

Factores asociados a la muerte en pacientes con cirrosis hepática

Factors associated with death in patients with liver cirrhosis

Autores:

José Hilario Mero Santana ¹ <https://orcid.org/0000-0002-0886-612X>

José de Jesús Rego Hernández ¹ <https://orcid.org/0000-0001-8232-5236>

Adrian Saborit Rodríguez ^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-2171-1621>

Wilfredo Alfonso Fernández Núñez ¹ <https://orcid.org/0000-0001-7103-0678>

Rafael Ernesto Blanco Portelles ¹ <https://orcid.org/0000-0001-7347-7174>

¹ Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas Dr. Salvador Allende. La Habana. Cuba.

* **Autor de correspondencia:** adriansaborit121098@gmail.com

Conflicto de intereses: los autores declaran no presentar ningún conflicto de intereses.

RESUMEN

Introducción: la cirrosis hepática es un problema de salud en Cuba y en el mundo. Existen múltiples factores asociados a la mortalidad al ingreso o durante la hospitalización.

Objetivos: determinar los factores asociados a la muerte en pacientes con cirrosis hepática.

Método: se realizó un estudio observacional, analítico de casos y controles en los pacientes con cirrosis hepática que ingresaron en el Hospital Universitario Dr. Salvador Allende durante el periodo 2015–2019. Los casos (77 pacientes) fueron los fallecidos con el diagnóstico de cirrosis hepática y los controles (77 pacientes), los pacientes vivos egresados con este diagnóstico. Se pareó un control por cada caso. La variable principal fue la muerte por esta entidad y se consideraron además variables demográficas y clínicas. Los datos se tabularon y analizaron mediante el programa estadístico SPSS 20.0. El análisis estadístico incluyó distribución de frecuencias absolutas y relativas de las variables y determinación de riesgo (OR) con un intervalo de confianza del 95 %.

Resultados: hubo predominio de hombres, 68,8% para los casos y 72,7% para los controles. Las variables asociadas a la muerte fueron: la clasificación de Child Pugh descompensada (OR: 2,7; IC 95%: 1,1-6,8; p=0,037) y síndrome hepatorenal (OR: 3,4; IC 95%: 1,4 – 8,5; p=0,008).

Conclusiones: la clasificación de Child Pugh descompensada y el síndrome hepatorenal se comportaron como factores de riesgo para la muerte en pacientes con cirrosis hepática.

Palabras clave: Alcoholismo; Child Pugh; Cirrosis Hepática; Factores de Riesgo; Síndrome Hepatorrenal.

ABSTRACT

Introduction: liver cirrhosis is a health problem in Cuba and in the world. There are multiple factors associated with mortality on admission or during hospitalization. **Objectives:** to determine the factors associated with death in patients with liver cirrhosis. **Method:** an observational, analytic study of cases and controls was carried out. The cases were the deceased with the diagnosis of liver cirrhosis and the controls, the living patients discharged with this diagnosis. One control was matched for each case. The main variable was death from this entity and selected demographic and clinical variables were also considered. The data were tabulated and analyzed using the SPSS 20.0 statistical program. The statistical analysis included: distribution of absolute and relative frequencies of the variables and determination of risk (OR) with their respective 95% confidence interval. **Results** There was a predominance of men 68,8% for cases and 72,7% in controls. The variables associated with death were: the decompensated Child Pugh classification (OR: 2.7 95% CI: 1,1 – 6,8; p = 0,037) and hepatorenal syndrome (OR: 3,4; 95% CI: 1,4 – 8,5; p = 0.008) **Conclusions:** the decompensated Child Pugh classification and hepatorenal syndrome behaved as risk factors for death in patients with liver cirrhosis. No variable behaved as a protective factor. **Conclusions:** the variables that behaved as a risk factors for death were: Child Pugh classification and the hepatorenal syndrome.

Keywords: alcoholism; child pugh; hepatorenal syndrome; liver cirrhosis; risk factors.

