

**Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua-Managua**

**Hospital Roberto Calderón Gutiérrez**

**Departamento de medicina interna**



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
NICARAGUA,  
MANAGUA  
UNAN-MANAGUA



**Tesis para optar al título de especialista en medicina interna.**

*Tema: Etiología, reserva funcional hepática e índices de fibrosis en pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática que asisten a la consulta externa de gastroenterología del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, en el período de septiembre 2020– enero del 2021.*

**Autor:**

Dr. Erling Salazar Tejeda  
Médico y cirujano  
Residente de medicina interna

**Tutor:**

Dr. Pablo Moreno Padilla.  
Internista-Gastroenterólogo.

**Asesor:**

Dr. Ulises Ramón López Funes  
Internista.

Managua, febrero del 2021.

## **Opinión del tutor**

Es bien conocido en las estadísticas del ministerio de salud el impacto de las enfermedades hepáticas con relación a una de las causas principales de morbimortalidad.

La hemorragia digestiva alta como expresión de las complicaciones de la cirrosis hepática constituye la principal causa de ingreso por este evento.

Por lo anterior se hace necesario intentar establecer medidas y/o acciones sobre este grupo de pacientes con la finalidad de incidir en la reducción de la morbimortalidad, sin embargo mientras no se conozcan apropiadamente cuales son los predomios etiológicos de la cirrosis hepática y las condiciones de deterioro de la reserva hepática, todas la medidas tomadas van encaminada a un fin indeterminado.

El estudio del Dr. Salazar Tejeda puntualiza apropiadamente este espacio vacío y por ello nos permite enfocar nuestra atención al menos en las tres principales causas que se establecieron en el estudio.

Cabe destacar que nuestra población no está exenta a la pandemia del siglo XXI (obesidad), pues el síndrome metabólico representó en este estudio la principal etiología de cirrosis hepática.

Muy próximo al síndrome metabólico el alcoholismo sigue representando en nuestro grupo poblacional no solamente un impacto social, sino un impacto en la salud de nuestros pacientes.

Queda pues este estudio como una referencia en nuestra institución y para los próximos eventuales estudios, para abordar de manera integral e impactar en la reducción de las enfermedades hepáticas crónicas según las etiologías que este estudio describe.

---

Dr. Pablo Hernán Moreno Padilla  
Internista-Gastroenterólogo

## **Dedicatoria**

Dedico este trabajo al forjador de mi camino, a Dios, padre celestial, que me acompaña y siempre me levanta de mi continuo tropiezo. Al él que merece todo el honor y la gloria, mis logros también se los dedico.

A mi hija, Nasthly S. Salazar Urroz; quien es el motor que me impulsa para poder lograr cada una de mis metas, por su comprensión en todo este tiempo donde no estuve en los momentos más importante de su vida.

A mis padres por ser ejemplo de perseverancia y de positivismo, lo cual me ha permitido llegar a esta etapa.

A mis docentes que son instrumento de conocimiento y sabiduría para la realización de este trabajo.

## **Agradecimiento**

A Dios, ser omnipotente que me da la vida, salud, sabiduría y fortaleza necesaria para continuar con mis estudios y me permitió finalizar este trabajo investigativo.

A mis padres por brindarme el apoyo necesario cada día, por la motivación brindada durante esta etapa. Por su amor incondicional y la seguridad de siempre poder contar con ellos.

A mis tutores; Dr. Pablo Hernán Moreno Padilla y Dr. Ulises López Funes. Por brindarme los conocimientos necesarios para la elaboración del estudio, su tiempo y la dedicación otorgada a la presente investigación.

A los pacientes, sustento y motivo de este estudio.

A mis compañeros de trabajo, amigos y a todas las personas que contribuyeron al presente estudio.

## Resumen

Con el objetivo de conocer las principales etiología, reserva funcional hepática e índices de fibrosis en pacientes atendido en la consulta externa de gastroenterología del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez, en el periodo septiembre 2020-enero 2021, se realizó un estudio observacional, descriptivo de corte transversal. Se incluyeron 68 pacientes.

Se realizó en estadística descriptiva (frecuencia, porcentajes), tablas de contingencia y gráficos de barras; se determinaron estadígrafos de tendencia central y de dispersión.

El 52% de los pacientes eran del sexo masculino, con edad promedio de 55 años. El 85.3% de los pacientes están en sobrepeso-obesidad; el 67.4% cumplen criterios para síndrome metabólico. Las comorbilidades más frecuentes son hipertensión arterial y diabetes en un 41 y 32% respectivamente.

Las principales etiologías encontradas es esteatohepatopatía no alcohólica (47%), alcohol (31%) y virus de hepatitis C (19%).

Al evaluar la reserva funcional e índices de fibrosis, los pacientes en su mayoría tienen Child Pugh B un 60.2% (n=41), y el 67% (n= 46) de los pacientes tienen MELD de 9-18 puntos. El 34% de los pacientes tienen una cirrosis descompensada (18% en estadio clínico 3 y 16% estadio clínico 4).

Los pacientes con esteatohepatopatía no alcohólica, tienen fibrosis en un 90% según índice NAFLD. Según el índice FIB4 el 70% de los pacientes con etiología por virus hepatitis C tienen fibrosis de moderada a severa; y el 90.4% de etiología por alcohol. Con el índice de APRI el 50% de los pacientes con etiología por virus hepatitis C tienen fibrosis moderada a severa y un 38% de los que tienen etiología por alcohol.

# Índice

I.Introducción.....	1
II.Antecedentes .....	3
III.Justificación.....	6
IV.Planteamiento del problema .....	7
V.Objetivos de investigación .....	8
Objetivo general:.....	8
Objetivos específicos: .....	8
VI. Marco Teórico .....	9
Etiología .....	10
Hepatitis viral .....	10
Hepatitis autoinmune .....	11
Enfermedad hepática alcohólica .....	12
Enfermedad del hígado graso no alcohólico .....	13
Colestasis .....	14
Trastornos de la circulación .....	15
Otras causas.....	15
Historia natural y pronóstico.....	16
Diagnóstico .....	18
VII.Diseño metodológico .....	32
VIII. Resultados .....	40
IX.Discusión y análisis.....	43
X.Conclusiones .....	46
XI. Recomendaciones .....	47
XII.Bibliografía .....	48
XIII.Anexos.....	52

## **I. Introducción**

La cirrosis hepática es el estadio final de la enfermedad hepática crónica y representa más de 1 millón de muertes cada año en el mundo. (García Buey et al., 2012)(Nilsson et al., 2019)

En Europa, la cirrosis está relacionada principalmente con el alcohol, mientras que en Asia y África subsahariana, más de la mitad de los casos se pueden atribuir a hepatitis B y hepatitis C. (Nilsson et al., 2019)(Enomoto et al., 2020)

Clínicamente, la cirrosis hepática se ha considerado una patología progresiva que invariablemente conduce a la muerte, a menos que se realice el trasplante de hígado; las estrategias preventivas que se han realizado son pruebas de detección de varices esofágicas y carcinoma hepatocelular. (Nilsson et al., 2019)(Tsochatzis et al., 2014)

Últimamente, esta percepción ha sido cuestionada, porque la mortalidad a un año en la cirrosis hepática varía ampliamente en cada uno de sus estadios, desde 1% hasta 57%, dependiendo de la ocurrencia de descompensación clínica. (Tsochatzis et al., 2014)(García Buey et al., 2012)

Se conoce que los pacientes con cirrosis hepática muestran una peor supervivencia después de la descompensación si ocurre durante el curso de la enfermedad en lugar que en el momento del diagnóstico. La descompensación ocurre del 5% al 7% por año. (Angeli et al., 2018)

La tasa de descompensación y supervivencia también es afectada por la etiología subyacente de la cirrosis. (Angeli et al., 2018) (Tsochatzis et al., 2014)(García Buey et al., 2012; Nilsson et al., 2019)

Una vez que ha ocurrido la descompensación, la hepatopatía se convierte en una enfermedad sistémica, con disfunción multiorgánica. (Angeli et al., 2018).

Se encontraron tasas de supervivencia sin trasplante a 10 años en la cirrosis criptogénica (11%), cirrosis relacionada con el alcohol (18%) y alcohol combinado con hepatitis C (12%). (Kalaitzakis & Josefsson, 2008)(Rodríguez, et all. 2019).

La cirrosis por hepatitis autoinmune mostró la mejor supervivencia a 10 años (53%) y la hepatitis C, esteatohepatitis no alcohólica, colangitis biliar primaria y otras causas promediaron el 30%. (Yu et al., 2018).

La descompensación en el momento del diagnóstico fue un importante predictor de muerte en todas las etiologías, excepto en la cirrosis alcohólica. (Nilsson et al., 2019).

El pronóstico de las enfermedades hepáticas crónicas y la cirrosis es determinado por factores como la perfusión hepática y capacidad metabólica residual. Las formas más comunes de evaluar la etapa y predecir el curso de enfermedad hepática crónica son el estado físico, análisis de sangre y procedimientos de imágenes como ultrasonido, elastografía o tomografía computarizada. (Wiegand & Berg, 2013)(Goldberg & Chopra, 2020)

Sin embargo, los parámetros de la función hepática como la albúmina y los factores de coagulación solo se alteran en enfermedad hepática avanzada. Por lo tanto, clasificaciones como Child Pugh (CP) y el MELD para la cirrosis hepática, que incluye bilirrubina, albúmina, tiempo de protrombina, ascitis y encefalopatía, proporcionan información indirecta sobre la función hepática residual. (Herold et al., 2002)(Center for Integrated Healthcare, 2013)(Escuela & Calderón, 2019)

A pesar de la relevancia de esta patología, no existen estimaciones precisas sobre su prevalencia a nivel nacional y la mayoría de los estudios se basan en poblaciones desarrolladas.

## **II. Antecedentes**

1. Hernández, Castañón & otros (2001). Publicaron el estudio: Supervivencia de los pacientes con cirrosis hepática en el hospital regional del IMSS. Conclusión: Existen múltiples factores que influyen en la supervivencia de los pacientes con cirrosis hepática, la etiología es determinada por la edad, clase funcional y la presencia de complicaciones al momento de su diagnóstico, al comparar la supervivencia de vida en pacientes con cirrosis hepática por ingesta alcohólica tuvo una mayor supervivencia a diferencia de los pacientes con cirrosis hepática por el virus de hepatitis.
2. Moody et al., (2004), publicaron el estudio: Estimation of the functional reserve of human liver. Conclusión: la reserva funcional es escasa en el paciente con enfermedad hepática descompensada, y está relacionada con deterioro sistémico y disfunción multiorgánica.
3. Toledo, 2010. Publicaron el estudio: "Estudio de los pacientes con cirrosis hepática ingresados a tratamiento médico del servicio de medicina interna en el hospital provincial Isidro Ayora en el periodo Junio- Diciembre 2010". Conclusión: Las causas asociadas a cirrosis hepática el 93.3% se debe a la ingesta de alcohol, el 3.3% presento antecedentes de fármacos antiepilépticos de forma prolongada y el 3.3% a paciente que fue diagnosticado con hepatitis B hace 25 años. En las manifestaciones más habituales que demostraron fue el 40% presentaron edema pretibial, 23% presentaron telangiectasia, el 17% pérdida de peso, 17% otras manifestaciones y el 3% ninguno.
4. Wiegand & Berg, 2013. Publicaron el estudio: The Etiology, Diagnosis and Prevention of Liver Cirrhosis. Conclusión: El pronóstico de las enfermedades hepáticas crónicas y la cirrosis es determinado por factores como la perfusión hepática y capacidad metabólica residual. Las formas más comunes de evaluar la etapa y predecir el curso de enfermedad hepática crónica es evaluando el estado físico, análisis de sangre y procedimientos de imágenes.

Escalas como Child Pugh y el MELD para la cirrosis hepática, proporcionan información indirecta sobre la función hepática residual.

5. Torreblanca & Fonseca, 2014. Publicaron el estudio: Caracterización de los pacientes con cirrosis hepática atendidos en las Tunas. Conclusión: Las complicaciones más frecuentes en los pacientes con cirrosis hepática son ascitis en un 49,1%, hemorragia por ruptura de varices 43.6%, encefalopatía hepática 20%, peritonitis bacteriana espontánea 16.4%, insuficiencia hepática 12.7%, hepatocarcinoma 5.6%, síndrome hepatorenal 5.6% y síndrome hepatopulmonar 1.8%
6. Escorcía & Marrugo, 2018, publicaron el estudio: Caracterización epidemiológica y clínica de la cirrosis hepática en un centro regional del Caribe Colombiano; clínica general del Norte, Enero 2012 a Marzo 2017, Conclusión: se observó que el sexo con mayor prevalencia de cirrosis hepática es el sexo femenino, entre las causas más asociadas al desarrollo de la enfermedad se destacan el alcohol, la infección crónica por virus de hepatitis B, infección por virus de hepatitis C y la esteatohepatitis no alcohólica, destacando que la expectativa de vida del paciente cirrótico es de 10 a 13 años.
7. Velázquez & Giraldo 2018. Publicaron el estudio: Etiología, estadio y complicaciones de la cirrosis hepática en un hospital de referencia de Paraguay. Conclusión: A nivel mundial la causa principal de cirrosis alcohólica es el consumo de alcohol (51% de los casos), la escala MELD es ampliamente utilizada en esta patología, la mayor parte de la población en estudio 69.4%, tenían un MELD de 10-19 se relaciona con una mortalidad del 27% de los 3 meses.

8. González, (2018), publicaron el estudio: Etiología y transición epidemiológica de la cirrosis hepática en el Instituto Nacional de ciencias médicas y Nutrición Salvador Zubirán de 2004 a 2018. Conclusión: El diagnóstico de cirrosis hepática se estableció con base a diferentes características: estudios radiológicos, histopatología, ecografía, tomografía, para demostrar los cambios y hallazgos de los pacientes con cirrosis hepática.
  
