

**CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA Y CLÍNICA DE LA CIRROSIS  
HEPÁTICA EN UN CENTRO REGIONAL DEL CARIBE COLOMBIANO: CLÍNICA  
GENERAL DEL NORTE. ENERO 2012 A MARZO 2017.**

**Dr. EDGARDO JOSE ESCORCIA CHARRIS**

**Dr. WILSON RAFAEL MARRUGO BALCEIRO**

**Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de  
especialista en Medicina Interna**

**Asesor científico**

**Dr. ROLANDO ORTEGA**

**MD. Internista - Gastroenterólogo - Hepatólogo**

**Asesor Metodológico**

**JESUS E IGLESIAS ACOSTA**

**MD MSc. Fisiología**

**UNIVERSIDAD LIBRE SECCIONAL BARRANQUILLA**

**POSTGRADO EN MEDICINA INTERNA**

**BARRANQUILLA**

**2017**

## TABLA DE CONTENIDO

	Págs.
RESUMEN	7
1. INTRODUCCION	8
1.1 OBJETIVOS	13
1.1.1 Objetivo General	13
1.1.2 Objetivos Específicos	13
2. MARCO TEORICO	14
2.1 CIRROSIS HEPATICA	14
3. MATERIALES Y METODOS	44
3.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN	44
3.2 POBLACION Y MUESTRA	44
3.3 CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION	44
3.4 PROCEDIMIENTOS GENERALES DE LA INVESTIGACION	45
3.5 TECNICAS DE RECOLECCION DE LA INFORMACION	45
3.6 ASPECTOS ETICOS Y LEGALES	45
4. RESULTADOS	46
5. DISCUSION	58
6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	61
BIBLIOGRAFIA	62
ANEXOS	71

## LISTA DE TABLAS

	<b>Pág.</b>
Tabla 1. Distribución de acuerdo al sexo.	46
Tabla 2. Distribución de acuerdo a la edad.	47
Tabla 3. Distribución de acuerdo a departamento de procedencia.	48
Tabla 4. Distribución de acuerdo a régimen de salud.	49
Tabla 5. Distribución de acuerdo a motivo de consulta.	50
Tabla 6. Distribución de acuerdo a etiología.	51
Tabla 7. Distribución de acuerdo a hepatocarcinoma al diagnóstico.	52
Tabla 8. Distribución de acuerdo a clasificación Child-Pugh.	53
Tabla 9. Distribución de acuerdo a escala MELD (model for end-stage liver disease).	54
Tabla 10. Distribución de acuerdo a estadio de la enfermedad.	55
Tabla 11. Distribución de acuerdo a varices esofágicas.	56
Tabla 12. Distribución de acuerdo a remisión a trasplante.	57

## LISTA DE FIGURAS

	<b>Pág.</b>
Figura 1. Distribución de acuerdo al sexo.	46
Figura 2. Distribución de acuerdo a la edad.	47
Figura 3. Distribución de acuerdo a departamento de procedencia.	48
Figura 4. Distribución de acuerdo a régimen de salud.	49
Figura 5. Distribución de acuerdo a motivo de consulta.	50
Figura 6. Distribución de acuerdo a etiología.	51
Figura 7. Distribución de acuerdo a hepatocarcinoma al diagnóstico.	52
Figura 8. Distribución de acuerdo a clasificación Child-Pugh.	53
Figura 9. Distribución de acuerdo a escala MELD (model for end-stage liver disease).	54
Figura 10. Distribución de acuerdo a estadio de la enfermedad.	55
Figura 11. Distribución de acuerdo a varices esofágicas.	56
Figura 12. Distribución de acuerdo a remisión a trasplante.	57

## **RESUMEN**

La cirrosis hepática es una de las enfermedades con mayor prevalencia y mortalidad en la población mundial; cuyas etiologías más importantes son de tipo alcohólica, virus de la hepatitis B y C, y esteatosis hepática no alcohólica; la caracterización epidemiológica y clínica, es fundamental para conocer la casuística actual del problema.

Se presenta un estudio descriptivo trasversal retrospectivo, con el objetivo de caracterizar epidemiológicamente y clínicamente a los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática en un centro regional del Caribe Colombiano, que reciben atención en la Unidad de Gastroenterología y hepatología de la Clínica General del Norte, durante el periodo enero de 2012 a marzo de 2017.

Se concluye que la etiología por virus de hepatitis C es la de mayor prevalencia en el medio local, le siguen en frecuencia el hígado graso no alcohólico, la hepatitis autoinmune, la cirrosis biliar primaria, el alcohol, viral hepatitis B y otras etiologías

## 1. INTRODUCCION

La cirrosis es una enfermedad crónica difusa e irreversible del hígado, caracterizada por la presencia de fibrosis y por la formación de nódulos de regeneración, que conducen a una alteración de la arquitectura vascular, así como de la funcionalidad hepática. La cirrosis hepática es el estadio final de muchas enfermedades crónicas que afectan el hígado y sus principales complicaciones están relacionadas con la insuficiencia hepática, la hipertensión portal y el carcinoma hepatocelular. La cirrosis hepática es un problema de salud pública, tanto a nivel mundial como en Colombia, siendo una fuente importante de morbilidad y mortalidad, siendo la primera causa de demanda efectiva de hospitalización y una de las principales de consulta externa registradas en los Servicios de Gastroenterología de diferentes hospitales (1,2,3), adicionalmente representa en algunos países la principal indicación para el trasplante hepático (3-6), esto aunado a los costos tan altos que representan para los sistemas de salud los pacientes que cursan con esta enfermedad (1,3,7,8,9). La cirrosis es considerada la enfermedad hepática de mayor prevalencia en el mundo y ocupa el puesto quinto entre las principales causas de muerte, con un incremento de su mortalidad en un 45,6% desde 1990 al 2014 (5). Para el año 2010 fallecieron mundialmente 1.030.800 personas, muchas de estas defunciones están asociadas a complicaciones propias de la enfermedad en estadios avanzados, lo cual puede incrementar su mortalidad al año hasta un 80%, siendo considerada hoy la enfermedad responsable de la mayor indicación de trasplantes hepáticos por año (10).

La prevalencia es difícil de establecer debido a su estadio asintomático considerándose esta etapa más alta de lo normalmente reportado. Un estudio Francés de un programa de cribado estimó la prevalencia de la enfermedad en 0,3%, en tanto que la incidencia anual fue estimada en 15,3 a 132,6 por 100.000

personas al año en estudios de Reino Unido y Suecia (3,7). No se cuentan con datos suficientemente claros en cuanto a prevalencia e incidencia en Colombia, e inclusive en cuanto a carga de la enfermedad existe discordancia.

Entre las causas más asociadas con el desarrollo de la enfermedad se destacan el alcohol, la infección crónica por virus de la hepatitis B, infección por virus de la hepatitis C y la esteatohepatitis no alcohólica (NASH); se estima que el hígado graso no alcohólico como causante de esteatohepatitis superara al virus de la hepatitis C en indicación de causa más común de trasplante hepático (3). El riesgo de muerte cuando se realiza el diagnóstico en su estado compensado es de 4,7 veces con respecto a la población general y 9,7 veces para el paciente descompensado (11). La expectativa de vida en el paciente cirrótico compensado es de 10-13 años, disminuyendo esta cifra a 2 años si este se encuentra descompensado (8).

Chalasanani et al. (9) describe que la incidencia de cirrosis hepática esta en aumento, asociándose a mal pronóstico, la cual se puede comparar con algunas neoplasias malignas; la cirrosis es una de las primeras causas de demanda de hospitalización en los servicios de gastroenterología de las instituciones de salud, implicando esto un costo económico elevado para el sistema sanitario debido al impacto de morbi-mortalidad.

En México el estudio de Campollo et al. reporto en un total de 157 pacientes se observó mayor frecuencia en el hombre con el 69,2%; la edad media fue de  $44 \pm 11$  años, la principal causa de la cirrosis en ambos sexos fue el alcoholismo (95% de los hombres y 38% de las mujeres), seguida por virus en 16,7% de las mujeres; los motivos más frecuentes de consulta u hospitalización fueron la hemorragia de tubo digestivo en ambos sexos, ascitis (19% de las mujeres y 11% de los hombres) y encefalopatía hepática (13% de las mujeres y 16% de los hombres) (12).

Samada et al. (1) entre 2004 y 2006 en La Habana reportó que el sexo masculino alcanzó el 64%, con edad media de 48 años; etimológicamente la hepatitis crónica por virus C fue la mayor con un 24,5%, seguida del alcoholismo con el 15,8%; el 33% se encontraban en estadio A, 31 % en estadio B y 36% en estadio C. En Chile Alonso et al. reportó que entre 1990 y 2007 se registraron 44.894 defunciones por cirrosis hepática (3,1% de las muertes totales en el período); de éstas, 24.126 (53,74%) correspondieron a cirrosis hepática no alcohólica; respecto al sexo, en la cirrosis hepática alcohólica, los hombres representaron el 83,14% de las muertes, mientras que para cirrosis hepática no alcohólica el porcentaje fue menor, alcanzando 64,80%; en relación a la edad al momento de la defunción, las muertes por causa alcohólica ocurrieron a una edad promedio de 57,68 años (D.E.=11,95), inferior a la que se observó por cirrosis hepática de causa no alcohólica, cuyo promedio fue 62,3 años (D.E.=12,53); la tasa de mortalidad por cirrosis hepática para el período fue 16,60 muertes por 100.000 habitantes, 7,68 para la alcohólica y 8,92 para la no alcohólica (2).

Lebroc D, et al. (4) estudiaron a 48 pacientes con este diagnóstico encontrando que la edad predominante fue entre los 52 y 67 años, se presentó con más frecuencia en el sexo masculino, las principales manifestaciones clínicas fueron ictericia y edema de miembros inferiores, las complicaciones que se presentaron con mayor frecuencia fueron ascitis y hemorragia digestiva alta, en relación a la etiología se presentaron con mayor frecuencia por virus C y alcoholismo; en relación al pronóstico según la escala Child-Pugh el mayor estadiaje fue para el grupo B; los signos de hipertensión portal que más se observaron fue líquido ascítico y várices esofágicas o esófago gástricas. Los pacientes con Child-Pugh A, han mantenido un mayor tiempo de sobrevivida.

Bustios et al. en Perú en un estudio observacional transversal en un periodo de 3 años, reportó que el 45,1% correspondió al sexo femenino, la edad promedio fue 63,4 años con rango entre los 26 a 93 años; la etiología alcohólica fue la mas

frecuente con el 28%, hepatitis B crónica 15,2% y hepatitis C crónica 11,8%; de acuerdo al estadio, el B de Child-Pugh se observó en el 42,3%, mientras que el estadio C el 42,5; principal motivo de hospitalización fue el sangrado digestivo por hipertensión portal, seguido por ascitis y encefalopatía (13).

En un estudio prospectivo de 131 paciente, realizado en el Hospital Pablo Tobon Uribe en Medellín (Colombia), la distribución de frecuencias mostró que el sexo masculino alcanzó la mayor frecuencia con el 65.5%, con edad media de 58.1 años con rango de 17 a 82 años, donde la etiología alcohólica alcanzó el 38%, siendo el principal factor de riesgo para cirrosis, seguido de etiología viral en un 18%, autoinmunidad en 9.9% e hígado graso no alcohólico en 7.6%; la mayoría de los pacientes se puntuaron con CHILD B y C en más del 75% (14); Giraldo et al. (15) en un estudio descriptivo, caracterizaron epidemiológicamente a una población con cirrosis en el departamento de Risaralda entre el 2009 a 2012; incluyeron un total de 100 pacientes donde por sexos la distribución fue idéntica con el 50%; con edad media de 62 años y rango de 16 a 91 años; el 60% pertenecían al régimen contributivo; el alcohol fue el principal factor etiológico con el 35%; el hepatocarcinoma se presentó en el 6%, asociándose en el 66% al consumo de alcohol, sin demostrarse asociación con infección de virus de hepatitis B y C; la causa autoinmune se observó en alza, siendo la segunda causa, seguida de la etiología viral. Posteriormente Prieto et al, en Bogotá en un estudio descriptivo de corte transversal en 419 pacientes con diagnóstico de cirrosis, no evidenció diferencias significativas en cuanto al sexo, edad media de  $63,3 \pm 12,2$  años, el hígado duro fue el principal hallazgo tanto en hombres como mujeres con el 44,3%; según la clasificación Child-Pugh el 59,1% CHILD-A, CHILD-B 32,4%, 8,3% CHILD-C; de acuerdo a la etiología, la esteatohepatitis no alcohólica fue la principal con el 25,5%, seguida del alcohol 14,8%; en el 40,3% se documentó cuadro clínico de descompensación causada principalmente por ascitis (16).

A pesar que esta patología es considerada un problema de salud pública que requiere acciones claras para prevenirla, no se dispone de la suficiente información acerca de sus características epidemiológicas y clínicas y la poca información existente, presenta datos contradictorios, en especial a los que se refiere a la etiología (14-16); de igual manera estos datos provienen de estudios realizados en el interior del país y se desconocen estudios que involucren población de la costa Atlántica, lo que lleva a los clínicos locales a basarse en datos epidemiológicos, clínicos y de factores asociados en población con costumbres culturales diferentes. Esta situación limita las posibilidades de intervención de las pautas preventivas y asistenciales más adecuadas a la realidad local y del país, para la eliminación o el control de los principales factores causales de esta enfermedad.

La Organización Clínica General del Norte es centro de referencia en la región Caribe Colombiana y cuenta con personal especializado en hepatología, por lo que a diario se observan ingresos de pacientes con hepatopatías, donde la cirrosis hepática es altamente prevalente; así entonces dada la importancia de esta patología y contando con datos fiables, se considera que se justifica la realización de esta investigación, donde a partir de esta caracterización epidemiológica y clínica, pueden orientarse medidas de promoción y prevención e inclusive la revisión de protocolos de manejo de esta enfermedad; por lo que su contribución a la comunidad científica e institucional es de gran magnitud.

El grupo de investigación pretende con este estudio resolver el siguiente interrogante:

¿Cuáles son las características epidemiológicas y clínicas en pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática en un centro regional del Caribe Colombiano, que reciben atención en la Unidad de Gastroenterología y hepatología de la Clínica General del Norte, durante el periodo enero de 2012 a marzo de 2017?

## **1.1 OBJETIVOS**

### **1.1.1 Objetivo General.**

Caracterizar epidemiológicamente y clínicamente a los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática en un centro regional del Caribe Colombiano, que reciben atención en la Unidad de Gastroenterología y hepatología de la Clínica General del Norte, durante el periodo enero de 2012 a marzo de 2017.

### **1.1.2 Objetivos Específicos.**

- Describir la distribución de frecuencia de acuerdo al sexo, edad, régimen de salud y departamento de procedencia en la población en estudio.
- Establecer la distribución de frecuencia según motivo de consulta y etiología.
- Determinar la distribución de frecuencia de hepatocarcinoma al momento del diagnóstico.
- Registrar la distribución de frecuencia de acuerdo a clasificación de Child Pugh, escala MELD y estadio.
- Describir la distribución de frecuencia según varices esofágicas y remisión a trasplante.

## 2. MARCO TEORICO

### 2.1 CIRROSIS HEPATICA

**2.1.1 Historia.** Desde el punto de vista anatómico, el "hígado duro crujiente al corte, escirroso y con obstrucción hepática", había sido descrito por Erasistratus de Alejandría tres siglos A. C. Fue Laennee en 1819, quien hizo la relación anatomo-clínica del padecimiento e introdujo la palabra cirrosis derivada del griego kirros, por analogía entre los nódulos del hígado cirrótico y el color amarillo, para distinguir esta condición mórbida (17).

Puede atribuirse a Rokitansky el primer intento serio para explicar la patogenia de la cirrosis del hígado. El concepto del proceso inflamatorio del tejido conjuntivo hepático que evoluciona hacia el endurecimiento y retracción. Años después Ackerman y Kretz exponen una nueva hipótesis: la necrosis de la célula hepática. Al dejar un estroma libre por la necrosis progresiva del parénquima, el tejido conjuntivo de sostén se transforma en tejido de relleno. En 1872 W. Legg reconoció la necrosis de las células del hígado como el principal evento para la neoformación de la matriz extracelular como parte esencial de un proceso de reparación. De hecho, en 1954 W.S. Hartroft sugirió mecanismos pasivos para el desarrollo de la fibrosis hepática basados en el colapso reticular del parénquima necrótico, seguido por la condensación del estroma fibroso preexistente (18). La fibrosis se definió como la presencia de exceso de colágeno debido a la nueva formación de fibra. La fibrosis se enfatizó como un criterio esencial de la cirrosis complementada por la «conversión de la arquitectura hepática normal en nódulos estructuralmente anormales» (19).

