

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD
RESIDENTADO MEDICO**



TRABAJO ACADÉMICO

Características clínica y epidemiológica de la cirrosis hepática en pacientes
del Hospital III ESSALUD, Puno – 2018.

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PRESENTADO POR:

Residente de medicina interna, MD. Roberto Torres Lerma

PARA OPTAR EL TÍTULO DE:

SEGUNDA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

PUNO – PERU

2019

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO
 FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
 PROG. S.E. RESIDENTADO MEDICO
 COORDINACION DE INVESTIGACIÓN

..... ACTA DE EVALUACION DE PROYECTO DE INVESTIGACION

TITULO DEL PROYECTO:

"Características Clínicas y Epidemiológicas de la Cirrosis Hepática en Pacientes del Hospital III - ESSALUD PUNO - 2018"

RESIDENTE:

Roberto Torres Lerma

ESPECIALIDAD:

Medicina Interna

Los siguientes contenidos del proyecto se encuentran adecuadamente planteados

CONTENIDOS	ADECUADAMENTE PLANTEADOS	
	SI	NO
Caratula	✓	
Indice	✓	
1. Título de la investigación	✓	
2. Resumen	✓	
3. Introducción	✓	
3.1. Planteamiento del problema	✓	
3.2. Formulación del problema	✓	
3.3. Justificación del estudio	✓	
3.4. Objetivos de investigación (general y específicos)	✓	
3.5. Marco teórico	✓	
3.6. Hipótesis	✓	
3.7. Variables y Operacionalización de variables	✓	
4. Marco Metodológico	✓	
4.1. Tipo de estudio	✓	
4.2. Diseño de Contrastación de Hipótesis	✓	
4.3. Criterios de selección	✓	
4.4. Población y Muestra	✓	
4.5. Instrumentos y Procedimientos de Recolección de Datos.	✓	
5. Análisis Estadístico de los Datos	✓	
6. Referencias bibliográficas	✓	
7. Cronograma	✓	
8. Presupuesto	✓	
9. Anexos (Instrumentos de recolección de información, Consentimiento Informado, Autorizaciones para ejecución del estudio)	✓	

Observaciones:

.....
 Ninguna

En merito a la evaluación del proyecto investigación, se declara al proyecto:

a) APROBADO (X)

Por tanto, debe pasar al expediente del residente para sus trámites de titulación)

b) DESAPROBADO ()

Por tanto, el residente debe corregir las observaciones planteadas por la coordinación de investigación y presentarlo oportunamente para una nueva revisión y evaluación.

Puno, a los 14 días del mes de Agosto del 2018.



.....
 DIRECTOR
 Dr. Félix González Anaya
 DIRECTOR,
 Prog. S.E. Residentado Médico

.....
 COORDINADOR DE INVESTIGACION
 Prog. S.E. Residentado Médico
 CMP. 23896

c.c. Archivo

ÍNDICE

1. TITULO.....	3
2. RESUMEN	3
3. INTRODUCCIÓN.....	3
3.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	4
3.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.	6
3.3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	6
3.4. OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN.	7
3.5. MARCO TEÓRICO.	7
3.5.1 ANTECEDENTES.....	7
3.5.2 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA CIRROSIS HEPÁTICA.	11
3.5.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA CIRROSIS HEPÁTICA.....	26
3.5.2. MARCO CONCEPTUAL.	39
3.6. HIPÓTESIS	39
3.7. VARIABLES Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.	39
4. MARCO METODOLÓGICO.	42
4.1. TIPO DE ESTUDIO.....	42
4.2. DISEÑO DE CONTRASTACIÓN DE HIPÓTESIS.	42
4.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN.	42
4.4. POBLACIÓN Y MUESTRA.	43
4.5. INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.	43
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.....	44
6. CRONOGRAMA	45
7. PRESUPUESTO.....	46
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	47
ANEXOS	54

1. TITULO.

Características clínica y epidemiológica de la cirrosis hepática en pacientes del Hospital III ESSALUD, Puno - 2018.

2. RESUMEN

Este proyecto de investigación se titula, “*Características clínicas y epidemiológicas de la cirrosis hepática en pacientes del Hospital III ESSALUD Puno, 2018 – 2019*”; que tiene como objetivo determinar las características clínica y epidemiológica de la cirrosis hepática en pacientes que serán hospitalizados en el hospital III ESSALUD Puno. Metodología, la investigación será de tipo cuantitativo, descriptivo y prospectivo; la muestra estará conformado por 80 pacientes que sean hospitalizado entre el 1 de enero del 2018 al 1 de enero del 2019; la técnica será la observación directa y el instrumento una guía de observación, la fuente de datos serán el paciente y la historia clínica, la recolección de datos se realizara previa aprobación de consentimiento informado del paciente y los datos obtenidos se trataran por métodos de la estadística descriptiva y métodos de cuantificación epidemiológica. Resultados y conclusiones de la investigación se determinara posterior a la recolección de datos y su análisis.

3. INTRODUCCIÓN.

La cirrosis hepática es la presencia de fibrosis, que consiste en el depósito de fibras de colágeno en el hígado, este acumulo ha de delimitar nódulos en áreas del tejido hepático, alterando la arquitectura del órgano y su función. Las causas más frecuentes son el consumo crónico de alcohol, infección crónica por el virus de hepatitis B y C; y las menos frecuentes son enfermedades hepáticas autoinmunes, las enfermedades metabólicas y la Esteatosis Hepática No Alcohólica (NASH). La complicación más frecuente es la hipertensión portal, ascitis, encefalopatía hepática, varices esofágicas y Peritonitis Bacteriana Espontánea (PBE).

La cirrosis hepática constituye uno de los principales problemas de salud en el mundo, debido a su alta morbilidad y mortalidad. En el Perú, la cirrosis hepática tiene una tasa de

mortalidad de 9,48 por 100.000 habitantes y ocupa el quinto lugar entre las causas de mortalidad general y el segundo lugar entre las enfermedades digestivas y hepatobiliares.

En Puno la cirrosis hepática es un problema de la salud pública emergente y que va en aumento que requiere acciones claras para prevenirla, sin embargo no se cuenta con una información específica de las características clínicas, las principales complicaciones y el perfil epidemiológico de la enfermedad en la localidad.

El hospital III ESSALUD de Puno, tenía en el 2012, un promedio de 8 pacientes hospitalizados mensualmente por cirrosis hepática, actualmente tiene un promedio de 13 pacientes hospitalizados en el mismo periodo, lo cual evidencia un aumento de la demanda de los servicios de salud en este nosocomio.

La investigación se compone de: planteamiento del problema, formulación del problema, objetivos, justificación, marco teórico, antecedentes de la investigación, bases teóricas, marco conceptual, hipótesis, variables y operacionalización de las variables, la metodología de la investigación y finalmente se presentan el cronograma, presupuesto, bibliografía y anexos.

3.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La cirrosis hepática constituye uno de los principales problemas de salud en el mundo, debido a su alta morbilidad y mortalidad. Las tasas de defunción más elevadas se registran en Moldavia (91 por 100.000 habitantes) y Hungría (85 por 100.000), mientras que cifras más bajas, entre 3 y 5 por 100.000 habitantes, corresponden a Irlanda, Colombia, Holanda, Singapur, Israel y Noruega. En algunos países de América Latina, como Chile y México, la cirrosis hepática ocupa, entre el quinto y sexto lugar como causa de muerte general.¹

En el Perú, la cirrosis hepática con una tasa de mortalidad de 9,48 por 100.000 habitantes y ocupa el quinto lugar entre las causas de mortalidad general y el segundo lugar entre las

¹ Medina E, Kaempffer A. Cirrosis hepática en Chile. Revista Chilena de Salud Pública 2002; Vol 6 (1): 3.

enfermedades digestivas y hepatobiliares.² La cirrosis hepática es una de las primeras causas de demanda de hospitalización en el servicio de gastroenterología del hospital ESSALUD Puno.

Las causas más frecuentes de cirrosis hepática son el consumo crónico de alcohol, infección crónica por el virus de hepatitis B y C; y las causas menos frecuentes, son las enfermedades hepáticas autoinmunes (hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria), las enfermedades metabólicas (deficiencia de alfa-1-antitripsina, enfermedad de Wilson, Hemocromatosis, Fibrosis Quística) así como la Esteatosis Hepática No Alcohólica (NASH). Las complicaciones más frecuente es la hipertensión portal, ascitis, encefalopatía hepática, varices esofágicas y peritonitis bacteriana espontánea.³ La principal causa de muerte es el sangrado digestivo alto por várices esofágicas.⁴

La cirrosis hepática es una enfermedad prevalente en nuestro medio sobre todo en personas por encima de 60 años y del sexo masculino.⁵ El sangrado digestivo es el principal motivo de hospitalización y las infecciones más frecuentes son la urinaria, la neumonía y la peritonitis bacteriana espontánea; además la mayoría de los pacientes son diagnosticados en estadios avanzados de enfermedad.⁶

La cirrosis hepática en el Perú se registra predominantemente en 11 departamentos y representan las mayores tasas de mortalidad como son: Tacna, La Libertad, Tumbes, Piura, Arequipa y Puno.

La cirrosis hepática en Puno se considera como un problema de la salud pública que requiere acciones claras para prevenirla, sin embargo no se cuenta con información específica de las características clínicas, las principales complicaciones y el perfil epidemiológico de la enfermedad en la localidad. Esta situación limita las posibilidades de intervención de las pautas preventivas y asistenciales más adecuadas, a la realidad

² Ascario M, Yarinsueca RP. "Características clínicas y complicaciones de los pacientes hospitalizados con cirrosis hepática en el Hospital Nacional Ramiro Priáñez Priáñez ESSALUD 2010-2012. Tesis de grado. Universidad nacional del centro del Perú. Facultad de medicina.

³ Huertas J, Méndez C, Medina M, González M. Cirrosis hepática en el Hospital Clínico San Carlos, 2017. Consultado el: miércoles, 18 de abril de 2018. Disponible en: http://www.ucm.es/info/dosis/Preventiva/jor_xv/m111.pdf

⁴ Fajardo M, Arce M, Medina Y, Esteva L, Osorio M. Comportamiento de la cirrosis hepática en el hospital "Arnaldo Milián Castro". 2015. Revista científica MediSur. Vol. N° 4.

⁵ Davalos M. Epidemiología de la cirrosis hepática en el Perú. Simposio Asociación Peruana del estudio del hígado. 2003. Lima, Perú.

⁶ Bustíos C; Dávalos M; Román, R; Zumaeta E. Características epidemiológicas y clínicas de la cirrosis hepática en la Unidad de Hígado del HNERM Es-Salud. Rev. Gastroenterol. Lima, Perú. 2007:27 (3).

peruana, para la eliminación o el control de los principales factores causales de esta enfermedad.

En el hospital III ESSALUD Puno, la cirrosis hepática ha tenido un incremento de paciente hospitalizados de 8 por mes en el 2012 a 13 por mes en el 2017; lo cual amerita una mayor investigación, porque atiende a una parte de la población del departamento de Puno con el mayor consumo de bebidas alcohólicas. Además de que el diagnóstico histológico de la cirrosis hepática es realizado muy pocas veces en los establecimientos de salud, lo cual dificulta el registro adecuado de los casos. Además en la edad adulta mayoría de la hepatopatía alcohólica es causada por el consumo excesivo de alcohol.⁷

3.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.

Ante la situación problemática descrita, se plantea la siguiente pregunta de investigación.

¿Cuáles son las características clínica y epidemiológica de la cirrosis hepática en pacientes del Hospital III ESSALUD, Puno – 2018?

3.3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

La cirrosis hepática constituye uno de los principales problemas de salud en el mundo, debido a su alta morbilidad y mortalidad, además de ser una de las primeras causas de demanda efectiva de hospitalización en los servicios de gastroenterología de los hospitales. A pesar de la importancia del tema, la bibliografía local publicada es muy escasa. La relevancia cognitiva de esta investigación se basa en los resultados que se obtendrán para incrementar los conocimientos que se tienen sobre esta patología en nuestra localidad. Relevancia social se justifica en la alta prevalencia de cirrosis hepática en la población y la falta de implementación efectiva de medidas preventivas según la situación actual de la cirrosis hepática en nuestra ciudad.

⁷ Suros, A. Semiología Médica y Técnica Exploratoria. 8ª. ed. Barcelona, 2005.

3.4. OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN.

3.4.1 Objetivo general

- Determinar las características clínica y epidemiológica de la cirrosis hepática en pacientes del Hospital III ESSALUD Puno, 2016 – 2018.

3.4.2 Objetivo específicos.

- Describir las características clínicas de los pacientes hospitalizados con cirrosis hepática, en términos de: signos clínicos, clasificación de la cirrosis, exámenes auxiliares, diagnóstico, y complicaciones.
- Determinar las características epidemiológicas de los pacientes hospitalizados con cirrosis hepática, en términos de datos sociodemográficos, factores de riesgo, etiología de la cirrosis hepática y mortalidad de la cirrosis hepática.

3.5. MARCO TEÓRICO.

3.5.1 ANTECEDENTES.

Internacional.

Octavio, con su tesis de Doctorado titulado “Características epidemiológicas de la cirrosis hepática en el Hospital Civil de Guadalajara”, tiene como objetivo estudiar prospectivamente las características demográficas y epidemiológicas de los pacientes con cirrosis hepática en el Hospital Civil de Guadalajara, se estudiaron 157 pacientes (48 mujeres y 109 hombres), de los servicios de Medicina Interna, Gastroenterología y Clínica de Hígado con diagnóstico de cirrosis hepática el cual se hizo con base en la información clínica, bioquímica o histopatológica; asimismo, se les aplicó un cuestionario especializado en enfermedades hepáticas. Resultados: La principal causa de la cirrosis fue el alcoholismo (38% en mujeres y 95% en hombres), seguida de la etiología viral. Las bebidas más frecuentes fueron el tequila y el alcohol de 96° G.L. El grado de insuficiencia hepática más frecuentemente observado fue el de Child -Pugh "B" en mujeres y "C" en los hombres. Las complicaciones más frecuentes fueron hemorragia de tubo digestivo, ascitis y encefalopatía hepática. Se observaron diferencias en varias características

relacionadas con el sexo de los pacientes. Conclusión: El alcoholismo fue la primera causa de cirrosis hepática. En mujeres la segunda causa fue la viral (16.7%). Se propone un comité nacional de vigilancia de enfermedades del hígado, para generar una información más completa y detallada acerca de la epidemiología de la cirrosis hepática.