9. Nilsson et al., 2019, publicaron el estudio: Clinical course and mortality by etiology of liver cirrhosis in Sweden, con una población de 1317. Conclusión: Se determinó la etiología en un 80-95%. La etiología determina un importante predictor de mortalidad; tasas de supervivencia en cirrosis criptogénica 11%, relacionada por alcohol 18%, Hepatitis C 12%, esteatohepatitis no alcohólica, colangitis biliar primaria y otras 30%, y hepatitis autoinmune 53%.

### **III. Justificación**

La etiología y la capacidad de reserva funcional hepática, influye en la descompensación de los pacientes. Afecta de manera directa en la morbimortalidad y supervivencia de estos. La cirrosis es la segunda causa de muerte a nivel nacional, en personas en edad productiva, tiene un impacto importante en la salud pública, así como en la economía, lo que implica un gasto significativo resultante de la hospitalización, tratamiento. (Cequera & García de León Méndez, 2019; Sarin et al., 2020)

No contamos con estudios en nuestro país, sobre etiología y reserva funcional hepática.

Es importante caracterizar y estratificar a pacientes con cirrosis hepática para realizar intervenciones oportunas diagnósticas y terapéuticas, para la mejora de calidad de vida de los pacientes.

Esta investigación servirá a la comunidad científica, las autoridades de salud, para que la población en general reciba una mejor atención.

Será esta una motivación para que futuros investigadores se interesen en esta creciente situación y realicen estudios de seguimiento para contribuir al mejoramiento de nuestra realidad.

#### **IV. Planteamiento del problema**

¿Cuál es la etiología y reserva funcional e índice de fibrosis en pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática que asisten a la consulta externa de gastroenterología del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, en el período de septiembre 2020 – enero de 2021?

## **V. Objetivos de investigación**

### **Objetivo general:**

- 1) Conocer las principales etiologías y la reserva funcional e índices de fibrosis en pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática atendidos en el servicio de gastroenterología del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, en el período de septiembre 2020 – enero de 2021.

### **Objetivos específicos:**

- 1) Determinar las características basales de los participantes del estudio.
- 2) Establecer las principales etiologías de la cirrosis hepática de la población en estudio.
- 3) Estimar la reserva funcional hepática e índice de fibrosis en los pacientes con cirrosis hepática.

## **VI. Marco Teórico**

La cirrosis hepática es la vía final común en la patogenia de daño hepático, derivado de una amplia variedad de enfermedades hepáticas crónicas.

La etiología de la cirrosis varía según la zona geográfica. El alcoholismo, infección crónica por virus de la hepatitis C, y esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD) son las causas más comunes en los países occidentales, mientras que la hepatitis B crónica es la principal causa de cirrosis hepática en la región de Asia y el Pacífico.(García Buey et al., 2012) (Tsochatzis et al., 2014)

Es una causa creciente de morbilidad y mortalidad en los países más desarrollados, siendo la decimocuarta más común causa de muerte en todo el mundo. La cuarta en Europa central; resulta en 1.03 millones de muertes por año en todo el mundo, 170,000 por año en Europa y 33, 539 por año en los EE.UU. (Tsochatzis et al., 2014)

Cada vez más, se ha visto que la cirrosis no es una sola entidad y que se puede subclasificar en distintas etapas de pronóstico clínico diferente, con una mortalidad a 1 año que varía desde el 1% al 57% según la etapa.(Tsochatzis et al., 2014)

El nuevo concepto en el manejo de pacientes con cirrosis debería ser la prevención e intervención temprana para estabilizar la progresión de la enfermedad y evitar o retrasar la descompensación clínica y la necesidad de trasplante de hígado. El desafío en el siglo XXI es prevenir la necesidad de un trasplante de hígado en tantos pacientes con cirrosis como sea posible. (Nilsson et al., 2019)(Goldberg & Chopra, 2020)

La cirrosis puede surgir como consecuencia de una enfermedad exógena / tóxico, infeccioso, tóxico / alérgico, inmunopatológico / proceso autoinmune o vascular o un error innato de metabolismo. (Cecibel, 2011; General, 2018; Michitaka et al., 2010; Orman et al., 2019)

Entre estas causas, la más común de todas es el hígado graso no alcohólico, está cobrando importancia como problema de salud pública: el número de muertes por cirrosis por 100000 habitantes se duplicó de 5 en 1980 a 9,9 en 2005. Los estudios de autopsia han revelado enfermedad de hígado graso en 70% de personas con sobrepeso y en 35% de personas de peso normal. También han revelado cirrosis en 18,5% de los diabéticos con sobrepeso. (Wiegand & Berg, 2013)

### **Etiología**

Etiología es determinada en el 80-95%. La frecuencia por etiología es variable. A nivel mundial 2018: la principal etiología es el alcohol 51%.

Según Toledo, et al. 2010 el alcohol 93%, 3.3% VHC, 3.3% antiepilépticos.

Estudio en África reflejan 50% Virus de hepatitis C y B.

En Colombia, para el 2018, destaca alcohol, Virus de hepatitis C y B, Esteatohepatitis; en orden de frecuencia.

### **Hepatitis viral**

Hepatitis crónica secundaria al virus de la hepatitis B y C. Las infecciones deben ser una de las principales causas de fibrosis hepática y cirrosis. La infección por el virus de la hepatitis C es más común en países más desarrollados; por el contrario, el virus de la hepatitis B la infección es dominante en África y la mayor parte de Asia.

Está estimado que del 2 al 10% de los pacientes con hepatitis B crónica, tienen cirrosis. (Sarin et al., 2020)

En la cirrosis por hepatitis C la prevalencia de ascitis, hemorragia por varices y encefalopatía en el momento del diagnóstico fueron 13%, 6,5% y 1,2%, respectivamente. Durante el seguimiento, adicionalmente el 40% de los pacientes desarrollaron ascitis, 13% sangrado por varices y 22% encefalopatía. Las incidencias acumuladas de ascitis, hemorragia por varices y encefalopatía, después de 1 año fueron 25%, 11% y 2,9% y después de 10 años fueron 51%, 19% y 23%, respectivamente. (Michitaka et al., 2010; Nilsson et al., 2019)

La incidencia de CHC después de 1 y 10 años fue del 15% y el 34%. En la cirrosis por hepatitis C, la tasa de supervivencia a 5 años fue del 51%. Después de la descompensación, en el diagnóstico versus durante el seguimiento, las tasas de supervivencia a los 5 años fueron del 30% versus 7%. (Michitaka et al., 2010; Nilsson et al., 2019)

### **Hepatitis autoinmune**

En cirrosis por hepatitis autoinmune (HAI) la prevalencia de ascitis, hemorragia por varices y encefalopatía al diagnóstico fueron 23%, 2,9% y 2,9%, respectivamente. Durante el seguimiento, otro 14% de los pacientes desarrollaron ascitis, 2,9% sangrado por varices y 11% encefalopatía. La incidencia acumulada de ascitis, hemorragia por varices y encefalopatía, después de 1 año fueron 29%, 4,3% y 10% y después de 10 años fueron 37%, 5,9% y 14%. La incidencia acumulada de HCC después de 1 y 10 años fueron ambos 1,4%. En HAI, la tasa de supervivencia a 5 años fue del 65%. Después de la descompensación, al diagnóstico versus durante

el seguimiento, las tasas de supervivencia al año fueron del 63% frente al 18%. (Michitaka et al., 2010; Nilsson et al., 2019; Wonder, 2016)

### **Enfermedad hepática alcohólica**

La toxicidad alcohólica puede provocar daño al tejido hepático y luego desarrolla esteatosis hepática y cirrosis. En Europa, el consumo crónico de alcohol es la causa más común de enfermedad hepática cirrosis. (Cirrhosis, 2020)(Goodman, 2018; Tsochatzis et al., 2014)

En la cirrosis alcohólica la prevalencia de ascitis, hemorragia varicosa y encefalopatía al diagnóstico fueron 59%, 6.5% y 5.0%, respectivamente. Durante el seguimiento, adicionalmente el 25% de los pacientes desarrollaron ascitis, 14% sangrado por varices y 37% encefalopatía. Las incidencias acumuladas de ascitis, hemorragia por varices y encefalopatía, después de 1 año fueron 70%, 12% y 21% y después de 10 años 83%, 21% y 42%, respectivamente. (Nilsson et al., 2019)

La incidencia de CHC después de 1 y 10 años fue de 3.3% y 8.8%. En la cirrosis alcohólica, la tasa de supervivencia a 5 años fue 39%. Para tasas de supervivencia adicionales (1, 10 y 15 años). Después de la descompensación, en el diagnóstico frente a durante el seguimiento arriba, las tasas de supervivencia a 5 años fueron del 40% frente al 19%. (Nilsson et al., 2019)

En la cirrosis alcohólica con hepatitis C concomitante, las prevalencias de ascitis, hemorragia por varices y encefalopatía en el momento del diagnóstico fueron 39%, 3,5% y 6,1%, respectivamente. Durante el seguimiento, otro 32% de los pacientes desarrollaron ascitis, 15% varices hemorragia y encefalopatía del 35% (tabla 3).

Las incidencias acumuladas de ascitis, hemorragia por varices y encefalopatía, después de 1 año fueron 52%, 8.8% y 13% y después de 10 años fueron 71%, 19% y 42%, respectivamente. La incidencia acumulada de CHC después de 1 y 10 años era 11% y 26%. Los 5 años la tasa de supervivencia fue del 38%. (Manuscript & Cirrhosis, 2009; Singal et al., 2018).

Después de la descompensación, en el momento del diagnóstico frente al seguimiento, las tasas de supervivencia a 5 años fueron del 15% frente al 17%. (Michitaka et al., 2010; Nilsson et al., 2019)

### **Enfermedad del hígado graso no alcohólico**

La enfermedad del hígado graso no alcohólico se refiere a la acumulación excesiva de grasa en el hígado después de excluir el alcohol y otros definitivos factores de daño hepático. A menudo se acompaña de obesidad, diabetes, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, y enfermedades cardiovasculares. (Goodman, 2018; Tsochatzis et al., 2014)

En la cirrosis NASH, las prevalencias de ascitis, hemorragia por varices y encefalopatía en el momento del diagnóstico fueron 17%, 5,7% y 1,9%, respectivamente. (Michitaka et al., 2010; Nilsson et al., 2019)

Durante el seguimiento, otro 34% de los pacientes desarrollaron ascitis, 19% sangrado por varices y 28% encefalopatía. La incidencia acumulada de ascitis, hemorragia por varices y encefalopatía, después de 1 año fueron 25%, 7.5% y 5.7% y después de 10 años fueron 54%, 26% y 30%. La incidencia acumulada de CHC después de 1 y 10 años, fue 7,5% y 20%. En la cirrosis NASH, la tasa de supervivencia a 5 años fue 57%. Después de la descompensación, en el diagnóstico

frente a durante el seguimiento, las tasas de supervivencia a 5 años fueron del 17% frente al 21%. (Michitaka et al., 2010; Nilsson et al., 2019)

### **Colestasis**

La colestasis primaria o secundaria puede aumentar las concentraciones de ácidos biliares y bilirrubina, destruyendo así los hepatocitos y que conduce al desarrollo de cirrosis hepática. ((Goodman, 2018; Tsochatzis et al., 2014)

En la cirrosis de CBP (colangitis biliar primaria), las prevalencias de ascitis, hemorragia por varices y encefalopatía en el momento del diagnóstico fueron 21%, 8.8% y 2.9%, respectivamente. (Michitaka et al., 2010; Nilsson et al., 2019)

Durante el seguimiento, otro 38% de los pacientes desarrollaron ascitis, 15% sangrado por varices y 21% encefalopatía. La incidencia acumulado de ascitis, hemorragia por varices y encefalopatía, después de 1 año fueron 24%, 8.8% y 5.9% y después de 10 años fueron 50%, 25% y 24%. La incidencia acumulada de HCC después de 1 y 10 años fueron 8.8% y 18%. En CBP, la tasa de supervivencia a 5 años fue del 47%. Después de la descompensación, en el diagnóstico frente a durante el seguimiento, las tasas de supervivencia a 1 año fueron del 70% frente al 47%. (Michitaka et al., 2010; Nilsson et al., 2019)

En colangitis esclerosante primaria (CEP), la prevalencia de ascitis, hemorragia por varices y encefalopatía en el momento del diagnóstico fueron 17%, 3,3% y 3,3%, respectivamente. Durante el seguimiento, otro 37% de los pacientes desarrollaron ascitis 6,6% de hemorragia por varices y 3,3% de encefalopatía. Incidencias acumulativas de ascitis, hemorragia por varices y encefalopatía, después de 1 año eran 23%, 3,3% y 0% y después de 10 años eran 54%, 10% y 6,9%. La incidencia

acumulada de CHC después de 1 y 10 años, fue 0% y 3,3%. En la cirrosis por CEP, la tasa de supervivencia a 5 años fue del 57%.