Estudios experimentales en los últimos 20 años han proporcionado un conocimiento detallado sobre la estructura y composición de la matriz extracelular en tejidos hepáticos normales y fibróticos, del origen celular de los diversos

componentes de la matriz, de la citocina y de los factores de crecimiento, su estimulación y regulación de la fibrogénesis y de múltiples abordajes terapéuticos experimentales exitosos (20-22).

**2.1.2 Epidemiología.** Debido a que muchos pacientes con cirrosis son asintomáticos hasta que se produce la descompensación, la prevalencia y la incidencia reales de la cirrosis en la población son difíciles de valorar. La prevalencia de la hepatopatía crónica o de la cirrosis a nivel mundial se calcula que puede ser de 100 casos por cada 100.000 personas, aunque varía dentro de amplios márgenes en función del país o la región geográfica (23).

La cirrosis es una importante causa de morbilidad y mortalidad, tanto a nivel mundial como en EE. UU. Según la Organización Mundial de la Salud, unas 800.000 personas mueren anualmente de cirrosis. En EE. UU., la cirrosis es responsable de unas 32.000 muertes al año, con una tasa de mortalidad de 10,3 por cada 100.000 personas, lo que la convierte en la 12.<sup>a</sup> causa de muerte a nivel global. Es importante destacar a este respecto que, en EE. UU., la hepatopatía crónica y la cirrosis constituyen la sexta causa de muerte en personas de 25 a 44 años y la quinta entre las de 45 a 64 años (24). Dado que la enfermedad hepática crónica afecta a la población en sus años de vida más productivos, el cuadro tiene un efecto significativo en la economía, como consecuencia de las muertes prematuras, la enfermedad y la discapacidad que origina (24-26).

Datos en Colombia sobre prevalencia de la cirrosis son escasos y esto se explica por que sus estadios iniciales son generalmente asintomáticos; en el estudio realizado por Cortes et al (14). en Medellín evidencio mayor frecuencia en el sexo masculino con el 59%; sin embargo estudios posteriores en Risaralda (15) y Bogota (16) no mostraron diferencias en cuanto al sexo; en estos estudios la edad media se presenta entre los 56 a 63 años; de acuerdo a la etiología, el estudio de Cortes (14) y el de Giraldo (15) coinciden en que etiología alcohólica es

la más prevalente 38 y 35% respectivamente, sin embargo en estudio de Prieto et al. (16) reportó a la esteatohepatitis no alcohólica como la etiología más prevalente con un 25,5%, desplazando a la etiología alcohólica al segundo lugar con el 14,8%.; este mismo estudio reportó que de acuerdo a la Child-Pugh el 59,1% CHILD-A, 32,4% CHILD-B y 8,3% CHILD-C.

**2.1.3 Etiología.** La injuria hepática puede ser el resultado de patologías infecciosas, autoinmune, vascular, hereditario o factores tóxicos (27).

- **Virales:** La infección viral por hepatitis A usualmente no es fatal, autolimitada, caracterizada por un corto periodo de daño, seguido por una recuperación completa. Raramente llega a cursar con falla hepática aguda (27).

Similar a la hepatitis A, la hepatitis E es autolimitado, usualmente resultando en una resolución completa de la enfermedad. Este virus no contribuye a la cirrosis pero puede manifestarse como una causa letal de falla hepática aguda en pacientes embarazadas en su 3er trimestre (27).

Virus de hepatitis B puede llevar a enfermedad hepática crónica y cirrosis. El hepatocarcinoma es una complicación potencial en estos pacientes, incluso en ausencia de cirrosis. De los individuos expuestos al virus de hepatitis B, cerca de 5% padecerá la forma crónica de la enfermedad y alrededor de 20% de ese grupo de enfermos tendrá cirrosis. En Estados Unidos hay cerca de dos millones de portadores de hepatitis B, en tanto que en otras partes del mundo donde el virus de hepatitis B es endémico, como Asia, el sureste asiático y países subsaharianos, hasta 15% de la población puede estar infectada y haber adquirido la infección por transmisión vertical al momento de nacer. Por tanto, se considera que hay más de 300 a 400 millones de personas con hepatitis B en todo el mundo. Alrededor de 25% de estas personas a la larga desarrollará cirrosis (27).

De los pacientes expuestos al virus de la hepatitis C, alrededor de 80% llega a presentar hepatitis C crónica y de ellos, 20 a 30% padecerá cirrosis en un lapso de 20 a 30 años. Muchos de estos individuos también han consumido bebidas alcohólicas, de manera que se desconoce la verdadera incidencia de la cirrosis debida sólo a hepatitis C. La relación que existe entre cirrosis y cáncer hepático aumenta en pacientes con hepatitis C y consumo de alcohol (8). En Estados Unidos, se estima que cinco a seis millones de personas han estado expuestas al virus de la hepatitis C, de las cuales unos cuatro millones tienen viremia crónica. En todo el mundo, casi 170 millones de individuos tienen hepatitis C y en algunas zonas del mundo llega hasta 15% la población infectada (8).

- **Alcohol:** El alcohol es una importante causa de enfermedad hepática y cirrosis. Actualmente el consumo de alcohol social es un desafío, dado que la mayoría de los tomadores infra estiman u ocultan su consumo. Consumo de alcohol pesado puede resultar en cirrosis en 1 a 2 años o puede manifestarse muchos años después. La infección concomitante con hepatitis C acelera la cirrosis en pacientes alcohólicos (28).

El alcohol es la droga más utilizada en los estados unidos y más del 66% de los adultos lo consume al menos una vez al año. Alrededor de 30% ha tenido una ingestión alcohólica en el último mes y más de 7% de los adultos consume con regularidad más de dos bebidas por día. Por desgracia, más de 14 millones de adultos en Estados Unidos cumplen con los criterios diagnósticos de abuso o dependencia alcohólica; en el mismo país la hepatopatía crónica es la décima causa más común de defunción en los adultos y la cirrosis alcohólica contribuye con casi 40% de los decesos por cirrosis (29).

- **Hígado graso no alcohólico:** Hay una epidemia de obesidad tanto en los niños como en los adultos en la mayoría de países desarrollados; muchos de estos pacientes tienen hígado graso no alcohólico. El espectro incluye hígado

graso no alcohólico, el cual puede llevar a fibrosis y cirrosis hepática. La única terapia avalada para el tratamiento es la reducción del peso con corrección de los lípidos y las anormalidades de la glucosa. El crecimiento de número de pacientes con obesidad parece que es garantía para que aumente la prevalencia de la cirrosis a nivel mundial, sobre todo a más corta edad (30).

- **Causas autoinmunes:** Los pacientes que presentan patología autoinmune son otra de las causas que pueden llevar a enfermedad crónica hepática y finalmente a cirrosis. La cirrosis biliar primaria es una alteración que afecta a mujeres de mediana edad que se caracterizan por elevación de las enzimas hepáticas con patrón colestasico y anticuerpos antimitocondriales positivos. Los pacientes típicamente desarrollan progresivamente disfunción hepática, resultando en cirrosis y muerte si el trasplante no se realiza (31).

La colangitis esclerosante afecta típicamente a adultos jóvenes. Más del 80% presenta además enfermedad inflamatoria intestinal. No hay marcadores específicos, y el diagnóstico usualmente se realiza por la deformidad de los conductos biliares en la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica o en la colangiografía magnética (32).

La hepatitis autoinmune (HAI), tiene una etiología desconocida y causa progresivamente disfunción hepática. La presencia de anticuerpos antimusculo liso, anticuerpos antinucleares y aumento de las gammaglobulinas ayudan con el diagnóstico (33.)

- **Alteraciones genéticas:** Enfermedades genéticas como déficit de alfa-1-antitripsina, enfermedad de Wilson y hemocromatosis pueden estar asociadas a cirrosis hepática (34).

Pacientes jóvenes que presentes elevación de transaminasas y tengan evidencia de hemólisis, alteraciones psiquiátricas y hallazgos neurológicos deberían ser evaluados para excluir enfermedad de Wilson (34).

La hemocromatosis hereditaria puede resultar en disfunción hepática, cardíaca, pancreática y articulares. Estos individuos usualmente presentan altos niveles de ferritina y elevación de la saturación del hierro (35).

- **Causas raras:** Del 10 al 15% de los pacientes permanecen como criptogénicas dado que su etiología no es fácilmente identificada (35).

**2.1.4 Fisiopatología.** La inflamación hace parte de la respuesta inmune a la infección y el trauma, y en condiciones fisiológicas se ha diseñado para facilitar la curación de una lesión. La respuesta inflamatoria tradicional se caracteriza como una reacción compleja de un daño que implica la pérdida de integridad de la pared vascular, la activación de los leucocitos y liberación de citoquinas proinflamatorias tales como el factor de necrosis tumoral (TNF)  $-\alpha$ , interleucina (IL) -6, y IL-1 $\beta$ . Para evitar la activación innecesaria del sistema inmunológico, el hígado tiene una respuesta inmune local seguido por la inducción de la tolerancia periférica hacia el antígeno. Cuando los agentes estresantes, tales como patógenos o agresiones ambientales desafían el hígado durante períodos prolongados y su eliminación no es posible, entonces la inflamación sigue (36).

La fibrosis hepática y consecuentemente la cirrosis sigue a un estado de inflamación crónica. La supresión sostenida de la actividad inflamatoria y la eliminación del agente etiológico puede detener e incluso revertir el proceso fibrótico. Por lo tanto la inflamación hepática es un conductor de la fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular (37).

La cirrosis hepática es la vía patológica final común de daño hepático procedente de una amplia variedad de enfermedades crónicas del hígado. La etiología de la cirrosis varía geográficamente, desde el alcoholismo, infección crónica por virus hepatitis C, hígado graso no alcohólico, hepatitis B crónica, enfermedades hereditarias como la hemocromatosis, enfermedad de Wilson, hepatitis autoinmune, etc. Aunque las causas de la cirrosis hepática son multifactoriales, hay algunas características patológicas que son comunes a todos los casos de cirrosis hepática, incluyendo la degeneración y necrosis de los hepatocitos, y la sustitución de parénquima hepático por los tejidos fibróticos y nódulos de regeneración, y la pérdida de la función hepática. La fibrosis como un precursor de la cirrosis es un proceso patológico fundamental en la evolución de todas las enfermedades crónicas del hígado a la cirrosis (38).

El hígado está formado por células del parénquima y otras células comúnmente conocidas como células no parenquimatosas. Las paredes de los sinusoides hepáticos están revestidos por tres diferentes células no parenquimatosas: células endoteliales sinusoidales hepáticas, células de Kupffer, y las células estrelladas hepáticas. Tanto el parénquima hepático y células no parenquimatosas están implicados en la iniciación y progresión de la fibrosis hepática y la cirrosis.

Durante la lesión hepática crónica, hay un aumento del colágeno formador de fibrillas y acumulación de otras proteínas de la matriz, incluyendo elastina, ácido hialurónico, proteoglicanos y la fibronectina. Este cambio en la arquitectura de las células endoteliales también deteriora el transporte de solutos de la sinusoide a los hepatocitos, lo que contribuye a la disfunción de los hepatocitos (39). En respuesta a la lesión, las células endoteliales sinusoidales contribuyen a la activación de la célula estrellada, debido a su capacidad para producir la fibronectina, el TGF- $\beta$ 1 y factor de crecimiento plaquetario (40).

Las células estrelladas residen en el espacio de Disse en el hígado normal y su función principal es el almacenamiento de la vitamina A y otros retinoides. Después de múltiples insultos perjudiciales o la exposición a citoquinas inflamatorias tales como el factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento transformante (TGF)  $\beta$ , factor de necrosis tumoral (TNF)  $\alpha$ , y la interleucina (IL) -1, la célula estrellada pasa de reposo a un estado activado, siendo un acontecimiento fundamental en la iniciación y progresión de la fibrosis hepática y un importante contribuyente a la deposición de colágeno. (41,42). Una batería de quimiocinas se expresan por las células hepáticas estrelladas activadas, incluyendo ligando de quimioquinas CC (CCL) 2, CCL5, ligando de quimioquinas CXC (CXCL) 2, CCL21, ligando CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL12, y CX3C de quimioquinas (CX3CL) 3, que reclutan neutrófilos, macrófagos / monocitos, células asesinas naturales (NK) / células NKT, células dendríticas, y las células T, estableciendo así su papel en la infiltración de células inmunes (43). Las células de Kupffer son macrófagos especializados ubicados en las paredes de revestimiento de los sinusoides del hígado que forman parte del sistema reticuloendotelial. Las células de Kupffer se pueden activar por muchos factores perjudiciales tales como la infección viral, alcohol, dieta alta en grasas, y depósito de hierro. Estas células activadas destruyen los hepatocitos mediante la producción de mediadores solubles perjudiciales y servir como células presentadoras de antígenos durante la infección viral (44).

Los macrófagos activados no sólo pueden liberar quimiocinas que estimulan a la célula estrellada quiescente, sino que también pueden liberar especies reactivas de oxígeno, óxido nítrico, y las proteínas quimiotácticas que promueven la lesión de los hepatocitos y mejorar las respuestas inflamatorias. El estrés oxidativo resultante en los hepatocitos puede dañar el ADN, inducir la apoptosis, promover la expresión de genes proinflamatorios, fibrogénesis, y posiblemente provocar la transformación maligna (44).

La consecuencia neta de estos diversos mecanismos celulares y moleculares interactivos es extender la lesión del tejido y mejorar la acumulación de la matriz extracelular. La acumulación de los colágenos I y IV, de procolágeno III, y la elastina ocurre tempranamente en la lesión hepática, y metaloproteinasas de la matriz que se dirigen a los diferentes tipos de colágeno se activan para degradar las deposiciones y mantener la estabilidad de la matriz (45).

Cuerpos apoptóticos derivados de los hepatocitos dañados pueden promover la secreción de diversas citoquinas proinflamatorias y fibrogénicas de los macrófagos. Las señales que liberan los hepatocitos moribundos se denominan patrones moleculares asociados a daños. La deposición de la matriz extracelular es un paso clave en el desarrollo de la fibrosis hepática, y las células hepáticas estrelladas son el tipo de célula principal responsable de este proceso. Los macrófagos están implicados críticamente en tanto la inducción y la resolución de la fibrosis. Estas células expresan citoquinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , que perpetúan la lesión hepatocelular y promueven la supervivencia de miofibroblastos derivados de célula estrellada y el desarrollo de la fibrogénesis hepática a través de la activación de NF-kB. Además, los macrófagos producen quimiocinas, incluyendo CCL8 (también conocido como MCP2) y CCL7 (también conocido como MCP3), que reclutan miofibroblastos, y CCL2, CCL3, y CCL5, que facilitan el reclutamiento de leucocitos al sitio de la inflamación, lo que perpetúa la respuesta fibrótica (8). Estas células estimulan la proliferación y formación del colágeno por dietas alta en grasas y etanol. El alcohol puede inducir el nivel circulante de lipopolisacárido bacteriano Gram-negativo (LPS), que es un fuerte activador de la célula de Kupffer. En la hemocromatosis, la sobrecarga de hierro podría inducir la expresión de la molécula de adhesión intercelular (ICAM) -1 en los hepatocitos, facilitando por lo tanto la activación de la célula estrellada y la deposición de colágeno en los tejidos hepáticos (46,47).