8

Aguirre MP, realizo el estudio titulado “Enfermedad hepática por alcohol en pacientes de 25 a 65 años Hospital General Docente Riobamba 2010” con el objetivo de determinar la prevalencia de Enfermedad Hepática por Alcohol en casos atendidos en el H.P.G.D.R. metodología, el estudio es de tipo retrospectivo, cuantitativo, de cohorte transversal y descriptivo, la muestra está conformado por 922 Historia Clínicas, de los cuales se seleccionó 50 casos, en los cuales se evaluaron características generales, factores de riesgo, datos de laboratorio, complicaciones y mortalidad. Resultados, 30% son casados; el 56% nivel socio económico bajo; el 46% instrucción primaria el 64% edades comprendidas de 41 - 65 años; factores de riesgo, el 56% consumo de alcohol , tiempo mínimo 20 años, el 70% ingirieron semanalmente, el 61% ingirieron 1250 ml por semana; el 70% fumaba cigarrillo, el 80% bebía alcohol de contrabando, el 78% son hombres, obteniéndose el 100% en alteración de datos de laboratorio; las complicaciones representan el 48% por ascitis; y 60% muere por sangrado digestivo alto. ⁹

Vinueza GP, realizo el estudio titulado “Caracterización de los pacientes con cirrosis hepática hospitalizados en el Hospital Eugenio Espejo en el periodo del año 2008 al 2011” con el objetivo de determinar de las principales características de los pacientes con cirrosis hepática hospitalizados. Metodología, el estudio es de tipo observacional descriptivo, de corte transversal, la población está conformado por 157 pacientes. Para la obtención de la información, se revisaron historias clínicas de los pacientes hospitalizados entre el 2008 a 2011. Resultado, 81 eran hombres (51,6%), y 76 eran mujeres (48,4%). La edad promedio fue de 55,43 \pm SD15, 43 años para el sexo masculino y 59,34 \pm SD 15,43 años para el femenino. Los principales factores de riesgo que presentaron los pacientes fueron el consumo crónico de alcohol (56,7%), el síndrome metabólico (15,3%), la hepatitis B y C (8,9% y 2,5%). Las principales etiologías fueron

⁸ Octavio, M. Características epidemiológicas de la cirrosis hepática en el Hospital Civil de Guadalajara. Tesis doctoral. México: Universidad de Guadalajara; 2007. Facultad de medicina.

⁹ Aguirre MP. Enfermedad hepática por alcohol en pacientes de 25 a 65 años Hospital General Docente Riobamba 2010. Tesis de grado. Riobamba – Ecuador. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Escuela de Medicina.

alcohólica (52,9%), otras causas (10,8%) (Cirrosis biliar primaria, secundaria y cardiaca), hepatitis autoinmune (8,9%), hepatitis B (8,3%) y en menor frecuencia la hepatitis C (2,5%). Se evidenció que el 100% (83pacientes) de los pacientes cuya cirrosis fue diagnosticada como de etiología alcohólica presentaban consumo crónico de alcohol. En los pacientes que presentaron cirrosis por hepatitis B y C, hubo el 30,8% y 25,0%, respectivamente, que consumían alcohol crónicamente. Los pacientes con cirrosis hepática por hepatitis B y C presentaron la complicación hepatocarcinoma en el 38,5% y 25% respectivamente. Las complicaciones más frecuentes fueron la ascitis, en 119 pacientes (75,8%) y las várices esofágicas en 77 pacientes (49%). Los pacientes presentaron estadios avanzados de Child-Pugh entre B (45,2%) y C (42%). La mayoría de los pacientes con cirrosis alcohólica estuvieron en los estadios B y C de Child-Pugh con el 43,4%(36 pacientes) y 49,4%(41 pacientes) respectivamente. En cuanto las várices esofágicas se vio que el 60,6% (43 pacientes) presentaban el estadio B y más de la mitad (60,6%) de los pacientes que estuvieron en el estadio C no tuvieron esta complicación. Entre los pacientes en estadio C de Child-Pugh casi la mitad 48,5%(32 pacientes) presentan encefalopatía; mientras que, en el estadio A no se presentó esta complicación. Se registraron 125 (79,6%) pacientes vivos y 32 (20,4%) muertos al momento del egreso hospitalario. Las causas de muerte fueron: sangrado digestivo por ruptura de várices esofágicas en 11 pacientes (34,4%) y encefalopatía hepática en 6 pacientes (18.8%).¹⁰

Nacional

Ascanio M, Yarinsueca RP, realizaron el estudio titulado “Características clínicas y complicaciones de los pacientes hospitalizados con cirrosis hepática en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé ESSALUD 2010-2012; con el objetivo de conocer las características clínicas y complicaciones de los pacientes hospitalizados con cirrosis hepática. Metodología, el estudio es retrospectivo, longitudinal, descriptivo y analítico. Resultados, 62.9% correspondió al sexo masculino, la edad promedio fue 60.5 años (r=12-82). Las causas más frecuentes de cirrosis fueron consumo de alcohol (63%), hepatitis B crónica (7.4%) y hepatitis C crónica (2.8%). Estuvieron en estadio B de Child-Pugh el 42.3%, y estadio C el 42.5%. La principal característica clínica fue la distensión abdominal en el 87% y la principal complicación fue la ascitis en el 56,5% debido a la

¹⁰ Vinuesa GP. Caracterización de los pacientes con cirrosis hepática hospitalizados en el Hospital Eugenio Espejo en el periodo del año 2008 al 2011. Tesis de grado. 2013. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Facultad de Medicina.

hipertensión portal seguido de encefalopatía hepática con un 47, 2%. Las infecciones más frecuentes fueron la peritonitis bacteriana espontánea en el 5,2% seguido por la infección urinaria y la neumonía. Conclusión, La cirrosis afecta a varones en mayor proporción y son el consumo crónico de alcohol y la enfermedad viral crónica las principales causas. La ascitis es la principal complicación y motivo de hospitalización. La mayoría de casos llega en estadios avanzados de enfermedad. La infección más frecuente fue la peritonitis bacteriana espontánea.¹¹

Bendezú R. realizó la investigación titulada “Gestión en salud pública y su relación con las características epidemiológicas en pacientes con cirrosis hepática en la unidad de hospitalización de gastroenterología del hospital militar central 2015” con el objetivo de determinar la relación que existe entre la Gestión en Salud Pública y las características epidemiológicas en pacientes con cirrosis hepática en la unidad de hospitalización de gastroenterología del Hospital Militar Central. Metodología, el tipo de estudio es no experimental de corte transversal y cuantitativo; la población es de 63 pacientes con cirrosis hepática. El estudio no publico los resultados ni las conclusiones del estudio.¹²

Larico, M. (2013) con su tesis de Maestría titulada “Características clínicas, complicaciones y evaluación de sobrevida de los pacientes con cirrosis hepática del Hospital Hipólito Unanue de Tacna 2010-2012”, tiene como objetivo describir las características clínicas, complicaciones y evaluación de sobrevida de los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática. El presente estudio es retrospectivo, descriptivo y transversal. Incluye 91 pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina del Hospital Hipólito Unanue de Tacna durante los años 2010 al 2012. Se tuvo como resultados: Se hospitalizaron 104 pacientes con cirrosis hepática durante el periodo 2010 al 2012 en el Servicio de Medicina del Hospital Hipólito Unanue de Tacna. Las principales características de los pacientes con cirrosis hepática son: sexo masculino (53,8%), edad mayor a 60 años (71,4%), sin enfermedades asociadas (20,9%), tiempo de enfermedad menor de 1 año (53,8%), etiología alcohólica (72,5%), diagnóstico clínico laboratorial (56,0%). Conclusión: La tasa de complicaciones fue 100%, las más frecuentes fueron: la

¹¹ Ascanio M, Yarinsueca RP. Características clínicas y complicaciones de los pacientes hospitalizados con cirrosis hepática en el Hospital Nacional Ramiro Priale Priale ESSALUD 2010-2012. Tesis de grado. Universidad nacional del centro del Perú. Facultad de medicina.

¹² Bendezú R. Gestión en salud pública y su relación con las características epidemiológicas en pacientes con cirrosis hepática en la unidad de hospitalización de gastroenterología del hospital militar central 2015. Tesis – especialidad. Facultad Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma de Ica.

ascitis descompensada (71,4%), encefalopatía hepática (61,5%) e ictericia (59,3%), anemia (81,3%) pancitopenia (34,1%). El 81,3% presentaba Child-Pugh de Grado C. La tasa de mortalidad fue 23,1%, principalmente causados por sepsis y disfunción multiorgánica (52,4%).¹³

Durand FM. Realizo el estudio “Principales factores de riesgo asociados a cirrosis hepática en el servicio de Gastroenterología del Hospital Militar Central entre 2012 al 2014”, con el objetivo de determinar los principales factores de riesgo asociados a la cirrosis hepática en los pacientes del servicio de gastroenterología. Metodología, el estudio tiene un enfoque cuantitativo de tipo observacional, analítico y diseño caso-control retrospectivo de 100 pacientes atendidos con diagnóstico de cirrosis hepática, y 100 controles con características clínico epidemiológicas similares. Resultado: Se encontró que la ingesta de alcohol presento un OR: 4.5, hepatitis B un OR: 4.42 y hepatitis C un OR: 3 constituyendo así los principales factores de riesgo. Conclusión: La ingesta de alcohol es el principal factor de riesgo asociado a cirrosis hepática entre los pacientes del servicio de gastroenterología.¹⁴

Local.

No se encontraron estudios relacionados con el tema de investigación.

3.5.2 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA CIRROSIS HEPÁTICA.

Epidemiología. Según la OMS, la epidemiología es el estudio de la distribución y los determinantes de estados o eventos (en particular de enfermedades) relacionados con la salud y la aplicación de esos estudios al control de enfermedades y otros problemas de salud. Hay diversos métodos para llevar a cabo investigaciones epidemiológicas: la vigilancia y los estudios descriptivos se pueden utilizar para analizar la distribución, y los estudios analíticos permiten analizar los factores determinantes.

¹³ Larico, M. Características clínicas, complicaciones y evaluación de sobrevida de los pacientes con cirrosis hepática del Hospital Hipólito Unanue de Tacna 2010-2012. Tesis de grado. 2013. Tacna: Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann. Facultad de medicina humana.

¹⁴ Durand FM. Principales factores de riesgo asociados a cirrosis hepática en el servicio de Gastroenterología del Hospital Militar Central entre 2012 al 2014. Tesis de grado. Universidad Ricardo palma. Facultad de medicina humana.

a. Datos sociodemográficos.

- Sexo. Características biológicas que definen al sujeto.
- Edad. Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.
- Ocupación. La tarea o función que se desempeña en el trabajo, puede estar o no relacionada con la profesión.

b. Etiología de la cirrosis hepática.**b.1 Cirrosis Alcohólica.**

El consumo excesivo de alcohol puede causar diferentes tipos de enfermedad hepática crónica como por ejemplo: hígado graso, hepatitis alcohólica, y cirrosis alcohólica. El consumo excesivo de alcohol puede llevar al daño hepático, produciendo fibrosis en ausencia de inflamación o cirrosis. La fibrosis puede ser centrolobular, pericelular o periportal; cuando ésta irrumpe en la arquitectura normal del hígado es reemplazada por nódulos regenerativos. La insuficiencia hepática crónica por alcohol es una patología silenciosa y generalmente subclínica; suele aparecer después de la ingestión crónica alcohol por lo menos de 10 años.

Frecuentemente estos pacientes presentan malnutrición con pérdida de peso, disminución de la masa muscular, equimosis y astenia. Los signos más representativos de la cirrosis hepática son la ictericia, ascitis, angiomas, eritema palmar, esplenomegalia, temblor y aumento en el tamaño de las glándulas parótidas.

Un signo característico, pero no específico de la cirrosis, es la contractura de Dupuytren que se presenta en pacientes alcohólicos y se debe a la fibrosis en la fascia palmar, originando flexión de los dedos. Esto se debe principalmente el efecto tóxico que causa el alcohol en esta región del cuerpo. Otros trastornos que puede causar la ingesta excesiva de alcohol es la disminución del vello corporal, ginecomastia y atrofia testicular en hombres debido a la alteración en el metabolismo hormonal de los estrógenos. En las mujeres pueden aparecer irregularidades en el ciclo menstruales y signos de virilización.

¹⁵En algunos estudios se ha observado que la edad media para contraer cirrosis hepática es alrededor de los 60 años y la mayoría de los paciente son varones, con una relación hombre/mujer del 1,3 hasta 4. ¹⁶

b.2 Hepatitis B

La hepatitis B es una enfermedad viral que puede dar sintomatología aguda o crónica y puede detectarse mediante exámenes de laboratorio. El antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) está presente en la infección aguda como crónica. La permanencia de este antígeno y el antígeno de cubierta de la hepatitis B (HBeAg) por más de 6 meses se define como hepatitis B crónica. Estos pacientes deben tener además una elevación persistente o intermitente en los niveles de alanino aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST). La enzima hepática más específica es la ALT ya que se encuentra mayor cantidad en los hepatocitos y es más específica que la AST. Esta enzima se eleva marcadamente en fenómenos de necrosis celular aguda y en menor grado cuando existe un proceso crónico destructivo de los hepatocitos. Otro parámetro de diagnóstico es la presencia de necrosis e inflamación moderada o grave en la biopsia hepática. También se deben realizar análisis adicionales de hepatitis C y D, ya que puede haber coinfección, sobre todo en pacientes que presentan enzimas hepáticas elevadas y ADN viral indetectable. Los pacientes infectados crónicos tienen mayor riesgo de presentar cirrosis, descompensación hepática y hepatocarcinoma.¹⁷

b.3 Hepatitis C.

