

## Caracterización epidemiológica de pacientes con cirrosis en una consulta de gastroenterología en Pereira, Colombia, 2009-2012

Ángela María Giraldo Montoya,<sup>1</sup> Marcos Barraza Amador,<sup>2</sup> Hooverman Villa Velásquez,<sup>3</sup> José William Martínez,<sup>4</sup> Giovanni García Castro.<sup>5\*</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Investigación en Medicina Interna, Hospital Universitario San Jorge, Pereira, Risaralda, Colombia.

<sup>2</sup> Clínica Los Rosales, Pereira, Risaralda, Colombia.

<sup>3</sup> Tecnovida, Pereira, Risaralda, Colombia.

<sup>4</sup> Departamento de Medicina Comunitaria, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira. Pereira, Risaralda, Colombia.

<sup>5</sup> Grupo de Investigación GIRUS, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira. Pereira, Risaralda, Colombia.

\* Correo electrónico: giovalinore@hotmail.com

Fecha de Recepción: 15-05-2013.

Fecha de Solicitud de Correcciones: 04-10-2013.

Fecha de Aceptación: 25-07-2014.

Fecha de Publicación Online: 25-07-2014.

### Resumen

Este estudio soporta sus bases en la necesidad de obtener datos claros que correspondan a la realidad de la población de la zona centro occidental de nuestro país, con el fin de aclarar el panorama con respecto a la cirrosis, condición asociada a múltiples factores que influyen, tanto en su origen y evolución, como en su pronóstico. Para ello realizamos un estudio descriptivo de cien pacientes con diagnóstico de cirrosis que consultaron al servicio de gastroenterología durante el período comprendido entre enero de 2009 hasta julio de 2012. Para un mejor análisis, el estudio se desarrolló conformando categorías epidemiológicas, etiológicas, de descompensación, de pronóstico y de muerte. La información se recolectó directamente de las historias clínicas de los pacientes y se completó con entrevistas, diligenciando un instrumento en el cual se reunían las variables necesarias para el análisis. A los pacientes que carecían de algunos datos imagenológicos se les realizaron estudios de extensión como ecografía hepática y doppler portal. Luego de la recolección de los datos, se realizó una descripción detallada de las variables propuestas encontrando algunas con mayor significancia estadística, las cuales se llevaron a análisis bivariado y multivariado. Se encontró una gran diversidad en esta población; la mayoría de los pacientes procedían de áreas urbanas; la relación de género fue 1:1. El alcohol fue el principal factor etiológico para el desarrollo de esta patología, lo cual concuerda con otros países Latinoamericanos. La causa autoinmune viene en incremento, acá ocupó un segundo puesto, seguida de la etiología viral.

**Palabras clave:** Cirrosis hepática; Epidemiología; Factores de riesgo; Colombia.

### Epidemiologic characterization of the patients with cirrhosis treated in an outpatient clinic of gastroenterology in Pereira, Colombia, 2009-2012

#### Abstract

The following research supports its bases in the necessity of dependable epidemiological data corresponding to population reality in the western center region of our country, in order to clarify the public health outlook for cirrhosis, understanding it as an associated condition with multiple influencing factors, both in its origin and its development, as well as in its prognosis. For this research we carry out a descriptive study with one hundred patients diagnosed with cirrhosis who consulted for a gastroenterology service in a period from January 2009 to July 2012. For a better analysis, the research was developed by creating the following categories: Epidemiological, etiological, by decompensation, by prognosis, and by death. The information was directly gathered from patient's medical records and completed with interviews, in that way we earn an instrument which gathered the needed variables for analysis. Extension studies like hepatic ultrasound and portal Doppler were realized to patients without some imagenological information. After data garner, a detailed description of previously variables was performed, finding some of them with higher statistical significance, which were analyzed by a bivariate and multivariate system. A great variety was found in this population; most of patients came from urban areas; the relation in gender was 1:1. Consumption of alcohol was the main etiological factor to develop this pathology. Previous information matched with described data from other Latin-American countries. Autoimmune cause should be taken into account because is increasing and occupied a second place in the research, followed by infectious viral etiology.

**Key Words:** Liver cirrhosis; Risk factors; Epidemiology; Colombia.

### Introducción

La cirrosis es la enfermedad hepática más prevalente en el mundo y ocupa el quinto puesto entre las causas generales de mortalidad. No obstante, hay regiones del planeta en las cuales puede llegar a ocupar el primer o segundo lugar y se constituye en una causa frecuente de ingreso hospitalario y de discapacidad (1,2). En Colombia no se cuenta con datos confiables acerca de las causas de dicha patología, ni con estudios concluyentes sobre las variables que influyen en su presentación, pronóstico y complicaciones más frecuentes. Esta información es fundamental para orientar el abordaje diagnóstico en nuestro medio, optimar el enfoque de manejo y establecer tratamientos tempranos y precisos para mejorar la sobrevida de los pacientes con este tipo de patología. En la actualidad basamos nuestras pautas de diagnóstico y tratamiento en estudios realizados en Europa, Asia y Norte América (3,4).

En América latina se han llevado a cabo algunos trabajos en países como Chile, Perú y México, donde los resultados han sido contradictorios. En un estudio transversal realizado en una unidad de hígado del Perú, concluyen que al igual que en la población mundial, la principal causa local de cirrosis es el consumo de alcohol, seguido de la infección por hepatitis B (5).

En países como Chile se presenta un factor agravante además del consumo de bebidas alcohólicas de manera excesiva: se ha comprobado por estudios locales el subdiagnóstico realizado por el personal médico. En un estudio de análisis sobre la tendencia de la mortalidad por cirrosis hepática en ese país se encontraron como causa de muerte la cirrosis alcohólica en un 53,74% y no alcohólica en un 46,26%. En la población económicamente activa, se evidencia que los hombres tienen 3 veces más riesgo de fallecer por cirrosis y que la mayor causa es la alcohólica,

seguida de causas virales. No obstante, concluyen que existe un gran sesgo en la clasificación de causa de muerte dada a la estigmatización asociada al consumo problemático de licor (6).

La mayoría de estudios disponibles en la literatura médica acerca de cirrosis hepática están centrados en la descripción de las complicaciones tardías además de tener una orientación muy clara sobre la etiología de hepatitis viral y alcohólica (7-9). No se cuenta con una descripción adecuada de las demás causas que conllevan a esta enfermedad. Hay estudios nacionales que están direccionados, no a encontrar las causas etiológicas, sino más bien a la realización de clasificación del paciente que va a ser conducido a trasplante hepático, como tratamiento de patologías terminales (10). En el estudio realizado en la Fundación Cardioinfantil de Bogotá encontraron que las principales causas de cirrosis y falla hepática fulminante son el consumo de alcohol y las enfermedades autoinmunes, luego de realizar exámenes de manera concienzuda a 204 pacientes adultos. La mayoría son del sexo femenino (59%), lo cual resaltan los autores durante la discusión, ya que existe una gran diferencia con iguales estudios realizados en Norte América donde la causa principal de cirrosis y falla hepática sigue siendo viral por hepatitis B y el grueso de los pacientes son de sexo masculino (11,12).