Después de la descompensación, al diagnóstico frente al seguimiento, las tasas de supervivencia anuales fueron del 20% frente al 27%. (Michitaka et al., 2010; Nilsson et al., 2019)

### **Trastornos de la circulación**

Insuficiencia cardíaca derecha crónica, pericarditis constrictiva, síndrome hepático de obstrucción del flujo de salida venoso y sinusoidal. El síndrome de obstrucción puede causar congestión hepática a largo plazo. La hipoxia, lo que resulta en necrosis y fibrosis en el lóbulo central del hígado. (Goldberg & Chopra, 2020; Rodrigues et al., 2019; Tsochatzis et al., 2014)

### **Drogas y venenos industriales**

Exposición prolongada o repetida a medicamentos asociados con lesión hepática (es decir, acetaminofén, metildopa, etc.) o tóxicos industriales (es decir, tetracloruro de carbono, fósforo, y arsénico) puede evolucionar a cirrosis. (Goldberg & Chopra, 2020; Rodrigues et al., 2019; Tsochatzis et al., 2014)

### **Otras causas**

Otras causas de cirrosis incluyen hemocromatosis y deficiencia de alfa-1 antitripsina. En este grupo, el 23% tenía ascitis en el momento del diagnóstico, y sin hemorragia o encefalopatía por varices. Durante el seguimiento, 33% los pacientes desarrollaron ascitis, sangrado de varices del 8,3% y encefalopatía del 25%. Las incidencias acumuladas de ascitis, hemorragia por varices y encefalopatía, después

de 1 año fueron 31%, 2,1% y 6,3% y después de 10 años eran 56%, 8,3% y 25%. La incidencia acumulada de los CHC después de 1 y 10 años fue del 13% y 26%. La tasa de supervivencia a 5 años fue del 46%. Después de la descompensación, en el diagnóstico frente a durante el seguimiento arriba, las tasas de supervivencia a 1 año fueron 82% vs 24%. (Michitaka et al., 2010; Nilsson et al., 2019; Wonder, 2016)

### **Historia natural y pronóstico**

La historia natural de la cirrosis depende tanto de la etiología como del tratamiento de la causa subyacente. Las tasas anuales de descompensación son 4% para el VHC, 10% para el VHB y la incidencia de CHC es de entre 2 y 7% por año. Descompensación en cirrosis alcohólica con el consumo continuado de alcohol es aún más rápido y a menudo se asocia con hepatitis alcohólica en unos antecedentes de cirrosis. Una vez que ha ocurrido la descompensación, la mortalidad sin trasplante es hasta el 85% durante 5 años. (Nilsson et al., 2019)

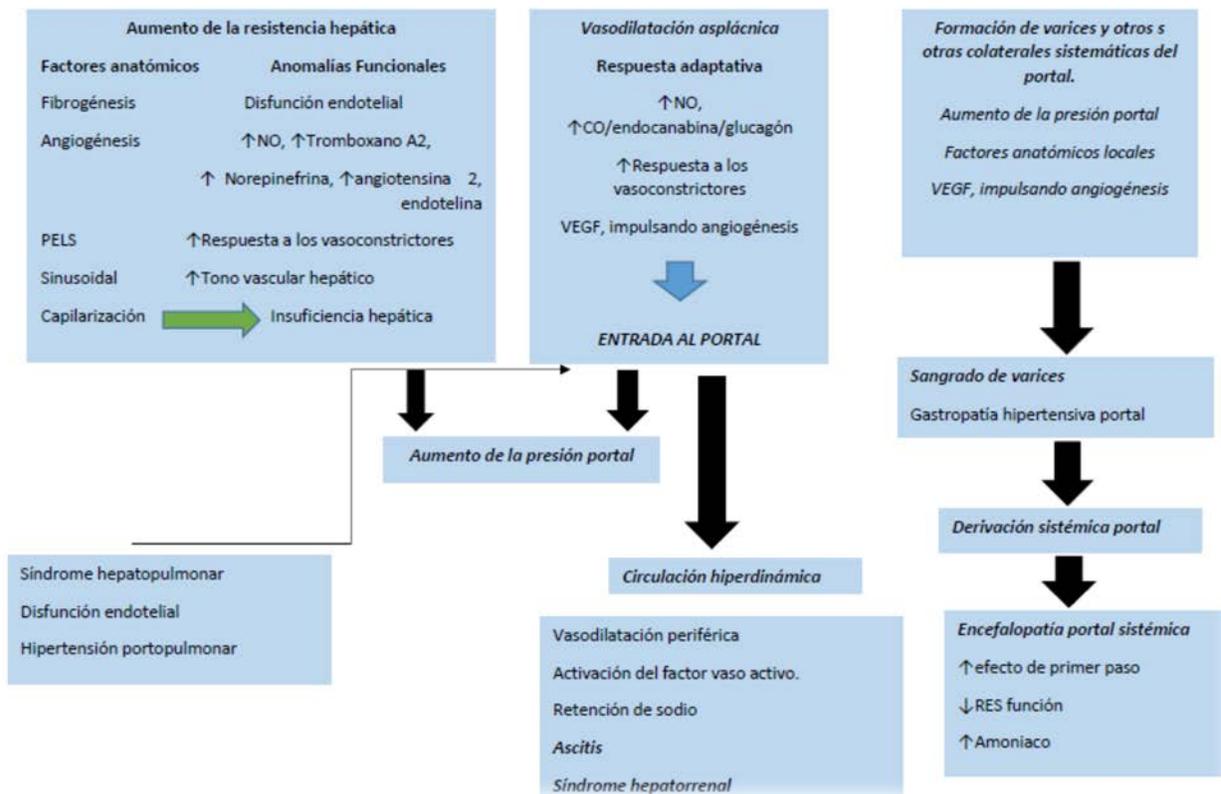
Numerosos estudios han intentado desarrollar un sistema de clasificación que pueda caracterizar el grado de lesión hepática y predecir el pronóstico de los pacientes con cirrosis basándose en y parámetros de laboratorio. Debido a su bajo nivel de complejidad y su predictivo bastante bueno valor, la clasificación Child-Pugh-Turcotte (CPT) es ampliamente utilizada. Al año las tasas de supervivencia para pacientes con cirrosis CPT A, B y C son 100, 80 y 45 por ciento, respectivamente. La clase CPT predice el desarrollo de complicaciones, como varices hemorragia y la respuesta de los pacientes a las intervenciones quirúrgicas. (Herold et al., 2002)

El modelo para la etapa terminal de la enfermedad hepática (MELD) se ha desarrollado para evaluar con mayor precisión la mortalidad a corto plazo. MELD predice mejor la supervivencia a los 3 meses de los cirróticos, independientemente de la etiología. Está basado sobre creatinina, bilirrubina e INR, pero carece de características de hipertensión portal, como ascitis. Eso da prioridad a los pacientes que tienen más probabilidades de morir sin un trasplante de hígado, como los con insuficiencia hepatorenal. (Cirrhosis, 2020)(Rodrigues et al., 2019)

El sistema se considera actualmente para un mayor refinamiento, como dar puntos extra a pacientes con HCC e hiponatremia <130 mEq / ml. Los puntajes CPT y MELD pueden variar mucho cuando se utilizan parámetros individuales. (Rodrigues et al., 2019)

(Tsochatzis et al., 2014) (Cholangitis et al., 2019; Enomoto et al., 2020)

### Fisiopatología de cirrosis hepática e hipertensión portal



## **Diagnóstico**

La mayoría de las enfermedades hepáticas crónicas son notoriamente asintomáticas, hasta que se produce cirrosis con descompensación clínica. Los eventos de descompensación incluyen ascitis, sepsis, varices hemorragia, encefalopatía e ictericia no obstructiva. (Cirrhosis, 2020; García Buey et al., 2012; Tsochatzis et al., 2014)

Obtención de imágenes mediante ecografía, tomografía computarizada o resonancia magnética de un e hígado nodular junto con alteraciones de síntesis, función de pruebas de hígado es suficiente para el diagnóstico de cirrosis.

Otros hallazgos incluyen hígado pequeño y encogido, esplenomegalia y evidencia de colaterales portosistémicas. (Cirrhosis, 2020; García Buey et al., 2012; Tsochatzis et al., 2014)

La ecografía proporciona información importante sobre la arquitectura hepática, es barata y ampliamente disponible. La nodularidad y el aumento de la ecogenicidad del hígado se encuentran a menudo en la cirrosis, pero también están presentes en la esteatosis. Habitualmente hay atrofia del lóbulo derecho e hipertrofia de los lóbulos izquierdos y especialmente caudados. Sin embargo, el ancho del caudado relativo a la derecha. (Curry & Afdhal, 2020; Review, 2015)

Ultrasonografía y ecografía Doppler: Los diámetros y velocidades de la vena portal y central son pruebas de detección útiles para el hipertensión portal y permeabilidad de los vasos. La ecografía de contraste examina la apariencia de micro burbujas ecogénicas en la vena hepática. Su aparición después de la inyección ante cubital es correlacionada inversamente con la fibrosis. La ecografía es la primera

modalidad de imagen para sospecha de CHC, pero su sensibilidad y especificidad para detectar CHC es inferior a la de la TC o la RM y las lesiones nodulares deben confirmarse mediante TC helicoidal y / o RM. (Manuscript & Cirrhosis, 2009)(Cs et al., 2016)

### **Biopsia de hígado**

La biopsia se considera el estándar de oro para el diagnóstico de cirrosis e histología secuencial. La clasificación de la inflamación y la estadificación de la fibrosis pueden evaluar el riesgo de progresión. Sin embargo, la biopsia es propensa a una considerable variabilidad de muestreo en todas las enfermedades hepáticas. En la hepatitis C, la estadificación correcta solo se logró para 65% y 75% de los casos cuando las biopsias fueron de 15 mm y 25 mm de longitud, respectivamente, mientras que en la práctica clínica solo el 16% de las biopsias alcanzan los 25 mm de longitud. (Goodman, 2018; Kalaitzakis & Josefsson, 2008; Nilsson et al., 2019; Singal et al., 2018)

***La confirmación por biopsia de cirrosis no es necesaria cuando están claros los signos de cirrosis***, como ascitis, coagulopatía y un hígado de apariencia nodular disminuido de tamaño, pero el estudio de una muestra puede proporcionar un diagnóstico definitivo y confirmar la etiología en los casos de incertidumbre. El abordaje transyugular permite muestras de igual calidad a la percutánea, es más seguro y agrega información de pronóstico adicional mediante la medición del gradiente de presión de la vena hepática (HVPG). (Cequera & García de León Méndez, 2014; Cirrhosis, 2020; Curry & Afdhal, 2020; Manuscript & Cirrhosis, 2009; Tsochatzis et al., 2014)

### **Marcadores de fibrosis.**

En la cirrosis temprana, sin embargo, las imágenes convencionales pueden conducir a un diagnóstico falso negativo, por lo que otras estrategias son necesarias. (Cirrhosis, 2020; García Buey et al., 2012; Tsochatzis et al., 2014)

Los marcadores no invasivos de fibrosis son cada vez más utilizados; son más informativos en el extremo del rango de la fibrosis hepática, es decir, poca o ninguna fibrosis y cirrosis. Incluyen suero indirecto marcadores (índices simples, ampliamente disponibles), suero directo marcadores que miden biomarcadores de fibrosis, y modalidades de imágenes, como la elastografía transitoria. Estas pruebas deben utilizarse e interpretarse únicamente una vez conocida la etiología. (Cirrhosis, 2020; García Buey et al., 2012; Tsochatzis et al., 2014)

**Fibrogénesis:** el camino hacia la cirrosis.

Fibrosis y cirrosis se utilizan a menudo como sinónimo y esto provoca una confusión evidente. En particular, este problema surge a menudo en la descripción de los efectos favorables de la terapia antiviral cuando una reducción significativa de la fibrosis a menudo se define como "reversión de la cirrosis". (Kennedy et al., 2018; Pinzani et al., 2011; R & M, 2006)

La fibrosis es la consecuencia de una reacción crónica de cicatrización de lesiones que se produce en respuesta a daño e inflamación crónica en un contexto biológico caracterizado por un repertorio limitado de respuestas. En otras palabras, la deposición de matriz extracelular fibrilar (MEC) es la más simple y rápida y única solución y es, eventualmente, un proceso de "intención de tratar" dirigido a preservar el tejido de continuidad. Además, es importante enfatizar que la cantidad detectable de fibrosis es el resultado neto de la deposición continua de ECM fibrilar nueva

asociada con un continuo, pero obviamente no eficiente, intento de degradación y remodelación. Aunque la fibrosis tisular es un elemento esencial en el cirrótico la transformación del hígado, carece de efectos funcionales significativos (y clínicamente relevantes). (Center for Integrated Healthcare, 2013; Cequera & García de León Méndez, 2014; Cs et al., 2016; De Oliveira et al., 2016; Gazzaniga et al., 2005; Review, 2015; Thursz et al., 2018)

El diferente patrón de desarrollo de fibrosis típico, puede tener diversas consecuencias sobre el desarrollo de hipertensión portal. En general, la fibrosis se desarrolla con portal a los tabiques centrales, típico de la hepatitis viral crónica, se caracteriza por una afectación más temprana de la vena centrolobulillar con la Establecimiento de derivaciones neovasculares entre el sistema portal y la circulación sistémica, por lo que conduce a lo que se define como "PH sinusoidal". Fibrosis secundaria a enfermedades colestásicas, que se desarrolla con un patrón portal a portal, se caracteriza en cambio por una afectación tardía de la vena centrolobulillar con un desarrollo más evidente de la resistencia pre sinusoidal al flujo portal. (Kennedy et al., 2018; Pinzani et al., 2011; R & M, 2006)

### **Índices de fibrosis**

En los últimos años, ha aumentado el interés por identificar y describir la fibrosis hepática mediante el uso de marcadores no invasivos. La fibrosis se puede determinar en 2 formas (no invasivo); uno se basa en una aproximación biológica (cuantificación de marcadores en suero) y la otra es una aproximación física (medir la rigidez del hígado); los 2 son complementarios. (Cequera & García de León Méndez, 2014).

La dureza es una propiedad característica del hígado parénquima, mientras que los marcadores de suero podrían indicar, aunque no estrictamente, una asociación con la etapa de la fibrosis. (Cequera & García de León Méndez, 2014; Curry & Afdhal, 2020; García Buey et al., 2012; Kennedy et al., 2018) (Cequera & García de León Méndez, 2014)

Aparte de ser no invasivo, prácticamente no hay complicaciones, y tiene la ventaja de que las medidas pueden ser una repetidamente, lo que permite el control dinámico de la enfermedad (que es no siempre es posible con la biopsia) permitió que sea utilizado como parte del seguimiento, ya sea en relación con la historia natural de la enfermedad hepática o el resultado de los regímenes de tratamiento. El valor diagnóstico de los marcadores de fibrosis hepática ha sido explorado innumerables estudios.

