



Universidad de Guayaquil

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
COORDINACIÓN DE POSGRADO

**CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA Y SOBREVIDA GLOBAL
DE LOS PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA EN EL HOSPITAL TEODORO
MALDONADO CARBO PERIODO ENERO 2016 A DICIEMBRE 2020**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PRESENTADO COMO
REQUISITO PREVIO PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGÍA

POSTGRADISTA
MD. SAMMY ANDREA YEPEZ CARRILLO

TUTOR
DR EDUARDO MARRIOTT DIAZ
GUAYAQUIL - ECUADOR

2022

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	5
1.1. ANTECEDENTES	5
1.2. PROBLEMA.....	5
1.3. JUSTIFICACIÓN	6
1.4. OBJETIVOS	6
1.4.1. <i>Objetivo general</i>	6
1.4.2. <i>Objetivos específicos</i>	6
1.5. HIPÓTESIS	7
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	8
2.1. TEORÍA GENERAL	8
2.1.1. <i>Escalas pronósticas de cirrosis hepática: Child-Pugh y MELD</i>	8
2.1.2. <i>Factores clínicos asociados al pronóstico en la cirrosis hepática</i>	9
2.2. TEORÍAS SUSTANTIVAS	10
2.2.1. <i>Cirrosis hepática: fase compensada y descompensada</i>	10
2.2.2. <i>Sobrevida documentada</i>	12
2.2.2. <i>Variables asociadas a una menor sobrevida global</i>	12
2.3. REFERENTES EMPÍRICOS.....	13
CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS	19
3.1. DISEÑO DE ESTUDIO	19
3.1.1. <i>Tipo de estudio</i>	19
3.1.2. <i>Lugar y periodo de investigación</i>	19
3.1.3. <i>Recursos utilizados</i>	19
3.2. UNIVERSO Y MUESTRA	19

3.2.1.	<i>Universo</i>	19
3.2.2.	<i>Criterios de inclusión y exclusión</i>	19
3.2.3.	<i>Cálculo de la muestra</i>	20
3.3.	PROCEDIMIENTO Y TÉCNICA	20
3.3.1.	<i>Recuperación de datos</i>	20
3.3.2.	<i>Operacionalización de las variables</i>	20
3.4.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	23
3.4.1.	<i>Consideraciones técnicas</i>	23
3.4.2.	<i>Estadística descriptiva</i>	23
3.4.3.	<i>Estadística inferencial</i>	23
3.5.	ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	23
3.6.	CRONOGRAMA	24
3.7.	PRESUPUESTO	24
CAPÍTULO IV: RESULTADOS		25
4.1.	CARACTERÍSTICAS BASALES	25
4.2.	ASOCIACIÓN ENTRE CHILD-PUGH VS. ÍNDICE DE KARNOFKY AL DIAGNÓSTICO	25
4.3.	SOBREVIDA GLOBAL Y FACTORES ASOCIADOS	26
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN		35
5.1.	ETIOLOGÍA DE LA CIRROSIS HEPÁTICA	35
5.2.	FRECUENCIA DE CIRROSIS DESCOMPENSADA Y TIPOS DE DESCOMPENSACIÓN	36
5.3.	UTILIDAD DEL ÍNDICE DE KARNOFKY (KPS) EN LA CIRROSIS HEPÁTICA	36
5.4.	SOBREVIDA DE LA CIRROSIS HEPÁTICA Y FACTORES ASOCIADOS	36
5.5.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	37
CAPÍTULO VI: CONCLUSIÓN		38
BIBLIOGRAFÍA		39
ANEXOS		44
ANEXO 1. FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS		44

RESUMEN

Antecedentes: Existe poco consenso respecto a la sobrevida global y factores asociados entre individuos con cirrosis hepática de distintas fases de compensación y etiologías. Por otro lado, la gran mayoría de estos estudios proceden de poblaciones anglosajonas o europeas. Existe al momento escasa literatura actualizada en pacientes de Latinoamérica, especialmente del Ecuador. **Objetivo:** Establecer los factores asociados para con la sobrevida global en pacientes con cirrosis hepática atendidos en un nosocomio referente de la ciudad de Guayaquil – Ecuador entre enero del 2016 a diciembre del 2020. **Metodología:** Estudio observacional, analítico, longitudinal prospectivo, de recuperación retrospectiva, del tipo cohorte histórica. Se llevará a cabo en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo (HTMC), entre enero del 2016 a diciembre del 2020. Se llevará a cabo en pacientes con diagnóstico establecido de cirrosis hepática a partir de hallazgos clínicos, de laboratorio (ej: plaquetopenia), ecográficos (ej: disminución del tamaño hepático, esplenomegalia) y/o endoscópicos (várices esofágicas); de cualquier etiología. Las distintas variables de estudio serán recuperadas a partir del sistema informático e historias clínicas individuales del nosocomio anfitrión (HTMC). La información será almacenada en una hoja electrónica, encriptada y en línea, compatible con MS Access. **Resultados:** Se recuperó 425 casos. Las principales causas de cirrosis fueron NASH (66.4%), alcohol (26.1%) y hepatitis viral (4%). El 17.6% se encontró en fase compensada al momento del diagnóstico. En la muestra estudiada, la sobrevida global fue del 23.7%. La mediana de sobrevida global fue de ocho y tres años, según se presente en fase compensada y descompensada al momento del diagnóstico. Un bajo índice de Karnofsky y encontrarse en fase descompensada al momento del diagnóstico fueron factores de mal pronóstico. **Conclusión:** En un nosocomio referente del Ecuador, la principal causa de la cirrosis hepática fue NASH, seguido de alcohol. La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados en fase descompensada, un importante factor de mal pronóstico. La sobrevida global es semejante a la descrita en estudios foráneos.

Palabras claves: Cirrosis; Descompensada; Supervivencia (fuente: DeCS).

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes

La cirrosis hepática es una enfermedad progresiva, con limitada expectativa de vida (Biselli M et al, 2019). En Occidente presenta una incidencia anual de 250 nuevos casos por cada 100.000 habitantes. A nivel mundial, cada año fallecen unas 800.000 personas a causa de esta enfermedad (Baki JA et al, 2019). Se ha identificado apropiadamente ciertos factores directamente asociados con la sobrevida global a partir del diagnóstico de cirrosis hepática, principalmente el debut en fase descompensada. Un paciente con cirrosis hepática compensada al momento del diagnóstico tiene una mediana de sobrevida global de diez años, pero de solo dos en caso de debutar en fase descompensada (D'Amico G et al, 2019).

La etiología de la cirrosis hepática también se ha identificado como un factor asociado a la sobrevida global. Los distintos recursos terapéuticos disponibles para el manejo de las hepatitis virales (Silva GF et al, 2018) y autoinmune permiten prolongar la expectativa de vida en la cirrosis hepática por tales causas. Del mismo modo, la abstinencia alcohólica también favorece una mayor sobrevida global frente a la cirrosis hepática por alcohol. Sin embargo, en la cirrosis por NASH no existe tratamiento o recomendación higiénico-dietética más allá de la dieta hiposódica. Después del alcohol, esta es la causa más frecuente de cirrosis hepática en Occidente, y la principal en algunos países (Haj M et al, 2018).

1.2. Problema

En los últimos veinte años han sido publicados aproximadamente 118 trabajos respecto a la historia natural y pronóstico de cirrosis hepática (D'Amico G et al, 2006). Aun así, existe poco consenso respecto a la sobrevida global y factores asociados para con la misma entre individuos

con cirrosis hepática de distintas fases de compensación y etiologías. Por otro lado, la gran mayoría de estos estudios proceden de poblaciones anglosajonas o europeas. Existe al momento escasa literatura actualizada en pacientes de Latinoamérica, especialmente del Ecuador. Un estudio realizado en el 2016 concluyó en 101 casos con cirrosis hepática atendidos en la Clínica de Hígado del Hospital Eugenio Espejo de Quito, entre los casos fallecidos durante la recolección de datos, hubo mayor frecuencia de pacientes con gastropatía hipertensiva ($P=0.096$), hemorragia digestiva alta ($P=0.312$), pero principalmente con antecedente de peritonitis bacteriana espontánea ($P=0.047$) (Pillajo-Cevallos LA, 2016).

1.3. Justificación

Es necesaria una actualización respecto a la epidemiología de la cirrosis hepática en el Ecuador, con particular enfoque en la sobrevida global y factores asociados para con la misma. Esta información resulta útil tanto para la toma de decisiones clínicas, como también en el contexto de la planificación de recursos sanitarios.

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo general

Establecer los factores asociados con la sobrevida global en pacientes con cirrosis hepática atendidos en un nosocomio referente de la ciudad de Guayaquil – Ecuador entre enero del 2016 a diciembre del 2020.

1.4.2. Objetivos específicos

- § Establecer las características socio-demográficas de una población ecuatoriana con cirrosis hepática, incluyendo la fase al momento del diagnóstico (compensada o

descompensada) y la etiología de la enfermedad (alcohol, NASH, virus, autoinmunidad, desconocida o criptogénica).