Los datos epidemiológicos actuales de nuestro país no permiten establecer asociaciones epidemiológicamente válidas para generar cambios en los esquemas de tratamiento de los clínicos sobre el enfoque de la cirrosis hepática, por lo cual el manejo se basa únicamente en el control de síntomas de aparición tardía que se presentan posteriormente a episodios de descompensación. Los estudios actuales deben enfocarse en el diagnóstico oportuno y la caracterización temprana de los pacientes con factores de riesgo para esta patología en quienes se podrían realizar intervenciones que harían posible mejorar el pronóstico individual y colectivo, generando un impacto real en los servicios de salud de nuestra región (13).

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo donde se recolectaron datos, para identificar el comportamiento de diferentes variables de la cirrosis hepática, a través de un enfoque cuantitativo. La población de esta investigación estuvo compuesta aproximadamente por 100 casos definidos como cirrosis según los hallazgos clínicos, de laboratorio e imagenológicos, procedentes de diferentes áreas, estratos socioeconómicos, afiliación a seguridad social que han asistido a la consulta de Gastroenterología en la ciudad de Pereira, remitidos por diversas causas y de diferentes complicaciones asociadas a su diagnóstico de Cirrosis hepática atendidos entre Enero de 2009 y Junio 2012.

Se incluyeron pacientes de ambos sexos mayores de 16 años, que otorgaron el consentimiento por escrito para su inclusión en el estudio, y permitieron la publicación de los datos encontrados. Cumplían con los criterios para el diagnóstico de cirrosis dado por dos o más de los siguientes métodos:

*a) Clínico:* Luego de realizar una historia clínica y examen físico apropiados, se encontraron factores de riesgo para daño hepático, documentados a través del tiempo en la historia; además en el examen físico se encontró un hígado de consistencia dura, bordes irregulares, aumentado de tamaño, a expensas de lóbulo caudado, esplenomegalia, y otros estigmas de hepatopatía crónica.

*b) Laboratorio:* algunos parámetros de laboratorio como elevación de bilirrubina mayor o igual de 2mg/dl, alteración en los niveles de

albumina mayor de 3,5- 2,8-3,5, menor de 2,8; prolongación del tiempo de protrombina según el control 1-3, 4-6 o mayor de 6; en su defecto, cambios en los niveles de INR desde 1,8 hasta mayor de 2,3, parámetros que evalúan la función sintética hepática. También se incluyeron otras alteraciones en el laboratorio que presentaban asociación específica con las diferentes etiologías de cirrosis.

*c) Imagenológico:* Se tomaron en cuenta dos parámetros importantes luego de evaluar el hígado a través de la ecografía hepática. En primer lugar el obtenido a través del Modo M que muestra en el parénquima hepático hallazgos como ecogenicidad heterogénea, bordes irregulares, superficie nodular y hepatomegalia a expensas del lóbulo caudado. Como segundo parámetro el Doppler, que informa acerca del aplanamiento de las ondas en las venas suprahepáticas dado la fuerte asociación con fibrosis hepática.

La velocidad promedio obtenida en el flujo sanguíneo de la porta, aceptada de 9 cm/seg, con una desviación estándar de 2 cm, la cual se correlaciona con la actividad histológica de Knodell y por último la presencia de circulación colateral a nivel de la vena gástrica izquierda.

*d) Histopatológico:* Anatomía patológica con diagnóstico de cirrosis hepática, como criterio único.

El criterio de exclusión se aplicó a los pacientes que no desearon continuar en el estudio y/o no colabora en la recolección de datos para el instrumento o que no asistió a la ecografía sin tener ecografía previa.

Para la recolección de datos se realizó una revisión exhaustiva de documentos existentes en la literatura relacionados con aspectos epidemiológicos, etiológicos, clínicos, de complicaciones, diagnóstico y pronóstico de la cirrosis hepática. Se procedió a la elaboración de una tabla de variables, la cual generó una información necesaria para el adecuado conocimiento y caracterización acerca del tema de esta investigación. Con el fin de realizar una adecuada transcripción de información en el instrumento de recolección de datos y con apoyo previo en la tabla de variables, los diferentes investigadores del grupo diligenciaron el documento que agrupaba de manera adecuada la información requerida.

Se realizó el llamado de los pacientes que presentaban las características antes mencionadas en la población de estudio para obtener el consentimiento informado. Posteriormente a la aprobación de la revisión de las historias clínicas, y con el fin de realizar la ecografía hepática a los pacientes que no contaban con este parámetro, se procedió a la obtención del consentimiento informado para dicho procedimiento.

En aquellas historias donde hacían falta datos para el adecuado diligenciamiento del instrumento, se procedió a un nuevo llamado al participante con el fin de citarlo a entrevista, a la cual debió asistir con la historia clínica y los documentos que aportaban a la recolección. En caso de no contar con la mayoría de los datos necesarios para el adecuado diligenciamiento de la información en el instrumento, se tomó como un caso especial y se sometió a evaluación en reunión del grupo investigador donde tuvieron que estar todos los participantes con el fin de tomar la decisión acerca de ingresar o no el caso al estudio.

El instrumento de recolección de información que se utilizó para este estudio fue un cuestionario semiestructurado, dividido en seis secciones: datos generales y de identificación, variables etiológicas, variables de descompensación, parámetros de laboratorio, Imágenes y estudio anatomopatológico y por último la variable de muerte, la cual se responde de manera dicotómica.

Paralelamente a la recolección de datos y con el fin de mejorar los criterios para el diagnóstico de cirrosis hepática, se realizó una ecografía hepática con doppler del sistema portal, a aquellos pacientes que no contaban con este método diagnóstico o que según el grupo de investigación, luego de revisar las descripciones e informes radiológicos previos, eran incompletos o no contaban con los parámetros necesarios para la construcción del perfil. Fue realizado por un mismo operador, quien realizó dicho examen, aplicando Modo B para identificar los cambios morfológicos en el parénquima hepático, y doppler para valorar el eje esplenoportal con el fin de determinar la permeabilidad y la velocidad del flujo en este sistema: arteria hepática, suprahepática, y los shunts según escala de color. Se contó con un equipo de ultrasonido Siemens Acuson 500®, con transductor electrónico 2-5 MHz, tecnología Siemens®, aceptada por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos de Colombia (INVIMA) a través de buenas prácticas clínicas.

