

**COMORBILIDADES ASOCIADAS A LA CIRROSIS HEPATICA EN LA  
POBLACIÓN ADULTA DE LA CLÍNICA CARTAGENA DEL MAR DURANTE  
2010-2019**

**BARRIOS BORRE PAULA ANDREA**

**MONTES PÉREZ LAURA VANESSA**

**RUIZ AGUADO MARÍA JULIANA**

**TRUJILLO CARO RANDY STEVEN**

**UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELÍAS BECHARA ZAINÚM**

**ESCUELA DE MEDICINA**

**CARTAGENA DE INDIAS**

**Noveno semestre**

**2019**

**COMORBILIDADES ASOCIADAS A LA CIRROSIS HEPATICA EN LA  
POBLACIÓN ADULTA DE LA CLÍNICA CARTAGENA DEL MAR DURANTE  
2010-2019**

**BARRIOS BORRE PAULA ANDREA**

**MONTES PÉREZ LAURA VANESSA**

**RUIZ AGUADO MARÍA JULIANA**

**TRUJILLO CARO RANDY STEVEN**

**Dra. LUZ MARINA PADILLA MARRUGO**  
**Asesor metodológico**

**Dra. MONICA SUAREZ**  
**Asesor Disciplinar**

**UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELÍAS BECHARA ZAINÚM**

**ESCUELA DE MEDICINA**

**CARTAGENA DE INDIAS**

**Noveno semestre**

**2019**

Con toda gratitud a todas las personas que  
contribuyeron al éxito de la investigación,  
nuestros familiares y nuestros amigos.

<b>TABLA DE CONTENIDO</b>	<b>Pág.</b>
<b>1. PALABRAS CLAVE.....</b>	<b>8</b>
<b>2. RESUMEN.....</b>	<b>8</b>
<b>3. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN</b>	
<b>3.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>9</b>
<b>3.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....</b>	<b>10</b>
<b>3.3. DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA.....</b>	<b>10</b>
<b>4. OBJETIVOS</b>	
<b>4.1. OBJETIVO GENERAL.....</b>	<b>11</b>
<b>4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>	<b>11</b>
<b>5. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>11</b>
<b>6. MARCO TEORICO</b>	
<b>6.1. ANTECEDENTES.....</b>	<b>13</b>
<b>6.2. MARCO LEGAL.....</b>	<b>16</b>
<b>6.3. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>17</b>
<b>6.4. MARCO CONCEPTUAL.....</b>	<b>60</b>
<b>6.5. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES.....</b>	<b>61</b>
<b>7. METODOLOGIA</b>	
<b>7.1. TIPO DE INVESTIGACION.....</b>	<b>66</b>
<b>7.2. POBLACION Y MUESTRA.....</b>	<b>66</b>
<b>7.3. TECNICAS DE RECOLECCION DE INFORMACION.....</b>	<b>67</b>
<b>7.4. TECNICA DE ANALISIS DE RESULTADOS.....</b>	<b>68</b>
<b>8. CONSIDERACIONES ETICAS.....</b>	<b>68</b>
<b>9. RESULTADOS.....</b>	<b>69</b>
<b>10. CONCLUSIÓN .....</b>	<b>72</b>
<b>11. RECOMENDACIONES.....</b>	<b>73</b>
<b>12. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>74</b>
<b>13. ANEXOS.....</b>	<b>78</b>

**LISTA DE TABLAS**

**Pág.**

- 1. TABLA 1: clasificación de edades.....69**
- 2. TABLA 2: Presupuesto.....80**
- 3. TABLA 3: Cronograma.....81**

**LISTA DE GRAFICAS**

**Pág.**

- 1. GRAFICA 1: genero.....70**
- 2. GRAFICA 2: tratamiento diabéticos .....71**
- 3. GRAFICA 3: tratamiento hipertensos.....72**

**LISTA DE ANEXOS**

**Pág.**

<b>1. FIGURA 1: Patogénesis.....</b>	<b>78</b>
<b>2. FIGURA 2: Papel de los ácidos grasos libres.....</b>	<b>79</b>
<b>3. FIGURA 3: Hígado normal frente hígado graso.....</b>	<b>79</b>
<b>4. FIGURA 4: Varices esofágicas.....</b>	<b>79</b>

## **1. PALABRAS CLAVE**

Enfermedad hepática, cirrosis, grasa, fibrosis, esteatosis, hígado.

## **2. RESUMEN**

La cirrosis es un proceso difuso caracterizado por fibrosis tisular y la sustitución de la arquitectura normal por nódulos de tejido estructuralmente anormales, con frecuencia es la consecuencia del curso prolongado de diferentes enfermedades que ocasionan daño parenquimatoso reiterado. Las principales causas de cirrosis son el consumo crónico excesivo de alcohol, la infección crónica por el virus C de la hepatitis y la esteatohepatitis no alcohólica cada día más frecuente. En los últimos años se han producido importantes avances científicos en el conocimiento de los mecanismos implicados en la patogenia de esta enfermedad crónica del hígado, así como en el diagnóstico y en el tratamiento farmacológico. En el estudio realizado se encontró una asociación entre el sexo masculino, el consumo de alcohol y la presencia de cirrosis hepática; las comorbilidades asociadas en mayor proporción fueron la diabetes mellitus y la hipertensión arterial lo cual demuestra la relación de la cirrosis con los hábitos tóxicos, la mala alimentación y por ende un riesgo cardiovascular elevado lo cual será objeto de un especial énfasis a lo largo del presente capítulo.



### **3. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

#### **3.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La cirrosis hepática (CH) es el estadio final de todas las enfermedades hepáticas crónicas progresivas. Es una alteración histopatológica difusa del hígado caracterizada por pérdida del parénquima hepático, formación de septos fibrosos y nódulos de regeneración estructuralmente anormales, generando una distorsión de la arquitectura hepática normal y a una alteración de la anatomía de la vascularización hepática y de la microcirculación, estos 2 últimos son la base del diagnóstico histopatológico en las biopsias (1).

La CH es una enfermedad frecuente en el mundo, su prevalencia es variable de un país a otro dependiendo de los factores etiológicos (2). La prevalencia es difícil de establecer debido a su estadio asintomático considerándose esta etapa más alta de lo normalmente reportado (40). Se estima que la cirrosis se halla detrás de 800.000 muertes anuales en todo el mundo. En Europa y Estados Unidos tiene una prevalencia de alrededor de 250 casos anuales por cada 100.000 personas. En los varones la prevalencia es dos veces mayor que en las mujeres. En España se estima una prevalencia de entre el 1 y el 2% de la población, y es más frecuente en varones a partir de los 50 años. (3)

El alcohol y el virus de la hepatitis C siguen siendo los dos factores etiológicos más frecuentemente implicados en nuestro medio (3), seguido de patologías como la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) cada día más frecuente.

Esta está estrechamente asociada a la obesidad, comorbilidades como la diabetes mellitus, hipertensión arterial y síndromes metabólicos relacionados con la resistencia a la insulina. (1)

Esta gran asociación entre la EHNA y la obesidad la cual se está convirtiendo en una causa común de cirrosis es alarmante por su sociedad con un gran número de enfermedades crónicas no transmisibles (4), en un estudio realizado en Bogotá se encontró que más del 61% de los pacientes cirróticos tenían diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial, aproximadamente 45% eran obesos y tenían dislipidemia y más del 6% tenía enfermedad coronaria.(5)

Todo lo anterior muestra el problema de interés en salud pública en que se ha convertido la cirrosis hepática, puesto que en el mundo y en Colombia se ha identificado la elevada prevalencia de esta y sus impactos negativos sobre los costos en la salud individual y la pública. Por esta razón es importante identificar las comorbilidades asociadas a la cirrosis hepática en los pacientes adultos de la clínica Cartagena del mar en los últimos 10 años.

### **3.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

¿Cuáles son las comorbilidades asociadas a la cirrosis hepática en los pacientes adultos de la clínica Cartagena del mar 2010-2019?

### **3.3. DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA**

Esta es una problemática que sospechamos se presenta en gran parte de la población de la ciudad de Cartagena, Bolívar y teniendo en cuenta el enfoque de este proyecto, investigamos a la población adulta de la clínica Cartagena del Mar durante el periodo 2010-2019.

En los periodos 2010-2019 en la clínica ingresaron 32 pacientes con esta patología asociada.

#### **4. OBJETIVOS**

##### **4.1. OBJETIVO GENERAL**

- Identificar las comorbilidades asociadas a la cirrosis hepática en los pacientes adultos de la clínica Cartagena del mar 2010-2019.

##### **4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Definir las comorbilidades asociadas a la cirrosis hepática en los pacientes adultos de la clínica Cartagena del mar 2010-2019
- Describir la prevalencia de cirrosis hepática en la clínica Cartagena del mar 2010-2019
- Caracterizar signos y síntomas de cirrosis hepática en la población de adultos en la clínica Cartagena del mar durante 2010-2019.

#### **4. JUSTIFICACIÓN**

La cirrosis hepática es la consecuencia final de muchas enfermedades hepáticas crónicas de diferentes etiologías que lleva a la pérdida de la arquitectura normal del hígado y una disminución progresiva de sus funciones. Cualquier enfermedad que produzca una inflamación crónica del hígado puede, en el curso de años, llegar a producir cirrosis. (6)

La historia natural de la cirrosis se caracteriza por una fase asintomática, denominada cirrosis hepática compensada, seguida de una fase sintomática y rápidamente progresiva, en la que se manifiestan complicaciones derivadas de la hipertensión portal y de la insuficiencia hepática en forma de ascitis, hemorragia por varices, síndrome hepatorenal, síndrome hepatopulmonar, encefalopatía, ictericia, trastornos de la coagulación, hipoalbuminemia, peritonitis bacteriana espontánea y hepatocarcinoma. (6)

La cirrosis Es la enfermedad hepática más prevalente en el mundo y ocupa el quinto puesto entre las causas generales de mortalidad. Su presentación es frecuente, con una prevalencia que varía de país a país, existiendo regiones del planeta en las cuales puede llegar a ocupar el primer o segundo lugar entre las causas generales de mortalidad convirtiéndose en una causa frecuente de ingreso hospitalario y de discapacidad (7).

su pico de incidencia se presenta entre los 40 y 50 años de edad, predominantemente en hombres. En países occidentales, el 90% de las causas son el abuso de alcohol, la enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD) y la hepatitis viral crónica, en especial por virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC); cerca del 10% de la etiología de esta entidad es desconocida (6)

En Colombia datos sobre prevalencia de la cirrosis son escasos y esto se explica por qué sus estadios iniciales son generalmente asintomáticos hasta que se produce la descompensación; en el estudio realizado por Cortes et al (11). en Medellín se evidencio mayor frecuencia en el sexo masculino con el 59%; sin embargo, estudios posteriores en Risaralda (10) y Bogotá (9) no mostraron diferencias en cuanto al sexo; en estos estudios la edad media se presenta entre los 56 a 63 años; de acuerdo a la etiología, el estudio de Cortes (11) y el de Giraldo (10) coinciden en que etiología alcohólica es la más prevalente con un 38% y 35% respectivamente, sin embargo en un estudio de Prieto et al. Se reporto a la esteatohepatitis no alcohólica como la etiología más prevalente con un 25,5%, desplazando a la etiología alcohólica al segundo lugar con el 14,8%.(6)

Lamentablemente Los datos epidemiológicos actuales de nuestro país no permiten establecer asociaciones epidemiológicamente válidas para generar cambios en los esquemas de tratamiento de los clínicos sobre el enfoque de la cirrosis hepática, por lo cual el manejo se basa únicamente en el control de síntomas de aparición tardía que se presentan posteriormente a episodios de descompensación. (6)

## **6. MARCO TEÓRICO**

### **6.1. ANTECEDENTES**

#### **Historia**

La cirrosis hepática es una condición patológica conocida desde muchos siglos antes de que el médico francés Rene Théophile Hyacinthe Laénec (1781-1826), le pusiera tal nombre, basado en la coloración del órgano afectado. Inicialmente, el término usado era parecido (escirros), y hacía referencia al endurecimiento que

adquiría la anomalía por lo que también podía decirse lo mismo de otras partes de la economía afectadas por otras causas. Algunos autores refieren que la acuñación del término cirrosis para referirse a la patología hepática, la hizo Laénec en 1805, o en 1817, o incluso, en 1826. (3)

El hígado, reducido a una tercera parte de su volumen habitual, se encontraba, por decirlo así, escondido en la región que ocupa; su superficie externa, con ligeros mamelones y arrugada, tenía una coloración gris-amarillenta; al cortarlo parecía que estaba compuesto por completo de una multitud de pequeños granos redondos u ovoides, cuyo tamaño variaba entre la de un grano de mijo a la de un grano de cáñamo. Estos granos, fáciles de separar unos de otros, no dejaban entre ellos casi ningún intervalo en el que se pudiera distinguir algún resto del tejido propio del hígado; su color era leonado, amarillo rojizo, y en algunos sitios tiraba al verdoso; su tejido, bastante húmedo, opaco, era flácido al tocarlo más que blando y, al presionar los granos entre los dedos, sólo se conseguía aplastar una parte pequeña, el resto ofrecía al tacto la sensación de un trozo de cuero blando.(3)

La cirrosis es una enfermedad crónica difusa e irreversible del hígado, caracterizada por la presencia de fibrosis y por la formación de nódulos de regeneración, que conducen a una alteración de la arquitectura vascular, así como de la funcionalidad hepática. Representa el estadio final de numerosas enfermedades que afectan al hígado. Con independencia de la etiología del daño hepático, los mecanismos celulares que conducen a la cirrosis son comunes. La célula estrellada o perisinusoidal ha sido implicada en el inicio y mantenimiento de los cambios

fibróticos que conducen finalmente a la cirrosis. Como consecuencia de esos cambios histológicos que sufre el hígado, aparecen dos síntomas (insuficiencia hepatocelular e hipertensión portal) o manifestaciones clínicas de la cirrosis. (8)

Se estima que la cirrosis se halla detrás de 800.000 muertes anuales en todo el mundo, tiene su origen principalmente en el consumo de alcohol y en las hepatitis virales. El alcohol es el causante del 65% de las cirrosis que se diagnostican, con una proporción varón/mujer de 2,5/1, que en la actualidad está tendiendo a igualarse. La cirrosis alcohólica se observa fundamentalmente en pacientes con un consumo excesivo y prolongado de alcohol. Se han comunicado cifras de consumo que oscilan entre 40 y 80 g/día, aunque en mujeres con un consumo menor puede originarse también una cirrosis. Al no aparecer síntomas de intoxicación alcohólica o de abstinencia, el paciente puede mantener un elevado consumo alcohólico durante mucho tiempo, retrasando obviamente el diagnóstico. (8)

La presencia de la enfermedad de Dupuytren y la hipertrofia paratiroidea son indicativas de un excesivo consumo de alcohol. La lesión hepática que caracteriza la cirrosis no guarda relación con el tipo de bebida, sino con su graduación alcohólica: las dosis de mayor riesgo se sitúan por encima de los 80 g de alcohol/día durante al menos 5 años y de forma continuada. La toxicidad hepática del alcohol tiene lugar por un complejo mecanismo que va desde la hepatotoxicidad directa del acetaldehído, hasta procesos de fibrogénesis mediados por citoquinas. (8)

Otros cofactores que acrecientan el daño hepático y la rapidez del proceso incluyen:

- Sexo femenino
- Variaciones genéticas en la ruta de metabolización del alcohol.
- Desnutrición.
- Otras hepatopatías de origen vírico.