§ Estimar la sobrevida global de una población ecuatoriana con cirrosis hepática, desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el fallecimiento, tanto en general como en función de la fase al momento del diagnóstico y la etiología de la enfermedad.

§ Verificar potenciales factores demográficos o clínicos asociados para con una menor sobrevida global en una población ecuatoriana con cirrosis hepática.

1.5. Hipótesis

Tanto el debut en fase descompensada como la etiología por NASH/criptogénica, así como toda característica relacionada con una mayor hipertensión portal, circulación hiperdinámica, insuficiencia hepática, constituyen factores asociados para con una menor sobrevida global en una población ecuatoriana con cirrosis hepática.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. Teoría general

2.1.1. Escalas pronósticas de cirrosis hepática: Child-Pugh y MELD

El trasplante de hígado mejora significativamente la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con cirrosis terminal. Sin embargo, una gran proporción de pacientes con cirrosis hepáticas todavía mueren mientras están en la lista de espera de trasplantes debido a un número insuficiente de donantes y a la falta de una predicción precisa de la esperanza de vida. Aunque se han propuesto muchos modelos pronósticos en las últimas dos décadas para predecir la mortalidad en la cirrosis, la escala de Child-Pugh es, la más utilizada tanto en la práctica clínica como en la investigación clínica. Recientemente, el modelo para la enfermedad hepática en fase terminal (MELD) reemplazó a la escala de Child-Pugh como instrumento para la priorización del trasplante hepático en Los Estados Unidos y varios otros países en Occidente (Rout G et al, 2019).

La escala de MELD se considera más reproducible que la puntuación de Child-Pugh porque no requiere de la gradificación de variables cualitativas como ascitis o encefalopatía. Sin embargo, la obtención de esta puntuación requiere del cómputo de variables cuantitativas y, por lo tanto, es mucho menos práctica que la puntuación de Child-Pugh para las estimaciones individuales de forma mental e independiente de instrumentos como una calculadora o computadora. Además, no se ha demostrado que la escala de MELD sea superior a la puntuación de Child-Pugh en términos de precisión predictiva, y ambas pueden ser insatisfactorias cuando se aplican por separado a pacientes compensados y descompensados (Praktiknjo M et al, 2018). De hecho, es bien sabido que las expectativas de vida en la cirrosis compensada y descompensada son

notablemente diferentes y, por lo tanto, es concebible que los indicadores pronósticos puedan ser diferentes o tener un peso diferente según el estadio de la enfermedad (Scheiner B, 2019).

2.1.2. Factores clínicos asociados al pronóstico en la cirrosis hepática

La cirrosis es la fase final de todas las enfermedades hepáticas crónicas. Su historia natural se caracteriza por un cuadro asintomático, fase denominada cirrosis compensada; seguida de una fase rápidamente progresiva marcada por el desarrollo de complicaciones de hipertensión portal y/o disfunción hepática, denominada cirrosis descompensada. En la fase compensada, la presión portal puede ser normal o estar por debajo del nivel umbral identificado para el desarrollo de várices o ascitis ("*hipertensión portal clínicamente significativa*") (Namba M et al, 2020).

A medida que la enfermedad progresa, la presión portal aumenta y la función hepática disminuye, lo que resulta en el desarrollo de ascitis, hemorragia gastrointestinal (GI) hipertensiva portal, encefalopatía e ictericia (La Mura V et al, 2020). El desarrollo de cualquiera de estas complicaciones marca el paso de una fase compensada a una descompensada. La progresión puede acelerarse por el desarrollo de otras complicaciones como resangrado, insuficiencia renal (ascitis refractaria, síndrome hepatorenal) (Shetty S et al, 2018), síndrome hepatopulmonar y sepsis (peritonitis bacteriana espontánea). El desarrollo de hepatocarcinoma (HCC) puede acelerar el curso de la enfermedad en cualquier fase (Zhou L et al, 2018).

2.2. Teorías sustantivas

2.2.1. Cirrosis hepática: fase compensada y descompensada

La clasificación de la cirrosis en una fase compensada y descompensada es simple y reproducible e identifica a los pacientes con una tasa similar de progresión de la enfermedad y supervivencia. La cirrosis descompensada se define por la presencia de ascitis, hemorragia varicosa, encefalopatía y/o ictericia. Además, dado que la ascitis es con mayor frecuencia el primero de estos signos en aparecer, generalmente se considera un signo de referencia de la cirrosis descompensada (Jakab SS et al, 2019).

La transición de una fase compensada a una descompensada ocurre a una tasa de 5–7% por año. La supervivencia de los pacientes con cirrosis compensada es significativamente mayor que la de los pacientes descompensados, con una mediana de supervivencia de 10 años y 2 años, respectivamente. Los pacientes con cirrosis compensada mueren en su mayoría después de la transición a una fase descompensada (Hanai T et al, 2019).

La supervivencia mientras el paciente permanece en la fase compensada se calcula censurando los datos en la primera manifestación de descompensación y es notablemente más alta que la probabilidad de supervivencia de una fase clínica dada en un punto dado a lo largo del curso de la enfermedad, por ejemplo, en el momento del diagnóstico (Dasari BV et al, 2020).

Mediante la combinación de datos de dos grandes estudios de historia natural que incluyeron 1649 pacientes se pueden identificar cuatro estadios clínicos o estados de cirrosis, cada uno con características clínicas distintas y un pronóstico marcadamente diferente. Cada fase se define por la presencia o ausencia de complicaciones de la cirrosis y se acordó en la reciente conferencia de consenso Baveno VI (Goel A et al, 2021).

- § El **estadio 1** se caracteriza por la ausencia de várices esofágicas y de ascitis. Mientras los pacientes permanezcan en este estado, la tasa de mortalidad es tan baja como 1% por año. Los pacientes salen de este estado a una tasa acumulada de 11,4% por año: 7% por el desarrollo de várices y 4,4% por el desarrollo de ascitis (con o sin várices).

- § El **estadio 2** se caracteriza por la presencia de várices esofágicas sin ascitis y sin sangrado. Mientras los pacientes permanezcan en este estado, la tasa de mortalidad es del 3,4% anual. Los pacientes abandonan este estado al desarrollar ascitis (6,6 % por año) o al desarrollar hemorragia varicosa antes o en el momento del desarrollo de la ascitis (tasa del 4 % por año).

- § El **estadio 3** se caracteriza por ascitis con o sin várices esofágicas en un paciente que nunca ha sangrado. Mientras los pacientes permanezcan en este estado, la tasa de mortalidad es del 20% anual, significativamente más alta que en los dos estados anteriores. Los pacientes salen de esta fase por sangrado (7,6% por año).

- § El **estadio 4** se caracteriza por hemorragia gastrointestinal con o sin ascitis. En esta fase, la tasa de mortalidad al año es del 57% (casi la mitad de estas muertes ocurren dentro de las seis semanas posteriores al episodio inicial de sangrado).

Los estadios 1 y 2 corresponden a pacientes con cirrosis compensada mientras que los estadios 3 y 4 se refieren a cirrosis descompensada. El HCC se desarrolla a una tasa bastante constante del 3% por año y se asocia con un peor resultado en cualquier estado que desarrolla. En la conferencia de consenso antes mencionada sobre hipertensión portal, se sugirió que esta

clasificación de estado debería adoptarse en futuros estudios de pronóstico de cirrosis y en ensayos controlados aleatorios (D'Amico G et al, 2018).

2.2.2. Sobrevida documentada

Los distintos estudios al respecto suelen seguir a los pacientes durante una mediana de tiempo de aproximadamente 31 meses, con una tasa de mortalidad del 36%. El tiempo medio de supervivencia reportado es semejante, de 33 meses. Las supervivencias acumuladas al año, a los 2 años y global es del 78%, 75% y 61%, respectivamente. La causa de muerte más comúnmente reportada es la insuficiencia hepática (incluyendo síndrome hepatorenal y sepsis), seguido de Hemorragia varicosa y HCC (D'Amico et al, 2020).

2.2.2. Variables asociadas a una menor sobrevida global

La variable predictora de mortalidad más frecuentemente descrita es la escala de Child-Pugh B/C, así como sus respectivos componentes (albúmina, bilirrubina, ascitis, encefalopatía, tiempo de protrombina). La edad es la única variable demográfica descrita como predictora de supervivencia. Más allá de la demografía o el Child-Pugh, las variables que predicen de forma independiente la supervivencia en pacientes con cirrosis hepática son el gradiente de presión de la vena hepática, MELD (con sus respectivos componentes) y la presencia de HCC. Aunque parezca paradójico, las transaminasas (en particular ALT) no figura entre las variables predictoras de menor sobrevida o mortalidad (D'Amico G et al, 2018).

Cuando el análisis se realiza por separado para estudios que incluyeron pacientes cirróticos solo compensados o solo descompensados, las variables pronósticas más comunes en cada

grupo son diferentes, apareciendo variables relacionadas con la hipertensión portal (recuento de plaquetas, várices, tamaño del bazo) en el grupo compensado, y variables relacionadas con insuficiencia renal (Allegretti AS et al, 2018) o HCC apareciendo en el grupo descompensado (Haj M et al, 2018).

