



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TEMA:

**Valor predictivo del índice neutrófilos/linfocitos en pacientes
con cirrosis hepática en el Hospital General Guasmo Sur
durante el periodo 2018-2019.**

AUTOR:

**MORA MORÁN, ALLISON DAYANA
OBANDO ALCÍVAR, SILVANA**

**Trabajo de titulación previo a la obtención del grado de
MÉDICO**

TUTOR:

HUAMAN GARAICOA, FUAD

Guayaquil, Ecuador

1 de mayo del 2021



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación fue realizado en su totalidad por **Mora Morán Allison Dayana** y **Obando Alcívar Silvana** como requerimiento para la obtención del Título de **Médico**.

TUTOR

Dr. Fuad O. Huamán Garaicoa
ESPECIALISTA EN
ANATOMÍA PATOLÓGICA
MSP: 0919663831

f. _____
HUAMAN GARAICOA FUAD

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____
AGUIRRE MARTINEZ JUAN LUIS MD Mgs

Guayaquil, al día 1 del mes de mayo del año 2021



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, **MORA MORÁN ALLISON DAYANA**

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, ***Valor predictivo del índice neutrófilos/linfocitos en pacientes con cirrosis hepática en el Hospital General Guasmo Sur durante el periodo 2018-2019*** previo a la obtención del Título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, al día 1 del mes de mayo del año 2021

EL AUTOR

f. _____
MORA MORÁN ALLISON DAYANA



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

AUTORIZACIÓN

Yo, **MORA MORÁN ALLISON DAYANA**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, ***Valor predictivo del índice neutrófilos/linfocitos en pacientes con cirrosis hepática en el Hospital General Guasmo Sur durante el periodo 2018-2019***, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, al día 1 del mes de mayo del año 2021

EL AUTOR

f. _____
MORA MORÁN ALLISON DAYANA



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, **OBANDO ALCÍVAR SILVANA**

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, *Valor predictivo del índice neutrófilos/linfocitos en pacientes con cirrosis hepática en el Hospital General Guasmo Sur durante el periodo 2018-2019*, previo a la obtención del Título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, al día 1 del mes de mayo del año 2021

EL AUTOR

f. _____
OBANDO ALCÍVAR SILVANA



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

AUTORIZACIÓN

Yo, **OBANDO ALCÍVAR SILVANA**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, ***Valor predictivo del índice neutrófilos/linfocitos en pacientes con cirrosis hepática en el Hospital General Guasmo Sur durante el periodo 2018-2019***, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, al día 1 del mes de mayo del año 2021

EL AUTOR

f. _____
OBANDO ALCÍVAR SILVANA

REPORTE URKUND



Urkund Analysis Result

Analysed Document: MANUSCRITO FINAL MORA-OBANDO FINAL.doc (D101965254)
Submitted: 4/17/2021 2:29:00 PM
Submitted By: fuadhuamangaraicoa@gmail.com
Significance: 0 %

Sources included in the report:

Instances where selected sources appear:

0

Dr. Fuad O. Huamán Garaicoa
ESPECIALISTA EN
ANATOMIA PATOLÓGICA
MSP: 0919663831

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Fuad".

AGRADECIMIENTO

Agradecemos principalmente a Dios y a la Virgen, por brindarnos la maravillosa oportunidad de poder servir a las personas a través de esta noble carrera. Además, por bendecirnos con sabiduría para poder superar los obstáculos que se nos presenten en nuestra vida profesional.

A nuestros padres, Francisco Obando Freire y Mario Mora Sánchez, por sus innumerables aportaciones en la realización de este trabajo.

A nuestros abuelitos, por su cariño y apoyo constante los cuales han contribuido a nuestro desarrollo como seres humanos y futuros profesionales.

A nuestro tutor, el Dr. Fuad Huamán Garaicoa, quien nos ha ayudado a plasmar nuestras ideas con sus conocimientos y experiencia durante todo el proceso de nuestro trabajo de titulación.

Silvana Obando Alcívar

Allison Mora Morán

DEDICATORIA

A mis padres, Mario Mora Sánchez y Diana Morán Pineda, y mi hermana María Fernanda Mora Morán, por ser mi apoyo y principal fuente de inspiración para cumplir todos los objetivos en mi vida. Además, por guiar mis pasos mediante sus consejos y por su amor incondicional durante toda mi carrera.

A mis abuelitos, tías y mejores amigos, por brindarme su apoyo constantemente y por ser una importante fuente de motivación a lo largo de todos estos años de estudio.

Allison Mora Moran

DEDICATORIA

Esta tesis está dedicada a mis padres; Francisco Obando Freire y Silvana Alcívar Rodríguez, mis angeles en la tierra, pilares fundamentales en mi crecimiento y principal inspiración y fortaleza. A quienes les debo quien soy y quien seré.

Silvana Obando Alcívar



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

f. _____

DR. AGUIRRE MARTÍNEZ, JUAN LUIS, MGS
DIRECTOR DE CARRERA

f. _____

DR. AYÓN GENKUONG, ANDRÉS MAURICIO
COORDINADOR DE TITULACIÓN

f. _____

OPONENTE I

ÍNDICE

RESUMEN	XVI
ABSTRACT	XVII
INTRODUCCIÓN	2
JUSTIFICACIÓN	3
OBJETIVOS	3
OBJETIVO GENERAL	3
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	3
HIPÓTESIS	3
MARCO TEÓRICO	4
CAPITULO 1: CIRROSIS	4
1.1 DEFINICIÓN	4
1.2 EPIDEMIOLOGÍA	4
1.3 FACTORES DE RIESGO DE PROGRESIÓN A FIBROSIS	4
1.4 ETIOLOGÍA	5
1.5 CLASIFICACIÓN	6
1.6 PATOGENIA	7
1.7 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	8
1.8 COMPLICACIONES	9
1.9 DIAGNÓSTICO	15
CAPITULO 2: PRONÓSTICO Y MORTALIDAD	20
2.1 PRONÓSTICO	20
2.1.1 BIOMARCADORES	20
2.1.2 ÍNDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS	21
2.1.3 CHILD-PUGH	23
2.1.4 MELD Na	24
2.2 MORTALIDAD	25
METODOLOGÍA	26
DISEÑO DEL ESTUDIO	26

POBLACIÓN	26
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	26
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	26
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	26
CÁLCULO DE LA MUESTRA.....	27
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	27
MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	28
AUTORIZACIONES Y ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN.....	29
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	29
RESULTADOS	30
DISCUSIÓN	38
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	42
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1: Características de la población de estudio.....</i>	<i>32</i>
<i>Tabla 2: Distribución del índice neutrófilos/linfocitos (INL).</i>	<i>33</i>
<i>Tabla 3: Relación entre la media del índice neutrófilos/linfocitos (INL) y las complicaciones.</i>	<i>34</i>
<i>Tabla 4: Asociación entre el índice neutrófilos/linfocitos (INL) y estadio de la enfermedad, MELDNa, complicaciones, número de complicaciones y desenlace.....</i>	<i>37</i>

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Manifestaciones clínicas presentes en la población de estudio. ..30

Gráfico 2: Causas de muerte de la población en estudio.33

Gráfico 3: Asociación entre el número de complicaciones y la media del índice neutrófilos/linfocitos (INL).34

Gráfico 4: Asociación entre rangos de la escala MELDNa y la media del índice neutrófilos/linfocitos (INL).35

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El índice neutrófilos/linfocitos (INL) es un biomarcador costo-efectivo que refleja el avance del estado inflamatorio e inmune en pacientes con cirrosis hepática. El INL elevado se asocia a progresión de la enfermedad y mortalidad en estos pacientes. **OBJETIVOS:** Correlacionar el INL con el estadio de la enfermedad, MELDNa, complicaciones y mortalidad intrahospitalaria. **MÉTODOS:** Se realizó un estudio transversal descriptivo y analítico mediante la revisión de historias clínicas del Hospital General Guasmo Sur durante el periodo 2018-2019. Se incluyeron 131 pacientes del servicio de hospitalización diagnosticados de cirrosis hepática, se registró el valor absoluto de neutrófilos y linfocitos para calcular el INL y posteriormente se calculó el MELDNa con valores de la bioquímica sanguínea. Para el análisis de asociación de variables se realizaron pruebas estadísticas como T-Student y Chi Cuadrado. **RESULTADOS:** De los 131 pacientes, la mayoría eran de sexo masculino (51.1%) y la media de edad fue 62.6 años. La manifestación clínica y complicación más frecuente fue el sangrado digestivo (27.1%) y las várices hemorrágicas (31.3%), respectivamente. El promedio de INL fue de 8.35. Se dividió a la población en dos categorías basados en un punto de corte de 8.9. En los pacientes con $\text{INL} \geq 8.9$, el 52.6% presentaban estadios avanzados de la enfermedad ($p=0.01$), la media de MELDNa fue de 20.88 ($p<0.01$) y la mortalidad intrahospitalaria en este grupo fue del 50% ($p<0.01$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el INL y los días de internación y el número de complicaciones. **CONCLUSIONES:** El aumento del INL está relacionado con la mortalidad intrahospitalaria, la escala MELDNa y el estadio de la enfermedad en pacientes con cirrosis hepática. Sin embargo, no pudo predecir las complicaciones ni los días de estancia hospitalaria.

PALABRAS CLAVES: *Cirrosis hepática, índice neutrófilos/linfocitos, MELDNa, biomarcador, complicaciones, mortalidad.*

ABSTRACT

BACKGROUND: Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is a cost-effective biomarker that reflects the progress of inflammatory and immune status in patients with liver cirrhosis. An elevated NLR is associated with disease progression and mortality. **OBJECTIVES:** We aim to correlate NLR with disease stage, MELDNa score, complications and in-hospital mortality. **METHODS:** A descriptive and analytical cross-sectional study was performed by reviewing clinical records of Guasmo Sur General Hospital from 2018 to 2019. Thirty-one patients from the hospitalization service diagnosed with liver cirrhosis were included, absolute neutrophil and lymphocyte count was recorded to calculate INL, and subsequently MELDNa score was determined with blood biochemical values. Student's t-distribution and Chi-squared tests were performed for statistical analysis of the variables. **RESULTS:** Out of the 131 patients in our study, the majority were male (51.1%) and the mean age was 62.60 years. The most frequent clinical feature and complication was digestive bleeding (27.1%) and hemorrhagic varices (31.3%), respectively. The average NLR was 8.35. The population was divided into two categories based on a cut-off point (8.9). In the $NLR \geq 8.9$ group, 52.6% had advanced stages of the disease ($p=0.01$), the mean MELDNa was 20.88 ($p<0.01$) and in-hospital mortality was 50% ($p<0.01$). No statistically significant differences were found between NLR and length of hospital stay and the number of complications. **CONCLUSIONS:** The increase of NLR is related to in-hospital mortality, MELDNa score and the stage of the disease in patients with liver cirrhosis. However, it was unable to predict complications and length of hospital stay.

KEY WORDS: *Liver cirrhosis, neutrophil-to-lymphocyte ratio, MELDNa, biomarker, complications, mortality.*

INTRODUCCIÓN

La cirrosis hepática es una enfermedad multisistémica que se desarrolla como resultado de una injuria hepática crónica cuando el parénquima sano es reemplazado por tejido fibroso (1). La lesión hepática puede ser ocasionada por varios factores incluidos las infecciones virales, alcoholismo, enfermedades metabólicas y autoinmunes. El pronóstico está relacionado a los estadios clínicos a medida que los pacientes progresan de cirrosis compensada a descompensada. Se reportan alrededor de dos millones de muertes en el mundo por cirrosis cada año (2); y en el Ecuador, se registraron 2400 muertes por dicha enfermedad en el 2019, formando parte de las 10 principales causas de fallecimiento del país (3).

La disfunción inmune en la cirrosis comienza con la aparición de inflamación hepática crónica, empeorando con el desarrollo de cirrosis, pérdida de hepatocitos e hipertensión portal que posterior se agrava con la traslocación bacteriana y puede finalmente culminar en desregulación inmune con falla hepática aguda o crónica (1,4). El índice neutrófilos/linfocitos (INL) es un biomarcador circulante, el cuál representa el avance del estado inflamatorio y del estado inmune; y además predice en forma potencial el pronóstico de la progresión de la enfermedad (5). En un estudio retrospectivo, Rice et al. reportó que el aumento del INL se asociaba a la muerte en pacientes con cirrosis dentro de un año de hospitalización no electiva y se mantuvo significativo después de modificar la edad y el MELD score (6). Otros estudios también sugieren que el INL se relaciona a la predisposición de infecciones (7–9) y al grado de fibrosis (10,11).

Actualmente no existen investigaciones respecto al índice neutrófilos/linfocitos en nuestro medio y debido a su importancia en la práctica clínica, se necesitan más estudios para su aplicación como indicador pronóstico en pacientes con cirrosis hepática.

