica aumenta la producción linfática esplácnica excediendo la capacidad del sistema de transporte linfático y lleva a extravasación de linfa dentro de la cavidad peritoneal. La retención renal persistente de sodio y agua, aunado al aumento de la permeabilidad vascular esplácnica en adición a la extravasación de linfa dentro de la cavidad juegan el principal rol en la formación sostenida de ascitis^{xxi}.

IV.7.3.3. Tratamiento.

Basado en la severidad de la ascitis, se pueden tomar medidas terapéuticas apropiadas. El grado uno (ascitis leve), se detecta de forma sub-clínica mediante ultrasonido y usualmente no necesita tratamiento farmacológico. La restricción de la ingesta de sodio junto con el seguimiento para detectar la progresión de la ascitis son adecuados. En el grado dos (ascitis moderada), el tratamiento debe ser iniciado con diuréticos junto con la modificación del sodio de la dieta. En el grado tres (ascitis a tensión), independientemente de la respuesta al tratamiento médico, la ascitis debe ser manejada mediante paracentesis de gran volumen (PGV) mas infusión de albumina. La paracentesis del total del volumen con la administración de albumina endovenosa a dosis de 6 a 8 g por cada litro de fluido ascítico retirado es la modalidad preferida. En la ascitis refractaria, el estándar de tratamiento está representado por PGV, con la administración simultanea de albumina endovenosa

al 25 por ciento a una dosis de 8 g/L de líquido ascítico retirado, en adición a la terapia diurética y restricción de sal. La colocación de un cortocircuito portosistémico intrahepático transyugular (TIPS, en inglés) puede ser reservado para pacientes con recurrencia rápida de ascitis y función hepática preservada (bilirrubina <3 mg/dl, puntuación Child-Pugh <12), edad <70 años, sin encefalopatía hepática o enfermedad cardiopulmonar.

IV.7.4. Peritonitis bacteriana espontánea.

IV.7.4.1. Definición.

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es una infección del líquido ascítico que ocurre en la ausencia de cualquier fuente intraabdominal notable de infección. Ocurre primariamente en pacientes con cirrosis avanzada. Diferentes estudios muestran que la PBE se desarrolla en cerca del 26 por ciento de los pacientes cirróticos. La PBE no complicada se define como peritonitis bacteriana espontánea en la ausencia de choque, hemorragia, íleo, falla renal severa y encefalopatía severa.

IV.7.4.2. Fisiopatología.

La traslocación de bacterias desde su origen intestinal, las alteraciones en los mecanismos de defensa del sistema inmune y las deficiencias de la actividad antimicrobiana del líquido ascítico parecen representar los eventos clave en la patogénesis de la PBE.

Traslocación bacteriana: aun cuando no está bien establecido, el sobrecrecimiento bacteriano debido al tránsito intestinal alterado en los pacientes cirróticos parece ser la principal causa de traslocación bacteriana. El incremento de la permeabilidad de la mucosa intestinal ha sido considerado como un factor importante involucrado en la traslocación bacteriana. Se postula que la hipertensión portal a través de la hipoxia de la mucosa y el daño oxidativo consecuente, en adición a la estasis vascular esplácnica y la congestión de la mucosa intestinal, llevan a un incremento de la permeabilidad. La migración de bacterias desde los nódulos linfáticos a la sangre y luego al líquido ascítico puede

ser la razón del desarrollo de la peritonitis. Está demostrado que la traslocación bacteriana es principalmente monomicrobiana.

- a. Alteraciones en los mecanismos de defensa del sistema inmune; están principalmente representadas por trastorno de la actividad fagocitaria del sistema reticuloendotelial.
- b. Deficiencia en la actividad antimicrobiana del líquido ascítico: es principalmente secundaria a la baja actividad opsónica del líquido ascítico y bajos niveles de C3. En los pacientes cirróticos, aquellos con niveles bajos de C3 en el líquido ascítico están más predispuestos a PBE que el grupo con niveles más altos de C3. La concentración de proteínas del líquido ascítico tiene una correlación positiva con la actividad opsónica del líquido, así que el bajo nivel de proteínas del líquido (<1 g/dl) está considerado como un factor de riesgo para la PBE^{xv}.

IV.7.4.3. Diagnóstico.

Las manifestaciones clínicas de la PBE pueden variar, ya que los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar desde pocos hasta múltiples síntomas gastrointestinales, encefalopatía y/o falla renal. Los signos o síntomas locales y sistémicos de infección incluyendo dolor, vómitos, diarrea, íleo, fiebre, leucocitosis y choque séptico pueden acompañar la PBE. El diagnóstico se basa en el conteo elevado de leucocitos polimorfonucleares (PMN) del líquido ascítico (>250 células/mm³), y usualmente no está asociado a un cultivo bacteriano positivo del líquido (>60%). El diagnóstico temprano es importante en el manejo de la PBE y para disminuir la incidencia de complicaciones, como el síndrome hepatorenal.

IV.7.4.4. Tratamiento.

El tratamiento empírico debe iniciarse mientras se esperan los resultados del cultivo del líquido ascítico, y está basado en la etiología más común de la PBE. Los organismos causales más comunes en la infección adquirida en la comunidad son las bacterias Gram negativas, principalmente enterobacterias, mientras que en las infecciones nosocomiales las bacterias Gram positivas son las causas

principales. La cefotaxima es actualmente el antibiótico de elección para el tratamiento de la PBE. Esta cefalosporina de tercera generación es efectiva contra el 98 por ciento de la flora y a diferencia de la combinación de ampicilina más tobramicina, no conlleva a superinfección o nefrotoxicidad. Se puede administrar por vía endovenosa (EV) a dosis de 2 g cada 6-12 horas, y cinco días de tratamiento son tan eficaces y mas costo-efectivos que diez días de tratamiento. El uso de quinolonas orales, como la ofloxacina, puede considerarse en la PBE no complicada. Un estudio realizado por Sort y colaboradores^{xxii} sugiere que la infusión de albumina EV concomitante con la administración de antibiótico disminuye la incidencia de la disfunción renal en la PBE y prolonga la sobrevida a corto y largo plazo, mas notablemente en pacientes con función renal anormal (BUN >30 mg/dl y/o creatinina >1.0 mg/dl).

Con tratamiento apropiado, la resolución de la PBE toma lugar en 90% de los pacientes; sin embargo, si después de 48 horas de terapia antibiótica el conteo absoluto de PMN del liquido ascítico no disminuye al 25 por ciento o el deterioro clínico del paciente es evidente dentro de las primeras horas del tratamiento antibiótico, se debe considerar la falla del tratamiento. Los siguientes pasos en el tratamiento de esta condición debe incluir una rápida modificación de la terapia antibiótica basada en la sensibilidad del cultivo bacteriano y/o en la experiencia clínica. Además, se debe considerar la posibilidad de peritonitis secundaria y se deben tomar las medidas apropiadas^{xv}.

IV.7.5. Síndrome hepatorenal.

IV.7.5.1. Definición.