El principal problema que conlleva la cirrosis alcohólica es su irreversibilidad, con independencia de que el enfermo abandone el alcohol. No obstante, no todos los individuos que abusan del alcohol de forma crónica desarrollan irremediablemente una cirrosis, ya que su incidencia sólo se ha demostrado en el 15% de las necropsias realizadas en alcohólicos. (8)

La cirrosis se desarrolla según el siguiente mecanismo patogénico: con independencia del agente etiológico, se produce una inflamación de la íntima endotelial, seguida de estasis en las venas centrales y en los sinusoides; si estos cambios se extienden a las vénulas portales, se genera un cuadro de isquemia acinar. Estas alteraciones conducen a la apoptosis, a la atrofia e hiperplasia nodular regenerativa y, por último, a una fibrosis. (8)

## **6.2. MARCO LEGAL**

LEY 0023 DE 1981: Desarrollo de normas para ética médica.

LEY 0010 DE 1990: Por la cual se reorganiza el Sistema Nacional de Salud y se dictan otras disposiciones.



LEY 0872 DE 2003: Por la cual se crea el sistema de gestión de la calidad en la Rama Ejecutiva del Poder Público y en otras entidades prestadoras de servicios.

LEY 0919 DE 2004: Por medio de la cual se prohíbe la comercialización de componentes anatómicos humanos para trasplante y se tipifica como delito su tráfico.

LEY 0972 DE 2005: Por la cual se adoptan normas para mejorar la atención por parte del Estado Colombiano de la población que padece enfermedades ruinosas o catastróficas.

LEY 1751 DE 2015: Por medio de la cual se regula el derecho fundamental a la salud y se dictan otras disposiciones.

### **6.3. MARCO TEÓRICO**

La cirrosis hepática es con frecuencia la consecuencia del curso prolongado de diferentes enfermedades que ocasionan daño parenquimatoso reiterado. En los países occidentales, las principales causas de cirrosis son la infección crónica por el virus C de la hepatitis y el consumo crónico excesivo de alcohol. Otras causas frecuentes de lesión hepática crónica con evolución hacia cirrosis son: la esteatohepatitis no alcohólica (dentro del espectro de la enfermedad hepática por depósito de grasa), con una importancia creciente en Occidente. (9)

La cirrosis es un proceso difuso caracterizado por fibrosis tisular y la sustitución de la arquitectura normal por nódulos de tejido estructuralmente anormales o nódulos de regeneración. La fibrosis se distribuye en forma de septos que conectan diferentes estructuras vasculares del lobulillo hepático; es decir, septos porto-

portales y septos portocentrales. Pero el término fibrosis hepática no es sinónimo del término cirrosis, ya que en la cirrosis establecida existe un componente vascular que es fundamental en la evolución del daño hepático, con formación de microfístulas vasculares intrahepáticas entre las diferentes estructuras aferentes (vénula porta y arteriola hepática) y eferentes (vénulas hepáticas) del lobulillo. La formación de estas fístulas viene determinada por la topografía de los septos fibróticos, pues en su mayoría se encuentran insertas en el interior de los mismos. Estos septos fibróticos vascularizados acaban uniendo los tractos portales con las venas centrales, dando lugar a puentes porto-centrales. Aunque las fístulas son de calibre microscópico, en ocasiones es posible detectar la existencia de neovasos de hasta 1-2 milímetros de diámetro. El desarrollo de estas lesiones tiene una gran importancia en la evolución de la enfermedad por diferentes motivos. (9)

La historia natural de la cirrosis comprende dos períodos bien diferenciados. Durante el primer período, el enfermo permanece asintomático y, de hecho, la enfermedad puede permanecer oculta durante años, de tal manera que su descubrimiento ocurre de forma accidental, al detectar una hepatomegalia de borde duro y cortante o el hallazgo de anomalías de laboratorio en el curso de una analítica rutinaria (cirrosis compensada). El segundo período se caracteriza por una fase clínica rápidamente progresiva marcada por el desarrollo de complicaciones (cirrosis descompensada). La progresión de la cirrosis va a depender directamente de la causa y de su posible tratamiento. (10)

La historia natural de la cirrosis que describe cuatro fases con unas características clínicas y un pronóstico bien diferenciados:

- Estadio 1: ausencia de varices esofágicas y de ascitis: 1% de mortalidad al año.
- Estadio 2: varices esofágicas sin antecedente de hemorragia y sin ascitis: 3,4% de mortalidad al año.
- Estadio 3: presencia de ascitis con o sin varices esofágicas: 20% de mortalidad al año.
- Estadio 4: hemorragia gastrointestinal por hipertensión portal, con o sin ascitis: 57% de mortalidad al año. Los estadios 1 y 2 corresponden a pacientes con la fase de cirrosis hepática compensada mientras que los estadios 3 y 4 corresponden con la fase de cirrosis hepática descompensada.(10)

En el momento del diagnóstico de la cirrosis hepática, aproximadamente la mitad de los pacientes se encuentran en una fase compensada. El acúmulo de fibrosis es un proceso lento y asintomático relacionado con la actividad inflamatoria de la enfermedad de base. La formación de septos fibrosos y pequeños nódulos se asocia significativamente con un aumento de la presión portal. La progresión de la fibrosis y de la hipertensión portal condiciona el desarrollo de varices esofágicas o episodios de descompensación. (9)

La prevalencia de varices en esta fase es del 44%, mientras que en la fase de cirrosis descompensada es del 73%. A partir de un gradiente de presión portal por encima de 10 mmHg, se pueden presentar varices y otras complicaciones de la hipertensión portal. La mortalidad en esta fase es baja, estimándose en un 2-4% al año, siendo más importante en el subgrupo de pacientes con varices esofágicas. En ellos se incrementa la mortalidad a expensas de la asociada a episodios de sangrado por varices, cuya mortalidad es de alrededor del 15% a las 6 semanas. (9)

En primer lugar, su existencia marca, de manera probable y muy importante, el punto de no reversibilidad de las lesiones hepáticas. Por otra parte, tienen una gran trascendencia fisiopatológica, sobre todo las fístulas de distribución porto-central, por dos causas:

1. La hipoperfusión resultante en determinadas zonas del lobulillo, que redundaría en el establecimiento de un círculo vicioso que facilita el agravamiento de las lesiones hepáticas. (9)
2. El establecimiento de un cortocircuito porto-sistémico de gran volumen en fases avanzadas de la enfermedad, y que es de marcada relevancia en la aparición de las complicaciones de la misma. En la cirrosis avanzada, la mayor parte del flujo sanguíneo hepático (hasta el 90%) atraviesa el hígado a través de estas formaciones. (9)

La activación de las células estrelladas hepática (CEH) puede ser el resultado de la interacción de los diferentes tipos celulares hepáticos: los macrófagos activados (células de Kupffer), los hepatocitos dañados o lesionados, las plaquetas y las células endoteliales, con la consiguiente producción y liberación de diferentes citoquinas y radicales libres de oxígeno que juntos van a estimular y activar a las CEHs. Se ha propuesto, en la activación, un “mecanismo de cascada” que involucra en diferentes fases estas células: preinflamatoria, inflamatoria y postinflamatoria.

(11)

Las células de Kupffer son macrófagos cuya actividad fundamental es eliminar y detoxificar agentes exógenos y endógenos particularmente endotoxinas bacterianas provenientes del intestino como el LPS, lipopolisacárido bacteriano, potente inductor de inflamación. La respuesta de las células de Kupffer a un estímulo lesivo provoca la activación de las CEHs induciendo la actividad mitótica de las mismas e importantes efectos adicionales tales como: transformación fenotípica de la CEHs a miofibroblasto con incremento de la síntesis de proteínas, de elastina y del colágeno, estimulación de su proliferación, incremento de la respuesta al factor de crecimiento derivado de las plaquetas. (11)

Las CEHs activadas participan en la activación de otras CEHs, por mecanismos de tipo autocrino y paracrino, a través de citoquinas y de factores de crecimiento, los cuales van a generar la expresión diferencial de las proteínas de la MEC, siendo los mejor estudiados el factor de crecimiento transformante B (FTG. B1) y el factor de crecimiento transformante A (TGF- $\alpha$ ), que son proteínas altamente fibrogénicas, al

igual que el Factor del crecimiento del tejido conectivo tanto directamente a través de sus respectivas membranas celulares como por mediadores solubles que pueden generar la activación de las CEHs. La exposición de los hepatocitos a agentes citotóxicos hace que liberen sustancias con actividad mitogénica similar al FCDP y también puede favorecer la inducción de colágeno tipo I, como en el caso del acetaldehído. La destrucción parcial de los hepatocitos y la apoptosis de los mismos, también son mecanismos que participan en la activación de las CEH. (11)

Las plaquetas por su presencia en áreas de inflamación y de necrosis son una importante fuente de citoquinas proinflamatorias y profibrogénicas tales como el FCT B y el FCDP, los cuales promueven el crecimiento transformación y síntesis de la MEC. Las células progenitoras de la médula ósea tienen la posibilidad de diferenciarse en hepatocitos, colangiocitos o células endoteliales sinusoidales o células de Kupffer y también a CEHs o miofibroblastos en un microambiente adecuado. Hay una subpoblación de leucocitos circulantes con fenotipo CD45+ de origen hematopoyético CD34+ con capacidad de inducir síntesis de matriz. (11)

No es raro que, a veces, la cirrosis curse de forma asintomática, en cuyo caso el diagnóstico tiene lugar de modo totalmente casual, ya sea en un chequeo médico o por hallazgos hematológicos a los que se unen pruebas de imagen. De hecho, es habitual que la cirrosis curse con un período asintomático u oligosintomático, cuya duración es variable y suele conocerse como fase compensada de la enfermedad, siendo típica la aparición de dispepsia, astenia o hiperpirexia. En esta fase puede existir hipertensión portal y varices esofágicas.

La hiper-tensión portal, que condiciona una vasodilatación arteriolar en el bazo y una disminución del volumen sanguíneo central, lo que conlleva la activación de sistemas vasoactivos endógenos, cuya finalidad es el restablecimiento de una volemia efectiva. Dicha hipertensión portal, unida a la progresiva destrucción del tejido hepático, favorece el desarrollo de las principales complicaciones a que puede dar lugar la cirrosis: (12)

- A nivel gastrointestinal, la cirrosis puede generar las siguientes manifestaciones: parotidomegalia, diarrea intermitente, hemorragia digestiva secundaria a las varices esofágicas, gástricas, etc. La cirrosis también cursa con manifestaciones hematológicas, que incluyen anemia, y en los casos avanzados, pancitopenia. También pueden producirse alteraciones de la coagulación por déficit de protrombina y factor V. A nivel renal, la cirrosis origina un cuadro de hiperaldosteronismo secundario, que frecuentemente origina el síndrome hepatorenal, el cual aparece como complicación de la cirrosis. (12)

- Esta patología hepática también tiene manifestaciones endocrinas tales como hipogonadismo, atrofia testicular, dismenorrea, telangectasias, eritema palmar, ginecomastia y cambios en el vello pubiano. La cirrosis puede cursar con manifestaciones pulmonares, incluyendo hipertensión pulmonar primaria, hidrotórax hepático y síndrome hepatopulmonar. A nivel cardíaco, se ha comprobado la existencia de una cardiopatía, que por sus características se conoce como cardiopatía propia del cirrótico, siendo independiente del agente etiológico

que provoque la cirrosis. A nivel neurológico es posible encontrar alteraciones tales como la neuropatía periférica y la encefalopatía hepática. (12)

Actualmente la cirrosis hepática puede diagnosticarse atendiendo a una serie de hallazgos clínicos, resultados analíticos y ecográficos. No obstante, el diagnóstico de certeza pasa por el examen histológico del hígado previa biopsia. Esta prueba, a pesar de su invasividad, se considera el estándar de oro desde la perspectiva diagnóstica. La ecografía abdominal y la elastometría son dos pruebas complementarias muy usadas actualmente dada su escasa invasividad: (12)

La ecografía abdominal tiene el inconveniente de que existe una considerable variabilidad entre diferentes observadores. La elastometría es una técnica que mide la rigidez hepática, que depende del grado de fibrosis hepática existente. (12)

En lo referente a pruebas de laboratorio, pueden tener utilidad diagnóstica las pruebas hematológicas, con resultado de anemia, leucopenia y trombopenia, así como alargamiento del tiempo de protrombina. Pruebas bioquímicas, cuyos resultados más significativos incluyen bilirrubina elevada, transaminasas moderadamente elevadas o incluso normales, y fosfatasa alcalina significativamente elevada en cirrosis de origen colestático o hepatocarcinoma. Conviene estudiar también los marcadores tumorales, en concreto la alfa-fetoproteína. Pruebas serológicas, especialmente determinación de autoanticuerpos no órgano-específicos; es frecuente encontrar



hipergammaglobulinemia policlonal. Debe hacerse diagnóstico diferencial con las siguientes entidades clínicas: pericarditis, insuficiencia cardiaca, infiltración neoplásica masiva del hígado y síndrome de Budd-Chiari. (12)