JUSTIFICACIÓN

La importancia del índice neutrófilos/linfocitos (INL) radica en la posibilidad de predecir el avance de desregulación inmune, asociándose al estadio de la enfermedad y al desarrollo de complicaciones. Además, el INL se relaciona con el aumento de la mortalidad intrahospitalaria y mayor estancia en la misma.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar el valor predictivo del índice neutrófilos/linfocitos en pacientes con cirrosis hepática atendidos en el Hospital General Guasmo Sur.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar las características de la población cirrótica en el Hospital General Guasmo Sur.
2. Determinar la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con cirrosis hepática en función del índice neutrófilos/linfocitos.
3. Evaluar la asociación entre el INL, estadio de la enfermedad y MELDNa.
4. Analizar la relación entre el INL y las complicaciones en los pacientes incluidos.

HIPÓTESIS

H0: El aumento del INL no tiene relación con la mortalidad en pacientes con cirrosis hepática.

H1: El aumento del INL tiene relación con la mortalidad en pacientes con cirrosis hepática.

MARCO TEÓRICO

CAPITULO 1: CIRROSIS

1.1 DEFINICIÓN

La cirrosis hepática se define como la disrupción de la arquitectura normal del hígado, con fibrosis difusa y formación de nódulos regenerativos que reemplazan el tejido hepático sano. Es el estadio final de la fibrogénesis ocasionada por una variedad de enfermedades crónicas que afectan al hígado, dando lugar a disfunción de los hepatocitos e hipertensión portal (12). La progresión de una enfermedad hepática crónica a cirrosis puede variar, de semanas en caso de una obstrucción biliar completa a décadas en caso de una infección por el virus de la hepatitis C (13).

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

La cirrosis afecta a nivel mundial a millones de pacientes y en 2010 ocasionó aproximadamente 1 millón de muertes. En Ecuador, la cirrosis hepática ocupa el séptimo lugar en causas de mortalidad en el sexo masculino y sexto lugar en el sexo femenino. Según datos de la INEC en el año 2016, se reportaron 1397 muertes en el sexo masculino y 926 en el sexo femenino (3). A pesar de la diferencia en números de mortalidad, se cree que ambos sexos tienen un riesgo similar de muerte relacionada con el hígado (14).

1.3 FACTORES DE RIESGO DE PROGRESIÓN A FIBROSIS

El riesgo de progresión a fibrosis varía de acuerdo a la enfermedad. Por ejemplo, en la hepatitis B y C, hepatopatía alcohólica, hemocromatosis y en la hepatitis autoinmune la progresión es más rápida en relación a la fibrosis por colangitis biliar primaria. Los factores del hospedador tales como género y edad cumplen un rol fundamental. La progresión de fibrosis es más lenta en mujeres en la hepatitis B y C, hemocromatosis genética y colangitis biliar primaria, mientras que es más rápida en la hepatopatía alcohólica (15).

En pacientes con hepatitis C, los factores del hospedador tales como la edad avanzada, infección por hepatitis B concomitante, consumo de alcohol (> 50 g/día) y sexo masculino son más importantes que los factores virales en la progresión a fibrosis; a diferencia de la hepatitis B, en la cual los factores virales son los primordiales. En la hepatopatía alcohólica, el factor de riesgo más importante es la ingesta continua de alcohol. Además, el aumento del índice de masa corporal y la glucosa sérica también están íntimamente relacionados (15).

1.4 ETIOLOGÍA

Existe una cantidad considerable de enfermedades hepáticas que dan como resultado el desarrollo de fibrosis y posterior cirrosis, ya sea ocasionando inflamación hepática crónica aislada o colestasis. La etiología se puede dividir en causas virales, autoinmunes, tóxicas, metabólicas, biliares, vasculares, genéticas y iatrogénicas (13).

En las causas virales se encuentra la hepatitis B, C y D; en la autoinmune, la hepatitis autoinmune, la colangitis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria. En las causas tóxicas el alcohol y el arsénico; con respecto a lo metabólico, deficiencia de alfa-1 antitripsina, galactosemia, hemocromatosis, esteatohepatitis no alcohólica y enfermedad de Wilson (13).

En la etiología biliar se encuentra la atresia de los conductos, presencia de cálculos y tumor. En las causas vasculares, la presencia del síndrome de Budd-Chiari y fibrosis cardíaca. En las causas genéticas está la fibrosis quística y la deficiencia de lipasa ácida lisosomal. Finalmente, en las causas iatrogénicas; la injuria hepática y drogas como dosis alta de vitamina A, metotrexato, isoniacida (13).

En los países desarrollados las causas más comunes de cirrosis son las hepatitis virales crónicas, la hepatopatía alcohólica, la hemocromatosis y la esteatohepatitis no alcohólica (12). En el Ecuador, la etiología más común es la hepatopatía alcohólica. (16)

1.5 CLASIFICACIÓN

Morfológica

La clasificación macropatológica según la OMS definió tres tipos de nódulos, macronodular que se caracterizan por medir más de 3 mm, micronodular que miden menos de 3 mm, y mixtos. Los micronódulos son ocasionados por el consumo excesivo de alcohol, colestasis o hemocromatosis. Los macronódulos se originan por las infecciones virales (12).

Esta clasificación tiene varias limitantes, por lo tanto, no se recomienda su uso. Primero, la apariencia del hígado puede variar de acuerdo a la progresión de la enfermedad; la cirrosis micronodular generalmente se convierte en macronodular y en segundo lugar, en la actualidad existen varios marcadores serológicos que son más específicos que la morfología del hígado para detectar la etiología (12).

Funcional

La cirrosis tiene una fase asintomática (cirrosis compensada) seguida de una fase rápidamente progresiva (cirrosis descompensada) caracterizada por el desarrollo de hipertensión portal y disfunción hepática que puede progresar a fallo multiorgánico llamada insuficiencia hepática aguda sobre crónica. Por lo tanto, clínicamente esta patología se puede dividir en compensada y descompensada. La última se caracteriza por presentar una o más de las siguientes complicaciones, várices hemorrágicas, ascitis, encefalopatía, ictericia y carcinoma hepatocelular. En la cirrosis compensada estas complicaciones están ausentes (12).

Se han identificado cuatro estadios clínicos de la enfermedad. El estadio 1 y 2 se relaciona a la cirrosis compensada, mientras que los estadios 3 y 4 a la cirrosis descompensada. En el estadio 1, no hay ascitis ni várices. En el estadio 2, hay presencia de várices no hemorrágicas y ausencia de ascitis. En el estadio 3, hay presencia de ascitis con o sin várices esofágicas; finalmente el estadio 4 se caracteriza por presentar várices hemorrágicas con o sin ascitis (13).

1.6 PATOGENIA

En el hígado sano, la membrana basal de baja densidad formada por colágeno tipo IV, glucoproteínas (fibronectina y laminina) y proteoglicanos está ubicada en el espacio de Disse, que separa los hepatocitos del endotelio sinusoidal. Después de la injuria hepática, hay un aumento de tres a ocho veces de la matriz extracelular que se compone principalmente de colágenos formadores de fibrillas intersticiales (tipo I y III). Además, hay pérdida de las fenestraciones endoteliales y formación de la membrana basal. Este cambio producto de la lesión hepática, se conoce como capilarización de los sinusoides, que evita el intercambio metabólico entre la sangre y los hepatocitos (12,13).

La célula estrellada hepática activada localizada en el espacio de Disse, cumple un rol primordial en la fibrogénesis. Con la injuria hepática, la célula estrellada sufre cambios fenotípicos referidos como “Activación” caracterizados por cambios miofibroblásticos. Esta activación se divide en dos fases, la fase de iniciación y la de perpetuación (12).

La primera fase se origina por diferentes factores de daño hepático dependiendo de la etiología. Los estímulos incluyen señales de estrés oxidativo, cuerpos apoptóticos, lipopolisacáridos y estímulos paracrinos de las células de Kupffer, células endoteliales sinusoidales y hepatocitos que promueven a la célula estrellada activada que responda al factor de crecimiento del huésped y a las citocinas. La segunda fase, la perpetuación, implica eventos celulares que aumentan el fenotipo activado, a través de una mayor expresión y capacidad de respuesta de las citocinas (12).

La fibrosis se desarrolla por la proliferación de las células estrelladas activadas, contractibilidad, quimiotaxis, secreción excesiva de mediadores proinflamatorios, interacción directa entre las células estrelladas activadas y el sistema inmunológico y degradación alterada de la matriz extracelular (12).

1.7 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la cirrosis compensada, esta enfermedad suele ser asintomática o producir síntomas inespecíficos tales como astenia, anorexia y pérdida de peso. En la fase de cirrosis descompensada, los pacientes presentan manifestaciones clínicas que son el resultado de la hipertensión portal y/o a la insuficiencia hepatocelular. Generalmente se presentan con distensión abdominal por ascitis, edema en miembros inferiores y hemorragia digestiva por várices en el esófago o en su defecto en el estómago. Además, también pueden presentar prurito, diarrea y calambres musculares (17).

En fases avanzadas, es característico la presencia de encefalopatía hepática e infecciones bacterianas. Algunos pacientes pueden presentar clínica de insuficiencia cardíaca, debido a la presencia de miocardiopatía cirrótica (17).

En mujeres, es frecuente la anovulación crónica, que se manifiesta como amenorrea o sangrado menstrual irregular. En los hombres sobre todo cuando la etiología es alcohólica, pueden desarrollar hipogonadismo que se caracteriza por impotencia, infertilidad, pérdida del libido y atrofia testicular (17).

La exploración física puede ser normal al inicio de la enfermedad. Los hallazgos frecuentes en la piel son ictericia y telangiectasia. En pacientes con cirrosis de origen alcohólico es habitual encontrar hipertrofia parotídea y contractura palmar de Dupuytren. En el tórax, los pacientes con cirrosis hepática presentan ginecomastia. Los hombres desarrollan características de feminización, tales como pérdida del vello axilar o pectoral e inversión del vello púbico (12,17).

A nivel abdominal, es común encontrar hepatomegalia, esplenomegalia, ascitis, el soplo de Cruveilhier- Baumgarte y el signo de cabeza de medusa. Los hallazgos que se encuentran en las extremidades son eritema palmar, cambios en las uñas que incluyen las líneas de Muehrcke y las uñas de Terry que son el resultado de la hipoalbuminemia.

Además, los pacientes pueden presentar osteoartropatía hipertrófica y acropaquia (17).

Finalmente, los hallazgos neurológicos en presencia de encefalopatía hepática son asterixis, bradipsiquia, alteraciones en la conducta y el sueño y signos de parkinsonismo (13,17).

1.8 COMPLICACIONES

Encefalopatía hepática

La encefalopatía hepática (EH) es un síndrome de carácter reversible presente en pacientes con disfunción hepática avanzada y ocurre en 30 - 45% de pacientes con cirrosis hepática siendo la causa más frecuente de mortalidad en aquellos pacientes. Está caracterizado por presentar anormalidades neurológicas y psiquiátricas que son el resultado de la acumulación de sustancias neurotóxicas en el torrente sanguíneo y posterior en el cerebro. Se origina por eventos que aumentan el nivel sérico de amoníaco. Los factores desencadenantes incluyen falla renal, hemorragia digestiva, constipación, infección, falta de adherencia al tratamiento, consumo elevado de proteínas, deshidratación (uso de diuréticos, diarrea, vómito, paracentesis excesiva), anormalidades electrolíticas y consumo de alcohol (13).

Existen varias sustancias neurotóxicas, siendo el amoníaco la más importante. En condiciones normales, el amoníaco es producido por las bacterias del tracto gastrointestinal seguido del metabolismo y la depuración en el hígado. Debido a que en la cirrosis hepática hay disfunción de los hepatocitos y cortocircuito portosistémico, hay disminución de la eliminación del amoníaco. Una vez que esta sustancia entra al torrente sanguíneo genera múltiples efectos neurotóxicos. Entre ellos la alteración en el transporte molecular en astrocitos y neuronas, incremento de la síntesis de glutamina por los astrocitos, alteración del metabolismo de la glucosa en el cerebro, entre otros (13).

La reversión del ciclo sueño-vigilia, dificultad para conducir, alteraciones en la escritura son manifestaciones tempranas. Las

características neurológicas avanzadas incluyen asterixis, hiperreflexia en los reflejos tendinosos profundos, agitación, conducta desinhibida, convulsiones y coma. El tratamiento de la EH incluye tratar la condición desencadenante, disacáridos sintéticos (lactulosa) y antibióticos no absorbibles (rifaximina) (18).

Síndrome hepatorenal

El síndrome hepatorenal (SHR) se define como el desarrollo de falla renal en pacientes con enfermedad hepática avanzada debido a cirrosis, hepatitis alcohólica severa, insuficiencia hepática aguda o tumores hepáticos metastásicos. La vasodilatación arterial en la circulación esplácnica que se desencadena por la hipertensión portal tiene un rol primordial en los cambios hemodinámicos y en el descenso de la función renal. Está asociado con hipovolemia después del sangrado gastrointestinal, paracentesis, uso de diuréticos o sepsis severa. El SHR se divide en dos tipos, el primero está asociado con deterioro rápido de la función renal usualmente ocurre en sepsis severa y por lo tanto el pronóstico es muy malo. El segundo, se refiere a un fallo renal constante y moderado, generalmente ocurre en pacientes con ascitis refractaria (13).