El síndrome hepatorenal (SHR) se define como una condición clínica de falla renal que ocurre en pacientes con enfermedad hepática crónica, falla hepática avanzada, e hipertensión portal; se caracteriza por función renal alterada y anomalías marcadas en la circulación arterial y en la actividad de los sistemas vasoactivos endógenos. Los siguientes hallazgos apoyan el que la enfermedad hepática sea la causa subyacente del SHR y de que el parénquima renal no está involucrado:

- a. La biopsia renal no revela cambios parenquimatosos significativos.
- b. El trasplante hepático revierte por completo el problema renal (tratamiento de elección).
- c. El desarrollo del SHR se correlaciona con la severidad de la enfermedad hepática.
- d. El SHR se resuelve en un riñón trasplantado a partir de un donante con SHR hacia un receptor con función hepática normal.

Se han sugerido dos tipos diferentes de SHR; el SHR tipo uno es un fallo renal rápidamente progresivo (menos de dos semanas) caracterizado por un aumento de dos veces o más de la creatinina sérica (>221 mol/l) o una disminución del 50 por ciento del aclaramiento de creatinina (<20 ml/min); el tipo dos se desarrolla lentamente (en meses) con una creatinina sérica mayor de 132.6 mol/l o un aclaramiento de creatinina menor a 40 ml/min. La sobrevida media es menor a dos semanas y alrededor de seis meses para el tipo uno y dos, respectivamente.

IV.7.5.2. Fisiopatología.

La patogenia del SHR no ha sido completamente dilucidada, pero los mecanismos sugeridos son los mismos involucrados en la fisiopatología de la ascitis. El SHR usualmente ocurre en el contexto de vasodilatación arterial sistémica severa que lleva a un bajo gasto cardiaco y en etapas avanzadas de cirrosis. Estos eventos se explican a través de la teoría de la vasodilatación arterial periférica.

La vasodilatación mediada por el ON se presenta en las etapas tempranas de la cirrosis. Eventualmente, el empeoramiento de la enfermedad hepática, seguido del estancamiento de sangre en el territorio vascular esplácnico llevan a un bajo llenado de la red vascular sistémica y en consecuencia a la reducción del volumen sanguíneo efectivo. Esto causa una disminución del flujo sanguíneo renal lo cual es seguido de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), del sistema nervioso simpático (SNS) y la liberación no osmótica de la

hormona antidiurética (HAD). Estos mecanismos tratan de revertir la vasodilatación esplácnica, pero los vasos espláncnicos son resistentes a los sistemas vasoconstrictores. Existe una baja respuesta a los factores vasoactivos en la circulación esplácnica de los pacientes con hipertensión portal debido a la sobreproducción de ON. Esto podría explicar por qué los sistemas vasoactivos no son capaces de revertir la vasodilatación esplácnica y solo provocan vasoconstricción de la arteria renal y posterior retención de sodio y agua. Desde etapas tempranas de la enfermedad, los vasodilatadores renales pueden neutralizar los vasoconstrictores. Con la progresión de la enfermedad hepática, el desbalance entre los dos mecanismos opuestos se inclina hacia el mecanismo vasoconstrictor, el cual vence al vasodilatador y eventualmente resulta en vasoconstricción renal incontrolada. El flujo sanguíneo renal disminuido debido al volumen sanguíneo efectivo reducido y a la vasoconstricción arterial renal llevan a una reducción de la tasa de filtración glomerular y finalmente se desarrolla el SHR^{xv}.

IV.7.5.3. Diagnóstico.

Los criterios diagnósticos para el SHR fueron desarrollados en 1996. No existen pruebas específicas para el diagnóstico del SHR pero las mediciones de creatinina sérica, BUN y electrolitos junto con el análisis urinario son necesarios. Las modalidades de imágenes incluyendo la ultrasonografía renal y sonografía *doppler* están indicadas para descartar otros diagnósticos tales como uropatía obstructiva o enfermedad renal parenquimatosa. El Club Internacional de la Ascitis ha propuesto los criterios para el diagnóstico del SHR. La presencia de todos los criterios mayores para el diagnóstico es mandatorio y los criterios menores sirven de apoyo (Cuadro 5)^{xiv}.

IV.7.5.4. Tratamiento.

El tratamiento ideal del SHR es el trasplante hepático. Es imperativa la prevención de esta seria complicación cuando se da tratamiento a los pacientes

cirróticos con ascitis. En el pasado, la mayoría de los tratamientos del SHR resultaba únicamente en efectos beneficiosos transitorios en la función renal y no

Cuadro 5. Criterios diagnósticos para SHR por el Club Internacional de la Ascitis.

Criterios mayores:
Enfermedad hepática aguda o crónica con falla hepática avanzada e hipertensión portal
Tasa de filtración glomerular baja (creatinina sérica >1.5 mg/dl o depuración de creatinina en 24 horas <40 ml/min)
Ausencia de choque, infección bacteriana activa, tratamiento actual con drogas nefrotóxicas, pérdidas de fluidos gastrointestinales, pérdidas de fluidos renales >500 g/día; >1000 g/día (en caso de edema)
No mejoría sostenida de la función renal (creatinina sérica <1.5 mg/dl o depuración de creatinina en 24 horas >40 ml/min) 48 horas luego del retiro de diuréticos y expansión de volumen adecuada con albúmina endovenosa
Proteinuria <500 mg/dl
No signos ultrasonográficos de enfermedad renal primaria
Criterios menores (adicionales):
Volumen urinario <500 ml/día
Sodio urinario <10 mEq/l
Osmolalidad urinaria > osmolalidad plasmática
Células rojas sanguíneas en orina <50 por campo
Sodio sérico <130 mEq/l

demonstraron una mejoría consistente en la sobrevida. Sin embargo, en años recientes, nuevas modalidades terapéuticas promisorias han emergido como tratamientos más efectivos del SHR, los cuales pueden prolongar la sobrevida en estos pacientes. Diferentes acercamientos han sido adoptados, pero la meta de la mayoría de los tratamientos del SHR es aumentar el flujo sanguíneo renal. Esto podría obtenerse directamente facilitando la vasodilatación renal o indirectamente, mediante vasoconstricción esplácnica. Se recomienda la administración de

expansores de volumen plasmático junto con estas medidas terapéuticas. En el Cuadro 6 se resumen las opciones de tratamiento más promisorias^{xv}.

Cuadro 6. Resumen de las opciones de tratamiento más promisorias para el SHR.

Tipo de tratamiento		Dosis	Duración
Farmacológico			
Mecanismo			
Vasoconstricción de la circulación esplácnica	Octreotido	100–200 mg s.c. t.i.d.	Máximo 2 meses
	Midodrina	7.5–12.5 mg p.o. t.i.d.	
	Albúmina 20%	20–40 g i.v. diarios	
	Ornipresina	2–6 IU/h i.v.	3 días
	Albúmina 20%	20–60 g diarios	
	Terlipresina	0.5–2 mg i.v. cada 4 h cada 3 días	Máximo 15 días
	Albúmina 20%	20–40 g i.v. diarios	
Vasodilatación renal	Misoprostol	0.4 mg p.o. t.i.d.	Máximo 40 días
	Antagonista del receptor Adenosin-1 (FK 352)	10 mg i.v.	un bolo
Antagonista de receptor tipo I de angiotensina II selectivo	Losartan	25 mg p.o. diarios	7 días
No farmacológico			
Trasplante hepático			

IV.7.6. Encefalopatía hepática

IV.7.6.1. Definición.

La encefalopatía hepática (EH) puede ser definida como un disturbio en la función del sistema nervioso central debido a insuficiencia hepática. Esta amplia definición refleja la existencia de un espectro de manifestaciones neuropsiquiátricas relacionadas con un rango de mecanismos fisiopatológicos presentes tanto en la falla hepática aguda como en la crónica. Estas manifestaciones son potencialmente reversibles.

