

FACTORES DE RIESGO E IMPACTO DEL DESARROLLO DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA TRAS UN EPISODIO DE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA

Risk factors of hepatic encephalopathy after an episode of upper gastrointestinal bleeding in patients with liver cirrhosis

Lancho Muñoz A , Ortega Suazo EJ, López Tobaruela JM, Tendero Peinado C, López Vico M, Fernández García R, Martínez Cara JG, Redondo Cerezo E, Jiménez Rosales R

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES. GRANADA.

Resumen

Introducción: La encefalopatía hepática (EH) se define como un conjunto de alteraciones neuropsiquiátricas potencialmente reversibles secundarias a insuficiencia hepatocelular y/o derivación portosistémica, siendo una complicación frecuente en la evolución de la cirrosis hepática. Uno de los factores desencadenantes de la EH es la hemorragia digestiva alta (HDA), no obstante, existen pocos estudios que analicen los factores predisponentes del desarrollo de EH en este contexto clínico, así como, su repercusión en el pronóstico del paciente.

Objetivo: Comparar las características clínicas y analíticas del grupo de pacientes con HDA que desarrolla EH, respecto al grupo que no, identificando factores predisponentes; y analizar el pronóstico de los pacientes respecto al grupo al que pertenecen.

Material y métodos: Análisis retrospectivo de un registro prospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes con HDA tratados en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves entre el 2013 y el 2021, a los que se les realizó una gastroscopia urgente y presentaban datos clínicos y/o radiológicos de cirrosis hepática. Se obtuvieron datos clínicos, bioquímicos y de evolución (durante el ingreso y diferidos).

Resultados: Del total de 258 pacientes con cirrosis hepática ingresado por HDA, 66 desarrollaron EH. De las variables analizadas resultaron factores independientes del desarrollo de EH la ascitis, la albúmina y la urea al ingreso. Además, se objetivó que el desarrollo de EH incrementó la mortalidad intrahospitalaria de forma significativa.

Conclusiones: El desarrollo de EH durante un ingreso por HDA asocia mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria, siendo variables de función hepática y la urea al ingreso los únicos parámetros que se relacionan de forma independiente con el desarrollo de EH, no siendo significativos datos intrínsecos al paciente o variables respecto al tipo de sangrado.

Palabras clave: cirrosis hepática, encefalopatía hepática, hemorragia digestiva alta.

Abstract

Introduction: Hepatic encephalopathy (HE) is defined as a set of potentially reversible neuropsychiatric alterations secondary to hepatocellular failure and/or portosystemic shunting, being a frequent complication in the evolution of liver cirrhosis. One of the triggers of HE is upper gastrointestinal bleeding (UGB); however, there are few studies that analyse the predisposing factors for the development of HD in this clinical context, as well as its impact on patient prognosis.

Objective: To compare the clinical and blood test characteristics of the group of patients with UGB who develop HE with those who do not, identifying predisposing factors; and to analyse the prognosis of the patients with respect to the group to which they belong.

Methods: Retrospective analysis of a prospective registry including all patients with UGB treated at the Hospital Universitario Virgen de las Nieves between 2013 and 2021, who underwent urgent gastroscopy and presented clinical and/or radiological data of liver cirrhosis. Clinical, biochemical and evolution data (during admission and deferred) were obtained.

Results: Of the 258 patients with liver cirrhosis admitted for UGB, 66 developed HE. Of the variables analysed, only ascites, albumin and urea on admission were found to be independent factors in the development of HE. Furthermore, it was found that the development of HE only significantly increased in-hospital mortality.

Conclusions: The development of HE during an admission for UGB is associated with an increased risk of in-hospital mortality, with liver function variables and urea on admission being the only parameters independently related to the development of HE, with no significant patient-intrinsic data or variables regarding the type of bleeding.

Keywords: liver cirrhosis, hepatic encephalopathy, upper gastrointestinal bleeding.