Dependiendo de las necesidades clínicas e investigadoras. El marcador ideal debe tener todas las siguientes características:

- Alta sensibilidad y especificidad que permiten la identificación de diferentes etapas de la fibrosis.
- Disponibilidad, seguridad, asequibilidad y reproducibilidad.
- La capacidad de diferenciar la fibrosis de la enfermedad hepática trastornos inflamatorios, es decir, evitando falsos positivos.

Incluso aunque no haya un marcador ideal de fibrosis, las moléculas o algoritmos han sido identificados como útiles cuando se gestionan en combinación.

Se han evaluado los biomarcadores séricos principalmente en referencia a su capacidad para determinar la etapa de la fibrosis.

Se han propuesto dos tipos:

- **Biomarcadores directos:** que reflejan el depósito o la eliminación de la ECM en el hígado.
- **Biomarcadores indirectos:** que incluyen las moléculas liberado en la sangre, inducido por la inflamación, sintetizado, regulado y excretado por el órgano, como producto de los procesos comúnmente alterados que se encuentran en la secuencia de deterioro de la función hepática.

*Los marcadores directos abarcan actualmente a diferentes fragmentos de los componentes de la ECM (matriz extracelular) producidos por las células del hígado estos incluyen glicoproteínas tales como ácido hialurónico (HA), laminado y YKL-40, colágenos (colágeno pro-colágeno III y colágeno de tipo IV), y proteasas y sus inhibidores (TIMP).*

Los denominados marcadores indirectos se determinan en rutina, son pruebas de laboratorio como tiempos de protrombina, recuento de plaquetas, y determinación de transaminasas (alanina aminotransferasa [ALT] aspartato aminotransferasa [AST]) que indican alteración hepática. (Cequera & García de León Méndez, 2014; Cs et al., 2016; Goodman, 2018; Herold et al., 2002)

- Aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa.

Estas son las enzimas hepáticas que se excretan en el torrente sanguíneo, por hepatocitos dañados. El valor predictivo del AST / ALT ha sido validada en caso de enfermedad hepática alcohólica, hepatitis viral crónica, colangitis esclerosante primaria y cirrosis biliar primaria.

De alguna forma, una patología aguda y crónica y / o esteatosis esta relación es  $\leq 1$ , mientras que el alcoholismo AST / ALT es a menudo  $> 2$ , mientras que estas

proporciones son solo sugerente de ciertas etiologías, hay superposición entre los grupos que dependen exclusivamente del AST / ALT, por ejemplo cuando se diagnostican pacientes con hepatitis C con abuso de alcohol.

Aunque esta relación es no significativo para detectar fibrosis, se ha informado en pacientes cirróticos infectados con VHC que tan sólo AST / ALT relación  $\geq 1$  con valores de sensibilidad y especificidad del 81,3% y 55,3%, respectivamente, durante un año de seguimiento diagnóstico de cirrosis, combinado con recuento de plaquetas, puede alcanzar valores predictivos positivos de hasta el 100%. (Cequera & García de León Méndez, 2014; Cs et al., 2016; Goodman, 2018; Herold et al., 2002)

- Recuento de plaquetas

La trombocitopenia es un marcador valioso para un avance enfermedades del hígado y pueden estar relacionadas con algunos mecanismos, como hiperesplenismo, mielo supresión del VHC, reducción de la producción de trombopoyetina y el desarrollo de enfermedad autoinmune. Sin embargo, la evaluación conjunta de AST / ALT y recuento de plaquetas (PLT) tiene alto valor diagnóstico para cirrosis (70-90%). (Cequera & García de León Méndez, 2014)

- Tiempo de protrombina

El tiempo de protrombina (TP) es un indicio que refleja la capacidad de sintetizar y, por lo tanto, es uno de los indicadores iniciales de cirrosis. Un índice de protrombina de  $<80\%$  y  $<70\%$  se encontró como diagnóstico de gravedad de fibrosis o cirrosis, respectivamente, con una probabilidad del 95%.

Otro grupo informó que el TP estaba correlacionado con la presencia y tamaño de las varices esofágicas. TP es un componente de diferentes índices.

**Índices serológicos de las pruebas multicomponentes**

<b>Estudio</b>	<b>Test serológico</b>	<b>Sensibilidad (%)</b>	<b>Especificidad (%)</b>
APRI	AST, Plaquetas	89	75
PGA	Protrombina, GGT, A1 apoliproteína	91	81
PGAA	Tiempos de protrombina, GGT, alfa 1 apoliproteína, alfa 2-macroglobulina	66	72
Forns	Edad, plaquetas, GGT, colesterol	94	51
Fibrotest	Edad, sexo, GGT, bilirrubina, a1 apoliproteína, alfa 2-macroglobulina, haptoglobulina	75	85
HepaScore	Edad, sexo, GGT, bilirrubina, ácido hialurónico, alfa 2-macroglobulina.	71	84
FIB.-4	Plaquetas, ALT, AST, edad	70	74
Fibrolinder	Plaquetas, AST, GGT	78	74
FibroMeter	Plaquetas, AST, edad, alfa 2-macroglobulina, tiempos de protrombina, ácido hialurónico, urea	81	84

(Cequera & García de León Méndez, 2014)

### Marcadores indirectos (multicomponentes)

Los marcadores directos e indirectos se pueden utilizar solos o combinados para producir puntuaciones compuestas. El cálculo de tales índices puede ser relativamente simple o puede basarse en fórmulas más complejas (por ejemplo, Fibrotest / Fibrosure); el Fibrotest (FT, patentado por Biopredictive, París, Francia) fue la primer prueba multicomponente que combinó los datos de diferentes pruebas.

También se han propuesto otros índices, de los cuales son patentados y comerciales, y otros están siendo estudiados. (Cequera & García de León Méndez, 2014; Tsochatzis et al., 2014)

- **PGA índice**

Este índice incluye la medición del índice TP y glutamil transferasa y niveles de apolipoproteína A1, determinación de 2-macroglobulina se añadió más tarde, resultado en PGAA y mejor desempeño. El índice de PGA está relacionado tanto con la inflamación como fibrosis ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ , respectivamente). En general, su precisión para detectar la cirrosis es relativamente baja (66-72%).

- **APRI**

Es el índice resultante de la estratificación de la placa AST y es calculado como sigue:  $(AST / \text{límite superior del rango normal}) \times 100 / PLT (10^9 / L)$ .

APRI ha sido validado en grupos de pacientes con VHC y como marcador sustituto de fibrosis hepática significativa en pacientes coinfectados con VIH / VHC. Empleados para determinar la fibrosis avanzada en pacientes con VIH; sin embargo, el resultado del análisis sugirió que el APRI puede identificar la proporción de fibrosis-hepatitis C con sólo un grado de precisión moderado

(63,74%,  $p < 0,01$ ) y con una sensibilidad y especificidad de 89% y 75%, respectivamente. (Cequera & García de León Méndez, 2014)

- **El Forns índice**

Este índice se basa en 4 variables clínicas de rutina: edad, recuento de plaquetas y colesterol y glutamil transferasa.

Con este método, los pacientes con fibrosis leve (F0-F1) pueden diferenciarse de aquellos con fibrosis avanzada (F2-F4), pero es menos preciso para distinguir a los pacientes con grados entre F2 y F4. El índice de Forns ha sido en otras cohortes como herramienta de predicción para anti-VHC respuesta a la terapia, con valores de sensibilidad y especificidad de 94% y 51%, respectivamente, y una AUROC que varía de 0.81-0.86.36. (Cequera & García de León Méndez, 2014)

- **HepaScore**

Este índice combina la edad y el sexo con la concentración sérica de bilirrubina, -glutamil transferasa, HA y 2-macroglobulina con puntuación de 0 a 1.

HepaScore muestra valores predictivos favorables para identificando fibrosis significativa (AUROC = 0,81-0,85), grave fibrosis (AUROC = 0,82-0,96) y cirrosis (AUROC = 0,88-0,94). El valor obtenido varió entre: 92% de especificidad y 67% de sensibilidad para fibrosis significativa, entre 81% y 95% para fibrosis severa y 84% y 71% para cirrosis. Es importante señalar que la puntuación de HepaScore se puede automatizar utilizando un solo analizador.

- **Fibro Test and Fibro SURE**

Estas son pruebas idénticas para evaluar el grado de fibrosis y actividad necro inflamatoria. Fibrotest (FT) la puntuación se obtiene al acceder a la licencia de un sitio web y su cálculo se basa en la edad del paciente, el sexo y la concentración sérica de haptoglobina, 2-macroglobulina, apolipoproteína A1-glutamil transferasa y bilirrubina. (Cequera & García de León Méndez, 2014; García Buey et al., 2012)

La puntuación llega con estos datos y está correlacionada con el grado de daño hepático, debido a la variabilidad de los componentes de ensayo y el tipo de analizadores utilizados, el FT sólo se puede realizar en laboratorios validados.

Se determinó que para predecir fibrosis significativa ( $F \geq 2$ ), fibrosis grave ( $F \geq 3$ ) y cirrosis ( $F4$ ), los cálculos AUROC de la FT fueron 0,903, 0,907, y 0,866, respectivamente. Los mejores AUROC se obtuvieron mediante inclinando FT ( $TE \times FT$ ) y los resultados fueron 0.941, 0.931, y 0,929 para  $F \geq 2$ ,  $F \geq 3$  y  $F4$ , respectivamente. Sensibilidad y especificidad para predecir la cirrosis fueron 75% y 85%, respectivamente. (Cequera & García de León Méndez, 2014)

- **FibroMax**

FibroMax es un sistema que agrupa 3 pruebas diferentes juntas para el diagnóstico de fibrosis (Fibrotest), esteatosis (SteatoTest), y esteatohepatitis no alcohólica (NASH Test). Los resultados de estos 3 ensayos juntos proporcionan a los médicos una estimación simultánea y completa de la lesión hepática asociada con la disolución del hígado graso no alcohólico, combinando 10 marcadores, el historial del paciente, el sexo, la altura y peso, 2-macroglobulina, haptoglobina, apolipoproteína A1, Gamma-glutamil transferasa, bilirrubina total, ALT, AST, colesterol total, triglicéridos y glucosa (en ayunas).

FibroMax y la biopsia de hígado, mostraron una significativa entre el índice de masa corporal y la prueba Steato, FibroMax, con un AUROC de 0,67, 100% de sensibilidad y 99% especificidad. (Cequera & García de León Méndez, 2014; Herold et al., 2002)

- **FibroMeter**

El FibroMeter (FM) es un multicomponente que incluye edad del paciente, recuento de plaquetas, índice de protrombina, AST, 2 macroglobulina, HA y nitrógeno ureico en sangre. Su capacidad y desempeño fueron validados en el diagnóstico de diferentes enfermedades crónicas del hígado, incluyendo HBV crónico y VHC, enfermedad hepática alcohólica y enfermedad hepática grasa no

alcohólica facilitar. Una característica importante es que describe la cantidad de fibrosis hepática en valores porcentuales o tejido fibróticos dentro del hígado.

La sensibilidad y especificidad para predecir la cirrosis es del 81% y 84%, respectivamente.

- **Elastografía transitoria (TE)**

La fibrosis hepática también puede estar representada por ultrasonido (1D) a través de TE que mide la propagación velocidad de la onda elástica emitiendo baja frecuencia (- 50Hz) vibración en el receptor. Cuanto más rígido el tejido, más rápida la onda.

La prueba clasifica correctamente el cirrosis en un rango de 85% a 94%, pero no fibrosis significativa con valores que van de 57% a 90%. Los valores de actividad y especificidad fluctúan entre 0,83 y 0,89 en pacientes con cirrosis y 0,79 y 0,78 en pacientes con fibrosis significativa.