INTRODUCCIÓN

La cirrosis hepática es una enfermedad del hígado, crónica, progresiva, difusa, irreversible y de causa variada, que se caracteriza por la presencia de fibrosis en el parénquima hepático y nódulos de regeneración, que llevan a una alteración de la arquitectura vascular. Es el estadio final de un proceso de daño crónico, presenta gran variedad de manifestaciones clínicas y complicaciones que pueden resultar en estados que necesitan tratamiento de por vida¹.

Esta afección ha aumentado su incidencia en los últimos años hasta transformarse en un problema de salud que afecta la estructura social y sanitaria a nivel mundial por su alta letalidad y por la cantidad de ingresos hospitalarios y cuidados médicos que genera. La base fisiopatológica puede ser multicausal y los factores predisponentes y causantes pueden concomitar y potenciarse en contra del pronóstico del paciente¹.

Se estima que es causante de 800 mil muertes cada año a nivel mundial². Se reporta un incremento constante de la mortalidad en los últimos años y se encuentra entre las diez principales causas de muerte en Occidente³. Es la decimotercera causa de muerte a nivel mundial, la decimoctava causa de muerte

en Estados Unidos de América y la cuarta en México con una mortalidad que se ha incrementado en un 45, % desde 1990 al 2013^{4,5}.

La cirrosis hepática fue la novena causa de muerte en Cuba en los años 2014 y 2015 con una tasa de mortalidad de 13,4 por cada 100 mil habitantes, y 1506 defunciones en el 2015 y se mantuvo entre las principales causas de muertes en los años 2017 y 2018 ^{6,7}. La tasa de mortalidad es 3,7 veces mayor en hombres que en mujeres¹.

De lo anteriormente expuesto, se puede asumir que la muerte a causa de la cirrosis hepática es un problema de salud a nivel mundial, realidad de la que Cuba no es ajena, a lo que se añade que existe escasa evidencia epidemiológica sobre los factores que influyen en la elevada letalidad de esta entidad, lo cual constituye la principal motivación para la realización del presente estudio.

La presente investigación se desarrolló con el objetivo de determinar los factores asociados a la muerte en los pacientes con cirrosis hepática que ingresaron en el Hospital Universitario Dr. Salvador Allende durante el periodo 2015–2019.

MÉTODOS

Tipo de estudio: se realizó un estudio observacional, analítico de casos y controles en pacientes con cirrosis hepática en el hospital Dr. Salvador Allende en el período de enero de 2015 a diciembre de 2019.

Universo y Muestra: el universo del estudio la constituyeron en su totalidad los 154 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática, mayores de 18 años de edad, registrados por el departamento de estadística en el período de la investigación y que contaran con historia clínica completa; trabajándose con la totalidad. De ellos 77 pacientes fallecidos que constituyeron los casos y los 77 pacientes restantes constituyeron los controles.

Variables y recolección de los datos: las variables estudiadas fueron edad, sexo, causa de la cirrosis (alcohólica, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis D, cardíaca, biliar, metabólica, criptogénica, esteatohepatitis, otras); causa directa del fallecimiento (sangramiento digestivo alto, infecciones, encefalopatía hepática, síndrome hepatorenal, síndrome hepatopulmonar, insuficiencia hepática, tromboembolismo pulmonar, otras). Además se incluyó la variable factores de riesgo (consumo de alcohol, insuficiencia cardíaca congestiva, bajo peso, anemia, infecciones, sangramiento digestivo alto, síndrome hepatorenal, síndrome hepatopulmonar, insuficiencia hepática, hepatocarcinoma, paracentesis masiva, paracentesis repetida) y clasificación de Child Pugh ^{10,11} (compensado o descompensado). Los datos fueron obtenidos de las historias clínica de los pacientes partícipes del estudio que se hallaban en el Departamento de Archivos y Registros Médicos del hospital.

Análisis Estadístico: los datos se tabularon y analizaron mediante el programa estadístico SPSS 20.0 para Windows. El análisis estadístico incluyó medidas de frecuencias absolutas y relativas porcentuales, así como de asociación. Se realizó

análisis univariado y multivariado (Odds Ratio) con un nivel de confianza del 95 %, para una significación estadística de $p=0,05$.