Introducción

La encefalopatía hepática (EH) agrupa un conjunto de alteraciones neuropsiquiátricas potencialmente reversibles secundarias a insuficiencia hepatocelular y/o derivación portosistémica, siendo una complicación frecuente en la evolución de la cirrosis hepática. Dada la gran variedad de síntomas con los que se expresa la EH, la guía de práctica clínica realizada por la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) la define como "Una disfunción cerebral causada por insuficiencia hepática y/o shunt portosistémico; que se manifiesta como un amplio espectro de anomalías neurológicas o psiquiátricas que van desde alteraciones subclínicas hasta el coma¹. La pérdida brusca o progresiva de las funciones de los hepatocitos, así como, la circulación hepática colateral portosistémica produce un desequilibrio entre la eliminación hepática de sustancias tóxicas procedentes del intestino, que pasan directamente a la circulación general, ocasionando disfunción neuronal, edema cerebral, hipertensión intracraneal y finalmente encefalopatía hepática². Los mecanismos subyacentes a la EH son multifactoriales. Inicialmente, se consideró que la aparición de encefalopatía en pacientes cirróticos era efecto directo del aumento de los niveles séricos de amonio, generado por la flora intestinal a partir de las proteínas de la dieta que a través de la circulación portal pasa al hígado donde se metaboliza mediante el ciclo de la urea. La disminución del aclaramiento hepático del amonio induce hiperamoniemia, siendo tóxico directo para el sistema nervioso central, actuando especialmente de forma indirecta sobre la neurotransmisión glutamatérgica y la GABAérgica³. No obstante, actualmente el amoniaco se considera un factor de riesgo necesario, pero no suficiente para el desarrollo de la EH en la evolución de la cirrosis hepática. Estudios recientes han identificado otros factores como citoquinas inflamatorias, manganeso, compuestos similares a las benzodiazepinas, mercaptanos, aminoácidos aromáticos y la microbiota, implicados en la fisiopatología de la encefalopatía^{4,5}.

Concretamente en la cirrosis hepática, el desarrollo de EH se traduce en un estadio descompensado de la enfermedad que se produce en respuesta a uno o varios factores desencadenantes. Los factores desencadenantes más frecuentes son las infecciones que incluyen peritonitis bacteriana espontánea, infecciones del tracto urinario, infecciones respiratorias, infecciones cutáneas, entre otras. Otros factores que también favorecen el desarrollo de EH son trastornos electrolíticos, sobredosificación de diuréticos, el estreñimiento y el sangrado digestivo^{1,2}. No obstante, no

solo son necesario factores desencadenantes sino también la existencia de factores predisponentes como la existencia de encefalopatía hepática mínima, antecedentes de episodio de encefalopatía hepática, sarcopenia, hiponatremia, insuficiencia renal, altos niveles de bilirrubina, hipoalbuminemia, uso de IBPs, o tratamiento con betabloqueantes^{2,5}.

Son poco los estudios que analizan la incidencia y los factores predisponentes del desarrollo de EH tras un episodio de hemorragia digestiva en el paciente cirrótico. Estudios como el de Sharma P *et al.*⁶ y Wen J *et al.*⁷; analizan este aspecto de forma secundaria al intentar demostrar la eficacia de la lactulosa como profilaxis primaria de la encefalopatía hepática tras un sangrado por varices esofágicas. Un estudio más reciente identifica el estadio Child Pugh C, la hipopotasemia menor a 3,5 mmole/L, leucocitosis superior a 10000 U/mm³ y hemoglobina menor a 8 gm/dL como factores predisponentes del desarrollo de EH tras una hemorragia digestiva alta por varices esofágicas (HDAV)⁸.

El objetivo de nuestro estudio es analizar el desarrollo de EH en pacientes con cirrosis hepática que ingresan en nuestro hospital por un cuadro de melenas y/o hematemesis, con el objetivo de identificar factores predisponentes para favorecer el diagnóstico precoz, así como estudiar la repercusión de la EH en la evolución de estos pacientes.

Material y métodos

Diseño del estudio y población

Se trata de un registro prospectivo en el cual se incluyen de forma consecutiva a todos aquellos pacientes que son atendidos en el servicio de Urgencias del Hospital Universitario Virgen de las Nieves con diagnóstico de Hemorragia digestiva alta (HDA) entre los años 2013 y 2021. A partir de este registro, se realizó un subanálisis de los pacientes con cirrosis hepática que ingresaban por este motivo y se comparó aquellos que desarrollaban EH durante el ingreso y los que no.

Los criterios de inclusión fueron:¹ Edad superior a los 18 años², HDA definida como presencia de hematemesis y/o melenas; y³ presentar criterios diagnósticos, clínicos y radiológicos de cirrosis hepática en el momento del ingreso. Los criterios de exclusión fueron:¹ Negativa a firmar el consentimiento informado para el estudio o rechazo a la realización de la endoscopia al ingreso; y² Situación de inestabilidad clínica o situación basal inadecuada que contraindicara la endoscopia urgente.

Se realizó seguimiento de los pacientes durante la hospitalización y 6 meses tras el alta hospitalaria. En todos los pacientes incluidos en el estudio se realizó una gastroscopia urgente, definida como aquella realizada en las primeras 12 horas del ingreso en urgencias.