La hepatitis C es una de las causas más comunes de hepatitis crónica en el mundo y solo menos frecuente que la alcohólica. Así como la hepatitis B crónica, la hepatitis C presenta sintomatología silenciosa o mínima y solo se presenta cuando el paciente ya está una fase avanzada de la enfermedad. Puede existir elevación mínima de las enzimas hepáticas; sin embargo, siempre presentan un grado de hepatitis en las biopsias hepáticas. La progresión de la enfermedad se caracteriza por fibrosis portal con el desarrollo de nodularidad y

¹⁵ Sherlock S, Dooley J. Hepatic Cirrhosis. Sherlocks Dis. Liver Biliary Syst. Oxford: Wiley - Blackwell; 2011. En Vinueza GP.

¹⁶ Gramenzi A, Caputo F, Biselli M, Kuria F, Loggi E, Andreone P, et al. Review article: alcoholic liver disease? pathophysiological aspects and risk factors. Aliment. Pharmacol. Ther. 2006 Oct; 24(8). En Vinueza GP.

¹⁷ World Health Organization. Hepatitis B [Internet]. WHO; 2002. Access: 19-Abr.-18. Available from: http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisB_whocdscsrlyo2002_2.pdf

culmina con el desarrollo de cirrosis. En la cirrosis por hepatitis C el hígado es de tamaño disminuido con características cirróticas micro y macronodular vistas en biopsia. Por lo general, la infección de la hepatitis C se descubre por rutinas serológicas o por donación de sangre. Para su diagnóstico se necesita la presencia de anti-HVC y debe ser confirmado por PCR, la elevación de enzimas hepáticas y evidencia de hepatitis en biopsia.¹⁸ Más del 75% de los cánceres hepáticos se asocian con una infección crónica de hepatitis (HBV 50% y HCV 25%).¹⁹

b.4 Esteatohepatitis no alcohólica.

La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es una de las patologías crónicas más frecuentes que se ha observado en los últimos tiempos. Está íntimamente relacionada con la obesidad, diabetes mellitus y al síndrome metabólico, afín con la resistencia a la insulina, debido al estilo de vida y dieta que presentan este tipo de paciente. Todos estos factores conllevan alteraciones metabólicas e inmunológicas. Se caracteriza principalmente por la acumulación intracelular de triglicéridos en el hepatocito y resistencia a la insulina, lo cual conduce a la esteatosis hepática, lipólisis e hiperinsulinemia. El aumento de la lipólisis contribuye a la generación de ácidos grasos libres que son absorbidos por el hígado. Esto produce a una sobrecarga en la β -oxidación mitocondrial, lo que conduce a la acumulación de grasa en el hígado. La hiperinsulinemia aumenta la síntesis de ácidos grasos en el hígado a través de la glucólisis, y favorece la acumulación de triglicéridos al disminuir la producción de la apoproteína B. Todo esto contribuye a la inflamación, fibrosis y cirrosis en el hígado.²⁰ La EHNA se puede dividir en 2 tipos: la primaria que no tiene causa aparente y está relacionada estrechamente con enfermedades metabólicas congénitas y adquiridas, la cirugía bariátrica, y diversos fármacos y tóxicos. La EHNA secundaria engloba la obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial. La EHNA es una causa principal de morbimortalidad debido a que hay un incremento de personas obesas en los países desarrollados. Esta enfermedad se caracteriza por ser progresiva y silente, pudiendo llegar a cirrosis al final de la vida. Además del virus de la hepatitis B y C, los pacientes que

¹⁸ Wood AJ, Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336(5). En Vinueza GP.

¹⁹ Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: Worldwide incidence and trends. *Gastroenterology.* 2004 Nov; 127(5). En Vinueza GP.

²⁰ Garcia-Compean D. Liver cirrhosis and diabetes: Risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15(3). En Vinueza GP.

contraen EHNA pueden desarrollar Hepatocarcinoma.²¹ La esteatosis hepática es la tercera indicación más común para trasplante de hígado en los Estados Unidos y representará a futuro la principal indicación, dejando atrás al virus de la hepatitis C y la hepatitis alcohólica. Los pacientes que presentan EHNA tienen mayor riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares, tales como: infartos y enfermedad cerebro vascular, debido a que tienen mayor riesgo de desarrollar arterioesclerosis.

b.5 Síndrome Metabólico.

Según la Federación Internacional de la Diabetes (FID), el síndrome metabólico se define como la presencia de obesidad central (circunferencia de cintura ≥ 94 cm para hombres y ≥ 80 cm para mujeres o un IMC > 30 kg/m) con más de dos de los 4 criterios señalados en el cuadro I.²²

Cuadro. Definición mundial del síndrome metabólico de la FID

Obesidad Central	Circunferencia de cintura ≥ 94 cm para hombres y ≥ 80 cm para mujeres o un IMC > 30 kg/m.
Mas dos de los siguientes rasgos	
Valores de triglicéridos elevados	≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/L), o tratamiento específico para esta anomalía lipídica.
Colesterol HDL reducido	< 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres, o tratamiento específico.
Tensión arterial elevada	TA sistólica ≥ 130 o TA diastólica ≥ 85 mm Hg, o tratamiento de hipertensión previamente diagnosticada.
Glucosa plasmática	≥ 100 mg/dl en ayunas o diabetes tipo 2 previamente diagnosticada.

Fuente: Zimmet P, Alberti G, Shaw J. Nueva definición mundial de. Práctica Clínica [Available from: https://www.idf.org/sites/default/files/attachments/issue_39_es.pdf#page=33]

²¹ Moreno D. Epidemiología e historia natural de la hepatopatía grasa no alcohólica primaria. Gastroenterol. Hepatol. 2006; 29(4). En Vinuesa GP

²² Zimmet P, Alberti G, Shaw J. Nueva definición mundial de a FID del síndrome metabólico: argumentos y resultados. Práctica Clínica [Internet]. 2005 [cited 19-Abr.-18]; Available from: https://www.idf.org/sites/default/files/attachments/issue_39_es.pdf#page=33

Varios estudios han propuesto que el síndrome metabólico tiene una correlación estrecha con la posibilidad de contraer cirrosis hepática. Se ha observado que los pacientes con esteatosis hepática no alcohólica tienen hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, e hipertensión arterial. En un estudio retrospectivo en un periodo de 4 años con 90 pacientes con esteatosis hepática no alcohólica, vistos la Clínica de Hígado en la Universidad de Tennessee y en la Universidad Médica de Carolina del Sur, se observó que 11 pacientes tuvieron hipertensión portal y 7 de ellos estaban en lista de espera para trasplante. La mayoría de los pacientes presentaban diabetes o resistencia a la insulina, junto con la presencia de hiperlipidemia, hipertensión, y enfermedad aterosclerótica. En este estudio se encontró que el 28% de los pacientes presentaban cirrosis hepática y casi mitad presentaron hipertensión portal (>10 mmHg). La cirrosis se torna común en los pacientes que presentan obesidad mórbida y el 18% tenían antecedentes patológicos familiares de esteatosis hepática no alcohólica, concluyendo que la esteatosis hepática no alcohólica es de carácter genético.²³

Se ha propuesto que la diabetes mellitus es un condicionante para el desarrollo de cirrosis en ausencia de otros factores como el síndrome metabólico. Más del 96% de los cirróticos tienen intolerancia a la glucosa y solo el 30% son diabéticos. La diabetes también puede ser una complicación de la cirrosis, debido a que la glucogénesis y la glicogenolisis están afectadas; la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia son los causantes principales de la fisiopatología de la enfermedad hepática crónica; esto en especial en pacientes conetiologías como la esteatosis hepática no alcohólica, alcohol, hepatitis C y hemocromatosis. Algunos estudios sugieren que la diabetes mellitus tipo 2, independiente de otros factores de riesgo, tiene gran importancia en el progreso de la enfermedad hepática crónica y en el hepatocarcinoma. En un estudio hecho en Dinamarca, se encontró una elevada incidencia en hombres de 4.0 (95% CI: 3.5-4.6) y en mujeres del 2.1 (95% CI: 1.6-2.7) de hepatocarcinoma en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 comparados con la población general.²⁴ Otro estudio que investigó la asociación entre la cirrosis y la diabetes tipo 2; tomó como muestra 94 historias clínicas de pacientes con diabetes tipo 2 y cirrosis, y 107 en el grupo control correspondientes a pacientes con dispepsia no

²³ Willner IR, Waters B, Patil SR, Reuben A, Morelli J, Riely CA. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulinresistance, familial tendency, and severity of disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2000. En Vinueza GP.

²⁴ Garcia-Compean D. Liver cirrhosis and diabetes: Risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World J. Gastroenterol.* 2009;15(3). En Vinueza GP.

ulcerosa. Se identificó que la etiología alcohólica predominaba en un 59%, seguida de la viral con el 10 %. La prevalencia de diabetes tipo 2 fue mayor en el grupo control. Después de ajustar estos índices por edad, sexo, antecedentes familiares de diabetes tipo 2, consumo de alcohol y IMC, la cirrosis se mantuvo significativamente asociada a la diabetes mellitus tipo 2 con un OR de 13,6 (IC 95% 4.3-42.9, $P < 0,001$). El 60% de los casos ya tenían antecedente personal patológico de diabetes tipo 2, antes del diagnóstico de cirrosis. Este estudio concluyó certeramente que la cirrosis hepática tiene una asociación fuerte e independiente con la diabetes tipo 2.²⁵

Se ha asociado el índice de masa corporal como factor de riesgo para el desarrollo de cirrosis hepática. Un estudio prospectivo de 5 años realizado en Reino Unido, en mujeres jóvenes adultas, midió la asociación entre IMC y el desarrollo de cirrosis hepática; tomando como muestra a 1811 pacientes hospitalizadas y que murieron por cirrosis hepática. Entre las mujeres con un IMC de 22,5 o superior, el aumento de IMC se asoció con una mayor incidencia de la cirrosis hepática: para cada aumento de 5 unidades en el IMC, el riesgo relativo de cirrosis aumentó en un 28% (riesgo relativo 1,28, 95% intervalo de confianza 1,19 a 1,38, $P < 0,001$). Entre las mujeres que reportaron beber menos de 70 g de alcohol por semana y que tenían un IMC entre 22,5 y 25, el riesgo absoluto de cirrosis hepática por 1000 mujeres por más de cinco años fue de 0,8 (0,7 a 0,9); este riesgo absoluto aumentaba a 1,0 (0,9 a 1,2) entre las que tenían un IMC de 30 o más. En las mujeres que reportaron beber 150 gramos o más alcohol por semana, las cifras correspondientes fueron de 2,7 y 5,0.²⁶

b.6 Hepatitis autoinmune.

La hepatitis autoinmune es una enfermedad hepática de origen desconocido, en la que existe un trastorno en la autoinmunoregulación. El diagnóstico de esta enfermedad requiere la exclusión de otras etiologías. Los anticuerpos antinucleares (ANA), antimúsculo liso (SMA), antimicrosomales hepatorrenales (antiLKM-1) suelen estar presentes, en especial en la hepatitis lipídica. Es una enfermedad necroinflamatoria crónica del hígado en la que se halla hipergammaglobulinemia y presencia de los anti-

²⁵ Wlazlo N, Beijers HJBH, Schoon EJ, Sauerwein HP, Stehouwer CDA, Bravenboer B. High prevalence of diabetes mellitus in patients with liver cirrhosis. *Diabet. Med.* 2010 Nov; 27(11). En Vinueza GP.

²⁶ Liu B, Balkwill A, Reeves G, Beral V, on behalf of the Million Women Study Collaborators. Body mass index and risk of liver cirrhosis in middle aged UK women: prospective study. *BMJ.* 2010 Mar 11; 340(mar11 1). En Vinueza GP.

cuerpos ya mencionados. Los pacientes con mayor prevalencia son los que presentan alelos HLA de clase II, haplotipos HLA DR3 Y DR4. Varios estudios proponen que los desencadenantes de esta patología son factores ambientales, genéticos, víricos, productos tóxicos y farmacológicos. Muchos de los casos se han relacionado con la infección del herpesvirus, virus del sarampión, virus de la hepatitis A, B y C. Los fármacos que desencadenarían esta enfermedad son: minociclina, isoniazida, α -metildopa, hidralazina y nitrofurantoína. También las toxinas (tetra cloruro de carbono, percloroetileno, bromuro de etilo) y aditivos alimentarios (gluten, glutamato monosódico, aspartame) pueden ayudar a desarrollar hepatitis autoinmune. Un estudio realizado en Noruega encontró una incidencia anual de hepatitis autoinmune de 1.9/100.000 habitantes y una prevalencia de 16.9/100.000 habitantes. Sin embargo, en Japón se encontró una prevalencia de 0.08-0.015/100.000 habitantes. La relación entre mujeres y hombres es de 4-6:1.²⁷

b.7 Cirrosis biliar primaria.

La cirrosis biliar primaria es una enfermedad crónica colestásica del hígado, que afecta especialmente a las mujeres de edad media, con una predominancia de 8 a 1 sobre los hombres. Su prevalencia está entre 6.7 y 940 casos por millón. Se caracteriza por ser progresiva y autoinmune, con la destrucción de los conductos biliares de pequeño y gran tamaño. La lesión es un proceso inflamatorio necrosante de las vías portales. Está ligada con los antígenos de histocompatibilidad HLA DRB-1/08 y DQB, y por los genes IL12A e IL12RB2 que codifican los la interleucina 12 y receptores de la interleucina 12, respectivamente. La cirrosis biliar hepática está asociada a enfermedades como al síndrome de Sjogren, tiroiditis autoinmune, síndrome de Raynaud, hipotiroidismo, y la enfermedad celiaca. También se le ha relacionado con infecciones por la bacteria *chlamydomphila pneumoniae* y el betaretrovirus humano. Los pacientes más predispuestos a contraer esta enfermedad son los que tienen antecedentes de infecciones urinarias y son fumadores. Para su diagnóstico se establecen 3 parámetros que son: la presencia de los anticuerpos antimitocondriales (AMA), índices colestásicos (aumento de la fosfatasa alcalina) y la biopsia hepática (infiltrado linfocitario). Por lo general se encuentra elevada la fosfatasa alcalina (ALP) y el colesterol total. Se lo debe investigar en otras patologías autoinmunes como escleroderma. La mayoría de los pacientes presentan síntomas como

²⁷ Orts JA, Zúñiga A, Alarcón I. Hepatitis autoinmune. An. Med. Interna [Internet]. 2004 [cited 19-Abr.-18]. p. 34-48. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S021271992004000700008&script=sci_arttext&tlng=pt

fatiga, en un 80 % y prurito intenso de predominancia nocturna en un 50%. Un gran porcentaje de pacientes mujeres son diagnosticadas de cirrosis biliar primaria durante el periodo de embarazo.²⁸

b.8 Colangitis esclerosante primaria.