Los hepatocitos son la diana de los agentes hepatotóxicos, estos al momento de dañarse liberan especies reactivas de oxígeno y mediadores fibrogénicos, inducen la activación de la célula estrellada y las acciones fibrogénicas de miofibroblastos. La apoptosis de los hepatocitos es una característica común en la lesión hepática. Este proceso está mediado en parte por el ligando Fas y también puede implicar TNF-relacionados con el ligando inductor de apoptosis (TRAIL). Los datos recientes han demostrado que los cuerpos apoptóticos de hepatocitos se traducen en una respuesta profibrogénica y activa las células de Kupffer. Una respuesta profibrogénica similar se observa después de la interrupción de Bcl-xl (un mediador anti-apoptótico) que conduce a la apoptosis de los hepatocitos. La activación de las células estrelladas por cuerpos apoptóticos derivados de hepatocitos está mediada en parte por la interacción de ADN de hepatocitos con Toll-like receptor 9 (TLR9) expresado en la célula estrellada. (48,49) La esteatohepatitis potencia la apoptosis de hepatocitos mediada por el ligando Fas, que se correlaciona con la activación del factor nuclear kappa beta y la gravedad de la enfermedad. Tanto la infección por virus de hepatitis C y el consumo de etanol inducen la apoptosis de los hepatocitos en modelos animales y seres humanos, y la inducción pueden estar relacionadas con la regulación negativa Bcl-2. La infección crónica por el virus de hepatitis C puede inducir la detención G1 de hepatocitos y deteriorar la función hepatocelular y limitar la regeneración hepática (50,51).

Las células natural killer desempeñan papeles importantes en la respuesta antiviral, antimicrobiana, y la defensa antitumoral en la lesión hepática, fibrosis y el cáncer; estas células llegan temprano en el sitio de la inflamación y realizan la lisis de células diana (por ejemplo, células tumorales, hepatocitos infectados por el virus) mediante la liberación de gránulos citotóxicos que contienen perforina y granzimas. Pueden acelerar la lesión hepática mediante la producción de citoquinas proinflamatorias y matando a los hepatocitos (51).

Las células natural killer constituyen sólo aproximadamente el 0,1% de todas las células T periféricas, pero aproximadamente 30% a 40% de los linfocitos en el hígado de ratón y 10% a 25% de los linfocitos en el hígado humano, estas son reclutadas al hígado a través CXCR6, que juega un papel en la migración inducida por la fibrosis hepática. Estas células tienen diversos papeles en la fibrogénesis hepática. Ellos pueden inhibir la fibrosis hepática matando las células estrelladas activadas y la producción de IFN- $\gamma$  o pueden mejorar la fibrogénesis hepática mediante la producción de citocinas profibróticas (por ejemplo, IL-4, IL-13 y osteopontina) (52).

Los diferentes subtipos de linfocitos ejercen funciones específicas en la activación de células estrelladas y la fibrosis hepática. En general, Th2 promueven la fibrosis, mientras que Th1 pueden ser antifibrótico. IFN- $\alpha$ , un componente de la Th1 tiene actividades antifibróticas potentes y los Th2 promover directamente fibrosis mediante la estimulación de los fibroblastos para sintetizar colágeno con IL-4 e IL-13. Las funciones de los Th17 bien promueven la fibrosis hepática mediante la producción de IL-17 o mejorar la fibrosis mediante la producción de IL-22. IL-17 promueve directamente la activación de la célula estrellada con aumento de la expresión de colágeno de tipo I y activa las células inmunes, tales como células de Kupffer para producir citocinas profibróticas (por ejemplo, IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$ , y TGF- $\beta$ ), lo que agrava fibrogénesis. IL-22 juega un papel importante en la reparación tisular y la inducción de la senescencia de célula estrellada activada, atenuando de ese modo la fibrosis hepática (53,54).

Los niveles plasmáticos de endotoxinas y portal (también conocida como lipopolisacárido [LPS], componente de la pared celular bacteriana Gram negativa) son elevados en pacientes cirróticos. Desde permeabilidad intestinal, sobrecrecimiento bacteriano, disbiosis se observan en pacientes con cirrosis hepática, es concebible que transloca productos microbianos y Toll Like Receptor 4 (TLR4), un sensor endógeno para LPS, puede contribuir a la progresión de la

enfermedad hepática (55). De hecho, los ratones deficientes en TLR4, CD14, y proteína de unión del LPS son resistentes al modelo de ratón de la enfermedad hepática alcohólica. De manera similar, los ratones con la esterilización intestino y mutación del TLR4 no desarrollan fibrosis hepática (56). En contraste con TLR4 que funciona dentro del hígado, TLR2, un receptor para componentes bacterianos Gram-positivos, pueden mantener la función de la barrera intestinal para prevenir la translocación bacteriana en la fibrosis hepática. TLR2 muestran una reducción de la fibrosis hepática mediante la inhibición de la translocación de LPS en el hígado (57).

Estudios recientes demostraron la importancia de IL-17, IL-22 e IL-33 en la fibrosis hepática. IL-17 se produce principalmente a partir de células Th17 y esta aumentada en la hepatitis B y C, enfermedad hepática alcohólica y hepatitis autoinmune. IL-17 es profibrogénica que activa NF- $\kappa$ B y STAT3 en células de Kupffer y las células estrelladas. Los ratones deficientes en IL-17 son resistentes a la colestasis del hígado y fibrosis inducida por toxina (58).

IL-22 niveles en sangre son elevados en pacientes cirróticos, y su elevación se correlacionan con la severidad de la cirrosis hepática, y las complicaciones y la mortalidad. Aunque la IL-22 es procarcinogénicos, IL-22 es protector contra la enfermedad hepática alcohólica, hepatitis mediada por células T, y la lesión hepática inducida por paracetamol (59).

El factor de crecimiento transformante- $\beta$  juega un papel central en enfermedades fibróticas incluyendo fibrosis hepática. Las células de Kupffer son las principales productoras de TGF- $\beta$ . La señalización de TGF- $\beta$  media la muerte de los hepatocitos en los hepatocitos cargados de lípidos, que secundariamente activa las células estrelladas para promover la fibrosis hepática. La señalización de TGF- $\beta$  induce también factor de crecimiento de tejido conjuntivo en los hepatocitos, y estimula la fibrosis hepática (60).

La fibrosis se creyó que era irreversible durante un largo tiempo. Sin embargo, muchos investigadores también predijeron reversibilidad de fibrosis debido a que puede retroceder cuando se eliminan las condiciones causales incluyendo alcohol, virus de la hepatitis, productos químicos, obstrucción biliar, y la obesidad (61,62).

A pesar de que el proceso inflamatorio está orientado a la reparación de tejidos, la curación, y la eliminación del agente agresor, sea infeccioso, toxico, etc, sus efectos terminan siendo graves y potencialmente perjudicial. La inflamación crónica puede existir como resultado del fracaso de los mecanismos de huésped para terminar una inflamación aguda, predominando las células mononucleares, tales como macrófagos, linfocitos y células plasmáticas; las cuales pueden dar lugar a más daño a los tejidos y desencadenar una respuesta reparo en la forma de la angiogénesis y fibrosis (45).

Este proceso inflamatorio y fibrotico conduce a cambios microvasculares hepáticos pronunciados, caracterizados por remodelado sinusoidal, formación de shunts intrahepáticos y disfunción endotelial hepática (63). La disfunción endotelial se caracteriza por la liberación insuficiente de vasodilatadores, el más importante es el óxido nítrico. La liberación de óxido nítrico es inhibida por la baja actividad de la óxido nítrico sintetasa endotelial, Con aumento concomitante de la producción de vasoconstrictores. El aumento de la resistencia hepática al flujo sanguíneo portal es el principal factor que aumenta la presión portal en la cirrosis. Es el resultado de la combinación de trastornos estructurales asociados con enfermedad hepática avanzada y de anomalías funcionales que conducen a disfunción endotelial y aumento del tono vascular hepático. La vasodilatación esplácnica contribuye a agravar el aumento de la presión portal. La vasodilatación esplácnica es una respuesta adaptativa a los cambios en la hemodinámicos intrahepática en la cirrosis; sus mecanismos son directamente opuestos a los del aumento del tono vascular hepático. En la cirrosis avanzada, la vasodilatación esplácnica es tan intensa como para determinar una circulación hiperdinámica esplácnica y

sistémica, que junto con la hipertensión portal tiene un papel importante en la patogénesis de la ascitis y el síndrome hepatorenal (64). La vasodilatación sistémica causa además alteración ventilación / perfusión pulmonar que conduce al síndrome hepatopulmonar y a la hipoxemia arterial. La hipertensión portopulmonar se caracteriza por una vasoconstricción pulmonar, que se cree es debido a una disfunción endotelial en la circulación pulmonar. La formación y el aumento del tamaño de las várices son impulsados por factores anatómicos, aumento de la presión portal y flujo sanguíneo colateral, y por angiogénesis dependiente del factor de crecimiento endotelial vascular, todos los cuales contribuyen a la hemorragia varicosa. La dilatación de los vasos de la mucosa gástrica conduce a una gastropatía hipertensiva portal. Además, la derivación de la sangre portal a la circulación sistémica a través de las colaterales portosistémicas es un determinante principal de la encefalopatía hepática. Sin embargo, la capilarización de los sinusoides y los shunts intrahepáticos también son importantes porque estos cambios interfieren con la perfusión eficaz de los hepatocitos, que es un determinante principal de la insuficiencia hepática (63,64,65).

**2.1.5 Historia natural.** La historia natural de la cirrosis inicia con una etapa asintomática, la cual se encuentra en una fase compensada y de duración variable dependiente del huésped y de la injuria. Los factores pronósticos de mortalidad que se identifican con una mayor frecuencia en fase compensada están relacionados con la presencia de hipertensión portal (recuento de plaquetas, tamaño del bazo o presencia de varices). Probablemente, estos factores pronósticos identifican a los pacientes con mayor riesgo de desarrollo de complicaciones características de la fase descompensada de la enfermedad. La transición de estadio compensado a descompensado ocurre en una tasa de 5-7% por año (66).

Se ha propuesto una subclasificación clínica pronóstica con cuatro etapas distintas con probabilidades de mortalidad sustancialmente diferentes: El estadio 1 que se caracteriza por la ausencia de varices esofágicas y ascitis, con una tasa de mortalidad inferior al 1% por año. El estadio 2 se encuentran presente las varices esofágicas sin ascitis ni sangrado, con una mortalidad de 3.4% por año. El estadio 3 se caracteriza por la presencia de ascitis con o sin varices esofágicas sin sangrado con una mortalidad del 20% por año, y el estadio 4 se presenta cuando hay hemorragia digestiva por varices esofágicas con o sin ascitis, con una tasa de mortalidad anual del 57% (67). Los estadios 1 y 2 comprenden los pacientes con cirrosis compensada, mientras que los estadios 3 y 4 se refieren a los pacientes con cirrosis descompensada. Las infecciones y la insuficiencia renal se han considerado como estadio 5, con 67% de mortalidad a 1 año. Los eventos de descompensación aguda que conducen a insuficiencia orgánica tienen una mortalidad del 30%; notablemente, la mortalidad es mayor en pacientes previamente compensados que en aquellos con descompensación previa, lo que sugiere una mayor tolerancia de estos últimos (67,68).

Para la clasificación de la fibrosis está la escala METAVIR que distingue 4 estadios, estadio F0 con ausencia de fibrosis, estadio F1 con fibrosis portal, estadio F2 con fibrosis periportal, estadio F3 con fibrosis en puentes y estadio F4 que representa la cirrosis hepática. Otras escalas como los sistemas de puntuación de Knodell, Ishak y Scheuer evalúan semicuantitativamente la fibrosis en la biopsia hepática. Los marcadores de fibrosis no invasivos, como Fibroscan, Fibrotest y ELF, Se utilizan cada vez más como marcadores pronósticos. Para los pacientes con enfermedad más avanzada, las puntuaciones pronósticas se utilizan ampliamente para predecir la supervivencia y la necesidad de trasplante (69). La puntuación MELD se basa en las concentraciones de creatinina y bilirrubina y la razón normalizada internacional (INR); Predice una mortalidad de 3 meses. UKELD añade la concentración sérica de sodio a los componentes MELD y predice la mortalidad a 1 año. La puntuación de Child-Pugh se basa en las

concentraciones de bilirrubina y albúmina, INR, y la presencia y gravedad de la ascitis y la encefalopatía (68).

**2.1.6 Diagnóstico.** Debido a que no hay un único marcador bioquímico de la cirrosis, a menudo se inicia un estudio bioquímico con las pruebas convencionales de función hepática cuando se identifican síntomas clínicos o cuando los estigmas de la enfermedad hepática crónica son evidentes en el examen físico. Las pruebas hepáticas comúnmente incluyen alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina, fosfatasa alcalina, tiempo de protrombina (PT) y albúmina. La ALT se considera una prueba de cribado rentable para la inflamación hepática. Es útil para reducir el diagnóstico diferencial en lesiones hepáticas agudas y crónicas. Tiene un papel limitado en la predicción del grado de inflamación hepática, pero no tiene ningún papel en la predicción de la gravedad de la fibrosis (70).

La proporción AST/ALT es de aproximadamente 0,8 en sujetos normales. En los pacientes con hepatitis alcohólica, la proporción es con frecuencia mayor de 2:1. En los pacientes con hepatitis no alcohólica, la proporción es típicamente menor que 1 y aumenta a más de 1 en aumento importante del grado de fibrosis. En estos estudios, AST/ALT mayor que 1 tenían una especificidad superior al 75% y una sensibilidad del 32 al 83% para la cirrosis (70).

El tiempo de protrombina y la albúmina sérica son marcadores más precisos de la verdadera función sintética hepática. La síntesis hepática de las proteínas de la cascada de coagulación se requiere para mantener un tiempo de protrombina normal. A medida que disminuye la capacidad del hígado cirrótico para sintetizar las proteínas de coagulación, aumenta el tiempo de protrombina. El PT ayuda a predecir la probabilidad de supervivencia en la cirrosis cuando se usa como parámetro en la clasificación de Child-Pugh o MELD. Dado que la albúmina se sintetiza exclusivamente en el hígado, los niveles pueden disminuir a medida que

disminuye la función sintética del hígado en la cirrosis. Al igual que el PT, los niveles de albúmina sérica se han utilizado para predecir el pronóstico en la clasificación de Child-Pugh. Los niveles séricos se ven afectados por condiciones no cirróticas tales como malabsorción intestinal, desnutrición y nefrosis (71). La trombocitopenia es un hallazgo común en la cirrosis hepática y se ha atribuido típicamente al secuestro pasivo de plaquetas en el bazo (70).

Se han utilizado diversas combinaciones de marcadores bioquímicos para aumentar la precisión en la predicción de la cirrosis e incluyen el tiempo de protrombina, la actividad gamma-glutamil transpeptidasa y el índice de concentración de apolipoproteína A1 en suero, FIB-4 y FibroTest. El FIB-4 incluye la AST, la ALT, el recuento de plaquetas y la edad, y tiene un valor predictivo positivo del 82% y una especificidad del 98% en la predicción de la cirrosis con fibrosis significativa en pacientes con hepatitis C. El FibroTest incluye a2-macroglobulina, haptoglobina, gammaglobulina, apolipoproteína A1, GGT y bilirrubina total. Tiene una sensibilidad y especificidad de 75% y 85%, respectivamente, para detectar fibrosis grave (71,72,73)

**Pruebas de imagen:** Ninguna prueba radiológica específica puede establecer un diagnóstico de cirrosis. La ecografía abdominal, la tomografía computarizada y la resonancia magnética son más útiles para apoyar el diagnóstico clínico o histológico de la cirrosis mediante la identificación de manifestaciones como hepatomegalia, esplenomegalia, nodularidad hepática, ascitis, trombosis de la vena porta, hipertensión portal, vasos portosistémicos colaterales, y carcinoma hepatocelular. La ecografía abdominal es típicamente la primera modalidad de imagen utilizada para evaluar la cirrosis. La cirrosis se caracteriza por un patrón de eco grueso y heterogéneo con nodularidad superficial en la ecografía. El hígado puede aparecer atrófico en la enfermedad avanzada. La hipertrofia del lóbulo caudado es un hallazgo frecuente en la cirrosis. Los hallazgos ecográficos de la hipertensión portal incluyen esplenomegalia, ascitis y vasos portosistémicos

colaterales. Además, cuando el ultrasonido convencional se combina con la ecografía Doppler, se pueden identificar trombosis de las venas portal y hepáticas, así como la dilatación de la vena mesentérica superior, la vena porta y la arteria hepática (74).

La distorsión parenquimatosa causada por la cirrosis produce cambios característicos que se reconocen fácilmente en la TC con contraste y en la RM. Típicamente, estos cambios incluyen un margen hepático nodular, atrofia, hipertrofia y heterogeneidad inducida por fibrosis, esteatosis y deposición de hierro. Los cambios radiológicos se vuelven más fáciles de identificar a medida que la cirrosis avanza hasta la enfermedad avanzada. La TC y la RMN se pueden utilizar mejor como pruebas de seguimiento para evaluar los cambios de intervalo en el tamaño y la aparición de lesiones hepáticas conocidas (74).