## **TRATAMIENTO**

La cirrosis es la situación final común de múltiples enfermedades hepáticas crónicas. Se caracteriza por fibrosis progresiva del parénquima hepático, aparición de nódulos de regeneración y colapso de los lobulillos hepáticos. Finalmente se produce un aumento de la resistencia vascular intrahepática a nivel sinusoidal, con un aumento de la presión portal. La hipertensión portal condiciona la vasodilatación arteriolar esplácnica y la disminución del volumen sanguíneo central, con activación de los sistemas vasoactivos endógenos (sistema renina-angiotensina-aldosterona, hormona antidiurética [ADH] y sistema nervioso simpático) con el fin de restablecer una volemia efectiva. Se desarrollan, además, cortocircuitos porto-sistémicos secundarios a la hipertensión portal, de los que las varices esofágicas son el más relevante. (13)

**Profilaxis primaria** su objetivo es evitar un primer episodio de hemorragia en aquellos pacientes con varices esofagogástricas. La variable más determinante en el riesgo de hemorragia es el tamaño, dividiéndose las varices en grandes o pequeñas, según sean mayores o menores de 5 mm. Las varices grandes y aquellas pequeñas con “signos rojos” o en pacientes con cirrosis avanzada (Child-Pugh C) son las que presentan un mayor riesgo de hemorragia, y los pacientes que las

presentan son candidatos a recibir profilaxis primaria. Las varices pequeñas sólo podrán tratarse con bloqueadores beta, mientras que ante varices grandes habrá que elegir cuál de las dos opciones es la más conveniente.(13)

**Bloqueadores beta** los fármacos bloqueadores beta adrenérgicos no selectivos, propranolol y nadolol, reducen el riesgo de primera hemorragia variceal de un 24 a un 15% a dos años, y la mortalidad de un 27 a un 23%. Además, al reducir la presión portal, los bloqueadores beta disminuyen el riesgo de desarrollar otras complicaciones como la ascitis o la PBE. El riesgo de hemorragia prácticamente desaparece cuando se alcanzan valores de GPVH menores de 12 mm Hg, aunque disminuye drásticamente cuando cae un 20% respecto de su valor basal. Los principales efectos secundarios de los bloqueadores beta son la astenia y la disnea de esfuerzo.(13)

**Ligadura endoscópica con bandas** en la actualidad, la ligadura endoscópica con bandas (LEB) es el tratamiento endoscópico de elección. se compara la eficacia de carvedilol en dosis de 12,5 mg al día con LEB en la profilaxis primaria de la hemorragia variceal y se observa que carvedilol fue más eficaz en la prevención del primer sangrado, aunque no hubo diferencias en la mortalidad. El carvedilol es un bloqueador beta no selectivo más potente que el propranolol, Profilaxis secundaria su objetivo es evitar el resangrado variceal, que alcanza el 65% a los dos años, siendo máximo el riesgo en las primeras 6 semanas tras el sangrado inicial. El riesgo es mayor con puntuaciones de Child y MELD más altas, y con GPVH > 20 mm Hg.(13)

**Existen las siguientes opciones terapéuticas: Tratamiento combinado** diferencia de lo que ocurre en la profilaxis primaria, el tratamiento de elección en la profilaxis secundaria consiste en la combinación de bloqueadores beta con LEB. Se emplea el mismo esquema terapéutico que en la profilaxis primaria, iniciándose el tratamiento bloqueador beta inmediatamente después de la suspensión de los fármacos vasoactivos. En caso de intolerancia o contraindicación para el tratamiento bloqueador beta, se realizará la profilaxis secundaria solamente con LEB. Con un tratamiento exclusivamente farmacológico se logran unas tasas de re-sangrado del 40% aproximadamente. Se utilizan bloqueadores beta (propranolol y nadolol) en las dosis máximas toleradas por el paciente. La adición al tratamiento médico de nitritos (5 mononitrato de isosorbide en dosis de 20 mg dos veces al día con descanso nocturno) puede mejorar la eficacia de los bloqueadores beta, pero generalmente es mal tolerado. Se deben realizar sesiones de ligadura una o dos veces al mes hasta la erradicación de las varices esofágicas y controles endoscópicos semestrales posteriores.(13)

**Tratamiento derivativo:** la derivación percutánea portosistémica intrahepática (DPPI) es la opción de rescate en los pacientes en los que recidiva la hemorragia a pesar de una correcta profilaxis secundaria. Dicha disfunción se manifiesta por un aumento del GPVH por encima de 12 mm Hg o por la recurrencia de las complicaciones de la hipertensión portal que motivaron su colocación. Recientemente se ha establecido que el empleo de prótesis recubiertas de politetrafluoroetileno (PFTE) disminuye la recurrencia de las complicaciones clínicas y la

necesidad de reintervenciones para mantener su permeabilidad. La DPPI logra una menor tasa de resangrado que el tratamiento endoscópico (19 frente a 47%) 13 y que el tratamiento farmacológico (13% frente a 39%). Sin embargo, no mejora la supervivencia y aumenta la tasa de EH, motivos por los cuales no puede recomendarse como tratamiento de elección en la profilaxis secundaria.(13)

**Tratamiento de la hemorragia variceal:** en el momento actual, la hemorragia variceal presenta una mortalidad de en torno al 20%<sup>15</sup>. La mejora en el manejo del paciente crítico y los avances en el tratamiento médico y endoscópico han condicionado una disminución en la mortalidad atribuible a la hemorragia digestiva, aumentando, sin embargo, la mortalidad derivada de las complicaciones de la misma: infecciones bacterianas, insuficiencia renal y deterioro hepático.(13)

**Medidas de soporte generales Protección de la vía aérea:** Se recomienda la intubación orotraqueal cuando el nivel de conciencia sea bajo para evitar la broncoaspiración, y la colocación de una sonda nasogástrica para vaciar el estómago y controlar la actividad de la hemorragia. **Soporte hemodinámico:** Debe mantener un equilibrio entre el daño por hipoxia de los distintos órganos y la perpetuación de la hemorragia por sobreexpansión. Para ello se atenderá a la reposición de la volemia y a la corrección de la anemia.(13)

**Reposición de la volemia:** se deben canalizar dos vías periféricas que permitan la infusión de expansores plasmáticos, con el objetivo de mantener una tensión arterial sistólica de unos 90-100 mm Hg y una frecuencia cardiaca de unos 100 lpm.

**Corrección de la anemia:** la decisión acerca de los requerimientos transfusionales

se debe individualizar en función de las comorbilidades del paciente y la importancia de la hemorragia. (objetivo: mantener la hemoglobina entre 7 y 8 g/dl) frente a una estrategia liberal de transfusión (objetivo: mantener la hemoglobina entre 9 y 10 g/dl).(13)

**Manejo de la coagulopatía:** en el paciente cirrótico coexisten defectos tanto en la síntesis de factores procoagulantes como en la de factores anticoagulantes. En torno a la mitad de los pacientes cirróticos presentan trombopenia (generalmente  $\geq 40.000/\mu\text{l}$ ) que, sin embargo, mantiene una generación de trombina adecuada. mantener el recuento de plaquetas por encima de  $50.000/\mu\text{l}$ , mientras la hemorragia esté activa, aunque esta cifra empírica no se basa en estudios controlados.(13)

**Prevención de complicaciones:** prevención de las infecciones bacterianas las infecciones más frecuentes en los pacientes cirróticos con hemorragia son la PBE (50%), la infección del tracto urinario (25%) y la neumonía (25%). Los fármacos de elección para la profilaxis de las infecciones bacterianas en la hemorragia variceal son las quinolonas (generalmente norfloxacino 400 mg cada 12 horas) orales durante 5-7 días, pudiéndose emplear ciprofloxacino intravenoso en caso de que la vía oral no esté disponible. En aquellos pacientes gravemente descompensados (ascitis, malnutrición, encefalopatía, bilirrubina  $> 3\text{g/dl}$ ) se prefiere el empleo de ceftriaxona intravenosa durante 7 días, ya que ha demostrado ser más efectiva que el norfloxacino oral para prevenir las infecciones probadas o posibles.(13)

**Prevención de la encefalopatía hepática:** el empleo de disacáridos y antibióticos no absorbibles en la profilaxis de la encefalopatía durante la hemorragia activa es habitual en la práctica clínica, pero no se basa en evidencias contrastadas. Prevención de la insuficiencia renal La insuficiencia renal aparece en el 10% de los cirróticos con hemorragia variceal. En más de la mitad de los casos es progresiva y se correlaciona con la gravedad de la hemorragia y la función hepática basal. Para garantizar una adecuada función renal, se debe realizar una adecuada expansión de volumen, realizar una profilaxis de la infección bacteriana y evitar los fármacos nefrotóxicos y diuréticos. También deben evitarse las paracentesis de gran volumen, pues pese a una adecuada reposición con albúmina.(13)

**Tratamiento hemostásico primario:** la combinación de fármacos vasoactivos con terapia endoscópica (LEB) es el tratamiento de elección de la hemorragia variceal, con una eficacia hemostática aproximada del 90%.

**Fármacos vasoactivos:** el objetivo de todos ellos es producir una vasoconstricción esplácnica que disminuya el flujo y la presión portal. Se debe iniciar el tratamiento de forma precoz ante la sospecha de hemorragia variceal. Se recomienda mantenerlo durante al menos 48 horas, y generalmente durante 5 días, por ser el periodo con mayor riesgo de resangrado.(13)

**Somatostatina:** se administran de 1 a 3 bolos de 250 µg en las 2-3 primeras horas, seguidos de una perfusión intravenosa continua de 500 µg/hora durante 5 días. No está contraindicada en presencia de enfermedad cardiovascular. **Terlipresina:** se administra en bolos de 2 mg cada 4 horas hasta lograr un periodo de 24 horas libre

de hemorragia, bajando entonces a 1 mg cada 4 horas hasta completar 5 días de tratamiento. Los efectos secundarios de la terlipresina derivan principalmente de la importante vasoconstricción que produce e incluyen cefalea, dolor abdominal y episodios de isquemia arterial periférica. **Octreótido:** no se emplea habitualmente, pues su efecto reductor de la presión portal es transitorio y produce taquifilaxia. La dosis es de 50 µg/hora en infusión continua durante 5 días. **Terapéutica endoscópica:** se debe realizar una endoscopia diagnóstica en las primeras 12 horas del ingreso hospitalario y, siempre que sea posible, se aconseja realizar LEB durante dicha endoscopia. Se logra un control eficaz de la hemorragia en el 80-90% de los casos. La escleroterapia de las varices esofágicas no se recomienda en la actualidad como procedimiento endoscópico de elección.(13)

**Tratamiento de rescate** en un 10-20% de los casos no se logra controlar la hemorragia o esta recidiva precozmente. Si la recidiva es leve y la función hepatocelular no está muy deteriorada (Child A y B), se puede intentar intensificar el tratamiento médico y repetir la endoscopia terapéutica. En caso de fracaso terapéutico es necesario plantear otras opciones. **Taponamiento esofágico:** en caso de que no se pueda controlar el sangrado con los métodos antes mencionados, está indicado colocar un balón de Sengstaken-Blakemore, nunca durante más de 48 horas, y siempre como terapia puente hasta la colocación de una DPPI de rescate. (13)

**Tratamiento derivativo la DPPI:** es el tratamiento de rescate definitivo ante sangrados incoercibles con las medidas habituales. Logra un control hemostático en el 95% de los casos, ya que descomprime el sistema portal, disminuyendo la presión portal la colocación de una DPPI en las primeras 72 horas del ingreso en este subgrupo de pacientes mejora los resultados con respecto al grupo tratado de forma convencional (fármacos vasoactivos asociados a LEB y colocación de DPPI de rescate), disminuye significativamente el fracaso en el control de la hemorragia, el resangrado precoz (primeras 6 semanas) y tardío (entre las 6 semanas y el año) y disminuye la mortalidad a un año.(13)

En resumen, el tratamiento actual de la hemorragia variceal consiste en proporcionar un adecuado soporte hemodinámico con infusión de expansores plasmáticos para mantener la tensión arterial sistólica en 90 mm Hg y con transfusión de concentrados de hematíes para lograr una cifra de hemoglobina de 7-8 g/dl. Se debe iniciar la administración de fármacos vasoactivos, preferentemente terlipresina o somatostatina, desde el mismo momento en el que se sospeche un origen variceal de la hemorragia, es decir, antes de la endoscopia diagnóstica en un paciente con diagnóstico o signos de cirrosis.(13)

**Ascitis, síndrome hepatorenal e hiponatremia:** como se mencionó al principio, la hipertensión portal condiciona la vasodilatación arteriolar esplácnica y la disminución del volumen sanguíneo central, con una activación de los sistemas vasoactivos endógenos, cuyo fin es restablecer una volemia efectiva. La



estimulación del eje renina-angiotensina- aldosterona aumenta la reabsorción renal de sodio, contribuyendo al desarrollo de ascitis refractaria. La producción excesiva de ADH aumenta la retención renal de agua libre, favoreciendo la aparición de hiponatremia dilucional. Por último, la activación del sistema nervioso simpático produce vasoconstricción renal, con el desarrollo de SHR.(13)

**Tratamiento y prevención del síndrome hepatorenal:** El SHR se define como una insuficiencia renal de carácter funcional, potencialmente reversible, que se desarrolla en la cirrosis hepática avanzada (Child C  $\geq$  11) con ascitis y disfunción circulatoria grave, en ausencia de otras causas de fracaso renal. **El SHR se clasifica en: Tipo 1:** deterioro rápidamente progresivo de la función renal, generalmente en relación con algún desencadenante. Es el más frecuente en el paciente hospitalizado y presenta un pronóstico muy grave. Es al que nos referiremos en esta revisión.(13)

**Tipo 2:** deterioro progresivo de la función renal en el contexto de progresión de la hepatopatía. El único tratamiento definitivo del SHR es el trasplante ortotópico hepático (TOH), pero la terapia vasoconstrictora se puede usar como puente hasta el mismo. El tratamiento más empleado es la combinación de terlipresina y albúminas intravenosas. Sólo la mitad de los pacientes responde a esta combinación La supervivencia es mayor en aquellos pacientes en los que se logra la reversión del SHR. Se produce recurrencia del SHR hasta en un 20% de los casos tras la retirada del tratamiento; en estos casos, la reintroducción de la terlipresina suele ser eficaz.(13)