El síndrome hepatorenal se caracteriza por sedimento urinario benigno, disminución en la excreción de sodio, aumento de la concentración sérica de creatinina y oliguria (400 ml/día). El diagnóstico se lo realiza por exclusión, cuando todas las causas de disfunción renal son descartadas (18).

Carcinoma hepatocelular

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el quinto tipo de cáncer más común y la segunda causa de muerte relacionada con las neoplasias malignas en todo el mundo. Los pacientes con cirrosis tienen aumentado el riesgo de desarrollar CHC, especialmente cuando la etiología es debido a hepatitis B o C, esteatohepatitis no alcohólica y hemocromatosis, dichos pacientes representan más del 80% de los casos de esta neoplasia (18).

Debido a la gran reserva funcional del hígado, los pacientes con CHC generalmente son asintomáticos al inicio de la enfermedad y el diagnóstico suele retrasarse. La descompensación en un paciente con cirrosis previamente compensada aumenta la sospecha del desarrollo de esta neoplasia. Además, también pueden presentar signos y síntomas relacionados con el efecto de masa del tumor tales como dolor abdominal, saciedad precoz, ictericia obstructiva y masa palpable. El carcinoma hepatocelular puede romperse y causar hemoperitoneo. Las manifestaciones paraneoplásicas incluyen eritrocitosis, hipercalcemia, hipoglicemia y diarrea. La elevación marcada de la alfa-fetoproteína (AFP) o hallazgos radiográficos característicos nos guían al diagnóstico del carcinoma hepatocelular. Sin embargo, una proporción significativa con CHC tiene niveles normales de AFP, especialmente cuando el tumor es pequeño (13).

El tratamiento definitivo es el trasplante de hígado, sin embargo, otros tratamientos importantes incluyen la resección hepática, ablación local y quimioembolización transarterial (18).

Ascitis

La ascitis es la acumulación patológica de líquido en la cavidad peritoneal. Es la complicación más frecuente de la cirrosis hepática, más del 50% de pacientes desarrollan ascitis dentro de los 10 años posteriores a su diagnóstico (19). Los mecanismos fisiopatológicos principales son la hipertensión portal ocasionada por la fibrosis y la retención de sodio. Es necesaria una presión sinusoidal mínima de 12 mmHg para la formación de ascitis. La sintomatología se caracteriza por distensión abdominal, dolor abdominal y en ocasiones, disnea o edema de miembros inferiores (15).

La ascitis se diagnostica con la presencia de más de 25 ml de líquido en la cavidad peritoneal. Se debe realizar una paracentesis diagnóstica para determinar la causa subyacente y analizar el recuento celular, niveles de proteína total, albúmina y lactato deshidrogenasa (LDH) en el líquido ascítico. (19). También, se puede calcular el gradiente albúmina suero-ascitis (GASA) para confirmar la etiología, restando el nivel de albúmina en el líquido ascítico del nivel de albúmina sérica, es sugestivo de cirrosis un

GASA de ≥ 1.1 g/dL con proteínas en el líquido ascítico < 2.5 g/dL. La ascitis que se presenta en cirróticos es usualmente trasudativa, el líquido es transparente y amarillento (12). Se puede clasificar en ascitis no complicada, cuando responde a diuréticos; y ascitis refractaria, cuando recurre al menos 3 veces durante un periodo de 12 meses a pesar de la restricción de sodio y dosis adecuada de diuréticos. Además, pueden identificarse tres grados: el grado 1 es una ascitis leve, con líquido visible solo con ecografía o tomografía; en el grado 2 se identifica el líquido al examen físico, con flancos abultados y matidez a la percusión; y el grado 3, incluye un abdomen visiblemente distendido con onda ascítica positiva. El tratamiento de la ascitis incluye la paracentesis evacuatoria, la restricción de sodio (2 gramos al día) y el uso de diuréticos como espironolactona y furosemida (19).

Várices hemorrágicas

Las várices pueden desarrollarse en cualquier nivel del tracto gastrointestinal. Las várices esofagogástricas son las complicaciones más graves de la hipertensión portal y representan la principal causa de muerte en pacientes cirróticos. La etiología se basa en el aumento de la presión portal (gradiente de presión portal ≥ 10 mmHg) y fenómenos de angiogénesis que promueven el desarrollo de venas colaterales gástricas y esofágicas. El aumento constante de la presión portal produce un aumento progresivo de las várices con adelgazamiento de sus paredes y cuando la presión hidrostática variceal supera el límite elástico de la pared (≥ 12 mmHg), se produce su ruptura (20). El riesgo de hemorragia variceal incrementa según la gravedad de la enfermedad hepática, el tamaño de las várices y la presencia del signo de color rojo en la endoscopia alta (estrías longitudinales en la superficie de las várices) (19).

Existen muchas escalas para clasificar a las várices esofágicas, pero en la práctica clínica es útil clasificarlas como de alto riesgo o de bajo riesgo de hemorragia. Las de bajo riesgo son várices pequeñas (≤ 5 mm) sin signos de color rojo, mientras que las de alto riesgo son várices medianas o grandes (> 5 mm), várices pequeñas con signos de color rojo o en pacientes con Child-Pugh clase C (21). La endoscopia digestiva alta es considerada el

estándar de oro para el diagnóstico y cribado de las várices en pacientes cirróticos. La sintomatología del sangrado agudo variceal puede incluir hematemesis, melena o manifestaciones de shock hipovolémico. El tratamiento está dirigido principalmente a la ligadura de las várices, reposición de la volemia y profilaxis antibiótica. Los pacientes que han sido diagnosticados con várices requieren de tratamiento profiláctico, médico y/o endoscópico, para evitar un posible sangrado (22).

Gastropatía hipertensiva portal

La hipertensión portal puede provocar dos tipos de cambios en la mucosa gástrica: la gastropatía hipertensiva portal (PHG) o la ectasia vascular gástrica (GVE) (13). La severidad y frecuencia de la PHG aumenta con el grado de progresión de la enfermedad hepática, aumento de la hipertensión portal, duración de la enfermedad hepática y la presencia de várices esofágicas. La patogenia de la PHG se relaciona a la inducción de circulación hiperdinámica debido a la hipertensión portal, esto junto con la combinación de mecanismos de defensa alterados hace que el estómago sea susceptible a lesiones de la mucosa. Se han propuesto una serie de mecanismos moleculares y celulares en la patogenia de la PHG, incluyendo los niveles elevados de óxido nítrico, glucagón y prostaciclina, las cuales perpetúan la circulación hiperdinámica. Además, producen alteraciones de la producción de mucina, niveles elevados de radicales libres y niveles reducidos de enzimas antioxidantes protectoras, disminución de la angiogénesis conduciendo a una cicatrización deteriorada y aumento de la apoptosis (20).

Se pueden presentar como cuadros clínicos de hemorragias gastrointestinales agudas o crónicas, siendo la más frecuente el sangrado crónico lento acompañado de anemia. El diagnóstico se realiza mediante la presencia de un patrón en mosaico característico de la mucosa gástrica en la endoscopia, el cual se caracteriza por áreas pequeñas poligonales con un borde deprimido y puede haber lesiones de puntos rojos de más de 2mm de diámetro. El manejo incluye el tratamiento de la anemia, transfusiones,

betabloqueantes o derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS), según las circunstancias del cuadro clínico (13).

Trombosis de la vena porta

La trombosis de la vena porta ocurre cuando el lumen de la vena porta se ocluye por un trombo. Después de la oclusión, se desarrolla rápidamente una red de venas colaterales hepatopetales para intentar suplir el área trombosada (transformación cavernosa). Sin embargo, estas colaterales no son suficientes y resulta en hipertensión portal prehepática. La fisiopatología se basa en un desbalance entre los mecanismos pro y anticoagulantes debido a la disminución de la síntesis hepática de los factores de la coagulación. Además, existe un incremento en la resistencia vascular intrahepática y una reducción del flujo portal (12). Las formas más comunes de presentación son dolor abdominal severo, sangrado gastrointestinal o necrosis intestinal (18). El diagnóstico es usualmente un hallazgo incidental durante una ecografía, tomografía computada o resonancia magnética en la que se visualiza el cavernoma portal con la oclusión de la vena porta (15).

Peritonitis bacteriana espontánea

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es una de las infecciones bacterianas más comunes en la cirrosis. Se llama espontánea debido a que se desarrolla sin una fuente contigua de infección y en ausencia de un foco inflamatorio intraabdominal (12). Su fisiopatología se atribuye a alteraciones del eje intestino-hígado, disrupción de la membrana intestinal, resultando en traslocación bacteriana y a la disfunción inmune propia de la cirrosis. Las principales bacterias patógenas son los bacilos gramnegativos, *E. Coli*, *Klebsiella pneumoniae* y otras Enterobacterias. La sintomatología más común incluye dolor abdominal, fiebre, vómito o diarrea e irritación peritoneal (13). Para su diagnóstico, es necesario una paracentesis, la cual es sugestiva de PBE cuando los valores de leucocitos son ≥ 500 células/mm³ o polimorfonucleares ≥ 250 células/mm³ (19). El cultivo de bacterias es negativo en aproximadamente 50% de los pacientes con sintomatología sugestiva de PBE. La mortalidad es mayor en pacientes con cultivo de

bacterias positivo (12). Es esencial el inicio del tratamiento antibiótico lo antes posible luego del diagnóstico de PBE, debido a que el retraso del mismo se ha asociado con aumento en la mortalidad y desarrollo de shock séptico (13).

1.9 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de la cirrosis se realiza mediante la biopsia del tejido hepático. Generalmente, dicho procedimiento se reserva para casos dudosos, debido a que la combinación de antecedentes sugestivos de enfermedad hepática crónica como la posible etiología de la patología, la presencia de manifestaciones clínicas características, los datos de laboratorio de disfunción hepatocelular y hallazgos radiológicos de fibrosis del parénquima sugieren fuertemente el diagnóstico de cirrosis (15).

Hallazgos de Laboratorio

Los hallazgos de laboratorio dependen del estadio de la enfermedad, es así como, en etapas iniciales, los resultados pueden ser incluso normales (18). En la biometría hemática completa los principales hallazgos son anemia, trombocitopenia y leucopenia, los cuales son consecuencia de la hipertensión portal, predominando la disminución de leucocitos y plaquetas. La leucopenia y la trombocitopenia son el resultado del secuestro esplénico producido por el hiperesplenismo, mismo que es consecuencia de la hipertensión portal observada en pacientes con fibrosis avanzada. Además, fenómenos de mielotoxicidad por virus hepatotropos o alcohol también contribuyen a la disminución de los leucocitos. Dentro de la bioquímica sanguínea, el perfil hepático evidencia una discreta elevación de las transaminasas, siendo los valores de aspartato aminotransferasa (AST) más altos en comparación a los de alanino aminotransferasas (ALT). La gamma-glutamil transferasa (GGT) se encuentra elevada, especialmente si la cirrosis es de etiología biliar. También pueden existir niveles elevados de bilirrubina total.

La alteración de la función de los hepatocitos provoca niveles bajos de sustancias sintetizadas por los mismos en condiciones normales. En

fases avanzadas de la patología, el proteinograma refleja hipoalbuminemia con aumento policlonal de las gammaglobulinas. Los valores de colesterol y colinesterasa suelen estar disminuidos. Debido a la regeneración de los hepatocitos, la alfafetoproteína puede estar elevada (12).

La cirrosis puede conducir a diversas alteraciones en la hemostasia y coagulación, los cuales son manifestaciones comunes y consecuencia de la síntesis disminuida de factores de coagulación, aumento de la actividad fibrinolítica y disminución de las plaquetas. El perfil de coagulación evidencia alargamiento del tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado y del índice internacional normalizado (INR). Los niveles de fibrinógeno, antitrombina III, proteína S y proteína C también pueden encontrarse disminuidos (23).

Los marcadores serológicos de fibrosis hepática también pueden ser útiles como herramienta diagnóstica, pueden clasificarse en directos e indirectos. Los marcadores directos como el ácido hialurónico sérico, colágeno tipo IV, inhibidor tisular de metaloproteinasa tipo 1 (TIMP-1) y tipo 2 (TIMP-2), metaloproteinasa de la matriz tipo 2 (MMP-2), procolágeno tipo I y III reflejan el metabolismo de la matriz extracelular y tiene el potencial de evaluar la dinámica de la fibrogénesis hepática. Los marcadores indirectos son parámetros bioquímicos de pruebas de laboratorio de rutina que incluyen moléculas sintetizadas o excretadas normalmente por el hígado, evalúan la fibrosis mediante los marcadores de inflamación, la función hepática reducida y la hipertensión portal. Los más comúnmente utilizados son el índice AST/ALT, APRI score, índice FIB-4, Hepascore y FibroTest/FibroSure (22,24)

Imágenes

Ecografía

La ultrasonografía (US) es el método radiológico de elección debido a su bajo costo y no dependencia de radiación ionizante ni contrastes intravenosos, sin embargo, no debe utilizarse como método para el diagnóstico de fibrosis. La nodularidad o irregularidad de la superficie del

hígado es el parámetro ecográfico que más ha sido asociado con la presencia de cirrosis. En fases iniciales de la patología el hígado puede incrementar su tamaño, pero a medida que avanza la enfermedad la tendencia es hacia un hígado de tamaño reducido con atrofia del lóbulo derecho e hipertrofia del lóbulo caudado. Otros hallazgos comunmente sugestivos son el aumento de la ecogenicidad del parénquima con presencia de nódulos regenerativos y tabiques fibrosos.