### **Criterios diagnósticos:**

#### **Clínicos:**

- Hígado de consistencia dura y bordes irregulares
- Aumento de tamaño a expensas del lóbulo caudado.
- Esplenomegalia
- Ictericia
- Edemas
- Sangrado Variceal
- Ascitis
- Encefalopatía.

#### **Imagenológicos:**

- Ecografía hepática: Ecogenicidad heterogénea, bordes irregulares, superficie nodular y hepatomegalia a expensas del lóbulo caudado.
- Tac de abdomen o Resonancia: Nodularidad/Signos de hipertensión portal.

- Doppler portal: Aplanamiento de las ondas en las venas supra hepáticas. La velocidad promedio obtenida en el flujo sanguíneo de la porta, aceptada de 9 cm/seg, con una desviación estándar de 2 cm.
- Fibroscan o elastografía : Grados de fibrosis hepático ( Menor de 7-6 kPa = F0 – F1; 7.7 -9.4 kPa = F2 ; 9.5 – 14 kPa = F3 ; Superior a 14 kPa = F4).
- **Test sericos directos e indirectos:** Fibrotest ( $\gamma$ GT, haptoglobina, bilirubina, A1 apolipoproteína,  $\alpha$ 2-macroglobulina), APRI (AST y plaquetas), FIB 4 (Edad, ALT, AST, plaquetas).
- **Endoscópico:** Presencia de varices esofágicas y medición de las mismas.
- **Biopsia hepática.**

**2.1.7 Clasificación de Pugh- Child y MELD.** En la clasificación inicial (Child-Turcotte) se incluían 5 parámetros (ascitis, encefalopatía, estado nutricional, albúmina sérica y bilirrubina sérica). Pocos años después, Pugh modificó dicha clasificación sustituyendo el estado nutricional por el tiempo de protrombina, lo que hizo más objetiva la clasificación (75,76).

Ambas clasificaciones se han empleado con gran frecuencia en estudios descriptivos y ensayos clínicos con pacientes cirróticos. En las décadas de los ochenta y noventa se validó y consolidó el modelo de Pugh-Child, a la vez que se intentó desarrollar mejores modelos pronósticos mediante la utilización de datos prospectivos y la aplicación de los métodos de regresión logística y las curvas ROC (receiving operating curves). Siguiendo estas tecnologías, surgieron diversos índices pronósticos (obtenidos a partir de variables clínicas, analíticas e histológicas). Aunque se han descrito más de 50 estudios de factores pronósticos en la cirrosis hepática que utilizan el análisis multivariante, entre los más conocidos cabe citar los desarrollados por Schlichting y el de Ginés. El modelo de Schlichting identificó, usando el modelo de regresión de Cox, 8 variables con significado pronóstico de supervivencia en los pacientes con cirrosis: edad, sexo,

tiempo de protrombina, acetilcolinesterasa, número de eosinófilos en el parénquima hepático, necrosis hepatocitaria, inflamación en el tejido conectivo hepático y venas eferentes en los nódulos parenquimatosos (75,76).

Con estas variables creó un índice pronóstico que permitía el cálculo de la probabilidad de supervivencia a los 5 años. Este índice tuvo mayor fuerza pronóstica que los criterios de Child. Ginés et al. (75) usando también el modelo de regresión de Cox, identificó 7 factores pronósticos de supervivencia en pacientes con cirrosis hepática compensada. Las variables con las que se construía este índice pronóstico eran bilirrubina sérica, concentración sérica de gammaglobulinas, estigmas de hepatopatía, tiempo de protrombina, edad, sexo y fosfatasas alcalinas. Aunque estos índices fueron validados, nunca han llegado a tener una gran utilidad clínica, especialmente porque el primero incluía variables histológicas y porque ambos requerían fórmulas complejas que en los años ochenta no estaban al alcance de la mayoría de los clínicos. Cabe destacar que, entre todos los estudios pronósticos, la bilirrubina es el parámetro que más frecuentemente apareció entre los predictores de supervivencia, seguida del tiempo de protrombina (75,76).

Por las mismas fechas, algunos trabajos objetivaron que el índice de Pugh-Child tenía validez como índice pronóstico de supervivencia a un año. En el estudio de Infante-Rivard, la clasificación de Pugh en tres categorías (A, B y C) no adecuaba los datos tan bien como cuando los enfermos eran categorizados siguiendo una escala continua (de 5 a 15). El mejor modelo pronóstico en este estudio fue el que utilizó un modelo de regresión múltiple, que utilizaba las 5 variables de la clasificación de Pugh. No obstante, cuando se analizaban las curvas ROC, los pesos empíricos de las variables (escala de 5 a 15) eran casi tan buenos como los pesos generados por una aproximación matemática. Se sugería, por tanto, que la escala continua de 1 a 15 podía ser satisfactoriamente utilizada en la práctica clínica para valorar la supervivencia a corto plazo de los pacientes con cirrosis. A

pesar de ello, la puntuación de Pugh-Child no es satisfactoria, desde el punto de vista de una correcta metodología estadística. Aunque los índices pronósticos basados en análisis estadísticos como los citados han demostrado que predicen mejor el pronóstico, la clasificación de Pugh-Child todavía es ampliamente usada, tal vez porque es sencilla de aplicar, porque los otros modelos han recibido menos publicidad y porque, de manera incorrecta, se considera que son muy difíciles de usar (75). La clasificación de Pugh-Child se ha utilizado en más de 1.700 artículos y adquirió su mayoría de edad cuando un panel de expertos la eligió en 1997 para desarrollar criterios de entrada en lista de trasplante en los EE.UU (75,76).

El modelo MELD, al igual que la clasificación de Pugh-Child, surgió como un modelo para predecir la supervivencia en pacientes sometidos a shunt portosistémicos; en este caso creados por vía intrahepática (TIPS). El modelo MELD fue desarrollado en la Clínica Mayo a través de un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox usando variables clínicas y de laboratorio en un grupo heterogéneo de pacientes sometidos a la colocación de un TIPS. El propósito inicial del modelo fue predecir la supervivencia de los pacientes e identificar a aquellos cuya supervivencia post-TIPS sería inferior a los 3 meses. El modelo usa únicamente variables objetivas y sencillas de determinar, como las concentraciones séricas de bilirrubina, creatinina y la INR (international normalized ratio) del tiempo de protrombina. Inicialmente también se incluyó la etiología de la enfermedad, pero se ha observado que esta variable tenía una mínima influencia en la supervivencia. A partir de estas variables, se obtiene una puntuación (MELD risk score = R) que es predictiva de supervivencia (75,76):

$$\mathbf{R = 9,57 \times \log_e (\text{creatinina en mg/dl}) + 3,78 \times \log_e (\text{bilirrubina en mg/dl}) + 11,2 \times \log_e (\text{INR}) + 6,43}$$

Los pacientes con  $R > 18$  presentan un alto riesgo y tienen una mediana de supervivencia inferior a 3 meses. Dos de las tres variables (bilirrubina e INR) están relacionadas con la disfunción hepática y la tercera (creatinina), con la disfunción

renal, la cual se sabe que es una complicación frecuente en los estadios avanzados de cirrosis hepática. La c-estadística de este modelo (área bajo la curva ROC) para mortalidad a 3 meses fue buena (0,87) con lo que se predecía correctamente la supervivencia a corto plazo. La c-estadística puede oscilar de 0 a 1 y se usa para evaluar modelos pronósticos. Una c estadística entre 0,8 y 0,9 indica una excelente fiabilidad, mientras que si es superior a 0,7 el test se considera un test útil. Después del trabajo inicial, los mismos autores comprobaron que este modelo también puede predecir mortalidad a la semana y a los 3 meses de diversos grupos de pacientes con enfermedades crónicas hepáticas, incluye pacientes hospitalizados con cirrosis descompensada, pacientes ambulatorios con cirrosis, enfermos con cirrosis biliar primaria y un grupo de pacientes históricos con cirrosis seleccionados de los años ochenta. Este modelo no mejoró si se incluían en él variables clínicas como ascitis, encefalopatía, peritonitis bacteriana espontánea o hemorragia por várices esofágicas (75,76).

Las ventajas del MELD sobre la clasificación de Pugh-Child son varias. Una de ellas, muy importante, es que evita las valoraciones subjetivas de la presencia de ascitis o grado de encefalopatía que ocurrían en el modelo de Pugh-Child. Además, el MELD fue obtenido usando métodos prospectivos y fiables, por lo que no tiene los defectos estadísticos que presenta el modelo de Pugh-Child y que han sido citados anteriormente. Una de las diferencias más evidentes es que se valoran de forma continua las variables, en vez de usarse puntos de corte para las mismas, como ocurría en la puntuación de Child, lo que implica un mayor poder discriminativo. Así, por ejemplo, en la clasificación de Child tiene tanto peso un valor de 25 mg/dl de bilirrubina como uno de 3,1 mg/dl, ya que ambos puntúan 3 puntos en la clasificación (75,76).

El modelo MELD parece ser útil como modelo pronóstico de supervivencia en pacientes con enfermedad hepática crónica en diversas circunstancias, aparte de la colocación del TIPS. Así, por ejemplo, se ha utilizado en la valoración del

pronóstico de pacientes con hepatitis alcohólica aguda, prediciendo la mortalidad con tanta eficacia como el índice discriminante de Maddrey. Donde el modelo MELD ha recibido el espaldarazo definitivo es en los pacientes que se hallan en lista de espera de trasplante hepático. La fiabilidad del MELD para predecir la supervivencia a corto plazo llevó al equipo de Directores de la UNOS, que curiosamente estaba presidido por Turcotte, uno de los creadores del modelo de Child, a utilizar este índice en los EE.UU. para asignar los órganos a pacientes en lista de espera de trasplante hepático, de forma que los pacientes con puntuación de MELD mayor (menos supervivencia esperada) tuvieran prioridad para recibir antes un hígado. Para asignar hígados a pacientes en lista de espera, el modelo MELD ha sido ligeramente modificado; no se considera la etiología de la enfermedad hepática y se asigna un valor de 4 mg/dl a la cifra de creatinina si el paciente recibe diálisis (un mínimo de 2 veces en la última semana). La puntuación MELD debe y puede ser actualizada por el centro que controla al paciente, con periodicidades que pueden ser semanales si el paciente tiene un MELD muy elevado hasta anuales si éste es muy bajo. Con esta política de asignación de órganos se intenta que la posibilidad de obtener un hígado se incremente cuando la necesidad de conseguirlo aumente (a menor expectativa de supervivencia, mayor MELD, mayor posibilidad de lograr un hígado). En los países, como el nuestro, en que el tiempo en lista de espera es el criterio principal de asignación de órganos, se ha objetivado que los pacientes que fallecen tienen un MELD más elevado que los que llegan al trasplante en programas con lista de espera larga, mientras que si la lista de espera es corta no se llega a encontrar diferencias significativas. En los EE.UU. se ha demostrado que el MELD tiene un alto grado de concordancia para predecir mortalidad en lista de espera en una amplia cohorte de candidatos a trasplante hepático y la puntuación MELD fue más eficiente que la de Pugh-Child para estimar la gravedad de los pacientes pretrasplante. En estudios preliminares se ha sugerido que los métodos que priorizan la gravedad más que el tiempo en lista de espera podrían disminuir la mortalidad en dicha lista hasta en un 30 % (75,76).

Sin embargo, el modelo MELD tiene también limitaciones. Por ejemplo, el efecto de la edad, el sexo y la masa corporal sobre el valor sérico de creatinina pueden introducir un sesgo independiente de la gravedad de la enfermedad hepática. También un deterioro reversible y transitorio de los índices por una causa intercurrente puede inapropiadamente avanzar al paciente en la lista. Uno de los problemas que presenta la asignación de hígados de acuerdo con el modelo MELD es el de los pacientes con indicación de un trasplante por enfermedad tumoral (p. ej., hepatocarcinoma) sin que presenten insuficiencia hepática. Si en ellos se aplicara únicamente el criterio de la puntuación MELD, solo recibirían el trasplante cuando ya existiese diseminación tumoral. Se ha propuesto que para asegurar que los pacientes con hepatocarcinoma tengan igual oportunidad de recibir un órgano de cadáver se les debe añadir puntos a su MELD basal, atendiendo al tamaño del tumor y al tiempo estimado en que este sobrepasaría los 5 cm, tamaño que implicaría excluir al paciente de la lista de trasplante. Desgraciadamente, no se conoce con exactitud el patrón de crecimiento del hepatocarcinoma, por lo que los cálculos son sólo aproximados y, por el momento, únicamente teóricos (75,76).

En la actualidad y de forma arbitraria, en los EE.UU. los pacientes con hepatocarcinoma reciben una puntuación fija dependiendo del estadio tumoral. A los pacientes con tumores menores o iguales a 2 cm se les asignan 24 puntos, y a aquellos con tumores mayores de 2 cm o con 2 o 3 nódulos más pequeños se les asignan 27 puntos. Por cada 3 meses en lista de espera transcurridos se les añade un punto. Con esta política, se está priorizando, quizá en exceso, esta patología, por lo que se ha planteado disminuir la puntuación MELD asignada a los hepatocarcinomas a 20 y 24 puntos, respectivamente (75,76).

**2.1.8 Complicaciones de la cirrosis hepática.** Las dos principales consecuencias de la cirrosis son la hipertensión portal, con el consiguiente estado

circulatorio hiperdinámico, y la insuficiencia hepática. El desarrollo de varices y ascitis es una consecuencia directa de la hipertensión portal y el estado circulatorio hiperdinámico, mientras que la ictericia se desarrolla debido a la incapacidad del hígado para excretar bilirrubina. La encefalopatía deriva en cambio tanto de la hipertensión como de la insuficiencia. Por su parte, la ascitis puede verse complicada por infección, que en este caso se denomina peritonitis bacteriana espontánea, y por insuficiencia renal funcional, a la que se designa como síndrome hepatorenal (77).

**Hipertensión portal.** La hipertensión portal es consecuencia tanto de un aumento de la resistencia al flujo portal como de un incremento del flujo de entrada venoso portal. La hipertensión portal se define como un gradiente de presión venoso hepático mayor de 5 mmHg. Sin embargo se considera hipertensión portal clínicamente significativa dado por el desarrollo de varices esofágicas por encima de 10 mmHg (77). Los pacientes con un gradiente de presión menor de 10 mmHg tienen un 90% de probabilidad de no progresar a una descompensación; mientras que los que tienen presiones mayor de 10 mmHg la incidencia de hepatocarcinoma fue 6 veces más alta (78). Las causas de la hipertensión portal suelen subclasificarse como prehepáticas, intrahepáticas y poshepáticas. Las causas prehepáticas de la hipertensión portal son las que afectan al sistema venoso portal antes que entre en el hígado incluyen trombosis de la vena porta y trombosis de la vena esplénica. Las causas poshepáticas comprenden las que afectan las venas hepáticas y el drenaje venoso del corazón incluyen síndrome de Budd-Chiari, flebopatía obstructiva y congestión cardíaca crónica del lado derecho. Las causas intrahepáticas contribuyen a más de 95% de los casos de hipertensión portal y están representadas por las principales formas de la cirrosis. Las causas intrahepáticas de la hipertensión portal pueden subdividirse en presinusoidales, sinusoidales y postsinusoidales. Estas últimas comprenden enfermedad venooclusiva, en tanto que las presinusoidales comprenden fibrosis hepática

congénita y esquistosomosis. Las causas sinusoidales están relacionadas con la cirrosis por diversas causas (78).

La formación de varices esofágicas es la primera consecuencia clínica de la hipertensión portal. Estudios de detección sistemática han demostrado que cerca de 33% de los pacientes con cirrosis confirmada tiene varices. Algunos factores anticipan el riesgo de hemorragia, como la intensidad de la cirrosis (clase de Child, calificación de MELD), el punto máximo de la presión en cuña de la vena hepática, el tamaño y ubicación de la varice y algunos estigmas endoscópicos, como los signos de rojo cardenal, manchas hematoquísticas, eritema difuso, color azuloso, manchas rojo cereza o blancas en pezón. La hemorragia por varices es un problema inmediato que puede ser letal con una mortalidad de 20 a 30% asociada a cada episodio hemorrágico. La profilaxis primaria y secundaria incluyen los beta bloqueadores selectivos o la ligadura con bandas elásticas los cuales ambos tiene la misma eficacia en la prevención de la hemorragia y reducción de la mortalidad (79). Cuando se opta por el manejo con beta bloqueador, una disminución de la presión de gradiente de al menos 20% o menos de 12 mmHg está asociado con una disminución significativa de la mortalidad. El gradiente de presión usualmente es poco medido, por lo que los beta bloqueadores se ajustan hasta la dosis máxima tolerada, con objetivo de tener una frecuencia cardiaca por debajo de 60 latidos por minuto (80,81).