**La terlipresina:** se inicia en dosis de 1 mg cada 4–6 horas y se aumenta cada 48 horas en caso de que no exista respuesta (descenso del 25% en los niveles de creatinina) hasta una dosis máxima de 2 mg cada 4–6 horas. La duración máxima del tratamiento son 14 días en caso de respuesta, y debe suspenderse en caso de que la creatinina sérica no se reduzca a la mitad tras 7 días de tratamiento con dosis plenas. Siempre debe asociarse albúmina, en una dosis de 25 a 50 g al día. Otros fármacos vasoactivos menos empleados son la noradrenalina (infusión intravenosa continua 0,5–3 mg por hora) y la combinación de octreótido y midodrina (100–200 µg cada 8 horas, vía subcutánea, y 2,5–12,5 mg cada 8 horas, por vía oral, respectivamente).(13)

**Nuevas opciones terapéuticas:** en la hiponatremia en el cirrótico se define la hiponatremia como una concentración de sodio sérico inferior a 130 mmol/l. Es causa de una importante morbimortalidad: predispone a padecer EH, se asocia frecuentemente a insuficiencia renal e infecciones bacterianas y aumenta el riesgo de complicaciones tras el trasplante hepático. Aparece cuando la disfunción circulatoria está avanzada y condiciona la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona-ADH. La ADH en este contexto tiene como objetivo aumentar la presión arterial para mantener la presión de perfusión de los distintos órganos, pero secundariamente también aumenta la retención de agua libre a nivel del túbulo colector. El agua retenida causa edema celular y cerebral, y diluye el sodio plasmático, lo que da lugar a una hiponatremia dilucional.(14)

**El tratamiento de la hiponatremia del cirrótico:** se basa en la restricción de la ingesta hídrica (máximo 0,8 l al día), pero la eficacia de esta medida es escasa. Asimismo, se recomienda la suspensión del tratamiento diurético con valores de natremia inferiores a 125 mmol/l, pues favorece la eliminación urinaria de sodio. El tratamiento de la hiponatremia euvolémica o hipervolémica con tolvaptán. Tolvaptán fue superior al tratamiento convencional en la resolución de la hiponatremia, tanto a los 4 días de tratamiento (40 frente a 13%), como a los 30 días de tratamiento (53 frente a 25%). Los principales efectos secundarios de tolvaptán fueron la sed y la boca seca, y menos frecuentemente la hipotensión, el mareo y el síncope. Tolvaptán está indicado en pacientes cirróticos con ascitis y natremias inferiores a 125 mmol/l. La dosis inicial es de 15 mg al día, que puede aumentarse progresivamente a 30 mg al día y posteriormente a 60 mg al día, en función de la corrección de la natremia (6-10 mmol/l al día) y evitando ascensos mayores a 12 mmol/l al día, hasta alcanzar una concentración de sodio sérico > 130 mmol/l.(15)

**Manejo clínico de la peritonitis bacteriana espontánea:** la PBE se define como la infección del líquido ascítico sin un origen intraabdominal claro que lo justifique. Los principales microorganismos implicados son bacterias gramnegativas (*E. coli*) que predominan en el contexto de infecciones adquiridas en la comunidad, y cocos grampositivos (*estreptococos* y *enterococos*), más frecuentes en pacientes hospitalizados. La resistencia a cefalosporinas sigue siendo baja, independientemente del empleo profiláctico de quinolonas, por lo que siguen siendo el tratamiento de primera elección de la PBE (cefotaxima 2 g cada 8 horas por vía

intravenosa). Como alternativa se pueden emplear otros beta lactámicos de amplio espectro. Se debe asociar albúmina (1,5 g/kg al día el primer día, y 1 g/kg al día el tercer día) en caso de que existan niveles de creatinina sérica > 1 mg/dl, urea > 30 mg/dl o bilirrubina total > 4 mg/dl, ya que se ha visto que disminuye la incidencia del SHR.(16)

### **Pacientes con proteínas bajas en líquido ascítico e insuficiencia hepática**

**avanzada:** Los pacientes con proteínas en líquido ascítico < 1,5 g/dl y que asocien deterioro de la función renal (creatinina sérica  $\geq$  1,2 mg/dl, nitrógeno ureico  $\geq$  25 mg/dl o sodio sérico  $\leq$  130 mEq/l) o presenten insuficiencia hepática avanzada (estadio de Child  $\geq$  9 y bilirrubina total  $\geq$  3 mg/dl), se benefician del empleo de quinolonas de forma profiláctica, ya que estas disminuyen el riesgo de PBE (del 30 al 6%) y mejoran la supervivencia al año (del 48 al 60%).(17)

**Profilaxis secundaria de la encefalopatía hepática:** la EH es un síndrome neuropsiquiátrico de origen metabólico causado por un exceso de amonio en la circulación sistémica que alcanza el sistema nervioso central y causa síntomas como alteraciones conductuales, trastornos de atención, desorientación y, en los casos más graves, coma. El tratamiento de los episodios agudos está bien establecido, y consiste básicamente en el uso de disacáridos no absorbibles (lactulosa y lactitol) y antibióticos no absorbibles (neomicina, paramomicina, metronidazol) por vía oral o en forma de enemas. El uso de lactulosa de forma crónica se ve limitado por la aparición de múltiples efectos secundarios, que incluyen flatulencia y diarrea, entre otros. la eficacia de rifaximina, un antibiótico no

absorbible, en dosis de 550 mg cada 12 horas, con placebo, para la prevención secundaria de episodios de EH. La rifaximina presenta menor tasa de efectos adversos que otros antibióticos frecuentemente utilizados, lo que permite su empleo a largo plazo en la profilaxis secundaria de la EH.(18)

### Complicaciones

Las dos principales consecuencias de la cirrosis son la hipertensión portal, con el consiguiente estado circulatorio hiperdinámico, y la insuficiencia hepática. El desarrollo de varices y ascitis es una consecuencia directa de la hipertensión portal y el estado circulatorio hiperdinámico, mientras que la ictericia se desarrolla debido a la incapacidad del hígado para excretar bilirrubina (por la insuficiencia hepática). La encefalopatía deriva en cambio tanto de la hipertensión como de la insuficiencia. Por su parte, la ascitis puede verse complicada por infección, que en este caso se denomina peritonitis bacteriana espontánea, y por insuficiencia renal funcional, a la que se designa como síndrome hepatorenal. (14)

### Hipertensión portal y estado circulatorio hiperdinámico:

En la cirrosis, la hipertensión portal es consecuencia tanto de un aumento de la resistencia al flujo portal como de un incremento del flujo de entrada venoso portal. El mecanismo inicial es el aumento de la resistencia vascular sinusoidal secundario a: 1) depósito de tejido fibroso y subsiguiente compresión por parte de los nódulos regenerativos (componente fijo), que, en teoría, podría responder a los antifibróticos y mejorar si remitiera el proceso etiológico de base, y 2) vasoconstricción activa (componente funcional), que es sensible a la acción de vasodilatadores como el

nitroprusiato y que es causado por una deficiencia en el óxido nítrico (NO) intrahepático, así como por la actividad intensificada de los vasoconstrictores. (14)

Al inicio del desarrollo de la hipertensión portal, el bazo aumenta de tamaño y secuestra plaquetas y otras células sanguíneas, dando lugar al consiguiente hiperesplenismo. Por otra parte, los vasos que normalmente drenan al sistema portal, como la vena coronaria, invierten el sentido del flujo y derivan la sangre del sistema portal a la circulación sistémica. Estas colaterales portosistémicas son insuficientes para descomprimir el sistema venoso portal y ofrecen una resistencia adicional al flujo portal. A medida que se desarrollan las ramas colaterales, un aumento del flujo de entrada portal, que produce vasodilatación esplácnica, mantiene el estado de hipertensión portal. La vasodilatación arteriolar esplácnica es, a su vez, secundaria a un aumento de la producción de NO. Así pues, la paradoja de la hipertensión portal consiste en que una deficiencia de NO en la vasculatura intrahepática da lugar a vasoconstricción y aumento de la resistencia, en tanto que la sobreproducción de NO en la circulación extrahepática induce vasodilatación e incremento del flujo portal. (14)

Además de la vasodilatación esplácnica, hay también vasodilatación sistémica que, al causar una reducción efectiva del volumen sanguíneo arterial, desencadena la activación de sistemas neurohumorales (sistema renina-angiotensina-aldosterona), retención de sodio, expansión del volumen plasmático y desarrollo de estado circulatorio hiperdinámico. Dicho estado hiperdinámico mantiene la hipertensión

portal, dando lugar a la formación y crecimiento de varices, y desempeña, además, una función destacada en el desarrollo de otras complicaciones de la cirrosis. (14)

#### Varices y hemorragia varicosa

La complicación de la cirrosis que es consecuencia más directa de la hipertensión portal es el desarrollo de colaterales portosistémicas, las más importantes de las cuales son aquellas que se establecen por dilatación de las venas coronarias y gástricas, y que forman varices gastroesofágicas. La formación inicial de las colaterales esofágicas depende de una presión portal umbral, establecida clínicamente por un gradiente de presión venosa hepática de 10-12 mmHg, por debajo del cual las varices no se originan. (23)

El desarrollo del estado circulatorio hiperdinámico da lugar a posterior dilatación y crecimiento de varices y, en última instancia, a su ruptura, con la correspondiente hemorragia varicosa, una de las más temidas complicaciones de la hipertensión portal. La tensión en una variz determina la posible ruptura de la misma y es directamente proporcional a su diámetro y a la presión intravaricosa, e inversamente proporcional al espesor de la pared de la variz. (14)

#### Ascitis y síndrome hepatorenal:

En la cirrosis, la ascitis (acumulación de líquido intraperitoneal) es secundaria a hipertensión sinusoidal y retención de sodio. La cirrosis produce hipertensión sinusoidal por bloqueo del flujo venoso hepático de salida, tanto anatómicamente, por fibrosis y desarrollo de nódulos regenerativos, como funcionalmente, por

aumento del tono vascular postsinusoidal. De forma similar a lo que sucede en la formación de las varices gastroesofágicas, es necesario un umbral de gradiente de presión venosa hepática de 12 mmHg para la formación de la ascitis. Además, la retención de sodio da lugar a repleción del volumen intravascular y permite la generación continuada de ascitis. La retención de sodio es consecuencia de la vasodilatación que es en su mayor parte debida al aumento de la producción de NO, ya que la inhibición de dicho NO en animales de experimentación incrementa la excreción urinaria de sodio, reduce los niveles plasmáticos de aldosterona y reduce la ascitis. Con la progresión de la cirrosis y la hipertensión portal, la vasodilatación se hace más pronunciada, con la consiguiente activación de los sistemas renina-angiotensina-aldosterona y nervioso simpático, lo que da, a su vez, lugar a una mayor retención de sodio (ascitis refractaria), a retención de agua (hiponatremia) y a vasoconstricción renal (síndrome hepatorenal). (14)

Es la complicación más común y temprana de la cirrosis. Se ha estimado que el riesgo de cualquier paciente cirrótico de desarrollar ascitis es del 5-7% anual, si la enfermedad hepática subyacente no ha sido tratada (Ginés P, 1987). La presencia de ascitis es un indicador de descompensación y predispone a sufrir otros problemas tales como la peritonitis bacteriana espontánea o el síndrome hepatorenal. Además es un factor pronóstico dado que la mortalidad de estos pacientes alcanza el 44% a los 5 años aunque, en el caso de no responder a diuréticos, es del 50% al cabo de 1 años. Los pacientes refieren disconfort abdominal y se objetiva aumento progresivo del perímetro abdominal. La maniobra más útil para explorar la



presencia de ascitis es la percusión del abdomen en posición supina, apreciándose matidez en los flancos, cambiante en decúbito lateral (se aprecia cuando la acumulación es  $>1.500$  ml de líquido ascítico). (14)

**Ecografía abdominal:** técnica sensible capaz de detectar cantidades de líquido ascítico de hasta 100 ml.

Determinaciones analíticas. Pueden ser útiles: hemograma, coagulación, bioquímica que incluya ionograma en suero y orina de 24 horas, pruebas de función hepática (transaminasas, GGT, fosfatasa alcalina, albúmina, proteínas totales, bilirrubina, colesterol, glucosa, LDH) y renal.

- Paracentesis diagnóstica, indicada en:
  - Primer episodio de ascitis.
  - Pacientes que precisan ingreso, sobre todo si presentan hemorragia digestiva aguda.
  - Pacientes hospitalizados que presentan clínica infecciosa local o sistémica y/o deterioro de la función hepática o renal sin causa objetivable.

En el líquido ascítico es necesario realizar las siguientes determinaciones: proteínas totales, albúmina (permitirá calcular el gradiente albúmina suero-ascitis, puesto que el valor  $\geq 1,1$  gr por dl indica hipertensión portal con un 97% de sensibilidad), glucosa, LDH, amilasa, recuento celular, cultivo y tinción de gram. La citología no es necesaria de forma rutinaria salvo que se sospeche carcinomatosis

peritoneal.