El pronóstico es una parte esencial de la evaluación inicial de un paciente con cirrosis hepática. Constituye la base para cualquier proceso de toma de decisiones. Sin embargo, la aplicabilidad de la información pronóstica disponible a un paciente individual es frecuentemente insatisfactoria porque los pacientes individuales son diferentes de la población promedio en la que se basa dicha estimación pronóstica. Aparte de la variabilidad biológica individual, una fuente muy importante de esta diversidad es el estadio específico de la enfermedad del paciente individual. Para proporcionar información pronóstica, un médico debe reconocer en las recomendaciones lo indicado por la evaluación de la calidad (Hsieh YC et al, 2018).

2.3. Referentes empíricos

Un hallazgo notable es la gran cantidad de estudios de pronóstico de cirrosis realizados en las últimas dos décadas: aproximadamente 23 797 pacientes entre 118 estudios publicados (D'Amico G et al, 2006). El hecho de que el número de estudios haya ido aumentando con el tiempo (cuarenta en los últimos cinco años) indica incertidumbre e insatisfacción con los modelos pronósticos disponibles. Los problemas metodológicos en estos estudios que conducen a una pobre reproducibilidad pueden explicar en parte esta insatisfacción. De hecho, solo uno de los 118 estudios revisados cumplió con todos los criterios de calidad considerados y solo diecisiete proporcionaron una validación de los resultados, de los cuales solo cinco basaron la validación en una muestra independiente de pacientes. Sin embargo, los principales problemas radican en la recuperación retrospectiva de los datos, el informe incompleto de los

criterios de inclusión/exclusión, el seguimiento incompleto y la inclusión de pacientes en diferentes estadios de la enfermedad sin un análisis por separado. Estas deficiencias, en particular la inclusión en el mismo estudio de pacientes en diferentes estadios de la enfermedad, conducen a sesgos de investigación que dificultan la aplicabilidad de estos resultados en la práctica clínica.

Además de los aspectos clínicos de la metodología clínica, la metodología estadística juega un papel clave en la evaluación de los predictores de supervivencia. En la mayoría de los estudios, el número de variables incluidas en el análisis final no permite controlar el riesgo de sobreajuste de los datos, es decir, la relación entre el número de muertes y el número de variables fue $<10:1$. En algunos estudios tampoco se respetó el denominado “criterio de Gordis”, en el cual se recomienda que la relación entre los casos que cumplen y no el evento (muerte) sea no superior a 4:1. El sobreajuste de los datos se traduce en un alto riesgo de resultados falsos positivos, lo que bien puede ser una explicación adicional de la baja reproducibilidad de los resultados para la mayoría de los estudios.

Una segunda consideración importante dentro de la literatura es la amplia gama de tasas de supervivencia informadas. Si bien la variabilidad de la supervivencia final obviamente se esperaba sobre la base de la amplia gama de tiempos de observación en los estudios, la variabilidad de la supervivencia un intervalo de tiempo estandarizado (12 – 24 meses) debe interpretarse, al menos en parte, como expresión de la heterogeneidad de los pacientes incluidos. De hecho, esta variabilidad se redujo apreciablemente cuando se evaluaron las tasas de supervivencia según la escala de Child–Pugh o por estadio (descompensado vs. descompensado). Es notable que, si bien existe una superposición obvia entre los tiempos de supervivencia en las diferentes clases de Child-Pugh, esta superposición es casi insignificante

cuando se analiza por fase de compensación. Sin embargo, incluso considerando la fase compensada (o descompensada) de la cirrosis, todavía existe una variabilidad apreciable de la tasa de supervivencia a 12 – 24 meses entre las distintas publicaciones (Bohra A et al, 2020).

Esta variabilidad residual puede explicarse, además, al menos en parte, por la inclusión de pacientes en diferentes momentos a lo largo del curso de su fase de enfermedad compensada o descompensada. Aunque algo intrigante, este concepto puede entenderse fácilmente si se consideran las diferencias entre un paciente con cirrosis compensada y diferentes grados de hipertensión portal (por ejemplo, con y sin várices esofágicas, esófago-gástricas o gástricas) y si se considera un paciente con cirrosis descompensada con ascitis en diferentes intervalos de tiempo desde el desarrollo de ascitis (por ejemplo, ascitis recién desarrollada versus ascitis desarrollada dos años antes) (Pfisterer N et al, 2021).

El pronóstico del paciente compensado sin várices será mejor que el del paciente con várices y el pronóstico del paciente descompensado con ascitis recién diagnosticada será mejor que el de la ascitis que desarrolló hace dos años. Esto enfatiza la importancia de incluir cohortes de inicio en los estudios de pronóstico (Ardevol A et al, 2018). Desafortunadamente, este criterio de inclusión se cumplió en solo diecisiete de los 118 estudios revisados.

Sin embargo, a pesar de los problemas metodológicos en los estudios evaluados, existen predictores "sólidos" de muerte en cirrosis. Esto no solo se evidencia en el número total de estudios en los que estas variables fueron significativas, sino también por la razón entre el número de estudios en los que cada variable fue significativa y el número de estudios en los que se evaluó. Con un mayor número de estudios, una proporción grande es una medida indirecta de validez, ya que cada estudio que confirma el valor predictivo de una variable

proporciona una prueba indirecta de su validez. Esta robustez es, por tanto, independiente de la calidad de los estudios. Cabe destacar que solo informamos sobre predictores que fueron estadísticamente significativos en los primeros cinco niveles del análisis multivariable, ya que esto produce resultados más reproducibles y potentes al omitir variables que pueden ser estadísticamente significativas en un nivel inferior.

Con mucho, el predictor de muerte más consistente y 'sólido' en la cirrosis es la puntuación de Child-Pugh y/o sus componentes (albúmina, bilirrubina, ascitis, encefalopatía y tiempo de protrombina). Esta fue la variable que se introdujo con mayor frecuencia en los análisis multivariados en los 118 estudios (57 %) y la que se encontró con mayor frecuencia como predictor independiente de supervivencia (63 % de las veces): lo que es más importante, exactamente los mismos parámetros (puntuación de Child-Pugh, bilirrubina, albúmina, tiempo de protrombina, encefalopatía y ascitis) fueron las variables significativas más frecuentes cuando solo se analizaron los estudios de "buena" calidad.

Una primera conclusión importante es que la puntuación de Child-Pugh y/o sus parámetros, así como otro predictor importante y poderoso de muerte, la edad del paciente, deben incluirse en cualquier estudio futuro de pronóstico en cirrosis, independientemente del estadio de la enfermedad. Esto incluye estudios en los que deben evaluarse parámetros, como la puntuación MELD y el HVPG, que se han estudiado con menos frecuencia pero que, sin embargo, resultaron ser predictivos de muerte en más de dos tercios de un número razonable de estudios. Por otro lado, nuestros resultados también demuestran que otros parámetros, como la ALT, ya no deberían incorporarse en los modelos de pronóstico, ya que se ha encontrado de manera consistente y repetida que no es predictivo de muerte.

Otro hallazgo importante es que, como se planteó inicialmente, los marcadores pronósticos difieren según el estadio de la cirrosis. En estudios que incluyeron solo pacientes con cirrosis compensada, la puntuación de Child–Pugh seguía estando entre los predictores significativos más frecuentes de muerte a pesar de la ausencia de ascitis, encefalopatía e ictericia, porque sus componentes de laboratorio, bilirrubina, albúmina y tiempo de protrombina continuaron estar entre los predictores más frecuentes, lo que indica que incluso anomalías sutiles en estos parámetros de laboratorio son predictivas de muerte (Chen, S. H et al, 2020).

Además de estos marcadores de insuficiencia hepática, en la fase compensada, los predictores significativos que salen a la luz son los relacionados con la hipertensión portal, como la presencia de várices, esplenomegalia y recuento de plaquetas, así como los niveles de g-globulina (como hiper g-globulinemia es un marcador indirecto de derivación portosistémica). Esto probablemente indica que, en una fase compensada, las mediciones de la presión portal tendrán un valor pronóstico importante. Esto se ve reforzado por un estudio reciente que mostró que en pacientes sin várices ni ascitis (fase 1 de nuestro sistema de clasificación) el predictor más importante del desarrollo de várices fue un GPVH de 010 mmHg. Por el contrario, el conjunto de variables pronósticas significativas en el grupo de pacientes con cirrosis descompensada refleja un estadio más avanzado, ya que el sangrado y el HCC se convierten en predictores de muerte. es en este grupo que la puntuación de Child-Pugh (y sus componentes) tiene el valor pronóstico más importante (Costentin CE et al, 2018).

Además de la puntuación de Child-Pugh, los parámetros que reflejan un mayor deterioro de el estado circulatorio del paciente cirrótico, como Los parámetros de disfunción renal (creatinina y nitrógeno ureico en sangre/azotemia) surgen como poderosos indicadores pronósticos en este contexto y, por lo tanto, no sorprende que la puntuación MELD (que incorpora creatinina

además de marcadores de disfunción hepática) se haya convertido en un método valioso asignar órganos. Por el contrario, es previsible que la puntuación MELD no sea útil para predecir la supervivencia en pacientes con cirrosis compensada (Shetty A et al, 2019).