La US además de proporcionar información del parénquima del hígado, permite evaluar el flujo sanguíneo en la circulación en el sistema porta hepático; por lo cual, mediante la ecografía Doppler se puede detectar complicaciones de la cirrosis como la hipertensión portal. Los signos de ésta comprenden el aumento del diámetro de la vena porta, la presencia de venas colaterales y la disminución del flujo dentro de la circulación portal. La US también es útil para detectar esplenomegalia, ascitis, trombosis de la vena porta o el hepatocarcinoma (24).

Elastografía

La elastografía es un método no invasivo utilizado para la evaluación de fibrosis hepática mediante la estimación de la elasticidad del hígado (13). Existen dos modalidades por ecografía y por resonancia magnética. El método por ecografía más utilizado es la elastografía transitoria o de transición (ET), comercializada como Fibroscan. La ET induce ondas de corte mediante vibración mecánica y mide la elasticidad del hígado la cual se expresa en kilopascuales (kPa). Los valores normales oscilan alrededor de 5 kPa, un resultado superior a 14 kPa sugiere cirrosis hepática y valores superiores a 21 kPa se asocian a hipertensión portal y sus complicaciones (19,25)

Tomografía computarizada

La tomografía computarizada (TC) es un método imagenológico útil para evaluar el tamaño y forma del hígado e identificar ciertos nódulos hepáticos de acuerdo con sus densidades. Sin embargo, no se considera de elección para el diagnóstico de la cirrosis ni para la evaluación del grado de

fibrosis hepática. La TC, al proporcionar un registro objetivo de los cambios a lo largo del tiempo, se considera una herramienta muy útil en fases avanzadas de la enfermedad; especialmente si es necesario valorar las complicaciones asociadas a la patología, como aquellas producidas por el aumento de la presión portal. La más utilizada para evaluar enfermedades hepáticas crónicas e hipertensión portal es la tomografía computarizada con contraste, especialmente si se tiene la alta sospecha de un hepatocarcinoma (25).

Biopsia hepática

La biopsia del hígado es un método invasivo considerado el gold standard para el diagnóstico de cirrosis hepática. Es un procedimiento requerido para el diagnóstico definitivo, pero no es necesario como examen de rutina; especialmente si los antecedentes, la sintomatología y los hallazgos de laboratorio y radiológicos sugieren fuertemente la presencia de cirrosis. Las indicaciones de la biopsia incluyen a pacientes cuyo diagnóstico es dudoso, cuando la decisión del tratamiento depende o puede alterarse según los hallazgos histopatológicos y en cualquier otra situación en la cual los beneficios de obtener los resultados excedan los riesgos relacionados al procedimiento (13).

El hallazgo histopatológico característico en la biopsia son los nódulos regenerativos de hepatocitos rodeados por tabiques fibrosos de tejido conectivo. Sin embargo, los nódulos regenerativos no son esenciales para el diagnóstico, debido a que en ciertos tipos de cirrosis pueden existir muy pocos o incluso estar ausentes. Los cambios estructurales deben evaluarse mediante tinciones de reticulina, se observa un patrón distorsionado con orientación anormal de las fibras de reticulina y aproximación de tractos portales y vénulas terminales. Es esencial la utilización de tinciones especiales para identificar el colágeno, la tinción más utilizada para evaluar el grado de fibrosis es la tinción tricrómica de Masson, en la cual el colágeno tipo I se observa de color azul. Dentro de los cambios hepatocelulares, se evidencia engrosamiento de las placas de células hepáticas, lo cual sugiere

regeneración. También, pueden encontrarse pleomorfismos y en ciertos casos displasia (26).

Además de ser un método diagnóstico, la biopsia hepática también es útil para realizar la estadificación, evaluar la actividad histológica y detectar la presencia de carcinoma hepatocelular. También puede contribuir a la determinación de la etiología mediante el reconocimiento de ciertas características. Los tabiques fibrosos irregulares, infiltrados linfoplasmocíticos, agregados linfocitos o folículos, son indicativos de hepatitis crónica previa que evolucionó a cirrosis. Si se identifican células balonizadas, fibrosis pericelular y cuerpos de Mallory-Denk indican esteatohepatitis, la ausencia de conductos biliares y colestasis crónica sugieren cirrosis biliar y la infiltración de células plasmáticas se relaciona con hepatitis autoinmune (24).

CAPITULO 2: PRONÓSTICO Y MORTALIDAD

2.1 PRONÓSTICO

El pronóstico de un paciente cirrótico depende de la etiología, el grado de disfunción hepática, el estadio clínico de la patología y la presencia de otras comorbilidades que puedan agravar su cuadro clínico. Cuando el paciente presenta algún tipo de complicación clínica, el pronóstico empeora y la mortalidad aumenta (15).

La biopsia del tejido hepático y el gradiente de presión venosa hepática (GPVH) son exámenes con la capacidad de realizar la estadificación de la cirrosis y detectar hipertensión portal clínicamente significativa, respectivamente, volviéndolos métodos ideales para determinar el pronóstico. Sin embargo, sus aplicaciones en la práctica clínica son limitadas debido a que requieren de procedimientos invasivos (24). Las escalas Child-Pugh y MELD, y los biomarcadores séricos actualmente han demostrado ser métodos no invasivos para predecir el pronóstico de la cirrosis (13,15)

2.1.1 BIOMARCADORES

Los biomarcadores son moléculas que se encuentran en los fluidos como respuesta a un proceso fisiológico o patológico. Son medidas objetivas que pueden obtenerse de forma no invasiva a partir de exámenes de laboratorio de rutina, razón por la cual, pueden ser replicados varias veces a lo largo de la evolución clínica y servir como herramientas de monitorización de la enfermedad (24).

Algunos de los marcadores más utilizados para evaluar el pronóstico de la cirrosis han evidenciado predecir la supervivencia de la enfermedad. La amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) ha demostrado ser un factor predictivo independiente relacionándose los valores elevados con el aumento de la mortalidad a un mes. La proteína C reactiva es un biomarcador no específico de inflamación que también ha justificado tener un valor pronóstico favorable, el incremento en sus cifras se asocia con

mortalidad hospitalaria significativamente alta y tasas bajas de respuestas a los antibióticos. El índice aspartato aminotransferasa/plaquetas (APRI) ha evidenciado ser un marcador simple y no invasivo con capacidad de predecir fibrosis y cirrosis en pacientes con hepatitis C crónica; además es un índice pronóstico independiente en cirrosis biliar primaria.

Los valores séricos de albúmina han mostrado predecir el pronóstico de la enfermedad, los valores menores a 4g/dl indican un peor pronóstico a los 5 años en comparación con niveles de albúmina mayores a 4g/dl. La disminución de la concentración sérica de sodio en el día de ingreso se ha relacionado a un incremento significativo de la mortalidad hospitalaria y una menor tasa de supervivencia a los seis meses después del alta. La interleucina 22 (IL-22) es otro biomarcador, se ha demostrado que la IL-22 es más detectable en pacientes con cirrosis hepática que en personas sanas y que los valores elevados se corresponden con menor tiempo de supervivencia (5).

2.1.2 ÍNDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS

El índice neutrófilos/linfocitos (INL) es un biomarcador de inflamación circulante que integra dos vías inmunes, los neutrófilos que representan la inflamación continua y los linfocitos que ilustran la vía reguladora (10). El INL se calcula dividiendo el valor absoluto de neutrófilos y el valor absoluto de linfocitos. Tiene la gran ventaja de ser económico, accesible y fácilmente medible; ya que puede determinarse a partir de una biometría hemática completa (5). No existe consenso para definir un punto de corte del índice en pacientes cirróticos en nuestro medio, pero se ha demostrado que valores > 8,9 se relacionan con alto riesgo de mortalidad en 90 días (27).

El INL ha demostrado ser un predictor del pronóstico de algunas enfermedades, entre ellas la cirrosis y otras patologías tales como el infarto agudo de miocardio, polimiositis, dermatomiositis, sepsis, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, preeclampsia, enfermedad cerebrovascular. Los diferentes estudios evidencian que entre más alto es el INL peor es el pronóstico del paciente (5). También se ha usado ampliamente como marcador pronóstico en varios tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de

mama, gástrico, colorrectal, pulmonar, ovárico y pancreático (10). Además, se lo ha investigado en pacientes con carcinoma hepatocelular, como marcador pronóstico y marcador de recurrencia tumoral después de hepatectomía o trasplante hepático (28).

En la cirrosis hepática, el índice está relacionado a la desregulación inmune, específicamente el aumento se asocia con mayor frecuencia de granulocitos y monocitos de baja densidad, niveles bajos de elastasa intracelular dentro de los neutrófilos y niveles bajos de células natural killer (6). También, se ha evidenciado que el INL está asociado con niveles elevados de interleucinas 6 y 8 (29). El INL es un marcador que refleja la gravedad de la fibrosis hepática y representa el avance del estado inflamatorio. Debido a que la morbilidad y progresión de la fibrosis y la cirrosis hepática están altamente relacionadas con la inflamación, el índice es muy útil para predecir la progresión de la enfermedad (10).

El índice neutrófilos/linfocitos fue estudiado por primera vez en pacientes con carcinoma hepatocelular donde el incremento del índice predijo una baja supervivencia. Hoy en día, también se lo utiliza en pacientes estables con cirrosis para predecir la mortalidad (6). El INL está asociado con un aumento de la mortalidad a largo plazo en pacientes cirróticos en etapas avanzadas, con MELD score de 10 y Child-Pugh score de 7 (30). Igualmente, se ha demostrado que los valores elevados están asociados con mayor probabilidad de muerte en un año, independientemente de la escala MELD, edad o estadio de la cirrosis (31). El índice, también, ha demostrado servir como un predictor independiente de mortalidad en 3 meses en pacientes con insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF) (30). Además de asociarse a la mortalidad, el aumento del índice ha demostrado relacionarse con el incremento de la estancia hospitalaria (6).

El INL ha evidenciado correlacionarse con incremento en la frecuencia de complicaciones y estados de descompensación de la enfermedad. De esta manera, puede utilizarse como marcador pronóstico y puede ayudar a la detección temprana de dichos estados. (31) Las infecciones bacterianas son eventos que pueden precipitar descompensaciones agudas o

insuficiencia hepática aguda sobre crónica en pacientes cirróticos, se relacionan con incremento en la estancia hospitalaria y es un factor de riesgo de mortalidad precoz (28). El índice es un examen muy útil para la detección anticipada de inflamación e infección, los valores elevados ayudan a identificar de manera temprana las infecciones para la pronta administración de terapia antimicrobiana, mejorando así el resultado del paciente (31). Además, ha demostrado su papel como predictor de infecciones bacterianas hospitalarias en pacientes con cirrosis descompensada, correlacionándose con valores de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas 6 (IL-6) (7).

2.1.3 CHILD-PUGH

La escala de Child-Pugh, originalmente Child-Turcotte, fue conceptualizada para guiar la selección de pacientes que se beneficiarían de cirugía para la descompresión portal. Se los dividió en tres categorías, A: buena función hepática, B: función hepática moderadamente alterada y C: disfunción hepática avanzada. El sistema inicial incluyó cinco criterios (clínicos y de laboratorio): bilirrubina sérica, albúmina sérica, ascitis, trastorno neurológico y estado nutricional clínico (22).

El sistema de puntuación fue modificado posteriormente por Pugh et al., sustituyendo el tiempo de protrombina por el estado nutricional clínico, además, se incluyó puntos variables para cada criterio en función del aumento de la gravedad. La desventaja de la escala es que las variables ascitis y encefalopatía son subjetivas (26) La escala modificada sigue dividiendo a los pacientes en clase A, B y C para evaluar la severidad de la cirrosis de acuerdo con los puntos de las categorías. La clase A va de 5 a 5 puntos, clase B de 7 a 9 puntos y clase C de 10 a 15 puntos. La escala además de predecir el riesgo de mortalidad postoperatorio se ha validado para pacientes que no serán sometidos a cirugía, relacionándose con una supervivencia en un año de 100% para pacientes en clase A, 80% para clase B y 45% para clase C. También se ha asociado con la probabilidad de desarrollar complicaciones de la cirrosis, siendo los paciente de la clase C los más susceptibles (12).