Múltiples tratamientos han sido usados para la EH. Sin embargo, su eficacia ha sido infrecuentemente evaluada por ensayos clínicos aleatorios bien diseñados. Este obstáculo refleja la dificultad para evaluar el amplio rango de sintomatología neuropsiquiátrica. La alteración de la conciencia, la manifestación más relevante, pasa por fluctuaciones espontáneas y estará influenciada por factores clínicos concurrentes, tales como infecciones, hipoxemia, hemorragia digestiva, o trastornos electrolíticos. A pesar de estas limitaciones, una evaluación crítica de los datos disponibles hace posible delinear un acercamiento racional al tratamiento de la EH^{xxiii}.

IV.7.6.2. Fisiopatología.

El principal dogma de todas las teorías de la patogénesis de la EH es firmemente aceptado: las sustancias nitrogenadas derivadas del intestino afectan la función cerebral. Estos componentes acceden a la circulación sistémica como resultado de una función hepática disminuida o de derivaciones porto sistémicas. Una vez en el tejido cerebral, producen alteraciones en la neurotransmisión que afectan la conciencia y el comportamiento. Anomalías en las vías glutamatérgicas, serotoninérgicas, GABAérgicas y de las catecolaminas, entre otras, han sido descritas en EH experimental.

Una gran cantidad de trabajos apunta al amonio como el factor clave en la patogenia de la EH. El amonio es liberado a partir de varios tejidos (riñón, músculo), pero sus niveles más altos pueden encontrarse en la vena porta. El amonio portal es derivado a partir de la actividad de la ureasa de las bacterias colónicas y la deamidación de la glutamina en el intestino delgado, y es un sustrato clave para la síntesis de urea y glutamina en el hígado. El proceso hepático es eficiente, con una extracción de amonio de primer paso de aproximadamente 0.8. En la enfermedad hepática aguda y crónica, niveles arteriales elevados de amonio son vistos comúnmente. En el fallo hepático fulminante (FHF), los niveles arteriales elevados (>200 µg/dl) han sido asociados con un riesgo aumentado de herniación cerebral. Sin embargo, la correlación de los niveles sanguíneos con el estado mental en la cirrosis es inexacta. La

permeabilidad al amonio de la barrera hemato-encefálica está aumentada en los pacientes con EH; como resultado, los niveles sanguíneos se correlacionan débilmente con los valores cerebrales. Además, las alteraciones en la neurotransmisión inducidas por el amonio también ocurren luego del metabolismo de esta toxina en los astrocitos, resultado en una serie de eventos neuroquímicos causados por la alteración funcional de esta célula.

Otras toxinas derivadas del intestino han sido propuestas. Se ha postulado que sustancias parecidas a las benzodiazepinas se elevan a partir de una población de bacterias colónicas específicas. Otros productos del metabolismo de bacterias colónicas, como los ácidos grasos de cadena corta y media neurotóxicos, fenoles, y mercaptanos, han recibido menos atención en años recientes.

IV.7.6.3. Subtipos clínicos.

La presentación más distintiva de la EH es el desarrollo de un estado confusional agudo que puede evolucionar hasta el coma (encefalopatía aguda). Los pacientes con FHF y sujetos con cirrosis pueden presentarse con una encefalopatía aguda. En los pacientes con cirrosis, la encefalopatía aguda está más comúnmente asociada con factores precipitantes que desencadenan el cambio en el estado mental.

En la cirrosis, los episodios recurrentes de un estado mental alterado pueden ocurrir en la ausencia de factores precipitantes (encefalopatía recurrente) o los déficits neurológicos pueden no revertir completamente (encefalopatía persistente). El trastorno neurológico más frecuente no es evidente al examen clínico: anomalías cognitivas leves solo reconocibles con exámenes psicométricos o neurofisiológicos (encefalopatía mínima o subclínica).

La terapia que impera en los tres primeros subtipos esta clara. Aun existe controversia considerable sobre la definición y las implicaciones clínicas de la encefalopatía mínima.

IV.7.6.4. Diagnóstico.

La EH es un diagnóstico de exclusión. Otros trastornos metabólicos, enfermedades infecciosas, eventos vasculares intracraneales, y lesiones ocupantes de espacio intracraneales se pueden presentar con sintomatología neuropsiquiátrica. El conocimiento de la existencia de una enfermedad hepática aguda o crónica, la existencia de un factor precipitante, y/o una historia previa de EH son elementos clínicos necesarios para el diagnóstico.

Intrínsecamente vinculada al diagnóstico de EH es una evaluación del grado de disfunción hepática y posibles alteraciones de la circulación hepática. La detección de asterixis, fetor hepático, y signos fluctuantes de tracto largo son pistas útiles, aunque no específicas. La ausencia de dichos signos clínicos no excluye el diagnóstico de EH.

La medición de los niveles sanguíneos de amonio venoso puede ser útil en la evaluación inicial cuando existe duda sobre la presencia de una enfermedad hepática significativa o de otras causas de alteración de la conciencia. Los niveles de amonio deben ser evaluados con prontitud en un laboratorio experimentado para evitar fallas en su determinación.

Otras herramientas para excluir otras causas de alteración del estado mental incluyen análisis de electroencefalograma, imágenes cerebrales (especialmente en pacientes en estupor o coma), y punción lumbar (para pacientes con fiebre inexplicable, leucocitosis, u otros signos sugestivos de irritación meníngea).

IV.7.6.5. Estadificación.

En pacientes con cirrosis y encefalopatía evidente, la clasificación de West Haven ha sido usada para pacientes con EH (Cuadro 7).

IV.7.6.6. Tratamiento.

IV.7.6.6.1. Cuidados de soporte.

El cuidado de soporte adecuado es crítico durante todas las etapas de EH. Las medidas estándar para pacientes hospitalizados son aplicables a los sujetos

con EH. Consideraciones especiales incluyen el rol de enfermería en el manejo de estos pacientes. El estado mental puede cambiar rápidamente, y la desorientación puede resultar en daño corporal.

Cuadro 7. Clasificación de West Haven para encefalopatía hepática.

Estadio	Alteraciones
Estadio 0	Ausencia de cambios detectables en la personalidad o conducta. Asterixis ausente.
Estadio 1	Alteración trivial de la conciencia. Lapso corto de atención. Suma o resta alterada. Hipersomnias, insomnio, o inversión del patrón de sueño. Euforia o depresión. Asterixis puede detectarse.
Estadio 2	Letargo o apatía. Desorientación. Conducta inapropiada. Habla arrastrada. Asterixis obvio.
Estadio 3	Desorientación marcada. Conducta bizarra. Semiestupor o estupor. Asterixis generalmente ausente.
Estadio 4	Coma

La prevención de caídas en pacientes desorientados en etapas tempranas de EH requiere medidas especiales. En etapas más avanzadas, la necesidad de entubación endotraqueal profiláctica debe considerarse. Debe proveerse nutrición adecuada durante el periodo de estado mental alterado.

IV.7.6.6.2. Identificación y retiro de los factores precipitantes.

Debe ser instituida inmediatamente una revisión vigorosa para identificar y eliminar el factor o factores precipitantes. En la mayoría de los casos de cirrosis con EH aguda o crónica, se encuentra un factor precipitante, tales como los siguientes:

- a. Hemorragia gastrointestinal: la exploración requiere análisis de las heces y/o colocación de una sonda nasogástrica.