Desde el punto de vista clínico, será importante evaluar las variables pronósticas por separado para los diferentes estadios de la cirrosis, como mínimo, separando aquellos con cirrosis compensada y aquellos con cirrosis descompensada. Mejor aún, y como se concluyó recientemente en la conferencia de consenso Baveno IV, los indicadores pronósticos deben dirigirse a los cuatro subgrupos específicos de pacientes con cirrosis que tienen un riesgo diferente de morir. En pacientes con cirrosis descompensada, cualquier estudio de predictores de muerte debe incluir variables importantes identificadas por la mayoría de los estudios, como la puntuación de Child-Pugh (o sus componentes) y la edad. En pacientes con cirrosis compensada (o estado 1 y 2), particularmente en aquellos que permanecen en una fase compensada, el riesgo de morir es bajo y en este grupo de pacientes sería más útil buscar predictores de descompensación que predictores de supervivencia global o mortalidad.

CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Diseño de estudio

3.1.1. Tipo de estudio

Estudio observacional, analítico, longitudinal prospectivo, de recuperación retrospectiva, del tipo cohorte histórica.

3.1.2. Lugar y periodo de investigación

Hospital Teodoro Maldonado Carbo (HTMC), entre enero del 2015 a diciembre del 2020.

3.1.3. Recursos utilizados

Dado que la pregunta de investigación del presente estudio se contestará a partir de una base de datos recuperada retrospectivamente para tal fin, los recursos se limitan a insumos de informática y ofimática.

3.2. Universo y muestra

3.2.1. Universo

Pacientes con diagnóstico establecido de cirrosis hepática a partir de hallazgos clínicos, de laboratorio (ej: plaquetopenia), ecográficos (ej: disminución del tamaño hepático, esplenomegalia) y/o endoscópicos (várices esofágicas); de cualquier etiología; atendidos en el nosocomio anfitrión (HTMC) durante el periodo de estudio.

3.2.2. Criterios de inclusión y exclusión

Se incluirá todo paciente >18 años con una atención integral y seguimiento clínico en el nosocomio anfitrión (HTMC) debido al diagnóstico de cirrosis hepática. Se excluirá todo

paciente referido únicamente para la realización de estudios diagnósticos o procedimientos puntuales, así como aquellos casos con información insuficiente para con los fines de esta investigación.

3.2.3. *Cálculo de la muestra*

Considerando un intervalo de confianza del 95% y un margen de error del 5%, se estima que una muestra de aproximadamente 100 observaciones permite estimar apropiadamente la tasa de sobrevivencia global en pacientes con cirrosis hepática.

3.3. Procedimiento y técnica

3.3.1. *Recuperación de datos*

Las distintas variables de estudio serán recuperadas a partir del sistema informático e historias clínicas individuales del nosocomio anfitrión (HTMC). La información será almacenada en una hoja electrónica, encriptada y en línea, compatible con MS Access.

3.3.2. *Operacionalización de las variables*

En la **tabla 1** se describe a continuación la operacionalización de las principales variables de este trabajo.

Tabla 1. Operacionalización de las variables.

Variable	Definición	Tipo	Dimensión
Edad	Edad al momento del diagnóstico.	Numérica discreta	Años; grupos de estudio: joven adulto (18-39 años), adulto (40-

			64 años), adulto mayor (≥ 65 años).
Género	Biotipo según los rasgos anatómo-genitales.	Categórica dicotómica	Masculino, femenino
Causa de cirrosis	Causa principal de cirrosis hepática establecida desde lo asistencial.	Categórica politómica nominal	NASH, alcohol, criptogénica, HBV, HCV, DILO, hemocromatosis.
Índice de Karnofsky	<i>Perfomance status</i> al momento del diagnóstico de sarcopenia.	Categórica politómica ordinal	40, 50, 60, 70, 80, 90 y 100%
Escala de Child-Pugh	Pronóstico de la cirrosis según la función hepática.	Categórica politómica ordinal	A, B, C.
Presencia de descompensación	Presencia de cuando menos algún tipo de descompensación hepática de entre las descritas en la literatura.	Categórica politómica nominal (mutuamente no excluyentes)	Hemorragia digestiva, encefalopatía, ascitis, hepatocarcinoma.
Urea	Concentración de urea en plasma.	Numérica continua	mg/dL; valor normal hasta 42.6 mg/dL

Creatinina	Concentración de creatinina en plasma.	Numérica continua	mg/dL; valor normal hasta 1.2 mg/dL
Aclaramiento de creatinina	Cálculo del aclaramiento de creatinina.	Numérica continua	mL/min/1.73 m ² ; valor normal hasta 88 mL/min/1.73 m ²
Albúmina	Concentración de albúmina en plasma.	Numérica continua	mg/dL; valor normal hasta 3.5 mg/dL
Mortalidad	Deceso durante el seguimiento de estudio, confirmado en la historia clínica y/o Registro Civil.	Categórica dicotómica	Sí/No
Causa de mortalidad	Motivo del deceso, confirmado en la historia clínica y/o Registro Civil.	Categórica politómica nominal	ACLF, sepsis, COVID-19, hepatocarcinoma, choque hipovolémico, ECV, IAM, TEC.
Tiempo desde el diagnóstico de cirrosis hasta la última consulta y/o fallecimiento	Periodo de tiempo desde la fecha del diagnóstico de cirrosis y la fecha de última consulta y/o fallecimiento.	Numérica continua	Meses

3.4. Análisis estadístico

3.4.1. Consideraciones técnicas

El análisis estadístico se llevó a cabo en R v.4.0.0 (R Foundation for Statistical Computing; Viena, Austria). Un valor $P < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

3.4.2. Estadística descriptiva

Las variables cuantitativas se describirán en medias (desviación estándar, DE) o mediana (rango intercuartil, RIC) según corresponda la distribución estadística (prueba de Kolmogórov-Smirnov). Las variables cualitativas se describirán en frecuencia (%), y los intervalos de confianza (IC) del 95% se calcularán cuando corresponda.

3.4.3. Estadística inferencial

La asociación entre las distintas variables demográficas y clínicas vs. la supervivencia global será verificada mediante regresión de Cox, considerando el fallecimiento como evento, y el intervalo entre la fecha del diagnóstico y el fallecimiento o última consulta como tiempo. Se realizará un análisis multivariado entre aquellas variables con significancia estadística tras el análisis univariado.

3.5. Aspectos éticos y legales

El presente corresponde a una propuesta de investigación. La versión final será evaluada por el Comité de Titulación de la Escuela de Graduados de la Universidad de Guayaquil. Los pacientes incluidos en el estudio habrán firmado ya el respectivo consentimiento informado para fines asistenciales (internación). Estudio que se llevará a cabo de conformidad con el

Código de Núremberg de 1947 y la Declaración de Helsinki de 1964 y enmiendas posteriores (la última data del 2013).

3.6. Cronograma

	Enero/ 2022	Febrero/ 2022	Marzo/ 2022	Abril/ 2022	Mayo/ 2022	Junio/ 2022
Diseño de anteproyecto	X					
Recuperación de datos		X	X			
Análisis de datos				X		
Redacción del manuscrito final					X	
Revisión del manuscrito final						X
Correcciones del manuscrito final						X

3.7. Presupuesto

El presente estudio será autofinanciado por la investigadora principal.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

4.1. Características basales

Durante el periodo de estudio se reconoció 538 historias clínicas, de las cuales 61 correspondían a pacientes quienes no recibieron atención integral en el HTMC, 24 no contaban con la información necesaria para con los fines de este estudio, y 2 correspondían a hipertensión portal secundaria a mielofibrosis primaria (**figura 1**). Finalmente se recuperó 425 casos, cuyas características basales son esquematizadas en la **tabla 1**. La población presentó una mediana de edad de 67 (61 – 75) años, 167 (39.3%) mujeres. Las tres principales causas de cirrosis fueron NASH, presente en 282 (66.4%) casos, alcohol en 111 (26.1%) casos, y hepatitis viral, en 17 (4.0%) casos: 13/17 HBV y 4/17 HCV. En 5 (1.2%) casos no fue posible determinar la causa de la cirrosis.