2.1.4 MELD Na

El modelo de enfermedad hepática terminal (MELD) fue diseñado originalmente para predecir la mortalidad en 3 meses de pacientes sometidos a derivación portosistémica intrahepática transyugular. Hoy en día, se ha adoptado para la priorización de pacientes en espera de un trasplante hepático y cada vez tiene un papel más importante en la predicción del riesgo de mortalidad en pacientes con enfermedad hepática terminal (22).

La escala se determina mediante tres criterios de laboratorio, la bilirrubina, creatinina y el índice internacional normalizado (INR). Se calcula mediante la fórmula $MELD = 9.57 \times \log(\text{creatinina}) + 3.78 \times \log(\text{bilirrubina total}) + 11.2 \times \log(\text{INR}) + 6.43$. También, existen varias calculadoras online donde puede obtenerse el puntaje de la escala. Además de su relación con la mortalidad, la escala MELD ha evidenciado estar asociada con el incremento de la estancia hospitalaria del paciente cirrótico (6).

MELD a pesar de ser más precisa que la escala Child-Pugh debido a que se basa en variables objetivas, lamentablemente es más adecuada para pacientes en etapa terminal. Además, en la práctica clínica no incluía algunos indicadores importantes para el pronóstico, como la hiponatremia. Es así como se modificó el modelo inicial para mejorar su rendimiento, dando origen al MELDNa el cual incluye los mismos valores de la escala inicial junto con los valores séricos de sodio. La fórmula para calcularla es $MELDNa = MELD + 1.59 \times (135 - Na)$ y también puede obtenerse mediante varias calculadoras online. Si el puntaje es menor a 17, la mortalidad en 90 días es de menos del 2%; si el puntaje está entre 17 y 20, la mortalidad es del 3 al 4%, si está en el rango de 21 y 22, la mortalidad asciende a 7 al 10%; si está entre 23 y 26, la mortalidad es del 14 al 15%; si está entre 27 y 31, la mortalidad es del 27 al 32%; y finalmente; si el puntaje es mayor a 32, la mortalidad es del 65 al 66% (32).

2.2 MORTALIDAD

La mortalidad relacionada a la enfermedad hepática crónica ha sufrido un incremento en las últimas décadas, aumentando un 46% entre 1990 y 2013, con aumentos considerables en la población joven, no hispana y blanca (33). Se ha evidenciado en estudios que la mortalidad hepática es similar entre hombres y mujeres con cirrosis, y que no existe influencia del sexo masculino o femenino en los desenlaces de los pacientes cirróticos (14). En comparación con la población general, los pacientes con cirrosis hepática compensada tienen un riesgo de muerte cinco veces mayor, mientras que las personas con cirrosis descompensada tienen un riesgo diez veces mayor. La mediana de supervivencia en pacientes con diagnóstico de dicha patología compensada es de nueve a doce años, en comparación con dos años en aquellos con cirrosis descompensada (22,33)

La principal causa de muerte en pacientes con cirrosis hepática son las complicaciones y estados de descompensación de la propia enfermedad (31). Se ha demostrado incremento de la mortalidad especialmente en pacientes cirróticos con hemorragia gastrointestinal, insuficiencia renal e infecciones. La hipertensión portal con la subsecuente hemorragia gastrointestinal y ascitis, se asocian con una mortalidad al año de casi el 20%. También, a medida que la patología avanza, la vasoconstricción renal conduce al desarrollo del síndrome hepatorenal; y la insuficiencia renal aumenta siete veces el riesgo de mortalidad. Además, los pacientes con cirrosis hepática tienen deteriorada su función inmunitaria, razón por la cual son más susceptibles a infecciones, lo que conduce a una mayor mortalidad (34). La insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF), caracterizada por insuficiencia multiorgánica, es la principal causa de muerte en pacientes con descompensación aguda de cirrosis hepática, la tasa de mortalidad a los 90 días es del 50% (22).

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio transversal descriptivo y analítico en el servicio de hospitalización de Medicina Interna en el Hospital General Guasmo Sur, Guayaquil, Ecuador desde enero de 2018 hasta diciembre de 2019.

POBLACIÓN

Se incluyeron en nuestro estudio pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, diagnosticados de cirrosis hepática por métodos no invasivos serológicos (hemograma completo, bioquímica hepática y pruebas de coagulación), criterios clínicos y ecográficos, que recibieron atención médica para manejo de su enfermedad.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1- Pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática mediante clínica, laboratorio y ecografía.
- 2- Individuos mayores de 18 años.
- 3- Haber sido ingresados en el área de internación en el Hospital General Guasmo Sur en el periodo 2018- 2019.
- 4- Pacientes con biometría hemática completa al ingreso hospitalario.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 1- Otras enfermedades hepáticas (absceso hepático, lesión hepática inducida por medicamentos).
- 2- Pacientes con VIH/SIDA.
- 3- Pacientes que hayan sido sometidos a terapia inmunosupresora, quimioterapia o radioterapia por algún trastorno concomitante o previo.

CÁLCULO DE LA MUESTRA

No se utiliza muestra; debido a que la población es pequeña, se utiliza la población entera siempre que cumpliera los criterios de selección arriba mencionados.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Nombre de variables	Definición de la variable	Tipo	Resultado
<i>Edad</i>	Tiempo vivido de un ser humano desde su nacimiento	Cuantitativa discreta	Edades en años de 18 en adelante.
<i>Sexo</i>	Determinación de la forma biológica en la que un ser humano nace	Categórica nominal	Femenino Masculino
<i>Clasificación clínica de la enfermedad</i>	Espectro de la infección sintomática	Categórica ordinal	Estadio 1 Estadio 2 Estadio 3 Estadio 4
<i>INL (índice neutrófilos/linfocitos)</i>	Biomarcador inflamatorio obtenido del recuento absoluto de neutrófilos dividido para el recuento de linfocitos	Categórica ordinal	< 8.9 > 8.9
<i>MELDNa</i>	Índice para evaluar el riesgo de mortalidad en cirrosis hepática obtenido mediante la calculadora "mdcalc" utilizando INR, bilirrubina, sodio sérico, creatinina sérica como parámetros	Categórica ordinal	< 17 17-20 21-22 23-26 27-31 ≥ 32
<i>Manifestaciones clínicas</i>	Signos y síntomas que nos orientan al diagnóstico de una enfermedad.	Categórica nominal	Sangrado digestivo Dolor abdominal Distensión abdominal Disminución de la conciencia Disnea
<i>Complicaciones</i>	Condición clínica resultado del deterioro de una enfermedad	Categórica nominal	Várices hemorrágicas Gastropatía hipertensiva Ascitis Síndrome hepatorenal Peritonitis bacteriana espontánea Encefalopatía hepática Carcinoma

			hepatocelular Trombosis de vena porta
<i>Número de complicaciones</i>	Cantidad de complicaciones clínicas presentadas por un paciente	Cuantitativa discreta	1, 2, 3, 4, 5
<i>Desenlace</i>	Resultado final de un paciente producto de una enfermedad.	Catagórica nominal	Vivo Muerto
<i>Causa de muerte</i>	Motivo que ocasionó la defunción de un ser humano	Catagórica nominal	Paro cardiorrespiratorio Sepsis Encefalopatía hepática Síndrome hepatorenal Shock
<i>Estancia hospitalaria</i>	Periodo de tiempo que una persona está en el hospital hasta obtener el alta médica	Cuantitativa discreta	De 1 día en adelante

MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Los pacientes fueron identificados de acuerdo con el código internacional de enfermedades (CIE10) y sus historias clínicas fueron extraídas de la base de datos del Departamento de Estadística del Hospital General Guasmo Sur.

Entre los datos recolectados de cada paciente se incluyeron variables sociodemográficas (edad y sexo), estancia hospitalaria, valores de laboratorios (neutrófilos, linfocitos, creatinina, bilirrubina, INR y sodio), manifestaciones clínicas, complicaciones de su enfermedad de base, el desenlace (vivo o muerto) y la causa de muerte.

Se calculó el índice neutrófilos/linfocitos (INL) al ingreso, producto de la división del valor absoluto de neutrófilos para el valor absoluto de linfocitos. Se utilizó la calculadora online “MdCalc” (<https://www.mdcalc.com/meldna-meld-na-score-liver-cirrhosis>) para obtener la escala MELDNa.

AUTORIZACIONES Y ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Este estudio fue aprobado por la Coordinación de Titulación y la Comisión Académica de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

Para el uso de los datos de los pacientes se solicitó y se obtuvo la autorización al departamento de Docencia del Hospital General Guasmo Sur. Se guardó la respectiva confidencialidad con la información. El Comité de Ética decidió que no era necesario el consentimiento informado porque todos los datos de los pacientes fueron analizados de forma anónima.

Los registros de las diferentes variables se realizaron de manera manual por medio de las historias clínicas proporcionadas por el Hospital. Con la información recolectada, se realizó una base de datos en el programa Microsoft Excel Office 365, se ordenó por variables y luego se realizó un análisis estadístico correspondiente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó el análisis con técnicas de estadística descriptiva demostrando distribución de frecuencia absoluta y relativa para las variables.

Para el análisis de asociación de variables se realizaron pruebas estadísticas como T-Student, y Chi Cuadrado. Se tomó una p menor a 0,05 como estadísticamente significativa.

RESULTADOS

En el Hospital General Guasmo Sur entre el año 2018 y 2019 un total de 168 pacientes fueron hospitalizados con el diagnóstico de cirrosis hepática. Nuestro estudio incluyó 131 pacientes, 67 hombres (51.1%) y 64 mujeres (48.9%), que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. El promedio de edad fue 62.60 (DE: 11.9).

Las manifestaciones clínicas (N=288) presentes al ingreso fueron sangrado digestivo (78 pacientes; 27.1%), seguido de distensión abdominal (63; 21.9%) y dolor abdominal (56; 19.4%). El 31.6% (91 pacientes) restantes tuvieron manifestaciones tales como: disminución del estado de la consciencia, disnea, constipación y diarrea. (gráfico 1).

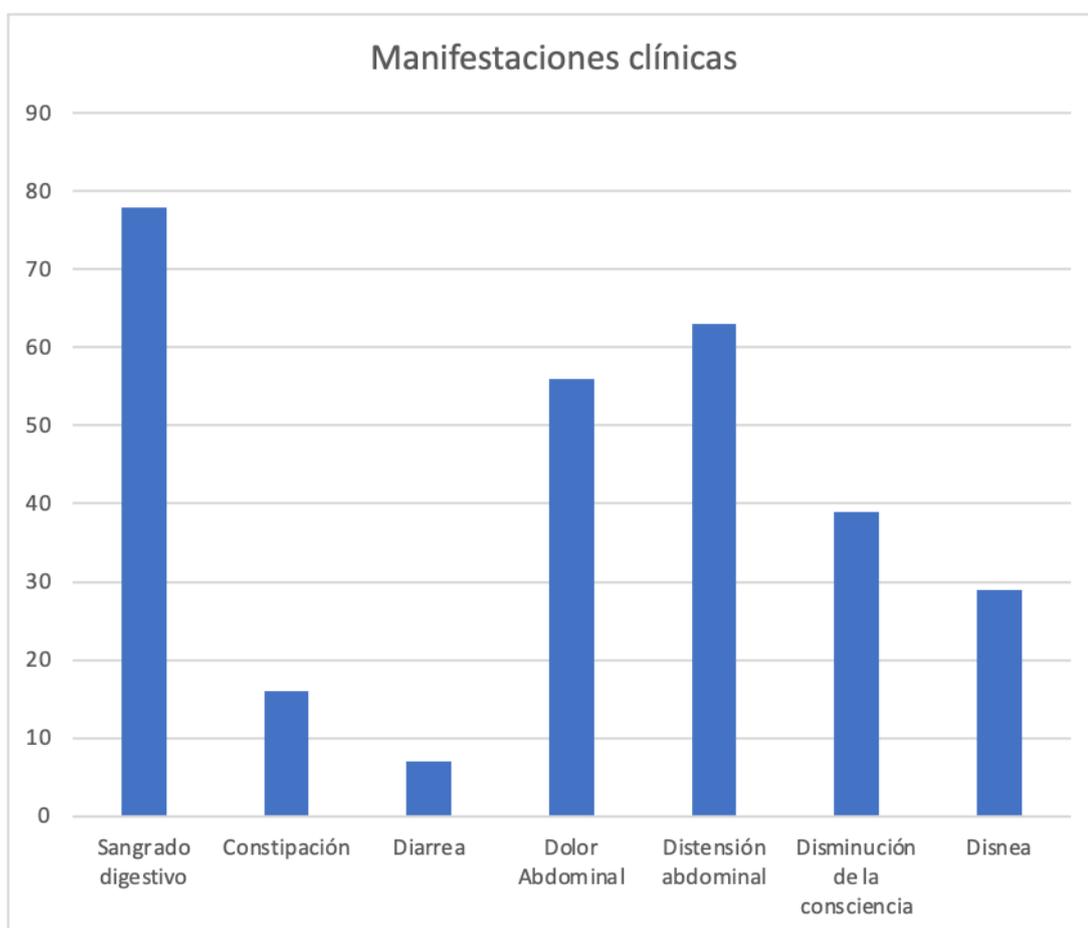


Gráfico 1: Manifestaciones clínicas presentes en la población de estudio.