- b. Infecciones: este factor requiere el cultivo de todos los fluidos corporales apropiados, especialmente de la ascitis cuando está presente. La PBE y la neumonía pueden presentarse con EH.
- c. Trastornos renales y de electrolitos: estos incluyen falla renal, alcalosis metabólica, hipokalemia, deshidratación, y efectos diuréticos.
- d. Uso de medicamentos psicoactivos: este factor puede requerir un análisis urinario para benzodiazepinas, narcóticos, y otros sedantes.
- e. Constipación
- f. Exceso de proteínas en la dieta: en muchos casos, una adecuada historia clínica puede ser mejor provista por los familiares del paciente.
- g. Deterioro agudo de la función hepática en la cirrosis: en contraste a la situación en la falla hepática fulminante, la EH en la cirrosis raramente refleja el impacto agudo de falla hepática. Las excepciones incluyen la presencia de hepatitis alcohólica superpuesta, el desarrollo de un trastorno circulatorio agudo, y el trastorno de la función hepática luego de cirugías.

La encefalopatía espontánea (sin factor precipitante identificado) debe hacer surgir la sospecha de una circulación colateral anormal.

IV.7.6.6.3. Reducción de la carga de nitrógeno proveniente del intestino.

a. Limpieza intestinal.

La limpieza intestinal es una medida terapéutica estándar en la EH. La limpieza del colon reduce el contenido luminal de amonio, disminuye la cantidad de bacterias colónicas, y disminuye el amonio sérico en los pacientes cirróticos. Varios laxantes pueden ser usados, pero los disacáridos no absorbibles son preferidos, ya que tienen efectos adicionales que potencian la eliminación o reducen la formación de componentes nitrogenados. La administración de enemas puede ser necesaria en el paciente con un trastorno severo de la conciencia.

b. Disacáridos no absorbibles.

La lactulosa es un tratamiento farmacológico de primera línea en la EH. La lactulosa no es desdoblada por disacaridasas intestinales, y llega hasta el colon, donde las bacterias metabolizan el azúcar a ácido acético y ácido láctico. La acidificación del colon puede ser la razón de su efecto catártico. El paso del amonio hacia la luz del colon resulta en su incorporación dentro de las bacterias con la resultante disminución del amonio de la sangre portal. Como resultado, los niveles periféricos de amonio se reducen y la cantidad corporal total de urea disminuye. Para la encefalopatía aguda, la dosis de lactulosa (ingerida o vía sonda nasogástrica) es de 45 ml, seguida de dosis horarias hasta que ocurre la evacuación. Luego la dosis es ajustada para un objetivo de dos a tres movimientos intestinales por día (generalmente 15-45 ml cada 8-12 horas).

c. Antibióticos.

Los antibióticos son una alternativa terapéutica a los disacáridos no absorbibles para el tratamiento de encefalopatía aguda y crónica en la cirrosis. Los beneficios de la neomicina, la droga más usada, son atribuidos a efectos en las bacterias colónicas. Sin embargo, también afecta a la mucosa del intestino delgado y puede trastornar la actividad de la glutaminasa en las vellosidades intestinales. El metronidazol, que afecta a una población diferente de bacterias, también mejora la encefalopatía. La toxicidad asociada puede impedir el uso de antibióticos por un periodo prolongado. Para la encefalopatía aguda, la neomicina (3-6 g/día v.o.) debe darse por un periodo de 1-2 semanas. El metronidazol debe iniciarse a una dosis de 250 mg dos veces al día.

d. Otras terapias.

La ornitina aspartato no está disponible en los Estados Unidos. Esta provee sustratos para el ciclo de la urea (ornitina) así como para la síntesis de glutamina (aspartato). Está disponible en formulaciones orales y endovenosas. La experiencia preliminar tanto en la encefalopatía aguda como en la crónica ha sido alentadora.

IV.7.7. Carcinoma hepatocelular

El carcinoma hepatocelular (CHC) es uno de los tumores de órganos sólidos más comunes a nivel mundial, y la cirrosis es el principal factor de riesgo para la progresión a CHC. Otros factores de riesgo se enumeran en el Cuadro 8. La patogenia parecer consistir en el desarrollo de nódulos de regeneración con displasia de células pequeñas y luego CHC invasivo. La tasa de mortalidad del CHC asociado con cirrosis está aumentando en la mayoría de los países desarrollados, mientras que la mortalidad por complicaciones no asociadas al CHC está en descenso^{xxiv}. La cirrosis debida al HCV está asociada con la incidencia más alta de CHC en Japón en comparación con el Oeste, seguida por la hemocromatosis hereditaria. En la cirrosis debida a HBV, la mayor causa de muertes relacionadas al CHC en el mundo, la incidencia acumulativa a los 5 años de CHC es 15% en áreas de alta endemia y 10% en el Oeste.

Cuadro 8. Factores de riesgo para carcinoma hepatocelular

Cirrosis
Cirrosis descompensada
Hepatitis viral B y C
Esteatohepatitis no alcohólica
Diabetes tipo 2
Exposición a aflatoxina
Coinfección con múltiples virus (riesgo 2-6 veces mayor)
Edad avanzada
Género masculino
Historia familiar de CHC
Abuso de alcohol asociado (riesgo 2-4 veces mayor) o EHNA como cofactor

La incidencia a los 5 años de CHC es más baja en los cirróticos alcohólicos, o en pacientes con cirrosis biliar (8% y 4%, respectivamente).

El tamizaje para CHC es una de las tareas más importantes en el seguimiento de pacientes con cirrosis. Las guías actuales sobre el tratamiento de enfermedades hepáticas recomiendan al menos un tamizaje anual para CHC en los pacientes con cirrosis utilizando imágenes de ultrasonografía, tomografía trifásica o resonancia magnética realizada con gadolinio^{xxv,xxvi}. La alfa-fetoproteína sérica, que fue un componente integral de los algoritmos de tamizaje previos, ya no es recomendada debido a su pobre sensibilidad y especificidad. Una vez que el CHC es detectado, múltiples modalidades de tratamiento están disponibles dependiendo del tamaño del tumor, número de tumores y experiencia local. En el paciente no cirrótico, la resección quirúrgica es una opción y puede ser curativa. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con cirrosis no podrían tolerar la resección hepática o tienen lesiones satélite microscópicas, y la mejor opción de tratamiento curativo es el trasplante hepático. Los criterios de Milán han sugerido que la mortalidad y la tasa de recurrencia del CHC son aceptables si el trasplante hepático es realizado para un tumor solitario <5 cm de diámetro o no existen más de tres tumores siendo el mayor <3 cm de diámetro.

Los tratamientos alternativos para pacientes con CHC que no reúnen los criterios para resección quirúrgica o trasplante son ablación por radiofrecuencia, quimioembolización, ablación con alcohol y radioterapia con *cyberknife*. La selección de estas modalidades depende de la experiencia local, y son escasos los estudios aleatorios que sugieren que mejoran la supervivencia a largo plazo¹.