Luego de finalizar la recolección de los datos en el instrumento y la realización de las ultrasonografías, en los pacientes previamente asignados para ello, los datos fueron recopilados por un médico residente de medicina interna únicamente, con el fin de evitar sesgos en la información. Se realizó una revisión meticulosa de los datos obtenidos, con el fin de evitar duplicidad en la información.

Al completar la información de cada usuario y ser nuevamente revisada en junta de investigadores, se procedió a crear una base de datos en Excel®, donde se construyó una tabla con las diferentes variables anotadas previamente en el instrumento. Después de digitar la información se procedió a realizar una evaluación de la calidad de la información digitada comparando los datos de la tabla con los instrumentos fuente de información y se corrigieron errores e inconsistencias. Después se envió a través del programa STAT Transfer® una conversión del archivo de Excel® a una base de datos compatible con STATA®.

Las variables fueron analizadas de acuerdo con su nivel de medición: las nominales se analizaron calculando proporciones, a las ordinales o variables de orden se les calcularon proporciones y medianas. A las de razón se les calcularon medias, medianas, varianzas, proporciones y correlaciones. Finalmente se pudo clasificar el nivel de compromiso del paciente con cirrosis.

Este nivel de compromiso se puede definir por grados y las de mayor variabilidad se cruzaron con esta variable, que es definida como desenlace para la definición de hipótesis que otro estudio causal pueda confirmar. Los cruces de variables se sometieron a prueba de hipótesis. El desenlace es una variable de orden y el cruce con variables nominales u ordinales se calculó con diferencia de proporciones a través de una prueba estadística como chi cuadrado y el test exacto de Fisher en el caso de las nominales que exigieron una prueba exacta. Si se hubiera violado alguno de estos supuestos se procedió al cálculo de pruebas no paramétricas como Kurskall Wallis. Las variables que en el análisis bivariado estaban asociadas con un valor de p inferior a 0,1 se sometieron a ajustes con el cálculo de una regresión logística polinómica para poder establecer una mejor hipótesis que debe ser confirmada con un estudio causal.

## Resultados

En el estudio se incluyeron en total 100 pacientes que procedían de diferentes municipios del occidente del país; la gran mayoría, el 58%, de la ciudad de Pereira seguida del municipio de Dosquebradas en el 14% de los casos. Los pacientes incluidos en el estudio correspondían en su mayoría al régimen contributivo del sistema de seguridad

social (40 del régimen subsidiado y 60 del contributivo); el Hospital Universitario San Jorge fue el principal centro de atención de estos (Cuadro 1).

**Cuadro 1.** Disposición de pacientes por régimen de atención en salud y entidad promotora de salud a 100 pacientes con cirrosis evaluados en Pereira, enero 2009 a junio de 2012.

EPS	n	%
Cooameva	21	21,0
Departamento de Risaralda	19	19,0
Asmetsalud	14	14,0
Nueva EPS	9	9,0
Cafesalud	8	8,0
Salud Total	8	8,0
Comfandi	2	2,0
Cosmitet	2	2,0
Pasbisalud	2	2,0
Aliansalud	1	1,0
Caprecom	1	1,0
Colsanitas	1	1,0
Policía	1	1,0

Con respecto a las características de este grupo de pacientes, se encontró que la edad media fue de 62 años con un rango de 16 a 91 años con igual distribución de género y diferentes factores de riesgo asociados al desarrollo de la cirrosis. Llama la atención el alto porcentaje de diabetes y dislipidemia en los sujetos estudiados, con porcentajes de 42 y 41% respectivamente y con una mediana del índice de masa corporal de 26,15 kg/m<sup>2</sup> (Cuadro 2).

**Cuadro 2.** Características generales en 100 pacientes con cirrosis evaluados en Pereira, enero 2009 a junio de 2012.

Características Generales	Total (n=100)
Sexo Femenino	50
Antecedentes de consumo de alcohol	35
Infección por VHB	11
Infección por VHC	10
Presencia de dislipidemia	41
Presencia de diabetes mellitus tipo 2	42
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	
Menor a 20	3
20-25	35
25-30	38
30-35	21
35-40	2
Mayor a 40	1

Todos los pacientes estudiados presentaban un estado avanzado de cirrosis con un importante número de complicaciones asociadas, siendo la más frecuente (84%) la ascitis, aunque en la descripción por grupos etiológicos, no siempre fue la primera causa de descompensación. (Cuadro 3).

**Cuadro 3.** Presentación de complicaciones en 100 pacientes con cirrosis evaluados en Pereira, enero 2009 a junio de 2012.

Complicaciones clínicas	Total (n=100)
Sangrado de vías digestivas altas	69
Ascitis	84
Encefalopatía	27
Enfermedad Renal	5
Síndrome Hepatorenal I	1
Síndrome Hepatorenal II	3
Necrosis tubular aguda (Shock hemorrágico)	1

El sangrado digestivo fue la segunda causa de complicación en el grupo general con 69%; las varices esofágicas fueron el hallazgo más frecuente en las endoscopias realizadas a este grupo. La gravedad de esta condición fue variable; las de segundo grado aparecieron en 49% de los casos.

Se valoró la realización de estudios anatomopatológicos hepáticos en este grupo de casos, encontrando que se realizaron únicamente al 19% de los pacientes, aunque casi siempre llevó al esclarecimiento de la etiología.

Dentro de los estudios complementarios contamos con ecografía hepática en el 100% de los pacientes. El 40% de los casos no contaban con dicho examen al inicio del estudio y fue necesaria su realización por parte del grupo investigador.

Para la descripción se tuvieron en cuenta parámetros relacionados con el parénquima hepático, sus bordes, tamaño del lóbulo caudado y presencia de esplenomegalia. Al mismo tiempo se realizó doppler portal donde se evaluaron aspectos relacionados al diámetro portal, índice de resistencia de la arteria hepática y presencia de flujo hepatofugo.

Se encontró que el 64 % de los casos tenían disminución de tamaño hepático, la alteración del parénquima hepático con patrón micronodular en un 85% y flujo hepatofugo en el 98%. La variación del diámetro portal fue estudiada en 92 de los 100 pacientes, encontrando que la mayoría de estos presentaban un diámetro mayor a 10 mm.

