

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Predictores de reingreso precoz en población con cirrosis hepática

Presentada por:

Yolanda María Sánchez Torrijos

Dirigida por:

Prof. Dr. Manuel Romero Gómez

Prof. Dr. Javier Ampuero Herrojo

Sevilla 2023



D. MANUEL ROMERO GÓMEZ, CATEDRÁTICO DE MEDICINA DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral que lleva por título: **Predictores de reingreso precoz en población con cirrosis hepática** presentada por Doña Yolanda María Sánchez Torrijos para optar al grado de Doctor, ha sido realizada en el Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla.

Revisado el texto, doy mi conformidad para su presentación y defensa para optar al grado de Doctor por la Universidad de Sevilla.

Fdo. Dr. Manuel Romero Gómez

Director y Tutor de la Tesis



D. JAVIER AMPUERO HERROJO, PROFESOR CONTRATADO DOCTOR CON VINCULACIÓN CLÍNICA, DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral que lleva por título: **Predictores de reingreso precoz en población con cirrosis hepática** presentada por Doña Yolanda María Sánchez Torrijos para optar al grado de Doctor, ha sido realizada en el Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla.

Revisado el texto, doy mi conformidad para su presentación y defensa para optar al grado de Doctor por la Universidad de Sevilla.

Fdo. Dr. Javier Ampuero Herrojo

Director de la Tesis

ABREVIATURAS (en orden alfabético)

ACLF: Acute-on-chronic liver failure

AKI: Acute kidney injury

ALT: Alanina aminotransferasa

AST: Aspartato aminotransferasa

AUC: Área bajo la curva

AVAD: Años de vida ajustados por discapacidad

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease

DM: Diabetes mellitus

DS: Desviación típica

EH: Encefalopatía hepática

GGT: Gammaglutamiltransferasa

HDA: Hemorragia digestiva alta

HR: Hazard ratio

IC: Intervalo de confianza

ICA: International Club of Ascites

Ln: Logaritmo neperiano

MELD: Model for End-Stage Liver Disease

Na: Sodio

NI: No información

OMS: Organización mundial de la salud

OR: Odds ratio

PCR: Proteína C reactiva

RM: Resonancia magnética

TIPS: Derivación portosistémica transyugular intrahepática

UNESCO: Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura

VE: Varices esofágicas

VHB: Virus de la hepatitis B

VHC: Virus de la hepatitis C

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

YLL: Años de vida perdidos (years of life lost)

RESUMEN

RESUMEN

Introducción: La cirrosis hepática es una enfermedad crónica que se asocia a una gran morbi-mortalidad, a menudo con requerimiento de ingreso hospitalario si aparece una complicación, y a un gran coste socio-económico. En este sentido, es crucial determinar qué pacientes van a reingresar tras una hospitalización. Sin embargo, no existen escalas pronósticas que determinen dicho riesgo en la actualidad.

Objetivos: a) Identificar factores de riesgo asociados a reingreso a los 30 días en pacientes con cirrosis; b) Establecer grupos de riesgo para reingreso y mortalidad en 7, 30 y 90 días; c) Valorar la aplicabilidad del modelo predictivo en la gestión de consultas tras el alta.

Métodos: Estudio multicéntrico retrospectivo con 1257 pacientes con cirrosis que tuvieron ingreso en Aparato Digestivo y fueron seguidos durante 90 días posteriores al alta. Se recogieron reingresos vía urgente durante el seguimiento, y el éxitus de cualquier causa. Se calculó el índice LACE que comprende el índice Charlson, número de veces en urgencias 6 meses antes, ingreso urgente vs. programado y duración del ingreso.

Resultados: Se incluyeron finalmente 1123 pacientes, que se dividieron en cohorte de estimación (fase I), de 818 pacientes, y en cohorte de validación (fase II), de 305 pacientes, para confirmar los resultados obtenidos previamente. De los 818 pacientes de la cohorte de estimación, el 23,2% (190/818) y el 42,4% (347/818) reingresaron en 30 y 90 días, respectivamente, mientras que el 13,6% (111/818) fallecieron. El principal motivo de ingreso fue la ascitis (49,8%), seguida de insuficiencia renal (35,1%), y la hemorragia digestiva alta (26,5%), y el de reingreso en <30 días fue encefalopatía (35%). El índice LACE (HR 1,11 (IC95% 1,07-1,16); p=0,001), MELD al alta (HR 1,05 (IC95% 1,01-1,05); p=0,01) y descompensación previa al ingreso (HR 1,35 (IC95% 1,09-1,65); p=0,005) se asociaron independientemente al reingreso en <30 días, mientras que el sodio

sérico resultó ser un factor protector (HR 0,98 (IC95% 0,96-0,99); p=0,002). El modelo obtenido a partir de estas variables presentó curvas ROC para predecir el reingreso en torno a 0,95 para ambas cohortes, de forma estadísticamente significativa, y con valores muy superiores al índice de LACE, y las escalas MELD y Child-Pugh de forma aislada. Además, predijo dos grupos de riesgo de reingreso según 95% de especificidad, así como para supervivencia durante el seguimiento, observando una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de alto y bajo riesgo, desde el inicio del seguimiento. Aunque el tiempo hasta consulta de revisión post-hospitalización fue similar entre grupos (48,9 vs. 46,8 días) (p=0.593), el 75%% (177/220) del grupo de alto riesgo reingresó antes de acudir a la consulta frente al 10,5% (91/867) del grupo bajo riesgo.