Los pacientes con hemorragia aguda de las vrices necesitan una combinación de fármacos vasoactivos por vía intravenosa para reducir la presión portal (terlipresina, somatostatina, octreotida durante 2-5 días) y la terapia endoscópica, preferentemente la ligadura endoscópica banda, dentro de las 12 h de sangrado (82). También deben recibir un curso de 5 días de antibióticos, ya que la infección se vincula con hemorragia por varices y los antibióticos disminuyen el resangrado y la mortalidad (83). Derivaciones portosistémica intrahepática transyugular se indican para la hemorragia refractaria a pesar del tratamiento endoscópico (83).

**Ascitis.** La ascitis se define como la presencia de líquido en la cavidad peritoneal. El principal mecanismo fisiopatológico de la ascitis es la hipertensión portal, vasodilatación esplácnica como resultado de una mayor producción de óxido nítrico. El desarrollo de ascitis se asocia con una tasa de mortalidad a 1 año de 20% (84). La insuficiencia renal es un índice de la enfermedad hepática en fase terminal y aumenta el riesgo de mortalidad por siete veces, con un 50% de los pacientes mueren dentro de un mes (85). Cuando los pacientes presentan ascitis por primera vez, se recomienda llevar a cabo una paracentesis diagnóstica a fin de caracterizar el líquido. Esto incluirá la determinación del contenido de proteína total y de albúmina, biometría hemática con diferencial y cultivos. En las condiciones apropiadas se determina la amilasa y se lleva a cabo el estudio citológico, una medición del gradiente albúmina suero-Ascitis podría ayudar al diagnóstico de hipertensión portal (86).

El tratamiento inicial consiste en limitar el sodio de la dieta además de tratamiento con diuréticos. El tratamiento con diuréticos debe comenzar con una dosis de la mañana de la espironolactona 100 mg con o sin furosemida 40 mg. Las dosis máximas de 400 mg de espironolactona y 160 mg de furosemida pueden ser utilizadas vigilando la función renal (87). La ascitis refractaria o de difícil control requiere una evaluación para el trasplante de hígado. Tales pacientes deben ser tratados por paracentesis de gran volumen con la administración de albúmina intravenosa (8 g/L) cuando el volumen drenado excede 5 L, para reducir el riesgo de síndrome de post-circulatorio paracentesis (88).

Si todavía persiste la ascitis con las dosis máximas de diuréticos en quienes cumplen con una dieta de poco sodio, entonces se considera que se trata de una ascitis resistente y se contemplarán otros tratamientos como paracentesis repetidas de gran volumen o un procedimiento de TIPS (88).

Estudios recientes han demostrado que este procedimiento, si bien permite controlar la ascitis, no mejora la supervivencia en estos pacientes. Por desgracia, la TIPS suele acompañarse de una mayor frecuencia de encefalopatía hepática y debe considerarse en forma cuidadosa analizando cada caso (89).

**Infección.** En torno a un tercio de los pacientes cirróticos son ingresados por infecciones bacterianas, o bien las contraen durante la hospitalización, siendo la más frecuente de ellas la peritonitis bacteriana espontánea. Los dos factores predictivos más importantes del desarrollo de una infección bacteriana son la gravedad de la hepatopatía y el ingreso por hemorragia GI.

La infección aumenta la mortalidad en la cirrosis cuatro veces y tiene un mal pronóstico, con un 30% de los pacientes mueren dentro de un mes de la infección y otro 30% en un año (90). La profilaxis primaria de la peritonitis bacteriana espontánea con norfloxacin mejora la supervivencia en pacientes con cirrosis avanzada o alteración de la función renal y las concentraciones bajas de proteína ascitis (<15 g / L). Por el contrario, la prevención secundaria con quinolonas orales debe ofrecerse a todos los pacientes con un episodio previo de la peritonitis bacteriana espontánea (91).

La peritonitis bacteriana espontánea es una complicación frecuente y grave de la ascitis que se caracteriza por infección espontánea del líquido ascítico sin un origen intraabdominal. La peritonitis bacteriana espontánea puede presentarse hasta en 30% de los individuos y conllevar una tasa de mortalidad intrahospitalaria de 25%. La translocación bacteriana es el supuesto mecanismo del desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea y consiste en que la microflora intestinal atraviesa el intestino hacia los ganglios linfáticos mesentéricos y esto ocasiona bacteriemia y siembra bacteriana en el líquido ascítico. Los microorganismos más comunes son *Escherichia coli* y otras bacterias intestinales sin embargo, también se encuentran bacterias grampositivas como *Streptococcus viridans*,

*Staphylococcus aureus* y especies del género *Enterococcus*. Si se identifican más de dos microorganismos, se considerará la peritonitis bacteriana secundaria debida a una víscera perforada (92). La peritonitis bacteriana espontánea se diagnostica si el recuento de neutrófilos ascítico es más de 250 por microlitro y puede ser asintomática. El tratamiento consiste en antibióticos por vía intravenosa y la albúmina humana. La elección de los antibióticos está influenciada por la profilaxis previa a quinolonas, la prevalencia local de las cepas bacterianas, y si la infección fue adquirida en la comunidad o en el hospital. Un curso de 5 días de cefotaxima intravenosa generalmente es suficiente en la mayoría de los casos adquiridos en la comunidad. La albúmina intravenosa (1,5 g/kg el día 1 y 1,0 g / kg el día 3) reduce el riesgo de insuficiencia renal y la muerte del 30% al 10% (92).

**Encefalopatía.** La encefalopatía hepática es un complejo síndrome neuropsiquiátrico que acontece en pacientes con disfunción hepática grave o que presentan grandes comunicaciones portosistémicas (93).

Se estima que la incidencia de encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis hepática compensada se sitúa alrededor del 30% a los 5 años y se acompaña de una baja supervivencia, de forma que tras un episodio de encefalopatía hepática la mortalidad es superior al 75% a los 3 años y de hasta 64% al año (93). Por todo ello, la encefalopatía hepática se considera una indicación de trasplante hepático en el paciente cirrótico. Es típico observar un incremento de las concentraciones de amoniaco en pacientes con encefalopatía hepática, pero la correlación entre la gravedad de la hepatopatía y la magnitud del aumento de las concentraciones de amoniaco a menudo no es satisfactoria y la mayoría de los hepatólogos no se basa en las concentraciones de amoniaco para establecer un diagnóstico. Otros compuestos y metabolitos que contribuyen a la aparición de encefalopatía son algunos neurotransmisores falsos y mercaptanos. Los cirróticos a menudo padecen encefalopatía como resultado de episodios desencadenantes como hipopotasemia, infección, uso de sedantes, estreñimiento, deshidratación,

hemorragia digestiva, un incremento en la carga de proteína alimentaria o trastornos electrolíticos. Debido a que son tan frecuentes los episodios desencadenantes, deben investigarse con sumo cuidado. Si los pacientes tienen ascitis, se efectuará punción para descartar la infección. Se buscarán datos de hemorragia de tubo digestivo y se hidratará en forma apropiada a los enfermos. Los electrolitos deben determinarse y las anomalías corregirse. En los enfermos con encefalopatía, suele haber asterixis (93).

La lactulosa es la primera elección del tratamiento para la prevención de la encefalopatía recurrente. L-ornitina-L-aspartato es equivalente a la lactulosa como tratamiento de primera línea (94). La rifaximina, un antibiótico no absorbible, es eficaz cuando se añade a la lactulosa si encefalopatía se repite; se reduce el riesgo de una mayor recurrencia de 46% a 21% (95).

### **3. MATERIALES Y METODOS**

#### **3.1 TIPO DE INVESTIGACION**

Estudio descriptivo transversal y retrospectivo, diseñado bajo los fundamentos del paradigma cuantitativo, el cual consta de revisión y toma de información de historias clínicas con el objetivo de caracterizar epidemiológicamente y describir los factores asociados en pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática en la Unidad de Gastroenterología y hepatología de la Clínica General del Norte, en la ciudad de Barranquilla durante el periodo enero de 2012 a marzo de 2017.

#### **3.2 POBLACION Y MUESTRA**

Totalidad de pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática, ya sea clínico, de laboratorio, imagenológico o histopatológico, en la Unidad de Gastroenterología y hepatología de la Clínica General del Norte, en la ciudad de Barranquilla durante el periodo enero de 2012 a marzo de 2017. Muestra por conveniencia de 284 pacientes.

#### **3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

##### **3.3.1 Criterios inclusión**

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática determinado por al menos dos de los métodos comúnmente utilizados.
- Datos completos de variables en estudio en historia clínica.

##### **3.3.2 Criterios exclusión**

- Pacientes con datos y reportes de otra institución.

### **3.4 PROCEDIMIENTOS GENERALES DE LA INVESTIGACION**

Durante el periodo de recolección de la información, se realizó revisión sistematizada de registros de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática, una vez se comprobó el cumplimiento de los criterios de inclusión, los datos se compilaron en formulario de recolección de la información, el cual se validó por especialista en Hepatología de la OCGN.

### **3.5 TECNICAS DE RECOLECCION DE DATOS**

Se realizó revisión de formularios de recolección de la información diligenciados; posteriormente los datos fueron procesados en programa Epi-Info 7.0 versión en español; se valoran parámetros estadísticos descriptivos, distribución de frecuencias absolutas y relativas; para variables cuantitativas media estadística, con medidas de variación; los resultados se presentaran en forma de tabla y figuras.

### **3.6 ASPECTOS ETICOS Y LEGALES**

Esta investigación cumple con todos los parámetros en investigación biomédica establecidos por la Declaración de Helsinki y el Código de Nuremberg.

**Resolución 8430 de 1993:** Según el art 11 de esta resolución, este trabajo se clasifica como investigación sin riesgo, debido a que en el no hay intervención directa.

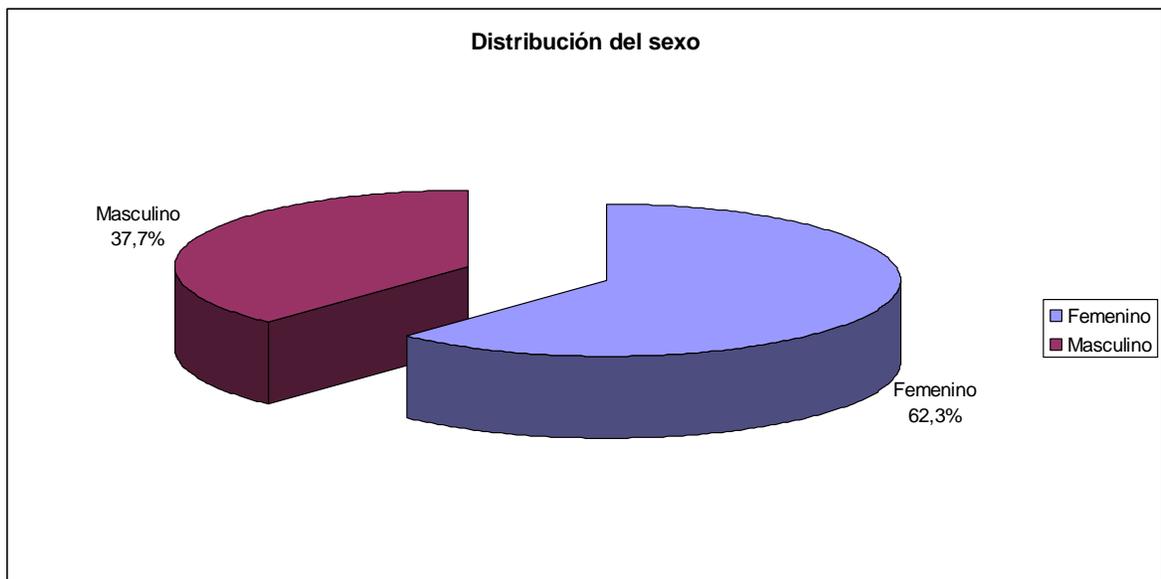
#### 4. RESULTADOS

Tabla 1. Distribución de acuerdo al sexo.

Sexo	(No)	(%)
Femenino	177	62.3%
Masculino	107	37.7%
<b>TOTAL</b>	<b>284</b>	<b>100%</b>

Fuente: Historias clínicas OCGN.

Figura 1. Distribución de acuerdo al sexo.



Fuente: Tabla 1.

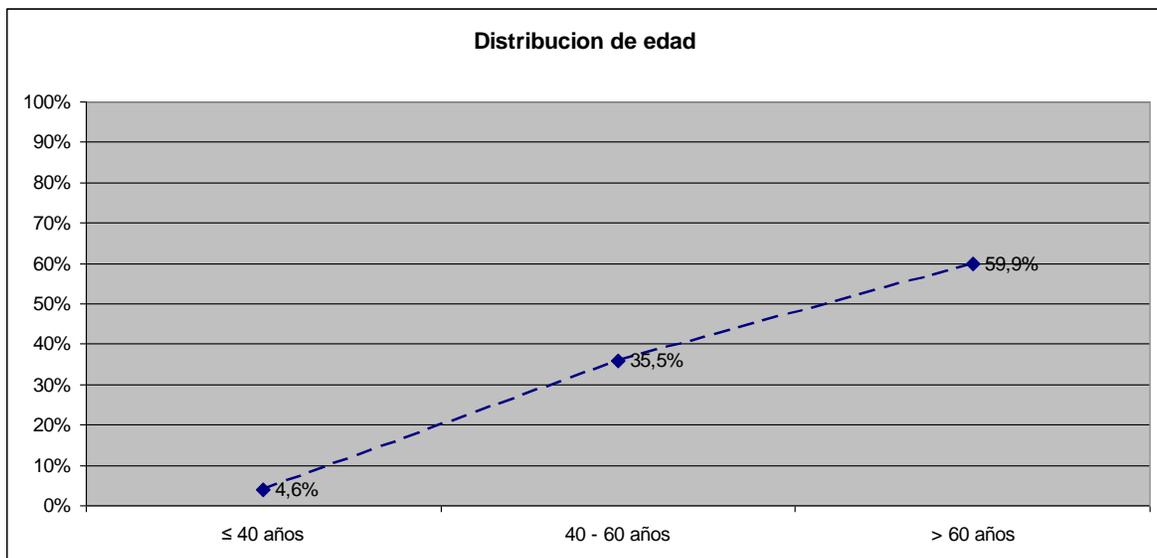
Mayor prevalencia se observó en el sexo femenino con el 62,3%.

**Tabla 2. Distribución de acuerdo a la edad.**

<b>Edad</b>	<b>(No)</b>	<b>(%)</b>
≤ 40 años	14	4.6%
40 - 60 años	101	35.5%
> 60 años	169	59.9%
<b>TOTAL</b>	<b>284</b>	<b>100%</b>

Fuente: Historias clínicas OCGN.

**Figura 2. Distribución de acuerdo a la edad.**



Fuente: Tabla 2.

Media edad= 61.9± 11.2 años.