El líquido ascítico del cirrótico tiene características de trasudado: la concentración de proteínas es  $<2$  gr/l, la relación proteína suero/proteína líquido ascítico  $<0,5$ , la concentración de LDH líquido ascítico  $<300$  U/l, la relación LDH suero/LDH líquido ascítico  $<0,6$ . (14)

Las medidas generales incluyen el tratamiento de la enfermedad subyacente causante de la cirrosis y evitar, o usar con precaución extrema, los fármacos nefrotóxicos (AINEs, IECAs, bloqueantes alfa-1 adrenérgicos, aminoglucósidos). El tratamiento más específico se relaciona con el grado de ascitis, que se puede clasificar como:

Ascitis no refractaria, que a su vez se clasifica según su cuantía en:

- Grado 1 ó leve: cuando la cantidad de líquido es escaso y sólo se detecta por ecografía.
- Grado 2 ó moderada: ascitis por exploración física.
- Grado 3: ascitis a tensión. (14)

El tratamiento según tipo de ascitis si es leve: se prescribe una restricción de la ingesta de sodio a  $2$  gr/día ( $88$  mEq/d). Puesto que la retención de agua sigue a la retención de sodio, no es preciso restringir el consumo de líquidos en pacientes que siguen de forma correcta la dieta hiposódica. Moderada :el tratamiento inicial de elección es Espironolactona y Furosemida a dosis de  $100$  y  $40$  mgr/día, respectivamente. , A tensión: la expansión de volumen mediante albúmina a dosis

de 6 a 8 gr/l de ascitis extraída. Esta terapia, comparada con el tratamiento diurético, es más rápida, efectiva y reduce tanto la duración de la estancia hospitalaria como las complicaciones. Refractaria : . El paciente ha de haber seguido un tratamiento diurético intensivo (Espironolactona 400 mgrs/día y Furosemida 160 mgrs/día) durante al menos una semana, sin respuesta adecuada (pérdida de peso inferior a 0.8 kgs en 4 días) y con incremento de la ascitis. Además, el paciente ha presentado alguna de las siguientes complicaciones secundarias al uso de diuréticos: Hiponatremia (<125 mEq/L), hiper o hipopotasemia, deterioro de la función renal (incremento de la creatinina en un 100% con valores superiores a 2 mg/dl) o encefalopatía hepática. (14)

### **Tratamiento de la ascitis**

El objetivo fundamental del tratamiento de la ascitis y los edemas en los pacientes con cirrosis hepática es disminuir el discomfort producido por la acumulación de líquido. Por otro lado, la disminución o desaparición del líquido de la cavidad peritoneal reduce el riesgo de complicaciones relacionadas con la aparición de hernias de la pared abdominal, como la estrangulación o la ruptura, y de la infección bacteriana espontánea del líquido ascítico (peritonitis bacteriana espontánea) Por tanto, el tratamiento de estos pacientes debe estar orientado a eliminar el líquido acumulado y prevenir su reaparición. (19)

**Restricción de sodio en la dieta:** El objetivo del tratamiento dietético y farmacológico de la ascitis consiste en conseguir un balance negativo de sodio

(excreción de sodio superior a la ingesta) lo que determina una reducción del volumen de líquido extracelular. La disminución de la cantidad de sodio ingerida con la dieta facilita la consecución de dicho balance negativo. La respuesta de los pacientes a la restricción dietética de sodio puede predecirse mediante la medición de la excreción urinaria de sodio en condiciones basales (tras unos 4-6 días de dieta hiposódica —50 mEq/día— y en ausencia de tratamiento diurético). Los pacientes con retención moderada de sodio (excreción basal de sodio  $> 10$  mEq/día) tendrán un balance de sodio que oscilará entre ligeramente positivo en algunos casos a negativo en otros. (19)

Por consiguiente, como consecuencia de la restricción de sodio la ascitis y los edemas aumentarán ligeramente o disminuirán. Por el contrario, los pacientes con retención de sodio muy intensa (excreción de sodio  $< 10$  mEq/día) tendrán un balance positivo de sodio muy marcado incluso en condiciones de dieta hiposódica. En estos casos el incremento diario de sodio en el organismo será de 40-50 mEq/día, lo que equivale a un aumento de aproximadamente 300 ml de líquido extracelular (aumento de peso de 300 g/día). La ingesta de cantidades más importantes de sodio en la dieta se acompañará de incrementos proporcionales del sodio total y del volumen del líquido extracelular. Los pacientes con retención de sodio muy intensa podrían beneficiarse teóricamente de una restricción mucho más importante del contenido de sodio de la dieta ( $\leq$  m 20 mEq/día). (19)

En la mayoría de los casos es aconsejable mantener una dosis baja de diuréticos para evitar un balance de sodio positivo. Los pacientes con retención de sodio

intensa antes del tratamiento suelen requerir una restricción mantenida de sodio para prevenir la recidiva de la ascitis. En algunos casos la excreción de sodio aumenta espontáneamente durante el seguimiento lo que posibilita aumentar el contenido de sodio en la dieta sin que reaparezca la ascitis. (19)

Los diuréticos más comúnmente utilizados en los pacientes cirróticos con ascitis son los antagonistas de la aldosterona, en especial la espironolactona, que inhiben la reabsorción de sodio al unirse al receptor mineralcorticoide presente en el túbulo colector cortical. La dosis utilizada es variable (25-400 mg/día en dosis única), en función de la respuesta natriurética obtenida. La espironolactona se administra con frecuencia en combinación con diuréticos de asa, en especial furosemida (20-160 mg/día), que actúan inhibiendo el cotransportador  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2 \text{Cl}^-$  en el asa de Henle. (19)

Los pacientes con ascitis y retención de sodio moderada deben ser tratados con espironolactona a dosis bajas (50-200 mg/día) asociada o no a dosis bajas de furosemida (20-40 mg/día), mientras que los pacientes con retención de sodio intensa requieren en general dosis más elevadas. La respuesta al tratamiento debe evaluarse mediante la determinación del peso corporal, el volumen urinario y la excreción de sodio de forma regular. El objetivo del tratamiento es conseguir una pérdida de peso entre 300 y 500 gramos/día en los pacientes sin edemas y 800-1.000 gramos/día en los pacientes con edemas. Pérdidas mayores de peso tienen el riesgo de producir una disminución del volumen intravascular e insuficiencia renal prerenal. (19)

En caso de no existir respuesta al tratamiento (ausencia de pérdida de peso), la dosis de diuréticos debe incrementarse de forma escalonada cada 7-10 días hasta alcanzar una dosis máxima de 400 mg/día de espironolactona y 160 mg/día de furosemida. Las complicaciones del tratamiento encefalopatía hepática, hiponatremia, insuficiencia renal, alteraciones del potasio, ginecomastia y calambres musculares. La encefalopatía hepática ocurre en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes hospitalizados tratados con diuréticos, en especial en los que requieren dosis más elevadas. (19)

El tratamiento diurético debe suprimirse temporalmente hasta que el paciente se haya recuperado de la encefalopatía. La mayoría de los pacientes tratados con diuréticos presentan una disminución discreta de la concentración sérica de sodio. No obstante, en un 30% de los pacientes la reducción es intensa de forma que aparece hiponatremia o empeora la hiponatremia preexistente. Se considera que una reducción superior a 10 mEq/L en relación a los valores pretratamiento hasta una cifra inferior a 120- 125 mEq/L constituye una indicación para interrumpir el tratamiento diurético. El tratamiento puede reintroducirse una vez la concentración sérica de sodio ha aumentado. El tipo clásico de insuficiencia renal inducida por diuréticos es debido a una reducción del volumen intravascular y puede ocurrir en los pacientes que presentan una respuesta muy positiva al tratamiento con una intensa pérdida de peso. (19)

La función renal mejora rápidamente tras la supresión del tratamiento diurético. El reintroducir el tratamiento diurético en los pacientes con ascitis son frecuentes e incluyen se

considera que las indicaciones del tratamiento diurético en la cirrosis son las siguientes: 1) tratamiento de los pacientes con ascitis de escaso volumen no susceptibles de paracentesis terapéutica; 2) prevención de la reacumulación de ascitis tras la paracentesis terapéutica; y 3) tratamiento de los pacientes con edemas sin ascitis. (19)

**Paracentesis terapéutica:** La utilización de la paracentesis como método de elección para el tratamiento de los pacientes con ascitis de gran volumen se basa en los resultados de diversos estudios aleatorizados comparativos entre paracentesis terapéutica (eliminación de toda la ascitis en una paracentesis total o paracentesis repetidas de 4-6 litros/día) asociada a la expansión del volumen plasmático versus tratamiento diurético. Los resultados de estos estudios indican que la paracentesis terapéutica es un método más rápido y eficaz que los diuréticos para la eliminación de la ascitis. (19)

Un aspecto importante de la paracentesis terapéutica es que este procedimiento debe realizarse asociado a la expansión del volumen plasmático para prevenir los efectos adversos sobre la función circulatoria. Inmediatamente tras la paracentesis se produce una mejoría del volumen arterial efectivo, con un aumento del gasto cardíaco, disminución de la actividad de los sistemas vasoconstrictores y antinatriuréticos (sistema renina-angiotensina-aldosterona y sistema nervioso simpático) y aumento de los niveles plasmáticos de factor natriurético atrial. (19)

### **Otros métodos terapéuticos**

La anastomosis peritoneovenosa se utilizó con frecuencia en el pasado para el tratamiento de los pacientes con ascitis refractaria. En la actualidad su uso ha disminuido notablemente debido a la elevada incidencia de efectos secundarios que no pueden ser prevenidos de forma eficaz (obstrucción de la anastomosis, trombosis de la vena cava, fibrosis peritoneal) y a la introducción de métodos alternativos, como la paracentesis terapéutica. La principal ventaja de la DPPI sobre las anastomosis quirúrgicas es que disminuye la morbi/mortalidad operatoria y permite la reducción calibrada de la presión portal. Los problemas de la DPPI son la frecuente obstrucción o disfunción de la prótesis, el desarrollo de encefalopatía y el empeoramiento de la función hepática debido a la disminución de la perfusión hepática. A pesar de su eficacia potencial, se requieren estudios comparativos con otros tipos de tratamiento para poder definir el posible papel de la DPPI en el tratamiento de la ascitis refractaria. (19)

El trasplante hepático debe ser considerado como un tratamiento potencial para los pacientes con cirrosis y ascitis puesto que su probabilidad de supervivencia a largo plazo es muy inferior a la obtenida en pacientes adultos con cirrosis tratados con trasplante hepático (20% vs 70% a los cinco años, respectivamente). Clásicamente se ha considerado que el trasplante hepático debería indicarse tan solo en los pacientes con ascitis refractaria, síndrome hepatorenal o en aquellos que habían superado un episodio de peritonitis bacteriana espontánea. No obstante, debido al mal pronóstico de estas situaciones clínicas (supervivencia inferior a 6 meses) , muchos pacientes fallecen durante el período de espera y sólo un número reducido



llega a ser tratado con trasplante hepático. Por este motivo, es aconsejable que los pacientes cirróticos con ascitis sean incluidos en las listas de espera del trasplante hepático en fases no tan avanzadas de la enfermedad. (19)

En este sentido, es importante destacar que se han identificado algunas variables que permiten predecir la evolución de la enfermedad y pueden ser útiles para identificar los pacientes candidatos a trasplante. (19)

**Enfoque práctico del tratamiento de la ascitis:** Desde el punto de vista práctico los pacientes con cirrosis y ascitis pueden clasificarse en cuatro patrones clínicos distintos según la intensidad de la ascitis y de los trastornos de función renal: **PATRON A.** Ascitis ligera o moderada. Este patrón clínico corresponde a los pacientes con retención de sodio moderada, sin alteración de la capacidad renal de excretar agua y con perfusión renal normal. En consecuencia, la excreción de sodio es baja en relación a la ingesta, pero las concentraciones séricas de sodio, BUN y creatinina son normales. La mayoría de estos pacientes pueden ser tratados de forma ambulatoria (excepto si presentan otro tipo de complicaciones de su enfermedad hepática que requieran ingreso hospitalario) con restricción moderada de sodio en la dieta (aproximadamente 50 mEq/día) y espironolactona (100-200 mg/día). (19)

**PATRON B:** Ascitis de gran volumen. Este patrón clínico corresponde en general a pacientes con una retención de sodio intensa (excreción de sodio < 10 mEq/día), aunque algunos pacientes con retención de sodio moderada pueden desarrollar

también ascitis importante si ingieren una dieta con un elevado contenido de sodio. La intensa retención de sodio se asocia con frecuencia a una alteración de la capacidad renal de excretar agua. No obstante, en muchos casos este trastorno no es detectable en la práctica clínica excepto si se mide la excreción de agua tras sobrecarga acuosa. A pesar de esta anomalía, la mayoría de estos pacientes tienen una concentración sérica de sodio normal en condiciones basales puesto que son capaces de eliminar la ingesta normal de líquido (1.500-2.000 ml/día). (19)

**PATRON C.** Ascitis refractaria. La mayoría de pacientes con ascitis refractaria presenta una retención de sodio muy intensa y una alteración muy importante de la capacidad renal de excretar agua, que origina hiponatremia dilucional en muchos casos. Además, es muy frecuente que exista una reducción importante del flujo sanguíneo renal y del filtrado glomerular, que ocasiona un aumento de la concentración sérica de BUN y creatinina. Una cuarta parte de los pacientes con ascitis refractaria cumplen criterios de síndrome hepatorenal tipo 2 (ver más adelante). La principal diferencia entre los pacientes del Patrón B y el C es que en los primeros la excreción de sodio puede ser aumentada farmacológicamente mediante la administración de diuréticos, mientras que los segundos no responden al tratamiento diurético o presentan efectos secundarios que impiden la utilización de una dosis de diuréticos eficaz. El método de elección para el tratamiento de los pacientes con ascitis refractaria es la paracentesis terapéutica con administración de albúmina. (19)

**PATRON D.** Síndrome Hepatorenal. El síndrome hepatorenal (SHR) representa el extremo final del espectro de alteraciones de función renal en la cirrosis. Recientemente, se han definido dos tipos clínicos distintos de SHR 13. El SHR tipo 1 se caracteriza por un empeoramiento rápidamente progresivo de la función renal definido como un aumento igual o superior al 100% de la creatinina sérica inicial hasta un valor superior a 2,5 mg/dl o una reducción del 50% del aclaramiento de creatinina de 24 horas hasta un valor inferior a 20 ml/min en menos de dos semanas. Los pacientes con SHR tipo 2 presentan un deterioro menos importante de la función renal que los pacientes con SHR tipo 1 y un estado general más conservado. La consecuencia clínica más importante del SHR tipo 2 es la ascitis refractaria. (19)

El tratamiento de elección del SHR es el trasplante hepático en aquellos pacientes que no presentan contraindicaciones para el mismo. Recientemente, se han introducido dos métodos terapéuticos que pueden cumplir esta función. El primer método consiste en la administración prolongada (15 días) de ornipresina, un derivado de la vasopresina que posee un intenso efecto vasoconstrictor sobre la circulación esplácnica pero con menor potencia antidiurética, asociada a expansión del volumen plasmático mediante albúmina. Este tratamiento consigue mejorar notablemente la perfusión renal y normalizar la concentración sérica de creatinina. (19)