4.2. Asociación entre Child-Pugh vs. índice de Karnofsky al diagnóstico

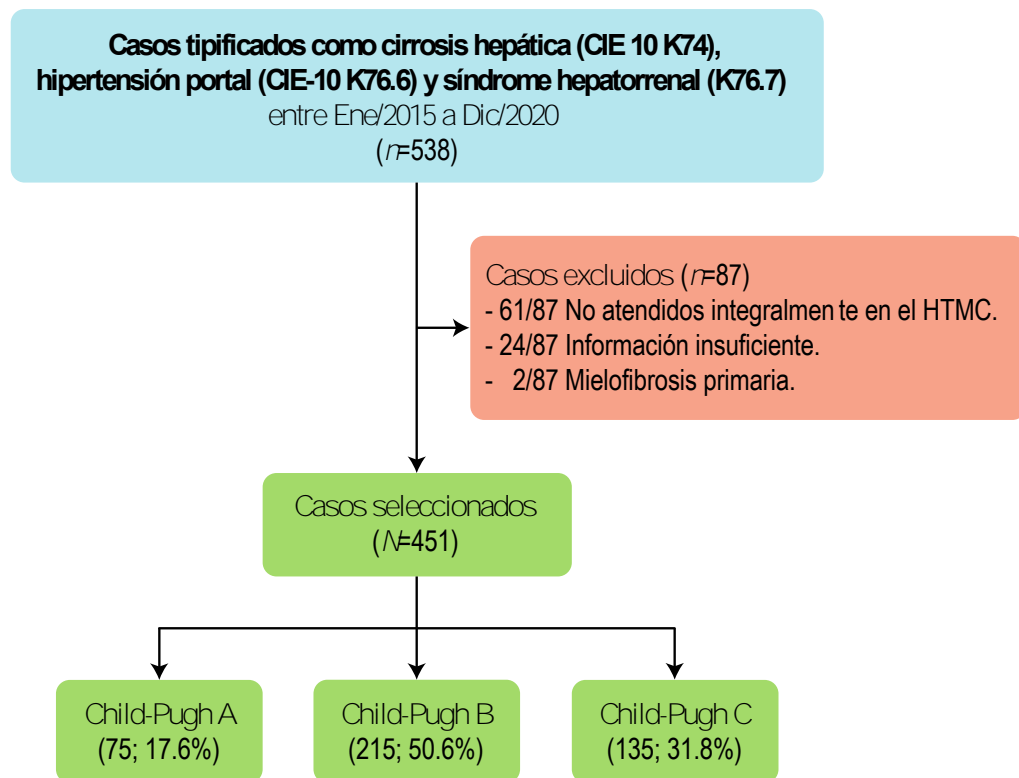
Al estimarse el índice de Karnofsky (*Karnofsky index Performance Status score*, KPS) al momento del diagnóstico, se determinó que 213 (50.1%) de los casos se presentaban sintomáticos, pero completamente autovalentes; mientras que 158 (37.2%) requerían algún grado de asistencia o cuidados de un tercero para poder desarrollar sus actividades cotidianas. Se estimó un Child-Pugh B y C en 350 casos: 215 (50.6%) y 135 (82.4%) casos, respectivamente. Como se observa en la **figura 2**, 50/75 (66.6%) de los pacientes con Child-Pugh A presentaron KPS 90-100%; 141/215 (65.6%) de los pacientes Child-Pugh B presentaron KPS 70-80%, y 85/135 (63%) de los pacientes Child-Pugh C presentaron KPS ≤ 60 ($\rho = 0.56$; $P < .001$). De estos casos, 250/350 (71.4%) debutaron con ascitis, 102/350 (29.1%) con hemorragia digestiva y 56/350 (16%) con encefalopatía metabólica.

4.3. Sobrevida global y factores asociados

Se demostró una tasa de sobrevida global de 101/425 (23.7%) casos, con una mediana de seguimiento desde el diagnóstico de 4 (3 – 5) años. La tasa de sobrevida global en cirrosis compensada y descompensada fue de 64/75 (85.3%) y 37/350 (10.6%), con una mediana de sobrevida global de ocho y tres años, respectivamente. Hubo una frecuencia significativamente más alta de casos vivos vs. fallecidos entre aquellos de sexo masculino (48.5% vs. 36.4%; $P=0.40$), KPS 90-100% (46.5% vs. 2.2%; $P<0.001$), urea en valores basales (35.6% vs. 12.3%; $P<0.001$), creatinina en valores basales (85.1% vs. 44.4%; $P<0.001$), albúmina en valores basales (49.5% vs. 13.9%), Child-Pugh A (64.4% vs. 3.4%; $P<0.001$). Entre los casos con cirrosis descompensada, la hemorragia digestiva alta fue un factor de riesgo de mortalidad (45.9% vs. 27.2%; $P=0.029$) (**tabla 1**).

En el análisis de tiempo hasta el evento, el género masculino no se asoció significativamente a mayor sobrevida (HR 0.860; IC 95% 0.689 – 1.079; $P=0.2$) (**Figura 3**), a diferencia de un KPS 90-100% (HR 0.119; IC 95% 0.056 – 0.251; $P<0.001$) (**Figura 4**) y Child-Pugh A (HR 0.125; IC 95% 0.069 - 0.229; $P<0.001$) (**Figura 5**). Los pacientes con un KPS 90-100% o con un Child-Pugh A presentan una probabilidad de supervivencia del 88.1% y 87.5% superior en comparación a los pacientes con un KPS $\leq 80\%$ o con un Child-Pugh B-C, respectivamente. El requerimiento de diálisis al diagnóstico fue también un factor asociado con mayor mortalidad (0 vs. 4%; $P=0.044$). Las tres principales causas de muerte fueron choque séptico (89/324; 27.5%), enfermedad cardiovascular (80/324; 24.7%) y HCC (60/324; 18.5%) (**tabla 2**).

Figura 1. Flujograma STROBE de selección de casos.



STROBE, *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* .

Tabla 1. Características de los pacientes con cirrosis al momento de su diagnóstico.

	Total (N=425)	Vivo (n=101)	Fallecido (n=324)	P-valor
Edad (años), mediana (RIC)	67 (61 - 75)	66.0 (60 - 74)	68 (62 - 75)	.111
Jóvenes adultos (18-39 años)	5 (1.2)	4 (4.0)	1 (0.3)	
Adultos (40-64 años)	157 (36.9)	40 (39.6)	117 (36.1)	
Adultos mayores (\geq 65 años)	263 (61.9)	57 (56.4)	206 (63.6)	
Sexo (femenino), n (%)	167 (39.3)	49 (48.5)	118 (36.4)	.040
Causa de cirrosis, n (%)				-
NASH	282 (66.4)	71 (70.3)	211 (65.1)	
Alcohol	111 (26.1)	22 (21.8)	89 (27.5)	
HBV/HCV	17 (4.0)	4 (4.0)	13 (4.0)	
Criptogénica	5 (1.2)	-	5 (1.5)	
Cirrosis biliar primaria	3 (0.7)	1 (1.0)	2 (0.6)	
Hepatitis autoinmune	3 (0.7)	2 (2.0)	1 (0.3)	
Hemocromatosis	2 (0.5)	1 (1.0)	1 (0.3)	
Medicamento	2 (0.5)	-	2 (0.6)	
KPS al diagnóstico, mediana (RIC)	70 (60 - 80)	80 (80 - 90)	70 (60 - 80)	<.001
90-100	54 (12.7)	47 (46.5)	7 (2.2)	
70-80	213 (50.1)	39 (38.6)	174 (53.7)	
\leq 60	158 (37.2)	15 (14.9)	143 (44.1)	
Urea (mg/dL), mediana (RIC)	48.0 (26.0 - 95.0)	28.0 (21.0 - 42.0)	65.0 (30.8 - 115)	<.001
6-24 mg/dL	76 (17.9)	36 (35.6)	40 (12.3)	
>24 mg/dL	349 (82.1)	65 (64.4)	284 (87.7)	

	Total (N=425)	Vivo (n=101)	Fallecido (n=324)	P-valor
Creatinina (mg/dL), mediana (RIC)	1.1 (0.7 - 2.1)	0.7 (0.6 - 1.0)	1.5 (0.8 - 2.6)	<.001
0.7-1.2 mg/dL	230 (54.1)	86 (85.1)	144 (44.4)	
>1.2 mg/dL	195 (45.9)	15 (14.9)	180 (55.6)	
Albúmina (mg/dL), mediana (RIC)	2.8 (2.2 - 3.3)	3.3 (2.9 - 3.9)	2.6 (2.0 - 3.0)	<.001
<3.4 g/dL	330 (77.6)	51 (50.5)	279 (86.1)	
3.4-5.4 g/dL	95 (22.4)	50 (49.5)	45 (13.9)	
Child-Pugh al diagnóstico, n (%)				<.001
A	75 (17.6)	64 (63.4)	11 (3.4)	
B	215 (50.6)	32 (31.7)	183 (56.5)	
C	135 (31.8)	5 (5.0)	130 (40.1)	
Cirrosis descompensada, n (%)	350 (82.4)	37 (36.6)	313 (96.6)	<.001
Ascitis	250/350 (71.4)	19/37 (51.3)	231/313 (73.8)	.080
Hemorragia digestiva	102/350 (29.1)	17/37 (45.9)	85/313 (27.2)	.029
Encefalopatía metabólica	56/350 (16.0)	7/37 (18.9)	49/313 (15.7)	.783

HBV, hepatitis B virus; **HCV**, hepatitis C virus; **KPS**, Karnofsky Index Performance Status score; **NASH**, nonalcoholic steatohepatitis; **RIC**, rango intercuartil.

Figura 2. Asociación entre el índice de Karnofsky (*Karnofsky Index Performance Status score*, KPS) y el Child-Pugh al diagnóstico.