La colangitis esclerosante primaria es una de las patologías que aún no se logra determinar su fisiopatología; es atribuida, sin embargo, a un proceso colestásico que produce la obstrucción de los conductos biliares intra y extrahepáticos desencadenando cirrosis biliar e hipertensión portal. Se caracteriza por una inflamación difusa y fibrótica en todo el árbol biliar. Esta enfermedad es más común en hombres que en mujeres y su incidencia es de 1 por cada 100.000 con una prevalencia de 21 por 100.000 en hombres y 6 por 100.000 en mujeres en los Estados Unidos. Está relacionado con los antígenos de histocompatibilidad HLA-B8/DR-3/DR-4 presenta más riesgo de tener colangitis esclerosante primaria Se le atribuyen varias causas, como infecciones bacterianas, víricas, toxinas, predisposición genética e inmunitaria. Esta patología, en un 75% ocurre asociada a procesos inflamatorios de la vesícula, páncreas y colitis ulcerativa.²⁹

b.9 Cirrosis hepática por medicamentos.

El daño hepático se debe a la exposición persistente al fármaco por un periodo prolongado. Los fármacos que producen hepatitis crónica son: la amiodorona, metrotexate, ácido valproico, nitrofurantoína, diclofenaco, metildopa, minociclina, y tetraciclina. Solo el 1 % de las hepatopatías crónicas y cirrosis se atribuyen a los fármacos, que estas producen lesiones necro inflamatorias, colestásicas, esteatosis, cirrosis y fibrosis hepática. La hepatitis crónica inducida por fármacos se define como la persistencia de síntomas y anormalidades en las enzimas hepáticas e histológicas por más de 3 meses. La ingesta continúa del fármaco después de la fase aguda es el factor principal para el desarrollo de cirrosis hepática y hepatitis crónica.

En esta clase de hepatitis hay una alteración inmunológica que causa daño hepático y disfunción mitocondrial del hepatocito, debido al daño provocado por el mismo fármaco

²⁸ Kumagi T, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Orphanet J. Rare Dis.* 2008;3(1). En Vinueza GP.

²⁹ Bruce R. Bacon. *Cirrhosis and Its Complications.* Med. Interna Harrison. 17th ed. New York: McGrawHill; 2008. En Vinueza GP.

o por los metabolitos que son generados por la enzima P450. La disfunción mitocondrial produce alteración del estrés oxidativo, disminución de ATP y la acumulación de triglicéridos. Su clínica es muy variada, los principales signos y síntomas son la astenia, fiebre, artralgias, hiporéxia, malestar general, molestias a nivel del hipocondrio derecho e ictericia. En el laboratorio puede haber elevación de los niveles de transaminasas (ALT y AST), hipergammaglobulinemia, anticuerpos antinucleares contra el músculo liso y anticuerpos dirigidos con las proteínas microsomales hepáticas específicas.³⁰

b.10 Metildopa

La metildopa es un antihipertensivo de uso obstétrico ya que se ha demostrado que no es teratógeno. Sin embargo, provoca graves lesiones en el hígado y puede producir anomalías a nivel de las enzimas hepáticas. Esto se resuelve inmediatamente después de la suspensión del mismo. Las patologías que puede causar son: hepatitis aguda, colestásica, cirrosis y granulomas hepáticos. Este medicamento es metabolizado por la enzima P450 a metabolitos como la semiquinona y quinona que causan daño directo al hígado. Clínicamente presentan síntomas y signos como fiebre, anorexia, malestar general, ictericia, prurito, rash y artralgias. En exámenes de laboratorio hay una elevación moderada de las enzimas hepáticas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, anticuerpos nucleares y anticuerpos contra el músculo liso. La biopsia manifiesta fibrosis y acumulación de grasa. La hepatitis crónica por este medicamento, generalmente aparece a los 6 meses, pero sus manifestaciones clínicas ocurren después de varios años de tratamiento. La dosis farmacológica es de 500mg/día.³¹

b.11 Tetraciclinas

Las tetraciclinas son antibióticos muy utilizados en la actualidad; en especial para tratamientos dermatológicos. Este fármaco es uno de los más hepatotóxicos si no se usa de forma adecuada. La minociclina es una tetraciclina sintética usada para el tratamiento del acné; sin embargo, se han reportado muchos casos de hepatotoxicidad. El mecanismo que causa daño hepático se relaciona con la inhibición de la betaoxidación mitocondrial

³⁰ Shivakumar F, Geoffrey C. Farrell. Drug-induced Liver Disease. Schiffs Dis. Liver. 11th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011. En Vinuesa GP

³¹ LiverTox. Methylodopa [Internet]. Livertox Clin. Res. Inf. Drug-Induc. Liver Inj. 2013 [cited 19-Abr.-18]. Available from: <http://www.livertox.nih.gov/Methylodopa.htm>

de los ácidos grasos y está relacionado muy íntimamente con el síndrome lupus eritematoso. La Organización Mundial de Salud (WHO) reporta 8.065 reacciones adversas a este medicamento y el 6% de ellas afectan al hígado. En una revisión de estudios, mediante base de datos de artículos científicos de diferentes idiomas sobre daño hepático con el uso de minociclina para el acné, se concluye que el uso de la minociclina produce hepatotoxicidad y que la hepatitis autoinmune aparece después de un año de utilizar. Los pacientes incluidos en el estudio tomaban minociclina oral para el acné a dosis de 50 a 200mg/día, se incluyeron pacientes con edades entre 14 a 73 años. La patología se clasificó en hepatitis autoinmune, reacciones de hipersensibilidad y hepatitis inespecífica. Hubo 29 casos de hepatitis autoinmune debido a la utilización prolongada de la minociclina, con una media de 1 año para mujeres y para hombres de 2 años. Se identificó la presencia de anticuerpos en un 90% en los pacientes con síntomas de artralgia en un 72%; 16 pacientes presentaron reacciones de hipersensibilidad donde se observó eosinofilia en un 69%; descamación de la piel en un 63%; 3 pacientes murieron por hipersensibilidad y uno fue trasplantado. En 20 pacientes se detectó la presencia de hepatitis inespecífica, con un rango de tratamiento de 1 semana a 1 año en mujeres y en hombres de 9 a 840 días. Un paciente murió y otro necesitó trasplante de hígado; un caso presentó síntomas porre-exposición a la minociclina.³²

b.12 Cirrosis cardíaca.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca derecha como patología de base, pueden desarrollar daño hepático crónico y cirrosis cardiaca. En esta patología hay un incremento de la presión venosa transmitido desde la vena cava inferior y las venas hepáticas hacia el sistema sinusoidal del hígado. El hígado se vuelve grande debido a la congestión que hay, produciendo isquemia, necrosis y fibrosis en la área peri-central del hepatocito. Esta fibrosis se extiende periféricamente, llegando extenderse hasta todo el lóbulo, y finalmente hasta el estadio de cirrosis. Los niveles de transaminasas comúnmente están elevados, la AST está más elevada que la ALT. En esta patología es inusual que el paciente presente encefalopatía o hemorragia variceal.³³

³² Lawrenson R A, Seaman H E, Sundstorm A. Liver damage associated with minocycline use in acne: a systematic review of the published literature and pharmacovigilance data. *Cent. Rev. Dissem.* 23:333-49. En Vinuesa GP.

³³ LiverTox. Methyldopa [Internet]. *Livertox Clin. Res. Inf. Drug-Induc. Liver Inj.* 2013 [cited 19-Abr.-18]. Available from: <http://www.livertox.nih.gov/Methyldopa.htm>

b.13 Otras patologías que producen cirrosis hepática.

Otras patologías menos comunes que pueden causar lesión hepática, llegando al estadio final de cirrosis, son: la hemocromatosis, enfermedad de Wilson, deficiencia de anti tripsina y fibrosis cística.

b.13.1 Hemocromatosis

La Hemocromatosis es una enfermedad hereditaria causada por un desorden en el metabolismo del hierro, debido a la mutación del gen HFE, en la cual se presenta gran acumulación en los depósitos de hierro. Este tipo de pacientes contienen en su cuerpo un total de 20 a 40gr de hierro comparado con una persona normal que tiene de 3-4gr. En los estadios iniciales, el hierro es depositado en el área peri portal del hepatocito, luego se acumula en los conductos biliares y en las células de Kupffer. Al final de todo este proceso se produce el daño hepático llegando a fibrosis, y posteriormente a cirrosis. Esta enfermedad solo se presenta en personas que presentan susceptibilidad genética, y en esta población reporta una prevalencia de 1 de cada 250 personas. Asimismo, es muy raro que llegue a etapas terminales como la cirrosis. Para su diagnóstico se deben preguntar antecedentes familiares de hemocromatosis y se analizan los índices de transferrina y ferritina, los cuales van estar muy elevados, y se realiza un estudio de la mutación del gen HFE. El tratamiento común y más utilizado es la flebotomía.³⁴

b.13.2 Enfermedad de Wilson.

La enfermedad de Wilson es una patología hereditaria autosómica recesiva en la que está alterado el metabolismo del cobre. Está afectado el gen ATP7B que codifica el metal-transporte de tipo P-adenosintrifosfatasa expresada en el hepatocito. La proteína ATP7B se encarga de disminuir la excreción del cobre en la bilis, por esta razón hay una acumulación de cobre y eventualmente el daño hepático. Su prevalencia es de 1 cada 30.000 personas y comúnmente afecta a adolescentes y adultos jóvenes. El cobre no solo se acumula en el hígado, sino también en el cerebro, riñones y corneas. La presencia de antecedentes familiares y desordenes neuropsiquiátricos en pacientes con hepatopatía

³⁴ Bruce R. Bacon. Cirrhosis and Its Complications. Med. Interna Harrison. 17th ed. New York: McGrawHill; 2008. p. 1971. En Vinuesa GP.

crónica debe inducir a sospechar de esta enfermedad. En el examen físico oftálmico comúnmente hay presencia del anillo de Kayser-Fleicher. Todo esto, además de la valoración de los niveles de ceruloplasmina, cupremia y cupruria, ayudarán en el diagnóstico de esta enfermedad.³⁵

b.13.3 Deficiencia de antitripsina

La deficiencia de alfa1-antitripsina está asociada a enfermedades como el enfisema y enfermedades hepáticas. Es una glucoproteína de la familia de las serinas, localizada en el gen 14, que se sintetiza en el hígado, y actúa como proteasa inhibitoria. Esta proteína inhibe a las enzimas proteolíticas y la elastasa de los neutrófilos. Afecta a 1 de cada 10 personas en el norte de Europa. Se desconoce cómo afecta al hígado, pero se postula que hay una secreción anormal de proteínas, las que se almacenan en el hígado causando daño al mismo. De las personas que presentan la variante homocigota con PiZZ solo el 10 al 15% de adultos desarrollan cirrosis, la cual se da en personas mayores de 50 años. Se puede presentar en la niñez y el 75% de estos pacientes tendrán problemas respiratorios.

36

c. Factores de riesgo.

Factores que están relacionados con la probabilidad de que un individuo presente una enfermedad.

c.1 Factores de riesgo de la cirrosis alcohólica.

El desarrollo de cirrosis depende de varios factores, pero incide la dosis y su cantidad (100gr/día); cuanto mayor sea la ingestión de alcohol, más aumenta la probabilidad de presentar cirrosis. En una meta-análisis en que se incluyeron 15 artículos, se demostró que incluso un bajo consumo aumenta el riesgo, con el consumo de 25g/día, el riesgo relativo estimado fue de 1.5 a 3.6.³⁷ De acuerdo con varios estudios, el umbral es de cerca

³⁵ Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: An update. *Hepatology*. 2008 Jun; 47(6). En Vinueza GP.

³⁶ Parveen Kumar. *Liver, biliary tract and pancreatic disease*. Kumar Clarks Clin. Med. 8th ed. Spain: Elsevier; 2012. En Vinueza GP.

³⁷ Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, Torchio P. Meta-analysis of alcohol intake in relation to risk of liver cirrhosis. *Alcohol Alcohol*. 1998; 33(4). En Vinueza GP.

de 40 g / día, que corresponde a 1,1 L de cerveza, 0,44 l de vino o 0,11 L de licor.³⁸ El consumo excesivo de 40-80 gr/día en hombres y de 20-40 gr/día en mujeres por un tiempo de 10 a 20 años producirá indefectiblemente una enfermedad hepática crónica. Sin embargo, no todos los alcohólicos crónicos desarrollan cirrosis, ya que ésta también se halla relacionada con factores nutricionales, inmunológicos y genéticos. La mayoría de los pacientes que consumen alcohol en grandes cantidades desarrollarán hígado graso, pero solo el 10 al 35% presentarán hepatitis y solamente el 8 al 20% progresará a cirrosis.³⁹ La supervivencia de los pacientes, en todos los estadios de la enfermedad hepática alcohólica, aumenta con la abstinencia, esto se observa en un 66% de los pacientes.⁴⁰

c.2 Factores de riesgo de la Hepatitis B.