Las vrices hemorrágicas fueron la complicación más frecuente, estuvieron presentes en 78 pacientes (31.3%). Otras complicaciones que se

presentaron fueron ascitis (68; 27.3%), encefalopatía hepática (41; 16.5%), gastropatía hipertensiva (36; 14.5%), síndrome hepatorenal (10; 4%), peritonitis bacteriana espontánea (9; 3.6%), carcinoma hepatocelular (6; 2.4%) y trombosis de la vena porta (1; 0.4%).

Con respecto al estadio de la enfermedad, diez pacientes desarrollaron hipertensión portal sin evidencia de várices esofágicas y fueron categorizados como cirrosis compensada -estadio 2- (7.6%). Cuarenta y seis pacientes presentaron ascitis con o sin estigma de sangrado -estadio 3- (35.1%); mientras que 75 pacientes (57.3%) presentaron várices hemorrágicas con o sin presencia de ascitis -estadio 4-. No hubo pacientes catalogados como estadio 1.

Referente al desenlace, un total de 104 pacientes (79.4%) recibieron el alta médica y 27 pacientes presentaron muerte intrahospitalaria (20.6%). De los 27 pacientes, 15 (56%) eran de sexo masculino y 12 (44%) de sexo femenino. Los cirróticos que obtuvieron el alta médica presentaron un índice INL promedio de 6.16, comparados con los pacientes con mortalidad intrahospitalaria que evidenciaron un INL promedio de 16.78.

Las características demográficas y de laboratorio de la población se muestran en la tabla 1.

VARIABLES	PACIENTES (n; %)
Características demográficas	
Sexo (M/F)	67 (51.1) /64 (48.9)
Edad media (desviación estándar)	62,60 (11,99)
Manifestaciones clínicas	
Sangrado digestivo	78 (27.1)
Distensión abdominal	63 (21.9)
Dolor abdominal	56 (19.4)
Disminución de la conciencia	39 (13.5)
Disnea	29 (10.1)
Constipación	16 (5.6)
Diarrea	7 (2.4)
Complicaciones	
Várices hemorrágicas	78 (31.3)
Ascitis	68 (27.3)
Encefalopatía hepática	41 (16.5)
Gastropatía hipertensiva	36 (14.5)
Síndrome hepatorenal	10 (4)
Peritonitis bacteriana espontánea	9 (3.6)
Carcinoma hepatocelular	6 (2.4)
Trombosis de la vena porta	1 (0.4)
Estadio	
1	0 (0)
2	10 (7.6)
3	46 (35.1)
4	75 (57.3)
Desenlace	
Vivo	104 (79.4%)
Muerto	27 (20.6)
INL	
Promedio (desviación estándar)	8,35 (9,49)

Tabla 1: Características de la población de estudio.

INL: índice neutrófilos/linfocitos

Las causas de muerte de la población en estudio fueron el paro cardiorrespiratorio (12; 44.4%), síndrome hepatorenal (6; 22.2%), sepsis (4; 15%), shock (3; 11.2%), y encefalopatía hepática (2; 7,2%) (gráfico 2).

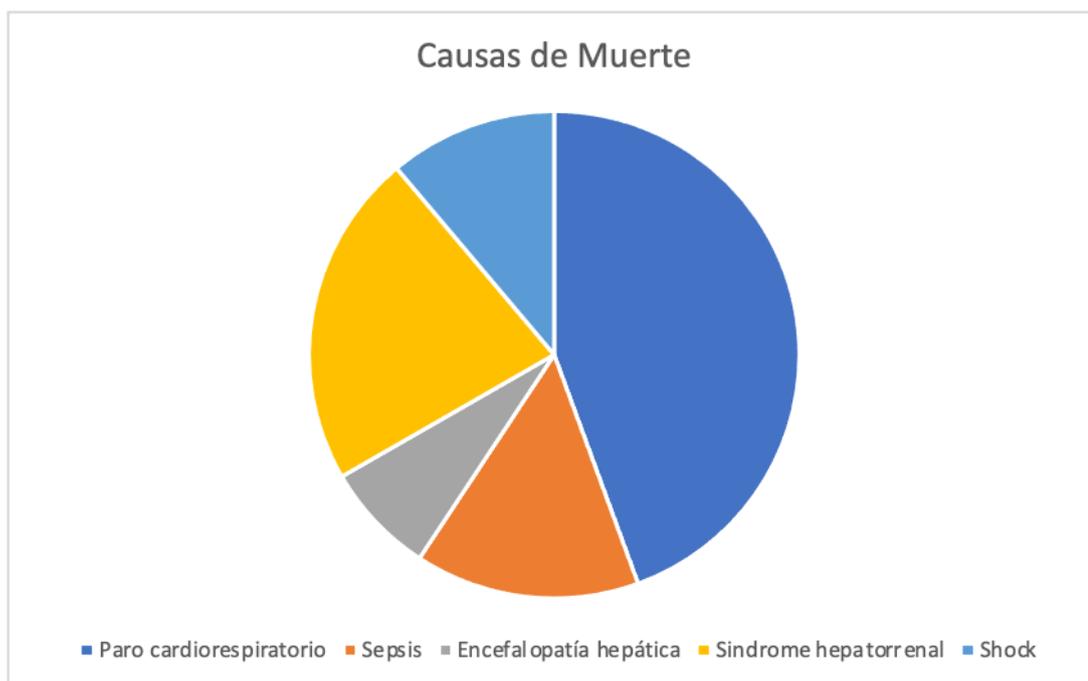


Gráfico 2: Causas de muerte de la población en estudio.

El índice neutrófilos/linfocitos (INL) calculado fue dividido en 5 rangos, acorde con Vineeth et al (31), siendo el rango de 3.1 a 6 el más frecuente con 49 pacientes (37.4%). La distribución del INL se evidencia en la tabla 2.

INL	Pacientes (n)	Porcentaje (%)
≤ 3	24	18,3%
3.1 - 6	49	37,4%
6.1 - 9	22	16,8%
9.1 - 12	14	10,7%
>12	22	16,8%
Total	131	100%

Tabla 2: Distribución del índice neutrófilos/linfocitos (INL).

El promedio del INL de nuestra población de estudio fue 8.35 (DE:9,49). Se compararon las complicaciones y la escala MELDNa con la media del INL. Los cirróticos que presentaron una sola complicación tuvieron un INL promedio de 8.39, dos complicaciones 7.98, tres complicaciones 6.75, cuatro complicaciones 10.45 y finalmente, los pacientes con la mayor cantidad de complicaciones presentaron un índice promedio de 46.18. Si

bien el número de complicaciones se incrementa conforme aumenta el promedio de INL, no se obtuvo diferencias estadísticamente significativas para estas variables (gráfico 3).

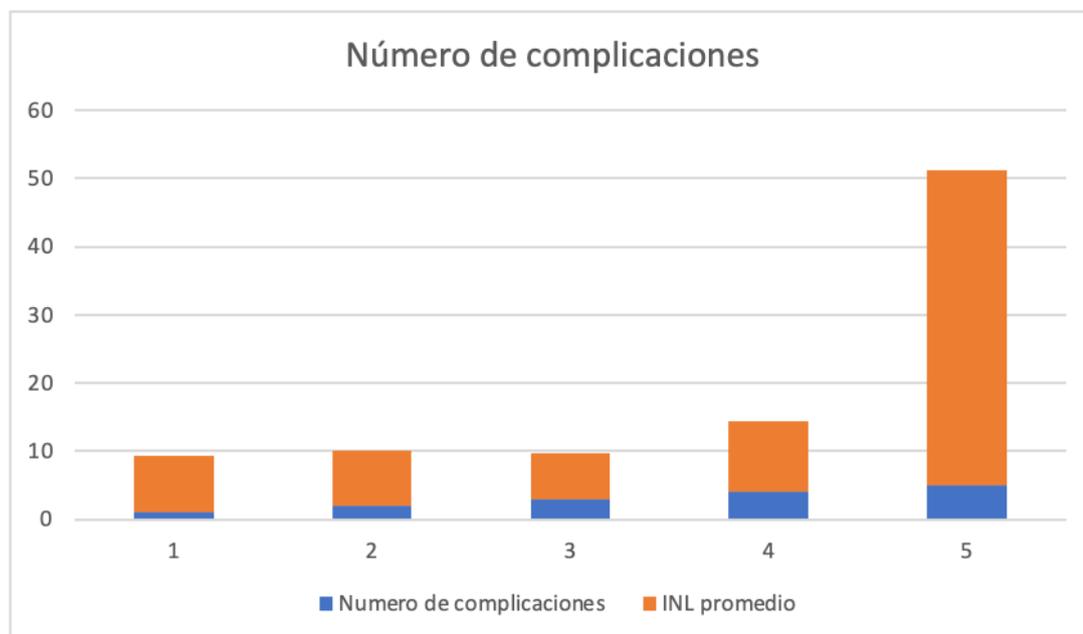


Gráfico 3: Asociación entre el número de complicaciones y la media del índice neutrófilos/linfocitos (INL).

La complicación que presentó un INL promedio mayor fue el carcinoma hepatocelular (19.05), seguido del síndrome hepatorrenal (13.48) y de la peritonitis bacteriana espontánea (12.72). La relación entre la media del índice neutrófilos/linfocitos y las complicaciones se demuestran en la tabla 3.

Complicaciones	INL promedio
Carcinoma hepatocelular	19,05
Síndrome hepatorrenal	13,48
Peritonitis bacteriana espontánea	12,72
Encefalopatía hepática	10,76
Ascitis	9,31
Várices hemorrágicas	6,87
Gastropatía hipertensiva	5,64
Trombosis de la vena porta	4,42

Tabla 3: Relación entre la media del índice neutrófilos/linfocitos (INL) y las complicaciones.

De los 131 pacientes estudiados, a 124 de ellos se les calculó la escala de MELDNa, mientras que los 7 restantes no contaban con los datos necesarios para el cálculo de dicha escala. La media fue de 18 puntos, siendo el valor mínimo 7 y el máximo 38. Con referencia a los rangos de la escala según Kim et al (35), 62 pacientes obtuvieron un puntaje < 17, 23 tuvieron entre 17 y 20, 7 presentaron entre 21 y 22, 18 reflejaron un valor entre 23 y 26, 11 tuvieron entre 27 y 31 y finalmente, 3 pacientes presentaron un puntaje > 32. La asociación entre los rangos de MELDNa y la media del índice neutrófilos/linfocitos se muestran en la gráfico 4.

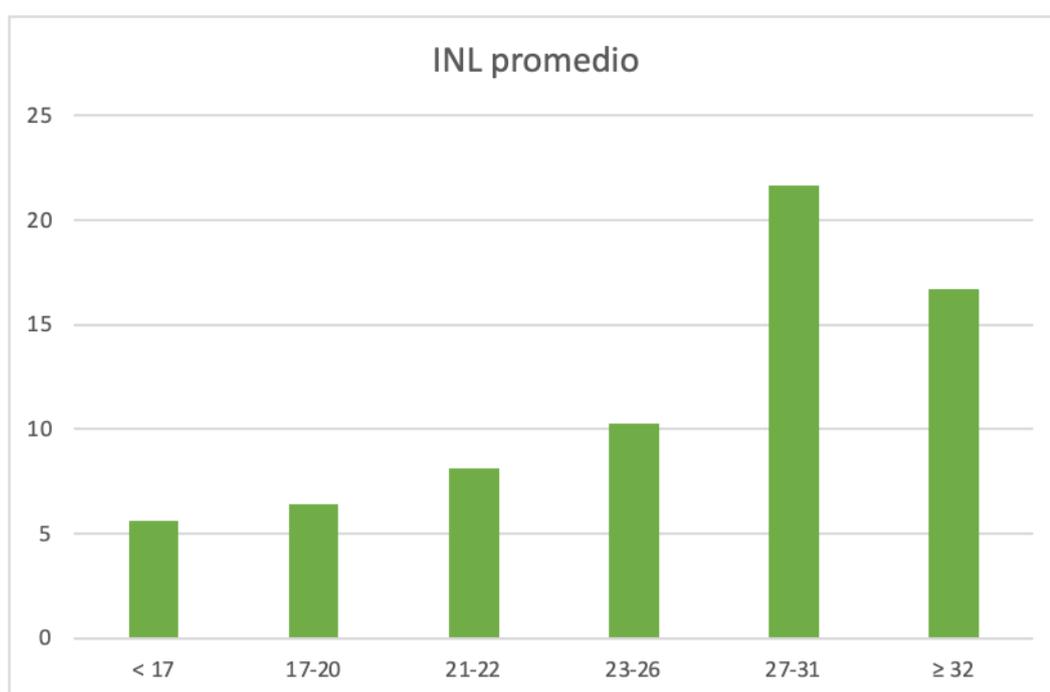


Gráfico 4: Asociación entre rangos de la escala MELDNa y la media del índice neutrófilos/linfocitos (INL).