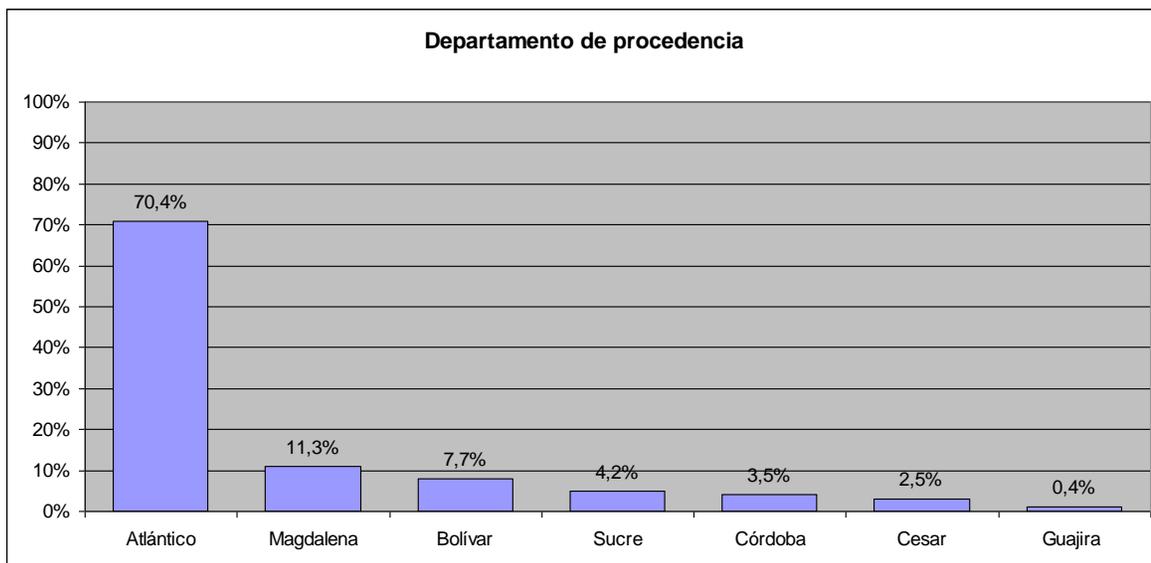
El intervalo etareo de mayor prevalencia se observó en los mayores de 60 años con un 59,9%.

**Tabla 3. Distribución de acuerdo a departamento de procedencia.**

<b>Departamento procedencia</b>	<b>(No)</b>	<b>(%)</b>
Atlántico	200	70.4%
Magdalena	32	11.3%
Bolívar	22	7.7%
Sucre	12	4.2%
Córdoba	10	3.5%
Cesar	7	2.5%
Guajira	1	0.4%
<b>TOTAL</b>	<b>284</b>	<b>100%</b>

Fuente: Historias clínicas OCGN.

**Figura 3. Distribución de acuerdo a departamento de procedencia.**



Fuente: Tabla 3.

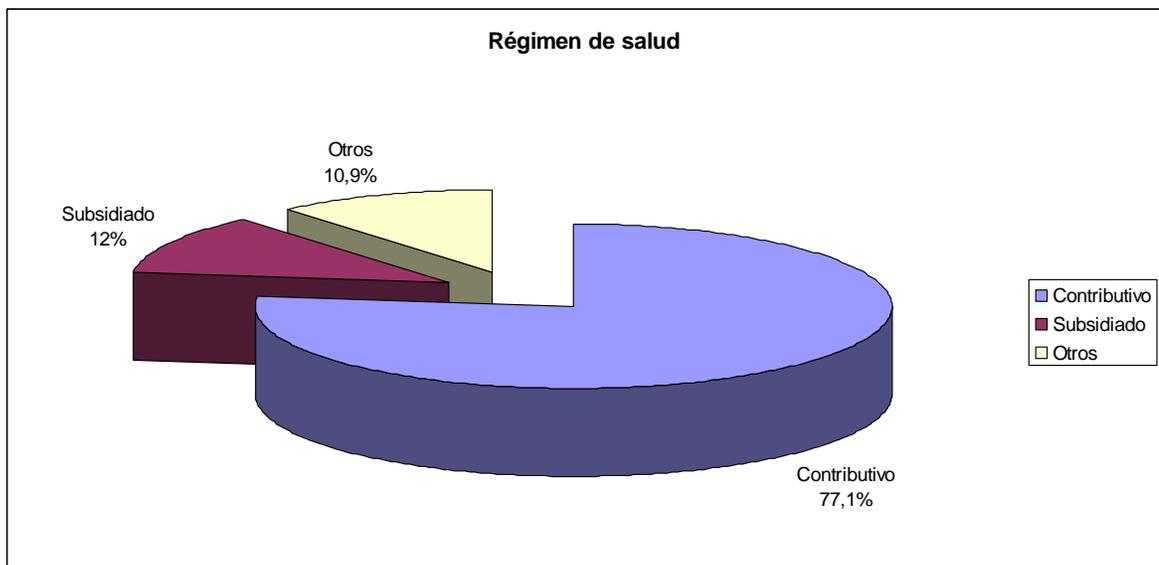
La distribución de acuerdo al departamento de procedencia, evidenció que el 70.4% de los pacientes procedían del departamento del Atlántico.

**Tabla 4. Distribución de acuerdo a régimen de salud.**

Régimen salud	(No)	(%)
Contributivo	219	77.1%
Subsidiado	34	12%
Otros	31	10.9%
<b>TOTAL</b>	<b>284</b>	<b>100%</b>

Fuente: Historias clínicas OCGN.

**Figura 4. Distribución de acuerdo a régimen de salud.**



Fuente: Tabla 4.

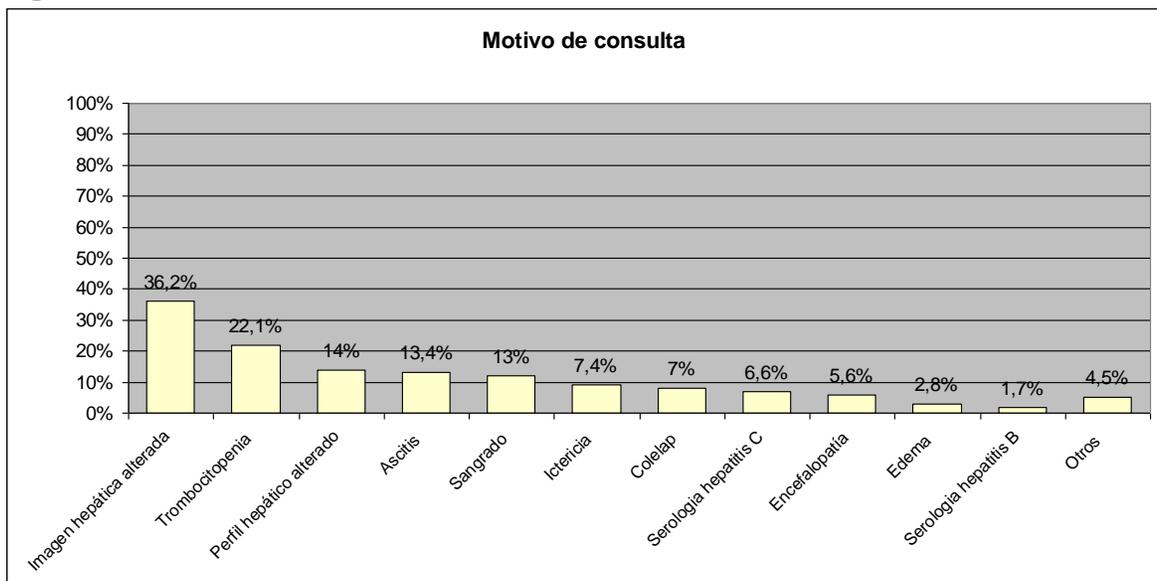
La distribución de acuerdo al régimen de salud, evidenció que el 77.1% se encontraban en el régimen contributivo.

**Tabla 5. Distribución de acuerdo a motivo de consulta.**

Motivo de consulta	(No)	(%)
Imagen hepática alterada	103	36.2%
Trombocitopenia	63	22.1%
Perfil hepático alterado	40	14%
Ascitis	38	13.4%
Sangrado	37	13%
Ictericia	21	7.4%
Colelap	20	7%
Serologia hepatitis C	19	6.6%
Encefalopatía	16	5.6%
Edema	8	2.8%
Serologia hepatitis B	5	1.7%
Otros	13	4.5%

Fuente: Historias clínicas OCGN.

**Figura 5. Distribución de acuerdo a motivo de consulta.**



Fuente: Tabla 5.

La distribución de acuerdo al motivo de consulta, mostró que el principal fue la imagen hepática alterada en estudios de imagen (ecografía, TAC, RM), donde en 92 de 103 pacientes fue imagen ecográfica alterada.

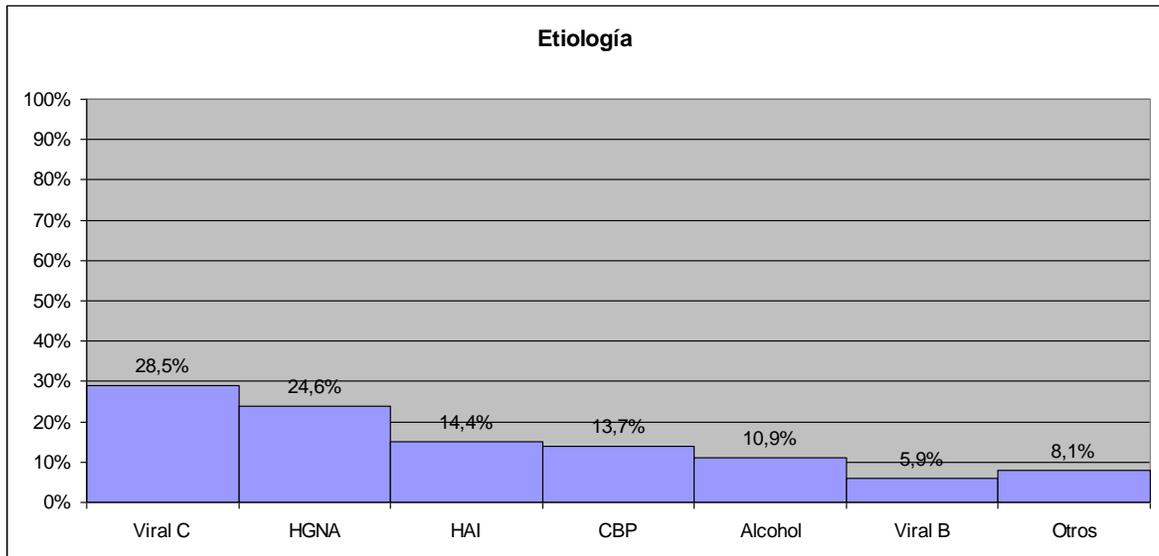
**Tabla 6. Distribución de acuerdo a etiología.**

<b>Etiología</b>	<b>(No)</b>	<b>(%)</b>
Viral C	81	28.5%
HGNA	70	24.6%
HAI	41	14.4%
CBP	39	13.7%
Alcohol	31	10.9%
Viral B	17	5.9%
Otros	23	8.1%

**Fuente:** Historias clínicas OCGN.

HGNA: Hígado graso no alcohólico HAI: hepatitis autoinmune CBP: cirrosis biliar primaria

**Figura 6. Distribución de acuerdo a etiología.**



**Fuente:** Tabla 6.

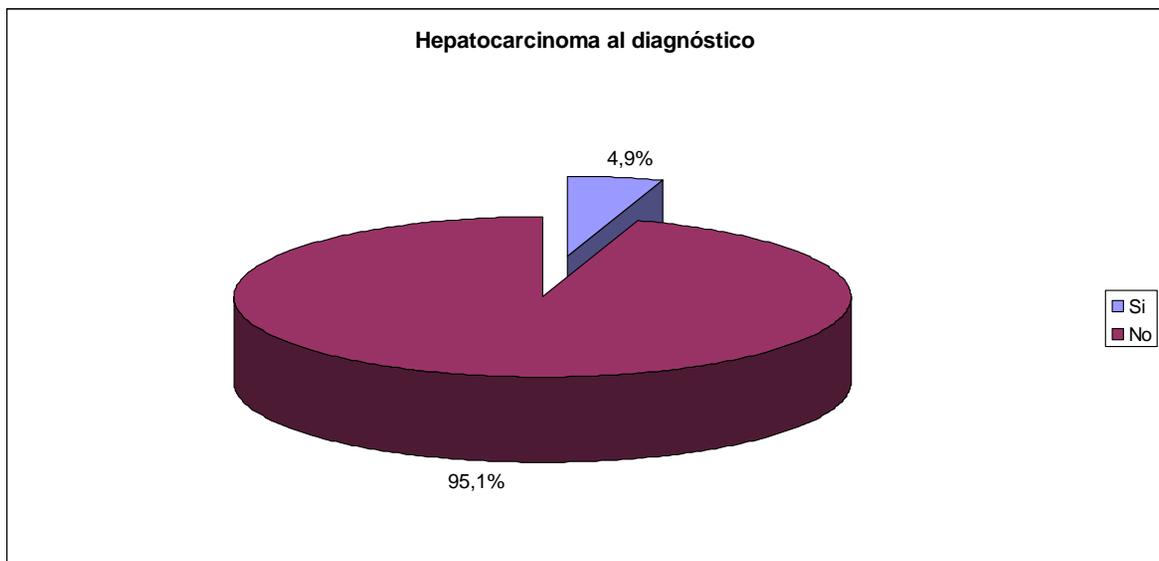
La distribución de acuerdo a la etiología, evidenció que la etiología por virus C, alcanzó la mayor prevalencia con el 28,5%.

**Tabla 7. Distribución de acuerdo a hepatocarcinoma al diagnóstico.**

<b>Hepatocarcinoma</b>	<b>(No)</b>	<b>(%)</b>
Si	14	4.9%
No	270	95.1%
<b>TOTAL</b>	<b>284</b>	<b>100%</b>

Fuente: Historias clínicas OCGN.

**Figura 7. Distribución de acuerdo a hepatocarcinoma al diagnóstico.**



Fuente: Tabla 7.

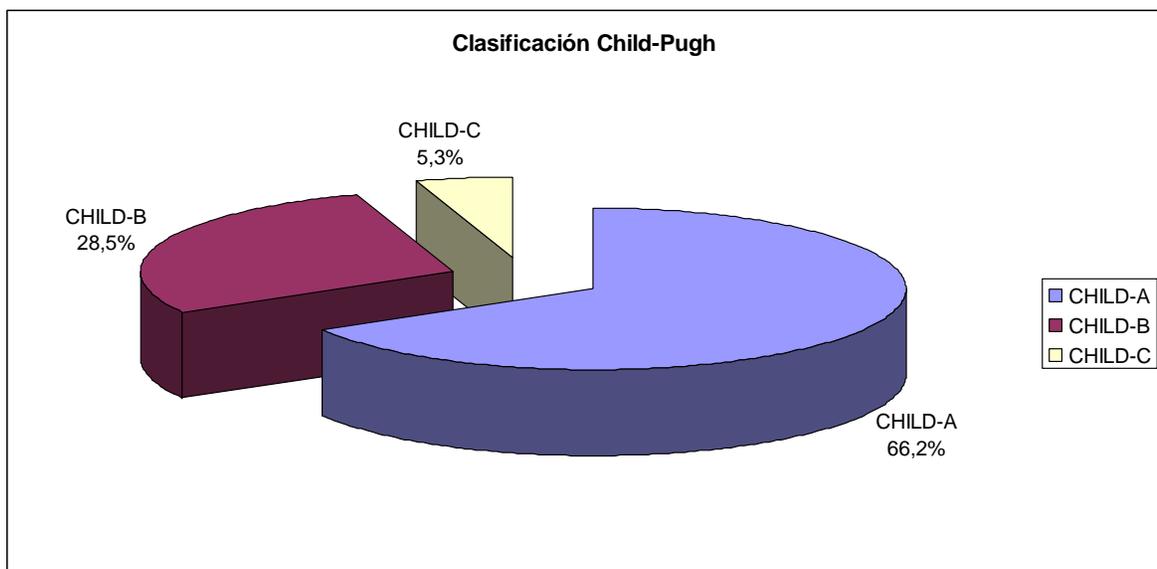
El 4,9% de los pacientes, presentó hepatocarcinoma al momento del diagnóstico.

**Tabla 8. Distribución de acuerdo a clasificación Child-Pugh.**

<b>Child-Pugh</b>	<b>(No)</b>	<b>(%)</b>
CHILD-A	188	66.2%
CHILD-B	81	28.5%
CHILD-C	15	5.3%
<b>TOTAL</b>	<b>284</b>	<b>100%</b>

Fuente: Historias clínicas OCGN.

**Figura 8. Distribución de acuerdo a clasificación Child-Pugh.**



Fuente: Tabla 8.