IV.8. Historia natural y pronóstico

La historia natural de la cirrosis depende de la etiología y el tratamiento de la causa de base. Las tasas anuales de descompensación son de 4 por ciento para la HCV, 10 por ciento para el HBV y la incidencia del CHC está entre 2-7 por ciento por año. La descompensación en la cirrosis alcohólica con el uso de alcohol continuo es aun más rápida y a menudo está asociada con hepatitis alcohólica en un contexto de cirrosis. Una vez que la descompensación ha ocurrido, la mortalidad sin trasplante es tan alta como un 85 por ciento a los 5 años.

Numerosos estudios han tratado de desarrollar un sistema de clasificación que pueda caracterizar el grado del daño hepático y predecir el pronóstico de pacientes con cirrosis basados en los parámetros clínicos y de laboratorio. Debido a su bajo nivel de complejidad y su buen valor predictivo, la clasificación de Child-Pugh-Turcotte (CPT) es ampliamente utilizada (Cuadro 9)^{xxvii}.

Cuadro 9. Clasificación de Child Pugh Turcotte.

Puntuación numérica			
Parámetro	1	2	3
Ascitis	No	Leve	Moderada/severa
Encefalopatía	No	Leve/moderada	Moderada/severa
Bilirrubina (mg/dl)	<2.0	2-3	>3.0
Albumina (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Tiempo de protrombina (segundos prolongados)	1-3	4-6	>6.0
Puntuación numérica total		Clase Child Pugh Turcotte	
5-6		A	
7-9		B	
10-15		C	

La clasificación de CPT predice el desarrollo de complicaciones, tales como hemorragia varicial y la respuesta de los pacientes a las intervenciones quirúrgicas. Más recientemente con la presión en la asignación de los escasos donantes de hígado para trasplante, el Modelo para la Enfermedad Hepática en Etapa Terminal (MELD, en inglés) ha sido desarrollado para evaluar de forma más precisa la mortalidad a corto plazo^{xxviii}. El MELD predice mejor la sobrevivencia a 3 meses de los cirróticos, independientemente de la etiología. Está basado en la creatinina, bilirrubina e INR, pero no incluye características de la hipertensión portal, como la ascitis. Da prioridad a los pacientes que morirán con mayor probabilidad sin un trasplante hepático, como los que tienen falla hepatorenal. Este sistema está actualmente considerado para refinamiento futuro, como asignar

puntos adicionales a pacientes con CHC e hiponatremia $<130\text{mEq/mL}$ ^{xxix}. Las escalas CPT y MELD pueden variar mucho cuando parámetros aislados son modificados por tratamiento médico, como la sustitución de la albúmina, drenaje de la ascitis o tratamiento con diuréticos. En estos casos, una puntuación MELD en aumento es un mejor vaticinador de la severidad y la progresión de la cirrosis¹.

V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición	Indicador	Escala
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio	Años cumplidos	Cuantitativa
Sexo	Estado fenotípico condicionado genéticamente y que determina el género al que pertenece un individuo	Femenino Masculino	Cualitativa
Tipo de descompensación de cirrosis	Se refiere al tipo de descompensación de la cirrosis hepática	Ascitis Encefalopatía hepática Sangrado gastrointestinal de origen varicial Síndrome hepatorenal Peritonitis bacteriana espontánea	Cualitativo
Comorbilidades	Se refiere a las enfermedades que padece el paciente además de la cirrosis	HTA DM2 Hipotiroidismo Gastritis Úlcera péptica EVC IRC FA	Cualitativo
Enfermedad hepática predisponente	Se refiere a la patología hepática de base que predispone a la cirrosis	Hepatitis B Hepatitis C Esteatohepatitis alcohólica	Cualitativo

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

VI.1. Tipo de estudio: observacional, descriptivo y de corte transversal.

VI.2. Área de estudio: Servicio de Gastroenterología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Avenida Heriberto Pieter esquina Avenida Ortega y Gasset.

VI.3. Universo: pacientes con hepatopatía crónica de ambos sexos de todas las edades evaluados por el Servicio de Gastroenterología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas desde Junio de 2011 hasta Junio 2012.

VI.4. Muestra: pacientes que fueron ingresados por cirrosis hepática descompensada por el Servicio de Gastroenterología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas desde Junio de 2011 hasta Junio 2012.

VI.5. Criterios

VI.5.1. De inclusión: pacientes ingresados con diagnóstico de cirrosis hepática descompensada cuyos expedientes estuvieron disponibles.

VI.5.2. De exclusión:

- a. Pacientes ingresados con diagnóstico de cirrosis hepática descompensada cuyos expedientes no estuvieron disponibles.
- b. Pacientes con hepatopatía no especificada (no estudiada) en fase cirrótica.
- c. Pacientes cirróticos ingresados por causa diferente a descompensación de cirrosis.

VI.6. Instrumento de recolección de los datos: se utilizó un formulario donde se registraron los siguientes datos de los pacientes escogidos para el estudio: edad, sexo, comorbilidades, tipo de descompensación de la cirrosis, enfermedad hepática predisponente y causa de la descompensación (ver anexos).

VI.7. Procedimiento: se procedió a revisar los expedientes de todos los pacientes ingresados con diagnóstico de cirrosis hepática descompensada para determinar

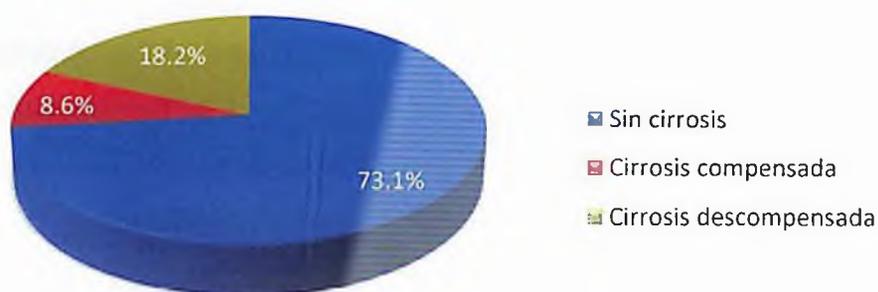
la edad, sexo, comorbilidades, el tipo de descompensación que motivó el ingreso y la causa que llevó a la misma.

VI.8. Aspectos éticos: Esta investigación fue presentada al comité de bioética de la institución donde fue realizada para su evaluación. No se reportaron los nombres de los pacientes incluidos en el estudio.

VII. RESULTADOS

Fueron revisados 93 expedientes correspondientes a los pacientes diagnosticados con hepatopatía crónica de ambos sexos y de todas las edades evaluados por el Servicio de Gastroenterología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas, desde Junio de 2011 hasta Junio 2012, obteniéndose un total de 68 (73.1%) pacientes sin cirrosis hepática, 8 (8.6%) pacientes con cirrosis hepática compensada, y 17 (18.2%) pacientes con cirrosis hepática descompensada (Figura 3).

Figura 3. Distribución de los pacientes con hepatopatía crónica evaluados por el Servicio de Gastroenterología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas según la etapa de la enfermedad. Santo Domingo, República Dominicana, 2013.