Normas éticas: el presente estudio contó con la aprobación del Comité de Ética de Investigación y del Consejo Científico del Hospital “Dr. Salvador Allende”. En esta investigación se respetaron los principios promulgados en la declaración de Helsinki, que recoge los principios éticos para las investigaciones en seres humanos.

RESULTADOS

La edad media para los casos fue de 62,4 años (DE: $\pm 12,3$) y para los controles 60,1 (DE: $\pm 13,0$). La variable sexo, en el caso del sexo masculino se comportó con la mayor frecuencia en ambos grupos de estudio 68,8 % para los casos y 72,7 % para los controles.

La causa más frecuente fue el consumo de alcohol (46,8 % para casos y 62,3 % para los controles), seguido de la hepatitis C (19,5 % en los casos y 9,1 % en los controles) y la hepatitis B (11,7 % para los casos y 7,8 % para los controles). (Tabla 1)

Tabla 1. Distribución de los pacientes según causa de la cirrosis. Hospital Dr. Salvador Allende. 2015– 2019

Causa de la cirrosis	Casos (n = 77)		Controles (n = 77)	
	No.	%	No.	%
Alcohólica	36	46,8	48	62,3
Hepatitis C	15	19,5	7	9,1
Hepatitis B	9	11,7	6	7,8
Criptogénica	5	6,5	5	6,5
Esteatohepatitis	4	5,2	5	6,5
Otras	4	5,2	4	5,2
Cardíaca	2	2,5	1	1,3
Hepatitis D	1	1,3	0	0
Biliar	1	1,3	1	1,3
Total	77	100	77	100

Fuente: Historias clínicas

Como principal causa directa de los fallecimientos por cirrosis hepática tuvimos la encefalopatía hepática con un total de 21 casos (27,3 %). (Tabla 2)

Tabla 2. Distribución de los pacientes según causa directa del fallecimiento

Causa directa del fallecimiento	Casos (n = 77)	
	No.	%
Encefalopatía hepática	21	27,3
Insuficiencia hepática	14	18,2
Infecciones	13	16,9
Otras	12	15,6
Sangramiento digestivo alto	10	12,9
Tromboembolismo pulmonar	4	5,2
Síndrome hepatopulmonar	3	3,9
Total	77	100

Como principal factor de riesgo presente en los pacientes de este estudio se tuvo la anemia con un total de 47 que la presentaron para un 61,1 %.(Tabla 3)

Tabla 3. Distribución de los pacientes según factores de riesgo

Factores de riesgo	Casos (n = 77)		Controles (n = 77)	
	No.	%	No.	%
Consumo de alcohol	27	35,1	36	46,8
Insuficiencia cardíaca congestiva	17	22,1	15	19,5
Bajo peso	6	7,8	9	11,7
Anemia	47	61,1	31	40,3
Infecciones	37	48,1	26	33,8
Sangramiento digestivo alto	29	37,7	12	15,6
Síndrome hepatorrenal	38	49,4	19	24,7
Síndrome hepatopulmonar	15	19,5	11	14,3
Insuficiencia hepática	44	57,1	41	53,2
Hepatocarcinoma	10	12,9	3	3,9
Paracentesis masiva	5	6,5	12	15,6
Paracentesis repetida	7	9,1	10	13

Se constató que la mayor frecuencia de descompensado según la clasificación de Child Pugh la obtuvieron los casos con un total de 58 casos que representaron el 75,3 %, presentando una relación estadísticamente positiva con el grupo casos (OR: 3,7; IC: 1,8-7,3; P=0,000); de igual manera la encefalopatía hepática (OR: 11,4; IC: 4,1–31,3; P=0,000), el tiempo de protrombina (OR: 2,8; IC: 1,4–5,4; P=0,002), la bilirrubina total (OR: 3,6 IC: 1,8 – 7,1; P=0,000) y el conteo de albúmina (OR: 2,6; IC: 1,1 – 5,7; P=0,022). (Tabla 4)