TE es una herramienta no invasiva producible con satisfacción y precisión reproducible bosque que simula fibras de hígado y esteatosis. Desafortunadamente, las mediciones no siempre pueden ser hechas en pacientes obesos y pueden tener mejores resultados, incluso en la misma etapa de la fibrosis hepática.(Cequera & García de León Méndez, 2014; García Buey et al., 2012; R & M, 2006)

<b>Componente</b>	<b>Etiología</b>	<b>Comentarios</b>	
<b>Modalidades de imagen</b>			
<i>Ecografía</i>	<i>Presencia de nódulos/hipertensión portal.</i>	<i>Todo</i>	<i>Baja sensibilidad en etapa inicial de cirrosis.</i>
<i>CT/MRI</i>	<i>Presencia de nódulos/hipertensión portal.</i>	<i>Todo</i>	<i>Baja sensibilidad en etapa inicial de cirrosis.</i>
<i>Fibroscan</i>	<i>Medición de la rigidez del hígado.</i>	<i>Todo</i>	<i>Cortes exactos de la etapa de fibrosis específica y causas no establecidas</i>
<i>Imagen acústica de impulso de fuerza de radiación</i>	<i>Medición de la rigidez del hígado.</i>	<i>Todo</i>	<i>Validación todavía en marcha</i>
<i>Elastografía por RM</i>	<i>Medición de la rigidez del hígado.</i>	<i>Todo</i>	<i>No ampliamente disponible, necesita una validación adicional</i>
<b>Prueba indirecta de fibrosis no invasiva en suero</b>			
<i>APRI</i>	<i>AST, Plaquetas</i>	<i>HBV,HCV</i>	
<i>FIB4</i>	<i>Edad, ALT, AST, Plaquetas</i>	<i>HBV,HCV,NAFLD</i>	
<i>AST/ALT</i>	<i>ALT, AST</i>	<i>Todo</i>	
<i>Índice de formularios</i>	<i>Edad, colesterol, plaquetas</i>	<i>HBV,HCV</i>	

(Tsochatzis et al., 2019)

**Prueba de fibrosis no invasiva en suero patentada**

<b>Índice</b>	<b>Parámetros</b>	<b>Etiologías</b>	<b>Estudios que los han validados</b>
<i>Fibrotest</i>	<i>γGT, Haptoglobulina, bilirrubina, Apolipoproteína A1, Alfa 2-macroglobulina</i>	<i>HBV, HCV, NAFDL, ALD</i>	<i>Biopredictivo, Francia</i>
<i>ELF</i>	<i>PRINP, Hialuronato, TIMP-1</i>	<i>HBV, HCV, NAFDL</i>	<i>Siemens, UK</i>
<i>HepaScore</i>	<i>Edad, sexo, alfa 2-macroglobulina, hialuronato, γGT</i>	<i>HBV, HCV, NAFDL</i>	<i>Pathwest, Australia</i>
<i>Fibrospect II</i>	<i>Hialuronato, TIMP-1, alfa 2-macroglobulina</i>		<i>Prometeus, USA</i>
<i>Fibrometro</i>	<i>Plaquetas, tiempo de protrombina, macroglobulina, AST, hialuronato, edad, urea.</i>	<i>HCV, NAFDL</i>	<i>Biolivescale, Francia</i>
<b>Estrategias de combinación</b>			
<i>Ecografía y Fibroscan</i>	<i>Como anteriormente</i>	<i>Todos</i>	<i>Hecho simultáneamente</i>
<i>Fibrotest y Fibroscan</i>	<i>Como anteriormente</i>	<i>HCV</i>	<i>Se realizan simultáneamente biopsia, si las pruebas no coinciden con la clasificación de fibrosis.</i>
<i>Fibrometro y Fibroscan</i>	<i>Como anteriormente</i>	<i>HCV</i>	<i>Se realizan simultáneamente los resultados, se introducen en un algoritmo informático para evaluar la fibrosis grave</i>
<i>APRI y Fibroscan</i>	<i>Como anteriormente</i>	<i>HCV</i>	<i>Realizado secuencialmente Fibrotest si valores indeterminados de APRI</i>

(Tsochatzis et al., 2019)

## **VII. Diseño metodológico**

### **Área de estudio**

El estudio se realizará en la consulta externa de gastroenterología del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, el cual representa un hospital de referencia de tercer nivel en el país.

### **Periodo de estudio**

- 01 Septiembre 2020
- 15 Enero 2021

### **Diseño**

La presente investigación de acuerdo al método de investigación es de tipo observacional, descriptivo.

De acuerdo a la clasificación de Hernández, Fernández y Baptista 2014, el tipo de estudio es no correlacional.

De acuerdo, al tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información, el estudio es retrospectivo. De acuerdo a la secuencia y número de mediciones de las variables de interés del estudio es transversal (Canales, Alvarado y Pineda, 1996).

### **Universo**

Estará constituido por todos los pacientes que asistan a consulta externa de gastroenterología en el periodo en estudio.

### **Muestra**

No se realizó muestreo, se incluyeron al estudio todos los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática, que cumplieron los criterios de ingreso.

### **Elegibilidad**

Una vez identificada la población fuente, se determinó los pacientes que constituirían la población de estudio a través de la aplicación de criterios estrictos de selección.

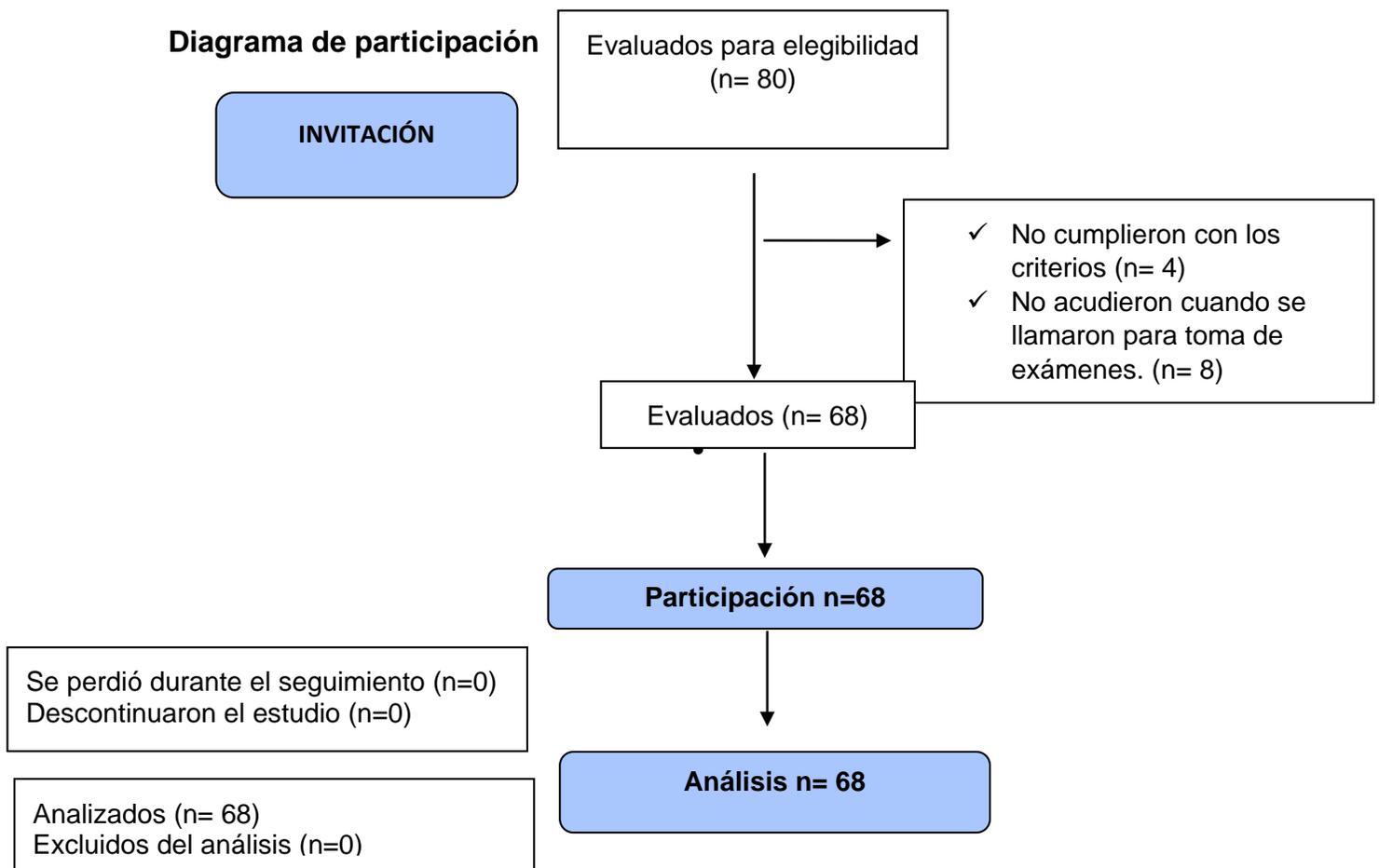
Todos los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática con base en los criterios de la sociedad americana gastroenterología 2018, que asisten al servicio de gastroenterología del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, en el periodo de estudio.

### Criterios de inclusión

- Edad mayor o igual a 15 años.
- Paciente que acepte participar en el estudio.
- Expediente clínico completo.

### Criterios de exclusión

- Ninguna enfermedad infecciosa activa no relacionada a su patología de base (cirrosis).



### **Instrumento de recolección de la información:**

Se elaboró un instrumento de recolección que contiene datos, llenados directamente con el paciente, laboratorio e historial clínico del expediente.

(Anexo instrumento)

### **Fuente**

Primaria: Paciente y laboratorio.

Secundarias: expedientes clínico.

### **Método de recolección de datos**

Se creó una base de datos con todos los pacientes que acudieron a consulta externa de gastroenterología, y aceptaron participar del estudio, en donde se reflejaba: nombre, expediente, teléfono.

Se les llamo vía telefónica, para realizar entrevista en grupos de 10 personas en fechas y horarios acordados, los días lunes, jueves y sábado.

Todos los participantes asistieron a una visita de selección en la clínica de gastroenterología para firmar consentimiento informado, un examen físico dirigido a toma de presión arterial, y medidas antropométricas (Talla, peso, circunferencia abdominal), todas estas medidas fueron realizadas por la misma persona.

Se tomaron muestras de sangre, para análisis de química hepática, hemograma, leuco grama, plaquetas, tiempos de coagulación. A todos los participantes se les realizó pruebas de hepatitis C, de tercera generación. Las muestras y el análisis de laboratorio fueron tomados y procesados por el mismo bioanalista.

Se solicitaron expedientes a estadísticas del hospital, para revisión de historial clínico, estudios endoscópicos previos y estudios ecográficos de abdomen en los últimos 6 meses. De no tener estudios, se coordinaba para su realización.

### Operacionaización de variables

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Valor</b>
<i>Edad</i>	<i>Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta el momento del estudio.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Promedio o desviación estándar</li> </ul>
<i>Sexo</i>	<i>Aspecto biológico que diferencia al hombre de la mujer.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Masculino</li> <li>• Femenino</li> </ul>
<i>Procedencia</i>	<i>Lugar donde reside, respecto al municipio.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Urbano</li> <li>• Rural</li> </ul>
<i>Escolaridad</i>	<i>Nivel educativo alcanzado por la población</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analfabeto</li> <li>• Primaria</li> <li>• Secundaria</li> <li>• Universidad</li> </ul>
<i>Masa</i>	<i>La medición de la masa corporal total expresada en kilogramos</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Promedio</li> <li>• Desviación estándar</li> </ul>
<i>Talla</i>	<i>Estatura de una persona, medida desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ____ cms.</li> </ul>
<i>Etiología de la cirrosis</i>	<i>Causalidad de la enfermedad</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alcohol</li> <li>• Esteatosis hepática</li> <li>• Autoinmune</li> <li>• Fármacos</li> <li>• Criptogénica</li> </ul>
<i>Enfermedad hepática por alcohol</i>	<i>Causalidad de la enfermedad</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ingesta de alcohol significativa</li> <li>• AST/ALT mayor a 2</li> </ul>
<i>Hepatitis C crónica</i>	<i>Causalidad de la enfermedad</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> </ul>
<i>Clasificación de Child Pugh</i>	<i>Sistema de estatificación usado para evaluar el pronóstico de una enfermedad hepática crónica.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clasificación A</li> <li>• Clasificación B</li> <li>• Clasificación C</li> </ul>

<i>MELD</i>	<i>Sistema de puntuación para medir la severidad de la enfermedad hepática crónica.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Menor de 9 puntos</i></li> <li>• <i>De 9-18 puntos</i></li> <li>• <i>Mayor de 18 puntos</i></li> </ul>
<i>APRI</i>	<i>Método para estimar de forma indirecta la gravedad de fibrosis hepática. Evalúa plaquetas, AST. ( S: 77%, E: 76-85)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Menor 0.5</i></li> <li>• <i>mayor a 1.5</i></li> <li>• <i>mayor a 2</i></li> </ul>
<i>Índice de FIB 4</i>	<i>Estimación no invasiva de fibrosis hepática. Evalúa edad, plaquetas, AST, ALT. (S: 75%, E: 98.2% VPP: 82.1%, VPN: 94.7%)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Menor a 1.45</i></li> <li>• <i>1.45-3.25</i></li> <li>• <i>Mayor a 3.255</i></li> </ul>
<i>Puntaje de fibrosis NAFLD</i>	<i>Estima de forma indirecta fibrosis hepática relacionada con hígado graso no alcohólico. VPP 80-90%</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>- 1.45</i></li> <li>• <i>-.45-0.675</i></li> <li>• <i>Mayor a 0.675</i></li> </ul>

Enfermedad	Prueba y hallazgo
Enfermedad hepática alcohólica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consumo regular de alcohol mayor a 20 gramos/día en la mujer, y mayor a 30 gramos en el hombre.</li> <li>• AST/ALT mayor 2</li> </ul>
Hepatitis B, C crónica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ELISA de tercera generación para anti-VHC, anti-VHB</li> </ul>
Colangitis biliar primaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticuerpos anti mitocondriales.</li> <li>• Elevación de Ig M</li> </ul>
Hepatitis autoinmune	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticuerpos antinucleares</li> <li>• Anticuerpos de musculo liso</li> <li>• Anti DNA.</li> <li>• Anticuerpos microsomales</li> </ul>
Enfermedad de hígado graso no alcohólico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia de diabetes o síndrome metabólico.</li> <li>• Pruebas hepáticas anormales patrón infiltrativo.</li> <li>• Imágenes hepáticas que muestran infiltración grasa</li> </ul>
Hepatopatía congestiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiencia cardiaca derecha, pericarditis constrictiva</li> <li>• Estenosis mitral, tricúspide, miocardiopatía.</li> </ul>
Medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nombre del fármaco</li> </ul>

## **Técnicas y procedimientos para el análisis de la Información**

- ✓ Creación de la base de datos

La información obtenida fue introducida en una base de Excel y se exportó a una base de datos utilizando el programa IBM SPSS Statistics 2019 versión 26 para Windows (SPSS Inc. 2019).

- ✓ Estadística descriptiva

Se elaboraron tablas de frecuencia (absolutas y porcentajes) de las variables cualitativas (categóricas).

Los datos serán presentados en forma de tablas de contingencia y gráficos de barras.

Para variables cuantitativas se determinarán estadígrafos de tendencia central y de dispersión; las medidas utilizadas están en dependencia del tipo de distribución de los valores de la variable (normal o no normal- asimétrica):

Normal: Media y desviación estándar

No normal: Mediana, rango y percentiles.