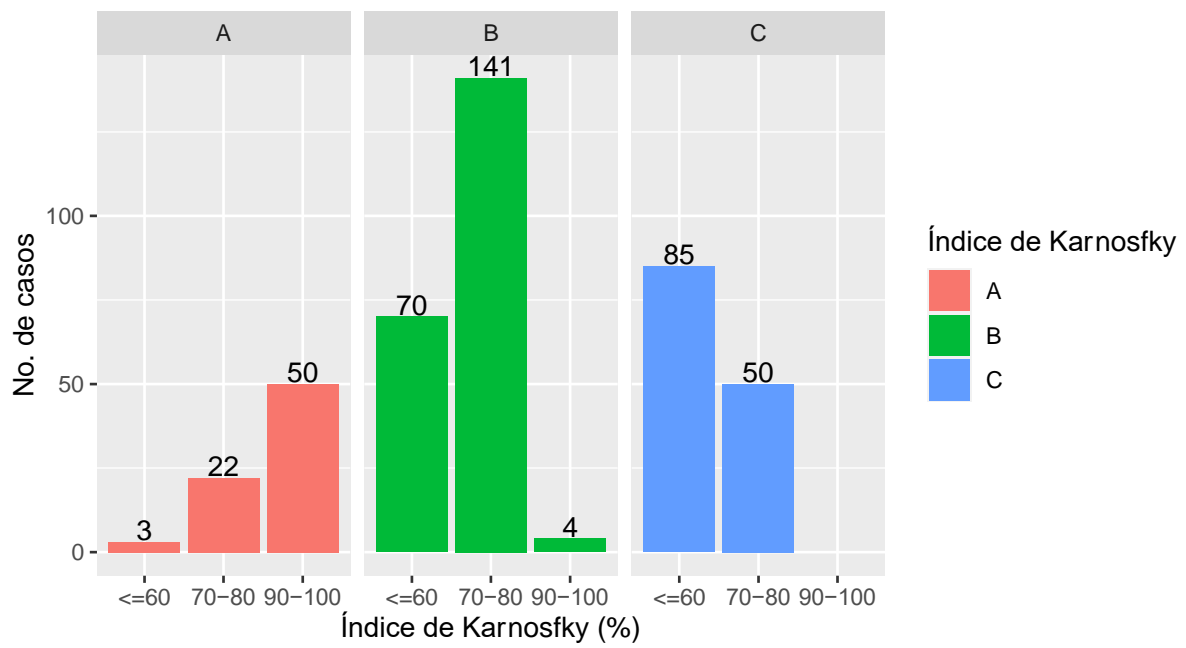
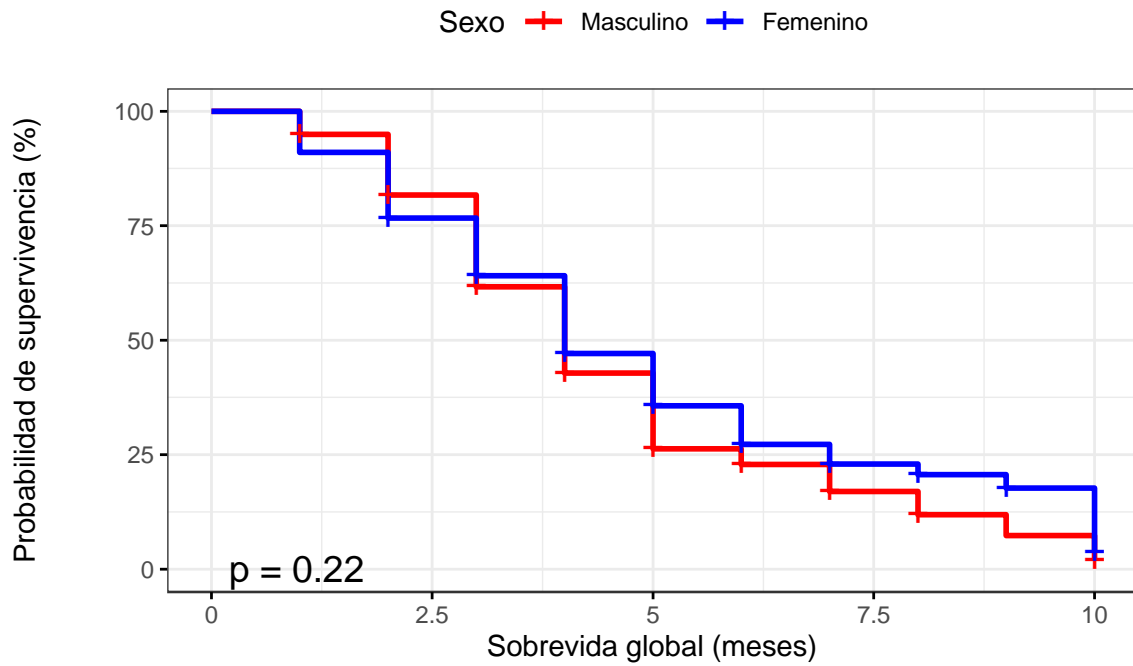


Figura 3. Curva de sobrevida entre pacientes con sexo femenino (línea azul) y masculino (línea roja).



No. de casos en riesgo (vivos y en seguimiento)

Sexo	0	2.5	5	7.5	10
Masculino	258	200	88	20	8
Femenino	167	122	62	10	5

Sobrevida global (meses)

No. de casos quienes cumplieron el evento (muerte)

Sexo	0	2.5	5	7.5	10
Masculino	0	47	174	189	206
Femenino	0	39	100	112	118

Sobrevida global (meses)

No. de casos censurados (vivos al final del seguimiento)

Sexo	0	2.5	5	7.5	10
Masculino	0	11	38	49	52
Femenino	0	6	29	45	49

Sobrevida global (meses)

Figura 4. Curva de supervivencia entre pacientes con KPS 90-100% (línea azul) y $\leq 80\%$ (línea roja).

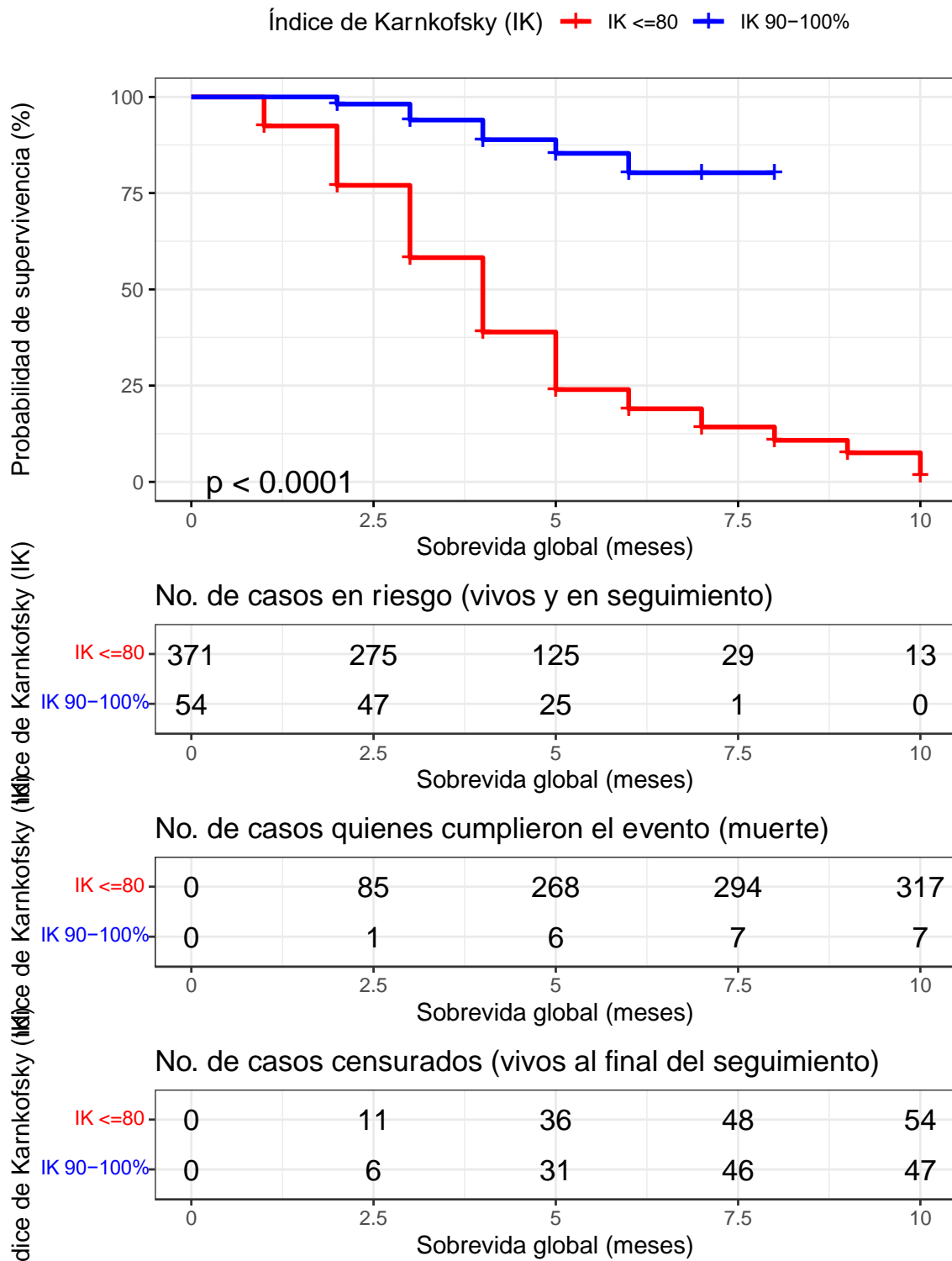
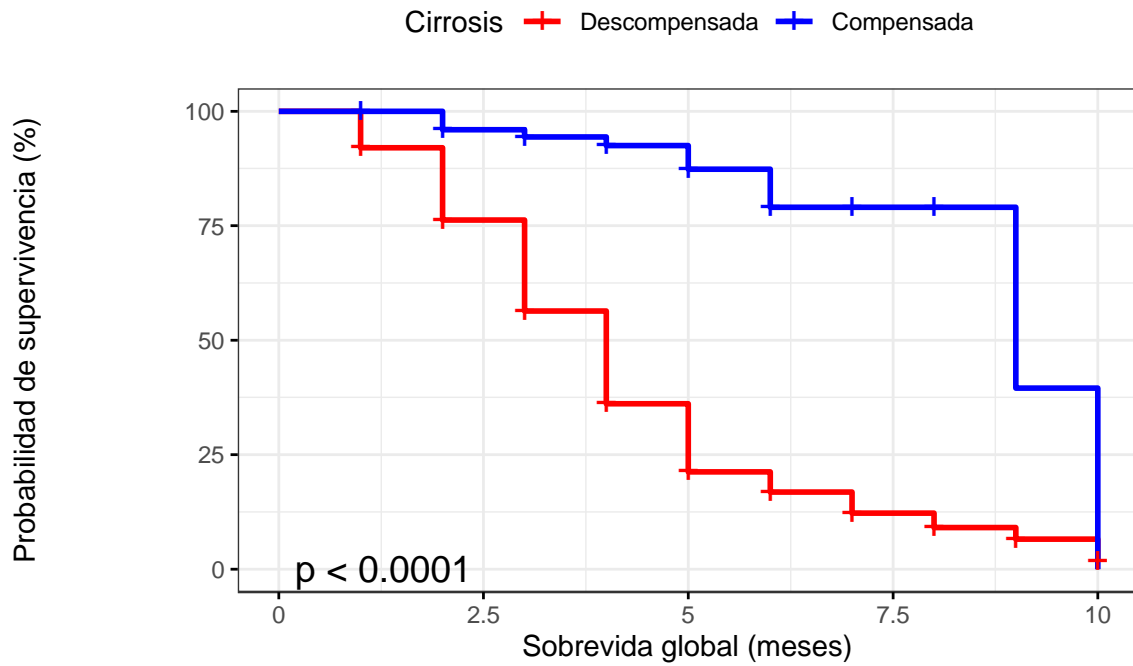