El índice de resistencia de la arteria hepática considerado normal fue de 0,5-0,65 calculado con la ecuación:  $RI = (VSp - VDp)/VSp$ , donde IR es el índice de resistencia, VSp es la velocidad pico sistólica, y VDp es la velocidad pico diastólica. Este parámetro se midió en 37 de los 100 pacientes y se encontró un aumento considerable en el 92%.

Con el fin de identificar la severidad de la enfermedad hepática en este grupo de pacientes y teniendo los parámetros necesarios para la utilización de la escala de Child-Turcotte-Pughn se aplicó al 100% de los pacientes encontrando que la mayoría (49%) se hallaba dentro de la clasificación B, seguida en segundo lugar por la clase C (Cuadro 4).

**Cuadro 4.** Clasificación de pronóstico Child-Turcotte-Pugh y distribución por porcentaje de pacientes con cirrosis evaluados en Pereira, enero 2009 a junio de 2012.

Grado	Puntos	Sobrevida a 1 año (%)	Sobrevida a 2 años (%)	% de pacientes en el estudio
A: Enfermedad bien compensada	5 a 6	100	85	7
B: Compromiso funcional significativo	7 a 9	80	60	49
C: Enfermedad descompensada	10 a 15	45	35	44

Con respecto a la infección por hepatitis B, se encontró que el 90% de los pacientes fueron del género masculino; además, que la mayoría de los pacientes tenían como factor de riesgo asociado a la etiología viral, el consumo de alcohol en el 54,5%; importante cofactor en la progresión a cirrosis. La carga viral fue el marcador más importante para el análisis de infección.

La infección por hepatitis C, tuvo una distribución más uniforme por género, con el 40% de los casos presentados en hombres, el consumo de alcohol en este grupo no fue tan marcado y solo se documentó en el 10%. Los marcadores de infección crónica y replicación fueron los anticuerpos y la carga viral ya que se realizaron en el 100% de los casos. La presencia de genotipo 1b fue determinada en el 90%.

El subgrupo de hepatitis autoinmune se presentó en 14 de los casos totales, de los cuales el 78,5% pertenecían al género femenino, conservando una relación mujer:hombre de 3,6: 1, 85,7%, eran mayores de 30 años, ninguno de los pacientes reportaba consumo de alcohol, el 35,7% presentaba enfermedades autoinmunes concomitantes como el vitíligo e hipotiroidismo. La principal complicación fue ascitis en el 71,4% de los casos.

Los autoanticuerpos fueron realizados en el 89% de los pacientes, en el 66% se presentaron diluciones negativas. Los otros pacientes se diagnosticaron dentro del grupo de etiología autoinmune. Para cirrosis biliar primaria los autoanticuerpos antimitocondriales (AMA) se presentaron en el 100%, los anticuerpos antinucleares (ANAS) en el 77,7%, y los anticuerpos antimúsculo liso (ASMA) en el 33,3%; por otra parte, en los pacientes con hepatitis autoinmune, los ASMA se encontraron en el 100%, ANAS en el 71,4%, y AMA 7,1%. Dentro del grupo se presentó un caso de Síndrome de Sjögren concomitantemente con anticuerpos anti Rho y La positivos. Los valores de Inmunoglobulina G fueron realizados en solo 6 casos de los 14 de hepatitis autoinmune; de estos el 28,5% tenía presencia de niveles plasmáticos con criterio diagnóstico de mayor a 1,10 veces por encima del valor normal.

La cirrosis biliar primaria se presentó en 9% de los casos analizados, donde la mayoría (66,6%) eran mayores de 60 años, con predominancia por el género femenino en 66,6%. Las comorbilidades en este grupo fueron de características endocrinas y metabólicas en 99,9%. La totalidad de los pacientes fueron clasificados dentro de los estadios de Child-Turcotte-Pugh B y C.

Las mediciones en los niveles de inmunoglobulina M se realizó a los pacientes con cirrosis biliar primaria en el 33,3%, en todos los

estudiados se encontraron niveles por encima de lo normal. En los demás pacientes no se realizó el parámetro.

A pesar de que la Gammaglutamil transpeptidasa no es una enzima exclusiva de cirrosis biliar primaria, sí se encuentra con alguna frecuencia relacionada con esta entidad debido al patrón colestásico intrahepático; dicha prueba se realizó en 66,6% de los pacientes encontrándose considerablemente elevada en 83,3% de los casos. Se tuvo en cuenta que ninguno de los pacientes de este grupo consumía alcohol, el cual está fuertemente asociado al aumento de dicho parámetro.

El grupo de la esteatosis hepática no alcohólica (NASH) se presentó con un promedio de edad mayor a 60 años en el 64,2%; la mayoría de los casos fueron aportados por el género femenino (9 de 14 casos), donde 85,7% de los pacientes se presentaron con índice de masa corporal por encima del límite para sobrepeso. En este grupo la asociación con Diabetes Mellitus y dislipidemia fue muy alta, de 85,7 y 100% respectivamente. Con los datos aportados de los paraclínicos y algunos de los antecedentes clínicos en este grupo se aplicó la escala de actividad de fibrosis para enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) y se encontró que el 100% presentaba puntajes de 2,0 lo cual es un fuerte predictor de fibrosis. La principal complicación es este grupo fue la ascitis en el 71,1%.

En el grupo de cirrosis alcohólica, el 91,6% de pacientes tenían edades por encima de 50 años, el género masculino tiene gran representación con el 91,6% del total de los casos. El 100% era población urbana. Se observó la presencia importante de comorbilidades como Diabetes mellitus y dislipidemia en 54,4%. A pesar que la ascitis fue la principal variable de descompensación en este grupo con 87,5%. La encefalopatía se presentó en un número de casos importante (9 de 24 casos).

La enfermedad de Wilson como causa de cirrosis se encontró en 2 casos, con presencia clínica de encefalopatía y síndrome neurológico en ambos como presentación clínica de la enfermedad. Se observó presencia de marcadores en 100% de los casos. Ambos con estadio avanzado de enfermedad hepática, con escala de Child Turcotte Pugh en estadio C.

La Hemocromatosis como etiología de cirrosis se diagnosticó en 2 pacientes del presente estudio, un caso por cada género. El antecedente de Diabetes mellitus solo se presentó en un caso. En el paciente masculino se identificó la mutación del gen C282Y.

El hepatocarcinoma se presentó en 6 casos de este estudio. Se encontró una fuerte asociación en 4 casos de consumo pesado de alcohol como antecedente previo. No existió para estos casos asociación con infección de virus de hepatitis B y C. El 66,6% de los casos fueron del género masculino. Los datos más importantes para la aproximación diagnóstica fueron los niveles de alfa feto proteína elevados y el ultrasonido hepático en el 100% de los casos. La mortalidad en este grupo se convirtió en una de las más importantes con el 66,6%.