- ✓ Análisis bivariado

Para evaluar diferencias significativas entre dos variables categóricas se utilizará la prueba de  $\chi^2$  (X2). Para identificar diferencias significativas entre grupos en relación a una variable numérica o cuantitativa se aplica la prueba de T de Student (para variables con distribución normal) o la prueba U de Mann-Whitney (para variables con distribución asimétricas), cuando la variable categórica estaba formada por dos grupos. Cuando esta última esté formada por 3 grupos se usará la prueba de ANOVA.

Se considerará que una asociación o diferencia fue estadísticamente significativa, cuando el valor de p fue  $<0.05$ .

## **Consideraciones éticas**

La realización de este estudio se realizó de acuerdo a las guías de buenas prácticas y los principios de la declaración de Helsinki y las recomendaciones de la OMS.

- Se les explico a los participantes el objetivo, procediendo, beneficios del estudio. Garantizamos la comprensión en todos los participantes, aclaramos dudas de forma individual.
- Todos firmaron consentimiento informado.
- Información confidencial, se asignaron códigos a los pacientes.
- Se dieron a conocer resultados a los pacientes.

## **VIII. Resultados**

### **Características basales.**

Respecto a las características basales de la población en estudio (n= 68), el 52% (n= 36) representa el sexo masculino, procedentes del área urbana de Managua. La edad media es 55 años, con edad mínima de 16 años y máxima de 74 años. El Índice de masa corporal promedio es 30.31 kg/ m<sup>2</sup>. El 85.3 % (n= 58), de la población en estudio está en sobrepeso u obesidad según IMC. (Tabla 1)

Se puede observar que con relación a la edad, esta es directamente proporcional al incremento de masa corporal, y después de los 40 años la mayoría está en sobrepeso u obesidad, (Grafico 1 y 2).

El 41% (n=28) de los pacientes tiene hipertensión arterial, el 32% (n=22) son diabéticos, de ellos 25.3% (n=16) son hipertensos y diabéticos. Los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma (2.9%) tenían VHC, trombosis venosa profunda y eran diabéticos. El pacientes con purpura inmune (1.47 %) es diabético e hipertenso. (Grafico 2).

### **Etiología de cirrosis hepática**

De la población en estudio, la principal etiología encontrada es esteatohepatopatía no alcohólica en un 47% (n= 32), alcohol en un 31 % (n= 21), virus de hepatitis C 19% (n=12), cirrosis biliar primaria 4 % (n=3). Se encontró pacientes que tienen hepatopatía por alcohol y esteatohepatitis no alcohólica (n=16), virus hepatitis C-alcohol y esteatohepatitis (n=6), alcohol y virus hepatitis C (n=1). (Gráfico 3) y (Tabla 2).

El 64.7% (n=44) de los pacientes cumplen criterios de ATP III para síndrome metabólico, y en 54.5% (n=24) son sexo femenino. El 40.9 (n=18) clasificados como sobrepeso y 50% (n= 22) en algún grado de obesidad.

Todos los pacientes con esteatohepatopatía tienen síndrome metabólico, así como el 42% de los que tienen etiología por alcohol y un 30 % de los pacientes con etiología por virus hepatitis C. (Tabla 3).

### **Reserva funcional hepática**

La hipoalbuminemia se presenta en el 86.8% (n=59). El 88.3 % (n=60) tienen plaquetopenia, predomina grado I (57.4%). Respecto al nivel de hemoglobina, el 83.9% (n=57) tiene anemia, de estos el 47% se clasifica en grado I. (Tabla 4).

Los parámetros de laboratorio de bilirrubinas la media es 1.9 mg/dL, valor máximo de 5 mg/dL. La media de aminotransferasa es de 69 UI/L y 66 UI/L para AST y ALT respectivamente, con valores máximos de 280 UI/L. La relación AST/ALT media es 1.8. El valor media de albumina es 2.7 g/dL con DE 1.1; la albumina mínima de 1 gr/dL. La creatinina máxima encontrada es 1.2 mg/dL, con media de 0.8 mg/dL. (Tabla 5).

Los pacientes en su mayoría tienen Child Pugh B un 60.2% (n=41) y 8.8% (n= 6) C. El 67% (n= 46) de los pacientes tienen MELD de 9-18 puntos. (Tabla 6).

De acuerdo a la clasificación basada en la presencia de complicaciones, se encontró que 34% tienen una cirrosis descompensada (18% en estadio clínico 3 y 16% estadio clínico 4), y en su mayoría (41%) de los pacientes están en estadio clínico 2. (Gráfico 4).

Respecto a complicaciones se encontró que el 41% (n= 28) tienen varices y ascitis ecográficas, el 26.5% (n=18) han presentado hemorragia digestiva alta; 23.5% (n=16) presenta hernia abdominales; 20.6% (n=14) han ingresado al menos una vez en los últimos 6 meses; 2.9 % (n=2) presentan encefalopatía al momento del estudio (Tabla 6).

La hipoalbuminemia se correlaciono directamente con el puntaje de MELD, el 100% de los pacientes con MELD mayor a 18 tienen hipoalbuminemia severa, y de los que tienen menos de 9 puntos el 35% tienen albumina normal. (Gráfico 5).

De los pacientes con esteatohepatopatía (n=32), 90.6% (n=29) tienen fibrosis según índice de fibrosis NAFLD. Según el índice FIB4 para fibrosis el 70% de los pacientes con etiología por virus hepatitis C (n= 10) tienen fibrosis moderada a severa; y el 90.4% de etiología por alcohol (n=21).

De acuerdo al índice de APRI, el 50% de los pacientes con etiología por virus hepatitis C tienen fibrosis moderada a severa y un 38% de los que tienen etiología por alcohol. (Tabla 7).

Los pacientes según etiología predominan Child Pugh B y un MELD entre 9 a 18 puntos. Los que tienen diagnóstico de hepatocarcinoma son Child Pugh C.

Etiología por alcohol en un 62%, tienen Child Pugh B y 71% MELD de 9-18 puntos. Los que tienen esteatohepatopatía 56% son Child Pugh B. Los que tienen CBP son Child Pugh B, y por virus hepatitis C en su mayoría (70%) son Child Pugh B. (Tabla 8).

## **IX. Discusión y análisis**

En este estudio que aborda etiología, reserva funcional hepática y evaluamos índices de fibrosis, se encontró predominio del sexo masculino, al igual que lo reportado en la literatura internacional, y no tenemos estudios nacionales para poder discutir resultados en nuestro país. (Nilsson et al., 2019, Goldberg & Chopra, 2020)

Al igual que lo reportado en la literatura la obesidad tiene una importante prevalencia. A diferencia de lo encontrado en otros estudios, en la población estudiada, se encontró que la obesidad es más prevalente (85.3%) (Wiegand & Berg, 2013, Goldberg & Chopra, 2020)

Las comorbilidades principales, en los pacientes con cirrosis hepática, son diabetes, hipertensión, las cuales son similares a las encontradas en la literatura internacional. También se encontró pacientes con púrpura inmune, hemofilia, lo cual puede estar relacionado con el contexto de nuestra unidad hospitalaria donde se realizó el estudio, ya que es el centro nacional de hematología. (Rodríguez et al., 2019) (Cirrhosis, 2020).

La etiología por esteatohepatopatía, se encontró que es más frecuente que lo reportado en la literatura; pero se corresponde con la coexistencia de síndrome metabólico, dislipidemia, obesidad, y enfermedad cardiovascular. (Goodman, 2018; Tsochatzis et al., 2014)

La prevalencia de complicaciones para hepatopatía crónica descompensada es menor a lo reportado en la literatura. Consideramos influye la población en estudio, ya que se tomó únicamente población de consulta externa.

La etiología por enfermedad hepática alcohólica, difiere a lo reportado en la literatura Europea y Americana; sin embargo se considera que esto depende de la región de estudio. (Cirrhosis, 2020)(Goodman, 2018; Tsochatzis et al., 2014)

La descompensación de hepatopatía crónica, manifestado por ascitis, hemorragia, encefalopatía, es mayor a lo reportado en la literatura. Aunque nuestro estudio es realizado en consulta externa en pacientes ambulatorios y que teóricamente están más compensados que la población hospitalizada, la prevalencia es significativa. Otros factores que pueden considerarse es que la población en estudio, generalmente acude a unidad asistencial, hasta estadios avanzados de la enfermedad. (Nilsson et al., 2019)

La concomitancia de hepatitis C y hepatopatía alcohólica fue menor a la reportada a nivel Europeo. No encontramos pacientes con Hepatitis B, en nuestro estudio.

La prevalencia encontrada para hepatitis C, es más alta que la reportada en la literatura internacional. (Sarin et al., 2020, Michitaka et al., 2010;)

No se encontraron pacientes con hepatitis autoinmune, puede deberse a las características basales de la población en estudio, ya que predomina sexo masculino y edad en la quinta década de la vida. (Goodman, 2018)

La etiología por cirrosis biliar primaria se encontro similar a la reportada en la literatura internacional. Aunque tuvimos limitantes para la realizacion de tamizaje de pruebas a toda la población y únicamente se estableció esta etiología al paciente que ya tenía diagnóstico.

El hepatocarcinoma como complicación tiene condición clínica y reserva funcional hepática deficiente, siendo más alta en nuestra población, y se asocia a comorbilidades que empeoran su evolución. (Wonder, 2016).

La ecografía proporciona poca información, sobre la arquitectura hepática, pero la clínica tiene alta relación con ascitis ecográfica.

Los índices de fibrosis, marcadores indirectos como AST/ALT no encontramos correlación clínica, etiológica a como se describe en la literatura. (Cequera & García de León Méndez, 2014; Cs et al., 2016).

El grado de plaquetopenia encontrado es un 20%; menor al reportado en la literatura. (Cequera & García de León Méndez, 2014).

El TP, a diferencia de lo descrito que refleja capacidad de sintetizar y que es un indicador de fibrosis, en el estudio no se encontró elevación significativa de este. Y no se encontró relación de este con la presencia de varices. (Cequera & García de León Méndez, 2014)

La hipoalbuminemia y la severidad de esta se corresponde con todas las escalas evaluadas. Y se correlaciona con lo descrito.

Respecto al índice de fibrosis APRI reflejo evidencia de fibrosis en menor porcentaje que lo reportado en estudios previos.

Los índices de fibrosis NAFLD y FIB 4, encontraron hasta un 15-20% más alto que lo descrito.

La mayoría de los pacientes son Child Pugh B y MELD intermedio, se correlaciona con la literatura internacional, así como la mayoría de los que tienen mayor Child, tienen mayor descompensación.

## **X. Conclusiones**

1. Los pacientes con cirrosis predominan sexo masculino, en la quinta década de la vida, y en su mayoría sobrepeso a obesidad. Dos tercios de los participantes tienen síndrome metabólico.
2. La principal etiología encontrada es por esteatohepatopatía, y en segundo lugar por alcoholismo.
3. La mayoría de los pacientes son Child Pugh B, y MELD de 9-18. Los pacientes con mala reserva funcional se relacionan con mayor fibrosis.

## **XI. Recomendaciones**

1. Búsqueda intencionada de etiología de cirrosis hepática.
2. Detección precoz y seguimiento continuo de la cirrosis hepática y de comorbilidades asociadas.
3. Programas de evaluación integral en pacientes con síndrome metabólico.

## **XII. Bibliografía**

- Angeli, P., Bernardi, M., Villanueva, C., Francoz, C., Mookerjee, R. P., Trebicka, J., Krag, A., Laleman, W., & Gines, P. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 69(2), 406–460.
- CECIBEL, T. S. V. (2011). *Estudio De Los Pacientes Con Cirrosis Hepática Ingresados a Tratamiento Médico Del Servicio De Medicina Interna En El Hospital Provincial Isidro Ayora En El Período Junio – Diciembre 2010*”. 2–76.
- Center for Integrated Healthcare. (2013). Information for Behavioral Health Providers in Primary Care. *Department of Veterans Affairs United States of America*, 7.
- Cequera, A., & García de León Méndez, M. C. (2014). Biomarkers for liver fibrosis: Advances, advantages and disadvantages. *Revista de Gastroenterología de México (English Edition)*, 79(3), 187–199.
- Cholangitis, P. B., Takahara, T., Iwai, M., & Tsui, W. M. S. (2019). *Liver Cirrhosis*.
- Cirrhosis, L. (2020). *Liver Cirrhosis*. 239–245. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-24432-3>
- Cs, P., Casazza, G., Semenistaia, M., Nikolova, D., Tsochatzis, E., Liusina, E., Vt, I., & Gluud, C. (2016). *Ultrasonography for diagnosis of alcoholic cirrhosis in people with alcoholic liver disease ( Review )*.
- Curry, A. M. P., & Afdhal, N. H. (2020). *Noninvasive assessment of hepatic fibrosis : Overview of serologic and radiographic tests*. 1–31.
- De Oliveira, A. C., El-Bacha, I., Vianna, M. V., & Parise, E. R. (2016). Utility and limitations of APRI and FIB4 to predict staging in a cohort of nonselected outpatients with hepatitis C. *Annals of Hepatology*, 15(3), 326–332.

