

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA



PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGÍA

Biomarcadores de riesgo clínico, bioquímico y farmacológico de
encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis hepática del Hospital
Nacional de Alta Complejidad Virgen de la Puerta - Trujillo

Área de Investigación:

Medicina Humana

Autor:

M.C. RAÚL MARTÍN NIEVES RIVERA

Asesora:

Reyes Aroca, Sandra

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5432-3858>

TRUJILLO – PERÚ

2022

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

I. DATOS GENERALES:

1. TÍTULO DEL PROYECTO:

Biomarcadores de riesgo clínico, bioquímico y farmacológico de encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis hepática del Hospital Nacional de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta-Trujillo”.

2. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

TIPO DE INVESTIGACIÓN: Aplicada.

REGIMEN DE INVESTIGACIÓN: Libre.

3. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADÉMICO:

Escuela de Postgrado de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego.

Facultad de Ciencias Médicas. Unidad de Segunda Especialización.

4. EQUIPO INVESTIGADOR:

AUTOR:

Dr. Nieves Rivera Raúl Martín

Residente de 3er año de la Especialidad de Gastroenterología de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego.

ASESOR (a):

Dra. Reyes Aroca Sandra.

Docente de la Especialidad de Gastroenterología de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego.

5. INSTITUCIÓN A LA QUE PERTENECE EL PROYECTO

5.1 Localidad:

- Distrito de La Esperanza, Provincia de Trujillo, Departamento de La Libertad

5.2. Institución:

- Hospital Nacional de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta”

6. FECHA PROBABLE DE INICIO Y TERMINACION:

- Fecha de inicio: 01 Julio 2017.
- Fecha de culminación: 30 junio 2022.

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

RESUMEN:

Este estudio evaluará los parámetros clínicos, bioquímicos y farmacológicos de rápido acceso en la práctica clínica diaria que predicen el riesgo de desarrollar encefalopatía hepática (EH) en el escenario de pacientes con diagnóstico establecido de cirrosis hepática, teniendo en consideración los siguientes aspectos: la encefalopatía hepática es una complicación frecuente y desgastante de la cirrosis hepática, deteriora en gran medida la calidad de vida tanto del paciente como de sus cuidadores, ensombrece el pronóstico de los que la padecen y constituye una evidente carga para el sistema de salud.

Se evaluarán parámetros clínicos como la edad, etiología de la cirrosis, estados comórbidos valorados por el índice de Elixhauser, episodios previos de encefalopatía hepática, antecedente de hospitalización en los últimos 3 meses, complicaciones propias de la cirrosis como hemorragia digestiva alta, ascitis, carcinoma hepatocelular, sarcopenia; parámetros laboratoriales como los niveles de sodio, creatinina, bilirrubinas, plaquetas, transaminasas, albumina, tiempo de protrombina, o variables compuestas como el Modelo para Enfermedad Hepática Terminal (MELD), así como, parámetros farmacológicos que incluyen

medicamentos para el tratamiento de afecciones relacionadas con la cirrosis (diuréticos/ascitis, beta bloqueadores/varices), medicamentos con asociaciones positivas o negativas con complicaciones de la cirrosis (estatinas, metformina, inhibidores de bomba de protones) y medicamentos relacionados con alto riesgo de eventos adversos en pacientes con cirrosis (opioides, benzodiazepinas, antidepresivos y antipsicóticos).

Se realizará un estudio de cohorte retrospectiva, en 128 pacientes con diagnóstico confirmado de cirrosis hepática que ingresen a los servicios de emergencia, consultorio externo y hospitalización en el periodo que abarca desde julio del 2017 a junio del 2021 y con seguimiento hasta junio del 2022. El desenlace primario será el desarrollo de encefalopatía hepática manifiesta y los biomarcadores de riesgo se elaborarán con la información inicial y longitudinal (los datos se actualizarán con periodicidad semestral). Se utilizará el modelo de riesgos proporcionales de Cox para el análisis multivariado, las variables candidato serán identificadas por el análisis bivariado con asociación significativa, ($P < 0.1$), utilizando el Hazard ratio (HR) como medida de asociación. Para la definición y estandarización de los biomarcadores de riesgo de encefalopatía hepática se tendrá en consideración al reporte BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools). Así mismo, los resultados se reportarán siguiendo como ejemplo el modelo TRIPOD (Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prognosis or Diagnosis).

1. PLANTEAMIENTO DEL PROYECTO:

Se sabe que el menoscabo cognitivo asociado a la cirrosis conlleva al uso de más recursos sanitarios que cualquier otra complicación de la misma, sumado a esto, la compleja patogénesis y la falta de normas ampliamente aceptadas y definiciones estructuradas para el diagnóstico y tratamiento de la encefalopatía hepática crean un escenario desfavorable que contrasta claramente con el nivel de estandarización en las restantes complicaciones de la cirrosis, esto impide la puesta en marcha de medidas preventivas, así como el diagnóstico y tratamiento oportunos. En este sentido se han publicado durante los últimos años guías de práctica clínica de la Sociedad Americana para el Estudio de Enfermedades

Hepáticas (AASLD) y de la Sociedad Europea para el Estudio del Hígado (EASL) que, desarrolladas en conjunto, ofrecen terminología y recomendaciones para el manejo de estos pacientes ⁽¹⁾. Sin embargo, a nivel nacional y regional no se cuentan con estudios que evalúen las características epidemiológicas, clínicas ni pronósticas, mucho menos estudios que brinden herramientas que estratifiquen a pacientes cirróticos según el nivel de riesgo de presentar esta complicación. Así, vemos en nuestro hospital un elevado número de pacientes cirróticos que debutan o recaen con alta frecuencia en episodios de encefalopatía hepática, condicionan estancias hospitalarias de variable duración que pueden durar horas a semanas según la severidad del episodio, predisponen a infecciones por gérmenes con resistencia antibiótica, menoscaban la calidad de vida y pronóstico, además de sobrecargar los servicios de emergencia de por sí ya saturados. Proponemos el presente estudio como el inicio de un subconjunto de investigaciones que evaluarán los aspectos antes mencionados con el objetivo de mitigar tan discapacitante complicación.

Para ello nos planteamos la siguiente pregunta:

¿Cuáles son los biomarcadores de riesgo clínico, bioquímico y farmacológico de encefalopatía en pacientes con cirrosis hepática?

2. ANTECEDENTES

En la práctica clínica diaria observamos con frecuencia como repetitivamente pacientes con cirrosis hepática de diversa etiología ingresan a las unidades de emergencia con diferentes grados de encefalopatía, poniendo en manifiesto el alto riesgo de readmisión hospitalaria que presentan los pacientes con esta complicación. Queda así demostrado en la cohorte retrospectiva de Martel-Lafferriere ⁽²⁾ quien estudió 316 pacientes cirróticos seguidos durante 23 meses, evaluó las tasas de readmisión hospitalaria en pacientes cirróticos, encontró que el 38,4% de los pacientes con encefalopatía fueron readmitidos en un plazo de 30 días y un 13,6% reingresó al hospital dentro de los 31 a 90 días de su última hospitalización, también encontró que la encefalopatía hepática fue el motivo de hospitalización en el 62.7% de los pacientes de su cohorte. A su vez la Agencia para la Investigación y Calidad de la Atención Médica de los Estados Unidos de

Norteamérica (AHRQ por sus siglas en inglés)⁽³⁾, analizó la base de datos del Proyecto de Costo y Utilización de la Atención Médica (HCUP por sus siglas en inglés), halló un incremento en el número de ingresos hospitalarios por encefalopatía hepática entre el 2004 y el 2014 de 95 232 a 156 205, adicionalmente observó que, en el año 2014 el costo total por la atención de los 55 485 pacientes con diagnóstico de encefalopatía hepática ascendió a los 620 millones de dólares americanos. Stepanova ⁽⁴⁾ analizó la base de datos denominada Muestra Nacional de Pacientes Hospitalizados de los Estados Unidos de Norteamérica (NIS por sus siglas en inglés) del periodo 2005 al 2009, evidenció un incremento de los costos por caso de encefalopatía hepática de 46 663 a 63 108 dólares americanos ($P<0.0001$). Asimismo, halló en su análisis multivariado, predictores independientes de mortalidad intrahospitalaria que incluyen, el número de diagnósticos por ingreso (odds ratio [OR]= 1.022; intervalo de confianza [IC] 95%, 1.016-1.029), el número de procedimientos por ingreso (OR=1.192 por procedimiento; IC95%, 1.177-1.208) y la severidad de la enfermedad hepática (OR=3.16; IC95%, 2.84-3.50). Chirapongsathorn ⁽⁵⁾ estudió retrospectivamente a 2 048 pacientes cirróticos inscritos en un sistema de atención médica en Minnesota, encontró que la encefalopatía hepática fue la razón más común de readmisión a los 30 días del alta en sus centros comunitarios (29.5%), seguido por las infecciones (22%). Así mismo evidenció que los costos anuales después de la hospitalización inicial fueron sustancialmente más altos en aquellos que reingresaban antes de los 30 días (73 252 dólares americanos por paciente) que entre aquellos que reingresaban después de los 30 días (63 053 dólares americanos por paciente). Tapper ⁽⁶⁾ en un estudio poblacional en 6 localidades de Estados Unidos de Norteamérica se evaluó de forma retrospectiva las tasas de readmisión a los 30 y 90 días en pacientes cirróticos, encontró que las tasas de readmisión a los 30 y 90 días fueron 12.9% y 21.2% respectivamente, además halló que la encefalopatía hepática fue la complicación más fuertemente asociada a las tasas de readmisión a los 30 días (OR, 1.77; IC95%, 1.67-1.88) y 90 días (OR, 1.77; IC95%, 1.68-1.86). Queda así demostrado que la encefalopatía es una entidad con alta implicancia en la carga al sistema de salud en cuanto a número de

ingresos hospitalarios, costos por admisión, duración de estancia hospitalaria, y readmisión hospitalaria.

Adicionalmente, la HE contribuye a la mortalidad en pacientes cirróticos. Así Bustamante ⁽⁷⁾ en su estudio de 111 pacientes cirróticos, analizados retrospectivamente, halló que las tasas de supervivencia al primer y tercer año para los pacientes que desarrollaron encefalopatía hepática severa grados 3 y 4 (definidos por los criterios de West Haven) fueron del 42% y del 23%, respectivamente. A su vez, en su análisis multivariado encontró que el sexo masculino (Hazard Ratio [HR], 0.416; IC95%, 0.231-0.673), niveles elevados de bilirrubina (HR, 1.156; IC95%, 1.088-1.228), fosfatasa alcalina (HR, 1.002; IC95%, 1.001-1.003), nitrógeno ureico (HR, 1.022; IC95%, 1.010-1.034) y potasio (HR, 1.316; IC95%, 1.000-1.748) así como, el descenso de albumina (HR, 0.928; IC95%, 0.878-0.981) y actividad de protombina (HR, 0.981; IC95%, 0.956-0.982) se comportaron como variables significativamente asociadas a peor pronóstico. Asimismo, Wong ⁽⁸⁾ evaluó el impacto de la encefalopatía hepática en la mortalidad de pacientes cirróticos en lista de espera para trasplante hepático y encontró que aquellos con grados 3 y 4 de encefalopatía tenían significativamente mayor mortalidad al día 90 en lista de espera (66% mayor riesgo de muerte) que aquellos sin encefalopatía hepática (HR, 1.66; IC95%, 1.45-1.90). Gadiparthi ⁽⁹⁾ analizó el impacto de la encefalopatía hepática severa (grado 3 y 4) en el pronóstico de más de 10 000 pacientes cirróticos en lista de espera de trasplante hepático, encontró que aquellos con HE severa y un puntaje MELD (Model for End-stage Liver Disease) mayor o igual a 30 tuvieron 58% mayor mortalidad al día 90 en lista de espera para trasplante que aquellos con un MELD mayor o igual a 30 sin HE severa (HR, 1.58; IC95%, 1.53-1.62). Estos datos demuestran que la encefalopatía hepática es un importante factor independiente de mortalidad en pacientes en lista espera de trasplante hepático.

Vemos también que los efectos de la encefalopatía hepática no sólo abarcan la salud física de los pacientes, sino que se impregna en las facetas psicológicas, financieras y personales de sus vidas. Por ejemplo, se ha demostrado que la presencia de encefalopatía hepática reduce drásticamente las tasas de empleo

(87,5% frente al 19%, $P=0.0001$), además de condicionar a un peor estado financiero (85% frente al 61%, $P=0.019$) y ejerce mayor carga al cuidador, marcador medido por la escala de Carga Percibida por el Cuidador [PCB, por sus siglas en inglés (75% frente al 65%, $P=0.019$)] y por la Entrevista de Carga de Zarit [ZBI, por sus siglas en inglés (16% frente al 11%, $P=0.015$)] comparado con aquellos pacientes sin encefalopatía hepática ⁽¹⁰⁾.

Como se ha mencionado, la encefalopatía tiene una implicancia negativa en muchos aspectos, a destacar: en el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes que la padecen, así como, para el sistema de salud al constituirse una entidad con altos índices de recurrencia que conllevan elevados costos hospitalarios. Por ello, investigadores han buscado características tanto clínicas como laboratoriales en pacientes cirróticos que alerten sobre el riesgo de desarrollar esta complicación. Guevara et al ⁽¹¹⁾, analizaron retrospectivamente a 70 pacientes cirróticos con ascitis refractaria seguidos por un periodo de 10 meses, en su análisis multivariado encontraron que la hiponatremia (HR, 1.35; IC95%, 1.04-1.75), creatinina sérica ≥ 1.3 mg/dl (HR, 1.48; IC95%, 1.11-1.96) y niveles de bilirrubina ≥ 1.9 mg/dl (HR, 1.87; IC95%, 1.35-2.59) tenían valor predictivo para el desarrollo de encefalopatía hepática manifiesta en pacientes con ascitis. Otro estudio que incluyó a 51 pacientes evaluados prospectivamente durante 12 meses, encontró que la hiponatremia [sodio sérico < 130 meq/l (HR, 8.36; IC95%, 3.52-19.82)], el episodio previo de encefalopatía hepática manifiesta (HR, 2.23; IC95%, 1.09-4.56), cifras de creatinina sérica ≥ 1.2 mg/dl (HR, 2.36; IC95%, 1.11-5.00) y niveles de bilirrubina ≥ 2.1 (HR, 2.74; IC95%, 1.16-6.47), se comportaron como factores predictivos independientes de encefalopatía hepática manifiesta. Adicionalmente encontró que la hiponatremia se asoció significativamente con una baja concentración de osmolitos intracelulares medidos por espectroscopia por resonancia magnética, a mencionar, el mio-inositol ($p=0.035$), creatina ($p=0.049$) y colina ($p=0.012$) y observaron que los pacientes con valores bajos de mio-inositol (≤ 1.49 mM) tenían una probabilidad significativamente alta de desarrollar encefalopatía hepática en comparación a aquellos con valores más altos (83% vs 31%; $p=0.01$) ⁽¹²⁾.