Finalmente, se separó a nuestra distribución de pacientes en dos categorías tomando el valor de INL, y estableciendo el punto de corte en 8.90 acorde con reportes como el de Deng et al (27). De esta manera, 93 pacientes (71%) presentaron INL < 8.90, y 38 pacientes (29%) INL ≥ 8.90. Se compararon los resultados de ambos grupos con las variables estadio de la enfermedad, MELDNa, número de complicaciones, estancia hospitalaria y desenlace.

En relación con el estadio de la cirrosis, en el grupo de INL < 8.90 predominó el estadio 4 con 61 (65.6%) pacientes y en los pacientes con INL \geq 8.90, el estadio 3 fue el más frecuente con 20 (52.6%) pacientes ($p=0.01$).

Con respecto al MELDNa, el promedio del puntaje de la escala en los pacientes con INL <8.90 y \geq 8.90, fue de 16.23 y 20.88, respectivamente. La mayoría de la población (53; 59.6%) obtuvo un puntaje <17 en el primer grupo de estudio. En el grupo INL \geq 8.90 los pacientes estuvieron más repartidos entre las categorías <17, 17-20 y 23-26, con 9 (25.7%), 8 (21.2%) y 9 (25.7%) respectivamente. La asociación entre MELDNa y el INL \geq 8.90 resultó altamente significativa ($p<0.01$).

Referente a las complicaciones de la enfermedad, en el grupo con INL < 8.90 las várices hemorrágicas (N=62; 37.6%) y ascitis (N=44; 26.7%) fueron las más frecuentes y en los pacientes con INL \geq 8.90 fueron la ascitis con 24 (35.3%) y la encefalopatía hepática con 17 (25%) pacientes.

Los cirróticos presentaron un máximo de hasta 5 complicaciones durante su internación. De los pacientes con un INL < 8.90, la mayoría presentaron una sola complicación (38; 40.9%) y ningún paciente presentó 5 complicaciones (0; 0%). En la población con un índice \geq 8.90, 16 pacientes presentaron una complicación (42.1%) y un paciente presentó 5 complicaciones (2.6%). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el número de complicaciones y la categoría de INL.

En cuanto a estancia hospitalaria, el valor mínimo en nuestra población fue de 1 día y el máximo de 40 días, con un promedio de 13 días. El grupo con índice < 8.90 obtuvo una media de 14 (DE: 7.81), en comparación a los pacientes con un INL \geq 8.90 que presentaron un promedio de 12 días (DE: 7.91). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el INL mayor o menor de 8.90 y el número de días de internación.

Respecto al desenlace de los pacientes, 85 (91.4%) de ellos con INL < 8.90 recibieron el alta médica comparado con 19 (50%) pacientes con un índice \geq 8.90, con una mortalidad de 8 (9.6%) vs. 19 (50%) para el primero y segundo grupo respectivamente ($p<0.01$).

La asociación entre el INL y el estadio de la enfermedad, MELDNa, complicaciones, número de complicaciones, estancia hospitalaria y desenlace se registra en la tabla 4.

		INL < 8,90 (n; %)	INL ≥ 8,90 (n; %)
Estadio	2	6 (6.5)	4 (10.5)
	3	26 (28)	20 (52.6)
	4	61 (65.6)	14 (36.8)
MELDNa	< 17	53 (59.6)	9 (25.7)
	17-20	15 (16.9)	8 (22.9)
	21-22	5 (5.6)	2 (5.7)
	23-26	9 (10.1)	9 (25.7)
	27-31	5 (5.6)	6 (17.1)
	≥ 32	2 (2.2)	1(2.9)
Complicaciones	Várices hemorrágicas	62 (37.6)	16 (23.5)
	Ascitis	44 (26.7)	24 (35.3)
	Encefalopatía hepática	24 (14.5)	17 (25)
	Gastropatía hipertensiva	32 (19.4)	4 (5.9)
	Síndrome hepatorenal	3 (1.8)	7 (10.3)
Número de complicaciones	1	38 (40.9)	16 (42.1)
	2	34 (36.6)	11 (28.9)
	3	17 (18.3)	7 (18.4)
	4	4 (4.3)	3 (7.9)
	5	0 (0)	1 (2.6)
Desenlace	Vivo	85 (91.4)	19 (50)
	Muerto	8 (8.6)	19 (50)

Tabla 4: Asociación entre el índice neutrófilos/linfocitos (INL) y estadio de la enfermedad, MELDNa, complicaciones, número de complicaciones y desenlace.

DISCUSIÓN

En el presente estudio, se ha evaluado la asociación del índice neutrofilos/linfocitos (INL) con el estadio de la cirrosis, las complicaciones, la escala MELDNa y el desenlace a corto plazo. Pudimos demostrar que el aumento en el INL está asociado a mayor mortalidad intrahospitalaria, progresión de la enfermedad y puntajes elevados en la escala MELDNa en pacientes con cirrosis hepática.

La cirrosis hepática fue más frecuente en el sexo masculino con respecto al sexo femenino al igual que en el estudio de Roesch-Djetlem F, et al. (36) y Vineeth et al. (31) La edad media fue 62.60 años (DE:11.9), siendo esta muy similar a otras investigaciones (6,36).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes corresponden al sangrado digestivo, distensión abdominal y dolor abdominal; resultados que se relacionan a lo declarado por Guan et al, donde evidencia que los síntomas más frecuentes al ingreso en pacientes con cirrosis hepática alcohólica son la hemorragia gastrointestinal, seguido por ascitis e ictericia (37). Además, otro estudio realizado en México por García et al concluyeron que los motivos de consulta más frecuentes son encefalopatía hepática, sangrado gastrointestinal, aumento del perímetro abdominal y dolor abdominal, relacionándose con los resultados obtenidos en nuestra investigación.

Las várices hemorrágicas fueron la complicación más frecuente seguida de ascitis y encefalopatía hepática. No obstante, Bhattarai y Cai et al, mencionan que la complicación más frecuente fue la ascitis, seguida de várices hemorrágicas y encefalopatía hepática (9,38). A todas las complicaciones se le realizó el INL promedio, el cual llamó la atención que el carcinoma hepatocelular tuvo el INL más alto con 19.05, siendo este número muy similar al estudio de Suner et al, en donde el INL medio fue de 22.99 asociándose a peor pronóstico al igual que en el presente estudio (39).

Las complicaciones propias de la enfermedad son la principal causa de mortalidad en los pacientes con cirrosis. En el estudio realizado por Vineeth et al, se demostró la asociación del incremento del INL con el aumento de la incidencia y el número de complicaciones (31). No obstante,

en nuestro estudio a pesar de que el INL aumentó con respecto al incremento del número de complicaciones, el resultado no fue estadísticamente significativo.

En cuanto al estadio de la cirrosis, se evidenció que la mayoría de los pacientes en estudio se encontraban en el estadio 3 o 4 de la enfermedad, observándose así valores de INL mayores en estadios avanzados. Dicha asociación, se asemeja a lo encontrado por Vineeth et al quienes notaron que un gran porcentaje de pacientes con un INL >12 se encontraban en estadios descompensados en el momento de su ingreso (31).

La investigación de Rice et al identificaron al INL como factor relacionado a una estancia hospitalaria prolongada en cirróticos y concluyeron que existió un aumento del 9% del tiempo de internación por unidad incrementada del INL. Sin embargo, en nuestro estudio, no resultó estadísticamente significativa la asociación del promedio de la estancia hospitalaria en el grupo de pacientes con un INL mayor a 8.9 (6).

Muchos estudios han demostrado que los valores elevados de INL se relacionan con mal pronóstico del paciente con esta patología. Sin embargo, no existe un consenso en cuanto al punto de corte que debería utilizarse para definir un valor normal y un valor elevado en pacientes con cirrosis hepática. Varios autores han establecido diferentes puntos de corte basados en la población de estudio y sus características. Biyik et al concluyeron que con valores de INL superiores a 2.72 el índice de mortalidad era significativamente mayor que con valores inferiores. (31) Deng et al establecieron el punto de corte de 8.9 mediante X-tile, un software para la evaluación de biomarcadores, con el cual demostraron que podría ser utilizado para identificar a pacientes con alto riesgo de mortalidad en 90 días. (27) Basados en dicha conclusión, en nuestro estudio se utilizó el mismo punto de corte debido a la similitud en la metodología y la falta de un valor normal del INL establecido para cirrosis hepática en nuestro medio.

Se ha documentado en estudios previos que existe una asociación entre el sexo femenino y un peor pronóstico en pacientes cirróticos. Sin embargo, un estudio reciente encontró que el sexo femenino tiene riesgo de mortalidad similar comparado con el sexo masculino, a pesar de presentar tasas más bajas de inclusión en listas de trasplantes (14). A diferencia de

esto, en nuestro estudio se observó que el sexo masculino presentó mayor cantidad de muertes durante la hospitalización en comparación con el sexo femenino.

En Nepal, Bhattarai estudió 754 pacientes cirróticos descompensados y concluyó que las causas de muerte más frecuentes fueron el resangrado, encefalopatía hepática, síndrome hepatorenal, peritonitis bacteriana espontánea y sepsis (38). De igual forma, en nuestra investigación, se observó que el paro cardiorrespiratorio, sepsis, encefalopatía hepática y síndrome hepatorenal fueron las causas que originaron mayor muerte intrahospitalaria.

La máxima mortalidad se dio en pacientes con MELDNa <17, lo cual se asemeja al estudio de Kalra et al, el cual reporta que un INL aumentado se asocia con mortalidad relacionada con el hígado, independiente del valor del MELD (40). Sin embargo, en nuestro estudio la media del MELDNa fue mayor en pacientes con un INL ≥ 8.9 siendo este resultado estadísticamente significativo.

El INL es un biomarcador relacionado a la desregulación inmune en pacientes cirróticos y ha demostrado ser un marcador independiente para predecir la mortalidad. Rice et al, mediante un estudio multicéntrico, demostraron que un INL >9 está asociado a más del triple de riesgo de mortalidad a los 90 días comparado con un INL <3 (6). Deng et al concluyeron que un INL >8.9 fue capaz de mantener su capacidad predictiva de mortalidad independientemente de la edad, sexo y severidad de la cirrosis (27). Bernsmeier et al realizaron otro estudio con índices leucocitarios y declararon que los valores de INL fueron más elevados en pacientes descompensados que presentaron muerte intrahospitalaria, ratificando la utilidad del índice para identificar los casos con mayor riesgo de mortalidad (28). Por otra parte, Zhang et al, también evidenciaron que el INL es un biomarcador útil para predecir la mortalidad en 30 días en pacientes con cirrosis hepática alcohólica (41). Kalra et al demostraron en su investigación la habilidad del aumento del INL como predictor independiente de mortalidad (40). En un estudio realizado por Vineeth et al, se evidenció que el aumento del INL está fuertemente asociado a complicaciones y a mortalidad a corto plazo (31). De igual manera, en nuestro estudio, el INL

demostró una correlación positiva con la mortalidad intrahospitalaria debido a que los pacientes que fallecieron presentaron un promedio de INL mayor comparado a los que recibieron el alta médica. Además, en relación con nuestro punto de corte, la mortalidad intrahospitalaria de los cirróticos con un $INL \geq 8.9$ fue notablemente mayor en comparación con el grupo con $INL < 8.9$, siendo esto estadísticamente significativo.

En nuestro estudio tuvimos algunas limitaciones, en primer lugar que no existe un punto de corte de INL en pacientes con cirrosis hepáticas en Ecuador. En segundo lugar, se utilizaron estudios que compararon INL con la escala MELD, debido a que no existen investigaciones realizadas hasta el momento con MELDNa. En nuestra base de datos no todos los pacientes estudiados contaban con los valores de laboratorio necesarios para calcular la escala MELDNa. Adicionalmente, en las historias clínicas no se especificaba la causa de muerte exacta, lo cual podría ser una limitante para los resultados obtenidos.

A pesar de las limitaciones mencionadas, el presente estudio es la única investigación en nuestro medio que se ha realizado utilizando al índice neutrófilos/linfocitos como predictor de mortalidad en pacientes cirróticos hospitalizados.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El aumento del índice neutrófilos/linfocitos (INL) está estrechamente relacionado con el incremento de la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con cirrosis hepática, además de puntuaciones elevadas en la escala MELDNa. Sin embargo, el número de complicaciones, y los días de estancia hospitalaria no tuvieron una relación directa con el aumento del mismo.

El INL resulta un marcador pronóstico útil debido a que puede predecir la mortalidad en pacientes cirróticos hospitalizados, sirviendo en la detección temprana de descompensación en este grupo de pacientes.