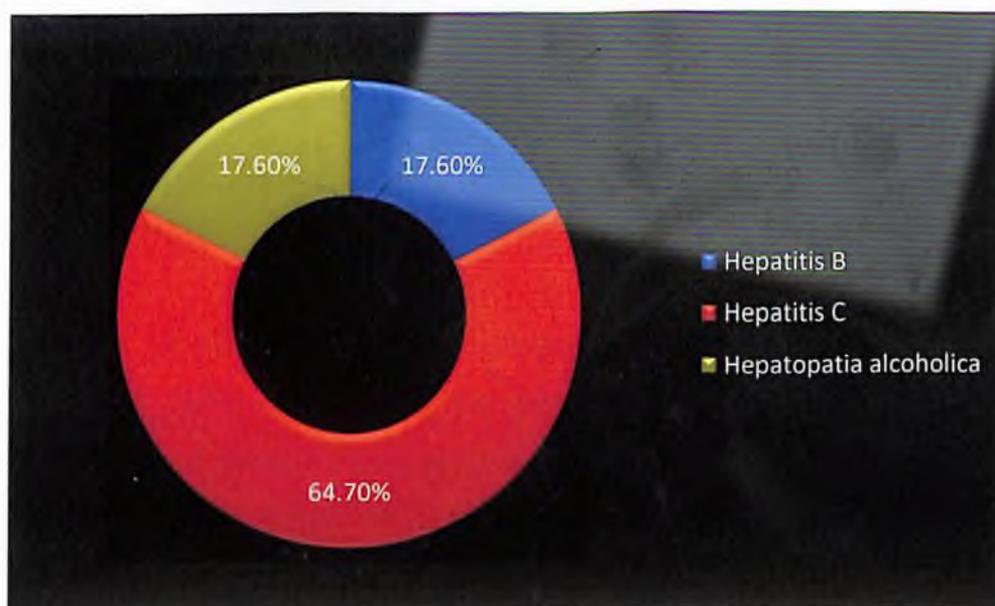
De los 93 pacientes cuyos expedientes fueron evaluados, hubo 36 (38.7%) femeninas y 57 (61.2%) masculinos. De los mismos, hubo 12 personas menores de 30 años. La mayoría pertenece al grupo de 40-49 años de edad. La edad promedio fue 47.7 años (rango: 20-79) (Cuadro 10).

De los 17 pacientes con hepatopatía crónica evaluados que ameritaron ser ingresados con diagnóstico de cirrosis hepática descompensada, se encontró que la enfermedad hepática de base más frecuente fue la hepatitis por virus C, con 11

Cuadro 10. Distribución de edades según el sexo de los pacientes con hepatopatía crónica evaluados por el Servicio de Gastroenterología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Santo Domingo, República Dominicana, 2013.

Edad (años)	Total (%)	Sexo	
		Femenino (%)	Masculino (%)
< 30	12 (12.9)	4 (4.3)	8 (8.6)
30-39	16 (17.2)	5 (5.3)	11 (11.8)
40-49	26 (27.9)	9 (9.6)	17 (18.2)
50-59	12 (12.9)	3 (3.2)	9 (9.6)
60-69	19 (20.4)	12 (12.9)	7 (7.5)
70-79	8 (8.6)	3 (3.2)	5 (5.3)
≥ 80	0	0	0
Total	93 (100)	36 (38.7)	57 (61.2)

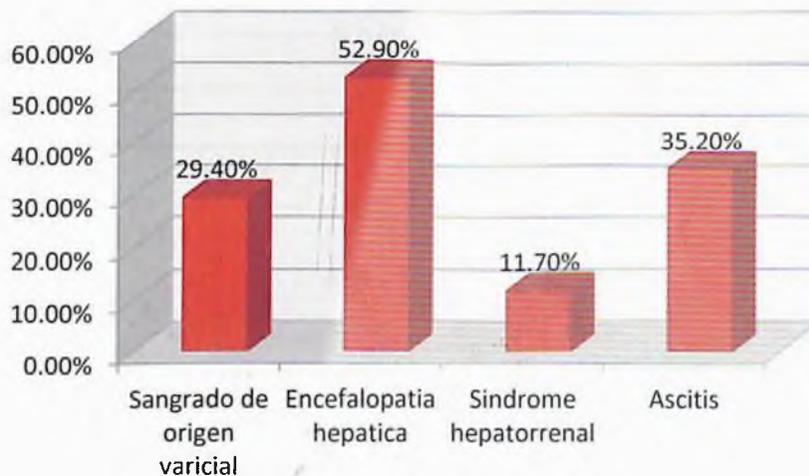
Figura 4. Distribución de las causas de hepatopatía crónica en los pacientes ingresados con diagnóstico de cirrosis hepática descompensada por el Servicio de Gastroenterología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Santo Domingo, República Dominicana, 2013.



(64.7%) casos, seguido de la hepatitis por virus B y hepatopatía alcohólica, con 3 (17.6%) casos cada una (Figura 4).

Entre los 93 expedientes evaluados, se encontró que 17 (18.2%) pacientes fueron ingresados con el diagnóstico de cirrosis hepática descompensada. De ellos, hubo 5 (29.4%) diagnósticos de sangrado gastrointestinal de origen varicial, 9 (52.9%) diagnósticos de encefalopatía hepática, 2 (11.7%) diagnósticos de síndrome hepatorenal y 6 (35.2%) diagnósticos de ascitis (Figura 5).

Figura 5. Distribución del tipo de descompensación de cirrosis hepática de los pacientes con hepatopatía crónica evaluados por el Servicio de Gastroenterología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Santo Domingo, República Dominicana, 2013.



Entre los 17 pacientes que ameritaron ser ingresados con diagnóstico de cirrosis hepática descompensada, se encontró que las comorbilidades más frecuentemente asociadas a la hepatopatía crónica fueron la hipertensión arterial y la diabetes mellitus (Cuadro 11).

De los 17 pacientes diagnosticados con cirrosis hepática descompensada, se encontró que la causa más frecuente de encefalopatía hepática fue la constipación; la causa más frecuente de sangrado de origen varicial fue el abandono del tratamiento para varices esofágicas; y la causa más frecuente de ascitis fue el abandono del tratamiento para la misma (Cuadro 12).

Cuadro 11. Distribución de las patologías asociadas con la cirrosis hepática descompensada en los pacientes evaluados por el Servicio de Gastroenterología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Santo Domingo, República Dominicana, 2013.

Patologías	Total
Diabetes mellitus	9
Hipertensión arterial	9
Nefropatía diabética	1
Hipotiroidismo	1
Ninguna	5

Cuadro 12. Distribución de las causas más frecuentes de descompensación de hepatopatía crónica en los pacientes evaluados por el Servicio de Gastroenterología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Santo Domingo, República Dominicana, 2013.

Tipo descompensación	Causas	No. casos (%)
Encefalopatía hepática	Uremia	1 (11.1)
	Abandono tratamiento	1 (11.1)
	Ingesta alcohol	1 (11.1)
	Constipación	3 (33.3)
	Ingesta excesiva proteínas	1 (11.1)
	Deshidratación	2 (22.2)
	Total	9
Sangrado de origen varicial	Ingesta alcohol	2 (40)
	Abandono tratamiento para varices esofágicas	3 (60)
	Total	5
Ascitis	Pobre respuesta a tratamiento con diuréticos	1 (16.6)
	Sin tratamiento para ascitis	2 (33.3)
	Abandono de tratamiento	3 (50)
	Total	6
Síndrome hepatorenal	Sin tratamiento	2 (100)
	Total	2

VIII. DISCUSIÓN

Al estudiar los datos obtenidos a través de la revisión de expedientes, observamos que la prevalencia de la cirrosis hepática descompensada en los pacientes evaluados por el Servicio de Gastroenterología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas es de un 18.2 por ciento, dato que difiere en gran manera con los hallazgos del estudio de Rodríguez y cols., donde la prevalencia de cirrosis descompensada fue de un 97 por ciento al momento del diagnóstico de cirrosis^{xxx}. Esta gran diferencia probablemente se debe a que en nuestro centro se da un seguimiento cercano a los pacientes con hepatopatía crónica, para poder detectar de forma temprana el momento en que aparece la cirrosis y establecer tratamientos que retrasen la progresión hacia la descompensación. Otra probable razón para esta diferencia es que en el estudio de Rodríguez y cols. el diagnóstico de cirrosis fue establecido en etapas avanzadas de la enfermedad o se trataba de pacientes referidos en forma tardía para recibir atención especializada.