Figura 5. Curva de supervivencia entre pacientes con cirrosis compensada (línea azul) y descompensada (línea roja).



No. de casos en riesgo (vivos y en seguimiento)

Cirrosis	Sobrevida global (meses)				
	0	2.5	5	7.5	10
Descompensada	350	261	114	27	12
Compensada	75	61	36	3	1

No. de casos quienes cumplieron el evento (muerte)

Cirrosis	Sobrevida global (meses)				
	0	2.5	5	7.5	10
Descompensada	0	83	267	292	313
Compensada	0	3	7	9	11

No. de casos censurados (vivos al final del seguimiento)

Cirrosis	Sobrevida global (meses)				
	0	2.5	5	7.5	10
Descompensada	0	6	20	31	37
Compensada	0	11	47	63	64

Tabla 2. Desenlace clínico de los pacientes cirrosis hepática.

	Total (N=425)	Vivo (N=101)	Fallecido (N=324)	P-valor
Requerimiento de diálisis al diagnóstico, n (%)	13 (3.1)	-	13 (4.0)	.044
Tiempo de evolución (años), mediana (RIC)	4 (3 - 5)	5 (3 - 6)	4 (2 - 5)	
Causa de muerte, n (%)				
Choque séptico	89 (20.9)	-	89 (27.5)	
Cardiovascular	80 (18.8)	-	80 (24.7)	
HCC	60 (14.1)	-	60 (18.5)	
Hemorragia digestiva	16 (3.8)	-	16 (4.9)	
ACLF	14 (3.3)	-	14 (4.3)	
Oncológica (distinta a HCC)	9 (2.1)	-	9 (2.8)	
COVID-19	6 (1.4)	-	6 (1.9)	
Traumatismo	3 (0.7)	-	3 (0.9)	
Otras	95 (22.4)	-	47 (14.5)	

ACLF, acute on chronic liver failure; **COVID-19**, new coronavirus disease 2019; **HCC**, hepatocarcinoma; **RIC**, rango intercuartil.

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

5.1. Etiología de la cirrosis hepática

El presente constituye uno de los pocos trabajos en donde se describe particularmente las características epidemiológicas de la cirrosis hepática en una población ecuatoriana. Parámetros como la causa de la cirrosis no distan de lo descrito en otras localidades, siendo la cirrosis por NASH la principal etiología en el Ecuador (66.4%), seguido por alcohol (26.1%) y virus hepatótrofos (4%). Esto no dista de, por ejemplo, lo recientemente descrito en Cuba, en donde la cirrosis por alcohol representó el 28.4% de las causas de cirrosis [1].

No obstante, es un porcentaje mucho más bajo de lo descrito en un estudio epidemiológico de 770 pacientes de Quito-Ecuador entre 1989 – 2003, en donde la frecuencia de cirrosis por alcohol fue del 48.3%. Sin embargo, en este trabajo no se describió la frecuencia de casos de cirrosis compensada o descompensada desde el diagnóstico [2]. Otro estudio realizado en Jipijapa-Ecuador entre el 2015 – 2017 estimó en una muestra de 64 casos, una frecuencia de cirrosis alcohólica del 43.7%. De igual forma no se describió la frecuencia de descompensación desde el diagnóstico [3].

Una investigación más reciente realizada en 100 pacientes internados en un nosocomio de la ciudad de Guayaquil-Ecuador estimó que el alcohol era la causa de la cirrosis en 28/100 casos. El alcohol constituye una causa prevalente de cirrosis en la población ecuatoriana, con una frecuencia comparable a la cirrosis NASH según las distintas series [4].

5.2. Frecuencia de cirrosis descompensada y tipos de descompensación

La mayoría de trabajos locales realizan estimaciones sobre pacientes con cirrosis descompensada y hospitalizados exclusivamente. Un trabajo realizado en 41 pacientes atendidos en un hospital militar de Cuba estimó que aproximadamente un 56.1% de los pacientes con cirrosis hepática se encontraron en fase compensada al momento del diagnóstico [5]. En el presente estudio, el porcentaje fue del 82.4%. Si bien todos los pacientes con cirrosis cursan por una fase compensada previo a la descompensación, la mayoría de los trabajos son realizados sobre pacientes hospitalizados, los cuales ya se encuentran descompensados.

5.3. Utilidad del índice de Karnofsky (KPS) en la cirrosis hepática

En el presente estudio, el KPS se asoció significativamente para con el Child-Pugh. El 66.6%, 65.6% y 63% de los casos con un Child-Pugh A, B y C presentaron un KPS 90-100, 70-80 y ≤ 60 respectivamente. Mediante correlación de Spearman se obtuvo una correlación del 0.56, comparable al 0.62 obtenido por un estudio multicéntrico internacional en donde se verificó la asociación del KPS con el MELD en pacientes con cirrosis post-alta [6]. El KPS ha demostrado también utilidad pronóstica en la mortalidad a un año de pacientes con cirrosis post-trasplante hepático. Pacientes con un KPS ≤ 60 presentan mayor riesgo de muerte post-trasplante (HR 1.32, IC 95% 1.08-1.61) [7].

5.4. Sobrevida de la cirrosis hepática y factores asociados

En general, la cirrosis hepática compensada y descompensada tienen una mediana de sobrevida de diez y dos años, respectivamente. Al momento no existe estimación semejante a nivel nacional, un estudio reciente demostró una elevada mortalidad intrahospitalaria por cirrosis hepática en un hospital de la capital del Ecuador, aproximadamente del 31% [8]. En el presente estudio, la tasa de sobrevida global fue del 23.7%, con una mediana de cuatro años. En el caso

de la cirrosis compensada, la tasa y mediana de sobrevida específica fue del 85.3% y ocho años, respectivamente. En el caso de la cirrosis descompensada, del 10.6% y tres años, respectivamente.

5.5. Limitaciones del estudio

El presente estudio tiene algunas limitaciones. Por un lado, reúne la experiencia clínica de un solo centro especializado del Ecuador. La recuperación de los datos fue retrospectiva. Finalmente, sus resultados no son del todo extrapolables a la realidad nacional. Sin embargo, constituye un estudio adicional (y actualizado) respecto al estado del arte de la cirrosis hepática en una institución ecuatoriana. Es importante destacar que se trató de una muestra de casos con diagnóstico de cirrosis hepática, independientemente de si estuvieron o no hospitalizados en algún momento de la historia natural de su enfermedad. Los estudios locales publicados al momento se han concentrado en pacientes con cirrosis hepática hospitalizados, en quienes existe una mayor frecuencia de etiología por alcohol, y desenlaces más comórbidos.