Soros et al ⁽¹³⁾, en su estudio retrospectivo que incluyó a 223 pacientes con cirrosis hepática de origen no alcohólico, encontró que los pacientes con encefalopatía hepática grado 1-3 tenían significativamente menores concentraciones de albumina, transferrina, baja actividad de colinesterasa y menor índice de protrombina ($p < 0.001$, para todas) que aquellos sin encefalopatía. Además, halló que ni el catabolismo tisular ni la malnutrición se asociaron con la encefalopatía hepática ($p > 0.04$). En su análisis mediante regresión lineal múltiple encontró que los niveles de colinesterasa ($F=17.0$; $P < 0.001$), transferrina ($F=11.0$; $P < 0.001$) y niveles de amonio ($F=4.2$; $P < 0.043$) explican mejor la presencia de encefalopatía. En contraste Kalaitzakis et al ⁽¹⁴⁾, en un estudio prospectivo de 128 pacientes, observaron mayor incidencia de encefalopatía hepática en los sujetos con malnutrición que en aquellos sin malnutrición (46% vs 27%, $P = 0.031$), sin observar diferencias en la edad, etiología o grado de reserva hepática ($P > 0.1$). En su análisis multivariado encontraron que el tiempo necesario para realizar la prueba de conexión numérica tipo A, estuvo independientemente asociado a la edad, Child-Pugh score, diabetes y malnutrición ($P < 0.05$ para todas). Adicionalmente observaron que los niveles de amonio plasmático estuvieron relacionados a resistencia a la insulina ($r=0.42$, $P < 0.01$), y a la masa muscular ($r=0.28$, $P < 0.003$). Demostró así, que la diabetes y malnutrición tienen una asociación positiva con la aparición de encefalopatía hepática. Este mismo autor ⁽¹⁵⁾, en otro estudio seccional transversal, con una población de 156 pacientes clasificados según la etiología de la cirrosis en cirrosis biliar (colangitis esclerosante primaria, colangitis biliar primaria) y cirrosis hepatocelular (hepatitis viral y alcohólica), concluyó que la etiología de la cirrosis no está relacionada con la presencia de encefalopatía hepática ni con la calidad del vida ($p > 0.05$), mientras que el deterioro cognitivo medido por el tiempo necesario para realizar el test de conexión numérica A/B se asocia principalmente con la edad (coeficiente beta, 2.84; $p < 0.01$), el puntaje de Child Pugh (coeficiente beta, 6.37; $p < 0.01$) y la presencia de diabetes mellitus (coeficiente beta, 16.9; $p < 0.05$). Hallazgos que están en concordancia con los resultados del estudio transversal de Sigal et al ⁽¹⁶⁾, que analizaron a 65 pacientes cirróticos por virus de hepatitis C (HVC) en quienes se determinó la

relación entre severidad de la enfermedad hepática, presencia de diabetes mellitus y encefalopatía hepática. Encontró que la encefalopatía hepática estuvo presente en el 95% de los pacientes diabéticos y en el 78% de los pacientes sin diabetes ($p = 0.087$). Así mismo la severidad de la encefalopatía fue mayor en diabéticos (35% leve, 60% severa) que en no diabéticos (58% leve, 20% severa) ($p = 0.007$).

Finalmente, Jepsen et al ⁽¹⁷⁾, utilizaron la información recolectada de 3 ensayos clínicos de Satavaptan en pacientes cirróticos con ascitis y compararon las tasas de encefalopatía hepática entre los pacientes cirróticos con y sin epilepsia. En el análisis de regresión de Cox se evidenció que la epilepsia está asociada con un incremento del riesgo de encefalopatía hepática grados 1-4 (AHR, 2.12; IC95%, 0.99-4.55).

Por lo anteriormente mencionado, destaca la necesidad de elaborar estrategias diseñadas al reconocimiento oportuno de aquellos biomarcadores individuales o combinados que predicen el riesgo de desarrollar esta complicación en pacientes cirróticos, impactando así, positivamente en términos de mortalidad, calidad de vida y carga de la enfermedad al sistema nacional de salud.

3. IDENTIFICACIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

En la práctica clínica se conoce que la incidencia de Cirrosis hepática y sus complicaciones están en ascenso, siendo la encefalopatía hepática una de las más incapacitantes pudiendo llevar al paciente al coma y muerte. Esta situación no sólo constituye un problema severo para el paciente y sus cuidadores, debido al impacto negativo implícito en su pronóstico y calidad de vida, sino también que, debido al elevado número de ingresos, altas tasas de readmisión y estancias hospitalarias prolongadas, genera un costo elevado para el sector salud.

Se sabe que la encefalopatía hepática es considerada una complicación frecuente en pacientes con cirrosis hepática que exige medidas preventivas y oportunas. A pesar del trabajo conjunto de la AASLD y EASL por tratar de estandarizar la terminología y tratamiento, no se dispone de información

suficiente acerca de sus componentes epidemiológico, clínico ni pronóstico a nivel regional ni nacional y tampoco de aquellos factores que pudieran predecir su aparición. Asimismo, la información para estratificar a los pacientes con cirrosis según el riesgo de desarrollar encefalopatía es limitada y no existen guías que informen del impacto de los medicamentos más utilizados en pacientes con enfermedad hepática crónica que pudieran tener influencia en la aparición de encefalopatía hepática; esta situación limita la posibilidad de una intervención preventiva, oportuna y adecuada a nuestra realidad para tratar de eliminar o controlar los principales factores que desencadenan esta complicación. Este estudio permitirá al personal médico identificar y estratificar a aquellos pacientes cirróticos según riesgo de desarrollar encefalopatía en base a datos clínicos y laboratoriales de fácil acceso en la práctica clínica diaria, así como, a partir de la exposición a medicamentos usados con mucha frecuencia en pacientes con cirrosis. A su vez, los pacientes recibirán pautas y recomendaciones oportunas para la prevención o tratamiento de esta complicación, con mejoras en su calidad de vida y la de sus familiares, así como en el ámbito laboral y financiero.

4. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA CIENTIFICO

¿Cuáles son los Biomarcadores de riesgo clínico, bioquímico y farmacológico de Encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis hepática en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta-Trujillo? Julio 2017 – junio 2022.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

Determinar los biomarcadores de riesgo clínico, bioquímico y farmacológico de Encefalopatía Hepática en paciente con diagnóstico de cirrosis hepática en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta-Trujillo. julio 2017 – junio 2022.

5.2 Objetivos Específicos

1. Determinar si la edad, etiología de la cirrosis, presencia de estados comórbidos (hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipotiroidismo, etc.), episodios previos de encefalopatía hepática, antecedente de hospitalización en los últimos 3 meses, hemorragia digestiva, ascitis, carcinoma hepatocelular y sarcopenia son biomarcadores de riesgo clínico de Encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis hepática.
2. Determinar si los niveles de sodio, creatinina, bilirrubinas, plaquetas, transaminasas, albumina, tiempo de protrombina, e índice MELD son biomarcadores de riesgo bioquímico de encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis hepática.
3. Determinar si el uso de diuréticos, beta bloqueadores, estatinas, metformina, inhibidores de bomba de protones, opioides, benzodiazepinas, antidepresivos, antipsicóticos, son biomarcadores de riesgo farmacológico de encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis hepática.

6. MARCO TEÓRICO

La cirrosis hepática en términos clínicos y morfológicos representa la etapa final de las enfermedades hepáticas crónicas progresivas. Es una alteración histopatológica que tiene como características esenciales tanto a la necrosis, la regeneración y a la fibrosis difusa del hígado que generan en su conjunto la conversión del parénquima hepático normal en nódulos de regeneración estructuralmente anormales, produciendo una distorsión de la estructura lobular hepática y además una alteración de la vascularización y de la microcirculación ⁽¹⁸⁾.

El término cirrosis fue acuñado por Laennec, deriva de la palabra en latín *scirro* que significa “amarillo grisáceo” y “duro” debido a la coloración y consistencia del

hígado en esta enfermedad. En 1977, por consenso de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se consideraron los siguientes criterios para definir cirrosis: a) afectación difusa; b) presencia de necrosis; c) existencia de regeneración nodular y fibrosis difusa, y d) que esto genere distorsión de la arquitectura lobular y alteración vascular. Estos dos últimos puntos son importantes porque constituyen la piedra angular del diagnóstico anatomopatológico en las biopsias hepáticas, porque ayudan a comprender en la fisiopatología de esta enfermedad y son susceptibles dianas del tratamiento médico ⁽¹⁹⁾.

Aunque la patogénesis de la cirrosis difiere según el agente etiológico, en última instancia la noxa origina alteración estructural hepática, consistente fundamentalmente en la formación de puentes de fibrosis y nódulos de regeneración ^(19, 20). Tenemos así que la hipertensión portal derivada del aumento de la resistencia vascular intrahepática, combinada con un aumento del flujo sanguíneo portal es la característica común de las complicaciones de la cirrosis, jugando un rol primordial en la progresión de la enfermedad, haciendo que los pacientes pasen del estadio compensado con una media de supervivencia media de 12 años, al de cirrosis descompensada caracterizada por aparición de ascitis y hemorragia por várices esófago gástricas, con una media de supervivencia de 2-4 años ^(20, 21). Adicionalmente la disfunción hepatocitaria intrínseca origina ictericia; se genera un nuevo equilibrio entre los sistemas pro y anticoagulante y se añade una alteración de la función de síntesis hepática expresada por hipoalbuminemia ⁽²²⁾. A su vez, la hipertensión portal progresiva contribuye a la aparición de encefalopatía hepática ya sea por un agravamiento de la misma función hepática o debido a la existencia de derivaciones portosistémicas ⁽²³⁾. Cabe resaltar que durante las últimas dos décadas ha tomado relevante importancia la teoría de la inflamación sistémica como factor fisiopatológico de las descompensaciones agudas, entre ellas la encefalopatía, las que serían provocadas por un estado inflamatorio sistémico progresivo originado en el intestino por la traslocación de bacterias o sus productos y mostrando estar independientemente asociada con la mortalidad a corto plazo, remodelando así

el concepto previamente establecido en el que la cirrosis y sus complicaciones eran netamente un trastorno hemodinámico. ^(24, 25)

El parámetro utilizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) conocido como Años de Vida Ajustados a Discapacidad (DALYs, por sus siglas en inglés) mide la carga de la enfermedad según su impacto en la mortalidad y morbilidad, considera la suma de años de vida perdidos por muerte precoz y de los años de vida vividos con discapacidad ⁽²⁶⁾. Según el informe de Carga Global de Enfermedades (GBD) de la OMS publicado en el año 2019 ⁽²⁷⁾, la cirrosis hepática fue responsable de 560.4 DALYs ajustados por edad por 100 000 habitantes. Como comparación, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica generó 926.1 DALYs, las enfermedades de la piel y tejido celular subcutáneo 559.4, el cáncer hepático 151.1 y las enfermedades inflamatorias intestinales 20.2. Si bien del total de DALYs atribuidos a cirrosis, se evidenció una reducción del 26.8% comparado al año 1990, pasando del puesto 15 al 16 como causa global de DALYs, la cirrosis hepática representa una problemática con un impacto profundo en los sistemas de salud pública, ocasionado básicamente por dos motivos principales. El primero de ellos relacionado al uso repetitivo de recursos hospitalarios debido a ingresos por cuadros de descompensación, prueba de esto sería la elevada tasa de reingreso precoz hospitalario que oscila entre el 20-52%. El segundo de ellos debido a su elevada morbimortalidad ^(25, 26, 28).

Sabemos que la carga a los sistemas de salud por cirrosis hepática no está uniformemente distribuida. En el 2019 los países con más altas tasas de DALYs ajustados por edad fueron Egipto (2 410 por 100 000 habitantes), Camboya (1 983 por 100 000 habitantes), Turkmenistán (1 872 por 100 000 habitantes) y Mongolia (1 866 por 100 000 habitantes). La proporción de DALYs atribuidos a cirrosis refleja mejor la carga de cirrosis relativa a otros problemas de salud. Los tres países con menor proporción fueron Nueva Zelanda (0.6%), Islandia (0.6%) y Mozambique (0.5%) ⁽²⁶⁾. A nivel regional, en países como Chile y México, la cirrosis hepática ocupa, entre el 5° y 6° lugar como causa de muerte general. ⁽²⁸⁾

En el Perú, dentro de las principales causas de mortalidad se encuentran las enfermedades hepáticas ⁽²⁹⁾. La cirrosis y otras enfermedades del hígado pasaron de la posición 10 en el ranking de 1986, a la posición 5 en el 2015 ⁽³⁰⁾. Además, durante los años 2010 al 2015, la cirrosis hepática tuvo una tasa de mortalidad estandarizada media de 9,1 por 100,000 habitantes, ocupa el 1^{er} lugar en orden de magnitud entre las defunciones por enfermedades digestivas y hepatobiliares no tumorales y es la 2^o causa de muerte entre las defunciones registradas en el grupo etario de 30-59 años ^(29, 30, 31), registrándose las mayores tasas de mortalidad por fibrosis y cirrosis hepática en Piura (16.3), Lambayeque (14.6) y La Libertad (14.4) ⁽²⁹⁾. Asimismo, los pacientes cirróticos presentan elevadas tasas de readmisión, que pueden llegar a ser del 42,8% como la registrada en un Hospital General de Lima, siendo los principales motivos de readmisión hospitalaria la hemorragia digestiva alta (39.4%), la infección (21.2%) y la encefalopatía hepática (15.2%) ^(29, 32).

El informe del GBD del año 2019 desglosa la carga sanitaria de la cirrosis según el agente etiológico con variaciones según su ubicación geográfica. Tenemos así que del total de 560.4 DALYs ajustados por edad por 100 000 habitantes atribuidos a cirrosis se estima que 129.9 (23%) son debidos a hepatitis B, 146.3 (26%) son debidos a hepatitis C, 133.3 (24%) son atribuidos a la ingesta de alcohol, 43.7, (8%) a enfermedad por hígado graso no alcohólica (NAFLD), 107.3 (19%) debido a otras causas. El descenso más notorio desde el año 2010 al 2019 fue de 23% para hepatitis B y del 1% para NAFLD. Esta tendencia indica que con respecto a la cirrosis la contribución de la NAFLD está aumentando ⁽²⁸⁾.