La causa más frecuente de cirrosis fue la ingesta de alcohol con 24%, seguida de la hepatitis autoinmune (14%), criptogénica (12%), esteatohepatitis no alcohólica NASH (11%), cirrosis biliar primaria (9%), infección por virus de hepatitis B (8%), infección por virus de hepatitis C (7%), hepatocarcinoma (6%), coinfección virus de hepatitis B y C (3%), hemocromatosis (2%), enfermedad de Wilson (2%), cirrosis por enfermedad cardíaca (1%), degeneración cavernomatosa de la porta (1%).

En el subgrupo de cirrosis criptogénica encontramos en 75% en edad mayor a 60 años, 91,6% género femenino, asociación con sobrepeso en el 50% de los casos. No existía reporte de consumo de alcohol en estos pacientes. La principal complicación era la ascitis 91,6%.

En cuanto a la distribución etiológica por género, los pacientes masculinos tuvieron mayor porcentaje en cirrosis de causa alcohólica 91,6%, seguida de infección por virus de hepatitis B en 90,9%, hepatocarcinoma en 66,6% e infección por virus de hepatitis C en 40%.

Para el género femenino fueron la cirrosis criptogénica en 91,6%, seguida de hepatitis autoinmune en 78,5%, cirrosis biliar primaria en 66,6% y por último NASH con 64,2%.

Con respecto a los paraclínicos se observaron las principales alteraciones en la bilirrubina total que se encontró por encima del rango en 100% de los pacientes; 75% de este aumento fue secundario a niveles elevados de la bilirrubina indirecta; la aspartato aminotransferasa en 50% de los pacientes se encontró aumentada 2.3 veces por encima del valor normal; la alanina aminotransferasa fue de 1,6 veces por encima del valor normal en igual proporción de pacientes. La albumina sérica y el número de plaquetas se presentaron en rangos inferiores de normalidad en 75% de todos los casos.

En cuanto al análisis bivariado, se describió la relación entre la variable dependiente (defunción) con otras. Se detectó asociación estadísticamente significativa con Ascitis  $p=0,005$ , Encefalopatía  $p=0,0001$ , Tamaño hepático disminuido  $p=0,005$  y asociación límite con el alcohol  $p=0,07$ .

Las variables que en el análisis bivariado estaban asociadas con un valor de  $p$  inferior a 0,1 se ajustaron con el cálculo de una regresión logística binaria para poder establecer una mejor hipótesis que se debe confirmar con un estudio causal. La variable con mayor peso estadístico dado por el coeficiente de regresión fue la encefalopatía, seguida del tamaño hepático disminuido en la ecografía.

## Discusión

El presente estudio planteó una caracterización de tipo epidemiológico y clínico de cien pacientes con diagnóstico de cirrosis quienes acudieron a la consulta especializada en gastroenterología en la ciudad de Pereira en un lapso de dos y medio años.

Al ser un estudio de tipo descriptivo no se buscó generar hipótesis a cerca del problema planteado, ya que no es posible influir de ninguna manera en las variables o en el tipo de exposición estudiado; tampoco se pueden extraer conclusiones sobre etiología o evaluar causalidad a cerca de la cirrosis. Además en este análisis no hay comparación formal de grupos.

Por otra parte, existe un sesgo de selección, en vista de que la inclusión de estos pacientes al estudio no fue al azar, lo cual generó un tipo de muestra bastante homogénea que se evidencia al realizar la exploración de las variables en el modelo bivariado y multivariado, generando bajas frecuencias en algunos eventos.

Las variables que en el análisis bivariado estaban asociadas con un valor de  $p$  inferior a 0,1 se sometieron a ajustes con el cálculo de una regresión logística binaria para poder establecer una mejor hipótesis que debe confirmarse con un estudio causal. La variable con mayor peso estadístico dado por el coeficiente de regresión fue la encefalopatía, seguida del tamaño hepático disminuido en la ecografía.

La cirrosis es una enfermedad que se caracteriza por una gran heterogeneidad en sus variables epidemiológicas, etiológicas y clínicas. En vista de dicha diversidad se hizo difícil la clasificación adecuada desde el punto de vista exclusivamente etiológico o histopatológico y se debió recurrir a diversos métodos de acercamiento diagnóstico, tanto imagenológicos como de laboratorio, sumados a un contexto integral que incluyó las variables poblacionales, clínicas y ambientales que influyeron en cada uno de los pacientes.

En cuanto al género, el presente estudio encontró que el porcentaje de hombres y mujeres es igual (50% ambos) lo cual se atribuye a que las principales causas de cirrosis estuvieron distribuidas de forma diferente en ambos géneros. La cirrosis de causa autoinmune generó un importante número de casos en la población femenina, en tanto que la causa alcohólica y la infección por virus de la hepatitis B fueron más frecuentes en los pacientes masculinos. Esta situación ha sido igualmente evidenciada en diferentes estudios, tanto regionales como mundiales (3,5,6).

Históricamente el consumo de alcohol se ha relacionado como factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades hepáticas crónicas y la cirrosis ha sido una de las patologías que más se relaciona con este factor (4).

En países latinoamericanos donde se cuenta con estudios al respecto, se observó cirrosis alcohólica entre el 25% y el 28%. En Colombia, Mejía-Botero y colaboradores reportan que 16% de las causas de cirrosis se atribuyen al consumo pesado de alcohol (11). Luego de realizar una revisión exhaustiva de los pacientes y sus historias clínicas, se pudo determinar que solamente en 23% de los casos existía una relación causa efecto clara entre el consumo pesado de alcohol como único factor etiológico y el desarrollo de cirrosis. Estos datos concuerdan con los suministrados por los estudios mencionados, donde la población se acerca más a las estadísticas latinoamericanas y es mucho menor que en los países industrializados.

Se debe tener en cuenta que el consumo de alcohol es un factor que influye de manera determinante en la progresión de la cirrosis asociada a otras causas, en especial a la hepatitis crónica causada por la infección del virus de la hepatitis B y C (14). En el caso de este estudio se encontró que 45,4% de los pacientes con diagnóstico de cirrosis por hepatitis B reportaron consumo pesado de alcohol. Por otro lado, solo 10% de los pacientes con infección por virus de hepatitis C y cirrosis secundaria refirieron consumo importante de alcohol.