Los criterios para definir el desarrollo de encefalopatía hepática durante el ingreso fueron los recogidos en la guía de la EASL de 2022, clasificando la gravedad según los criterios de West Haven¹.

Variables estudiadas

Se recogieron variables demográficas, comorbilidades, tratamientos farmacológicos previos al ingreso o al episodio de HDA, incluyendo toma de inhibidores de la bomba de protones (IBPs); situación hemodinámica y análisis de laboratorio en el momento de su llegada al servicio de Urgencias. Se documentaron la aparición de complicaciones hepáticas incluyendo el desarrollo de ascitis, encefalopatía hepática y peritonitis bacteriana espontánea. Se recogieron datos acerca de la etiología de la HDA, tratamiento endoscópico realizado, así como necesidad de tratamientos adicionales.

En relación con las variables pronósticas estudiadas, se definió la mortalidad intrahospitalaria como aquella que ocurría durante la hospitalización; y la mortalidad diferida como aquella que se presentaba en los primeros 6 meses posteriores al episodio de HDA y la estancia hospitalaria.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando Python v3.10.1 y R v4.3.2. Las variables categóricas se compararon utilizando la prueba de Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher, dependiendo del tamaño mínimo esperado por celda (>5). Las variables continuas se evaluaron mediante la prueba de Shapiro-Wilk para la normalidad, la prueba de Levene para la homogeneidad de varianzas y, posteriormente, se aplicó el t-test para muestras independientes, con o sin la corrección de Welch, o la prueba de Mann-Whitney. Finalmente, se realizó un análisis multivariante para identificar factores de riesgo independientes de las variables con diferencias estadísticamente significativas, calculando los Odds Ratios (OR) y sus intervalos de confianza del 95% (IC95%).

Resultados

Del total de 258 pacientes cirróticos que ingresaron con HDA, 152 (59%) presentaron hemorragia digestiva alta varicosa (HDAV) y 106 (41%) hemorragia digestiva alta no

varicosa (HDANV). En total 66 (19%) pacientes desarrollaron encefalopatía hepática.

Los pacientes que desarrollaron encefalopatía hepática presentaron mayor frecuencia de enolismo activo (57,69% vs 38,72% p=0,02) y mayor puntuación en la escala MELD (18 vs 13 p= 0,0002). Respecto a las alteraciones analíticas al ingreso, los pacientes con EH se diferenciaron en las cifras de creatinina (1,37 vs 1,6 p=0,003), bilirrubina (4,78 vs 2,18 p=0, 000015), albúmina (2,63 vs 3,04 p= 0,000056), INR (1,77 vs 1,65 p= 0,005), ascitis (48% vs 29,1% p= 0,015) y urea (95,72 vs 70,53 p=0,00017). En la [tabla 1](#) se muestran el resto de características de los pacientes.

Respecto a las variables pronósticas, los pacientes con EH presentaron una mayor tasa de mortalidad durante el ingreso, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas para el resto de variables estudiadas.

Se recogieron 31 fallecimientos en los pacientes con EH, de los cuales 21 se produjeron durante el ingreso.

Tras realizar el análisis multivariable mediante una regresión logística, se identificaron como factores de riesgo independientes para EH, la albúmina (OR 0,41 IC95% 0,23-0,7), la presencia de ascitis (OR 1,65 IC95% 1,01-2,71) y la urea al ingreso (OR 1,01 IC95% 1-1,02) como se observa en la [tabla 2](#). La inclusión en la regresión logística tanto de la urea como de la creatinina, ha permitido corregir al modelo multivariante por esta última, descartando la existencia de un efecto confusor. De forma adicional, se realizó una correlación parcial entre EH y urea, usando la creatinina como variable control. Se observó que la correlación positiva entre las dos variables se mantenía (Rho = 0,141 p= <0,01). Todo ello evidencia que la urea actúa como factor predictor de la encefalopatía hepática independiente de la función renal, determinada por la creatinina.