Entre los expedientes evaluados se encontró que la mayoría de pacientes pertenece al sexo masculino (61.2%), datos que difieren con los del estudio de Meléndez y cols., donde el 52.2 por ciento perteneció al sexo femenino^{xxxi}. Sin embargo, debido a que en nuestro estudio la principal causa de cirrosis fue la infección crónica por el virus de hepatitis C, no debe sorprender el hecho de que la mayoría de pacientes pertenezca al sexo masculino, ya que de acuerdo con la literatura revisada, esta infección es más frecuente en este género^{xvi}.

La edad media para ambos sexos fue 47.7 años, similar al estudio de Meléndez y cols., donde la edad media fue 55.2 años^{xxxi}. Ahora bien, la edad media entre el grupo de pacientes con cirrosis descompensada fue de 62.7 años, lo cual es tal vez esperable, ya que al menos en una cuarta parte de los pacientes, el tiempo de progresión de la hepatitis crónica a cirrosis hepática es alrededor de 20 años.

De acuerdo con los resultados del presente estudio, la causa más frecuente de cirrosis hepática fue, por mucho, la infección crónica por el virus de la hepatitis C, datos que difieren de los encontrados por Fajardo y Abarca, quienes en sus estudios encontraron como causa más frecuente el alcohol^{i,iv}. Estas diferencias

pueden deberse a una mayor prevalencia de infección crónica por el virus de la hepatitis C en nuestro medio, o a un menor consumo de alcohol entre los pacientes de nuestro estudio que en entre los pacientes de los estudios mencionados.

En relación al tipo de descompensación de la cirrosis, en nuestro estudio ha sido evidenciado que la encefalopatía hepática es el más frecuente (52.9%), seguido de ascitis y sangrado gastrointestinal de origen varicial. Estos hallazgos difieren con los encontrados por Fajardo y cols., en cuyo estudio la ascitis fue el tipo de descompensación más frecuente, seguido por el sangrado gastrointestinal altoⁱ. Una probable explicación para nuestro hallazgo es que los pacientes acuden al servicio de emergencias más frecuentemente cuando se presenta la encefalopatía que cuando se presenta la ascitis, la cual habitualmente es tratada en el servicio de consultas. De todas formas, la ascitis fue un hallazgo que estuvo presente en varios de los pacientes con encefalopatía hepática que necesitaron ser ingresados.

En cuanto a las patologías asociadas a la cirrosis hepática descompensada, la mayoría de los pacientes padecen tanto de hipertensión arterial como de diabetes mellitus. Esto puede deberse a que estas patologías son frecuentes en este grupo de edad. De forma similar, Meléndez en su estudio encontró un 56 por ciento de pacientes cirróticos con diabetes mellitus concomitanteⁱⁱⁱ. Es importante tener presente las comorbilidades de los pacientes cirróticos, ya que las mismas agregan morbilidad independiente de la cirrosis a estos pacientes, aparte de que en ocasiones pueden enmascarar los cuadros de cirrosis descompensada, como es el caso de la insuficiencia cardíaca, que puede enmascarar cuadros de ascitis y edema por cirrosis, y la nefropatía diabética, a la cual puede sobreañadirse el síndrome hepatorenal.

En relación a las causas de descompensación de la cirrosis, se observó que la encefalopatía hepática fue principalmente desencadenada por constipación (33.3%), seguido de deshidratación. Es bien conocido que ambas condiciones pueden desencadenar la encefalopatía.

En cuanto a las causas de sangrado gastrointestinal de origen varicial, se observó que el abandono del tratamiento para las varices esofágicas fue la principal (60%), seguido de ingesta de grandes cantidades de alcohol. Existe un alto riesgo de sangrado por várices cuando se abandona el tratamiento profiláctico para este, ya que las cifras del gradiente de presión venoso hepático (GPVH) puede llegar a ser ≥ 20 mmHg.

En relación a las causas de ascitis, se evidenció que el abandono del tratamiento para la ascitis fue la principal (50%), seguido de la falta inicial de tratamiento para la misma.

En relación al síndrome hepatorenal, se observó que en los dos casos (100%) los pacientes no llevaban tratamiento para el mismo.

IX. CONCLUSIÓN

1. La prevalencia de cirrosis hepática descompensada en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas es de 18.2%.
2. Hubo un total de 36 (38.7%) femeninas y 57 (61.2%) masculinos. La edad promedio total fue de 47.3 años.
3. La causa más frecuente de cirrosis hepática fue la infección crónica por virus de la hepatitis C (64.7%).
4. El tipo de descompensación de cirrosis hepática más frecuente fue la encefalopatía hepática (52.9%).
5. Las enfermedades más frecuentes concomitantes con la cirrosis fueron la hipertensión arterial y la diabetes mellitus, con 9 casos cada una.
6. La constipación fue la causa más frecuente de encefalopatía hepática. El abandono del tratamiento para las varices esofágicas fue la causa más frecuente de sangrado de origen varicial. El abandono del tratamiento para la ascitis fue la causa más frecuente de la misma, y la falta de tratamiento fue la única causa encontrada para el síndrome hepatorenal.

X. RECOMENDACIÓN

Recomendamos que todas las personas tengan acceso a las vacunas contra el virus de la hepatitis B, para lo cual se necesitan más campañas y más puestos de vacunación.

Igualmente es importante que se realicen más campañas preventivas contra la hepatitis C y el abuso del alcohol, ya que la ingesta crónica y desmedida de este también es una causa de cirrosis hepática.

Es necesario que a los pacientes diagnosticados con infección crónica por virus de la hepatitis B y C se les brinde la oportunidad de iniciar y completar el tratamiento antiviral para la misma, para de esta forma evitar la progresión de la infección a la cirrosis hepática.

De igual manera, recomendamos dar un seguimiento cercano a las personas que ya son alcohólicas para prevenir la aparición de cirrosis, y sobre todo, que se creen más programas para ayudar a abandonar el alcohol.

Sugerimos que se le debe dar una mejor explicación a los pacientes de su condición de cirróticos, y de lo importante que es hacer cambios en su estilo de vida para evitar la progresión de la misma y las descompensaciones.

Es necesario que a los pacientes se les explique la importancia vital del tratamiento instaurado para la cirrosis, ya que de esta forma podrían evitarse muchas de las complicaciones derivadas del abandono del tratamiento.