La encefalopatía hepática (EH) constituye un cuadro clínico con alteraciones neuropsicológicas e implicancias en las esferas cognitiva, emocional, de la personalidad, destreza motora, de la memoria y de la conciencia. Se manifiesta de manera episódica o persistente y puede ser reversible, en algunas de sus manifestaciones ⁽³³⁾.

Conceptualmente, la encefalopatía hepática es definida, como lo mencionan las guías AASLD y EASL, como una disfunción cerebral causada por insuficiencia hepática y/o derivación portosistémica que, se manifiesta con un amplio espectro

de anomalías neurológicas o psiquiátricas abarcando desde alteraciones subclínicas al coma ⁽¹⁾. Este deterioro neurológico y declive cognitivo provocado por la disfunción hepática son consecuencia de factores derivados del torrente sanguíneo que influyen en la permeabilidad o alteran la integridad de la barrera hematoencefálica. En la cirrosis compuestos que normalmente no cruzan la barrera hematoencefálica ingresan al cerebro y otras moléculas, como el amonio, que naturalmente cruzan la barrera hematoencefálica, ingresan al flujo sanguíneo cerebral, activan las vías fisiopatológicas y causan efectos deletéreos ⁽³⁴⁾.

Los aspectos más importantes que considerar en la patogenia de la encefalopatía son las toxinas, los cambios astrocitarios y las alteraciones en los sistemas de neurotransmisión. Aunque la fisiopatología de la encefalopatía hepática no está completamente entendida, se postula que el paso de sustancias nitrogenadas desde el tubo digestivo es la principal vía patogénica, de ellas, el amonio es la principal toxina y se ha establecido que los niveles neurotóxicos de amonio son la característica en estos pacientes ⁽³⁵⁾. El amonio se produce principalmente en el intestino, como producto final de la digestión proteica, deaminación de aminoácidos específicamente la glutamina por la glutaminasa en los enterocitos del intestino delgado y colon, así como por la actividad ureasa de la flora saprófita intestinal. El amonio como gas (NH_3) puede difundir libremente a través de las membranas celulares y como ión (NH_4) puede ser transportado entre las membranas celulares por canales y transportadores de potasio, debido a sus propiedades químicas similares a las de este ión (similar radio iónico y coeficiente de difusión). Con su constante de difusión siendo 9.15 (a 37°C y pH 7.4) más del 98% del amonio está presente como ion, por lo que en adelante al hablar del amonio no referiremos a su variante iónica. En condiciones normales el amonio es eficientemente removido del hígado por dos vías metabólicas: la primera, el ciclo de la urea, proceso llevado a cabo exclusivamente en el hígado, transforma dos moléculas de amonio y una de dióxido de carbono en urea, que posteriormente es excretada por el riñón; y la vía glutamina sintetasa, enzima que cataliza la formación de glutamina a partir

de amonio y glutamato, proceso realizado en órganos como cerebro, músculo esquelético y riñón ^(36, 37).

En la cirrosis esta eficiencia en la detoxificación se ve reducida ya sea por disfunción hepatocelular o por la presencia de shunting portosistémicos. En esta situación, que puede llegar a elevar los niveles de amonio entre dos y cinco veces, cobran importancia otros órganos involucrados en el metabolismo del amonio, afirmando así el concepto del metabolismo "inter-órgano" del amonio. Uno de ellos es el músculo esquelético, que como sabemos constituye el 40% de la masa corporal total ⁽³⁷⁾, contribuye a la depuración del amonio convirtiéndolo en glutamina a través de la vía glutamina sintetasa, proceso que es regulado al alza en el contexto de hipertensión portal. Teniendo en cuenta que esta vía requiere de la disponibilidad de glutamato que en última instancia proviene de la ingesta de aminoácidos de cadena ramificada, los pacientes cirróticos con malnutrición e insuficiente ingesta de aminoácidos de cadena ramificada tienen una reducida capacidad de síntesis de glutamina en el músculo esquelético ^(36, 37). Por otro lado, el riñón desecha el amonio a través de la formación de glutamina por las enzimas tubulares renales, pero, así como desecha, también aporta amonio en situaciones específicas. El riñón en su función de mantener el balance ácido base y la eukalemia genera amonio, tomando para ello aproximadamente la mitad de la glutamina presente en el torrente sanguíneo como sustrato de enzimas tubulares. En el contexto de acidosis metabólica e hipocalemia la producción de glutaminasa renal esta incrementada, y la glutamina es utilizada para facilitar la eliminación de iones hidrógeno del flujo urinario y recuperar iones potasio de este, en consecuencia, por cada molécula de glutamina utilizada para cada proceso se generan dos iones amonio ⁽³⁶⁾. Esto queda demostrado en un estudio que simuló una hemorragia gastrointestinal tras la infusión intragástrica de una solución de aminoácidos que asemeja a la molécula de hemoglobina en pacientes cirróticos sometidos a Shunt Portosistémico Intrahepático Transyugular (TIPS), demostrando un incremento en la producción renal de amonio de hasta 6 veces y un significativo aumento de la remoción de amonio en el músculo esquelético ⁽³⁸⁾. Si bien hasta un 80% de pacientes con cirrosis presenta algún grado de

hiperamoniemia ^(37, 39), es importante señalar que no existe una perfecta correlación entre el nivel de hiperamoniemia y la severidad de la encefalopatía en enfermedad hepática crónica ⁽⁴⁰⁾. Adicionalmente entre el 10% y 20% de pacientes cirróticos con encefalopatía presentan niveles normales de amonio, lo que sugiere que no es el único agente responsable y que otros factores además del amonio están involucrados ^(41, 42). En este contexto las infecciones, el stress oxidativo y la inflamación sistémica pueden exacerbar los efectos neuropsicológicos de la hiperamoniemia ^(43, 44, 45, 46).

El astrocito es el elemento celular más común en el cerebro, constituyen un tercio del volumen cortical y superan en número a las neuronas con una relación 1.5:1. Adicionalmente son la fuente predominante pero no exclusiva de glutamina sintetasa en el compartimiento cerebral que transforma el amonio y glutamato a glutamina en el cerebro, convirtiéndolo en un centro de detoxificación de amonio y por ende es la célula del sistema nervioso central más afectada en los estados de hiperamoniemia. Los astrocitos están unidos entre sí por gap junctions, forman un sincitio y contribuyen a la homeostasis tisular, señalización intracelular, amortiguación de iones potasio, cloro, hidrogeno, calcio y a la osmorregulación. También intervienen en la captación y liberación de neuromoduladores y neurotransmisores, regulación de la transmisión sináptica y excitabilidad neuronal, barrido de radicales libres, desarrollo y mantenimiento de la barrera hematoencefálica ^(47, 48). La glutamina juega un papel importante en la neurotoxicidad del amonio; especificar que la enzima glutamina sintetasa presente en el astrocito cataliza la amidación (consumiendo un ion amonio) del glutamato para producir glutamina en el citosol, la que es liberada del astrocito y utilizada por las terminaciones nerviosas para producir nuevamente glutamato. Este ciclo glutamato-glutamina sirve para detoxificar el amonio y remover el glutamato del espacio extracelular evitando así la excitotoxicidad ^(36, 48, 49). Sin embargo, en estados de hiperamoniemia esta glutamina citoplasmática, a su vez, es hidrolizada por la glutaminasa activada por fosfato a nivel mitocondrial del astrocito, llevando a la producción de amonio y especies reactivas de oxígeno, que a su vez generan disfunción mitocondrial y desencadenan la cascada

inflamatoria. Además, la glutamina es osmóticamente activa y su acumulación en el citosol altera el balance de agua, produciendo tumefacción astrocitaria y por ende edema cerebral. A consecuencia de esto, se observan cambios transcripcionales reactivos, que dan lugar a modificaciones estructurales conocidas como astrocitosis tipo II de Alzheimer y disfunción celular ^(36, 50, 51, 52). Se considera que la encefalopatía hepática es consecuencia también de una alteración de la neurotransmisión ^(52, 53). Uno de los principales sistemas de neurotransmisión afectados es la neurotransmisión glutamatérgica, en la que si bien existe un nivel de glutamato cerebral total disminuido consecuencia de su transformación en glutamina como proceso de detoxificación del amonio; más importante aún es el aumento de glutamato extracelular a nivel de la hendidura sináptica, probablemente explicado por una alteración en la captación por las terminaciones nerviosas o las células gliales adyacentes, disminución de sus transportadores, o a su liberación por despolarización neuronal inducida por el amonio ^(42, 47, 53). Adicionalmente se observa una regulación a la baja de sus receptores, contribuyendo así a la injuria neuronal por excitotoxicidad inducida por el glutamato ⁽⁴⁷⁾. La neurotransmisión GABAérgica se ve afectada ya sea por un aumento de benzodiazepinas “naturales” o por acción de los neuro esteroides que actúan sinérgicamente para aumentar la transmisión inhibitoria mediada por GABA ^(47, 54). Es importante señalar que los benzodiazepinas naturales junto a una molécula denominada inhibidor de la unión a diazepam se unen al receptor periférico de benzodiazepinas ubicado en la membrana mitocondrial externa en las células gliales que activa la translocación de colesterol dentro de la mitocondria para la formación de pregnenolona de la cual se generan todos los neuro esteroides que se unen con gran afinidad a los receptores GABA_A potenciando su efecto inhibitorio ^(47, 55, 56). Se ha evidenciado también alteraciones en la transmisión dopaminérgica con pérdida de receptores de dopamina D₂ debido a la acumulación de manganeso en los núcleos de la base, específicamente el globo pálido, generando una hiperintensidad en T1 en los estudios por resonancia magnética. El manganeso a nivel astrocitario altera la fosforilación oxidativa, el transporte de glutamato, y produce una regulación a la baja de receptores D₂ ^(57, 58), cuya manifestación clínica serían los signos motores

extrapiramidales, neuropsiquiátricos y discapacidad cognitiva similar a la enfermedad de Parkinson, hallazgos que pueden estar presentes hasta en el 22% de los pacientes cirróticos evaluados para trasplante hepático ^(59, 60).

Las características que permiten la clasificación de EH se han dividido de acuerdo con cuatro rubros ⁽¹⁾:

Primero, según la enfermedad de base, la EH se clasifica en tipo A, aquella ocasionada por insuficiencia hepática aguda; en tipo B a la originada por derivación portosistémica o shunting y tipo C a la causada por cirrosis hepática. Segundo, de acuerdo a la gravedad (grado) de las manifestaciones, siendo la escala de West Haven útil en la práctica clínica, utiliza datos que pueden obtenerse de la observación clínica y de un mínimo interrogatorio del paciente, clasificándose en los siguiente grados: Grado 0: Normal o no afectado; Encefalopatía hepática mínima (EHM) en la que no se observa ningún signo clínico, cognitivo o de otra naturaleza de EH, y el diagnóstico es posible mediante pruebas psicométricas y neurofisiológicas; Grado 1: Trastorno leve de la conciencia, euforia o ansiedad, disminución de la atención, dificultad para realizar sumas simples; Grado 2: Letargia o apatía, mínima desorientación temporal y/o espacial, discretos cambios de la personalidad, comportamiento inapropiado, dificultad para realizar restas simples, aparece asterixis al solicitarle al paciente que hiperextienda la mano sobre el antebrazo ⁽²⁶⁾; Grado 3: Somnolencia/semi-estupor con respuesta a estímulos verbales, intensa desorientación, confusión; Grado 4: Coma.

En tercer lugar, de acuerdo con su evolución en el tiempo, se clasifica como episódica, recurrente o persistente.

Por último, de acuerdo con la presencia de factores precipitantes, se clasifica como precipitada o no precipitada. Según las guías de la AASLD y EASL la encefalopatía hepática debe clasificarse siguiendo estos cuatro parámetros ⁽¹⁾.

Existen situaciones clínicas ya identificadas que predisponen a pacientes con cirrosis hepática a desarrollar encefalopatía. Así, en el contexto de hemorragia digestiva se oferta una gran cantidad de glutamina procedente de la digestión a

nivel intestinal de las moléculas de hemoglobina y albumina, la sangre liberada en el lumen intestinal carece de isoleucina, por lo que la glutamina absorbida no puede ser utilizada para la producción de proteínas, persiste en la circulación y es usada por la glutaminasa cerebral y renal para la producción de amonio ⁽³⁶⁾. Las diselectrolemias alteran el metabolismo del amonio, en la hipocalcemia y la acidosis se produce un aumento de enzimas amonio génicas y transportadores de amonio en el túbulo proximal renal que incrementan la producción y captación de amonio ^(61, 62), a su vez la alcalosis asociada a hipocalcemia, cuadro que se observa muy seguido por el uso excesivo de diuréticos, aumenta la porción de amonio permeable a las membranas por lo que favorece el paso de amonio a través de la barrera hematoencefálica ^(42, 63). La endotoxemia derivada del intestino por traslocación bacteriana y las infecciones ocurren con frecuencia en pacientes con cirrosis, en ambas se elevan citoquinas inflamatorias como IL-1b, IL-6 y TNF-a que aumentan la difusión de amonio a través de la barrera hematoencefálica y contribuyen independientemente a la disfunción neuronal ^(64, 65). Por alteración del metabolismo hepático, el uso de sedantes lleva a niveles anormalmente altos de estos y existe una sensibilidad exagerada a los benzodiazepinas por hiperactividad GABAérgica, que sinérgicamente con los benzodiazepinas naturales potencian el efecto GABA. Se ha identificado que la trombocitopenia ($<150\ 000\ \text{plaq}/\text{mm}^3$) se considera un factor de riesgo para el desarrollo de encefalopatía en pacientes con cirrosis hepática. ⁽⁶⁶⁾. La hiponatremia relacionada a hipersecreción de hormona antidiurética por hipovolemia efectiva secundaria a vasodilatación esplácnica es una situación frecuente en la cirrosis, altera la capacidad renal de eliminar agua libre de solutos y conlleva a una reducción de la osmolaridad del líquido extracelular que produce un flujo neto de agua del compartimiento extracelular al intracelular, con la consecuente tumefacción astrocitaria. Se considera, por lo tanto, un segundo golpe osmótico a los astrocitos después del provocado por el amonio. La hiponatremia se ha identificado como un factor predictivo de desarrollo de EH en pacientes con cirrosis ⁽⁶⁷⁾. Un hallazgo relevante en los pacientes cirróticos es la desnutrición caracterizada por una pérdida de tejido muscular esquelético (sarcopenia) presente hasta entre el 25-80% de ellos, ha demostrado tener un

papel importante en el desarrollo de encefalopatía hepática tanto mínima como manifiesta e implicancia pronóstica equiparable al Child-Pugh y al MELD. Además, los pacientes con sarcopenia tienen un aumento de la mortalidad quirúrgica incluida la post trasplante. Así los esfuerzos dirigidos a mantener un óptimo estado nutricional e impedir el desarrollo de sarcopenia son cruciales en el paciente cirrótico y una responsabilidad compartida de todos los cuidadores involucrados en su atención ^(68, 69, 70, 71). Sabemos que la colocación de TIPS (derivación transyugular intrahepática portosistémica) juega un papel importante en el tratamiento de las complicaciones derivadas de la hipertensión portal como sangrado variceal y ascitis refractaria, sin embargo, su uso conlleva un significativo aumento del riesgo de encefalopatía post procedimiento, tal incremento se asocia con varios factores como edad avanzada, alta puntuación en el Child-Pugh score y MELD score, antecedente de encefalopatía previo a la colocación del TIPS, así como al uso de inhibidores de bomba de protones, albumina sérica baja, altos niveles de creatinina y al diámetro del shunt (>8 mm). Los factores mencionados influyen en el déficit de la función neuropsiquiátrica post colocación del TIPS por lo que resalta la importancia de escoger al paciente idóneo para este procedimiento ^(72, 73, 74).