Se ha documentado que a nivel mundial hay 400 millones de pacientes que presentan hepatitis crónica por infección del virus de la hepatitis B, en especial en países subdesarrollados. Aproximadamente el 5-10% de las personas no eliminan el virus, y solo el 5% lo asimila y desarrollan hepatitis crónica; de estas, el 20% tendrán cirrosis. El virus de la hepatitis B es 50 y 100 veces más infeccioso que el VIH y se transmite mediante contacto directo de sangre o a través del semen o las secreciones vaginales de una persona infectada. La prevalencia de la hepatitis B varía considerablemente en todo el mundo, con niveles endémicos (definido como más de un 8% de la población siendo portadora) en algunas zonas del sudeste de Asia, África sub-sahariana, la cuenca del Amazonas, parte del Medio Este, repúblicas de Asia Central y algunos países de Europa del Este. La transmisión vertical o perinatal se produce especialmente en aquellas mujeres que presentan el HBsAg y HBeAg. Si la madre es HBsAg (+) y HBeAg (+) la probabilidad de transmisión al neonato es del 65-90%, mientras que si la madre es HBsAg (+) y HBeAg (-) el riesgo de transmisión vertical es del 5-30%. El 70-90% de los recién nacidos que se infectan por este mecanismo se convierten en portadores crónicos del VHB.⁴¹

³⁸ Savolainen VT, Liesto K, Männikkö A, Penttilä A. Alcohol Consumption and Alcoholic Liver Disease: Evidence of a Threshold Level of Effects of Ethanol. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1993 Sep; 17(5). En Vinuesa GP.

³⁹ Gramenzi A, Caputo F, Biselli M, Kuria F, Loggi E, Andreone P, et al. Review article: alcoholic liver disease? pathophysiological aspects and risk factors. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006 Oct;24(8). En Vinuesa GP.

⁴⁰ Gunnarsdóttir SA/. Liver cirrhosis: epidemiological and clinical aspects. [Göteborg]: Section of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Sahlgrenska University Hospital, Göteborg University; 2008. En Vinuesa GP.

⁴¹ World Health Organization. Hepatitis B [Internet]. WHO; 2002. Access: 19-Abr.-18. Available from: http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisB_whocdscsrlyo2002_2.pdf

c.3 Factores de riesgo de la hepatitis C.

La infección por hepatitis viral es un problema actual de salud, ya que puede contribuir a desarrollar hepatitis crónica, hepatocarcinoma o cirrosis. La hepatitis C es una de las principales causas para presentar hepatopatía crónica; en el mundo afecta aproximadamente 170 millones de personas, de los cuales el 80 por ciento evolucionará a cirrosis en 20 a 30 años. La ingesta de consumo crónico de alcohol es un factor de riesgo para la evolución rápida de la hepatitis C a cirrosis. La verdadera incidencia de cirrosis por este virus es aún desconocida; pero se sabe que se la adquiere por contacto con sangre y productos sanguíneos por vía instrumental, como transfusiones sanguíneas (dispositivos endovenosos, y por el uso de agujas y jeringas compartidas). El uso de drogas inyectables es el factor de riesgo más común para contraer esta enfermedad. Aun así, muchos pacientes adquieren la hepatitis C sin ninguna exposición conocida a sangre o sus derivados, o al uso de drogas.⁴²

Muchos de los pacientes que no presentan factores de riesgo y presentan la infección por VHC, ha tenido exposiciones iatrogénicas realizadas por profesionales y no profesionales de la salud. Se ha estimado que aproximadamente 2 millones de infecciones por VHC se adquieren anualmente a partir de inyecciones contaminadas por parte de los centros de salud, y esto puede representar hasta el 40% de todas las infecciones por VHC en todo el mundo.⁴³ El riesgo por infección del virus de la hepatitis C es alto en pacientes que utilizan drogas ilegales mediante la vía intravenosa, aunque la infección también se ha relacionado con el uso de cocaína intranasal, tatuajes, con agujas contaminadas, navajas y compartir máquinas para afeitar. La prevalencia de infección por el virus de la hepatitis C en pacientes que no usan drogas intravenosas es entre el 2% y 17%, más frecuente en consumidores de cocaína y crack. Estas drogas causan daño a la mucosa nasal, favoreciendo la transmisión del virus en pacientes que utilizan inhaladores contaminados de sangre de personas infectadas.⁴⁴ En personas que usan drogas intravenosas la prevalencia de hepatitis C es más alta, varía del 10% hasta el 96%, probablemente porque este grupo de población, comparte inyecciones contaminadas, como los usuarios de

⁴² World Health Organization. Hepatitis C [Internet]. WHO; 2003. Access: 19-Abr.-18. Available from: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/Hepc.pdf>

⁴³ Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J. Gastroenterol.* 2007;13(17). En Vinueza GP.

⁴⁴ Scheinmann R, Hagan H, Lelutiu-Weinberger C, Stern R, Jarlais DCD, Flom PL, et al. Non-injection drug use and hepatitis C virus: a systematic review. *Drug Alcohol Depend.* 2007;89(1). En Vinueza GP.

heroína. Australia es el país que más usuarios de drogas intravenosas con infección por hepatitis C tiene; en el 2002 se estimó que 225.000 australianos que usaban drogas intravenosas estaban infectados con el virus de la hepatitis C. Esto indica una prevalencia del 17%-38%; más del 50% presentan marcadores para el virus de la hepatitis B. Se estima que 133.000 pacientes presentan infección crónica con enfermedad hepática en estadio clínico 1/3, 29.000 presentan enfermedad hepática en estadio 2/3 y 6900 presentaron hepatitis C relacionadas a cirrosis.⁴⁵

d. Mortalidad.

Condición de ser mortal (estar destinado a morir). La palabra mortalidad también se refiere a la tasa de defunciones o el número de defunciones en un grupo determinado de personas en un período determinado.

3.5.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA CIRROSIS HEPÁTICA.

Las características clínicas son hechos, cualidades o fenómenos clínicos objetivos de algún aspecto de la salud que pueden ser observados y medidos respecto a un parámetro o patrón.

Fisiopatología de la cirrosis hepática.

Fisiopatología de la cirrosis hepática Debido a la injuria crónica que se produce en el hígado, este sucumbe ante una serie de procesos fisiopatológicos independientes de la etiología que la produce. Se cumplirán cuatro procesos importantes que son: a) Necrosis del hepatocito con pérdida de parénquima e inflamación hepática; b) fibrogénesis; c) regeneración e hiperplasia y d) alteraciones de la arquitectura vascular. La fibrosis es iniciada por la activación de las células estrelladas. Estas son activadas por varias citoquinas, receptores, reactivos intermediarios al oxígeno y otras señales parácrinas y autócrinas. La formación de tejido fibroso dependo sólo de la síntesis excesiva de matriz, sino también de los cambios en su remoción. Esto depende del equilibrio entre las enzimas que degradan la matriz y sus inhibidores. El factor transformante del crecimiento

⁴⁵ Maher L, Chant K, Jalaludin BIN, Sargent P. Risk behaviors and antibody hepatitis B and C prevalence among injecting drug users in south-western Sydney, Australia. J. Gastroenterol. Hepatol. 2004;19(10). En Vinueza GP.

b1 (TGF- β 1) que proviene de las células de Kupffer y de las plaquetas, y las prostaglandinas PDGF Y EGF provenientes de las plaquetas, constituye las principales citocinas profibrogénicas que activan a las células estrelladas hepáticas para que se transformen en miofibroblastos. Estas son las principales células que producen la fibrogénesis con el gran incremento de colágeno y otros compuestos de la matriz extracelular. El proceso inflamatorio también contribuye a la fibrosis mediante la secreción de citocinas. El desarrollo interrumpido de la fibrogénesis produce septos que conectan entre los espacios portales y los espacios porta de las venas centrolobulillares, produciendo así las alteraciones en la morfología hepática y formando nódulos de regeneración.

Además, en el espacio de Disse, la matriz extracelular es reemplazada por colágeno, predominantemente de tipo 1 y 3, y por fibronectina. La fibrosis subendotelial produce la pérdida de las fenestraciones endoteliales y las funciones metabólicas del hígado. La formación de depósitos de matriz extracelular y colágeno da como resultado la formación de pseudomembranas localizadas en el endotelio sinusoidal, conocida como “capilarización de los sinusoides”. Este proceso dificulta el intercambio de sustancias entre la sangre sinusoidal y el hepatocito, originando isquemia y angiogénesis. Con el proceso fibrogénico, aparece la consecuente formación de neovasos; ésta desempeña un papel importante ya que conlleva a la descompensación del paciente, debido a los cambios fisiológicos que se producen por la hipertensión portal debido al aumento de la resistencia vascular portal intrahepática y la alteración en la relación entre el flujo y resistencia vascular del territorio portal.⁴⁶

Signos clínicos.

Para el análisis de la evolución clínica de los pacientes con cirrosis hepática, los especialistas deben preguntar a los pacientes acerca de los factores de riesgo que los predisponen a la cirrosis. Por ejemplo, la cantidad y duración del consumo de alcohol es un factor importante en el diagnóstico precoz. Otros factores de riesgo incluyen la infección por hepatitis B y C, por ello es necesario conocer: el lugar de nacimiento - zonas endémicas-, el riesgo sexual e historial de exposición, uso de drogas por vía intravenosa,

⁴⁶ Sherlock S, Dooley J. Hepatic Cirrhosis. Sherlocks Dis. Liver Biliary Syst. Oxford: Wiley - Blackwell; 2011. En Vinuesa GP.

intranasal o perforaciones en el cuerpo o tatuajes, contaminación accidental con sangre o fluidos corporales; historia de transfusión e historia personal o familiar de enfermedades autoinmunes o hepáticas.⁴⁷ La historia natural de la cirrosis hepática se divide en 2 fases, que son la compensada y la descompensada.

Fase compensada.

La fase compensada de la cirrosis se caracteriza por ser asintomática; los pacientes pueden tener hipertensión portal y várices esofágicas, pero sin clínica alguna.

Mientras progresa, esta enfermedad causa más daño hepático, hasta llegar a la fase de descompensación en donde ya muestra clínica. Los pacientes pasan de un estadio compensado a descompensado en una tasa del 5 al 7% por año. En un estudio que contiene el seguimiento por 10 años, a pacientes con cirrosis hepática compensada de origen vírico, se observó el desarrollo de hepatocarcinoma en un 21-32% de los casos, ascitis en un 19.5-23%, ictericia 17%, hemorragia digestiva alta 4.5-6% y encefalopatía hepática del 1-2%.⁴⁸ La fase compensada de la cirrosis puede manifestarse con anorexia y pérdida de peso, debilidad, fatiga, e incluso la osteoporosis como resultado de la mala absorción de vitamina D y posterior deficiencia de calcio.

Fase descompensada.

La fase descompensada es donde hay más deterioro de la función hepática y produce una mortalidad más alta; dando lugar a complicaciones como la ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, encefalopatía, insuficiencia hepática y hemorragia por várices debidas a hipertensión portal. Los síntomas y signos clínicos de presentación pueden incluir ictericia, prurito, hemorragia gastrointestinal, coagulopatía, ascitis y cambios en el estado mental. Cada uno de estos hallazgos clínicos es el resultado de la alteración de la función hepatocelular. Se le puede dividir en 3 estadios clínicos mediante la clasificación Child-Turcotte; cada uno con diferente pronóstico.⁴⁹

⁴⁷ Parveen L, biliary tract and pancreatic disease. Kumar Clarks Clin. Med. 8th ed. Spain: Elsevier; 2012. En Vinueza GP.

⁴⁸ Benvegnu L. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. Gut. 2004 May 1;53(5). En Vinueza GP.

⁴⁹ D'Amico G, Garcia G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. J. Hepatol. 2006 Jan;44(1). En Vinueza GP.

- Estadio A: Enfermedad compensada: los pacientes presentan una sobrevida del 100% al año y el 80% a los 2 años.
- Estadio B: Compromiso funcional significativo: los pacientes presentan una sobrevida del 80% al año y a los 2 años del 65%.
- Estadio C: Enfermedad descompensada: sobrevida al año del 45% y a los 2 años del 35%.

Diagnóstico clínico.

El primer paso para el diagnóstico de la cirrosis hepática es la evaluación de la causa, severidad, y estadio de la enfermedad. Los pacientes que presentan hepatopatía crónica, factores de riesgo (uso de drogas, transfusiones sanguíneas o ingesta de alcohol), signos (ictericia, ascitis, arañas vasculares, hepatomegalia y esplenomegalia) y síntomas sugestivos de cirrosis hepática como fatiga deben ser evaluados. Las pruebas de laboratorio a realizar son: biometría hemática, conteo de plaquetas, albumina, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina, gamma glutamil transpeptidasa, tiempos de protrombina y serología para hepatitis B y C; estas suelen encontrarse alteradas. Los exámenes de imágenes como la endoscopia, ecografía y tomografía nos ayudan a confirmar la presencia o ausencia de la cirrosis. Para determinar la severidad de la enfermedad se utiliza el estadiaje clínico Child-Pugh. Las herramientas más comunes en la práctica clínica para el diagnóstico de la cirrosis hepática son la presencia de signos de hipertensión portal, ascitis, encefalopatía hepática y várices, más los hallazgos de imagen y laboratorio. Recientemente se encontró que una nodularidad de la superficie del hígado diagnosticado por imágenes, un recuento de plaquetas menor de $100.000 / \text{mm}^3$, albúmina de menos de $3,5 \text{ g} / \text{dl}$, y un cociente normalizado internacional (INR) de 1,3 o más, se relaciona con la presencia de cirrosis hepática. La presencia de uno de estos parámetros, junto con la clínica y exámenes de imagen pueden predecir la cirrosis hepática con un 90,42% de especificidad y 61,11% de sensibilidad. Aunque el “gold-standard” para el diagnóstico definitivo de la cirrosis hepática sigue siendo la biopsia hepática, esta es invasiva y susceptible a errores de muestreo y discrepancia entre observadores. Por lo tanto, la biopsia hepática no es ampliamente utilizada en la práctica

clínica y solo se debe llevar a cabo cuando las pruebas de laboratorio no son compatibles con esta enfermedad.⁵⁰

Estadio clínico Child-Pugh.