En este estudio se encontró una relación de infección de virus de hepatitis B y cirrosis de 11% distribuido así: 8% que se presentó como infección exclusiva de hepatitis B, donde la totalidad de los casos fueron de género masculino. El 3% restante se presentó como dos casos con coinfección de hepatitis C y un caso con coinfección de VIH y hepatitis C. En estos pacientes fue imposible diferenciar cuál de las situaciones se presentó inicialmente y dio paso a la siguiente. Solo un paciente de los tres últimos corresponde al género femenino.

La asociación con Diabetes Mellitus Tipo 2 y progresión a cirrosis no ha sido bien estudiada, al parecer existe una mayor susceptibilidad de presentarse la primera en los pacientes con virus de hepatitis C y edad mayor a 40 años. Además, es claro que la esteatosis hepática es un fenómeno coexistente en ambas condiciones, las cuales conllevan a un aumento en la progresión de la fibrosis hepática (15). En el presente estudio se encontró que 30% de este grupo, corresponde a pacientes con Diabetes Tipo 2 asociados a componentes de síndrome

metabólico (dislipidemia y sobrepeso), que se presentaron como cirrosis secundaria a infección por hepatitis C.

En Colombia según estudios realizados por varios grupos en diferentes ciudades del país, Arias Y cols (16), luego de analizar múltiples casos de infección por virus de la hepatitis C, encontraron una prevalencia de genotipo 1 de 95% y dentro de este subgrupo, el subtipo viral más frecuente fue el 1b en el 71.13%. En el presente estudio se tuvieron en cuenta los datos mencionados y se realizó detección de genotipo en 9 de los 10 casos, encontrando que 100% correspondían a genotipo 1b.

La hepatitis autoinmune es una patología que continúa planteando desafíos para su enfoque diagnóstico, así como para su tratamiento. Lo anterior no es una situación ajena al presente trabajo. La epidemiología mundial refiere que esta entidad se produce en todas las razas y en todas las áreas geográficas, aunque existen pocos datos publicados en la literatura (17,18).

En este estudio se encontraron 14 pacientes que cumplían criterios para hepatitis autoinmune, de quienes 13 eran tipo 1 y solo un paciente cumplía con criterios para hepatitis autoinmune tipo 2. Se encontró un caso de asociación de hepatitis C crónica y hepatitis autoinmune, el cual no se incluyó dentro de la totalidad de la estadística para enfermedad autoinmune, debido a que uno de los criterios de clasificación exige que no haya presencia de enfermedad viral hepática para realizar el diagnóstico de esta entidad.

En este estudio, la biopsia se realizó en 57,1% de los 14 casos de hepatitis autoinmune X, la cual fue reportada con hallazgos de infiltrado de células principalmente linfocitoplasmáticas periportales asociadas a necrosis y a cambios sugestivos de hepatitis de interfase, acompañados de fibrosis en puentes con distorsión en la arquitectura hepática y algunos nódulos de regeneración. Dichos hallazgos son encontrados típicamente en la evolución fisiopatológica de esta entidad clínica.

Con respecto a NASH y su relación con cirrosis, existen diferentes datos epidemiológicos al respecto y se cree que esta patología es mucho más frecuente en países industrializados como Estados Unidos donde existe mayor prevalencia de obesidad (19). Hasta ahora en Colombia no se cuenta con datos exactos que indiquen en qué porcentaje está relacionado el NASH con la cirrosis en su población, por lo que se han acogido cifras de otros países.

La diabetes mellitus tipo 2, estuvo presente en 100% de los casos y el perfil lipídico estuvo alterado en 85,7%. Según el índice de masa corporal en este grupo de pacientes, 28,5% tenía sobre peso y 57,1% presentaba algún grado de obesidad.

Se documentó también de manera importante el consumo de alcohol, en este grupo; pese a que no cumplían con la definición de consumo pesado de licor, sí recurrían a esta práctica de manera habitual 64%, factor ampliamente asociado con la esteatosis y lesión hepática, fibrosis y progresión a cirrosis por esta causa (20).

Con respecto al alcohol como factor de riesgo, el trabajo se ha basado en los criterios de la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades del Hígado 2010 en conjunto con el Colegio Americano de Gastroenterología y la información publicada en 2012 por la Asociación Europea para el estudio del Hígado, debido a que no se cuenta con estudios o guías locales que permitan orientar mejor los aspectos relacionados con el consumo pesado de alcohol en la población estudiada y de su asociación con cirrosis.

Colombia no es un país ajeno a la situación de consumo mundial de alcohol ya que cada vez la relación de mayor frecuencia de consumo según el género se pierde y el consumo inicia a edades menores (21,22). Al inicio de este estudio se planteó, que la etiología alcohólica no ocuparía el primer puesto como causa más frecuente, en vista del aumento de otras etiologías relacionadas, Luego de un análisis de causa, se observó que es el grupo con mayor aporte de casos, 24 en total, lo cual también se ha encontrado en los estudios realizados en el país por los diferentes grupos de trasplantes (5,7,8).

El desarrollo de cirrosis no se comporta de manera homogénea en toda la población que presenta consumo de alcohol: existen algunos datos que demuestran que de los pacientes con consumo pesado de alcohol, solo de 6 a 41% desarrollan cirrosis (23,24). En vista de lo anterior se cree que existe un grupo de entidades que se presentan de manera sumatoria junto con el consumo de alcohol para precipitar el desarrollo de este tipo de patología. Dentro de las más estudiadas se encuentran el síndrome metabólico y la coexistencia de hepatitis viral B o C; a continuación se describen algunos de los factores relacionados con estas dos entidades. En cuanto al índice de Masa Corporal se tiene que 41,6% se encontraba dentro del rango de peso ideal, 37,5% sobrepeso y 20,8% obesidad. Hubo presencia importante de Diabetes mellitus tipo 2 y Dislipidemia, ambas en 54%. Ninguno de los pacientes que conformó este grupo presentó infección por virus de la hepatitis.

En pacientes con cirrosis alcohólica se demostró que el riesgo de complicaciones en esta población es alto, iniciando con ascitis, hemorragia digestiva alta por várices esofágicas y encefalopatía, las cuales se presentaron en 25% de los pacientes un año después del diagnóstico y 50% luego de cinco años (25). Para el presente estudio, en 100% se presentó con alguna complicación originada por cirrosis, hipertensión portal o ambas. La mayor presentación estuvo a cargo de la ascitis con 87,5%, seguido por sangrado digestivo alto con 75% y encefalopatía en 37,5%.