Tapper et al ⁽⁷⁵⁾, analizaron a más de 160 000 pacientes con cirrosis hepática, con un seguimiento medio de 5.25 años y encontraron que los factores de riesgo más fuertemente asociados con encefalopatía hepática fueron la cirrosis hepática de origen alcohólico con una razón de riesgo ajustada (AHR) de 1.44 y con un intervalo de confianza al 95% (IC 95%) de 1.40-1.47, junto a la presencia de hipertensión portal (AHR, 3.42; IC 95%, 3.34-3.50). Además, encontraron que los benzodiazepinas (AHR, 1.24; IC 95%, 1.21-1.27), los opioides (AHR, 1.24; IC 95%, 1.21-1.27) y los inhibidores de bomba de protones (AHR, 1.41; IC 95%, 1.38-1.45) medicamentos que se usan cada vez más en pacientes con cirrosis, tuvieron una asociación estadísticamente significativa con la incidencia de encefalopatía. Este autor en otro estudio analizó a 1 979 pacientes con cirrosis sin encefalopatía de base y encontró en su análisis de datos multivariado que la bilirrubina elevada con una razón de riesgo (HR) de 1.07 con IC 95% de 1.05-

1.09 y el uso de beta bloqueadores (HR, 1.34; IC 95%, 1.09-1.64) constituyen factores de riesgo para encefalopatía, mientras que el uso de estatinas (HR, 0.80; IC 95%, 0.65-0.98) y niveles altos de albumina (HR, 0.54; IC 95%, 0.48-0.59) fueron protectores ⁽⁷⁶⁾.

Jepsen et al ⁽⁷⁷⁾, realizaron el seguimiento de 862 pacientes cirróticos con ascitis y compararon la frecuencia del primer episodio de encefalopatía entre diabéticos (tipo 2 en su mayoría) y no diabéticos, encontrando que la diabetes (AHR, 1.86; IC 95%, 1.20-2.87), Child Pugh clase C (AHR, 4.32; IC 95%,0.96-19.3), bilirrubina elevada (AHR, 1.06; IC95%, 1.03-1.08) y creatinina elevada (AHR,1.09; IC, 1.05-1.13), incrementan el riesgo de un primer episodio de encefalopatía entre pacientes cirróticos con ascitis.

Riggio O et al ⁽⁷⁸⁾, en su estudio de cohorte retrospectiva analizaron a 216 pacientes cirróticos, encontraron que haber tenido un episodio de encefalopatía hepática previo (AHR, 2.01; IC95%, 1.24-3.26), la presencia de encefalopatía hepática mínima, evaluada por el Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) (AHR, 2.02; IC 95%, 1.23-3.33) y niveles de albumina <3.5 gr/dl (AHR, 2.32; IC 95%, 1.37-3.93), incrementan el riesgo de desarrollar encefalopatía hepática en pacientes cirróticos. Este mismo autor realizó un estudio prospectivo, de seguimiento a lo largo de 19 meses, con una población de 78 pacientes cirróticos sometidos a cortocircuito portosistémico intrahepático transyugular con stent cubierto con politetrafluoroetileno; encontraron que las concentraciones de creatinina elevadas (HR, 1.51; IC 95%: 1.02-2.26), concentraciones bajas de sodio (HR, 0.35; IC 95%: 0.19-0.67) y niveles bajos de albúmina (HR, 0.92; IC 95%: 0.87-0.98) se comportan como factores de riesgo independientes para la ocurrencia de encefalopatía hepática ⁽⁷⁹⁾.

Ruiz-Margáin et al ⁽⁸⁰⁾, en su cohorte prospectiva de 220 pacientes cirróticos seguidos durante 48 meses, encontraron que la caquexia estimada por valores bajos del ángulo de fase, medido por bioimpedancia eléctrica (AHR, 1.81; IC 95%, 1.08-3.03), así como los valores altos de creatinina (AHR, 4.12; IC95%, 1.57-10.77), se asociaron con un incremento del riesgo de encefalopatía hepática manifiesta en paciente cirróticos.

Nardelli et al ⁽⁸¹⁾, analizaron a prospectivamente a una cohorte 310 pacientes cirróticos durante 30 meses, hallaron que la prevalencia de encefalopatía hepática mínima valorada por el Psychometric Hepatic Encephalopathy Score [(PHES) <-4] fue significativamente mayor entre usuarios de inhibidores de bomba de protones que en los no usuarios (62% vs 29%; p<0.001). Así mismo, encontraron que el episodio previo de encefalopatía (AHR, 2.45; IC95%, 1.66-3.58), la presencia de encefalopatía hepática mínima, (AHR, 1.79; IC95%, 1.21-2.65), el uso de inhibidores de bomba de protones (AHR, 1.83; IC95%, 1.22-2.74), así como niveles bajos de albumina (AHR, 0.47; IC95%, 0.33-0.69) se comportan como factores de riesgo independientes de encefalopatía hepática en pacientes cirróticos. Este mismo autor en otro estudio analizó a 82 pacientes cirróticos a los que se les sometió al PHES para identificar aquellos con encefalopatía hepática mínima antes de la colocación del TIPS. Hallaron que la edad (AHR, 1.05; IC95%, 1.02-1.08), el Child-Pugh score (AHR, 1.29; IC95%, 1.06-1.56) y la encefalopatía hepática mínima previa a la colocación del TIPS (AHR, 3.16; IC95%, 1.43-6.99) se asociaron a encefalopatía hepática manifiesta post colocación del TIPS. Un dato resaltante es que el valor predictivo de PHES en pacientes sometidos a TIPS por ascitis refractaria fue de 0.88, lo que significa que pacientes con ascitis refractaria y sin encefalopatía mínima antes del TIPS, tienen casi un 90% de posibilidad de no padecer encefalopatía manifiesta después de la colocación del TIPS ⁽⁸⁵⁾. Este autor estudió adicionalmente, de forma prospectiva a 46 pacientes cirróticos sometidos a TIPS entre enero del 2013 y febrero del 2014; a todos los pacientes se les realizó tomografía computarizada con cortes axiales a nivel de L3-L4 para la valoración del skeletal muscle index (SMI) como medida indirecta de sarcopenia. En su análisis multivariado hallaron que el MELD score (AHR, 1.16; IC95%, 1.01-1.34) y sarcopenia (AHR, 31.3; IC95%, 4.50-218.07) estuvieron independientemente asociados con el desarrollo de encefalopatía hepática post colocación del TIPS. Por lo que la evaluación del estado nutricional debería ser un aspecto por considerar en la selección de pacientes para TIPS con el objetivo de identificar aquellos con sarcopenia y disminuir la incidencia de encefalopatía hepática ⁽⁹¹⁾.

Ampuero et al ⁽⁸²⁾, analizaron a 320 pacientes cirróticos de forma prospectiva durante 5 años, encontraron que la encefalopatía hepática mínima, evaluada ya sea por el PHES o por la critical flicker frequency (CFF) (AHR, 2.48; IC95%; 1.63-3.76), se asoció a progresión de la cirrosis hepática en el modelo que incluyó además a la edad (AHR, 1.03; IC95%, 1.00- 1.05), MELD score (AHR, 1.09; IC95%, 1.03- 1.16), plaquetas (AHR, 0.99; IC95%, 0.99- 1.00) y albúmina (AHR, 0.99; IC95%, 0.99-0.99).

Bannister et al ⁽⁸³⁾, en su ensayo clínico abierto, no aleatorizado de 321 pacientes sometidos a tratamiento con 550 mg de Rifaximina-a dos veces al día, encontraron una asociación directa entre el número de episodios previos de encefalopatía y la tasa de episodios subsiguientes de encefalopatía, así, el riesgo subsiguiente de encefalopatía se elevó por cada episodio adicional de encefalopatía hepática (AHR, 1.23; IC95%, 1.19-1.29). Adicionalmente encontraron que el riesgo de mortalidad disminuyó después del tercer episodio de encefalopatía, proponiendo como hipótesis plausible al tratamiento prolongado con rifaximina-a.

Yao et al ⁽⁸⁴⁾, analizaron retrospectivamente, por un periodo de 24 meses, a una cohorte de 279 pacientes con hepatocarcinoma primario e hipertensión portal que se sometieron a TIPS, encontraron que haberse sometido a más de 3 tratamientos con quimio embolización arterial transcáter (TACE) y/o embolización transarterial (TAE) (OR, 4.078; IC95%, 1.748-9.515), el flujo portal hepatópeto (OR, 2.362; IC95%, 1.032-5.404) un alto gradiente de presión portosistémica (OR, 1.198; IC95%, 1.073-1.336) y un MELD score alto previo a la colocación del TIPS (OR, 1.693; IC95%, 1.390-2.062) aumentan el riesgo de encefalopatía. Mas aún, hallaron que el riesgo de encefalopatía se incrementaba 1.63 veces por cada punto de incremento en el MELD score.

Lewis et al ⁽⁸⁶⁾, estudiaron de forma retrospectiva a 284 pacientes cirróticos sometidos a TIPS, con datos recolectados del 2005 al 2016. Hallaron en su análisis de regresión univariado que el uso de inhibidores de bomba de protones se asoció con un incremento de la tasa de nuevos episodios de encefalopatía o empeoramiento de la ya existente (cociente de tasa de incidencia [IRR] 3.34; $p < 0.001$). En el análisis de regresión multivariado la edad avanzada (IRR, 1.05; $p <$

0.001), sexo masculino (IRR, 1.58; $p=0.023$), MELD alto (IRR, 1.06; $p=0.015$), episodio previo de encefalopatía (IRR, 1.51; $p=0.029$) y el uso de inhibidores de bomba de protones (IRR, 3.19; $p<0.001$) fueron factores de riesgo significativos para encefalopatía hepática. Así mismo, encontraron que la dosis alta de inhibidor de bomba de protones fue asociada con una alta tasa de encefalopatía hepática (IRR, 1.16 por 10 mg de omeprazol o su equivalente; $p<0.046$).

Yin et al ⁽⁸⁷⁾, estudió una cohorte de 373 pacientes cirróticos de forma retrospectiva durante 36 meses, valoró la supervivencia libre de encefalopatía luego de la colocación de TIPS mediante la elaboración de un nomograma que incluía la edad (HR, 1.029; 1.010-1.049), la clase Child Pugh ($p<0.04$), el sodio sérico (HR, 0.938; IC95%, 0.888-0.990), la creatinina sérica (HR, 1.014; IC95%, 1.003-1.026) así como la presencia de diabetes mellitus (HR, 1.860; IC95%, 1.076-3.214), variables que se comportaron como factores de riesgo independiente de encefalopatía; el C índice para la predicción de supervivencia libre de encefalopatía (HEFS) arrojó un valor de 0.772 y la curva ROC 0.809 para pacientes cirróticos post TIPS, mostrando ser este nomograma una herramienta útil para valorar HEFS post TIPS.

Chang et al ⁽⁸⁸⁾, realizó un metaanálisis de 6 estudios entre cohortes y casos y controles que abarcaron un total de 1795 pacientes, encontró que la sarcopenia se asoció positivamente con la presencia de encefalopatía hepática (OR, 2.74; IC95%, 1.87-4.01). Así mismo, evaluó la concentración de amonio sérico entre pacientes con y sin sarcopenia, siendo la diferencia entre ambos grupos de 13,26 $\mu\text{g}/\text{dl}$, (I^2 : 59.24; IC95%, -8.30-34.8; $p = 0.117$), indicando una relación no significativa entre altos niveles de amonio y sarcopenia.

Dam et al ⁽⁸⁹⁾, estudiaron la relación entre el uso de inhibidores de bomba de protones y la aparición de encefalopatía hepática o peritonitis bacteriana espontánea en 865 pacientes cirróticos en tratamiento con Satavaptan para el manejo de ascitis. Hallaron una relación directa entre el uso de inhibidores de bomba de protones y el desarrollo del primer episodio de encefalopatía (AHR, 1.36; IC95%, 1.01-1.84). Adicionalmente encontraron que los inhibidores de bomba de protones se comportaron como factores de riesgo para el desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea (AHR, 1.72; IC95%, 1.10-2.69). Hallazgos

consistentes con la hipótesis de que el uso de inhibidores de bomba de protones fomentaría la traslocación de bacterias intestinales o de productos derivados de ellas.

7. HIPOTESIS

Hipótesis nula: No existen biomarcadores de riesgo clínico, bioquímico y farmacológico de encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis hepática.

Hipótesis alternativa: Sí existen biomarcadores de riesgo clínico, bioquímico y farmacológico de encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis hepática.

8. METODOLOGIA.

8.1 Diseño de contrastación

8.1.1 Diseño del estudio:

El presente estudio corresponde a un diseño analítico de cohorte retrospectiva.