A pesar de que no existe un punto de corte de INL en nuestro medio para la cirrosis, el punto de corte de 8.9 que utilizamos estuvo muy cerca del INL promedio en nuestra población cirrótica en estudio; por lo que este valor referencial podría ser adecuado como biomarcador pronóstico, accesible y costo-efectivo, para su uso asistencial durante la internación de los pacientes.

Los resultados obtenidos en este estudio acerca del valor del índice neutrófilos/linfocitos deben ser generalizados a nivel de todas las unidades de salud en toda la república del Ecuador, además se recomienda continuar con la línea de investigación con el índice neutrófilos/linfocitos/albúmina (NLA) con el cual, se fortalecerá el presente estudio y repercutirá en el beneficio de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Bernsmeier C, van der Merwe S, Périanin A. The innate immune cells in cirrhosis. *J Hepatol.* 2020;73(1):186–201.
2. Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019;(September):1–16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.060>
3. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Estadísticas De Defunciones Generales En El Ecuador. 2019;21-23;29-31.
4. Irvine KM, Ratnasekera I, Powell EE, Hume DA. Casuses and consequences of innate immune dysfunction in cirrhosis. *Front Immunol.* 2019;10(FEB):1–14.
5. Chen SH, Wan QS, Wang T, Zhang KH. Fluid Biomarkers for Predicting the Prognosis of Liver Cirrhosis. *Biomed Res Int.* 2020;2020.
6. Rice J, Dodge JL, Bambha KM, Bajaj JS, Reddy KR, Gralla J, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Associates Independently With Mortality in Hospitalized Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018;16(11):1786-1791.e1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.04.045>
7. Piotrowski D, Saczewska-Piotrowska A, Boroń-Kaczmarek A, Jaroszewicz J. Lymphocyte-to-monocyte ratio as the best simple predictor of bacterial infection in patients with liver cirrhosis. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(5).
8. J AC, S GE, Esteban M, F MJ, Fernanda Z, David B, et al. *Md* 2019. 2019;10(04):84–8.
9. Cai YJ, Dong JJ, Dong JZ, Yang NB, Song M, Wang YQ, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts hospital-acquired bacterial infections in decompensated cirrhosis. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2017;469:201–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2017.04.011>
10. Peng Y, Li Y, He Y, Wei Q, Xie Q, Zhang L, et al. The role of neutrophil to lymphocyte ratio for the assessment of liver fibrosis and cirrhosis: a systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet].

- 2018;12(5):503–13. Available from:
<https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1463158>
11. Khoury T, Mari A, Nseir W, Kadah A, Sbeit W, Mahamid M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is independently associated with inflammatory activity and fibrosis grade in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(9):1110–5.
 12. NEEFE JR, GAMBESCIA JM. Diagnosis of liver disease. Vol. 35, *The Medical clinics of North America*. 2019. 1649–1678 p.
 13. Feldman M, Lawrence S, Friedman, Lawrence S, Brandt. *Gastrointestinal and liver disease*. 2020. 2073–2088 p.
 14. Mazumder NR, Celaj S, Atiemo K, Daud A, Jackson KL, Kho A, et al. Liver-related mortality is similar among men and women with cirrhosis. *J Hepatol* [Internet]. 2020; Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.022>
 15. Podolsky DK, Camilleri M, Fitz JG, Kalloo AN, Shanahan F, Wang TC. *Yamada's Textbook of Gastroenterology*. 2015.
 16. Maldonado T, Período C, Andrea K, Poveda F, Emilio J, Arias M, et al. Cirrosis hepática : perfil epidemiológico y calidad de. 2019;3:6–21.
 17. Rozman C, Farreras P. *MEDICINA INTERNA*. 19th ed. Rozman C, editor. 2020. 2932 p.
 18. Kelly DA. Liver disease. *Pediatric Gastroenterology and Nutrition in Clinical Practice*. 2020. 725–775 p.
 19. Yoshiji H, Kaji K. The Evolving Landscape of Liver Cirrhosis Management. *The Evolving Landscape of Liver Cirrhosis Management*. 2019.
 20. Guo X. Variceal Bleeding in Liver Cirrhosis.
 21. Lesmana CRA, Raharjo M, Gani RA. Managing liver cirrhotic complications: Overview of esophageal and gastric varices. *Clin Mol Hepatol*. 2020;26(4):444–60.
 22. FUJITA T. Liver diseases. Vol. 10, *Rinsho byori. The Japanese journal of clinical pathology*. 2020. 263–267 p.
 23. Zermatten MG, Fraga M, Moradpour D, Bertaggia Calderara D, Aliotta A, Stirnimann G, et al. Hemostatic Alterations in Patients With Cirrhosis: From Primary Hemostasis to Fibrinolysis. *Hepatology*.

- 2020;71(6):2135–48.
24. Berzigotti A, Bosch J. Diagnostic methods for cirrhosis and portal hypertension. *Diagnostic Methods for Cirrhosis and Portal Hypertension*. 2018. 1–341 p.
 25. Wu L, Shen Y, Li F. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis: A review of current imaging modalities. *Gastroenterol y Hepatol (English Ed [Internet]*. 2020;43(4):211–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gastre.2019.11.006>
 26. Pérez A, Santamaria EK, Operario D, Tarkang EE, Zotor FB, Cardoso SR de SN, et al. Liver Biopsy Interpretation [Internet]. Vol. 5, *BMC Public Health*. 2020. 1–8 p. Available from: <https://ejournal.poltektegal.ac.id/index.php/siklus/article/view/298%0Ahttp://repositorio.unan.edu.ni/2986/1/5624.pdf%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.jana.2015.10.005%0Ahttp://www.biomedcentral.com/1471-2458/12/58%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&P>
 27. Deng Y, Fan X, Ran Y, Xu X, Lin L, Cui B, et al. Prognostic impact of neutrophil-to-lymphocyte ratio in cirrhosis: A propensity score matching analysis with a prespecified cut-point. *Liver Int*. 2019;39(11):2153–63.
 28. Bernsmeier C, Cavazza A, Fatourou EM, Theocharidou E, Akintimehin A, Baumgartner B, et al. Leucocyte ratios are biomarkers of mortality in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(5):855–65.
 29. Lin L, Yang F, Wang Y, Su S, Su Z, Jiang X, et al. Prognostic nomogram incorporating neutrophil-to-lymphocyte ratio for early mortality in decompensated liver cirrhosis. *Int Immunopharmacol [Internet]*. 2018;56(January):58–64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.01.007>
 30. Zhang H, Sun Q, Mao W, Fan J, Ye B. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Early Mortality in Patients with HBV-Related Decompensated Cirrhosis. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016.
 31. V. K V, Kellarai A, P. S P. Utility of Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Predictor of Complications in Patients with Liver Cirrhosis. *J Evol Med Dent Sci*. 2020;9(31):2197–201.
 32. Sacleux SC, Samuel D. A Critical Review of MELD as a Reliable Tool

- for Transplant Prioritization. *Semin Liver Dis.* 2019;39(4):403–13.
33. Kim D, Li AA, Perumpail BJ, Gadiparthi C, Kim W, Cholankeril G, et al. Changing Trends in Etiology-Based and Ethnicity-Based Annual Mortality Rates of Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma in the United States. *Hepatology.* 2019;69(3):1064–74.
 34. Huang YF, Lin CS, Cherng YG, Yeh CC, Chen RJ, Chen TL, et al. A population-based cohort study of mortality of intensive care unit patients with liver cirrhosis. *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):1–10.
 35. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and Mortality among Patients on the Liver-Transplant Waiting List. *N Engl J Med.* 2008;359(10):1018–26.
 36. Roesch-Dietlen F, González-Santes M, Sánchez-Maza YJ, Díaz-Roesch F, Cano-Contreras AD, Amieva-Balmori M, et al. Influence of socioeconomic and cultural factors in the etiology of cirrhosis of the liver. *Rev Gastroenterol Mex.* 2021;86(1):28–35.
 37. Guan X, Xing F, Wang M, Li Y. Characteristics of symptom in patients with hepatic cirrhosis of different etiologies. 2020;1–11.
 38. Bhattarai S. Complications and Mortality in Hospitalised Patients With Decompensated Cirrhosis of Liver in a Tertiary Care Centre in Nepal. *Cureus.* 2020;12(8).
 39. Suner A, Carr BI. Platelet-to-lymphocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratios predict tumor size and survival in HCC patients: Retrospective study. *Ann Med Surg.* 2020;58(August):167–71.
 40. Kalra A, Wedd JP, Bambha KM, Gralla J, Golden-Mason L, Collins C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with proinflammatory neutrophils and predicts death in low model for end-stage liver disease patients with cirrhosis. *Liver Transplant.* 2017;23(2):155–65.
 41. Zhang M, Zhang Y, Liu L, Prithweeraj M, Xu H, Wu R, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Albumin: New Serum Biomarkers to Predict the Prognosis of Male Alcoholic Cirrhosis Patients. *Biomed Res Int.* 2020;2020.



Presidencia
de la República
del Ecuador



Plan Nacional
de Ciencia, Tecnología,
Innovación y Saberes



SENESCYT
Secretaría Nacional de Educación Superior,
Ciencia, Tecnología e Innovación

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, Allison Dayana Mora Morán, con C.C: # 0706910197 autora del trabajo de titulación: “Valor predictivo del índice neutrófilos/linfocitos en pacientes con cirrosis hepática en el Hospital General Guasmo Sur durante el periodo 2018-2019”, previo a la obtención del título de Médico en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 1 de mayo del 2021

f. _____
Allison Dayana Mora Morán
C.C: 0706910197



DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, Silvana Obando Alcívar, con C.C: # 0924582828 autora del trabajo de titulación: “Valor predictivo del índice neutrófilos/linfocitos en pacientes con cirrosis hepática en el Hospital General Guasmo Sur durante el periodo 2018-2019”, previo a la obtención del título de Médico en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 1 de mayo del 2021

f. _____
Silvana Obando Alcívar
C.C: 0924582828



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TÍTULO Y SUBTÍTULO:	Valor predictivo del índice neutrófilos/linfocitos en pacientes con cirrosis hepática en el Hospital General Guasmo Sur durante el periodo 2018-2019.		
AUTOR(ES):	Allison Dayana Mora Morán, Silvana Obando Alcívar		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES):	Fuad Olmedo Huamán Garaicoa		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Ciencias Médicas		
CARRERA:	Medicina		
TÍTULO OBTENIDO:	Médico		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	1 de mayo del 2021	No. DE PAGINA	46
ÁREAS TEMÁTICAS:	Medicina interna; Gastroenterología		
PALABRAS CLAVES:	Cirrosis hepática, índice neutrófilos/linfocitos, MELDNa, biomarcador, complicaciones, mortalidad.		
RESUMEN			
<p>INTRODUCCIÓN: El índice neutrófilos/linfocitos (INL) es un biomarcador costo-efectivo que refleja el avance del estado inflamatorio e inmune en pacientes con cirrosis hepática. El INL elevado se asocia a progresión de la enfermedad y mortalidad en estos pacientes. OBJETIVOS: Correlacionar el INL con el estadio de la enfermedad, MELDNa, complicaciones y mortalidad intrahospitalaria. MÉTODOS: Se realizó un estudio transversal descriptivo y analítico mediante la revisión de historias clínicas del Hospital General Guasmo Sur durante el periodo 2018-2019. Se incluyeron 131 pacientes del servicio de hospitalización diagnosticados de cirrosis hepática, se registró el valor absoluto de neutrófilos y linfocitos para calcular el INL y posteriormente se calculó el MELDNa con valores de la bioquímica sanguínea. Para el análisis de asociación de variables se realizaron pruebas estadísticas como T-Student, y Chi Cuadrado. RESULTADOS: De los 131 pacientes, la mayoría eran de sexo masculino (51.1%) y la media de edad fue 62.60 años. La manifestación clínica y complicación más frecuente fue el sangrado digestivo (27.1%) y las varices hemorrágicas (31.3%), respectivamente. El promedio de INL fue de 8.35. Se dividió a la población en dos categorías basados en un punto de corte (8.9). En los pacientes con $INL \geq 8.9$, el 52.6% presentaban estadios avanzados de la enfermedad ($p=0.01$), la media de MELDNa fue de 20.88 ($p<0.01$) y la mortalidad intrahospitalaria en este grupo fue del 50% ($p<0.01$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el INL y los días de internación y el número de complicaciones. CONCLUSIONES: El aumento del INL está relacionado con la mortalidad intrahospitalaria, la escala MELDNa y el estadio de la enfermedad en pacientes con cirrosis hepática. Sin embargo, no pudo predecir las complicaciones ni los días de estancia hospitalaria.</p>			
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: +593 992911257 +593 983349933	E-mail: allisonmoramoran@hotmail.com; silvanaobando10@gmail.com	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE):	Nombre: Dr. Andrés Mauricio Ayón Genkuong.		
	Teléfono: +593-997572784		
	E-mail: andres.ayon@cu.ucsg.edu.ec		
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA			
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):			
Nº. DE CLASIFICACIÓN:			
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):			