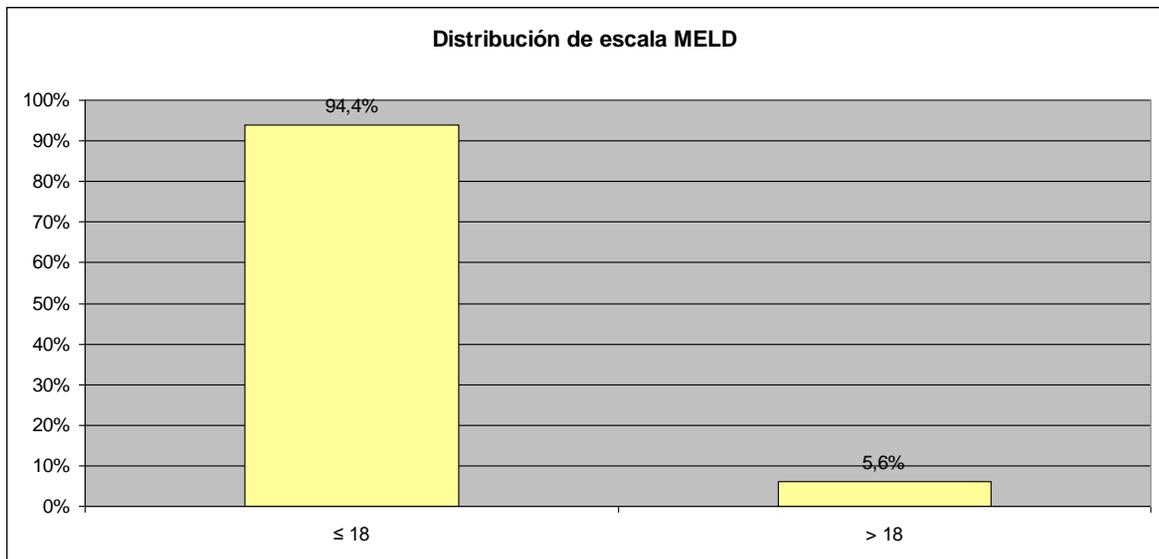
La distribución de acuerdo a clasificación Child-Pugh, el 66.2% presentó enfermedad bien compensada (CHILD-A), el 28,5% enfermedad con compromiso funcional significativo (CHILD-B) y el 5,3% enfermedad descompensada (CHILD-C).

**Tabla 9. Distribución de acuerdo a escala MELD (model for end-stage liver disease).**

MELD	(No)	(%)
≤ 18	268	94.4%
> 18	16	5.6%
<b>TOTAL</b>	<b>284</b>	<b>100%</b>

Fuente: Historias clínicas OCGN.

**Figura 9. Distribución de acuerdo a escala MELD (model for end-stage liver disease).**



Fuente: Tabla 9.

Media= 10.0 ± 4.2.

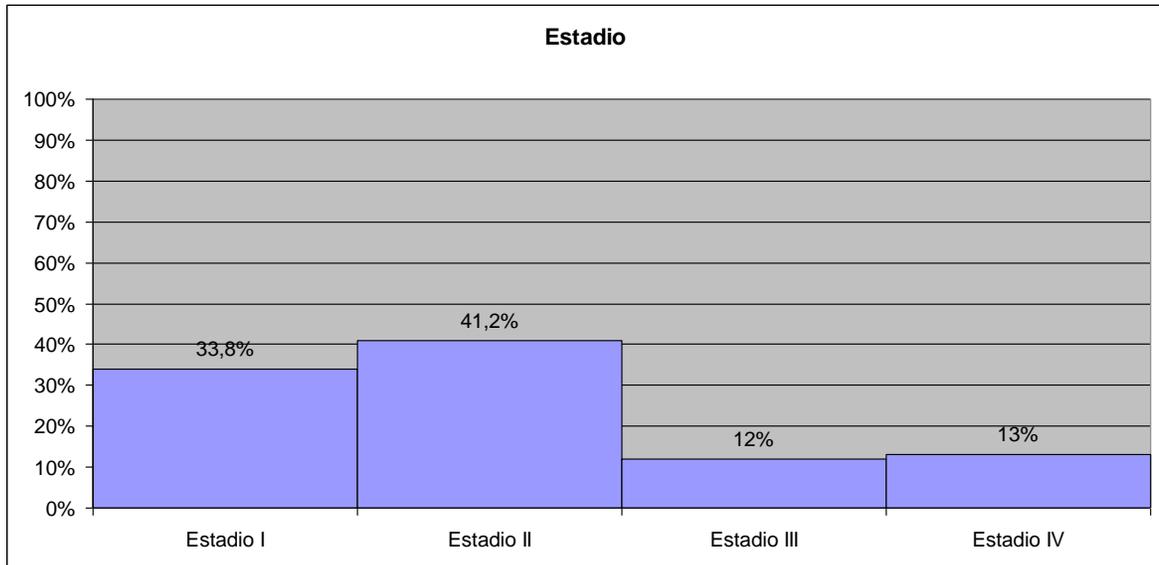
El 94,4% presentó MELD (*model for end-stage liver disease*) con puntaje ≤ 18.

**Tabla 10. Distribución de acuerdo a estadio de la enfermedad.**

<b>Estadio</b>	<b>(No)</b>	<b>(%)</b>
Estadio I	96	33.8%
Estadio II	117	41.2%
Estadio III	34	12%
Estadio IV	37	13%
<b>TOTAL</b>	<b>284</b>	<b>100%</b>

Fuente: Historias clínicas OCGN.

**Figura 10. Distribución de acuerdo a estadio de la enfermedad.**



Fuente: Tabla 10.

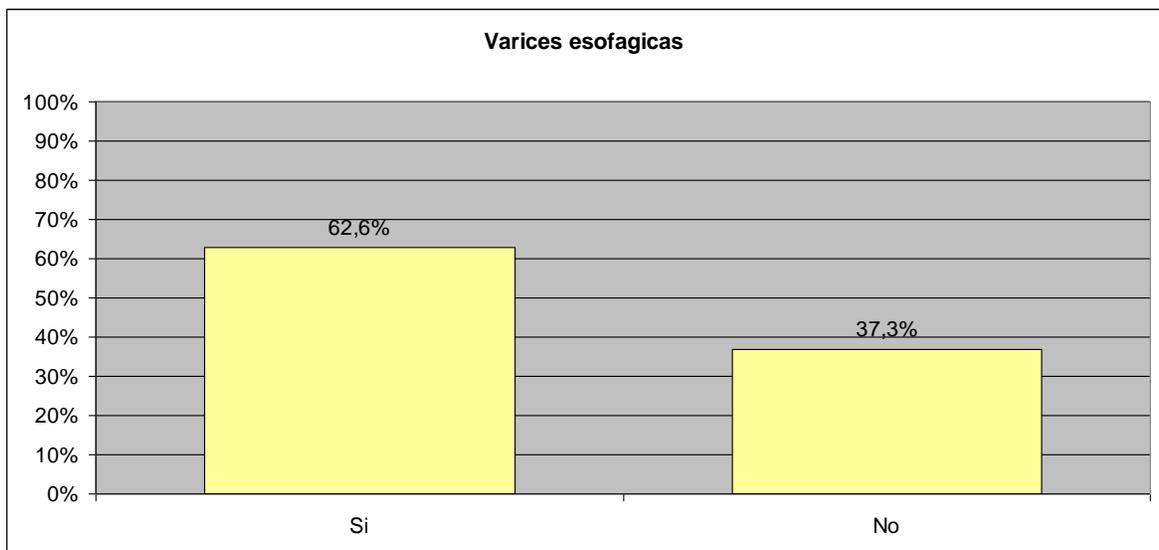
La distribución según el estadio de la enfermedad, mostró que el de mayor frecuencia fue el estadio II con el 41,2%.

**Tabla 11. Distribución de acuerdo a varices esofágicas.**

<b>Varices esofágicas</b>	<b>(No)</b>	<b>(%)</b>
Si	178	62.6%
No	106	37.4%
<b>TOTAL</b>	<b>284</b>	<b>100%</b>

Fuente: Historias clínicas OCGN.

**Figura 11. Distribución de acuerdo a varices esofágicas.**



Fuente: Tabla 11.

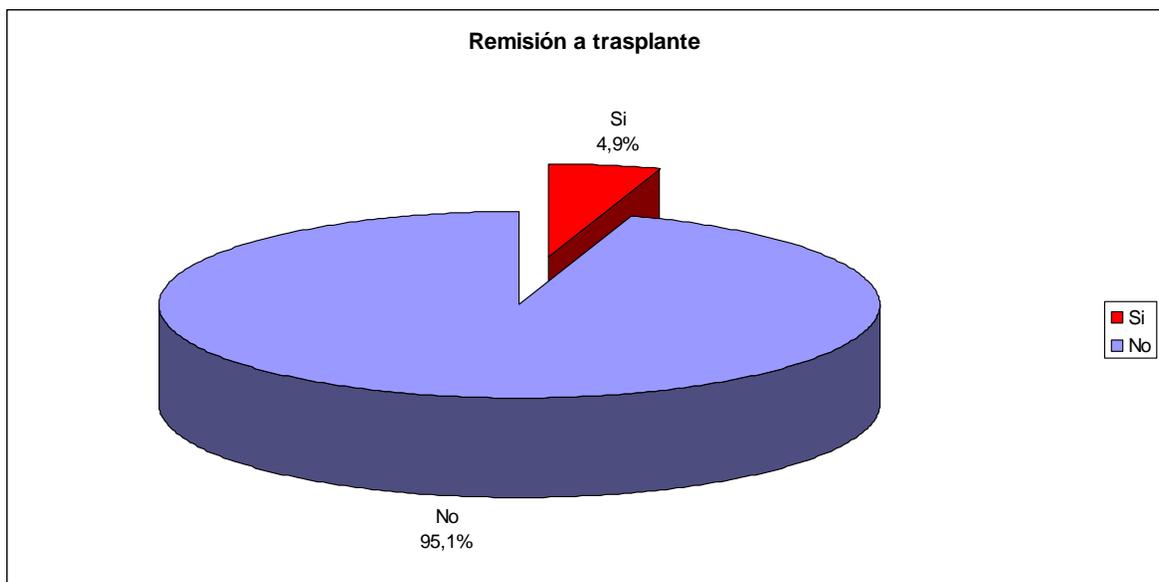
El 62,6% de los pacientes (n=178) presentaron varices esofágicas; en el 62,3% (n=111) de estas, las varices fueron mayores a 5 mm.

**Tabla 12. Distribución de acuerdo a remisión a trasplante.**

Remisión trasplante	(No)	(%)
Si	14	4.9%
No	270	95.1%
<b>TOTAL</b>	<b>284</b>	<b>100%</b>

Fuente: Historias clínicas OCGN.

**Figura 12. Distribución de acuerdo a remisión a trasplante.**



Fuente: Tabla 12.

El 4,9% de los pacientes presentan remisión a trasplante.

## 5. DISCUSION

La Cirrosis Hepática es causa importante de morbilidad y mortalidad en el mundo; en Colombia esta dentro de las 10 primeras causas de muerte a nivel nacional; es la principal causa de hospitalización en los servicios de gastroenterología, por lo que conocer las características de los pacientes con cirrosis hepática permite orientar el desarrollo de medidas adecuadas y específicas para su control. Se presenta la evidencia local en 284 pacientes con diagnóstico clínico, analítico e imagenológico de cirrosis hepática, que consultaron los servicios de gastroenterología y hepatología y de la Clínica General del Norte, en el periodo enero de 2012 a marzo de 2017.

Se observó mayor prevalencia en el sexo femenino con un 62,3%, Cortes et al (14). en Medellín evidenció mayor prevalencia en el sexo masculino con una relación 1/0.7; sin embargo estudios posteriores en Risaralda (15) y Bogota (16) no mostraron diferencias en cuanto al sexo, 50 y 50,1% respectivamente; así entonces en Colombia los diferentes estudios muestran tendencias equiparables entre hombres y mujeres, diferente a literatura internacional como lo estudios de Lebroc et al (4), Campollo et al (12) en México, Bustios et al (13) en Perú, quienes reportan mayor prevalencia en el sexo masculino; estas diferencias han sido atribuidas a la distribución de las diferentes causas de la cirrosis en la población. En cuanto a la edad, el comportamiento es comparable al descrito a en la literatura internacional por estudios como el de Lefton et al (6), Chalasani et al (9) y los estudios en Colombia de Cortes et al (14), Giraldo et al (15) y Prieto et al (16).

La mayoría de pacientes estudiados, son procedentes del departamento del Atlántico (70,4%), este comportamiento es entendible porque la institución centro de este estudio, se encuentra en la ciudad de Barranquilla capital de este departamento; sin embargo cabe anotar la importante proporción de pacientes que

son remitidos desde otros departamentos de la costa a recibir atención en esta institución; otro punto importante es mencionar que en su totalidad los pacientes se encontraban afiliados al régimen de salud, donde la gran mayoría de pacientes pertenecen al régimen contributivo, similar a lo descrito por Giraldo et al (15).

La imagen hepática alterada en estudios de imagen (ecografía, TAC, RM), fue el principal motivo de consulta especializada, seguido de la trombocitopenia y el perfil hepático alterado; este comportamiento es entendible debido a que se tratan de motivos de consulta en pacientes remitidos a valoración por especialista; el estudio realizado en la ciudad de Bogotá por Prieto et al (16), describe que en el 56,8% de los pacientes ya ingresan con sospecha diagnóstica de cirrosis, siendo este el principal motivo de consulta, en los centros especializados. Se debe mencionar que una gran mayoría de pacientes no presenta sintomatología al inicio de la enfermedad, sin embargo a medida que esta progresa, empiezan a aparecer signos como consecuencia de insuficiencia hepática e hipertensión portal y la alteración de la función renal.

La principal etiología fue infecciosa por virus C con el 28,5%, le sigue en su orden el hígado graso no alcohólico (24,6%), la hepatitis autoinmune (14,4%), la cirrosis biliar primaria (13,7%), el alcohol (10,9%), viral hepatitis B (5,9%) y otras etiologías 8,1% (criptogénica, síndrome Budd Chiari, hemocromatosis, familiar); el estudio de Prieto et al (16), la principal causa fue la esteatohepatitis no alcohólica con el 25,5%, seguida de el alcohol 14,8% y el virus C 14,6%; el estudio de Giraldo describe a la etiología viral C como la principal en pacientes mujeres y a la alcohólica en pacientes hombres, en esta serie en los casos cuya etiología fue por virus C, el sexo femenino se observó en el 68,8%, en los casos de etiología por hígado graso no alcohólico, el sexo observado en el 62,6% y por último en los de etiología alcohólica, el sexo masculino alcanzó una frecuencia del 87,1%, demostrándose un comportamiento similar al descrito por Giraldo et al (15), así entonces las principales causas de cirrosis estuvieron distribuidas de forma

diferente en ambos géneros. Es importante que se tenga en cuenta que en pacientes con hepatitis C, aproximadamente el 20% de ellos desarrollara cirrosis transcurridos entre 10 y 20 años; se admite que este virus es el causante del 40% de las cirrosis en estado avanzado; la transmisión de este tipo de virus tiene lugar principalmente por vía parenteral.

La clasificación de Child-Pugh y la escala de MELD en los pacientes cirróticos en estudio, evidenció un comportamiento similar al descrito por Prieto et al (16), donde la mayor frecuencia presentaba enfermedad bien compensada, con puntaje de MELD con un bajo riesgo de mortalidad y una baja necesidad de trasplante hepático (25). La clasificación de Child – Pugh es la más utilizada en la actualidad, para valorar de forma rápida el pronóstico de los pacientes con cirrosis descompensada en la práctica clínica, debido a su enorme sencillez (4).

Las varice esofágicas han sido descritas en frecuencias superiores al 80% en pacientes con cirrosis hepática (9,18,26,32), en esta serie se observaron en el 62,6%, donde del total de pacientes con varices esofágicas el 62,3% las varices fueron mayores de 5 mm. La menor frecuencia de varices esofágicas comparada en la literatura puede deberse a la proporción de pacientes con enfermedad compensada, siendo típica la aparición de dispepsia, astenia o hiperpirexia, en esta fase puede existir hipertensión portal condicionando esta última una vasodilatación arteriolar en el bazo y una disminución del volumen sanguíneo central, lo que conlleva la activación de sistemas vasoactivos endógenos, cuya finalidad es el restablecimiento de una volemia efectiva.

El 4,9% de los pacientes fueron remitidos a trasplante, de estos, según la información a la fecha, este no se ha realizado en ninguno de los pacientes. Por otra parte no se logró la obtención de datos sobre complicaciones asociadas, siendo este un limitante producto de la metodología descriptiva y retrospectiva de esta investigación.