CAPÍTULO VI: CONCLUSIÓN

- § La mayoría de pacientes con cirrosis hepática atendidos en un nosocomio referente del Ecuador, se presentan en fase descompensada al momento del diagnóstico. La principal causa de la cirrosis hepática es aquella secundaria a NASH, seguido de alcohol.
- § La mediana de sobrevida global de la cirrosis hepática en pacientes atendidos en un nosocomio referente del Ecuador fue de ocho y tres años, según se presente en fase compensada y descompensada al momento de su diagnóstico, respectivamente.
- § En un grupo de pacientes con cirrosis hepática atendidos en un nosocomio referente del Ecuador, entre los factores asociados para con menor sobrevida global se encuentra un bajo índice de Karnofsky y el encontrarse en fase descompensada al momento del diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

- Allegretti, A. S., Parada, X. V., Eneanya, N. D., Gilligan, H., Xu, D., Zhao, S., ... & Thadhani, R. I. (2018). Prognosis of patients with cirrhosis and AKI who initiate RRT. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 13(1), 16-25.
- Ardevol, A., Ibañez-Sanz, G., Profitos, J., Aracil, C., Castellvi, J. M., Alvarado, E., ... & Villanueva, C. (2018). Survival of patients with cirrhosis and acute peptic ulcer bleeding compared with variceal bleeding using current first-line therapies. *Hepatology*, 67(4), 1458-1471.
- Baki, J. A., & Tapper, E. B. (2019). Contemporary epidemiology of cirrhosis. *Current Treatment Options in Gastroenterology*, 17(2), 244-253.
- Biselli, M., Gramenzi, A., Lenzi, B., Dall'Agata, M., Pierro, M. L., Perricone, G., ... & Trevisani, F. (2019). Development and validation of a scoring system that includes corrected QT interval for risk analysis of patients with cirrhosis and gastrointestinal bleeding. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17(7), 1388-1397.
- Bohra, A., Worland, T., Hui, S., Terbah, R., Farrell, A., & Robertson, M. (2020). Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis treated with current standards of care. *World journal of gastroenterology*, 26(18), 2221.
- Chen, S. H., Wan, Q. S., Wang, T., & Zhang, K. H. (2020). Fluid biomarkers for predicting the prognosis of liver cirrhosis. *BioMed Research International*, 2020.
- Costentin, C. E., Layese, R., Bourcier, V., Cagnot, C., Marcellin, P., Guyader, D., ... & Hillaire, S. (2018). Compliance with hepatocellular carcinoma surveillance guidelines associated with increased lead-time adjusted survival of patients with compensated viral cirrhosis: a multi-center cohort study. *Gastroenterology*, 155(2), 431-442.

- D'Amico, G., & Bataller, R. (2018). Need for surveillance of hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 69(6), 1219-1220.
- D'Amico, G., & Perricone, G. (2019). Prediction of decompensation in patients with compensated cirrhosis: does etiology matter?. *Current Hepatology Reports*, 18(2), 144-156.
- D'Amico, G., Garcia-Tsao, G., & Pagliaro, L. (2006). Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *Journal of hepatology*, 44(1), 217-231.
- D'Amico, G., Abraldes, J. G., Rebora, P., Valsecchi, M. G., & Garcia-Tsao, G. (2020). Ordinal outcomes are superior to binary outcomes for designing and evaluating clinical trials in compensated cirrhosis. *Hepatology*, 72(3), 1029-1042.
- D'Amico, G., Morabito, A., D'Amico, M., Pasta, L., Malizia, G., Rebora, P., & Valsecchi, M. G. (2018). New concepts on the clinical course and stratification of compensated and decompensated cirrhosis. *Hepatology international*, 12(1), 34-43.
- Dasari, B. V., Kamarajah, S. K., Hodson, J., Pawlik, T. M., Vauthey, J. N., Ma, Y. T., ... & Isaac, J. (2020). Development and validation of a risk score to predict the overall survival following surgical resection of hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver. *HPB*, 22(3), 383-390.
- Goel, A., Zachariah, U., Ramakrishna, B., Elias, E., & Eapen, C. E. (2021). Baveno-VI clinical staging of cirrhosis under-estimates 5-year survival after variceal bleed in cryptogenic chronic liver disease patients in India. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 33(9), 1232-1234.
- Haj, M., & Rockey, D. C. (2018). Predictors of clinical outcomes in cirrhosis patients. *Current Opinion in Gastroenterology*, 34(4), 266-271.

- Haj, M., Hart, M., & Rockey, D. C. (2018). Development of a novel clinical staging model for cirrhosis using the Nationwide Inpatient Sample. *Journal of Investigative Medicine*, *66*(6), 992-997.
- Hanai, T., Shiraki, M., Imai, K., Suetsugu, A., Takai, K., Moriwaki, H., & Shimizu, M. (2019). Reduced handgrip strength is predictive of poor survival among patients with liver cirrhosis: A sex-stratified analysis. *Hepatology Research*, *49*(12), 1414-1426.
- Hsieh, Y. C., Lee, K. C., Wang, Y. W., Yang, Y. Y., Hou, M. C., Huo, T. I., & Lin, H. C. (2018). Correlation and prognostic accuracy between noninvasive liver fibrosis markers and portal pressure in cirrhosis: Role of ALBI score. *PLoS One*, *13*(12), e0208903.
- Jakab, S. S., & Garcia-Tsao, G. (2019). Screening and surveillance of varices in patients with cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *17*(1), 26-29.
- Kim, W. J., Lim, T. W., Park, P. J., Choi, S. B., & Kim, W. B. (2019). Prognostic markers affecting the early recurrence of hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis after curative resection. *The International journal of biological markers*, *34*(2), 123-131.
- La Mura, V., Garcia-Guix, M., Berzigotti, A., Abraldes, J. G., García-Pagán, J. C., Villanueva, C., & Bosch, J. (2020). A prognostic strategy based on stage of cirrhosis and HVPB to improve risk stratification after variceal bleeding. *Hepatology*, *72*(4), 1353-1365.
- Namba, M., Hiramatsu, A., Aikata, H., Kodama, K., Uchikawa, S., Ohya, K., ... & Chayama, K. (2020). Management of refractory ascites attenuates muscle mass reduction and improves survival in patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Gastroenterology*, *55*(2), 217-226.
- Pfisterer, N., Unger, L. W., & Reiberger, T. (2021). Clinical algorithms for the prevention of variceal bleeding and rebleeding in patients with liver cirrhosis. *World Journal of Hepatology*, *13*(7), 731.

Pillajo-Cevallos LA (2016). Determinación de los factores de riesgo que intervienen en el pronóstico de la mortalidad de pacientes con cirrosis hepática evaluados para trasplante hepático en la Clínica del Hígado del Hospital Eugenio Espejo periodo enero del 2014 junio del 2016. Trabajo final de especialización en Medicina Interna. Universidad Central del Ecuador.

Praktiknjo, M., Book, M., Luetkens, J., Pohlmann, A., Meyer, C., Thomas, D., ... & Trebicka, J. (2018). Fat-free muscle mass in magnetic resonance imaging predicts acute-on-chronic liver failure and survival in decompensated cirrhosis. *Hepatology*, 67(3), 1014-1026.

Rout, G., Sharma, S., Gunjan, D., Kedia, S., Saraya, A., Nayak, B., ... & Kumar, R. (2019). Development and validation of a novel model for outcomes in patients with cirrhosis and acute variceal bleeding. *Digestive Diseases and Sciences*, 64(8), 2327-2337.

Scheiner, B., Kirstein, M., Popp, S., Hucke, F., Bota, S., Rohr-Udilova, N., ... & Pinter, M. (2019). Association of platelet count and mean platelet volume with overall survival in patients with cirrhosis and unresectable hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer*, 8(3), 203-217.

Shetty, A., Yum, J. J., & Saab, S. (2019). The gastroenterologist's guide to preventive management of compensated cirrhosis. *Gastroenterology & Hepatology*, 15(8), 423.

Shetty, S., Nagaraju, S. P., Shenoy, S., Attur, R. P., Rangaswamy, D., Rao, I. R., ... & Parthasarathy, R. (2018). Acute kidney injury in patients with cirrhosis of liver: Clinical profile and predictors of outcome. *Indian journal of Gastroenterology*, 37(3), 248-254.

Silva, G. F., ANDRADE, V. G. D., & Moreira, A. (2018). Waiting DAAs list mortality impact in HCV cirrhotic patients. *Arquivos de Gastroenterologia*, 55, 343-345.

Zhou, L., Wang, S. B., Chen, S. G., Qu, Q., & Rui, J. A. (2018). Prognostic Value of ALT, AST, and AAR in Hepatocellular Carcinoma with B-Type Hepatitis-Associated Cirrhosis after Radical Hepatectomy. *Clinical Laboratory*, 64(10), 1739-1747.

ANEXOS

Anexo 1. Formulario de recolección de datos