Encefalopatía hepática	Presente (N=66)	Ausente (N=192)	P-valor
Edad	59 ± 13	62 ± 12	0,46
Sexo masculino	60%	16 %	0,37
MELD	18,08 ± 7	13 ± 7,67	0,00002
Alcohol	57,69%	38,72%	0,02
Tabaco	37,25%	33,66%	0,75
IBPs	50%	48%	0,84
Hemoglobina	8,2 ± 2,23	8,9 ± 2,44	0,31
Bilirrubina	4,78 ± 7,7	2,18 ± 3,24	0,000015
Albúmina	2,63 ± 0,57	3,04 ± 1,28	0,000056
INR	1,77 ± 0,62	1,65 ± 0,82	0,0056
Creatinina	1,37 ± 0,7	1,6 ± 6,41	0,0036
Plaquetas	125945 ± 72209	140502 ± 94082	0,66
Ascitis	48,07%	29,12%	0,015
Urea	95,72 ± 57,69	70,53 ± 42,63	0,00017
Sangrado activo endoscópico	38,46%	32,04%	0,47
Resangrado	19,23%	15,6%	0,67
Necesidad de intervención (endoscopia, transfusión, cirugía o radiología)	59,61%	65,04%	0,79
Días de ingreso	11,75 ± 12	10,43 ± 12,22	0,32
Mortalidad ingreso	33%	16%	0,00016
Mortalidad diferida	16%	12%	0,19

Tabla 1. Características basales de los pacientes que desarrollan encefalopatía hepática.

VARIABLES	OR (95% CI)	P-valor
Bilirrubina	1,07 (1 - 1,16)	0,064
Albúmina	0,41 (0,23 - 0,7)	0,0017
INR	1,10 (0,73 - 1,56)	0,58
Creatinina	0,77 (0,5 - 1,12)	0,18
Ascitis	1,65 (1,01-2,71)	0,04
Urea al ingreso	1,01 (1 - 1,02)	0,0005

Tabla 2. Resultados de la regresión logística multivariante. Factores independientes de encefalopatía hepática, siendo ascitis, hipoalbuminemia y urea elevada al ingreso los predictores más relevantes del modelo.

Discusión

Son pocos los estudios que analicen los factores que favorecen el desarrollo de EH en el contexto de un sangrado digestivo. Como indicamos en la introducción la mayoría analizan este aspecto de forma secundaria.

La concepción más extendida en la literatura, es que la EH se trata de un estadio descompensado de la cirrosis hepática, por lo que aquellos pacientes con peor función hepática valorada mediante el Child Pugh Score o el MELD score presentan más riesgo de desarrollarla. En nuestro estudio, se pone de manifiesto que los pacientes que desarrollan un episodio de EH, presentan peor función hepática, recogida mediante una mayor puntuación en el MELD score. Además, parámetros analíticos que se asocian con disfunción hepática como hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia, alteraciones de la coagulación o la presencia de ascitis se correlacionan significativamente respecto al desarrollo de EH en el análisis univariante; siendo únicamente la albúmina al ingreso y la presencia de ascitis los factores relacionados con la función hepática significativos en el análisis multivariante. Estos datos se asemejan a los recogidos en la literatura, donde se describe que la cirrosis hepática avanzada definida como un Child Pugh C sería el parámetro clínico más relevante en el desarrollo de encefalopatía hepática tras un sangrado varicoso^{7,8}.

Ciertamente en la literatura, no solamente se ha analizado el papel de la insuficiencia hepática sino que parámetros analíticos como alteraciones en las series sanguíneas o la existencia de alteraciones iónicas se han planteado como factores predisponentes de EH. En nuestro estudio no se observaron diferencias significativas en los niveles de hemoglobina al ingreso en ambos grupos. Esto se diferencia de la literatura preexistente en la que encontramos dos estudios donde la hemoglobina inferiores a 8 mg/dl se identifica como predictor significativo en el desarrollo de

encefalopatía hepática^{7,8}. Otra alteración analítica planteada como factor desencadenante de EH es la hipopotasemia⁸. No obstante, en nuestro análisis no se objetivaron diferencias significativas en ambos grupos respecto a los niveles de potasio.

Nuestro estudio sí encuentra la urea al ingreso como factor predictor del desarrollo de EH tras un episodio de HDA. Podría plantearse que la elevación de la urea al ingreso pudiera estar alterada secundariamente a un empeoramiento de la función renal por una situación de bajo gasto en relación a pérdidas digestivas o por una situación de descompensación de la cirrosis hepática⁹. No obstante, como indicamos en el apartado resultados se descartó la existencia de un efecto confusor de la creatinina persistiendo la relación entre la urea y la EH.

Respecto a variables relacionadas con las comorbilidades de los pacientes, al igual que en la literatura, no se encontraron diferencias significativas. Incluso, se analizaron posibles factores confusores como la presencia de antecedentes de episodios de EH y la presencia de TIPs. Estas variables tuvieron escasa repercusión en nuestros "resultados" dado que únicamente un paciente había requerido colocación de TIPS por una HDAV refractaria y solamente 13 (19,6%) de los pacientes habían tenido episodios previos de encefalopatía hepática, requiriendo profilaxis secundaria con rifaximina y lactulosa de mantenimiento.