Tabla 4. Distribución de los pacientes según clasificación de Child Pugh

Clasificación de Child Pugh	Casos (n = 77)		P=0,000 OR:3,7 (IC 95%: 1,8 – 7,3)
	No.	%	
Descompensado	58	75,3	
Compensado	19	24,7	
Ascitis	Casos (n = 77)		P=0,247 OR: 1,5 (IC 95%: 0,8 – 2,8)
	No.	%	
Si	51	66,2	
No	26	33,8	
Encefalopatía hepática	Casos (n = 77)		P=0,000 OR: 11,4 (IC 95%: 4,1 – 31,3)
	No.	%	
Presente	34	44,2	
Ausente	43	55,8	
Tiempo de protrombina	Casos (n = 77)		P=0,002 OR: 2,8 (IC 95%: 1,4 – 5,4)
	No.	%	
Prolongado	43	55,8	
No prolongado	34	44,2	
Bilirrubina total	Casos (n = 77)		P=0,000 OR: 3,6 (IC 95%: 1,8 – 7,1)
	No.	%	
Aumentada	57	74,1	
Normal	20	25,9	
Albúmina	Casos (n = 77)		P=0,022 OR: 2,6 (IC 95%: 1,1 – 5,7)
	No.	%	
Disminuida	66	85,7	
Normal	11	14,3	

Las variables que presentaron asociación estadísticamente significativa con los factores asociados a la muerte en los pacientes con cirrosis hepática, fueron la clasificación descompensado de Child Pugh (OR: 2,7; IC: 1,1 – 6,8; P=0,037) y el síndrome hepatorenal (OR: 3,4; IC: 1,4 – 8,5, P=0,008). (Tabla 5)

Tabla 5. Análisis mediante regresión logística de variables que presentaron asociación estadísticamente significativa con los factores asociados a la muerte en los pacientes con cirrosis hepática

Variable	Análisis bivariado			Análisis multivariado		
	OR	IC (95%)	P	OR	IC (95%)	P
Clasificación de Child Pugh(descompensado)	3,7	1,8 – 7,3	0,000	2,7	1,1 – 6,8	0,037
Anemia	2,3	1,2 – 4,4	0,010	1,7	0,7 – 4,2	0,257
Sangramiento digestivo alto	3,3	1,5 – 7,1	0,003	2,4	0,8 – 6,9	0,115
Síndrome hepatorenal	3,0	1,5 – 5,9	0,002	3,4	1,4 – 8,5	0,008

DISCUSIÓN

La cirrosis hepática es un problema de salud de constante ascenso en la mayor parte del mundo y el comportamiento de la mortalidad asociada a ella es el resultado de la compleja interacción de múltiples factores de riesgo¹.

La edad en este estudio no se comportó como un factor de riesgo de muerte. Según lo consultado en la literatura médica, no hay un claro predominio de grupos etarios, si bien es la sexta causa de muerte en personas de 25 a 44 años y la quinta entre las de 45 a 64 años. No se encontró diferencias significativas referentes a la edad en ambos grupos en los que predominaron los pacientes menores de 65 años⁸.

Según la sociedad de Gastroenterología de México, la cirrosis hepática constituye la cuarta causa de mortalidad en hombres y la séptima en mujeres⁸. En esta investigación existió, en ambos grupos, un predominio del sexo masculino motivo por el cual, esta variable no se comportó como factor de riesgo para fallecer por cirrosis hepática.

Esto coincide con lo descrito en la literatura consultada acerca del predominio del sexo masculino sobre el sexo femenino y esto puede ser atribuible al hecho de que el consumo del alcohol es más frecuente en el hombre que en la mujer y que esta fue la principal etiología de la cirrosis en los pacientes estudiados.

Tanto en los casos como en los controles la causa más frecuente de la cirrosis hepática fue la alcohólica, seguida de la hepatitis C y B, lo que se corresponde con la literatura que pone a la hepatitis alcohólica como la causa más frecuente, seguida por la causa viral^{8,9,10}.

Aunque guías actuales indican que la desnutrición es frecuente y ocurre en aproximadamente del 20 al 60% de los pacientes con cirrosis^{11, 12}, la mayoría de los pacientes en ambos grupos del estudio no tenían bajo peso por lo que esta variable no se comportó como factor de riesgo de fallecer en los pacientes con cirrosis hepática.