En el año de 1960, Child y Turcotte crearon un sistema para evaluar la probabilidad de mortalidad en pacientes cirróticos que eran sometidos a cirugía para derivación portosistémica, con el fin de disminuir o evitar nuevas hemorragias por várices. A cada uno de los pacientes sometidos a esta cirugía se le asignó una calificación de A, B, o C para su estratificación, relacionándola con el riesgo de mortalidad que podían tener. Los pacientes que tenía el grado A, tenían mejor pronóstico, mientras que los que tenía el grado C eran de peor pronóstico. Se tomaron como variables: presencia de ascitis, encefalopatía, niveles séricos de albúmina, bilirrubina total y prolongación de los tiempos de coagulación. Cada una de estas variables se les asigna una puntuación de 1 a 3 de acuerdo a la gravedad que presenten.

Cuadro. Parámetros de Child-Pugh

Parámetros	Puntuación		
	1	2	3
Ascitis (Grado)	Ausente	I	II o III
Encefalopatía (grado)	Ausente	I-II	III-IV
Bilirrubinas (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albumina (g/L)	>35	28-35	<28
INR	<1.7	1.8-2.3	>2.3

La suma de los cinco puntajes del cuadro anterior se utiliza para asignar el grado de Child-Pugh en A, B o C de acuerdo a la situación clínica del paciente en ese momento.⁵¹ Esta clasificación se utiliza para pronosticar la mortalidad, utilizando la tabla siguiente:

⁵⁰ Lee HS, Kim JK, Cheong JY, Han EJ, An S-Y, Song JH, et al. Prediction of compensated liver cirrhosis by ultrasonography and routine blood tests in patients with chronic viral hepatitis. *Korean J. Hepatol.* 2010;16(4). En Vinueza GP

⁵¹ Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J. Hepatol.* 2005 Apr; 42(1). En Vinueza GP

Cuadro. Porcentaje de sobrevida de los pacientes con cirrosis

Child-Pugh grade	Child-Pugh Score		Sobrevida al año	Sobrevida a 2 años
A	5-6	Enfermedad compensada	100%	80 %
B	7-9	Compromiso funcional significativo	80 %	65 %
C	10-15	Enfermedad descompensada	45 %	35 %

Fuente: Bloom S, Webster G. Oxford Handbook of Gastroenterology and Hepatology. Oxford University Press; 2011.

Tratamiento

El objetivo principal de la terapia en los pacientes con cirrosis, es reducir la velocidad en la tasa de progresión que conducirá eventualmente a fallo hepático y/o la muerte. Los tratamientos son pocos y se centran principalmente en la eliminación del agente etiológico, la supresión de la inflamación hepática y la inhibición de la activación de las células estrelladas hepáticas. Se deben implementar estrategias terapéuticas para evitar las secuelas comunes de la cirrosis. Estas incluyen la detección temprana de la insuficiencia hepatocelular, carcinoma hepatocelular, retención de líquidos, la encefalopatía y la prevención o el tratamiento de las várices esofágicas y hemorragia esofágica.

El tratamiento definitivo para la cirrosis hepática es el trasplante de hígado. Los datos más recientes de supervivencia manejados por la Red Unida para Compartir Órganos (UNOS) indican una supervivencia del 83% al año, del 70% a los 5 años, y a los de 8 años del 61%.⁵² La supervivencia es mejor en los pacientes que están en el hogar en el momento del trasplante, en comparación con aquellos que están en el hospital o en la UCI. El trasplante de hígado ha sido posible, por la mejora de regímenes inmunosupresores, ya que el rechazo por el injerto, es relativamente poco frecuente. Los principales problemas que se presentan en el cuidado de los pacientes con trasplantes de hígado, son las enfermedades recurrentes, particularmente el VHC, y las consecuencias,

⁵² Roberts MS, Angus DC, Bryce CL, Valenta Z, Weissfeld L. Survival after liver transplantation in the United States: A disease-specific analysis of the UNOS database. Liver Transpl. 2004 Jul; 10(7). En Vinuesa GP

a largo plazo, del uso de agentes inmunosupresores tales como hipertensión, hiperlipidemia y enfermedad renal.⁵³

Complicaciones

Ascitis.

La ascitis es una complicación que se caracteriza por retención anormal de líquidos a nivel abdominal; y es una de las complicaciones más frecuentes en el paciente cirrótico. El 85% de los pacientes que presentan esta patología tienen cirrosis; el 15% restante se debe a diferentes causas. El 66 % de los pacientes compensados desarrollarán ascitis en un periodo de 10 años (33). El gran factor desencadenante de la ascitis es la vasodilatación esplácnica, debido a que hay un aumento en la resistencia de los vasos hepáticos por la cirrosis, produciendo hipertensión portal, lo cual provoca formación de neovasos y cortocircuitos en la circulación sistémica.⁵⁴

Todo esto progresa y causa la producción de agentes vasodilatadores como el óxido nítrico. Este agente produce la vasodilatación de la circulación esplácnica con la consecuente disminución del volumen arterial efectivo y disminución de la presión arterial. Con la disminución de la presión arterial se va a desencadenar la activación de vasoconstrictores y factores antinatriuréticos (epinefrina, angiotensina II, aldosterona, y la hormona antidiurética), con el posterior resultado de retención de sodio y líquido. Esto, sumado a la hipertensión portal y la vasodilatación esplácnica, da como resultado la alteración de la permeabilidad de los capilares de la cavidad abdominal.⁵⁵

Los pacientes que presentan ascitis tienen mayor riesgo de mortalidad, debido a que ésta es el desencadenante de otras complicaciones, tales como: ascitis refractaria, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal, e hiponatremia.⁵⁶ A todos los pacientes se les debe investigar el nivel de proteínas en sangre, especialmente la albumina. Se debe tomar en cuenta el recuento leucocitario, nivel de proteínas totales y el gradiente de

⁵³ Fung J, Kelly D, Kadry Z, Patel-Tom K, Eghtesad B. Immunosuppression in liver transplantation: Beyond calcineurin inhibitors. *Liver Transpl.* 2005 Mar;11(3). En Vinueza GP.

⁵⁴ Runyon BA. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. *Sleisenger Fordtran's Gastrointestinal and Liver Dis. Pathophysiol. Diagn. Manag.* Philadelphia: Saunders; 2002. Vinueza GP

⁵⁵ Pere G, Cárdenas A, Rodés J. Management of Cirrhosis and Ascites. *New Engl. J. Med.* 2004 Apr 15; 350. Vinueza GP

⁵⁶ Heidelbaugh JJ, Sherbondy M. Cirrhosis and chronic liver failure: part II. Complications and treatment. *Am Fam Physician.* 2006; 74(5). Vinueza GP

albúmina entre el suero y la ascitis. El gradiente entre el valor de la albúmina en suero y la albúmina del líquido ascítico tiene más sensibilidad y especificidad para distinguir la ascitis debido a la hipertensión portal (≥ 11 g/L) de la ascitis por inflamación o cáncer peritoneal (≤ 11 g/L). Algunas de estas causas pueden ser: carcinomatosis peritoneal, peritonitis tuberculosa o de causa pancreática. Para saber si el paciente tiene mayor riesgo de tener peritonitis bacteriana espontánea se deben investigar las proteínas totales en suero; esto ayuda a identificar los pacientes que tienen mayor riesgo de tener esta complicación. Para clasificar la ascitis en trasudado o exudado depende del valor de las proteínas totales en suero. Si el valor es menor de 2.5gr/dl corresponde a trasudado y valores mayores con exudado. La ascitis se puede clasificar en 3 grados: el grado 1 es la ascitis que solo se puede detectar mediante ecografía; grado 2, es una ascitis moderada que se manifiesta simétricamente con distensión abdominal; grado 3, es una gran ascitis con marcada distensión abdominal. Las medidas generales para el tratamiento de la ascitis son la restricción del consumo de sal a 1500 -2000mg/día (60-90meq), los pacientes deben consumir solamente 1000ml/día de líquidos. Los diuréticos que más activamente se usan son los ahorradores de potasio como la espirolactona (100-400mg) y furosemida (40-160mg).⁵⁷

Várices esofágicas e hipertensión portal.

Las várices esofágicas y la hipertensión portal son de las complicaciones más comunes en los pacientes con cirrosis. La hipertensión portal está definida como el incremento de la presión hidrostática del sistema venoso portal, el cual se obtiene mediante el gradiente entre la vena porta y la venahepática, y debe ser menor de 5 mmHg. El 90% de los pacientes desarrollarán esta complicación y su mortalidad varía entre el 25-50%. La hipertensión portal aparece principalmente en pacientes cirróticos, pero puede haber otras causas que la desencadenen, como trombosis de la vena porta, tumores malignos, cavernomatosis, traumas, parasitosis y otras causas más. Consecuentemente, esto provoca el incremento en el gradiente de presión de la vena porto-cava, lo que conduce a la formación de venas colaterales con el fin de disminuir la presión de la vena porta. Las várices esofágicas se forman principalmente cuando el gradiente de presión es mayor de 10 mmHg. El 50% de los pacientes con cirrosis desarrollan várices a 2-5 cm de la parte

⁵⁷ Moore K. The management of ascites in cirrhosis: Report on the consensus conference of the International Ascites Club. Hepatology. 2003 Jul; 38(1). Vinuesa GP

distal del esófago. El riesgo de sangrado depende de si presenta factores predictivos como Child-Pugh C, punteado rojo y hematoquesias. Las várices esofágicas se pueden clasificar endoscópicamente en 4 grados, según Plaquet: la supervivencia depende de este estadiaje: Grado I: venas ligeramente congestivas no tortuosas; grado II, venas tortuosas que no protruyen hacia la luz del órgano; grado III: venas dilatadas que protruyen hacia la luz del órgano, no ocluyéndola; grado IV, venas que ocluyen completamente la luz del esófago.

58

Encefalopatía hepática.

La encefalopatía hepática es un trastorno neuropsiquiátrico que se presenta en pacientes con enfermedad hepática crónica; en especial, en pacientes que desarrollan hipertensión portal. Se caracteriza por cambios en la memoria, personalidad, y concentración. Su diagnóstico es por exclusión de otras etiologías neuropsiquiátricas, metabólicas e infecciosas. La hiperamonemia ($\geq 150 \mu\text{mol/L}$) altera el metabolismo energético cerebral y la formación de potenciales de acción en la membrana postsináptica, también altera la recaptación en la hendidura sináptica astrocitaria del glutamato, lo cual produce un aumento de la neurotransmisión de gabaérgica. Esto conlleva a una depresión cortical y encefalopatía. A nivel celular, los astrocitos metabolizan el amonio en glutamina, la cual eleva la osmolaridad intracelular causando edema y daño a nivel celular. Posteriormente, la disminución de los receptores de glutamato en los astrocitos incita el aumento de sus concentraciones.

Esto provoca las crisis convulsivas, desarrollo de edema cerebral e hipertensión intracraneana y herniación cerebral. También se ha observado que, otras toxinas como el manganeso se deposita en el cerebro, provocando disfunción motora. En varios estudios muestran que el 26% de los pacientes que son diagnosticados de cirrosis desarrollan encefalopatía luego de 5 años del diagnóstico. La encefalopatía hepática presenta 4 estadios de acuerdo a los criterios de West Haven.⁵⁹

⁵⁸ McKay R, Webster NR. Variceal bleeding. *Contin. Educ. Anaesth. Crit. Care Pain.* 2007 Dec 1;7(6). Vinueza GP.

⁵⁹ Jalan R, Hayes PC. Guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut.* 2000; 46(3). Vinueza GP.

Cuadro. Criterios de West Haven de la encefalopatía hepática.

Grados	Definición
I	Cambios del estado mental como bradipsiquia, inversión del ciclo del sueño, disminución de la atención, irritabilidad. Alteraciones neuromusculares: Incoordinación motora, alteraciones en la escritura
II	Cambios en el estado mental: somnolencia, desorientación, alteraciones de la personalidad, comportamiento inapropiado. Alteraciones neuromusculares: asterixis, disartria, ataxia.
III	Cambios del estado mental: Estupor, amnesia, desconexión del medio, habla incomprensible. Alteraciones neuromusculares: asterixis más intensa
IV	Cambios del estado mental: Coma. Alteraciones neuromusculares: Hiperreflexia, signo de Babinski, y posturas de descerebración.

Fuente: Jalan R, Hayes PC. Guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. Gut. 2000.

Síndrome Hepatorrenal

Se define al síndrome hepatorrenal como una disfunción renal reversible por vasoconstricción severa de la circulación renal provocada por la disminución del volumen efectivo circulatorio debida a una dilatación esplácnica y circulación periférica. Esto desencadena la activación del sistema simpático y del sistema renina-angiotensina generando vasoconstricción y daño funcional. Para el diagnóstico definitivo se deben cumplir todos los criterios mayores.

Cuadro. Criterios del síndrome hepatorrenal.

Criterios Mayores	Criterios Menores
Cirrosis con ascitis	Diuresis diaria de menos de 500 ml
Creatinina > 1,5 mg/dl	Sodio en orina menos de 10 mmol/l
Ausencia de hipovolemia definida como la falta de mejoría de la función renal (disminución a Cr < 1,5 mg/dl) tras la retirada de los diuréticos y la	Osmolaridad urinaria mayor que la osmolaridad plasmática.

expansión de volumen con albúmina en dosis de 1 g/kg de peso/día (máximo 100 g) a las 48 horas.	
Ausencia de shock	Sedimento de orina: menos de 50 hematíes por campo.
Ausencia de tratamiento nefrotóxico y de nefropatía orgánica definida como una proteinuria < 500 mg/día, una microhematuria < 50 hematíes/campo y una ecografía renal normal.	Concentración plasmática de sodio < 130 mmol/l.

Fuente. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. Postgrad. Med. J. 2008.