La cirrosis criptogénica es una entidad clínica de difícil abordaje clínico y diagnóstico. Sus asociaciones y sus factores de riesgo aún son motivo de estudio en vista de su evolución bizarra y poco predecible. Actualmente, y dependiendo del estudio, se reporta como causa de cirrosis en 3% a 30% (26,27). Siempre se ha preferido la realización de la biopsia para acceder al diagnóstico en este grupo. Pero durante las últimas décadas, se ha tenido en cuenta para su clasificación la presencia de hallazgos en el laboratorio, complicaciones clínicas sugestivas de cirrosis y las imágenes diagnósticas como criterios de aproximación clínica (28). El presente estudio demostró la presencia de etiología criptogénica en 12% de todos los casos, en los que se tomaron como criterios de clasificación en algunos pacientes la biopsia y en otros el conjunto de hallazgos clínicos, de laboratorio e imagenológicos. Se resalta la presencia en 75% de pacientes mayores de 60 años, 91,6% de género femenino, donde 50% estaba dentro del rango de sobrepeso y 25% asociado con dislipidemia, a pesar de que algunos estudios tienen cifras mayores a la presencia de diabetes hasta de 50% al igual que la obesidad en el 41%, en el grupo de pacientes con cirrosis criptogénica, las cuales presentaban una mayor asociación con progresión a hepatocarcinoma y pobre pronóstico (29).

Se realizó ecografía hepática a los pacientes que hasta el momento del estudio no contaban con este paraclínico o existían dudas acerca de su informe. Desde hace ya varias décadas se ha conocido que algunos de los hallazgos, no solo hepáticos sino también del sistema portal documentan gran información acerca del desarrollo de fibrosis o presencia de cirrosis (30). Dentro de los principales hallazgos con

respecto al parénquima hepático que se tuvieron en cuenta fueron la superficie hepática irregular o nodular, las características de los bordes y la estructura hepática heterogénea, además del tamaño de lóbulo caudado. Por otro lado los datos aportados por el Doppler portal son dilatación de la vena porta, dirección del flujo sanguíneo en la vena porta (hepatopeto o hepatofugo), velocidad pico sistólico e índice de resistencia de la arteria hepática y presencia de comunicaciones portosistémicas.

Se observó el aumento de la ecogenicidad hepática que dio un aspecto heterogéneo al parénquima. Acerca de la consistencia nodular se encontró que la descripción de tipo micronodular se presentó en 85%, seguido de normalidad en el parénquima de 13%, y macronodular en 2% lo cual se correlaciona con dos casos en los cuales la etiología era la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) (31).

Pasando a otras características, como el tamaño hepático, se reportó disminuido en 64% de los casos, seguido de normal en 26%. La irregularidad de los bordes hepáticos se determinó en 82% de los casos lo cual es otro marcador importante como hallazgo de fibrosis hepática. El tamaño esplénico se valoró según la longitud mayor a 12 cm que definía la presencia de esplenomegalia y se presentó en 71% de los pacientes.

En todas las ecografías se tuvo en cuenta el aumento de tamaño del lóbulo caudado como parámetro de hipertensión portal; se encontró en 63% de los casos (32).

El diámetro de la vena porta en posición de pie es de 13 mm, con un incremento de más de 20% en inspiración profunda y durante el decúbito supino en el que desciende hasta 7 a 10 mm. Se valoró en 92 de los 100 casos estudiados, donde se encontró un promedio 13,9 mm, con un rango de valores desde 6,9 mm hasta 23 mm. A pesar de que son bien conocidas las limitaciones de esta prueba y que los resultados podrían ser operador dependiente, continuamente se han reportado nuevos lineamientos con el fin de unificar los criterios para mejorar el rendimiento de la prueba (33).

El índice de resistencia de la arteria hepática así como el incremento en la velocidad del pico sistólico son cambios tempranos que predicen el desarrollo de hipertensión portal. Para el presente estudio se tomó como valor de normalidad: 65 cm/seg y el índice máximo de resistencia de 0,65; en cuanto a este último parámetro se encontró que solo se realizó a 37 pacientes. En esta población 92% se encontraba por encima del rango normal. La velocidad de pico sistólico se realizó en 36 pacientes de quienes 33% estaba por encima del rango de normalidad, y el valor promedio en este grupo fue de 115,24 cm/seg.

Para finalizar, según lo descrito, las escalas de MELD y Child Turcotte Pugh, en este grupo de pacientes se observaron elevadas en sus parámetros y relacionadas con estadios avanzados, determinado el pronóstico y la severidad de cada uno de los casos (34-35).

Luego de analizar los datos de los pacientes incluidos en este estudio se podría decir que la cirrosis es una condición clínica asociada a diferentes factores epidemiológicos, etiológicos y clínicos, que afectan de forma variable a los individuos que la padecen.

Realizando el análisis multivariado se identificó que las variables como encefalopatía, tamaño hepático disminuido por ecografía, nivel de INR y descenso en la hemoglobina fueron los factores más relacionados con mortalidad en los pacientes de este estudio. La encefalopatía se comportó como factor predictivo independiente de supervivencia.

Las causas más frecuentes de cirrosis fueron el alcohol y la hepatitis autoinmune, con predominio del género masculino en la primera y del femenino en la segunda.

Las principales complicaciones clínicas observadas en este grupo de pacientes con cirrosis fueron: la ascitis, el sangrado de vías digestivas secundario a varices esofágicas y la encefalopatía.

Los hallazgos ecográficos de más valor para el diagnóstico de la cirrosis fueron el tamaño hepático disminuido y el aspecto micronodular del parénquima; con respecto al doppler portal, fue la presencia de flujo hepatofugo y el diámetro portal aumentado. Dichos hallazgos se relacionaron de forma directa con las complicaciones más frecuentes.

Los pacientes de presente estudio presentaban en su mayoría estadios avanzados de la enfermedad, en relación con la escala Child-Turcotte-Pugh y MELD y con la alta mortalidad observada en este grupo.

La cirrosis se debe abordar teniendo en cuenta cada región geográfica y cada contexto social, ya que influyen de manera determinante en la génesis de esta patología, así como en su evolución y desenlace. Lo anterior nos invita a explorar aun más la relación entre los factores de riesgo y la presentación clínica de la enfermedad, ya que en la actualidad, continuamos encontrando diagnósticos tardíos, incluso en estadios irreversibles, enmarcados en complicaciones cada vez más severas.

El mayor conocimiento de esta patología puede ayudar a establecer medidas preventivas y políticas nacionales que contribuyan a disminuir la prevalencia de esta enfermedad y minimizar sus consecuencias impactando así, sobre factores relacionados con el diagnóstico temprano, la prevención de las complicaciones y los costos económicos y sociales derivados de esta realidad.

Deben ampliarse los programas para la detección precoz de las hepatopatías y diseñar planes de acción dirigidos a al abordaje de los factores de riesgo más comunes de la población, haciendo especial énfasis en el consumo temprano o pesado de alcohol.