La clasificación de Child Pugh es un sistema de estadificación que inicialmente fue usado para pronosticar la mortalidad asociada a la cirugía, pero ahora se usa para

evaluar el pronóstico de la enfermedad hepática, principalmente la cirrosis. Utiliza cinco criterios: bilirrubina, albúmina sérica, tiempo de protrombina, ascitis y encefalopatía hepática^{10,11}.

Según lo expuesto en la Conferencia del Consenso de Baveno IV¹³ la clasificación según el riesgo de mortalidad es de compensada y no compensada. En este estudio predominaron de forma evidente en los casos la clasificación de descompensada de la clasificación de Child Pugh a diferencia de los controles que predominaron los compensados. Esto dio como resultado que los casos tuvieron un incremento de 2,7 veces la probabilidad de fallecimiento en relación a los controles, después de realizar el ajuste de factores de confusión mediante la regresión logística. Esto coincide con la literatura consultada en la que la cirrosis descompensada está asociada a un riesgo de muerte 9,7 veces más alto que la población general^{11, 8} además de que es congruente con la evidencia presentada por la asociación americana de estudios de enfermedades hepáticas (AASLD) de que la supervivencia media es de 1,8 años¹².

Al analizarse de manera independiente las variables de la escala de Child Pugh, el único parámetro que no estuvo relacionado posteriormente con el aumento de la mortalidad fue la ascitis, ya que estaba presente en la mayoría de los pacientes de ambos grupos. Esto se entiende fácilmente ya que es la complicación más común y lo que define generalmente la descompensación y que evoluciona más lentamente que los otros parámetros¹⁴.

Por otra parte, el mayor riesgo lo aportó la presencia de encefalopatía hepática, que incrementó en 11,4 veces la probabilidad de fallecer y que coincide con el hecho de que fue la principal causa directa del fallecimiento. Está descrito en la literatura que su aparición en conjunto a los demás parámetros indicadores de fallo hepático agudo eleva la mortalidad por encima del 60-70 %, esto a pesar de los avances en el conocimiento de la enfermedad y la posibilidad del trasplante ya que, sin este último, la supervivencia es muy baja (20 – 25 %)¹⁵.

En el estudio, el tiempo de protrombina prolongado predominó en los casos sobre los controles, por lo se comportó como un factor de riesgo asociado a la muerte que se valoró en conjunto con los demás parámetros de escala de Child Pugh. Esto coincide con la evidencia de que, la disminución de la actividad de protrombina por debajo del 50 % (INR mayor de 1,5) es un marcador de gravedad y establece el diagnóstico de una insuficiencia hepática grave¹³.

Aunque la anemia incrementó en 2,3 veces la probabilidad de fallecer por cirrosis hepática en el análisis bivariado, cuando se realizó ajuste de factores de confusión mediante regresión logística, no se comprobó una asociación estadística con el aumento de la mortalidad. En opinión de los autores esto puede guardar relación con el hecho de que la mayoría de los pacientes tenían estado nutricional adecuado (no mostraron bajo peso).

La infección es un factor importante en la morbimortalidad de los pacientes con cirrosis tanto avanzada como la no complicada. Es importante establecer su manejo ya que si bien la profilaxis con antibióticos ha demostrado ser beneficiosa cuando está indicada, su uso indiscriminado favorece la aparición de resistencia bacteriana^{16, 8}.

La mayoría de los pacientes, no presentaron infecciones por lo que la presencia de infecciones no se asoció al riesgo de fallecimiento, aun cuando las infecciones ocuparon el tercer lugar como causa directa del fallecimiento. La asociación americana de hepatología la posiciona como un factor asociado a mal pronóstico⁸. Cuando aparecen complicaciones infecciosas, la mortalidad oscila entre el 25-70 %¹⁰. Los autores consideran que las diferencias encontradas pueden guardar relación con el hecho de que la mayoría de las infecciones presentadas por los pacientes fue la bronconeumonía que fue tratada desde el inicio de manera enérgica y que una pequeña cantidad de los casos presentó peritonitis bacteriana espontánea que generalmente se asocia a mayor mortalidad.