El síndrome hepatorenal se puede dividir en 2 tipos. El tipo 1 se caracteriza por presentar un deterioro rápidamente progresivo de la función renal con oliguria y retención de sodio, la concentración plasmática de urea, creatinina y potasio están elevados. La creatinina alcanza valores mayores a 2,5mg/dl o un aclaramiento de creatinina < 20 ml/min en menos de dos semanas y es precipitado por la peritonitis bacteriana espontánea. La mortalidad es mayor en este tipo, ya que la disfunción renal se instala rápidamente; los pacientes tienen una media de supervivencia muy baja sin tratamiento. El tipo 2 se define por una disminución estable y menos intensa de la función renal (creatinina de 1,5- 2,5mg/dl), y está asociada a la ascitis refractaria.

La clínica de este síndrome se caracteriza por una hipertensión portal marcada, eritema palmar, ictericia, encefalopatía, ascitis, oliguria, hiperbilirrubinemia y trombocitopenia. En esta enfermedad se debe retirar cualquier tipo de tratamiento diurético. Se debe administrar un vasoconstrictor como la terlipresina a una dosis de 6 mg por 6 veces al día, más albúmina 40gr/día hasta que mejore la función renal.⁶⁰

Peritonitis bacteriana espontánea.

La peritonitis bacteriana espontánea es una de las complicaciones que mayor mortalidad tiene en el paciente cirrótico, principalmente entre los que tienen cirrosis descompensada; alcanzando una mortalidad del 50% sin tratamiento y 20 % con tratamiento. Se la define como líquido ascítico con polimorfonucleares, mayor de 250 células/mm³, o con cultivo

⁶⁰ Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. Postgrad. Med. J. 2008 Dec 1; 84(998). Vinuesa GP.

positivo para bacterias, obtenido mediante paracentesis. Se distingue de la peritonitis bacteriana porque ésta no presenta una infección intraabdominal focal. Su clínica puede ser muy variada ya puede mostrar signos de shock, encefalopatía hepática, sepsis y disfunción hepática. Los pacientes que presentan polimorfonucleares menor de 250cel/mm³, pero con signos y síntomas de infección, deben recibir empíricamente tratamiento, hasta recibir el cultivo; el medicamento recomendado es cefotaxima 2gr IV cada 8 horas por 5 a 8 días y albumina 1,5gr/Kg/día para prevenir la peritonitis espontánea.⁶¹

Hepatocarcinoma

El Hepatocarcinoma (HCC) es una complicación de la cirrosis hepática que se desarrolla frecuentemente sobre una enfermedad hepática previa. Para su diagnóstico se aconseja la investigación de pacientes mayores de 40 años que presenten infección por hepatitis B y C, con antecedentes familiares de HCC, pacientes cirróticos por alcohol y hemocromatosis, cirrosis biliar primaria, esteatosis no alcohólica, hepatitis autoinmune, deficiencia de alfa-1-antitripsina y pacientes en espera de trasplante de hígado. Si los nódulos son menores a 1 cm, se debe hacer seguimiento con ecografía cada 3 a 6 meses; los nódulos entre 1 y 2 cm por ecografía deben ser estudiados con otras dos pruebas: TC (tomografía), RM (resonancia magnética) o ecografía con contraste. Si estas pruebas son típicas de HCC en dos pruebas (imágenes atípicas con realce arterial y venoso), el nódulo debe ser considerado HCC. Si las pruebas no son concluyentes, deben ser biopsiados. Los nódulos mayores a 2 cm con estudio de imagen sugestivo de HCC o una alfa-fetoproteína >400 ng/ml no necesitan biopsia. En caso contrario; si los nódulos aparecen sobre un hígado sano, sí requieren biopsia. Las biopsias que no son diagnosticadas de HCC deben ser seguidas con ecografía o TC cada 3-6 meses.⁶²

El hepatocarcinoma es la quinta neoplasia más frecuente, y es la tercera causa de muerte en el mundo. Se estima que hay 564 mil casos de hepatocarcinoma por año, y estos se dividen en 398 mil en hombres y 166 mil en mujeres. El 75% al 80% de los cánceres hepáticos se atribuyen a la infección crónica del virus de la hepatitis. A nivel mundial el

⁶¹ Bendtsen F, Grønbaek H, Hansen JB, Aagaard NK, Schmidt L, Møller S. Treatment of ascites and spontaneous bacterial peritonitis- Part I. Dan. Med. J. 2012; 59(1). Vinuesa GP.

⁶² Serag HB. Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2011. Vinuesa GP.

50 % se debe al virus de la hepatitis B con HBsAg (+) y del 25 al 30% al virus de la hepatitis C con anti-HVC (+). La oncogenicidad del virus de la hepatitis B se presenta por la alteración de la regulación en la expresión de ciertos genes por la integración del ADN viral al hepatocito, por la cual produce regeneración tisular causada por apoptosis masiva de los hepatocitos. El daño es ocasionado por la gran reacción inflamatoria mediada por linfocitos citotóxicos y citoquinas, o por el daño producido directamente por el virus. Se ha establecido que la proteína viral HBX está implicada en la hepatocarcinogénesis, por daño directo a la proteína p53 y en los mecanismos de reparación de ADN; mientras que el virus de la HVC, tiene efectos oncogénicos directos e indirectos. El efecto directo es producido por tres proteínas virales de transformación celular: Core, NS3 y NS5A.

La alteración del gen celular p53 representa uno de los principales blancos de estas proteínas virales.⁶³ Se concluye que cuando el paciente presenta coinfección, hay sinergismo para el desarrollo de hepatocarcinoma. El uso crónico de alcohol se ha reconocido en el desarrollo de la cirrosis y del hepatocarcinoma, sin embargo, no se ha establecido si es un carcinógeno o actúa como un cofactor en presencia de la hepatitis viral. En el Ecuador la incidencia de hepatocarcinoma es baja; se estima una incidencia menor a 3.3 por cada 100.000 habitantes. En algunos estudios en pacientes alcohólicos se demostró una prevalencia de marcadores virales para HVB del 16 al 70% y del HVC en 10-20%. La prevalencia de marcadores virales es más alta en pacientes con hepatocarcinoma que a la vez son alcohólicos: 27% a 81% tienen marcadores para HVB y 50% al 77% para HBC. En el Brasil se realizó un estudio retrospectivo mediante encuestas a 19 centros de 8 diferentes estados, analizado a 287 pacientes con hepatocarcinoma. Se encontró el HBsAg (+) en el 42% de los pacientes, anti-HVC (+) en un 27%, coinfección en el 4%, y alcoholismo crónico en un 37%.⁶⁴

Exámenes de auxiliares.

Los exámenes auxiliares son recursos de apoyo para el diagnóstico entre las que tenemos exámenes de laboratorio, imágenes y biopsias que son frecuentemente utilizados para el diagnóstico de la cirrosis hepática.

⁶³ Serag HB. Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2011. Vinuesa GP.

⁶⁴ Goncalves C, Pereira E. L, Gayotto Luis C.C. Hepatocellular carcinoma in Brazil: report of a national survey (Florianópolis, SC, 1995). Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo. 1997; 39(3). Vinuesa GP.

3.5.2. MARCO CONCEPTUAL.

Característica epidemiológica. Estudio de los determinantes sociales y los factores de riesgo asociados a la producción de la enfermedad.

Características clínicas. Las características clínicas son hechos, cualidades o fenómenos clínicos objetivos de algún aspecto de la salud que pueden ser observados y medidos respecto a un parámetro o patrón.

Cirrosis hepática. La cirrosis hepática es la presencia de fibrosis, que consiste en el depósito de fibras de colágeno en el hígado, este acumulo ha de delimitar nódulos en áreas del tejido hepático, alterando la arquitectura del órgano y su función.

3.6. HIPÓTESIS

No aplica al estudio por ser descriptivo.

3.7. VARIABLES Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

a. Variable de estudio.

- Características clínicas de la cirrosis hepática.
- Características epidemiológicas de la cirrosis hepática.

b. Operacionalización de la variable.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensión	Indicador
Características clínicas de la cirrosis hepática.	Las características clínicas son hechos, cualidades o fenómenos clínicos objetivos de algún aspecto de la salud que pueden ser observados y medidos respecto a un parámetro o patrón.	Son hechos, cualidades o fenómenos clínicos objetivos de la cirrosis hepática en los pacientes hospitalizados en hospital III ESSALUD Puno.	Signos clínicos.	Ictericia Edema Hipertrofia parotídea. Signos de cuagulopatía. Circulación colateral Contractura de Dupuytren Apreciación nutricional Telangiectasia Palmas hepáticas
			Examen auxiliar.	Hematocrito Leucocitos Plaquetas Bioquímica sanguínea. Marcadores inmunológicos. Examen de líquido ascítico. Biopsia Fibrotest
			Diagnostico	Clínico Bioquímico Biopsia Fibrotest
			Calcificación de la cirrosis hepática.	Child-Pugh
			Complicaciones.	Sangrado varicial Sangrado no varicial Ascitis Encefalopatía Sd. hepato renal Sd. hepato pulmonar Trastorno de la coagulación Hepatocarcinoma

<p>Características epidemiológicas de la cirrosis hepática.</p>	<p>Estudio de los determinantes sociales y los factores de riesgo asociados a la producción de la enfermedad.</p>	<p>Son todos los determinantes sociales y los factores de riesgo asociados a la producción de la cirrosis hepática en los pacientes hospitalizados en hospital III ESSALUD Puno.</p>	<p>Características Sociodemográficas.</p>	<p>Infecciones</p> <p>Edad</p> <p>Sexo</p> <p>Procedencia.</p> <p>Nivel de instrucción</p> <p>Estado civil</p> <p>Nivel socioeconómico.</p> <p>Alcohólica</p> <p>Virus C</p> <p>Virus B</p> <p>NASH</p> <p>Hepatitis Auto inmune</p> <p>CBP</p> <p>CEP</p> <p>No determinada</p> <p>Otras</p> <p>Consumo de alcohol:</p> <p>Tiempo, cantidad, periodo y tipo de alcohol.</p> <p>Uso de drogas endovenosas no medicamentosas.</p> <p>Antecedente de sufrir de hepatitis B</p> <p>Antecedente de sufrir de hepatitis C</p> <p>Medicación (tetraciclina, alfa-metil-dopa)</p> <p>Inmunizaciones anti hepatitis b.</p> <p>Hipertensión arterial.</p> <p>Diabetes mellitus.</p> <p>Coolesterol HDL elevado</p> <p>Triglicéridos elevado.</p> <p>IMC elevado.</p> <p>Perímetro abdominal anormal.</p> <p>Transfusiones.</p> <p>Varices esofágicas</p> <p>Peritonitis bacteriana espontanea</p> <p>Encefalopatía hepática</p> <p>Otras</p>
<p>Etiología</p>	<p>Factores de riesgo.</p>	<p>Morbilidad</p>	<p>Edad</p> <p>Sexo</p> <p>Procedencia.</p> <p>Nivel de instrucción</p> <p>Estado civil</p> <p>Nivel socioeconómico.</p> <p>Alcohólica</p> <p>Virus C</p> <p>Virus B</p> <p>NASH</p> <p>Hepatitis Auto inmune</p> <p>CBP</p> <p>CEP</p> <p>No determinada</p> <p>Otras</p> <p>Consumo de alcohol:</p> <p>Tiempo, cantidad, periodo y tipo de alcohol.</p> <p>Uso de drogas endovenosas no medicamentosas.</p> <p>Antecedente de sufrir de hepatitis B</p> <p>Antecedente de sufrir de hepatitis C</p> <p>Medicación (tetraciclina, alfa-metil-dopa)</p> <p>Inmunizaciones anti hepatitis b.</p> <p>Hipertensión arterial.</p> <p>Diabetes mellitus.</p> <p>Coolesterol HDL elevado</p> <p>Triglicéridos elevado.</p> <p>IMC elevado.</p> <p>Perímetro abdominal anormal.</p> <p>Transfusiones.</p> <p>Varices esofágicas</p> <p>Peritonitis bacteriana espontanea</p> <p>Encefalopatía hepática</p> <p>Otras</p>	

4. MARCO METODOLÓGICO.

4.1. TIPO DE ESTUDIO.

La investigación acuerdo a los objetivos establecidos será de tipo no experimental, la investigación no experimental tiene como objetivo indagar la incidencia y los valores en que se manifiesta una o más variables o ubicar, categorizar y proporcionar una visión de una comunidad, un evento, un contexto, un fenómeno o una situación.⁶⁵ Además es de tipo cuantitativa porque busca recolectar datos numéricos de los hechos o causas del fenómeno para su tratamiento estadístico y de corte transversal, porque los datos se tomaran una sola vez en un determinado momento.

El nivel de investigación es descriptivo porque se describirá los fenómenos y hechos que se investiga sobre la cirrosis hepática. El estudio descriptivo busca especificar las propiedades, las características y los perfiles de las personas, grupos, comunidades, procesos, objetos o cualquier otro fenómeno que se someta a un análisis.⁶⁶

4.2. DISEÑO DE CONTRASTACIÓN DE HIPÓTESIS.

No aplica por ser descriptivo.

4.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Criterios de inclusión.

- Pacientes con diagnóstico definitivo de cirrosis hepática.
- Pacientes hospitalizados en el periodo 2018 a 2019.

Criterios de exclusión.

- Pacientes con otras patologías.

⁶⁵ Hernández, R.; Fernández, C. y Baptista, P. Metodología de la Investigación. 7ma Edición. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2010. p. 121

⁶⁶ Hernández, R.; Fernández, C. y Baptista, P. Metodología de la Investigación. 7ma Edición. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2010. p. 121

4.4. POBLACIÓN Y MUESTRA.

Población. La población se define como la totalidad del fenómeno a estudiar donde las unidades de población poseen una característica común la cual se estudia y da origen a los datos de la investigación.⁶⁷

Todos los pacientes hospitalizados con el diagnóstico de cirrosis hepática en todos los servicios del hospital III ESSALUD Puno, en el periodo 2018 a 2019.

Muestra. El tipo de muestreo que se empleara, es no probabilístico de conveniencia, porque la población de estudio es limitado y escaso.

La muestra para esta investigación será de 80 pacientes con cirrosis hepática hospitalizados entre el 1 de enero de 2018 al 1 de enero del 2019.

4.5. INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

4.5.1 Técnica de recolección de datos.

La técnica será la observación directa, esta técnica permitirá obtener información acerca de las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes hospitalizados por cirrosis hepática en el hospital III ESSALUD Puno.