## 6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los resultados descritos llevan a concluir que la etiología por virus de hepatitis C es la de mayor prevalencia en el medio local, le siguen en frecuencia el hígado graso no alcohólico, la hepatitis autoinmune, la cirrosis biliar primaria, el alcohol, viral hepatitis B y otras etiologías; la población femenina se vio mayormente involucrada, tanto en la población cirrótica, como en las dos primeras causas (virus C e hígado graso no alcohólico), por el contrario el sexo masculino mostró una relación 9/1 con respecto a la etiología alcohólica. En su mayoría los pacientes se encuentran con enfermedad compensada y bajo riesgo de mortalidad.

Debido a las limitantes del estudio, se recomienda la realización de un estudio prospectivo, con una muestra mayor, en los que se puedan determinar y responder posibles hipótesis, que en lo posible lleven a orientar recomendaciones de promoción y prevención.

## BIBLIOGRAFIA

1. Samada M, Hernández J, Barroso L, Chao L, González M, Fernández I. Identificación de factores de riesgo de presencia de várices esofágicas en pacientes con cirrosis hepática. *Rev Cub Med Mil.* 2008;37(1):1-8
2. Alonso F, Garmendia M, De Aguirre M, Searte J. Análisis de la Tendencia de la Mortalidad por Cirrosis hepática en Chile. *Re Med Chile* 2010; 138:1253-8
3. Mandrekar P, Szabo G: Inflammation and liver injury. In Monga SPS, editor: *Molecular pathology of liver diseases*, New York, 2011, Springer, pp 411–425.
4. Lebroc D, Reina A, Camacho J, Massip M. Caracterización Clínica de los Pacientes con Cirrosis Hepática en el Hospital Provincial Docente “Doctor Antonio Luaces Iraola”. *MediCiego* 2011, 17(2).
5. Torre A. Complicaciones de la cirrosis hepática: ascitis, encefalopatía, síndrome hepatorenal y estado nutricional. *Revista de Gastroenterología de México.* 2014;79(1):5-7
6. Lefton HB, Rosa A, Cohen M. Diagnosis and epidemiology of cirrhosis. *Med Clin North Am.* 2009;93:787-99
7. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2014;383(9930):1749-61.
8. Leandro G, Mangia A, Hui J. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C; a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2006; 130:1636–42.
9. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology.* 2012;142(7):1592.
10. Bajaj JS, Ahluwalia VS, Sikaroodi M, et al. Altered gut microbiome is associated with neuroinflammation on brain MRI in cirrhosis: Implications for the

gut-liver-brain axis. Sesión de carteles presentada en: EASL 2014 abril 9-13; Londres, Reino Unido. p 499

11. Kumagi T, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:1–17.
12. Campollo O, Valencia J, Berumen A, Perez M, Panderó A, Segura J. Características epidemiológicas de la cirrosis hepática en el Hospital Civil de Guadalajara. *Salud pública de México*.1997;39(3):195-200
13. Bustios C, Davalos M, Roman R, Zumaeta E. Características Epidemiológicas y Clínicas de la Cirrosis Hepática en la Unidad de Hígado del HNERM Es-Salud. *Rev. gastroenterol.* 2007;27(3):238-245.
14. Cortes-Mancera F, Loureiro CL, Hoyos S, Restrepo JC, Correa G, Jaramillo S, Norder H, Pujol FH, Navas MC. Etiology and Viral Genotype in Patients with End-Stage Liver Diseases admitted to a Hepatology Unit in Colombia. *Hepatitis Research and Treatment.* 2011;2011:363205.
15. Giraldo A, Barraza M, Villa H, Martínez J, García G. Caracterización epidemiológica de pacientes con cirrosis en una consulta de gastroenterología en Pereira, Colombia, 2009-2012. *Rev. Méd. Risaralda* 2014; 20 (2):86-94
16. Prieto J, Sánchez S, Prieto R, Rojas E, González L, Mendivelso F. Características clínicas y descompensación en pacientes con cirrosis hepática atendidos en dos centros de hepatología en la ciudad de Bogotá D.C., 2010-2014. *Rev Col Gastroenterol* 2016;31(1):1-8
17. Martirani, A; Wajchenberg, B; Souza, R; Carvalho, A; et al. Toxic (post-necrotis) cirrosis of the liver in childhood. *Gastroenterology.* 1957;32:304
18. Hartroft WS. The trabecular anatomy of late stages of experimental dietary cirrhosis. *Anat. Rec.* 1954; 119: 71–94.
19. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis. *J. Clin. Pathol.* 1978; 31: 395–414.
20. Schuppan D, Ruehl M, Somasundaram R, Hahn EG. Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. *Semin. Liver Dis.* 2001; 21: 351–72

21. Gressner AM, Weiskirchen R. Modern pathogenetic concepts of liver fibrosis suggest stellate cells and TGF-beta as major players and therapeutic targets. *J. Cell Mol. Med.* 2006; 10: 76–99.
22. Tsukada S, Parsons CJ, Rippe RA. Mechanisms of liver fibrosis. *Clin. Chim. Acta* 2006; 364: 33–60
23. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095–128.
24. García, G. La cirrosis y sus secuelas. Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna. 25ª Edición. Elsevier; 2017.
25. García-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology*. 2010;51:1445-9.
26. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013; 58: 593–608.
27. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45(2):507–39.
28. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; 371: 838–51.
29. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: in search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology* 2010; 51:1445–49
30. Charlton M. Non-alcoholic fatty liver disease: a review of current understanding and future impact. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1048–58.
31. Kumagi T, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:1–17.
32. Lindor KD. Characteristics of primary sclerosing cholangitis in the USA. *Hepatol Res* 2007;37(3):S474–7.
33. Czaja AJ. Autoimmune liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24(3):298–305.

34. Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008;47(6):2089–111.
35. Adams PC, Barton JC. Hemochromatosis. *Lancet* 2007;370(9602):1855–60
36. Mandrekar P, Szabo G: Inflammation and liver injury. In Monga SPS, editor: *Molecular pathology of liver diseases*, New York, 2011, Springer, pp 411–425.
37. Lee UE, Friedman SL: Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 25(2):195–206, 2011
38. Iwaisako K, Brenner DA, Kisseleva T: What's new in liver fibrosis? The origin of myofibroblasts in liver fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 27(Suppl 2):65–68, 2012.
39. McGuire RF, Bissell DM, Boyles J, Roll FJ. Role of extracellular matrix in regulating fenestrations of sinusoidal endothelial cells isolated from normal rat liver. *Hepatology* 1992
40. Elsharkawy AM, Oakley F, Mann DA. The role and regulation of hepatic stellate cell apoptosis in reversal of liver fibrosis. *Apoptosis* 2005; 10: 927-939
41. March S, Hui EE, Underhill GH, Khetani S, Bhatia SN. Microenvironmental regulation of the sinusoidal endothelial cell phenotype in vitro. *Hepatology* 2009; 50: 920-928
42. Lakner AM, Steuerwald NM, Walling TL, Ghosh S, Li T, McKillop IH, Russo MW, Bonkovsky HL, Schrum LW. Inhibitory effects of microRNA 19b in hepatic stellate cell-mediated fibrogenesis. *Hepatology* 2012; 56: 300-310
43. Tacke F, Weiskirchen R: Update on hepatic stellate cells: pathogenic role in liver fibrosis and novel isolation techniques. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 6(1):67–80, 2012
44. Kolios G, Valatas V, Kouroumalis E. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7413-7420
45. Pellicoro A, et al: Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat Rev Immunol* 14(3):181–194, 2014.

46. Pradere JP, et al: Hepatic macrophages but not dendritic cells contribute to liver fibrosis by promoting the survival of activated hepatic stellate cells in mice. *Hepatology* 58(4):1461–1473, 2013.
47. Tacke F, Zimmermann HW: Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis. *J Hepatol* 60(5):1090–1096, 2014.
48. Deaciuc IV, Spitzer JJ. Hepatic sinusoidal endothelial cell in alcoholemia and endotoxemia. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20: 607-614
49. Stål P, Broomé U, Scheynius A, Befrits R, Hultcrantz R. Kupffer cell iron overload induces intercellular adhesion molecule-1 expression on hepatocytes in genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1995; 21: 1308-1316
50. Mehal W, Imaeda A. Cell death and fibrogenesis. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 226-231
51. Guicciardi ME, Gores GJ. Apoptosis as a mechanism for liver disease progression. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 402-410
52. Ribeiro PS, Cortez-Pinto H, Solá S, Castro RE, Ramalho RM, Baptista A, Moura MC, Camilo ME, Rodrigues CM. Hepatocyte apoptosis, expression of death receptors, and activation of NF-kappaB in the liver of nonalcoholic and alcoholic steatohepatitis patients. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1708-1717
53. Marshall A, Rushbrook S, Davies SE, Morris LS, Scott IS, Vowler SL, Coleman N, Alexander G. Relation between hepatocyte G1 arrest, impaired hepatic regeneration, and fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2005; 128: 33-42
54. Syn WK, et al: Accumulation of natural killer T cells in progressive nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 51(6):1998–2007, 2010.
55. Marra F, et al: Mononuclear cells in liver fibrosis. *Semin Immunopathol* 31(3):345–358, 2009.
56. Muhanna N, et al: Lymphocyte-hepatic stellate cell proximity suggests a direct interaction. *Clin Exp Immunol* 148(2):338–347, 2007.

57. Hartmann P, Haimerl M, Mazagova M, Brenner DA, Schnabl B. Toll-like receptor 2-mediated intestinal injury and enteric tumor necrosis factor receptor I contribute to liver fibrosis in mice. *Gastroenterology*. 2012; 143:1330–1340. e1331.
58. Hammerich L, Heymann F, Tacke F. Role of IL-17 and Th17 cells in liver diseases. *Clin Dev Immunol*. 2011; 2011:345803.
59. Feng D, Wang Y, Wang H, Weng H, Kong X, Martin-Murphy BV, et al. Acute and chronic effects of IL-22 on acetaminophen-induced liver injury. *J Immunol*. 2014; 193:2512–2518.
60. Dooley S, ten Dijke P. TGF-beta in progression of liver disease. *Cell Tissue Res*. 2012; 347:245–256.
61. Fernández M, Semela D, Bruix J, Colle I, Pinzani M, Bosch J. Angiogenesis in liver disease. *J Hepatol* 2009; 50: 604–20.
62. García-Pagán JC, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J Hepatol* 2012; 57: 458–61.
63. Arvaniti V, D’Amico G, Fede G, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010; 139: 1246–56.e5.
64. Kim SU, Oh HJ, Wanless IR, Lee S, Han KH, Park YN. The Laennec staging system for histological sub-classification of cirrhosis is useful for stratification of prognosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2012; 57: 556–63.
65. Parkes J, Roderick P, Harris S, et al. Enhanced liver fibrosis test can predict clinical outcomes in patients with chronic liver disease. *Gut* 2010; 59: 1245–51.
66. Taura K, De Minicis S, Seki E, Hatano E, Iwaisako K, Osterreicher CH, et al. Hepatic stellate cells secrete angiopoietin 1 that induces angiogenesis in liver fibrosis. *Gastroenterology*. 2008; 135:1729–1738.
67. D’Amico G, García-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44:217-31.

68. Nagula S, Jain D, Groszmann RJ, García-Tsao G. Histological-hemodynamic correlation in cirrhosis-a histological classification of the severity of cirrhosis. *J Hepatol.* 2006;44:111-7.
69. Vergniol J, Foucher J, Terrebonne E, et al. Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140: 1970–79, e1–3.
70. Dufour D, Lott J, Nolte F, et al. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring. *Clin Chem* 2000;46:2050–68.
71. Lu LG, Zeng MD, Mao YM, et al. Relationship between clinical and pathologic findings in patients with chronic liver diseases. *World J Gastroenterol* 2003; 9(12):2796–800.
72. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* 2007;46(1):32–6.
73. Rossi E, Adams L, Prins A, et al. Validation of the FibroTest biochemical markers score in assessing liver fibrosis in hepatitis C patients. *Clin Chem* 2003;49(3): 450
74. Gupta A, Kim D, Krinsky G, et al. CT and MRI of cirrhosis and its mimics. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:1595–601.
75. Ginès P, Cabrera J, Guevara M, Morillas R, Ruiz del Árbol L, Solà R y Soriano G. Modelos pronósticos en la cirrosis hepática. El modelo MELD Documento de consenso sobre el tratamiento de la ascitis, la hiponatremia dilucional y el síndrome hepatorenal en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27(9):535-44
76. More E. Características clínicas y epidemiológicas de la cirrosis hepática en un hospital de la ciudad de Lima. Tesis de gradop en Gastroenterología. *Fac Med Hum.* 2015; 1-92

77. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al: Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005; 353: pp. 2254-2261
78. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, et al: Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133: pp. 481-488
79. Gluud LL, Klingenberg S, Nikolova D, and Gluud C: Banding ligation versus beta-blockers as primary prophylaxis in esophageal varices: systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: pp. 2842-2848
80. Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, Garcia-Pagan JC, Rodés J, and Bosch J: Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37: pp. 902-908
81. Garcia-Tsao G, and Bosch J: Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010; 362: pp. 823-832
82. Bañares R, Albillos A, Rincón D, et al: Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 2002; 35: pp. 609-615
83. Goulis J, Patch D, and Burroughs AK: Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding. *Lancet* 1999; 353: pp. 139-142
84. D'Amico G, Garcia-Tsao G, and Pagliaro L: Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44: pp. 217-231
85. Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, et al: Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol* 2012; 56: pp. 810-818
86. Runyon BA: Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009; 49: pp. 2087-2107
87. Angeli P, Fasolato S, Mazza E, et al: Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in non-azotaemic patients with cirrhosis: results of an open randomised clinical trial. *Gut* 2010; 59: pp. 98-104

88. Ginès P, Titó L, Arroyo V, et al: Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 94: pp. 1493-1502
89. Bureau C, Métivier S, D'Amico M, et al: Serum bilirubin and platelet count: a simple predictive model for survival in patients with refractory ascites treated by TIPS. *J Hepatol* 2011; 54: pp. 901-907
90. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, et al: Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010; 139: pp. 1246
91. Fernández J, Navasa M, Planas R, et al: Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133: pp. 818-824
92. Sort P, Navasa M, Arroyo V, 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: pp. 403-409
93. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, and Vilstrup H: Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010; 51: pp. 1675-1682
94. Bai M, Yang Z, Qi X, Fan D, and Han G: L-ornithine-L-aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: pp. 783-792
95. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al: Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010; 362: pp. 1071-1081

**Anexo A. Formulario de recolección de la información.**

**CARACTERIZACION EPIDEMIOLOGICA Y CLINICA DE LA CIRROSIS  
HEPATICA EN UN CENTRO REGIONAL DEL CARIBE COLOMBIANO.  
UNIDAD DE GASTROENTEROLOGIA Y HEPATOLOGIA DE LA CLINICA  
GENERAL DEL NORTE, ENERO DE 2012 A MARZO DE 2017**

**Formulario No** \_\_\_\_\_

**Sexo:** Masculino \_\_\_\_ Femenino \_\_\_\_ **Edad** \_\_\_\_\_

**Régimen Salud:** Subsidiado \_\_\_\_ Contributivo \_\_\_\_ Otro \_\_\_\_\_

**EPS:** \_\_\_\_\_

**Departamento de procedencia:** \_\_\_\_\_

**Motivo de consulta:** Alteración de perfil hepático \_\_\_\_ Ictericia \_\_\_\_ Edema \_\_\_\_

Sangrado \_\_\_\_ Ascitis \_\_\_\_ Encefalopatía \_\_\_\_ Alteración de imagen hepática \_\_\_\_

Otros \_\_\_\_\_

**Hepatocarcinoma al diagnóstico:** Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

**Etiología:** Viricas \_\_\_\_ (B) \_\_\_\_ (C) \_\_\_\_ Alcohol \_\_\_\_ NASH \_\_\_\_ HAI \_\_\_\_

Otras. Cuales? \_\_\_\_\_

**Child Pugh:** A \_\_\_\_ B \_\_\_\_ C \_\_\_\_ puntaje \_\_\_\_\_

**MELD:** \_\_\_\_\_

**Estadio:** I \_\_\_\_ II \_\_\_\_ III \_\_\_\_ IVa \_\_\_\_ IVb \_\_\_\_

**Varices esofágicas (grado):** I \_\_\_\_ II \_\_\_\_ III \_\_\_\_

**Varices gástricas:** GOV 1 \_\_\_\_ GOV 2 \_\_\_\_ IGV 1 \_\_\_\_ IGV 2 \_\_\_\_

**Remisión a trasplante:** Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

**Complicaciones:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Observaciones:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Responsable** \_\_\_\_\_