8.1.2 Esquema del diseño del estudio:

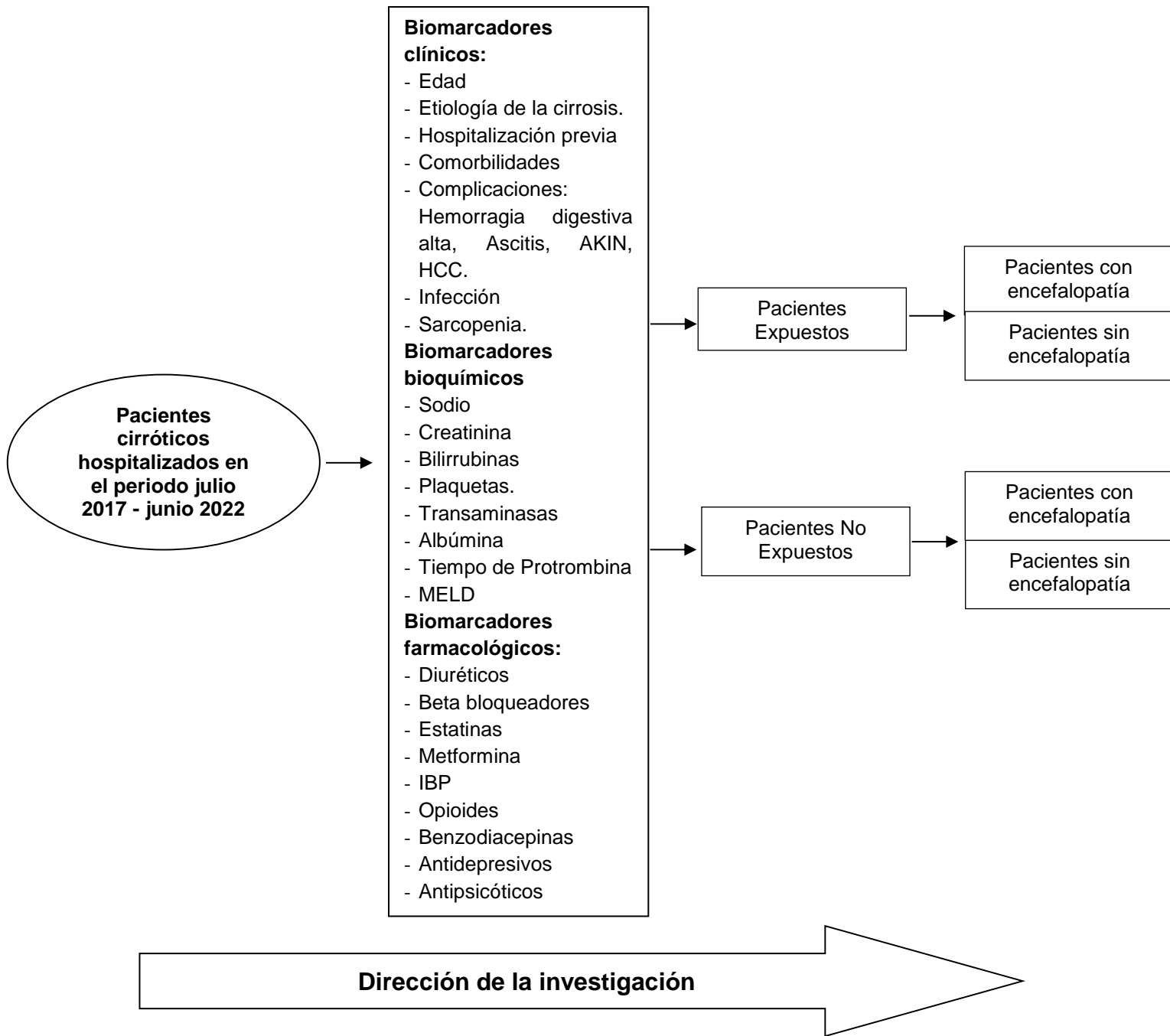
G1: O1, O2, O3, ...O9

G2: O1, O2, O3, ...O9

G1: Pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática expuesto.

G2: Pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática No expuesto.

O1, O2, O3, ... O9: Observaciones realizadas con periodicidad de 6 meses.



8.2 Población, muestra, muestreo:

8.2.1 Poblaciones:

8.2.1.1 Población Diana o Universo

Pacientes de ambos sexos con diagnóstico de cirrosis hepática.

8.2.1.2 Población de Estudio

Todos los integrantes de la población diana ingresados durante el periodo junio 2017 y julio 2022 que cumplan con los criterios de selección dados por:

Expuesto

Criterios de inclusión:

- Paciente con diagnóstico de Cirrosis hepática que ingresan al servicio de hospitalización, emergencia o consultorio externo de Gastroenterología con diagnóstico diferente al de encefalopatía hepática.
- Pacientes que presenten alguna complicación de la cirrosis incluyendo presencia de varices esofagogástricas, hemorragia digestiva alta, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea o injuria renal aguda.
- Pacientes que completen al menos 3 meses de seguimiento clínico.
- Edad entre 18 y 65 años.
- Pacientes con historia clínica completa.

Criterios de Exclusión:

- Paciente con diagnóstico de ingreso de encefalopatía hepática.
- Paciente con diagnóstico de cirrosis hepática filiada a alcohol y/o alcoholismo activo.
- Paciente con comorbilidades previas como demencia, delirium o evento vascular cerebral.
- Paciente con enfermedad hematológica y/o oncológica ya diagnosticada.
- Paciente con insuficiencia renal crónica.
- Pacientes que se nieguen a participar en el estudio.

No Expuestos:

Criterios de Inclusión:

- Paciente con diagnóstico de Cirrosis hepática que ingresan al servicio de hospitalización, emergencia o consultorio externo de gastroenterología con un diagnóstico diferente al de encefalopatía hepática.
- Pacientes que completen al menos 3 tres meses de seguimiento.
- Edad entre 18 y 60 años.
- Pacientes con historia clínica completa.

Criterios de Exclusión:

- Paciente con diagnóstico de ingreso de encefalopatía hepática.
- Paciente con diagnóstico de cirrosis hepática filiada a alcohol y/o alcoholismo activo
- Paciente con comorbilidades previas como demencia, delirium o evento vascular cerebral.
- Paciente con insuficiencia renal crónica.
- Pacientes que se nieguen a participar en el estudio.

8.2.2 Diseño muestral

8.2.2.1 Unidad de Análisis:

Pacientes de ambos sexos con diagnóstico de cirrosis hepática que ingresen a los servicios de Emergencias, Hospitalización o Consulta Externa del Hospital de Nacional de Alta Complejidad Virgen de la Puerta en el periodo julio 2017 - junio del 2021.

8.2.2.2 Unidad de Muestreo:

La unidad de muestreo está conformada por todas las historias clínicas de los pacientes que cumplen los criterios de selección.

8.2.2.3 Marco muestral:

Es el listado que incluye todas las historias clínicas de los pacientes con criterios de inclusión. Este registro se encuentra en el archivo de historias clínicas del Hospital de Nacional de Alta Complejidad Virgen de la Puerta y en el Nuevo Sistema de Gestión de los Servicios de la Salud (SGSS).

8.2.2.4 Tamaño muestral

Aplicamos la siguiente fórmula.

$$n: \frac{\left(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta} \right)^2}{(\log(RR))^2 (1-\psi) (1-p)p}$$

Donde:

RR : 2 Valor aproximado del riesgo relativo ⁽⁷⁸⁾.

p : 0.1 Proporción de expuestos a los factores de estudio ^(41, 42).

ψ : 0.2 Porcentaje de Observaciones censuradas ⁽⁷⁵⁾.

$Z_{1-\alpha/2}$: 1,96 Valor normal con el riesgo de cometer error tipo I del 5%

$Z_{1-\beta}$: 0,84 Valor normal con el riesgo de cometer error tipo II del 20%

$$n: \frac{(1.96 + 0.84)^2}{(\log(2))^2 (1 - 0.3) (1 - 0.1) 0.1}$$

$$n: 127.6$$

Este dato se redondeará a 128 pacientes.

8.3 Descripción de variables y escalas de medición:

VARIABLE	TIPO	NATURALEZA	ESCALA	INDICADORES	INDICES
V. dependiente: - Encefalopatía hepática	Cualitativa	Politómica	Ordinal	Encefalopatía hepática manifiesta (II, II, IV de West Haven, código CIE-10 K72.9): - Ausente. - Presente.	- 0 - 1
V. independiente: Biomarcadores de riesgo clínico:					
1) Edad	Cuantitativa	Discreta	Razón	Edad.	- Años
2) Etiología de la cirrosis.	Cualitativa	Politómica	Nominal	Etiología de la cirrosis consignada en la historia clínica: - Esteatohepatitis no Alcohólica: 1. - Virus de hepatitis B: 2. - Virus de Hepatitis C: 3. - Alcohólica: 4. - Hepatitis Autoinmune: 5. - Colangitis Biliar Primaria: 6. - Colangitis Esclerosante primaria: 7. - Sobreposición: 8. - Otras: 9.	- Si/No. - Si/No. - Si/No. - Si/No. - Si/No. - Si/No. - Si/No. - Si/No.
3) Comorbilidades según el Índice de Elixhauser.	Cuantitativa	Discreta	Razón	Puntaje al aplicar el Índice de Comorbilidad de Elixhauser.	- Puntos (pts.)
4) Antecedente de estancia hospitalaria.	Cualitativa	Politómica	Nominal	Estancia hospitalaria en los 3 meses: - Ausente. - En Emergencia. - En hospitalización.	- 0 - 1 - 2
5) Hemorragia digestiva alta.	Cualitativa	Dicotómica	Nominal	Hemorragia digestiva alta (código CIE-10: K92.2): - Ausente. - Presente.	- 0 - 1
6) Ascitis	Cualitativa	Politómica	Ordinal	Grado de Ascitis (código CIE-10: R18, K70.31, K71.52, K70.11): - Ausente. - Leve. - Moderada. - Severa.	- 0 - 1 - 2 - 3

7) Injuria renal aguda (AKIN)	Cualitativa	Politómica	Ordinal	Grado de AKIN (código CIE-10 N28.9): - Ausente. - Grado 1. - Grado 2. - Grado 3.	- 0 - 1 - 2 - 3
8) Hepatocarcinoma	Cualitativa	Dicotómica	Nominal	Hepatocarcinoma (código CIE-10 C22): - Presente. - Ausente.	- 1 - 0
9) Infección.	Cualitativa	Politómica	Nominal	Infección: - Ausente - Peritonitis bacteriana espontánea. - Urinaria. - Neumonía. - Dérmica. - Otras.	- 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5
10) Sarcopenia	Cualitativa	Dicotómica	Nominal	Sarcopenia (código CIE-10 M62.84): - Ausente. - Presente.	- 0 - 1
Biomarcadores de riesgo bioquímico:					
11) Natremia	Cuantitativa	Continua	Razón	Valor de sodio sérico al ingreso y durante el seguimiento.	- En miliequivalentes por litro (mEq/l)
12) Creatinina	Cuantitativa	Continua	Razón	Valor sérico de creatinina al ingreso y durante el seguimiento.	- En miligramos por decilitro (mg/dl)
13) Bilirrubina total y fraccionada	Cuantitativa	Continua	Razón	Valor de bilirrubina total y fraccionada sérico al ingreso y durante el seguimiento.	- En miligramos por decilitro (mg/dl)
14) Plaquetas	Cuantitativa	Discreta	Razón	Número de plaquetas al ingreso y durante el seguimiento.	- Por microlitro (µl)
15) Transaminasas: Glutámico Oxalacética (TGO) Glutámico Pirúvica (TGP)	Cuantitativa	Continua	Razón	Nivel de TGO y TGP al ingreso y durante el seguimiento	- En unidades internacionales por litro (UI/L)

16) Albumina.	Cuantitativa	Continua	Razón	Nivel de albumina sérica al ingreso y durante el seguimiento.	- En gramos por decilitro (gr/dl)
17) Tiempo de protrombina.	Cuantitativa	Continua	Razón	Tiempo de protrombina consignado al ingreso y durante el seguimiento.	- En segundos (s).
18) Coeficiente internacional normalizado (INR).	Cuantitativa	Continua	Razón	INR consignado al ingreso y durante el seguimiento.	- En valor absoluto.
19) Modelo para Enfermedad Hepática Terminal (MELD).	Cuantitativa	Discreta	Intervalo	Score MELD consignado al ingreso y durante el seguimiento.	- En puntos (pts.).
Biomarcadores de riesgo farmacológico: 20) Diuréticos.	Cualitativa	Politómica	Nominal	Receta entregada (≥ 30 días de suministro) de los siguientes diuréticos: - No. - Furosemida. - Espironolactona. - Amilorida. - Hidroclorotiazida.	- 0 - 1 - 2 - 3 - 4
21) Beta bloqueadores	Cualitativa	Politómica	Nominal	Receta entregada (≥ 30 días de suministro) de beta bloqueador: - No. - Propranolol. - Carvedilol. - Nadolol.	- 0 - 1 - 2 - 3
22) Estatinas	Cualitativa	Politómica	Nominal	Receta entregada (≥ 30 días de suministro) de estatinas: - No. - Atorvastatina. - Rosuvastatina. - Simvastatina. - Lovastatina. - Pravastatina.	- 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5
23) Metformina	Cualitativa	Dicotómica	Nominal	Receta entregada (≥ 30 días de suministro) de metformina registrada en la historia clínica: - No. - Si.	- 0 - 1

24) Inhibidor de Bomba de protones (IBP)	Cualitativa	Politómica	Nominal	Receta entregada (≥ 30 días de suministro) de IBP: <ul style="list-style-type: none"> - No. - 0 - Omeprazol. - 1 - Esomeprazol. - 2 - Pantoprazol. - 3 - Rabeprazol. - 4 - Deslansoprazol. - 5
25) Opioides	Cualitativa	Politómica	Nominal	Receta entregada (≥ 30 días de suministro) de Opioides: <ul style="list-style-type: none"> - No. - 0 - Morfina. - 1 - Codeína. - 2 - Fentanilo. - 3 - Oxiconona. - 4 - Otros. - 5
26) Benzodiazepinas	Cualitativa	Politómica	Nominal	Receta entregada (≥ 30 días de suministro) de BDZ: <ul style="list-style-type: none"> - No. - 0 - Alprazolam. - 1 - Clonazepam. - 2 - Diazepam. - 3 - Lorazepam. - 4 - Zolpidem. - 5 - Eszopiclona. - 6 - Otros. - 7
27) Antidepresivos	Cualitativa	Politómica	Nominal	Receta entregada (≥ 30 días de suministro) de Antidepresivos: <ul style="list-style-type: none"> - No. - 0 - Escitalopram. - 1 - Fluoxetina. - 2 - Paroxetina. - 3 - Sertralina. - 4 - Duloxetina. - 5 - Mirtazapina. - 6 - Amitriptilina. - 7 - Imipramina. - 8 - Desipramina. - 9 - Otros. - 10
28) Antipsicóticos	Cualitativa	Politómica	Nominal	Receta entregada (≥ 30 días de suministro) de ATD: <ul style="list-style-type: none"> - No. - 0 - Clorpromazina. - 1 - Clozapina. - 2 - Haloperidol. - 3 - Olanzapina. - 4 - Quetiapina. - 5 - Risperidona. - 6 - Otros. - 7

8.4 Definiciones Operacionales:

Encefalopatía hepática

Disfunción cerebral causada por insuficiencia hepática y/o derivación portosistémica, se manifiesta por un amplio espectro de anormalidades neurológicas o psiquiátricas que van desde alteraciones subclínicas hasta el coma ⁽¹⁾.