En nuestra cohorte, el desarrollo de encefalopatía hepática durante el ingreso por HDA no alargó la estancia hospitalaria, sin embargo, si aumentó significativamente la mortalidad durante el ingreso. Respecto a la mortalidad diferida, sí se objetivaron en el análisis descriptivo diferencias relevantes, objetivándose un mayor porcentaje de fallecimientos en el grupo que desarrolló EH, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio plantean el posible papel predictor en el desarrollo de EH, de características analíticas y clínicas presentes al ingreso tras una HDA. Dentro de las alteraciones analizadas la urea se postula como una de las variables más relevantes respecto a la EH adquiriendo un nuevo prisma como predictor de complicaciones hepáticas, más allá de su papel diagnóstico en la hemorragia digestiva. No obstante, los parámetros relacionados con la función hepática siguen siendo un pilar fundamental en el diagnóstico precoz del desarrollo de EH.

La principal limitación de nuestra investigación es la inclusión de pacientes de un único centro, pudiendo suponer

una menor aplicabilidad de los resultados. No obstante, al tratarse de un centro de referencia se han incluido pacientes de diferentes complejidades, lo cual puede atenuar dicha limitación. Por otro lado, este estudio a diferencias de otros realizados previamente incluye episodios de hemorragia digestiva tanto varicosa como de otro origen, lo cual proporciona más información acerca de la fisiopatología de la EH en este contexto clínico, más allá de la HDAV. Por otra parte, debemos considerar como limitación el tamaño muestral, dado que, únicamente hemos podido analizar 66 pacientes que han desarrollado EH, lo cual supone una cohorte reducida de pacientes. Sin embargo, una ventaja del estudio es que se trata de un registro prospectivo de pacientes, con una recopilación de datos llevada a cabo de manera sistemática por el equipo de investigación.

Por el momento, se requieren más estudios con mayor tamaño de muestra que nos permitan aclarar cómo estas variables influyen en el desarrollo de EH, pudiendo desarrollarse en el futuro scores predictivos que nos ayuden a realizar un diagnóstico precoz.

Conclusiones

Tras los resultados obtenidos podemos decir que la EH desarrollada durante un ingreso por HDA en pacientes cirróticos supone un mayor riesgo de mortalidad durante el ingreso, pudiendo resultar útil valorar la albúmina, la presencia de ascitis y la urea al ingreso dado que se correlacionan con mayor riesgo de EH pudiendo ser factores que nos permitan realizar un diagnóstico precoz en el futuro.

Bibliografía

1. Montagnese S, Rautou P-E, Romero Gómez M, Larsen FS, Shawcross D, Thabut D, et al. EASL clinical practice guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology* 2023;79:1340. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.09.004>.
2. Elsaid MI, Rustgi VK. Epidemiology of Hepatic Encephalopathy. *Clinics in Liver Disease* 2020;24:157-74. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2020.01.001>.
3. Moitinho Puigserver E. Encefalopatía hepática. *Medicina Integral* 2000;35:469-73.
4. Córdoba J, Mínguez B. Hepatic Encephalopathy. *Semin Liver Dis* 2008;28:070-80. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1040322>.

5. Tapper EB. Predicting Overt Hepatic Encephalopathy for the Population With Cirrhosis. *Hepatology* 2019;70:403-9. <https://doi.org/10.1002/hep.30533>.

6. Sharma P, Agrawal A, Sharma BC, Sarin SK. Prophylaxis of hepatic encephalopathy in acute variceal bleed: A randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose. *J of Gastro and Hepatol* 2011;26:996-1003. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06596.x>.

7. Wen J, Liu Q, Song J, Tong M, Peng L, Liang H. Lactulose Is Highly Potential in Prophylaxis of Hepatic Encephalopathy in Patients with Cirrhosis and Upper Gastrointestinal Bleeding: Results of a Controlled Randomized Trial. *Digestion* 2013;87:132-8. <https://doi.org/10.1159/000346083>.

8. Rattanasupar A, Tiawijit N, Rachatapantanakorn B. Predictive factor for hepatic encephalopathy in cirrhotic patients who presented with acute variceal bleeding. *J Med Assoc Thai* 2014;97:567-73.

9. Wu K-H, Shih H-A, Hung M-S, Hsiao C-T, Chen Y-C. The association between blood urea nitrogen to creatinine ratio and mortality in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Arab Journal of Gastroenterology* 2018;19:143-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2018.11.002>.