XI. REFERENCIAS

ⁱFajardo M, Arce M, Medina Y, Esteva L, Osorio M. Comportamiento de la cirrosis hepática en el hospital Arnaldo Milián Castro de julio de 2007 a marzo de 2009. *Revista Electrónica de las Ciencias Médicas en Cienfuegos. Medisur* 2010; 8(4). Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/1154/159>

ⁱⁱGarcía L, González F y Moreno R. Cirrosis hepática. *Medicine* 2012;11(11):625-33. Disponible en: <http://www.elsevierinstituciones.com/ficheros/pdf/62/62v11n11a90135129pdf001.pdf>

ⁱⁱⁱMeléndez CA, Meléndez JJ. Principales causas y factores asociados a cirrosis hepática en los pacientes del Hospital General de Zona 2 de Chiapas, México. *Medwave* 2012 Ago;12(7):e5454. Disponible en: <http://www.mednet.cl/link.cgi/Medwave/Estudios/Investigacion/5454>

^{iv}Abarca J, Peñaherrera V, Garcés C, Córdova A, Carrillo L y Sáenz R. Etiología, sobrevida, complicaciones y mortalidad en cirrosis hepática en el Ecuador. Evaluación retrospectiva de 15 años (1989-2003). *Gastr Latinoam* 2006;17 (1):29-34. Disponible en: <http://www.docstoc.com/docs/25917168/Etiolog%C3%ADa-sobrevida-complicaciones-y-mortalidad-en-cirrosis>

^vSchuppan D, Afdhal N. Liver Cirrhosis. *Lancet* 2008; 371(9615): 838–851.

^{vi}Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodes J. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*. 2nd Edition. Oxford University Press; 1999.

^{vii}Sherlock S, Dooley J, editors. *Diseases of the Liver and Biliary System*. 11th Edition. Blackwell Science; Oxford, UK; Malden, MA: 2002.

^{viii}Schiff, ER.; Sorrell, MF.; Maddrey, EC., editors. Schiff's Diseases of the Liver. 9th Edition. Lippincott, Williams & Wilkins; Philadelphia: 2003.

^{ix}Schaffner H, Popper H. Capillarization of the sinusoids. *Gastroenterology* 1963;44:339–42.

^xDesmet VJ, Roskams T. Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth. *J Hepatol* 2004;40:860–7. [PubMed: 15094237].

^{xi}Wanless IR, Nakashima E, Sherman M. Regression of human cirrhosis. Morphologic features and the genesis of incomplete septal cirrhosis. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1599–607. [PubMed: 11079009].

^{xii}National Center for Health Statistics. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; Hyattsville, MD: 2005. Series 13

^{xiii}Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997;349:825–32. [PubMed: 9121257]

^{xiv}Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol* 2006;40 (3 Suppl 1):S5–10. [PubMed: 16540768]

^{xv}Perrillo R: Hepatitis B and D; Chapter 78, pages 1647-1669 In: Sleisenger and Fordtran's, Gastrointestinal and Liver Disease, Pathophysiology/ Diagnosis/ Management, 9th Edition, Volume 2, W.B. Saunders company 2010.

-
- ^{xvi}O'Leary J, Davis G. Hepatitis C. Chapter 79, pages 1313-1322 In: Sleisenger and Fordtran's, *Gastrointestinal and Liver Disease, Pathophysiology/ Diagnosis/ Management*, 9th Edition, Volume 2, W.B. Saunders company 2010.
- ^{xvii}Regev A, Berho M, Jeffers LJ, *et al.* Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2614–18. [PubMed: 12385448].
- ^{xviii}Maruyama H, Yokosuka O. Pathophysiology of Portal Hypertension and Esophageal Varices. *International Journal of Hepatology* 2012. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/ijhep/2012/895787/>
- ^{xix}Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, *et al.* The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; 38:258–66.
- ^{xx}Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, *et al.* Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996; 23:164–76.
- ^{xxi}Kashani A, Landaverde C, Medici V y Rossaro L. Fluid retention in cirrhosis: pathophysiology and management. *Q J Med* 2008; 101:71–85.
- ^{xxii}Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, *et al.* Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341:403–9.
- ^{xxiii}Blei A, Cordoba J, y el Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Hepatic Encephalopathy. *The American Journal of Gastroenterology* 2001; 96 (7).

^{xxiv}Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S35–50. [PubMed: 15508101].

^{xxv}Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421–30. [PubMed: 11592607].

^{xxvi}Sherman M, Klein A. AASLD single-topic research conference on hepatocellular carcinoma: Conference proceedings. *Hepatology* 2004;40:1465–73. [PubMed: 15565604].

^{xxvii}Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology* 1987;7:660–64. [PubMed:3610046]

^{xxviii}Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91–96. [PubMed: 12512033]

^{xxix}Wiesner RH. Evidence-based evolution of the MELD/PELD liver allocation policy. *Liver Transpl* 2005;11:261–63. [PubMed: 15719393]

^{xxx}Rodríguez H, Jacobo J, Castañón M, Arámbula M, Martínez G. Supervivencia de pacientes con cirrosis hepática en el Hospital General Regional del IMSS, Durango. *Gaceta Médica de México Julio-Agosto* 2002;138:325-330. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2002/gm024d.pdf>

^{xxxi}Meléndez C, Meléndez J. Main causes and factors associated with liver cirrhosis in patients in the General Hospital of Zone 2 of Chiapas, Mexico. *Medwave* 2012 Ago;12(7):e5454 doi: 10.5867/medwave.2012.07.5454.

XII. ANEXOS

XII.1. Cronograma

Variables	Tempo: 2013
Selección del tema	Enero
Búsqueda de referencias	2013 Enero-Mayo
Elaboración del anteproyecto	Abril-Junio
Sometimiento y aprobación	Junio
Ejecución de las encuestas	Junio
Tabulación y análisis de la información	2013 Septiembre
Redacción del informe	Octubre
Revisión del informe	Octubre
Encuadernación	2014 Mayo
Presentación	Mayo

XII.3. Costos y recursos

X.3.1. Humanos			
<ul style="list-style-type: none"> • 1 sustentante • 2 asesores (metodológico y clínico) • Personas que participaron en el estudio 			
X.3.2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11) Computador Hardware: Pentium III 700 Mhz; 128 MB RAM; 20 GB H.D.;CD-ROM 52x Impresora HP 932c Software: Microsoft Windows XP Microsoft Office XP MSN internet service Presentación: Sony SVGA VPL-SC2 Digital data projector Cartuchos HP 45 A y 78 D	1 resma	240.00	240.00
X.3.3. Información			
(ver listado de referencias)			
X.3.4. Económicos			
Papelería (copias)	474 copias	1.00	474.00
Encuadernación	4 informes	30.00	124.00
Alimentación			500.00
Transporte			3,000.00
Inscripción al curso			6,000.00
Inscripción de la tesis			15,000.00
Imprevistos			5,000.00
Total \$30,338.00			

Evaluación

Sustentante

Dra. Eida Rosina García M.
Dra. Eida Rosina García Mañón

Asesores

Dr. Luis Ml. Pérez Méndez

Dra. Claridania Rodríguez Berroa

Jurado

RA. Maribel Mercedes V.

(Signature)

Autoridades


Dr. José Luis Luna Contreras
Director Residencias Médicas y
Postgrado Fuerzas Armadas


Dr. Ricardo Gutiérrez Sánchez
Jefe de Enseñanza Hospital
Central de las Fuerzas Armadas


Dr. José Gregorio Feliz
Coordinador Residencia de Gastroenterología
Hospital Central de las Fuerzas Armadas


Dr. José Javier Asilis Zaiter
Decano
Universidad Nacional
Pedro Henríquez Ureña

Fecha: 03/07/14
Calificación: 97 puntos.