4.5.2 Instrumento de recolección de datos.

El instrumento que se utilizará para obtener información será una guía de observación que fue diseñado por el investigador para los fines de esta investigación.

La guía de observación se divide en dos secciones, la sección I contiene aspectos observables de las características clínicas de la cirrosis hepática y la sección II contiene aspectos relacionados a las características epidemiológicas de la cirrosis hepática.

Confiabilidad y validez del instrumento.

El instrumento se someterá a juicio de experto y prueba piloto. Además de pruebas estadísticas de confiabilidad.

⁶⁷ Tamayo, M. El Proceso de la Investigación Científica. México D.F.: Limusa; 1997

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.

a. Para la Organización de la información.

- Enumerar encuestas las guías de observación.
- Verificar las respuestas de cada instrumento.
- Codificar las respuestas.
- Vaciado de datos de las encuestas a una ficha de registro de respuestas.
- Elaboración de cuadro y gráficos.

b. El análisis de datos se realiza mediante la estadística descriptiva (porcentajes y medidas de tendencia central y proporciones)

Tratamiento estadístico.

Para el presente estudio se utilizará lo siguiente:

Estadística descriptiva: Frecuencia y porcentajes.

$$P = \frac{X \times 100}{N}$$

Dónde:

P: Porcentaje.

X: Número de encuestas realizadas

N: Tamaño de muestra.

6. CRONOGRAMA

Nº	Actividades fechas	E	F	M	A	M	J	J
1	Elección del tema.	X						
2	Elaboración del perfil.		X					
3	Elección del asesor.		X					
4	Entrega del perfil de investigación.			X				
5	Presentación del proyecto de investigación.				X			
6	Revisiones del proyecto de investigación.				X			
7	Corrección del proyecto de investigación.				X	X		
8	Revisiones y correcciones del proyecto de investigación.		X	X	X	X	X	X

7. PRESUPUESTO

Potencial humano.	Recursos materiales	Bienes	Servicios
➤ Ejecutor de tesis	➤ Papel bond A-4	➤ Libros	➤ Impresión
➤ Director de tesis	➤ Copias	➤ Revistas	➤ Pasajes
➤ Asesor de tesis	➤ Lapiceros	➤ Diccionario	➤ Llamadas
➤ Estadista		➤ Internet	➤ Fotocopias
		➤ Computador	➤ Empastado de Tesis
			➤ Cartucho de tinta

Materiales	Cantidad	Precio unitario	Precio total
Papel bond A-4	500	0.05	25
Folders	12	0.5	6
Lapiceros	5	0.5	2.5
Internet	50	1	50
Impresión	300	0.07	21
transporte	30	0.6	18
Comunicación	20	0.5	10
Fotocopias	200	0.07	14
Textos	3	5	15
USB	1	20	20
Apoyo Personal Especializado	5	50	250
Libreta de apuntes	2	5	10
Imprevistos		10%	44.15
TOTAL			485.65

Financiamiento:

Autofinanciado

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

Medina E, Kaempffer A. Cirrosis hepática en Chile. Revista Chilena de Salud Pública 2002; Vol. 6 (1): 3.

Ascanio M, Yarinsueca RP. “Características clínicas y complicaciones de los pacientes hospitalizados con cirrosis hepática en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé ESSALUD 2010-2012. Tesis de grado. Universidad Nacional del Centro del Perú. Facultad de medicina.

Huertas J, Méndez C, Medina M, González M. Cirrosis hepática en el Hospital Clínico San Carlos, 2017. Accedido el: miércoles, 18 de abril de 2018. Disponible en: http://www.ucm.es/info/dosis/Preventiva/jor_xv/m11.pdf

Fajardo M, Arce M, Medina Y, Esteva L, Osorio M. Comportamiento de la cirrosis hepática en el hospital "Arnaldo Milián Castro". 2015. Revista científica MediSur. Vol. N° 4.

Dávalos M. Epidemiología de la cirrosis hepática en el Perú. Simposio Asociación Peruana del estudio del hígado. 2003. Lima, Perú.

Bustíos C; Dávalos M; Román, R; Zumaeta E. Características epidemiológicas y clínicas de la cirrosis hepática en la Unidad de Hígado del HNERM Es-Salud. Rev. Gastroenterol. Lima, Perú. 2007:27 (3).

Suros, A. Semiología Médica y Técnica Exploratoria. 8ª. ed. Barcelona, 2005.

Octavio, M. Características epidemiológicas de la cirrosis hepática en el Hospital Civil de Guadalajara. Tesis doctoral. México: Universidad de Guadalajara; 2007. Facultad de Medicina.

Aguirre MP. Enfermedad hepática por alcohol en pacientes de 25 a 65 años Hospital General Docente Riobamba 2010. Tesis de grado. Riobamba – Ecuador. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Escuela de Medicina.

Vinueza GP. Caracterización de los pacientes con cirrosis hepática hospitalizados en el Hospital Eugenio Espejo en el periodo del año 2008 al 2011. Tesis de grado. 2013. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Facultad de Medicina.

Bendezú R. Gestión en salud pública y su relación con las características epidemiológicas en pacientes con cirrosis hepática en la unidad de hospitalización de gastroenterología del hospital militar central 2015. Tesis – especialidad. Facultad Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma de Ica.

Larico, M. Características clínicas, complicaciones y evaluación de sobrevida de los pacientes con cirrosis hepática del Hospital Hipólito Unanue de Tacna 2010-2012. Tesis de grado. 2013. Tacna: Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann. Facultad de Medicina Humana.

Durand FM. Principales factores de riesgo asociados a cirrosis hepática en el servicio de Gastroenterología del Hospital Militar Central entre 2012 al 2014. Tesis de grado. Universidad Ricardo Palma. Facultad de Medicina Humana.

Sherlock S, Dooley J. Hepatic Cirrhosis. Sherlocks Dis. Liver Biliary Syst. Oxford: Wiley - Blackwell; 2011. En Vinueza GP.

Gramenzi A, Caputo F, Biselli M, Kuria F, LoggiE, Andreone P, et al. Review article: alcoholic liver disease? pathophysiological aspects and risk factors. Aliment. Pharmacol. Ther. 2006 Oct; 24(8). En Vinueza GP.

World Health Organization. Hepatitis B [Internet]. WHO; 2002. Access: 19-Abr.-18. Available from: http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisB_who.cdscr.lyo2002_2.pdf

Wood AJ, Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. N. Engl. J. Med. 1997; 336(5). En Vinueza GP.

Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: Worldwide incidence and trends. Gastroenterology. 2004 Nov; 127(5). En Vinueza GP.

Garcia-Compean D. Liver cirrhosis and diabetes: Risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15(3). En Vinueza GP.

Moreno D. Epidemiología e historia natural de la hepatopatía grasa no alcohólica primaria. *Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 29(4). En Vinueza GP

Zimmet P, Alberti G, Shaw J. Nueva definición mundial de a FID del síndrome metabólico: argumentos y resultados. *Práctica Clínica [Internet]*. 2005 [cited 19-Abr.-18]; Available from: https://www.idf.org/sites/default/files/attachments/issue_39_es.pdf#page=33

Willner IR, Waters B, Patil SR, Reuben A, Morelli J, Riely CA. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulinresistance, familial tendency, and severity of disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2000. En Vinueza GP.

Garcia-Compean D. Liver cirrhosis and diabetes: Risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World J. Gastroenterol.* 2009;15(3). En Vinueza GP.

Wlazlo N, Beijers HJBH, Schoon EJ, Sauerwein HP, Stehouwer CDA, Bravenboer B. High prevalence of diabetes mellitus in patients with liver cirrhosis. *Diabet. Med.* 2010 Nov; 27(11). En Vinueza GP.

Liu B, Balkwill A, Reeves G, Beral V, on behalf of the Million Women Study Collaborators. Body mass index and risk of liver cirrhosis in middle aged UK women: prospective study. *BMJ.* 2010 Mar 11; 340(mar11 1). En Vinueza GP.

Orts JA, Zúñiga A, Alarcón I. Hepatitis autoinmune. *An. Med. Interna [Internet]*. 2004 [cited 19-Abr.-18]. p. 34–48. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S021271992004000700008&script=sci_arttext&tlng=pt

Kumagi T, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Orphanet J. Rare Dis.* 2008;3(1). En Vinueza GP.

Bruce R. Bacon. *Cirrhosis and Its Complications. Med. Interna Harrison.* 17th ed. New York: McGrawHill; 2008. En Vinueza GP.

Shivakumar F, Geoffrey C. Farrell. Drug-induced Liver Disease. Schiffs Dis. Liver. 11th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011. En Vinueza GP

LiverTox. Methyldopa [Internet]. Livertox Clin. Res. Inf. Drug-Induc. Liver Inj. 2013 [cited 19-Abr.-18]. Available from: <http://www.livertox.nih.gov/Methyldopa.htm>

Lawrenson R A, Seaman H E, Sundstorm A. Liver damage associated with minocycline use in acne: a systematic review of the published literature and pharmacovigilance data. Cent. Rev. Dissem. 23:333–49. En Vinueza GP.

Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: An update. Hepatology. 2008 Jun; 47(6). En Vinueza GP.

Parveen Kumar. Liver, biliary tract and pancreatic disease. Kumar Clarks Clin. Med. 8th ed. Spain: Elsevier; 2012. En Vinueza GP.

Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, Torchio P. Meta-analysis of alcohol intake in relation to risk of liver cirrhosis. Alcohol Alcohol. 1998; 33(4). En Vinueza GP.

Savolainen VT, Liesto K, Männikkö A, Penttilä A. Alcohol Consumption and Alcoholic Liver Disease: Evidence of a Threshold Level of Effects of Ethanol. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1993 Sep; 17(5). En Vinueza GP.

Gramenzi A, Caputo F, Biselli M, Kuria F, Loggi E, Andreone P, et al. Review article: alcoholic liver disease? pathophysiological aspects and risk factors. Aliment. Pharmacol. Ther. 2006 Oct; 24(8). En Vinueza GP.

Gunnarsdóttir SA/. Liver cirrhosis: epidemiological and clinical aspects. [Göteborg]: Section of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Sahlgrenska University Hospital, Göteborg University; 2008. En Vinueza GP.

World Health Organization. Hepatitis B [Internet]. WHO; 2002. Access: 19-Abr.-18. Available from: http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisB_who_dscsrlyo2002_2.pdf

World Health Organization. Hepatitis C [Internet]. WHO; 2003. Access: 19-Abr.-18.

Available from: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/Hepc.pdf>

Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J. Gastroenterol.* 2007;13(17). En Vinueza GP.

Scheinmann R, Hagan H, Lelutiu-Weinberger C, Stern R, Jarlais DCD, Flom PL, et al. Non-injection drug use and hepatitis C virus: a systematic review. *Drug Alcohol Depend.* 2007; 89(1). En Vinueza GP.

Maher L, Chant K, Jalaludin BIN, Sargent P. Risk behaviors and antibody hepatitis B and C prevalence among injecting drug users in south-western Sydney, Australia. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 19(10). En Vinueza GP.

Sherlock S, Dooley J. *Hepatic Cirrhosis. Sherlocks Dis. Liver Biliary Syst.* Oxford: Wiley - Blackwell; 2011. En Vinueza GP.

Benvegnu L. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut.* 2004 May 1; 53(5). En Vinueza GP.

D'Amico G, Garcia G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J. Hepatol.* 2006 Jan;44(1). En Vinueza GP.

Lee HS, Kim JK, Cheong JY, Han EJ, An S-Y, Song JH, et al. Prediction of compensated liver cirrhosis by ultrasonography and routine blood tests in patients with chronic viral hepatitis. *Korean J. Hepatol.* 2010; 16(4). En Vinueza GP

Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J. Hepatol.* 2005 Apr; 42(1). En Vinueza GP

Roberts MS, Angus DC, Bryce CL, Valenta Z, Weissfeld L. Survival after liver transplantation in the United States: A disease-specific analysis of the UNOS database. *Liver Transpl.* 2004 Jul; 10(7). En Vinueza GP

Fung J, Kelly D, Kadry Z, Patel-Tom K, Eghtesad B. Immunosuppression in liver transplantation: Beyond calcineurin inhibitors. *Liver Transpl.* 2005 Mar;11(3). En Vinueza GP.

Runyon BA. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. *Sleisenger Fordtran's Gastrointestinal and Liver Dis. Pathophysiol. Diagn. Manag.* Philadelphia: Saunders; 2002. Vinueza GP

Pere G, Cárdenas A, Rodés J. Management of Cirrhosis and Ascites. *New Engl. J. Med.* 2004 Apr 15; 350. Vinueza GP

Heidelbaugh JJ, Sherbondy M. Cirrhosis and chronic liver failure: part II. Complications and treatment. *Am Fam Physician.* 2006; 74(5). Vinueza GP

Moore K. The management of ascites in cirrhosis: Report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology.* 2003 Jul; 38(1). Vinueza GP

1 McKay R, Webster NR. Variceal bleeding. *Contin. Educ. Anaesth. Crit. Care Pain.* 2007 Dec 1;7(6). Vinueza GP.

Jalan R, Hayes PC. Guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut.* 2000; 46(3). Vinueza GP.

Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Postgrad. Med. J.* 2008 Dec 1; 84(998). Vinueza GP.

Bendtsen F, Grønbæk H, Hansen JB, Aagaard NK, Schmidt L, Møller S. Treatment of ascites and spontaneous bacterial peritonitis-Part I. *Dan. Med. J.* 2012;59(1). Vinueza GP.

Serag HB. Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2011. Vinueza GP.

Goncalves C, Pereira E. L, GayottoLuis C.C. Hepatocellular carcinoma in Brazil: report of a national survey (Florianópolis,SC, 1995). Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo. 1997; 39(3). Vinueza GP.

Hernández, R.; Fernández, C. y Baptista, P. Metodología de la Investigación. 7ma Edición. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2010. p. 121

Tamayo, M. El Proceso de la Investigación Científica. México D.F.: Limusa; 1997

ANEXOS