Edad

Edad de una persona expresada en relación con el tiempo transcurrido desde el momento de su nacimiento ⁽⁹⁰⁾.

Etiología de la Cirrosis hepática

Estudio de los factores que causan cirrosis hepática, la misma que puede estar causada por una combinación de ellos.

Índice de Helixhauser

Método para medir la comorbilidad de los pacientes según los códigos de diagnóstico de la Clasificación internacional de Enfermedades (CIE 9-10) para predecir el uso de recursos hospitalarios y la mortalidad hospitalaria. Asigna puntos variando de -7 a +12 a cada comorbilidad y el rango de puntuaciones posibles es de -19 (menor carga de enfermedad) a +89 (mayor carga de enfermedad) ⁽⁹¹⁾.

Antecedente de estancia Hospitalaria

Antecedente de un paciente de haber estado bajo la condición de hospitalizado en los últimos 3 meses, independientemente del servicio ⁽⁹²⁾.

Hemorragia gastrointestinal aguda variceal

Hemorragia gastrointestinal que ocurre por la ruptura de una pared variceal esofagogástrica, debido a la excesiva tensión mural consecuencia de la hipertensión portal ⁽⁹³⁾.

Ascitis

Acumulación anormal de líquido en la cavidad peritoneal identificado por estudios de imagen o examen clínico ^(93, 94).

Injuria renal Aguda

Incremento de la creatinina sérica mayor o igual a 0.3 mg/dl en un periodo de 48 horas o, un incremento mayor o igual al 50% del valor de creatinina sérica basal conocido o presumido, dentro de los 7 días previos ⁽⁹⁴⁾.

Hepatocarcinoma

Carcinoma primario de los hepatocitos; en el contexto de un hígado cirrótico su diagnóstico se basará en criterios imagenológicos y/o histopatológicos ⁽⁹⁵⁾.

Infección

Invasión microbiana del aparato urinario, digestivo, respiratorio, dérmica u otro que sobrepasa la capacidad de los mecanismos de defensa del huésped, produciendo una reacción inflamatoria y eventualmente alteraciones morfológicas o funcionales. Se corrobora con un cultivo positivo en sangre u otras muestras corporales, dato clínico, laboratorio o de imagen compatible con infección respiratoria, digestiva, urinaria, dérmica u otras ⁽⁹⁶⁾.

Sarcopenia.

Reducción generalizada de la masa muscular y su función debido a la edad (sarcopenia primaria), enfermedad aguda o crónica (sarcopenia secundaria), incluyendo enfermedad hepática crónica. Se valora a través de imágenes de sección transversal a nivel de L3, con puntos de corte de 50 cm²/m² para hombre y 39 cm²/m² para mujer ⁽⁹⁷⁾.

Natremia

Concentración sérica de Sodio, cuyos valores normales oscilan entre 135 y 144 mEq/l ⁽⁹⁸⁾.

Creatinina

Producto resultante del metabolismo de la creatina muscular. Se consideran valores normales entre 0.5 y 1.3 mg/dl en el hombre y entre 0.3 y 1.1 en la mujer ⁽⁹⁸⁾.

Bilirrubina total y fraccionada.

Compuesto derivado fundamentalmente del metabolismo del grupo hemo de la hemoglobina. Sus fracción directa e indirecta corresponden a la bilirrubina conjugada y no conjugada respectivamente. La concentración normal de bilirrubina total en suero es inferior a 1 mg/dl y la de bilirrubina directa inferior a 0.4 mg/dl ⁽⁹⁸⁾.

Plaquetas

Componente sanguíneo de estructura discoidal que interviene en la coagulación sanguínea. Se considera en rangos normales al recuento plaquetario entre 150 000– 350 000/ μ l ⁽⁹⁸⁾.

Aspartato Aminotransferasa (AST)

Enzima de la clase transferasa que cataliza la transferencia reversible de un grupo amino del aspartato al α -cetoglutarato para formar glutamato y oxalacetato. Posee isoenzimas presentes en la mitocondria y en el citosol. No siendo específica del hígado, encontrándose en otros órganos como músculo esquelético, corazón, páncreas y cerebro. Participa en el traspaso malato-aspartato, una reacción que, en el hígado, transfiere el exceso de nitrógeno metabólico al aspartato para que sea excretado en el ciclo de la urea ^(98, 99).

Alanina Aminotransferasa (ALT)

Enzima de la clase transferasa que cataliza la transferencia reversible de un grupo amino de la alanina al α -cetoglutarato para formar glutamato y piruvato. Presenta su isoenzima exclusivamente citoplasmática y es más específica del hígado que AST.

Las concentraciones normales en plasma de ambas transaminasas traducen la normal destrucción de las células que las contienen y sus

valores séricos dependen del método de medición oscilando entre 9-35 U/L (98, 99).

Albumina.

Proteína de síntesis hepática cuya producción depende de la función hepatocelular y de factores como el aporte adecuado de aminoácidos, presión oncótica plasmática, concentración de interleucinas como IL-6 que inhibe su producción, entre otros. Sus valores normales oscilan entre 3.5-5 g/dl (98).

Tiempo de protrombina (TP).

Determinación del tiempo de coagulación del plasma citratado, tras la adición de un exceso de tromboplastina tisular y calcio. Evalúa la vía extrínseca de la coagulación, así como la vía común. Mide la velocidad a la cual la protrombina se convierte en trombina. Se afecta por los cambios en los valores de los factores X, VII, V, II, I (de síntesis hepática). Se eleva en enfermedades hepática agudas y crónicas y tiene valor pronóstico. Su valor normal oscila entre 12-14 segundos (98).

Coefficiente Internacional Normalizado (INR).

Parámetro que normaliza la medición del tiempo de protrombina según las características del reactivo de tromboplastina utilizado en un laboratorio en concreto. Se utiliza como parámetro de función sintética del hígado (98).

Puntuación MELD.

Fórmula que incluye la concentración sérica de bilirrubina, la concentración de creatinina y el INR. Calcula un valor numérico basado en una ecuación logarítmica transformada que pronostica la tasa de mortalidad a 3 meses sin trasplante hepático (99).

Diuréticos.

Medicamentos que estimulan la diuresis mediante el aumento de la tasa de flujo de orina o de la tasa de excreción de sodio y de un anión acompañante generalmente cloro ⁽¹⁰⁰⁾.

Beta Bloqueadores no selectivos

Medicamentos que actúan mediante el antagonismo de los receptores adrenérgicos beta1 (β_1) y beta2 (β_2), alterando el control de la circulación mediante la disminución de la contractibilidad miocárdica y la frecuencia cardiaca. Es de notar que algunos miembros de esta clase de fármacos tienen efectos adicionales no relacionados a su capacidad de unirse a los receptores β , sino que también son bloqueadores α_1 , produciendo como efecto adicional una reducción de la resistencia intrahepática ⁽¹⁰⁰⁾.

Estatinas

Medicamentos que reducen la conversión de hidroximetilglutaril coenzima A a mevalonato, inhibiendo la biosíntesis de colesterol, alterando así los niveles de colesterol sérico ⁽¹⁰⁰⁾.

Metformina

Único miembro de la clase biguanida de hipoglucemiantes orales, con múltiples mecanismos de acción farmacológica entre los que se encuentra la disminución de la producción de glucosa hepática, limitando la gluconeogénesis; se debe tener en cuenta que la mayor parte de los efectos farmacológicos de la metformina son ejercidos en el hígado, con poco efecto en el metabolismo de la glucosa o en la sensibilidad a la insulina en el músculo esquelético ⁽¹⁰⁰⁾.

Inhibidores de Bomba de Protones

Supresores más potentes de la secreción de ácido gástrico, mediante la inhibición de la H^+ , K^+ -ATPasa gástrica, disminuyendo la producción diaria de ácido (basal y estimulada) en un 80-95% ⁽¹⁰⁰⁾.

Opiáceos

Cualquier miembro de una clase de fármacos que se unen a receptores opioides del sistema nervioso central y bloquean la percepción del dolor o influyen en la respuesta emocional al mismo. Entre estos se encuentra el Opio, así como varios derivados sintéticos ⁽¹⁰⁰⁾.

Benzodiacepinas

Medicamentos que promueven la unión del neurotransmisor inhibitorio GABA al receptor GABA_A, un canal conductor de aniones activado por ligando. Provocando efectos ansiolíticos, sedantes e hipnóticos, amnésicos, anticonvulsivos y miorrelejantes ⁽¹⁰⁰⁾.

Antidepresivos

Medicamentos con amplia variedad de tipos químicos que evitan o alivian la depresión, estimulando el estado de ánimo; entre los que se incluyen los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina, antidepresivos tricíclicos entre otros ⁽¹⁰⁰⁾.

Antipsicótico

Medicamentos pertenecientes a distintas clases químicas, utilizados clínicamente para reducir los síntomas psicóticos en una gran variedad de afecciones, siendo la esquizofrenia el trastorno prototípico; cuyos efectos se deben principalmente al bloqueo de la transmisión dopaminérgica en las regiones mesolímbica y mesocortical entre otras ⁽¹⁰⁰⁾.

8.5 Procedimiento de recolección de datos:

8.5.1 Se solicita permiso al comité de investigación y ética del Hospital de Nacional de Alta Complejidad Virgen de la Puerta, categoría III – E (atención especializada), para la realización del estudio.

8.5.2 Se solicita el permiso correspondiente para tener acceso a las historias clínicas del Sistema de Gestión de Salud (SGSS) del Hospital de Nacional de Alta Complejidad Virgen de la Puerta.

- 8.5.3** Con este permiso se procede a obtener la lista de números de las historias clínicas del SGSS del Hospital de Nacional de Alta Complejidad Virgen de la Puerta.
- 8.5.4** El desarrollo de biomarcadores de riesgo de encefalopatía hepática del presente estudio se realizará conforme al reporte BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) de la Food and Drug Administration (FDA) y el National Institute of Health (NIH) de los Estados Unidos de Norteamérica ⁽¹⁰¹⁾. Así mismo, los resultados se reportarán siguiendo como ejemplo el modelo TRIPOD (Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prognosis or Diagnosis) ⁽¹⁰²⁾. Ingresarán al estudio los pacientes con diagnóstico confirmado de Cirrosis hepática que ingresen a los servicios de emergencia, consultorio externo y hospitalización determinado por los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades décima edición [(CIE-10): K71.7, K74, K74.3, K74.4, K74.5, K74.6], así como, los códigos de alguna complicación de la cirrosis como várices esofagogástricas (I85, I85.0, I85.9, I86.4), ascitis (R18, K70.31, K71.52, K70.11) o peritonitis bacteriana espontánea (K65.2). El periodo de ingreso será desde julio 2017 hasta junio del 2021 y el seguimiento se extenderá hasta junio del 2022. El desenlace primario será el desarrollo de encefalopatía hepática manifiesta identificada por el código CIE-10: K72.9 y los biomarcadores de riesgo se elaborarán con la información inicial y longitudinal (los datos se actualizarán con periodicidad semestral) y validación usando bootstrapping. Para mejorar la adquisición de covariables se permitirá el ingreso a la cohorte 365 días antes del periodo de referencia. Debido a que la exposición medicamentosa es una variable de exposición de sumo interés en este estudio, los pacientes deben tener recetas de medicamentos cuya prescripción sea continua al menos durante dos semestres (1 año). Además, se excluirán aquellos pacientes con menos de 90 días de seguimiento y aquellos con diagnóstico de encefalopatía hepática al ingreso. Así mismo, para mejorar el análisis longitudinal se asignará un identificador anónimo a cada

paciente. El seguimiento se establecerá hasta la muerte, trasplante hepático o término del estudio (junio del 2022).

8.5.5 Todos los números de historias clínicas serán escogidos al azar hasta completar el número de pacientes requeridos en nuestro estudio.

8.5.6 Una vez recopilada la información en nuestra hoja de toma de datos ⁽¹⁰³⁾, esta será luego consolidada y procesada para su análisis estadístico. Ver anexo 1.

9. PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE LA INFORMACIÓN

Los datos serán registrados en protocolo elaborado por el autor en base a los requerimientos de datos para cubrir los objetivos e hipótesis de investigación con los cuales se construirá la base de datos (Ver anexo 1) para su posterior migración a SPSS V. 26.0 para el procesamiento correspondiente.

9.1 Estadística Descriptiva

Para las variables categóricas se obtendrá tablas de frecuencia y porcentaje para cada una de las categorías.

Para las variables continuas se obtendrán medidas de dispersión y posición.

Los resultados serán presentados en tablas de doble entrada con cifras absolutas y porcentajes.

9.2 Estadística analítica

Utilizaremos chi cuadrado para determinar si existe asociación entre las categorías del biomarcador propuesto y encefalopatía hepática. Si $p < 0.05$ existirá asociación significativa.

Se utilizará t de Student para comparar promedios de biomarcadores continuos previa aplicación de la prueba de normalidad de los datos, si los datos no siguen una distribución normal, se utilizará un equivalente no paramétrico. Si $p < 0.05$ existirá diferencia estadísticamente significativa.

9.3 Estadígrafos Estudio:

Al ser la encefalopatía hepática (desenlace o variable dependiente) una variable dicotómica se utilizará el modelo de riesgos proporcionales de Cox para el análisis multivariado, que permitirá ponderar el efecto de las variables predictoras cualitativas y cuantitativas, obtenidas de las variables candidato, estas a su vez, identificadas por el análisis bivariado con asociación significativa, ($P < 0.1$); siendo la medida de asociación utilizada el Hazard ratio (HR) o razón de riesgo dado por el exponencial del coeficiente de una regresión de Cox ordinaria: $HR = \text{Exp}(B)$. Se tendrá en consideración la censura de los pacientes al momento de su fallecimiento, trasplante hepático o pérdida de su seguimiento hasta la última evaluación clínica.