Peritonitis bacteriana espontánea

La peritonitis bacteriana espontánea, que es una infección del líquido ascítico, se da en ausencia de perforación de una víscera hueca o en un foco inflamatorio abdominal, como sucede en caso de absceso, pancreatitis aguda o colecistitis. La translocación bacteriana, o migración de las bacterias de la luz intestinal a los ganglios linfáticos mesentéricos y otras localizaciones extraintestinales, es el principal mecanismo implicado en la peritonitis bacteriana espontánea. El deterioro de las defensas inmunitarias locales y sistémicas es un elemento destacado en el favorecimiento de la translocación bacteriana y, junto con la derivación de la sangre de las células de Kupffer hepáticas a través de las colaterales portosistémicas, hace que la bacteriemia transitoria sea más prolongada, con la consiguiente colonización del líquido ascítico. La peritonitis bacteriana espontánea se registra en pacientes con mecanismos de defensa contra la ascitis deteriorados, como sucede en el caso de un bajo nivel de complemento en el líquido ascítico. Otro factor que promueve la translocación bacteriana en la cirrosis es el sobrecrecimiento bacteriano atribuido a una reducción de la motilidad intestinal y del tiempo de tránsito intestinal. Las infecciones, en especial por bacterias gramnegativas, pueden precipitar una disfunción renal por empeoramiento del estado circulatorio hiperdinámico. (19)

### Encefalopatía

La encefalopatía hepática es una disfunción encefálica causada por insuficiencia hepática, derivación portosistémica o ambas. El amoníaco, una toxina que es normalmente eliminada por el hígado, desempeña un papel clave en su patogenia. En la cirrosis, el amoníaco se acumula en la circulación sistémica por la derivación

de sangre a través de las colaterales portosistémicas y por la disminución del metabolismo hepático (es decir, por la insuficiencia hepática). La presencia de grandes cantidades de amoníaco en el cerebro daña las células cerebrales de soporte, o astrocitos, y origina los cambios estructurales característicos de la encefalopatía (astrocitos tipo II del Alzheimer). El amoníaco induce una regulación al alza de los receptores benzodiazepínicos de tipo periférico de los astrocitos, los estimuladores más potentes de la producción de neuroesteroides. Estos son, por su parte, los principales moduladores del ácido  $\gamma$ -aminobutírico, que induce depresión cortical y encefalopatía hepática. Otras toxinas, como el manganeso, también se acumulan en el cerebro, particularmente en el globo pálido, donde causan deterioro de la función motora. En la patogenia de la encefalopatía también pueden estar implicadas otras toxinas, aún no descubiertas. (19)

### Ictericia

La ictericia en la cirrosis es reflejo de la incapacidad del hígado para excretar bilirrubina y es por tanto una de las consecuencias de la insuficiencia hepática. No obstante, en enfermedades colestásicas que dan lugar a cirrosis (como la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante o el síndrome del conducto biliar evanescente), la ictericia se relaciona más probablemente con una lesión de tipo biliar que con insuficiencia hepática. Otros indicadores de insuficiencia hepática, como la presencia de encefalopatía o la prolongación del índice normalizado internacional, ayudan a establecer el desencadenante más probable de la hiperbilirrubinemia. (19)

## Complicaciones cardiopulmonares

El estado circulatorio hiperdinámico determina en última instancia una insuficiencia cardíaca por baja resistencia periférica, con disminución de la utilización periférica de oxígeno, una complicación que se ha denominado miocardiopatía cirrótica. La vasodilatación a nivel de la circulación pulmonar produce hipoxemia arterial, el signo patognomónico del síndrome hepatopulmonar. Los capilares pulmonares normales presentan un diámetro de 8  $\mu\text{m}$  y los eritrocitos (de algo menos de 8  $\mu\text{m}$ ) pasan a través de ellos célula a célula, facilitando así la oxigenación. En el síndrome hepatopulmonar, los capilares pulmonares se dilatan hasta un diámetro de 500  $\mu\text{m}$ , por lo que el paso de los eritrocitos por los capilares pulmonares puede producirse con múltiples células a la vez. Como consecuencia de ello, numerosos eritrocitos no se oxigenan, lo que es causa del equivalente a una derivación de izquierda a derecha. (19)

Por su parte, la hipertensión portopulmonar se registra cuando el lecho pulmonar queda expuesto a sustancias vasoconstrictoras que pueden ser producidas en la circulación esplácnica y derivar al metabolismo en el hígado. El resultado de ello es la hipertensión pulmonar reversible. Sin embargo, dado que estos factores dan lugar a proliferación endotelial, vasoconstricción, trombosis in situ y obstrucción de los vasos, es posible que el proceso determine una hipertensión pulmonar irreversible.(19)

## Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la cirrosis varían dentro de amplios márgenes, dependiendo del estadio de la enfermedad, y pueden ir desde cuadros asintomáticos sin signos de hepatopatía crónica a casos de pacientes con confusión, ictericia, atrofia muscular y ascitis. La historia natural de la cirrosis se caracteriza por una fase inicial, llamada de cirrosis compensada, seguida de una fase de progresión rápida en la que se desarrollan complicaciones de la hipertensión portal o la disfunción hepática (o ambas), denominada de cirrosis descompensada.

4 En la fase compensada, la función de síntesis del hígado suele preservarse y la presión portal, aunque elevada, no llega al umbral necesario para la aparición de varices o ascitis. A medida que la enfermedad progresa, la presión portal aumenta y la función hepática se deteriora, con el consiguiente desarrollo de ascitis, hemorragia gastrointestinal (GI) hipertensiva portal, encefalopatía e ictericia. La presentación de cualquiera de estas complicaciones clínicamente detectables caracteriza la transición de la fase compensada a la descompensada. La progresión a la muerte del paciente puede verse acelerada por el desarrollo de otras complicaciones, tales como hemorragia GI recurrente, deterioro renal (ascitis refractaria, síndrome hepatorenal), síndrome hepatopulmonar y sepsis (peritonitis bacteriana espontánea). El desarrollo de carcinoma hepatocelular puede acelerar la evolución de la enfermedad en cualquiera de sus fases. La transición de un estadio compensado a uno descompensado se da a una velocidad del 5-7% al año. El tiempo medio de descompensación, o aquel en el que la mitad de los pacientes con cirrosis compensada pasan a padecer un cuadro descompensado, es de unos 6 años. (19)

## **La diabetes en la cirrosis hepática**

La prevalencia de diabetes mellitus (DM) abierta en pacientes con cirrosis hepática de cualquier etiología es de alrededor del 30%. Sin embargo, por curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) en pacientes con glucemia en ayunas normal existe intolerancia a la glucosa (IG) y DM hasta en el 96%. (20)

Existen 2 vertientes en la relación de la DM y la cirrosis hepática: a) la DM tipo 2 hereditaria, (que forma parte del síndrome metabólico con la obesidad, la hipertrigliceridemia y la hipertensión portal), puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad hepática. En una época en que la obesidad y la DM se han incrementado al grado de ser problemas de salud pública, las enfermedades hepáticas que resultan de estas alteraciones metabólicas adquieren mayor relevancia, y b) por otro lado, la DM puede ser una complicación de la cirrosis. Esta diabetes se conoce con el nombre de «diabetes hepatógena» (DH). Ambos tipos de DM se asocian a un aumento de las complicaciones y de muerte. (21)

El tratamiento de la diabetes del cirrótico es complejo debido al daño hepático y a la hepatotoxicidad de algunos hipoglucemiantes orales. Actualmente no existen estudios que evalúen cuáles son los mejores esquemas terapéuticos de la diabetes en los cirróticos y se desconoce además si el control de la DM modifica la historia natural de la enfermedad hepática. (22)

## **La diabetes mellitus como complicación de la cirrosis hepática. Diabetes hepatógena**



A pesar que existen evidencias sólidas de que la diabetes es una complicación de la cirrosis hepática, este tipo de diabetes no es reconocida por la Asociación Americana de Diabetes en su nueva clasificación. Además, es frecuentemente subestimada por los médicos gastroenterólogos a pesar de que se asocia a un aumento de las complicaciones hepáticas, resistencia a los antivirales y muerte en los pacientes cirróticos. Si bien es cierto que no existen pruebas de laboratorio que permitan distinguir entre una DH y una DM tipo 2 cuando ya está establecida la cirrosis, existen algunas diferencias clínicas entre ellas. La DH se asocia con menor frecuencia a antecedentes familiares de DM tipo 2, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial y microangiopatía.. Por estudios recientes se sabe que desde las etapas tempranas de la enfermedad hepática existe resistencia a la insulina e IG en la mayoría de los pacientes. A medida que se deteriora más la función hepática la DM se manifiesta clínicamente por lo que la DH puede considerarse como un indicador de enfermedad hepática avanzada. La etiología de la enfermedad hepática crónica es crucial ya que alcohol, el virus de la hepatitis C y la hemocromatosis son agentes que con más frecuencia producen DH. (22)

### **Disfunción cardíaca en la cirrosis**

La existencia de un trastorno circulatorio sistémico en la cirrosis hepática fue descrita hace más de 50 años por Kowalski et al, quienes observaron que los pacientes con cirrosis tenían una función cardíaca anormal y un intervalo QT prolongado. Estos hallazgos fueron poco después confirmados por Murray . Ambos definieron el estado hiperdinámico del cirrótico que se caracteriza por un aumento

del gasto cardíaco y del volumen plasmático asociado a un descenso de la resistencia vascular sistémica y de la presión arterial. Desde entonces, múltiples publicaciones han descrito diversas alteraciones cardíacas en esta enfermedad, aunque ha sido en los últimos años cuando mejor se ha caracterizado esta entidad, que se ha denominado miocardiopatía cirrótica. Esta afección es clínica y fisiopatológicamente diferente de la miocardiopatía alcohólica, ya que su desarrollo es independiente de la etiología y su gravedad se correlaciona con la de la enfermedad hepática. Las alteraciones de la miocardiopatía cirrótica incluyen disfunción diastólica y sistólica, cambios en la conductividad y disfunción del sistema betaadrenérgico. Esta última parece un factor patogénico importante, como también lo son las sustancias con efecto cardiodepresor como las citocinas, que se encuentran elevadas en la cirrosis. En este artículo revisaremos las distintas alteraciones de la función cardíaca que se han descrito en la miocardiopatía cirrótica y los factores extracardíacos que podrían influir en su desarrollo. (23)

### **Alteraciones de la función cardíaca**

#### Disfunción diastólica

La mayoría de los estudios coinciden en indicar que la alteración predominante en la miocardiopatía cirrótica es una disfunción diastólica generalmente subclínica que se hace más marcada, e incluso clínicamente evidente, en los pacientes con ascitis. La disfunción diastólica se diagnostica ecográficamente por un patrón de relajación anómalo. Es característico el descenso del índice de la velocidad de llenado

protodiastólico precoz (onda E) respecto de la velocidad de la onda de contracción auricular (onda A), con el consiguiente descenso del cociente E/A y la prolongación del tiempo de desaceleración de la onda E. La disfunción diastólica se ha demostrado en varios estudios experimentales y en humanos como una capacidad limitada de adaptación del corazón del cirrótico a los cambios de la precarga . Así, maniobras que la aumentan como la expansión del volumen sanguíneo o procedimientos como la derivación portosistémica percutánea intrahepática pueden aumentar la presión en la aurícula derecha y desencadenar en algunos casos insuficiencia cardíaca congestiva. De forma inversa, maniobras como la paracentesis evacuadora, que disminuyen la precarga, reducen las presiones cardiopulmonares. (24)

#### Disfunción sistólica

En la cirrosis existe una disfunción sistólica que, de forma análoga a la diastólica, es generalmente latente y cuya gravedad se correlaciona con la de la hepatopatía y, especialmente, con la presencia de ascitis. Habitualmente los pacientes con cirrosis presentan en decúbito supino unas presiones cardiopulmonares y una fracción de eyección normal. Sin embargo, existe una inadecuada respuesta del corazón a situaciones de incremento de la poscarga como la bipedestación, el ejercicio o la administración de fármacos vasoconstrictores. Ante estas situaciones el corazón del paciente cirrótico no incrementa el gasto cardíaco y la fracción de eyección en la medida de lo esperado. En circunstancias normales, durante el ejercicio se incrementa el consumo tisular de oxígeno, lo que se compensa con una

serie de respuestas fisiológicas como un aumento del gasto cardíaco. Sin embargo, estudios ecocardiográficos y con inyección de isótopos han demostrado que en los enfermos con cirrosis el ejercicio no se acompaña de un adecuado aumento de las presiones telesistólica y telediastólica ni del volumen de eyección. Esta alteración de la contractilidad cardíaca también se demuestra por un aumento del cociente entre la duración del período preeyección y el tiempo de eyección del ventrículo izquierdo en reposo y durante el ejercicio . Por otra parte, se ha observado que durante el ejercicio los pacientes con cirrosis alcanzan una frecuencia cardíaca máxima más baja de lo esperado y que está disminuido el consumo de oxígeno. Estos hallazgos sugieren que la reducción del trabajo cardíaco que existe en la cirrosis es probablemente causada por una combinación del inadecuado aumento de la frecuencia cardíaca durante el ejercicio y reducción de la contractilidad miocárdica. Estas alteraciones en la contractilidad se ponen también de manifiesto en la cirrosis tras la administración de fármacos vasoconstrictores que aumentan la poscarga como la angiotensina, la terlipresina y la octreotida, que producen una respuesta cardíaca similar a la observada durante el ejercicio con un importante aumento de la presión capilar pulmonar, pero que no se acompaña de modificaciones en el gasto cardíaco. (24)

Estos datos indican que el descenso de la poscarga resultante de la reducción de la resistencia arteriolar sistémica y el aumento de la distensibilidad arterial propias de la cirrosis podrían enmascarar un fracaso del ventrículo izquierdo, al que se ha denominado miocardiopatía clínica-mente silenciosa. (24)

## **Insuficiencia renal en la cirrosis hepática**

La asociación entre la insuficiencia renal y la cirrosis hepática siempre se ha establecido en el contexto del síndrome hepatorenal o el fracaso renal agudo funcional. Sin embargo, el paciente hepatópata puede padecer una enfermedad renal crónica (ERC) relacionada o no directamente con su patología hepática. La literatura médica a este respecto es muy escasa. El manejo de una insuficiencia renal crónica es diferente del de una aguda, por lo que su diagnóstico se hace imprescindible para poder abordar esta enfermedad de manera adecuada y conseguir mejorar el pronóstico del paciente. (25)