El sangramiento digestivo alto es una de las complicaciones de la hipertensión portal que se busca prevenir mediante el uso de betabloqueadores que sea socia a un incremento de la mortalidad¹⁵. En este estudio, esta variable se comportó inicialmente como un factor de riesgo incrementando en 3,3 veces la probabilidad de fallecer; esto a pesar de que la mayoría de los pacientes en ambos grupos no presentó sangramiento digestivo. Esto coincide con la literatura que describe una mortalidad de alrededor del 15 % a las 6 semanas¹⁰.

Al contrastar posteriormente esta variable mediante el análisis multivariado (regresión logística), se comportó como factor de confusión y dejó de ser un riesgo del fallecimiento. Esto es comprensible en primer lugar porque la mayoría de los pacientes no presentó esta complicación y en segundo lugar porque en la literatura se describe que la mortalidad depende de varios factores como el carácter masivo del sangrado, comorbilidad renal o cardiorrespiratoria, hepatocarcinoma entre otros¹⁰. Para observar el contraste, esta descrito que la mortalidad del sangrado a los 5 años es del 20% sin factores de riesgo frente al 80 % cuando están presente⁸. En la tabla 5 se mostraron los resultados del análisis univariado y multivariado mediante regresión logística de las variables que presentaron asociación estadísticamente significativa con los factores asociados a la muerte en los pacientes con cirrosis hepática, lo cual permitió hacer un control de los factores de confusión y se puede apreciar que la clasificación de Child Pugh y el síndrome hepatorenal se comportaron como factores de riesgo para la muerte por cirrosis hepática.

El síndrome hepatorenal es una complicación frecuente que requiere un manejo integral, ya que muchos de los factores de riesgos conocidos pueden comportarse como causantes y/o como agravantes de la disfunción renal¹², lo que hace complejo el manejo del paciente ingresado y empeora su pronóstico.

La presencia del síndrome hepatorenal, incrementó 3,4 veces la probabilidad de fallecer en los pacientes estudiados. Esto coincide con estudios donde el síndrome hepatorenal fue el principal factor precipitante de muerte en un 7 % de la muestra estudiada, la misma que al ingreso tuvo una prevalencia del 73 % de lesión renal aguda⁸. Se describe mortalidad de un 80% en menos de dos semanas tras el inicio del síndrome¹⁴.

La principal fortaleza de este trabajo se encuentra en el aporte de información relevante sobre una de las principales causas de muerte en el mundo y en nuestro país. Como limitaciones del estudio los autores consideraron el modo en que estuvo orientado el estudio, pues este solo evaluó el marco institucional lo que

impide valorar el fenómeno en el contexto nacional y que se debería incluir un mayor número de pacientes que permitan detectar diferencias en variables que inicialmente se asociaron a la muerte y luego del ajuste de factores de confusión, dejaron de comportarse de ese modo.

CONCLUSIONES

Hubo un predominio en ambos grupos de pacientes menores de 65 años y del sexo masculino, siendo la causa más frecuente de la cirrosis hepática la alcohólica, seguida de la hepatitis C y B. La principal causa de muerte fue la encefalopatía hepática, seguida de la insuficiencia hepática y las infecciones. Las variables que se comportaron como factores de riesgo para la muerte fueron: la clasificación de Child Pugh descompensada y el síndrome hepatorenal.

AUTORÍA

JHMS, JJRH: participaron en la concepción y diseño, adquisición de datos y el análisis e interpretación de estos. **ASR, WAFN, REBP:** corrección de la metodología, interpretación de los resultados y revisión crítica del trabajo. Todos estuvieron de acuerdo con la versión final del trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fauci A, Kasper D, Longo D, Braunwald E, Hauser E, Jameson J, Loscalzo J, Harrison. Principios de Medicina Interna. 19na edición. México; 2015. Pág: 2513-2536.
2. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. [Internet] 2015 [citado 11/11/2019]; 385:117-171. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2)
3. Torre-Delgado A. Complicaciones de la cirrosis: Encefalopatía, estado nutricional y ascitis. Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Rev Gastroent Mex. [Internet]. 2013 [citado 12/11/2019]; 78 (supl 1):103-105. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2013.07.001>
4. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2019. [Internet] La Habana, 2020 [citado 14/12/2019]. Disponible en: <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>
5. Fleming, KM; Aithal GP; Card TR; West, J. All-cause mortality in people with cirrhosis compared with the general population: a population-based cohort study. Liver Int. [Internet]. 2012 [citado 8/11/2019]; 32:7984. Disponible en: https://doi.org/10.1111/j.1478_3231.2011.02517.x
6. Nadim MK; Durand F; Kellum JA; Levitsky J; O`Leary JG; Karvellas CJ et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: a multidisciplinary perspective. J Hepatol. [Internet] 2016. [citado 13/11/2019]; 64(3): 717-735. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.019>

7. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2019. [Internet] La Habana, 2020 [citado 14/12/2019]. Disponible en: <https://files.sld.cu/bvscuba/files/2019/04/Anuario-Electrónico-Español-2018-ed-2019-compressed.pdf>
8. Bhardwaj, A; Kedarisetty ,C; Vashishtha, C; Bhadoria, A; Jindal,A; Kumar,G et al. Carvedilol delays the progression of small esophageal varices in patients with cirrhosis: a randomized placebo-controlled trial. Gut. [Internet].2017. [citado 15/11/2019].66(10):1838-1843. Disponible en: <http://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-311735>
9. Bernal,V;Bosch,J. Cirrosis Hepática. Libro de Gastroenterología y Hepatología. Problemas comunes en La práctica clínica.[Internet].2da ed.España: Jarpyo Editores,S.A.;2017.[citado 13/12/2019]:867-892.Disponible en: https://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/ayudas-practicas/60_Cirrosis_hepatica.pdf
10. Ramos, C; Castellanos, H; Martínez, C; Orlate, I; Martinez, A; Santoyo,A. Insuficiencia hepática crónica y hemostasia. Ver Colomb Gastroent.[Internet]. 2017. [citado 18/11/2019]. 32(4):349-357. Disponible en: <http://doi.org/10.22516/25007440.178>
11. Flores, J; Velarde, J; Díaz, P; Mercado, L; Alonzo, C; Marfil, B et al. Hiperlactemia y Mortalidad en pacientes com falla hepática aguda en crónico. RevMedMD.[Internet].2019.[citado 23/12/2019].10(2):76-83.Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdf/revmed/md-2018/md182e.pdf>
12. Garcia, G; Abrales, J; Berzigotti, A; Bosch, J. Portal Hypertensivebleeding in Cirrhosis: Risk Stratification, Diagnosis, and management: 2016 practiceGuidance. American Association for theStudyofLiverDiseases. Hepatology. [Internet].2017. [citado 28/11/2019].65:310-335. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/hep.28906>
13. Guevara, M; Arroyo, V. Ascitis y trastornos de La función renal del enfermo com cirrosis hepática. Libro de Gastroenterología y Hepatología. Problemas comunes em La práctica clínica. [Internet]. 2da ed. España: Jarpyo Editores, S.A.;2017. [citado 16/12/2019]:903-916. .Disponible en: https://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/ayudas-practicas/62_Ascitis_y_trastornos_de_la_funcion_renal_del_enfermo_con_cirrosis_hepatica.pdf
14. Buzzetti, E; Kalafateli, M; Thorburn, D; Davidson, B; Thiele, M; Lotte, L et al. Intervenciones farmacológicas para las hepatopatías alcohólicas (enfermedades hepáticas relacionadas con el consumo de alcohol). Cochrane. [Internet].2017. [citado 11/12/2019] Vol 3. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011646.pub2>
15. Franchis,R. Expanding consensus in portal hypertension: report of theBaveno VI Consensus Workshop: stratifying Risk andindividualizing care for portal Hypertension. J Hepatol. [Internet].2015. [citado 8/11/2019]; 30: 1-10. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.05.022>
16. Solana, J. Complicaciones de La cirrosis. Rev Gastroent Mex. [Internet]. 2012. [citado 15/1/2020]; 77 (supl 1): 92-93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmex.2012.07.035>