Se recomienda la ecografía hepática y el doppler portal como método seguro, económico y de fácil acceso, como parte del abordaje inicial de pacientes con sospecha de enfermedad hepática.

Por último, se deben proponer más estudios al respecto que incluyan a la población de nuestra región y que conduzcan a un mejor entendimiento del comportamiento habitual de esta patología.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

### Referencias

1. Friedman S, Schiano T, Goldman L, Ausiello D. Cecil Textbook of Medicine 22 edition. Saunders 2004: 936-44.
2. Detlef Schuppan y Nezam H. Afdhal. Liver cirrhosis, Division of Gastroenterology and Hepatology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA. Lancet 2008; 371(9615): 838-851.
3. Joel J Heidelberg and Michael Bruderly. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. diagnosis and evaluation. Am Fam Physician. 2006; 74(5):756-762.

4. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systemic review of 118 studies. J Hepatol 2006; 44: 217-31.
5. Bustíos C, Dávalos M, Román, R, Zumaeta E. Características epidemiológicas y clínicas de la cirrosis hepática en la unidad de hígado del HNERM, Rev Gastroenterol Perú 2004; 27: 238-245
6. Faustino Tomás Alonso, María Luisa Garmendia, Magdalena de Aguirre, Javier Searle. Análisis de la tendencia de la mortalidad por cirrosis hepática en Chile entre los años 1990 a 2007. Rev Med Chile 2010; 138: 1253-1258.
7. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, et al. The Dionysos study group. drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. Gut 1997; 41: 845-50.
8. Machell Town, MS, Timothy S. Naimi, et al. Health care access among u.s. adults who drink alcohol excessively: missed opportunities for prevention. Morb Mortal Wkly Rep 2004; 53: 866-70.
9. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systemic review of 118 studies. J Hepatol 2006; 44: 217-31
10. Joel J. Heidelberg, and Maryann Sherbondy, Cirrhosis and Chronic Liver Failure: Part II. Complications and Treatment. Am Fam Physician. 2006; 74 (5): 767-776.
11. Mejía G, Varón A, Santos LF, Botero RC y cols. Causas más frecuentes de patología hepática terminal en programa de trasplante hepático en la Fundación Cardioinfantil de Bogotá. Centro de Referencia en Patologías de Alta Complejidad. 2005; 108-124
12. Gildea TR, Cook WC, Nelson DR, et al. Predictors of long-term mortality in patients with cirrhosis of the liver admitted to a medical ICU. Chest 2004; 126:1598-1603.
13. Garzón MA, Granados C, Martínez JD, Rey MH, Marulanda JC, Molano JC. Ascitis cirrótica y sus complicaciones en un hospital de referencia regional. Rev Col Gastroenterol 2004; 19: 86-93.
14. Poynard T, Mathurin P, Lai CL, Guyader D, et al. Panfibrosis Group, A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases, Hepatol. 2003; 38(3): 257-262
15. Monto A, Alonzo J Watson J et al. Steatosis in chronic hepatitis C relative contribution of obesity, diabetes mellitus and alcohol. Hepatology 2002, 36(3): 729-36.
16. Arias Y, Echeverry S, Castro M, Rios M, Martinez O. Frecuencia de Genotipos y Subtipos de virus de la Hepatitis C en pacientes colombianos con Infección Crónica. Rev Medica Sanitas 13(3): 10-19.
17. Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. Scand J Gastroenterol.1998; 33:99-103.

18. Toda G, Zeniya M, Watanabe F, Imawari M, Kiyosawa K, Nishioka M, et al. Present status of autoimmune hepatitis in Japan—correlating the characteristics with international criteria in an area with a high rate of HCV infection. Japanese National Study Group of Autoimmune Hepatitis. *JHepatol* 1997; 26:1207–1212.
19. Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease an nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011; 140:124.
20. Loomba R, Bettencourt R, Barret-Connor E. Synergistic association between alcohol intake and body mass index with serum alanine and aspartate aminotransferase levels in older adults: the Rancho Bernardo Study *Aliment Pharmacol ther* 2009; 30:1137
21. Estadísticas DANE Departamento Administrativo Nacional de Estadística. *Estadísticas vitales 2009-2011*.
22. Garzón MA, Granados C, Martínez JD, Rey MH, Marulanda JC, Molano JC. Ascitis cirrótica y sus complicaciones en un hospital de referencia regional. *Rev Col Gastroenterol* 2004; 19: 86-93.
23. Mandayam S, Jamal MM, Morgan TR. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Seminars Liver Dis* 2004; 24:217-32
24. Day CP. Who gets alcoholic liver disease: nature or nurture? *J R Coll Physicians Lond* 2000; 34:557-62
25. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, et al. clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010; 51:1675.
26. Greeve M, Ferrell L, Kim M, Combs C, Roberts J, Ascher N, et al. Cirrhosis of undefined pathogenesis: absence of evidence for unknown or autoimmune processes. *Hepatology* 1993; 17:593-598.
27. Byron D, Minuk GY. Clinical hepatology: profile of an urban, hospital-based practice. *Hepatology* 1996; 24:813-815.
28. Caldwell SH, Oelsner DH, lezzoni jC, Hespeneide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 2000; 32:689-692.
29. Marerro JA, Fontana RJ, SU GL, Conjeevarum HA, Emick DM, Lok AS. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the US. *Hepatology* 2002; 36: 1349-1354.
30. Aubé C, Oberti F, Korali N, Namout MA, Loisel D, et al. Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *J Hepatol* 1999; 30: 472-478.
31. Macías MA, Redón P, Navas C, Tejada M, Infantes JM, Martín Herrera I, et al. Utilidad de la ecografía en el diagnóstico de la cirrosis hepática en pacientes con hepatopatía crónica. *Rev EspEnferm Dig* 2003; 95: 245-47
32. Hess CF, Schmiedl U, Koebel G, Knecht R, Kurtz B. Diagnosis of the liver cirrhosis with US: receiver-operating characteristic analysis of multidimensional caudate lobe indexes. *Radiology* 1989; 171: 349-351.
33. Berzigotti A, Piscaglia F; Ultrasound in portal hypertension--part 2--and EFSUMB recommendations for the performance and reporting of ultrasound examinations in portal hypertension. *Ultraschall Med*. 2012; 33(1):8-32
34. Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N, Piscaglia F, Siringo D, et al. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. *J Hepatol*. 1997; 27: 979-985.
35. Ohno-Machado L. A comparison of Cox proportional hazards and artificial neural network models for medical prognosis. *Comput Biol Med* 1997; 27:55–65.