## **Etiología y correlación de la insuficiencia renal crónica en la hepatopatía crónica**

Los pacientes con hepatopatía crónica pueden tener las mismas causas de ERC que la población no hepatópata (nefropatía diabética, nefropatía de etiología vascular, poliquistosis renal, nefropatía tubulointersticial crónica, etc.). Se han distinguido glomerulopatías asociadas especialmente con la hepatopatía crónica etílica y la hepatitis B y C crónicas: glomerulonefritis membranoproliferativa, membranosa, extracapilar, focal y segmentaria, mesangial IgA. La aparición de la ERC en el contexto de una hepatopatía vírica se ha asociado a la existencia de cambios necroinflamatorios en el tejido hepático, más que con el grado de fibrosis hepática, por lo que los datos bioquímicos que se asocian a una actividad

necroinflamatoria aumentada (hipertransaminasemia, carga viral elevada) podrían predecir la aparición de una glomerulopatía en estos pacientes. (26)

Se distinguen especialmente las glomerulonefritis asociadas al virus de la hepatitis C debido a su mayor prevalencia y significación clínica. Las manifestaciones renales derivadas de estas glomerulonefritis asociadas al virus de la hepatitis C. (26)

La crioglobulinemia mixta es una vasculitis sistémica que a nivel renal se manifiesta como una glomerulonefritis membranoproliferativa tipo 1, indistinguible de la idiopática. Puede cursar con artralgias o artritis, síndrome de Raynaud, púrpura palpable, astenia, neuropatía periférica e hipocomplementemia. Se distinguen tres tipos. El tipo 1 constituye el 10-15 % de los casos, contiene un componente monoclonal IgM y se asocia a trastornos linfoproliferativos. El tipo 2 es el más frecuente, con un 50-60 % de casos, contiene un componente monoclonal IgM y policlonal IgG y se asocia a enfermedades virales (hepatitis B y C, citomegalovirus) y autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren). El tipo 3 representa el 25-30 % y tiene un componente policlonal IgM. El virus de la hepatitis C se encuentra en el 70-100 % de los pacientes con crioglobulinemia tipo 219. Solo el 10-15 % de los pacientes con hepatitis C crónica desarrolla crioglobulinemia. (27)

#### **6.4. MARCO CONCEPTUAL**

- **Factor de riesgo:** Un factor de riesgo es cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión (28).
- **Cirrosis hepática:** La cirrosis hepática es una enfermedad crónica e irreversible del hígado que se caracteriza por la sustitución de la arquitectura normal del hígado por bandas de tejido fibroso (29).
- **Hígado graso (término general):** cuando no es causada por el consumo de alcohol se conoce como hígado graso no alcohólico (HGNA) (28).
- **Esteatosis hepática:** acumulación de grasa en el hígado; sinónimo de hígado graso (18).
- **Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA):** cuando la acumulación de grasa en el hígado va unida además a un fenómeno inflamatorio (29).
- **Esteatohepatitis metabólica:** término propuesto para describir el hígado graso con evidencia de un daño celular que va en progreso sin una causa determinada, pero con asociación al síndrome metabólico (29).
- **Obesidad:** La obesidad y el sobrepeso se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud (29).

## 6.5. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Variabl e	Tipo	Categorizaci ón o dimensiones	Definición	Nivel de medición	Indicador	Fuente verificación
Edad	Cuantitativa			Numérica	Años cumplidos	Historia clínica
Sexo	Cualitativa	Femenino o masculino	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Masculino:</u> espécimen que posee los órganos adecuados para posibilitar una fecundación</li> <li>• <u>Femenino:</u> Que tiene órganos para ser fecundado</li> </ul>	Nominal	Masculino o femenino	Historia clínica



Obesidad	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobre peso</li> <li>• Obesidad grado 1</li> <li>• Obesidad grado 2</li> <li>• Obesidad grado 3</li> <li>• Obesidad grado 4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrepeso: IMC 25 a 29,9</li> <li>• Obesidad grado 1: IMC 30 a 34,9</li> <li>• Obesidad grado 2: IMC 35 a 39,9</li> <li>• Obesidad grado 3: IMC es igual o mayor a 40</li> <li>• Obesidad grado 4: IMC es igual o mayor a 50</li> </ul>	Ordinal	Grados	Historia clínica
----------	-------------	--	--	---------	--------	------------------

Consumo de alcohol	cuantitativa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leve</li> <li>• Riesgo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Leve:</b> &lt;40gr/día en hombres y &lt;25gr/día en mujeres</li> <li>• <b>Riesgo:</b> ≥40gr/día en hombres y ≥25gr/día en mujeres</li> </ul>	Ordinal	Gramos	Historia clínica
Resistencia a la insulina	cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausente</li> <li>• Presente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ausente:</b> ningún signo clínico de resistencia a la insulina</li> <li>• <b>Presente:</b> alguno de los</li> </ul>	Nominal	Presente o no	Historia clínica

			<b>siguientes:</b> acantosis pigmentaria, papilomas cutáneos, hirsutismo y alopecia androgénica			
Enfermedades autoinmunes	Cualitativa	Si o No ¿Cuál?	<b>Presente:</b> presencia de alguna enfermedad autoinmune  <b>No:</b> no presenta ninguna enfermedad autoinmune	Nominal	Presente o no	Historia clínica
Consumo de tabaco	Cualitativa	Si o No	<b>Fumador:</b> Consumo de tabaco	Nominal	Fumador o no	Historia clínica

			<b>No fumador:</b> No consumo de tabaco			
Antecedentes de enfermedades virales	Cualitativa	Si o No ¿Cual?	<b>Si:</b> Antecedente de enfermedades virales por virus hepatotropos  <b>No:</b> Sin antecedentes de infecciones	Nominal	Si o No	Historia clínica
Transfusiones	Cualitativa	Si o No ¿Hace cuánto?	<b>Si:</b> Antecedente de transfusiones  <b>No:</b> Sin antecedentes de transfusiones	Nominal	Si o No	Historia clínica
Intoxicaciones	Cualitativa	Si o No ¿Hace cuánto?	<b>Si:</b> Antecedente de intoxicaciones	Nominal	Si o no	Historia clínica

			<b>No:</b> antecedentes intoxicaciones	<b>Sin</b> de			
--	--	--	--	------------------	--	--	--

## 7. METODOLOGÍA

### 7.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

Es una investigación observacional descriptiva longitudinal –retrospectiva.

### 7.2. POBLACIÓN

La población a estudiar son los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cirrosis hepática atendidos en la clínica Cartagena del mar durante el periodo de 2010 a 2019.

#### Criterios de inclusión:

- Ser paciente de la clínica Cartagena del Mar.
- Ser mayor de 18 años.
- Diagnóstico de Cirrosis hepática mediante ecografía, fibroscan, elf o biopsia

#### Criterios de exclusión:

- Trasplante hepático

- Estar bajo tratamiento inmunosupresor

### **7.3 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN**

Se realizó una revisión bibliográfica de 52 artículos provenientes de Clinical Key y Science Direct en los cuales se descartaron las cartas al editor, los artículos mayores a 5 años, de los cuales quedaron 30 artículos con los que se desarrolló en parte el proyecto y se sacaron secciones como el marco teórico. (29)

Las palabras clave utilizadas fueron:

- Enfermedad
- Hepática
- Cirrosis
- Hígado
- Esteatosis
- Grasa

En el contexto clínico se extraerá información sobre las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de Cirrosis hepática de la base de datos de la clínica Cartagena del mar.

### **7.4 TÉCNICA DE ANÁLISIS DE RESULTADOS**

Los resultados serán tabulados para el análisis de la información, se utilizarán programas como Excel para representar los datos obtenidos a través de gráficas y posteriormente serán interpretados.

## **8. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

De acuerdo con los principios establecidos en Reporte Belmont y en la Resolución 008430 de Octubre 4 de 1993: y debido a que esta investigación se consideró como Resolución 008430 - 1993 y en cumplimiento con los aspectos mencionados con el Artículo 6 de la presente Resolución, este estudio se desarrollará conforme a los siguientes criterios.

En este estudio es realizado bajo las normas establecidas en la resolución 8430 de 1993, y lo estipulado en el artículo 5 mediante en el cual: “En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto y su dignidad y la protección de sus derechos y su bienestar “

Igualmente las preguntas desarrolladas en la encuesta serán hechas basándonos en el artículo 14 donde: “Se entiende por consentimiento informado el acuerdo por escrito, mediante el cual el sujeto de investigación o en su caso, su representante legal, autoriza su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos, beneficios y riesgos a que se someterá, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna”

Y su vez por medio del artículo 4 “La investigación para la salud comprende el desarrollo de acciones que contribuyan:

- a. Al conocimiento de los procesos biológicos y psicológicos en los seres humanos.
- b. Al conocimiento de los vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social.
- c. A la prevención y control de los problemas de salud.
- d. Al conocimiento y evaluación de los efectos nocivos del ambiente en la salud.
- e. Al estudio de las técnicas y métodos que se recomienden o empleen para la prestación de servicios de salud.
- f. A la producción de insumos para la salud. ”

Resolución de 8430 de 1993 – Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud (Colombia, 1993).

## 9. RESULTADOS

Se analizaron las historias clínicas de 32 pacientes adultos de la clínica Cartagena del mar con diagnóstico de cirrosis hepática alcohólica, cirrosis biliar, no especificada y de otras cirrosis de hígado no especificada.

Tabla n. 1

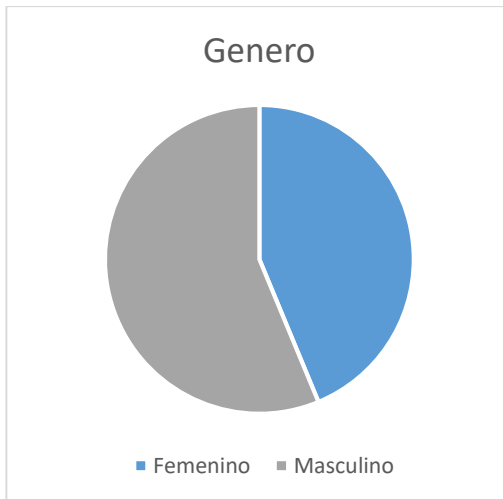
Edad	N° de pacientes	Porcentaje
18-30	1	2,8%



31-43	3	9,3%
44-60	10	31,25%
61-84	18	56,25%
	32	100%

La media de edad de los pacientes fue de 59.5 años, siendo la edad menor de 22 años y la edad mayor de 84 años, la relación según sexo fue mayor en hombres que en mujeres, siendo de 18 hombres que corresponde al 56.25% y de 14 mujeres que corresponde al 43,75%

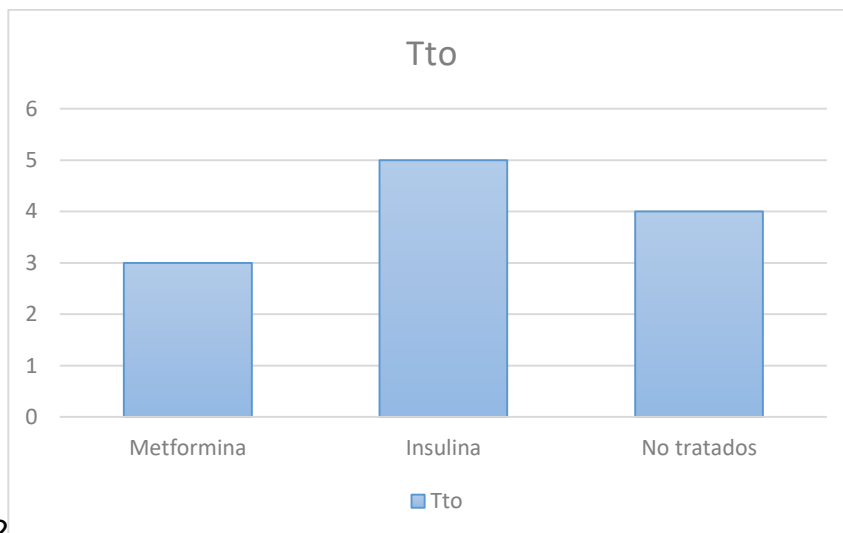
Grafica N. 2.



El consumo de alcohol se encontró en 5 pacientes (15,6%) todos del género masculino, el tabaquismo en 3 pacientes (9,375%) en una proporción 2:1

predominando el sexo masculino. Se encontraron registros de 4 transfusiones (12,5%), un paciente con antecedente de hepatitis B aguda (3,125%), un paciente (3.125%) con enfermedad autoinmune (artritis reumatoide) y no se encontraron datos sobre intoxicaciones.

Las comorbilidades asociadas a cirrosis hepática fueron diabetes mellitus tipo 2 en 12 pacientes (37.5%) tratada en 3 pacientes (25% de pacientes con diabetes mellitus) con metformina y 5 pacientes (41,6% de pacientes con diabetes mellitus) con insulina, los 4 pacientes restantes no tenían registros de ser tratados con hipoglucemiantes orales o insulina.

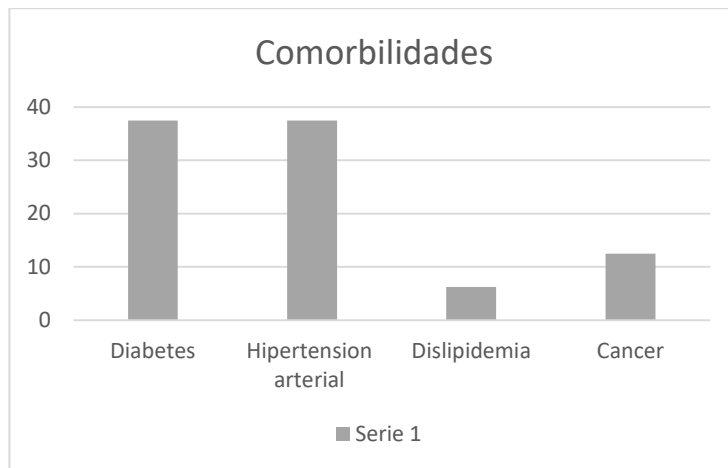


Grafica 2

12 pacientes (37.5%) eran hipertensos, de estos 8 (66.6%) eran diabéticos también, de estos 12 pacientes 3 no estaban siendo tratados con antihipertensivos, los 9 restantes sí. Se registraron 2 pacientes (6,25%) con antecedentes de dislipidemia

siendo tratados con atorvastatina, 4 pacientes (12,5) con antecedentes de cáncer, de estos solo uno era relacionado con el hígado (hepatocarcinoma).