10. PRINCIPIOS ÉTICOS:

Este estudio se realizará en base a una cohorte retrospectiva de pacientes cuyos datos clínicos serán extraídos de las historias clínicas respectivas existentes en los registros de historias clínicas en físico o del Sistema de Gestión de Salud (SGSS), teniendo siempre presente la declaración de Helsinki y el informe de Belmont, manteniéndose en pleno momento la confidencialidad del paciente a través del estudio.

Por ser un estudio de Cohorte retrospectivo donde no se manipulan las variables, no plantea riesgos para ninguno de los participantes, como tal, no requiere consentimiento informado específico, se contará con el consentimiento de las autoridades que dirigen la institución, por lo que se enviará una copia del proyecto al comité de ética en investigación del Hospital Nacional de Alta Complejidad Virgen de la Puerta de Trujillo para su aprobación correspondiente.

11. CRONOGRAMA DEL PROYECTO:

N.º	ACTIVIDADES	PERSONAS RESPONSABLES	MARZO				ABRIL				MAYO			
			1s	2s	3s	4s	1s	2s	3s	4s	1s	2s	3s	4s
1	Planificación y elaboración del proyecto	INVESTIGADOR ASESOR	x	x	x	x								
2	Presentación y aprobación del proyecto	INVESTIGADOR					x	x	x					
3	Recolección de Datos	INVESTIGADOR ASESOR								x	x			
4	Procesamiento y análisis	INVESTIGADOR ESTADÍSTICO										x	x	
5	Elaboración del Informe Final	INVESTIGADOR												x
DURACIÓN DEL PROYECTO			1s	2s	3s	4s	5s	6s	7s	8s	9s	10s	11s	12s
PERIODO DE ACTIVIDADES PROGRAMADAS POR SEMANAS														

a. Horas dedicadas al proyecto

- i. **Autor:** 36 horas semanales.
- ii. **Asesor:** 5 horas semanales.

b. Recursos disponibles

i. Personal

PARTICIPANTE	ACTIVIDADES DE PARTICIPACIÓN	HORAS
Investigador	(1), (2), (3), (4) (5)	432
Asesor	(1)	60
Estadístico	(4)	20
Personal de archivo	(3)	40

ii. Material y equipo

- Material Bibliográfico.
- Historias clínicas.
- Material diseñado por el autor.
- Material de escritorio.
- Material de impresión y fotocopiadora.

iii. Locales

Oficina de Archivos del servicio de Hospitalización del Hospital Nacional de Alta Complejidad Virgen de la Puerta.

12. PRESUPUESTO DETALLADO.

a. Insumos para la investigación:

Partida	Insumos	Unidad	Cantidad	Costo (S/.)	Financiado
1	Papel Bullky	Millar	½	10.00	Propio
	Papel Bond A4	Millar	1 ½	37.00	Propio
	Lapiceros	Unidad	3	6.00	Propio
	USB	Unidad	1	60.00	Propio
	Tinta compatible para impresora	Unidad	5	100.00	Propio
SUBTOTAL				213.00	

b. Servicios:

Partida	Servicios	Unidad	Cantida d	Costo (S/.)	financiad o
1.2.6.02 3	Asesoría estadística	Horas	15	500.0 0	Propio
1.2.6.00 3	Transporte y viáticos	Día	60	200.0 0	Propio
1.2.6.03 0	INTERNET	Horas	72	30	Propio
1.2.6.01 4	Encuadernaci ón	Ejempl ar	3	100.0 0	Propio
1.2.6.00 4	Fotocopiado	Páginas	500	50.00	Propio
1.2.6.02 3	Procesamiento de datos	Horas	6	100.0 0	Propio
SUBTOTAL 980.00					

INSUMOS: S/. 213.00

SERVICIOS: S/. 980.00

TOTAL: S/. 1193.00

13. FINANCIAMIENTO

El presente trabajo se ejecutará con recursos propios del autor.

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the American Association for Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014;60(2):715-35.
2. Martel-Laferrière V, Homberger C, Bichoupan K, Dieterich DT. MELD score and antibiotics use are predictors of length of stay in patients hospitalized with hepatic encephalopathy. *BMC Gastroenterol.* 2014;14(1):185.
3. US Department of Health and Human Services. Agency for Healthcare Research and Quality. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUPnet) database. <https://hcupnet.ahrq.gov/>. Consultado el 10 de abril del 2022.
4. Stepanova M, Mishra A, Venkatesan C. In hospital mortality economic burden associated with hepatic encephalopathy in the United States from 2005 to 2009. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(9):1034-4. e1.
5. Chirapongsathorn S, Krittanawrong C, Enders FT, Pendegraf R, Mara KC, Borah BJ, et al. Incidence and Cost Analysis of hospital admission and 30-day readmission among patients with cirrhosis. *Hepatol Commun* 2018;2(2):188-98.
6. Tapper EB, Halbert B, Mellinger J. Rates of and reason for hospital readmissions in patients with cirrhosis: a multistate population-based cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(8):1181-8. e2.
7. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1999;30(5);890-5.
8. Wong RJ, Gish RG, Ahmed A. Hepatic encephalopathy is associated with significantly increased mortality among patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014;20(12):1454-61.
9. Gadiparthi C, Cholankeril, Yoo ER, Hu M, Wong RJ, Ahmed A. Waitlist outcomes in liver transplant candidates with high MELD and severe hepatic encephalopathy. *Dig. Dis. Sci.* 2018;63(6):1647-53.

10. Bajaj JS, Wade JB, Gibson DP, Heuman DM, Thacker LR, Sterling Rk, et al. The multi-dimensional burden of cirrhosis and hepatic encephalopathy on patients and caregivers. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(9): 1646-53.
11. Guevara M, Baccaro ME, Torre A. Risk factor for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and refractory ascites: relevance of serum sodium concentration. *Liver Int*. 2010;30(8):1137-42.
12. Nardelli S, Lattanzi B, Torrisi S. Sarcopenia is a risk factor for development of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(6):934-6.
13. Soros P, Bottcher J, Weissenborn K, Selberg O, Muller MJ. Malnutrition and hypermetabolism are not risk factors for the presence of hepatic encephalopathy: a cross-sectional study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 23(4):606-10.
14. Kalaitzakis E, Olson R, Henfridsson Pia, Irene Hugosson, Bengtsson M, Jalan R, et al. Malnutrition and diabetes mellitus are related to hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Liver Int*. 2007;27(9):1194-201.
15. Kalaitzakis E, Josefsson A, Björnsson E. Type, and etiology of liver cirrhosis are not related to the presence of hepatic encephalopathy or health-related quality of life: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol*. 2008;8(1):46.
16. Sigal SH, Stanca CM, Kontorinis N, Bodian C, Ryan E. Diabetes mellitus is associated with hepatic encephalopathy in patients with HCV cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(7):1490-6.
17. Jepsen P, Christensen J, Weissenborn K. Epilepsy as a risk factor for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a cohort study. *BMC Gastroenterol*. 2016;16(1):1-6.
18. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol*. 1978;31(5):395-414.
19. García-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: in search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology*. 2010;51(4):1445-9.

20. D'Amico G, García Tsao G, Pagliaro L. Natural history, and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a Systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006;44(1):217-31.
21. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Reborá P, et al. Clinical states of cirrhosis and competing risk. *J Hepatol.* 2018;68(3):563-76.
22. O' Leary, JG, Greenberg CS, Patton HM, Caldwell SH. AGA Clinical Practice Update: Coagulation in cirrhosis. *Gastroenterology.* 2019;157(1):34-43. e1.
23. García L, González F, Moreno-Otero F, Cirrosis Hepática. *Medicine.* 2012;11(11):625-33.
24. Jalan R, D'Amico G, Trebicka J, Moreau R, Angeli P, Arroyo V. New clinical and pathophysiological perspectives defining the trajectory of cirrhosis. *J Hepatol.* 2021;75 suppl 1: S14-S26.
25. Fortea JI, García I, Puente A, Crespo J. Cirrosis hepática. *Medicine.* 2020;13(6):297-307.
26. Jepsen P, Younossi ZM. The global burden of cirrhosis: A review of disability-adjusted life-years lost and unmet needs. *J Hepatol.* 2021;75 suppl 1: S3-S13.
27. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2019. *Lancet* 2020;369(10258):1204-22.
28. Bustios C, Dávalos M, Román R, Zumaeta E. Características epidemiológicas de la cirrosis hepática en la unidad de hígado del HNERM EsSalud. *Rev Gastroenterol Perú.* 2007;27(3):238-45.
29. Castillo O, Flores C. Mortalidad por enfermedades digestivas no neoplásicas en la población adulta del Perú, 2010-2015. *An Fac Med.* 2019;80(1):39-44.
30. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades [Internet]. Análisis de las causas de mortalidad en el Perú. 1986-2015. Lima, Perú: Ministerio de Salud de Perú; 2018 [citado el 20 de enero del 2019]. Disponible en: http://www.de.gob.pe/portal/docs/asis/Asis_mortalidad.pdf.

31. Farfán G, Cabezas C. Mortalidad por enfermedades digestivas y hepatobiliares en el Perú, 1995-2000. *Rev Gastroenterol Perú*. 2002; 22(4):212-33.
32. Malpica A, Ticse R, Salazar M, Cheng L, Valenzuela V, Huerta J. Mortalidad y readmisión en pacientes cirróticos hospitalizados en un hospital general de Lima, Perú. *Rev. Gastroenterol Perú*. 2013;33(4):301-5.
33. Aguilar J. Encefalopatía hepática. *Medicine*. 2012;11(11):652-9.
34. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, Dhiman RK, Montagnese S, Taylor SD, et al. Hepatic encephalopathy: Novel insight into classification, pathophysiology, and therapy. *J Hepatol*. 2020;73(6):1526-47.
35. Keiding S, Sorensen M, Bender D, Munk OL, Ott P, Vilstrup H. Brain metabolism of ¹³N-ammonia during acute hepatic encephalopathy in cirrhosis measured by positron emission tomography. *Hepatology*. 2006;43(1):42-50.
36. Tapper E, Jiang Gordon, Patwardhan VR. Refining the ammonia hypothesis: A physiology-driven approach to the treatment of hepatic encephalopathy. *Mayo Clinic Proc*. 2015;90(5):646-58.
37. Rose CF. Ammonia-lowering strategies for the treatment of hepatic encephalopathy. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(3):321-31.
38. Olde SWM, Jalan R, Deutz NE, Redhead DN, DeJong CH, Hynd P, et al. The kidney plays a major role in the hyperammonemia seen after simulated or actual GI bleeding in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2003; 37(6):1277-85.
39. Schiano T, Complications of chronic liver disease. In Friedman S, Grendell, McQuaid K, editores. *Current Diagnosis and treatment in gastroenterology*. 2da ed. New York. Lange Medical Books/Mc Graw-Hill,2003. p. 639-63.
40. Kundra A, Jain A, Banga A, Bajaj G, Kar P. Evaluation of plasma ammonia levels in patients with acute liver failure and chronic liver disease and its correlation with the severity of hepatic encephalopathy and clinical features of raised intracranial tension. *Clin Biochem*. 2005;38(8):696-9.
41. Schenker S, Bay MK, Portal systemic encephalopathy. *Clin Liver Dis*. 1997;1(1):157-84.

42. González-Abraldes J, Mas A. Encefalopatía hepática. Patogenia y forma clínicas. *Medicine*. 2008;8(10):508-15.
43. Shawcross DL, Davies NA, Williams R, Jalan R. Systematic Inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *J Hepatol*. 2004;40(2):247-54.
44. Bajaj JS, Bloom PP, Chung RT. Variability, and lability of ammonia levels in healthy volunteers and patients with cirrhosis: Implications for trial design and clinical practice. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(5):783-5.
45. Shawcross D, Sharifi Y, Canavan J, Yeoman AD, Abeles RD, Taylor NJ, et al. Infection and systemic inflammation, not ammonia, are associated with grade 3/4 hepatic encephalopathy, but not mortality in cirrhosis. *J Hepatol*. 2011;54(4):640-9.
46. Bajaj JS, Lauridsen M, Tapper EB, Duarte-Rojo A, Rahimi RS, Tandon P, et al. Important unresolved questions in the management of hepatic encephalopathy: an ISHEN consensus. *Am J Gastroenterol*. 2019;115(7):989-1002.
47. Norenberg MD. Astrocytic-ammonia interactions in hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis*. 1996; 16(3):245-53.
48. Norenberg MD, Astroglial dysfunction in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 1998;13(4)319-35.
49. Shawcross D, Jalan R. The pathophysiologic basis of hepatic encephalopathy: central role form ammonia and inflammation. *Cell Mol Life Sci*. 2005;62:2295-2304.
50. Norenberg MD. Astrocyte responses to CNS injury. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1994;53(3):213-20.
51. Blei AT. Infection, inflammation, and hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2004;40(2):327-330.
52. Llerena S, Cuadrado A, Rodríguez de Lope C, Crespo J. Complicaciones de la cirrosis hepática. 2020;13(6):316-26.
53. Butterworth RF. The neurobiology of hepatic encephalopathy. *Sem Liv Dis* 1996;16(3):235-44.
54. Dasarathy S, Mullen KD. Benzodiazepines in hepatic encephalopathy: sleeping with the enemy. *Gut*. 1998;42(6):764-65.