- Enomoto, H., Ueno, Y., Hiasa, Y., Nishikawa, H., Hige, S., Takikawa, Y., Taniai, M., Ishikawa, T., Yasui, K., Takaki, A., Takaguchi, K., Ido, A., Kurosaki, M., Kanto, T., & Nishiguchi, S. (2020). Transition in the etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. *Journal of Gastroenterology*, 55(3), 353–362.
- Escuela, H., & Calderón, R. (2019). *Universidad Nacional Autónoma De Nicaragua ( UNAN – MANAGUA ) facultad de ciencias médicas. Medicina Interna Mortalidad hospitalaria y factores asociados en pacientes con hepatopatía crónica ingresados en el Hospital Escuela Dr . Roberto Calderón Gutiérrez.*
- García Buey, L., González Mateos, F., & Moreno-Otero, R. (2012). Liver cirrhosis. *Medicine (Spain)*, 11(11), 625–633.
- Gazzaniga, G. M., Hospital, G., Cappato, S., Belli, F., Hospital, G., Filauro, M., & Hospital, G. (2005). *Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection : how I do it. February.*
- General, C. (2018). *Caracterización epidemiológica y clínica de la cirrosis hepática en un centro regional del Caribe Colombiano : Clínica General del Norte . Enero 2012 a marzo 2017 Epidemiological and clinical characterization of hepatic cirrhosis in a regional center of t. 13 (March 2017), 17–30.*
- Goldberg, A. E., & Chopra, S. (2020). *Cirrosis en adultos: etiologías , manifestaciones clínicas y diagnóstico. 1–36.*
- Goodman, Z. D. (2018). *Liver Biopsy Diagnosis of Cirrhosis. 17–31.*
- Herold, C., Regn, S., Ganslmayer, M., Ocker, M., Hahn, E. G., & Schuppan, D. (2002). Can quantitative tests of liver function discriminate between different etiologies of liver cirrhosis? *Digestive Diseases and Sciences*, 47(12), 2669–2673. <https://doi.org/10.1023/A:1021088618300>
- Kalaitzakis, E., & Josefsson, A. (2008). *Type and etiology of liver cirrhosis are not related to the presence cross-sectional study. 9, 1–9.*

- Kennedy, P., Castéra, L., Hong, C. W., Johnson, C. L., & Sirlin, C. B. (2018). *Quantitative Elastography Methods in Liver Disease : Current Evidence and Future Directions* 1. 286(3).
- Manuscript, A., & Cirrhosis, L. (2009). *NIH Public Access*. 371(9615), 838–851.
- Michitaka, K., Nishiguchi, A. S., Aoyagi, A. Y., & Hiasa, A. Y. (2010). *Etiology of liver cirrhosis in Japan : a nationwide survey*. 86–94.
- Nilsson, E., Anderson, H., Sargenti, K., Lindgren, S., & Prytz, H. (2019). Clinical course and mortality by etiology of liver cirrhosis in Sweden: a population based, long-term follow-up study of 1317 patients. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 49(11), 1421–1430.
- Orman, E. S., Roberts, A., Ghabril, M., Nephew, L., Desai, A., Patidar, K., & Chalasani, N. (2019). Trends in Characteristics, Mortality, and Other Outcomes of Patients with Newly Diagnosed Cirrhosis. *JAMA Network Open*, 2(6).
- Pinzani, M., Rosselli, M., & Zuckermann, M. (2011). Liver cirrhosis. *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*, 25(2), 281–290.
- R, J. A., & M, L. C. (2006). *Etiología , sobrevida , complicaciones y mortalidad en cirrosis hepática en el Ecuador . Evaluación retrospectiva de 15 años ( 1989-2003 )*. 17, 29–34.
- Review, A. S. (2015). *Forns , and FibroIndex Scores in Predicting the Presence of Esophageal Varices in Liver Cirrhosis*. 94(42), 1–12.
- Riesgo, N. G. D. E. (2019). *Exposición de trabajos libres en cartel*. 84(Supl 2), 166–219.
- Rodrigues, S. G., Montani, M., Guixé-muntet, S., Gottardi, A. De, Berzigotti, A., & Bosch, J. (2019). Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17(10), 2101-2109.e1.
- Sarin, S. K., Kumar, M., Eslam, M., George, J., Mahtab, M. Al, Akbar, S. M. F., Jia, J., Tian, Q., & Aggarwal, R. (2020). *Etiology of liver cirrhosis January, 2020*.

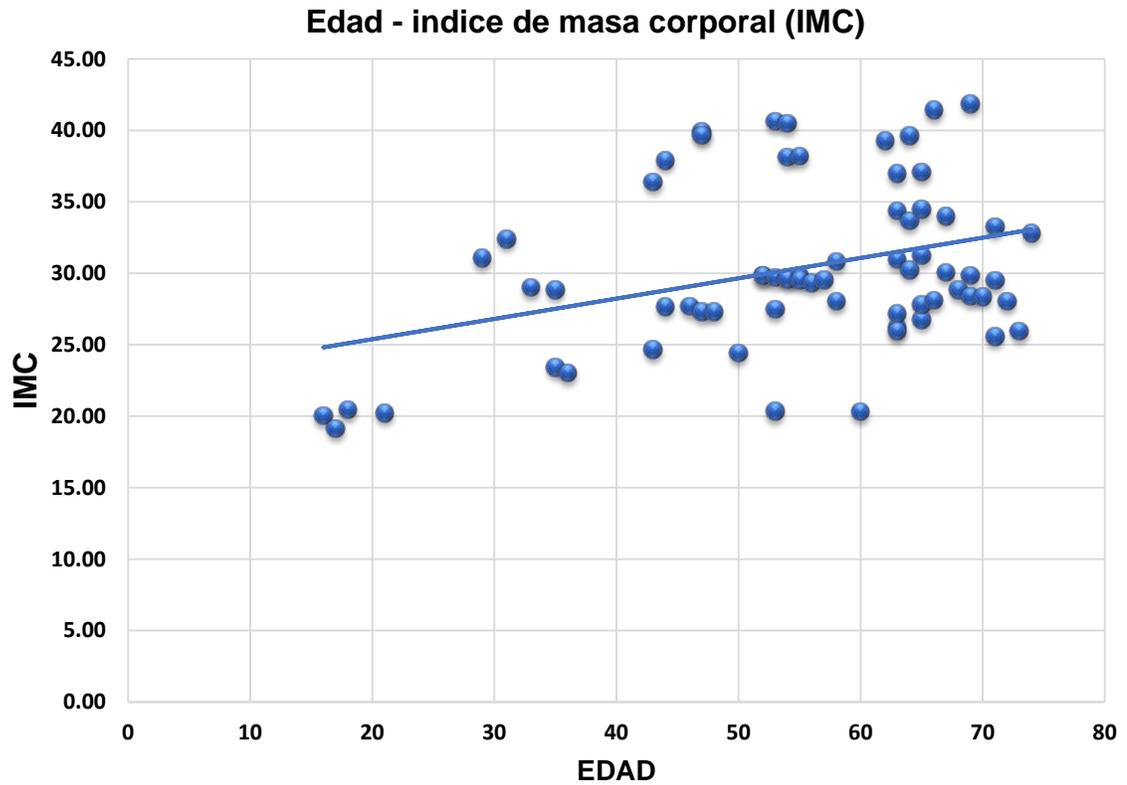
- Singal, A. K., Bataller, R., Ahn, J., Kamath, P. S., & Shah, V. H. (2018). ACG clinical guideline: Alcoholic liver disease. *American Journal of Gastroenterology*, 113(2), 175–194.
- Thursz, M., Gual, A., Lackner, C., Mathurin, P., Moreno, C., Spahr, L., Sterneck, M., Cortez-pinto, H., & Association, E. (2018). Clinical Practice Guidelines Of hepatology EASL Clinical Practice Guidelines : Management of alcohol-related. *Journal of Hepatology*, 69(1), 154–181.
- Tsochatzis, E. A., Bosch, J., & Burroughs, A. K. (2014). Liver cirrhosis. *The Lancet*, 383(9930), 1749–1761.
- Wiegand, J., & Berg, T. (2013). The Etiology, Diagnosis and Prevention of Liver Cirrhosis. *Deutsches Aerzteblatt Online*, 110(5).
- Wonder, C. D. C. (2016). *The need for complete population-based studies on the etiology of liver disease.*
- Yu, Y. cheng, Mao, Y. min, Chen, C. wei, Chen, J. jun, Chen, J., Cong, W. ming, Ding, Y., Duan, Z. ping, Fu, Q. chun, Guo, X. yan, Hu, P., Hu, X. qi, Jia, J. dong, Lai, R. tao, Li, D. liang, Liu, Y. xia, Lu, L. gen, Ma, S. wu, Ma, X., ... Zhuang, H. (2017). CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. *Hepatology International*, 11(3), 221–241.

### XIII. Anexos

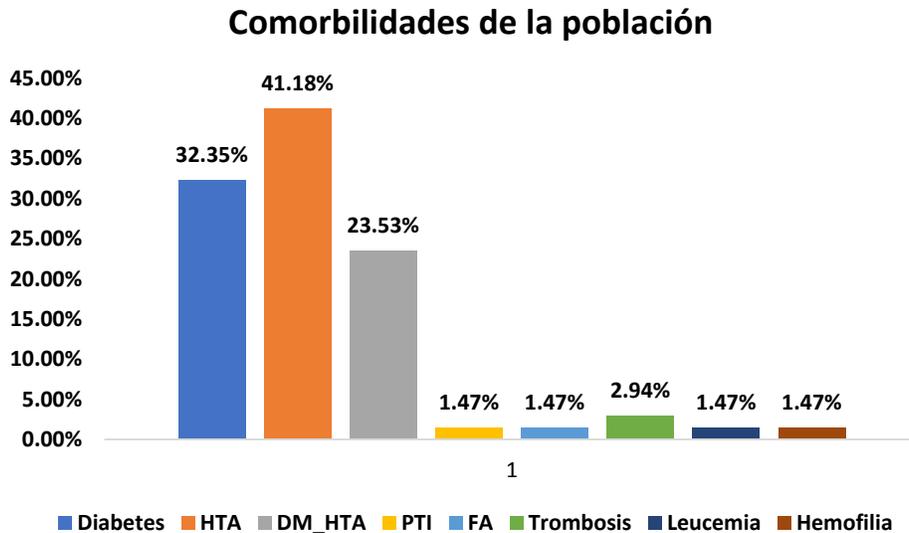
**Tabla 1.** Características basales, de pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática que asisten a la consulta externa de gastroenterología del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, en el período de estudio.

		n = 68		
		N°	%	
<b>Sexo</b>				
	Femenino	32	47.1	
	Masculino	36	52.9	
<b>Comorbilidades</b>				
	Diabetes mellitus	22	32.4	
	Hipertensión arterial	28	41.2	
	Hemofilia	1	1.4	
	Hepatocarcinoma	2	2.9	
	Fibrilación auricular	1	1.4	
	Trombosis venosa profunda	2	2.9	
	Púrpura trombocitopénica inmune	1	1.4	
	Leucemia	1	1.4	
<b>Comorbilidades combinadas</b>				
	Diabetes, hipertensión	16	23.5	
	Diabetes, hipertensión, púrpura autoinmune	1	1.4	
	Diabetes, hepatocarcinoma, trombosis venosa	2	2.9	
		$\bar{X}$	$\pm$ DE	(Min - Max)
	Edad en años	54.65	14.337	16 - 74
	Masa en Kg	78.06	14.27	55.4 - 112.0
	Talla cm	1.60	0.08	1.46 - 1.77
	IMC	30.31	5.70	19.15 - 41.88

**Grafico 1.** Distribución de edad e IMC, de pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática que asisten a la consulta externa de gastroenterología del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, en el período de estudio.

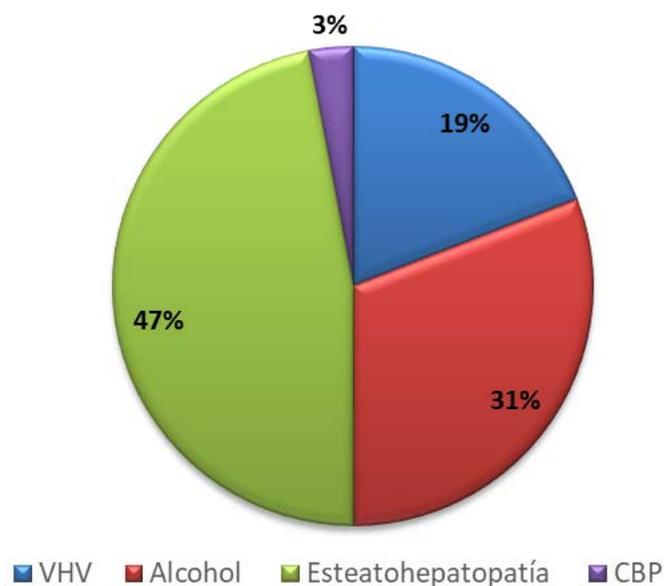


**Gráfico 2.** Comorbilidades de pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática que asisten a la consulta externa de gastroenterología del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, en el período de estudio.

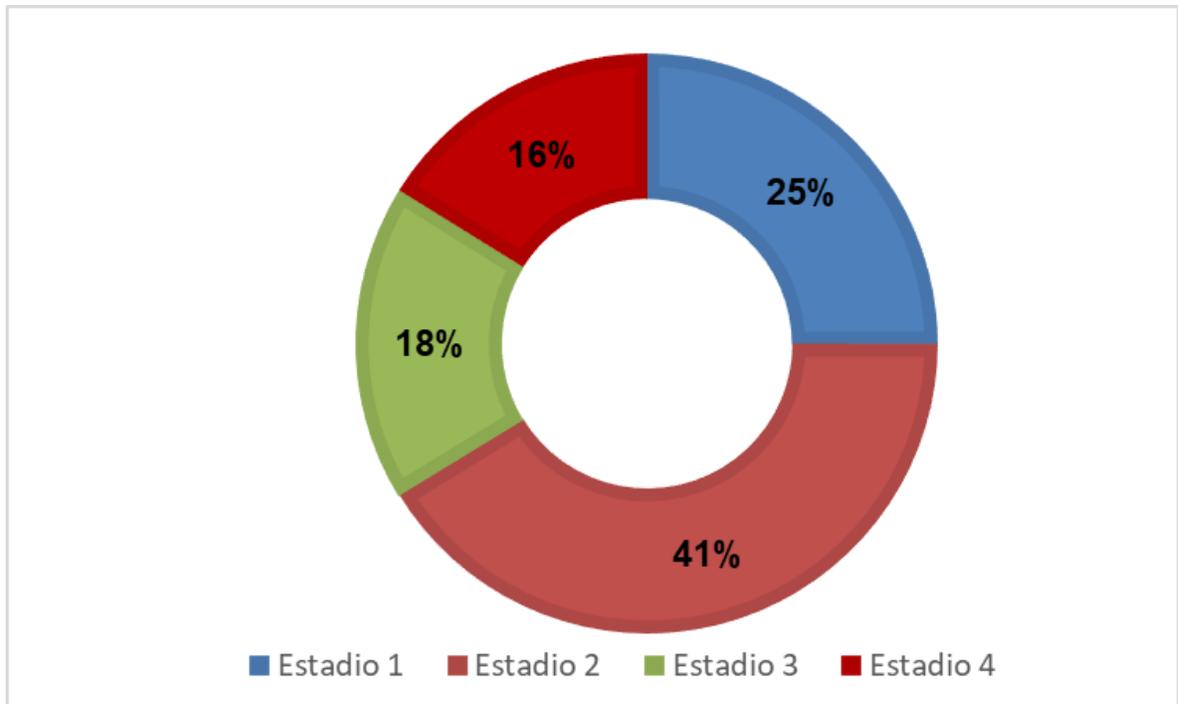


### Etiología de hepatopatía crónica

**Gráfico 3.** Etiología de pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática que asisten a la consulta externa de gastroenterología del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, en el período de estudio.