Grafica 3



16 pacientes (50%) tenían otras patologías como cataratas, hipotiroidismo, gastritis, varices epigástricas, hernias epigástricas, hernia umbilical, osteoporosis, anemia severa, colelitiasis, enfermedad renal crónica, hiperplasia prostática, EPOC, hernia inguinal, várices esofágicas, ulcera péptica, hernia discal, pelagra, psoriasis, hemorragia de vías digestivas altas y encefalopatía persistente.

## 10. CONCLUSIONES

En conclusión, las comorbilidades que se encuentran mayormente asociadas son la diabetes mellitus tipo 2 y la hipertensión arterial, acompañada de dislipidemia, en la mayoría de los casos ambas concomitantemente, se conoce su relación con la alteración del metabolismo de los carbohidratos y aumento del riesgo

cardiovascular, por lo que un cambio en el estilo de vida abarcando tanto la alimentación como la actividad física puede marcar una gran diferencia en la progresión de la cirrosis hepática y el agravamiento de las comorbilidades.

Otro hallazgo importante fue la relación de cirrosis hepática y la infección por virus de la hepatitis B en un paciente masculino sin ningún otra comorbilidad, lo cual demuestra que el control de las infecciones virales por virus hepatotropos principalmente por el virus de la hepatitis B y C debe ser muy estricto para evitar desenlaces como la cirrosis hepática.

La media de edad de los pacientes fue de 59.5 años lo cual demuestra la asociación de esta patología con las edades avanzadas, con el sexo masculino se encontró mayor número de pacientes afectado al igual que el consumo de alcohol en estos, lo cual puede orientar hacia una asociación entre el mayor consumo de alcohol en este sexo e incidencia de cirrosis hepática.

## **11. RECOMENDACIONES**

- Se recomienda disminuir la ingesta de alcohol en ambos sexos para disminuir la probabilidad de aparición de cirrosis hepática alcohólica.
- Reducir el consumo de carbohidratos refinados
- Aumentar el consumo de frutas y verduras
- Reducir el consumo de grasas saturadas, grasas trans y alimentos fritos

- Reducir el consumo de sal. La sal en la alimentación puede empeorar la acumulación de líquidos y la hinchazón en el hígado.
- Tomar diariamente entre 1,5 – 2 litros de agua.
- Evitar irse a dormir inmediatamente después de haber ingerido alimentos.
- Esperar 1 hora aproximadamente para evitar el flujo.
- Realizar actividad física mínimo 150 minutos semanalmente
- Se le recomienda al personal médico tener en cuenta el peso y la talla al momento de realizar las historias clínicas para poder analizar parámetros como la obesidad y su relación con otras comorbilidades.

## **12. BIBLIOGRAFÍA**

1. García Buey, L., González Mateos, F., & Moreno-Otero, R. Cirrosis hepática. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 2012,11(11), 625–633.
2. Lefton HB, Rosa A, Cohen M. Diagnosis and epidemiology of cirrhosis. *Med Clin North Am.* 2009;93:787-99
3. Gomez A. Cirrosis hepática, 2012, 26, 45-51
4. Spahis S, Alvarez F, Dubois J, Ahmed N, Peretti N, Levy E. Plasma fatty acid composition in French-Canadian children with non-alcoholic fatty liver disease: effect of n-3 PUFA

5. Chen R, Guo Q, Zhu WJ, Xie Q, Wang H, Cai W. Therapeutic efficacy of u-3 polyunsaturated fatty acid capsule in treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World Chin J Digestol* 2008;16:2002
6. Bernal V, Bosch J . Unidad de Gastroenterología y Hepatología. Hospital de San Jorge, Huesca.2018. 10(5)40-46
7. Prieto J, Sánchez S, Prieto R, Rojas E, González L, Mendivelso F. Características clínicas y descompensación en pacientes con cirrosis hepática atendidos en dos centros de hepatología en la ciudad de Bogotá D.C., 2010-2014. *Rev Col Gastroenterol* 2016;31(1):1-8
8. Victor Idrovo Cubides, Luis Gonzalo Guevar. Enfermedad hepática grasa no alcohólica: nafld. 2004.
9. Pérez, M., Gonzáles, L., Olarte, R., Rodríguez, N. I., Tabares, M., Salazar, J. P.López-Jaramillo, P. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with insulin resistance in a young Hispanic population. *Preventive Medicine*, 2011, 52(2), 174–177.
10. Gómez Ayala A. Cirrosis hepática. Actualización. Elsevier, 2012, 26, 45-51
11. Odena, G., & Bataller, R. Cirrosis hepatica: fisiopatología. *Gastroenterología y hepatología* ,2012, 35, 3-9.
12. Wagner M., Zollner G., and Trauner M.: Nuclear receptors in liver disease. *Hepatology*.2015.15(5)17-21
13. Tejedor Bravo M., Albillos Martínez A. Avances en el tratamiento de la cirrosis hepática actualización .2010;10(69):4708-15.

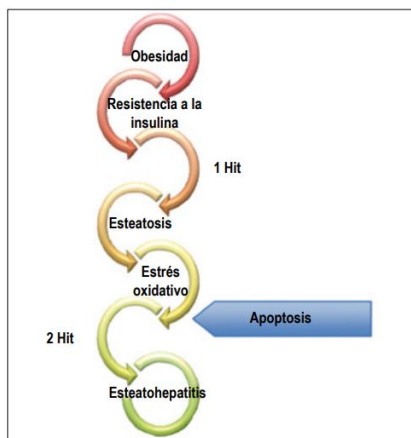
14. Albillos A, Peñas B, Zamora J. Role of endoscopy in primary prophylaxis for sophageal variceal bleeding. *Clin Liver Dis.* 2010;14:231-50.
15. Tripathi D, Ferguson JW, Kochar N, Leithead JA, Therapondos G, McAvoy NC, et al. Randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. *Hepatology.* 2009;50:825-33.
16. González R, Zamora J, Gómez-Camarero J, Molinero LM, Bañares R, Albillos A. Meta-analysis: combination endoscopic and drug therapy to prevent variceal rebleeding in cirrhosis. *Ann Intern Med.* 2008;149:109-22
17. Villanueva C, Miñana J, Ortiz J, Gallego A, Soriano G, Torras X, et al. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med.* 2001;345:647-55.
18. Patch D, Sabin CA, Goulis J, Gerunda G, Greenslade L, Merkel C, et al. A randomized, controlled trial of medical therapy versus endoscopic ligation for the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2002;123:1013-9.
19. Goldman L, Ausiello D. *Cecil Tratado de Medicina Interna.* Vol. II. 25a Ed. Barcelona: Elsevier;2017. p 1023-1031.
20. D. Garcia-Compean, J.O. Jaquez Quintana, F.J. Lavallo Gonzalez, E. Reyes Cabello, J.A. GonzalezGonzalez, L.E. Munoz Espinosa, et al. The prevalence and clinical characteristics of glucose metabolism disorders in patients with liver cirrhosis- A prospective study. *Ann Hepatol,* 2012,11, 240-248

21. D. Garcia-Compean, J.O. Jaquez-Quintana, J.A. Gonzalez-Gonzalez, H. Maldonado-Garza. Liver cirrhosis and diabetes: risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World J Gastroenterol*, 2014, 15, 280-288
22. Diego García-Compeán, Joel O. Jáquez-Quintana, José A. González-González, Fernando J. Lavallo-González, Jesús Z. Villarreal-Pérez y Hector J. Maldonado-Garza. - Diabetes in liver cirrhosis, *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36(7):473---482
23. González García M, Et Al. Disfunción Cardíaca En La Cirrosis, *Gastroenterol Hepatol* 2005;28(1):47-51
24. Inserte J, Perello A, Agullo L, Ruiz-Meana M, Schluter KD, Escalona N, et al.. Left ventricular hypertrophy in rats with biliary cirrhosis.. *Hepatology*, 2003, 38, 589-98
25. Sami Aoufi-Rabiha, Rebeca García-Agudo. Insuficiencia renal crónica en cirrosis hepática. 2016.56(7)12-15
26. Arase Y, Suzuki F, Kawamura Y, Suzuki Y, Kobayashi M, Matsumoto N, et al. Development rate of chronic kidney disease in hepatitis C virus patients with advanced fibrosis after interferon therapy. *Hepatol Res* 2011;41:946-54
27. Sene D, Ghillani-Dalbin P, Thibault V, Guise L, Musset L, Duhaut P, et al. Longterm course of mixed cryoglobulinemia in patients infected with hepatitis c virus. *J Rheumatol* 2004;31(11):2199-206.



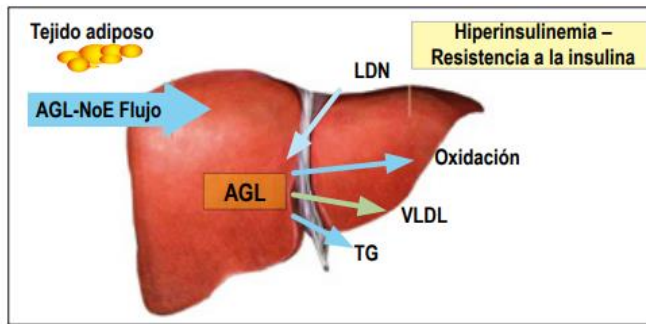
28. Cortes-Mancera F, Loureiro CL, Hoyos S, Restrepo JC, Correa G, Jaramillo S, Norder H, Pujol FH, Navas MC. Etiology and Viral Genotype in Patients with End-Stage Liver Diseases admitted to a Hepatology Unit in Colombia. *Hepatitis Research and Treatment*. 2011;2011:363205.
29. Perez, M., Gonzáles, L., Olarte, R., Rodríguez, N. I., Tabares, M., Salazar, J. P., López-Jaramillo, P. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with insulin resistance in a young Hispanic population. *Preventive Medicine*, 2011, 52(2), 174–177.
30. Ginés P., Guevara M. & Arroyo V. *Nefrología*. Hospital Clinic I Provincial. Barcelona vol. XVIII. suplemento 1.

## 12. ANEXOS



**Figura 1.** Patogénesis: la hipótesis de 2 hits o golpes. (Archivo personal).

(23)



**Figura 2.** Papel de los ácidos grasos libres en la patogénesis del NAFLD. AGL: Ácidos grasos libres. AGLNoE: ácidos grasos libres no esterificados. LDN: lipogénesis de Novo. TG triglicéridos. VLDL lipoproteínas de muy baja densidad. (Archivo personal).

(23)

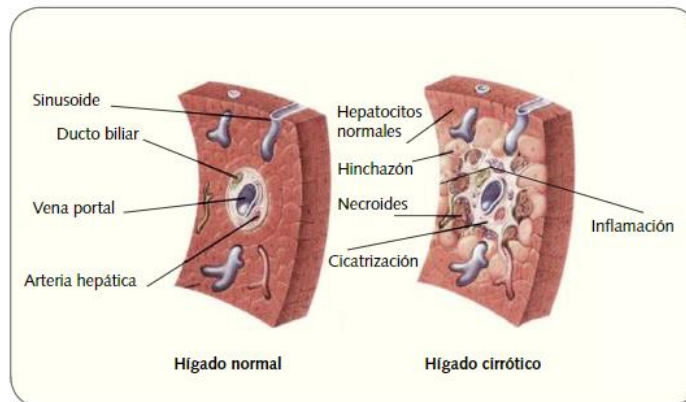


fig3 (3)

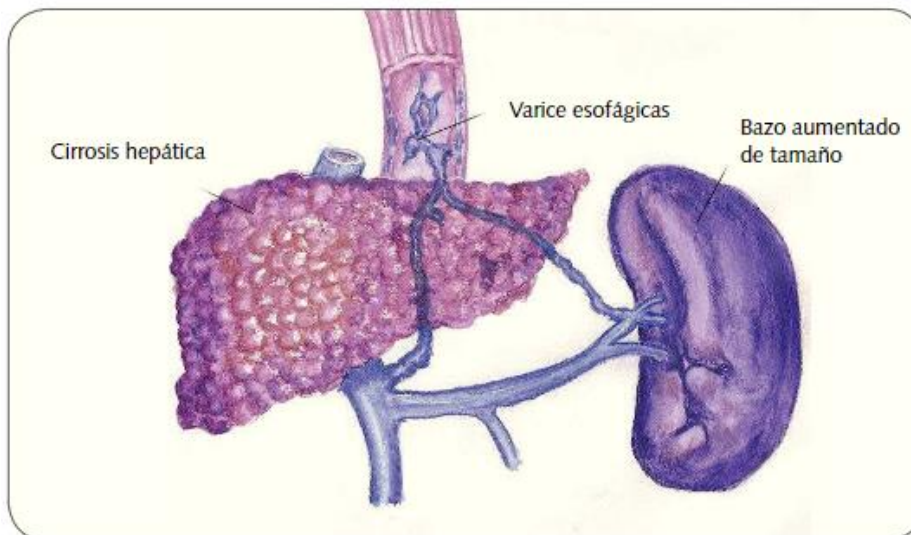


fig4 (3)

## TABLAS

Tabla2

### PRESUPUESTO

Recursos	Cantidad	Valor unitario	Valor total	Financiación
Humanos: investigadores:	5			
Físicos: Base de Datos de pacientes de la clínica Cartagena Del Mar	1	\$15.000	\$15.000	
Institucional: Clínica Cartagena del Mar  Universidad del Sinú Elías BECHARA ZAINUM	2	0	0	

11. RECOLECCIÓN DE DATOS EN LA CLÍNICA CARTAGENA DEL MAR	11. CRONOGRAMA – Tabla 3												
	JULIO 2019	AGOSTO 2019				SEPTIEMBRE				OCTUBRE 2019			
ACTIVIDADES/SEMANA	3ª SEMANA	4ª SEMANA	1ª SEMANA	2ª SEMANA	3ª SEMANA	4ª SEMANA	1ª SEMANA	2ª SEMANA	3ª SEMANA		1ª SEMANA	2ª SEMANA	3ª SEMANA
10. OBTENIR IDEAS													
1ª ENTREGA													
11. ESTADO GENERAL DEL PROYECTO													
2ª PALABRAS Y ELECCIÓN DEL TÍTULO													
3ª CONSTRUCCIÓN DE LA HIPÓTESIS													
4ª SOLICITUD DEL PERMISO PARA LA CLÍNICA													

	CARTAGENA DEL MAR													
5°	OBJETIVOS GENERALES													
6°	OBJETIVOS ESPECÍFICOS													
7°	JUSTIFICACIÓN													
8°	MARCO TEÓRICO													