55. Avallone R, Zeneroli ML, Venturini I, Corsi L, Schreier P, Kleinschnitz M, et al. Endogenous benzodiazepine-like compounds, and diazepam binding inhibitor in serum of patients with liver cirrhosis with and without over hepatic encephalopathy. *Gut*. 1998;42(6):861-867.
56. Butterworth RF. Hepatic encephalopathy: a neuropsychiatric disorder involving multiple neurotransmitter systems. *Curr Opin Neurol*. 2000; 13(6):721-7.
57. Layrargues GP, Rose C, Spahr L, Zayed J, Normandin L, Butterworth RF. Role of manganese in the pathogenesis of portal-systemic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 1998;13(4):311-17.
58. Jaffe A, Lim JK, Jakab SS. Pathophysiology of hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis*. 2020;24(2):175-88.
59. Burkhard PR, Delavelle J, Du Pasquier R, Spahr L. Chronic parkinsonism associated with cirrhosis. A distinct subset of acquired hepatocerebral degeneration. *Arch Neurol*. 2003;60(4):521-28.
60. Páez-Granda D, Orcajada-Zamora V, Vásquez-Sáez V. Encefalopatía hepática: en manganeso también brilla en T1. 2017;217(7):434-35.
61. Han K-H. Mechanisms of the effects of acidosis and hypokalemia on renal ammonia metabolism. *Electrolyte Blood Press*. 2011;9(2):45-49.
62. Lee HL, Hering-Smith KS, Nakhoul NL. Acid base and potassium homeostasis. *Semin Nephrol*. 2013;33(3):257-264.
63. Maldonado HJ. Prevalencia y significado pronóstico de la encefalopatía hepática mínima en pacientes con cirrosis [Tesis doctoral]. Nuevo León. Universidad Autónoma de Nuevo León; 2011. Disponible en <https://cd.dgb.uanl.mx/handle/201504211/16502>.
64. Görg B, Qvarskhava N, Bidmon HJ, Palomero Gallagher N, Kircheis G, Zilles K, et al. Oxidative stress markers in the brain of patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2010;52(1):256-65.
65. Tranah TH, Vijay GKM, Ryan JM, Shawcross DL. Systemic inflammation and ammonia in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2013;28(1):1-5.
66. Paniagua A, Flores G. Trombocitopenia factor de riesgo de encefalopatía en pacientes con cirrosis hepática. *Med Int Mex* 2010; 26(6):561-567.

67. Guevara M, Baccaro M, Torre E. Hyponatremia Is a risk factor of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(6):1382-1389.
68. Navarro-Jarabo JM, Soria-Lopez F. Nutrición en la cirrosis hepática. *RAPD online*. 2016;39(1):10-16.
69. Merli M, Giusto M, Lucidi C, Giannelli V, Pentassuglio I, Di Gregorio V, et al. Muscle depletion increases the risk of overt and minimal hepatic encephalopathy: result of a prospective study. *Metab Brain Dis* 2013;28(2):281-4.
70. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Riggio O. Malnutrition is a risk factor in cirrhotic patients undergoing surgery. 2002;18(11-12):978-86.
71. Pikul J, Sharpe MD, Lowndes R, Ghent CN, Degree of preoperative malnutrition is predictive of postoperative morbidity and mortality in liver transplant recipients. *Transplantation*. 1994; 57(3):469-72.
72. Elsaid MI, Rustgi VK. Epidemiology of hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis*. 2020;24(2):157-74.
73. Schindler P, Heinzow H, Trebicka J, Wildgruber M. Shunt-induced hepatic encephalopathy in TIPS: Current approaches and clinical challenges. *J Clin Med*. 2020;9(11):3784.
74. Coronado WM, Ju C, Bullen J, Kapoor B. Predictors of occurrence and risk of hepatic encephalopathy after TIPS creation: A 15-year experience. *Cardiovasc Interv Radiol*. 2020;43(8):1156-64.
75. Tapper EB, Henderson JB, Parikh ND, Ioannou GN, Lok AS. Incidence of and risk factor for hepatic encephalopathy in a population-based cohort of americans with cirrhosis. *Hepatol Commun*. 2019;3(11):1510-19.
76. Tapper EB, Parikh ND, Sengupta N, Mellinger J, Ratz D, Lok AS. A risk score to predict the development of hepatic encephalopathy in a population-based cohort of patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2018;68(4):1498-1507.
77. Jepsen P, Watson H, Andersen PK, Vilstrup H. Diabetes as a risk factor for hepatic encephalopathy in cirrhosis patients. *J Hepatol*. 2015;63(5):1133-38.

78. Riggio O, Amodio P, Farcomeni A, Merli M, Nardelli S, Pascuale C, et al. A model for predicting development of over hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2015;13(7):1133-38.
79. Riggio O, Angeloni S, Salvatori FM, De Santis A, Cerini F, Farcomeni A, et al. Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am J Gastroenterol* 2008;103(11): 2738-46.
80. Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU, Ampuero J, Cubero JF, Chi-Cervera L, Ríos-Torres SL. Low phase angle is associated with the development of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2016;22(45):10064-70.
81. Nardelli S, Gioia S, Ridola L, Farcomeni A, Merli M, Riggio O. Proton pump inhibitors are associated with minimal and overt hepatic encephalopathy and increased mortality in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2019;70(2):640-49.
82. Ampuero J, Montoliú C, Simon-Talero M, Aguilera V, Millán R, Márquez C, et al. Minimal hepatic encephalopathy identifies patients at risk of faster cirrhosis progression. *J Gastroenterol.* 2018;33(3);718-25.
83. Bannister CA, Orr JG, Reynolds AV, Hudson M, Conway P, Radwan A, et al. Natural history of patients Taking Rifaximin- α for recurrent hepatic encephalopathy and risk of future over episodes and mortality: A post-hoc analysis of clinical trials data. *Clin Ther.* 2016;38(5):1081-1089.e4.
84. Yao J, Zuo L, An G, Yue Z, Zhao H, Wang L, et al. Risk factor for hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with hepatocellular carcinoma and portal hypertension. *J Gastrointest Liver Dis.* 2015;24(3):301-307.
85. Nardelli S, Gioia S, Pasquale C, Pentassuglio I, Farcomeni A, Merli M, et al. Cognitive impairment predicts the occurrence of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(4):523-8.
86. Lewis DS, Lee TH, Konanur M, Ziegler C, Hall MD, Pabon-Ramos WM, et al. Proton pump inhibitor use is associated with increased frequency of

- new or worsening hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation. *J Vasc Interv Radiol*. 2019;30(2):163-9.
87. Yin X, Zhang F, Guy H, Peng C, Zhang W, Xiao J, et al. A nomogram to predict the risk of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients. *Sci Rep*. 2020;10(1):1-8.
 88. Chang KV, Chen JD, Wu WT, Huang KC, Lin H-Y, Han D-S. Is sarcopenia associated with hepatic encephalopathy in liver cirrhosis? A systemic review and meta-analysis. *J Formos Med Assoc*. 2019;118(4):833-42.
 89. Dam G, Vilstrup H, Watson H, Jensen P. Proton pump inhibitors as a risk factor for hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis with ascites. *Hepatology* 2016;64(4):1265-72.
 90. Dorland WA. *Dorland's illustrated medical dictionary*. 30 th edition. Philadelphia: W B Saunders; 2003.
 91. Walraven C, Austin PC, Jennings A, Quan Hude, Forster AJ. A modification of the Elixhauser comorbidity measures into a point system for hospital death using administrative data. *Medical Care*. 2009;47(6):626-33.
 92. Vásquez BJ. Asociación entre el índice de comorbilidad de Charlson y estancia hospitalaria prolongada en el servicio de medicina del Hospital Nacional Hipólito Unanue [Tesis de Titulación]. Lima. Universidad Ricardo Palma; 2020. Disponible en <https://repositorio.urp.edu.pe/handle/URP/3162>.
 93. European association for the study of the liver. EASL Clinical Practice Guideline for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406-60.
 94. Angelo P, Ginès P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: Revised consensus recommendations of the international club of ascites. *J Hepatol*. 2015;62(4):968-74.
 95. European association for the study of the liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of carcinoma hepatocellular. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236.
 96. Ilijama R. Resistencia Bacteriana a fluoroquinolonas en pacientes hospitalizados con infecciones de vías urinarias atendidos en el Hospital

- IESS de Ambato [Tesis de licenciatura]. Ambato. Universidad Técnica de Ambato; 2014. Disponible en <https://repositorio.uta.edu.ec/handle/123456789/8397>.
97. European association for the study of the liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2019;70(1):172-93.
 98. Valtuena JM, Yuste JR. La clínica y el laboratorio: Interpretación de análisis y pruebas funcionales. Exploración de los síndromes. Cuadro biológico de las enfermedades. 23a ed. Barcelona: Elsevier Health Sciences; 2019.
 99. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger y Fordtran enfermedades digestivas y hepáticas fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. 10a ed. Madrid: Elsevier; 2018.
 100. Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Goodman y Gilman las bases farmacológicas de la terapéutica. 13ª ed. New York: McGraw-Hill; 2018.
 101. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource [Internet]. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration; Bethesda, MD: National Institute of Health; 2016. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NKB326791/>.
 102. Moons KG, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JP, Macaskill P, Steyeberg EW, et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):55-63.
 103. Ruiz S, Castillo L, Malca J, Valderrama J, Aguilar G. Predictores de infección y mortalidad en pacientes con cirrosis hepática en el hospital de alta complejidad Virgen de la Puerta de Trujillo, Perú. *Rev Gastroenterol Peru*. 2019;39(1):55-63.

ANEXOS

Anexo 1

**PERFIL CLINICO-EPIDEMIOLOGICO
DE LA CIRROSIS HEPATICA EN HACVP**

I. FILIACION:

Nombres y Apellidos:

H.C: _____ Sexo: ____ Edad: ____ DNI: _____ Telf: _____

Lugar de nacimiento: _____

Procedencia: _____

Ocupación: _____

Familiar de referencia: _____

II. ANTECEDENTES:

Antecedente de consumo de alcohol: Si () No ()

Diabetes () Obesidad () TB () Transfusiones sanguíneas ()

Peso máximo registrado: ____ Kilos

Otras enfermedades: _____

Cirugías: _____

Antecedentes familiares: _____

Índice de Helixhauser: ____ pts.

Antecedente de hospitalización en los últimos 3 meses: Si () No ()

Motivo de hospitalización: _____

Antecedente de Encefalopatía: Si () No ()

III. EXAMEN FISICO:

Telangiectasia No () Si () Palmas Hepáticas No () Si () Ictericia No () Si ()

Ginecomastia No () Si () Edema No () Si () Hipertrofia parotídea No () Si ()

Signos de Coagulopatía No () Si ()

Ascitis: No () Si (): Grado I () Grado II () Grado III ()

Encefalopatía manifiesta al ingreso: No () Si (): Grado: I () II () III () IV ()

Antecedente de encefalopatía en los 3 meses previos: No () Si ()

Grado: I () II () III () IV ()

Apreciación nutricional:

Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____ Albumina: _____

Sarcopenia: Índice: _____ Si () No ()

IV. EXAMENES AUXILIARES:

Examen	Resultado	Examen	Resultado	Examen	Resultado
Leucocitos		Bil. Directa		Alfa Feto Proteína	
Hemoglobina		Albúmina		Protrombina/INR	
Plaquetas		Globulina		Proteína de 24 hrs	
Glucosa		TGP		Colesterol	
Creatinina		TGO		Triglicéridos	
Urea		Fosf. Alcalina		Na	
Bil. Totales		GGTP		K	

V. MARCADORES INMUNOLÓGICOS

Examen	Resultado	Examen	Resultado	Examen	Resultado
HBs Ag		Anti- HBe		ANA	
Anti-HBs		DNA-VHB (Carga viral)		Anti-LKM1	
Anti-HBc		ANTI-VHC		Ac. Antimitocondriales	
HBe Ag		ARN-VHC (Carga viral)		Ac. Antimúsculo liso	

VI. OTROS EXAMENES

Examen de orina	Hematíes > 5/campo No () Si () Leucocitos > 10/campo No () Si () Proteínas: + () ++ () +++ ()
Líquido ascítico	Celularidad: _____ PMN: _____ Profilaxis con Norfloxacino: Si () No () Proteínas totales: _____ Albumina: _____

VII. ECOGRAFÍA:

Patrón de Cirrosis (PC): No () Si ()

PC con Hipertensión Portal: No () Si ()

Tamaño de Bazo: _____ Diámetro de vena porta: _____

Nódulo hepático No () Si (): Numero _____ Tamaño: _____

VIII. TOMOGRAFÍA:

Patrón de Cirrosis (PC): No () Si ()

PC con Hipertensión Portal: No () Si ()

Nódulo hepático No () Si () Numero _____ Tamaño: _____

IX. ENDOSCOPIA:

No várices () Várices: V. Esofágicas () V. Gástricas ()
No gastropatía () Gastropatía: Leve () Severa ()

X. DIAGNOSTICO DE CIRROSIS:

Fecha de Dx: _____ Motivo de Dx.: _____

Clínico No () Si () Bioquímica No () Si () Biopsia No () Si ()

Endoscopia No () Si ()

Ecografía No () Si () Tomografía No () Si () Gammagrafía No () Sí ()

Laparoscopia: No () Si () Tipo: Incidental () Programada ()

XI. CLASIFICACIÓN DE LA CIRROSIS:

Child-Pugh Grado A () Grado B () Grado C () Puntaje ()

MELD ingreso: MELD () MELD-Na ()

XII. ETIOLOGIA DE LA CIRROSIS:

Alcohólica: No () Si ()

Virus C: No () Si ()

Virus B: No () Si ()

NASH: No () Si ()

Hepatitis Autoinmune: No () Si ()

CBP: No () Si ()

CEP: No () Si ()

No determinada No () Si ()

Otra: _____

XIII. COMPLICACIONES E INFECCIONES:

Actualmente descompensada No () Si (); Tipo: _____

Anteriormente descompensada No () Si (); Tipo _____

Complicaciones	Si/No	N° episodios previos	Infecciones	N° episodios previos	Germen aislado
SANGRADO DIGESTIVO			NEUMONIA		
ASCITIS			ITU		
ENCEFALOPATÍA			INFECCIONES DE PIEL		
PBE			GASTROENTERITIS		
HEPATO RENAL			PBE		
SD. HEPATO PULMONAR					
COAGULOPATÍA					
HEPATOCARCINOMA					

XIV. FARMACOS

- a) **Diuréticos:** No () Furosemida () Espironolactona () Amilorida ()
Hidroclorotiazida () Otros ().
- b) **Bloqueadores adrenérgicos beta:** No () Propranolol ()
Carvedilol () Nadolol ().
- c) **Estatinas:** No () Atorvastatina () Rosuvastatina () Simvastatina ()
Lovastatina () Pravastatina ().
- d) **Metformina:** Si () No ().
- e) **Inhibidor de bomba de protones:** No () Omeprazol ()
Esomeprazol () Pantoprazol () Rabeprazol () Deslansoprazol ().
- f) **Opioides:** No () Morfina () Codeína () Fentanilo () Oxycodona ()
Otros ().
- g) **Benzodiazepinas:** No () Alprazolam () Clonazepam ()
Diazepam () Lorazepam () Zolpidem () Eszopiclona () Otros ().
- h) **Antidepresivos tricíclicos** No () Escitalopram: () Fluoxetina ()
Paroxetina () Sertralina () Duloxetina () Mirtazapina ()
Amitriptilina () Imipramina () Desipramina () Otros ().
- i) **Antipsicóticos:** No () Clorpromazina () Clozapina () Haloperidol
() Olanzapina () Quetiapina () Risperidona ().