**Gráfico 3.** Clasificación basada en presencia de complicaciones de pacientes con cirrosis hepática en pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática que asisten a la consulta externa de gastroenterología del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, en el período de estudio.



**Tabla 3.** Síndrome metabólico, frecuencia de acuerdo sexo, estado nutricional y etiología de pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática que asisten a la consulta externa de gastroenterología del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, en el período de estudio.

	Frecuencia	Porcentaje
Síndrome metabólico-Sexo	<b>(n=44)</b>	
Femenino	24	54.5
Masculino	20	45.5
Estado nutricional en los pacientes con síndrome metabólico	<b>(n=44)</b>	
Normopeso	4	9.1
Sobrepeso	18	40.9
Obesidad grado I	8	18.2
Obesidad grado II	10	22.7
Obesidad grado III	4	9.1
Etiología y diagnóstico concomitante de síndrome metabólico		
Esteatohepatopatía (n=32)	32	100
Alcohol (n= 21)	9	42.8
Virus hepatitis C (n=10)	3	30

## **Reserva funcional hepática**

**Tabla 4.** Valores de laboratorio, de pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática que asisten a la consulta externa de gastroenterología del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, en el período de estudio.

<b>n = 68</b>		
	<b>N°</b>	<b>%</b>
<b>Albúmina sérica</b>		
Normal	9	13.2
hipoalbinemia leve	25	36.8
Hipoalbinemia moderada	13	19.1
Hipoalbinemia severa	21	30.9
<b>Plaquetas</b>		
Plaquetas Normales	8	11.8
Plaquetopenia Grado I	39	57.4
Plaquetopenia Grado II	11	16.2
Plaquetopenia Grado III	10	14.7
<b>Anemia</b>		
Sin Anemia	11	16.2
Anemia Grado I	32	47.1
Anemia Grado II	18	26.5
Anemia Grado III	7	10.3

**Tabla 5.** Laboratorio de los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática que asisten a la consulta externa de gastroenterología del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, en el período de estudio.

---

n = 68

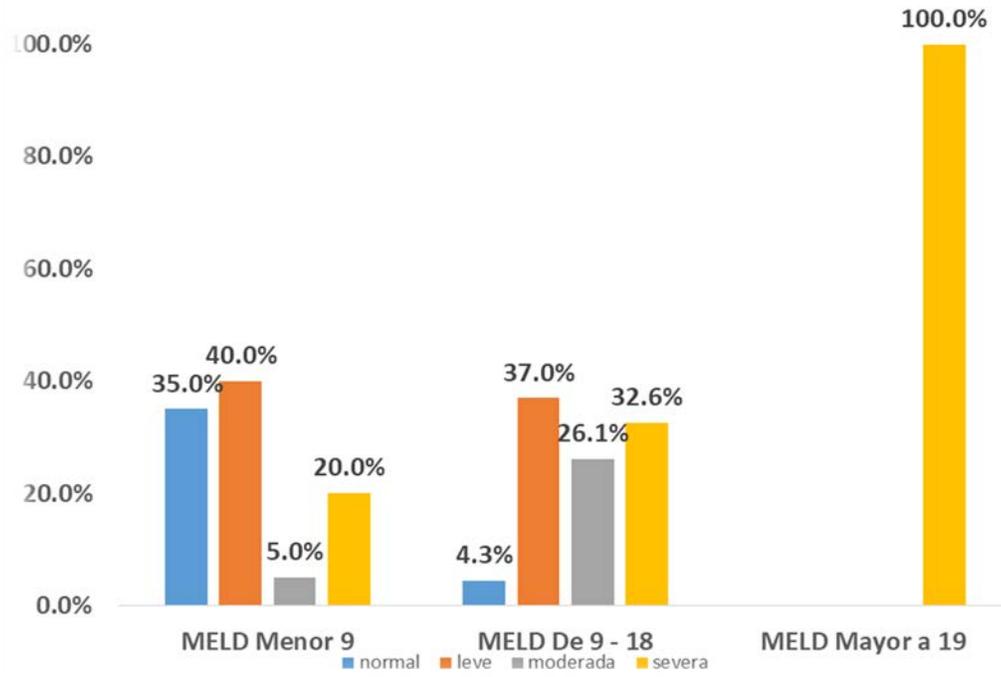
---

	$\bar{X} \pm DE$			(Min-Max)		
Bilirruinas total mg/dL	1.9	±	0.9	0.6	-	5.0
Tiempo de protrombina	16.2	±	3.5	11.0	-	26.0
INR	1.3	±	0.3	0.8	-	2.2
Aspartatoaminotransferasa	69.8	±	56.2	10.0	-	280.0
Alaninaaminotransferasa	66.0	±	47.9	7.8	-	240.0
Relacion AST/ALT	1.8	±	1.1	0.3	-	4.4
Albumina mg/dL	2.7	±	1.1	1.0	-	4.0
Fosfatasa alcalina U/L	155.5	±	54.8	60.0	-	326.0
Creatinina	0.8	±	0.2	0.4	-	1.2

**Tabla 6.** Escalas de reserva en los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática que asisten a la consulta externa de gastroenterología del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, en el período de estudio.

n =68		
	Frecuencia	Porcentaje
<b>Child Pugh</b>		
A	21	30.8
B	41	60.2
C	6	8.8
<b>MELD</b>		
MELD Menor 9	20	29.4
MELD 9 - 18	46	67
MELD Mayor a 19	2	2.9
<b>Complicaciones</b>		
Ascitis clínica	24	35.3
Ascitis ecográfica	28	41.2
Encefalopatía hepática	2	2.9
Hernias abdominales	16	23.5
Varices endoscópicas	28	41.17
Hemorragia digestiva alta	18	26.5
Paracentesis previa último año	2	2.9
Ingresos en los últimos 6 meses	14	20.6

**Gráfico 4.** Correlación MELD, albumina en pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática que asisten a la consulta externa de gastroenterología del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, en el período de estudio.



**Tabla 7.** Índice de fibrosis de acuerdo a etiología en pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática que asisten a la consulta externa de gastroenterología del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, en el período de estudio.

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Esteatohepatopatía- Índice de fibrosis NAFLD	(n=32)	
Con fibrosis	29	90.6
Sin fibrosis	3	9.4
Virus de hepatitis C-Índice de fibrosis FIB 4	(n=10)	
Fibrosis moderada a severa	7	70
Sin fibrosis	3	30
Virus de hepatitis C-Índice de fibrosis APRI	(n=10)	
Sin fibrosis	2	20
Fibrosis leve	3	30
Fibrosis moderada a severa	5	50
Alcohol-Índice de fibrosis FIB-4	(n= 21)	
Con fibrosis	19	90.4
Sin fibrosis	2	9.5
Alcohol-Índice de fibrosis APRI		
Sin fibrosis	2	9.5
Fibrosis leve	11	52.3
Fibrosis moderada a severa	8	38.1

**Tabla 8.** Escala de Child Pugh y MELD de acuerdo a etiología en pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática a que asisten a la consulta externa de gastroenterología del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, en el período de estudio.

Etiología /Escala Child Pugh		Alcoholismo (n=21)		Hepatitis C (n=12)		Cirrosis Biliar Primaria (n=3)		Esteato-Hepatopatía (n=32)	
		Porcentaje	n	Porcentaje	n	Porcentaje	n	Porcentaje	n
Escala de Child Pugh	A	28.5	6	25	3	0	0	37.5	12
	B	61.9	13	58.3	7	100	3	56.25	18
	C	9.5	2	16.6	2	0	0	6.25	2
	Menos de 9	28.5	6	25	3	0	0	34.4	11
MELD	9 a 18	71.4	15	66.6	8	33.3	1	62.5	20
	Mayor a 18	0	0	8.3	1	66.6	2	3.1	1

Etiología y reserva funcional hepática en pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática que asisten a la consulta externa de gastroenterología del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, en el período de septiembre 2020- enero del 2021



**FICHA DE RECOLECCIÓN**

Nº de Ficha	
Nº de Expediente	

**1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS.**

- Sexo Femenino  Masculino  Edad: \_\_\_\_\_ Años
- Escolaridad:

Analfabeta		Secundaria	
Primaria		Superior	

- ✓ Procedencia Urbano  Rural

✓ Evaluación nutricional

- ✓ Peso \_\_\_\_\_
- ✓ Talla \_\_\_\_\_
- ✓ IMC \_\_\_\_\_

**2. COMORBILIDADES**

- ✓ Hipertensión SI  No
- ✓ ICC SI  No
- ✓ Diabetes SI  No
- ✓ ERC SI  No
- ✓ Neumonía SI  No
- ✓ EVC SI  No
- ✓ Tabaco SI  No
- ✓ EPOC SI  No

**3. ETIOLOGÍA DE LA HEPATOPATÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

- Alcoholismo
  - ✓ Gramos de alcohol día \_\_\_\_\_, Fecha última ingesta \_\_\_\_\_
  - ✓ AST/ALT \_\_\_\_\_
- Hepatitis
  - ✓ Hepatitis B SI  No  Hepatitis C SI  No
- Hepatitis autoinmune
  - ✓ Anticuerpos antinucleares \_\_\_\_\_
  - ✓ Anticuerpos de musculo liso \_\_\_\_\_
  - ✓ Anticuerpos microsomales \_\_\_\_\_
- Colangitis biliar primaria
  - ✓ Anticuerpos anti mitocondriales \_\_\_\_\_
  - ✓ Elevación de Ig M \_\_\_\_\_
- Enfermedad de hígado graso no alcohólico
  - ✓ Síndrome metabólico, criterios ATP III SI  No

Etiología y reserva funcional hepática en pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática que asisten a la consulta externa de gastroenterología del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, en el periodo de septiembre 2020- enero del 2021



Criterio	Si	No
Circunferencia de cintura H mayor de 102 cm, M mayor de 88 cm		
Triglicéridos mayor a 150 mg/dL		
HDL H menor a 40 mg/dL M menor a 50 mg/dL		
PA mayor o igual a 130/85 mmHg		
Glucosa en ayuna mayor o igual 110 mg/dL		

✓ **Ecografía hepática:**

Grado de esteatosis I  II  III

Ascitis Si  No

Nódulos \_\_\_\_\_ mm.

Masa \_\_\_\_\_ mm, segmentos \_\_\_\_\_.

Hígado \_\_\_\_\_ mm.

✓ **Dislipidemia:**

Colesterol total \_\_\_\_\_ mg/dL, HDL \_\_\_\_\_, LDL \_\_\_\_\_.

Triglicéridos \_\_\_\_\_ mg/dL.

• **Fármacos**

✓ \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_.  
 ✓ \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_.

**4. INDICES DE FIBROSIS**

Índice	Test serológico	Valor
APRI	AST: _____ ALT _____ (AST/ALT)	
Forns	Edad, _____ plaquetas _____, GGT _____, Colesterol _____.	
FIB 4	Plaquetas, ALT, AST, Edad.	
FibroIndex	Plaquetas, AST, GGT	
Puntaje de fibrosis NAFLD	Edad, IMC, diabetes, AST, ALT, Plaquetas Albumina	

**5. RESERVA FUNCIONAL Y COMPLICACIONES**

• **Child Pugh: Clasificación** A \_\_\_\_\_, B \_\_\_\_\_, C \_\_\_\_\_.

Ascitis Ausente  Leve  Moderada

Bilirrubina (mg/dL) \_\_\_\_\_. Albumina (g/dL) \_\_\_\_\_.

TP (segundos prolongados) \_\_ menor a 4  4-6  mayor a 6

INR menor a 1.7  1.7-2.3  mayor 2.3

**Encefalopatía**

Ausente  Grado 1  Grado 2  Grado 3  Grado 4



Etiología y reserva funcional hepática en pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática que asisten a la consulta externa de gastroenterología del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, en el periodo de septiembre 2020– enero del 2021



- MELD: \_\_\_\_\_ puntos.  
Creatinina \_\_\_\_\_ mg/dL Bilirubina (mg/dL) \_\_\_\_\_ INR \_\_\_\_\_ Na \_\_\_\_\_ mEq/L
- ✓ Masa hepática, \_\_\_\_\_, medidas \_\_\_\_\_ mm.
- ✓ Varices: gástricas \_\_\_\_\_ esofágicas pequeñas  grandes
- ✓ Hemía SI  No
- ✓ Hemorragia digestiva previa SI  No
- ✓ Paracentesis previas SI  No
- ✓ PBE SI  No
- ✓ Hospitalizaciones previas SI  No