Conclusión: La combinación del índice LACE, la existencia de descompensación previa al ingreso, y el MELD y los niveles séricos de sodio al alta predijo e identificó grupos de riesgo de reingreso y mortalidad en <30 y <90 días en pacientes con cirrosis. Este modelo predictivo debería considerarse en práctica clínica para programar las consultas de revisión tras la hospitalización.

ABSTRACT

Background and Aims: Reducing early (<30 days) hospital readmissions is a policy priority to improve the healthcare quality in liver diseases. However, there are no strategies to decrease the number of readmissions in cirrhotic patients. Thus, we aimed to: a) determine risk factors associated with 30-day hospital readmission in patients with liver cirrhosis; b) identify a subset of patients at risk of 7- and 90-day readmission and mortality; c) explore the usefulness of the model in the management of cirrhotic patients in the outpatient clinic.

Method: Multicenter and retrospective study including 1257 patients with cirrhosis admitted to the GI & Liver Unit. We collected readmissions and all-cause mortality up to 90 days after hospital discharge. In addition, LACE index was calculated, which comprises Charlson comorbidity index, the number of times in the Emergency Room 6 months before the admission, urgent *versus* scheduled admission, and length of the hospitalization.

Results: Finally, 1123 patients were included, who were divided into an estimation cohort (phase I), of 818 patients, and a validation cohort (phase II), of 305 patients, to confirm the results previously obtained. Out of the 818 patients in the estimation cohort, 23.2% (190/818) and 42.4% (347/818) were readmitted within 30 and 90 days, respectively, while 13.6% (111/818) died. The main reason for admission was ascites (49.8%), followed by renal failure (35.1%), and upper gastrointestinal bleeding (26.5%), and the main reason for readmission in <30 days was hepatic encephalopathy (35%). The LACE index (HR 1.11 (95%CI 1.07-1.16); p=0.001), MELD at discharge (HR 1.05 (95%CI 1.01-1.05); p=0.001) and decompensation previously to the admission (HR 1.35 (95% CI 1.09-1.65); p=0.005) were independently associated with readmission in <30 days, while

serum sodium was found to be a protective factor (HR 0.98 (95%CI 0.96-0.99); p=0.002). The model created from these variables presented ROC curves to predict readmission around 0.95 for both cohorts, exhibiting a higher accuracy than LACE index, and MELD and Child-Pugh scales, individually. In addition, the predictive model was able to identify two risk groups of readmission and survival, according to 95% specificity, during the follow-up, showing significant differences between the high-risk and low-risk groups from the first days of the follow-up. Despite the time to the outpatient office after hospitalization was similar between groups (48.9 vs. 46.8 days) (p=0.593), the 75% (177/220) of patients belonging to the high-risk group readmitted before going to the consultation *versus* the 10.5% (91/867) of patients of the low-risk group.

Conclusion: The combination of LACE index, the existence of a decompensation prior to the admission, and MELD and serum sodium levels at discharge predicted and identified different risk groups for readmission and mortality in <30 and <90 days in patients with cirrhosis. This predictive model should be considered in clinical practice to schedule check-up visits after hospitalization.

ÍNDICE

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| INTRODUCCIÓN | 15 |
| Definición y epidemiología de la cirrosis | 16 |
| Fisiopatología y manifestaciones clínicas de la cirrosis..... | 18 |
| Carga de la enfermedad hepática crónica | 20 |
| Reingreso tras el alta hospitalaria: problemática actual..... | 24 |
| Sistemas actuales y potenciales estrategias de prevención de reingresos. | 29 |
| HIPÓTESIS..... | 36 |
| OBJETIVOS..... | 38 |
| METODOLOGÍA..... | 40 |
| Diseño del estudio..... | 41 |
| Criterios de selección de pacientes | 43 |
| Variables a recoger durante el estudio | 43 |
| Definición de variables de interés..... | 48 |
| Procedimiento de trabajo..... | 51 |
| Medición de los objetivos..... | 52 |
| Procesamiento de datos y análisis estadístico..... | 52 |
| Financiación | 53 |
| Consideraciones éticas | 54 |
| Conflicto de intereses..... | 54 |

| | |
|---|-----------|
| RESULTADOS | 55 |
| Descripción general de la cohorte estimación | 57 |
| Variables basales y epidemiológicas de la cohorte estimación | 57 |
| Variables en relación con el ingreso de la cohorte estimación | 60 |
| Variables analíticas al alta de la cohorte estimación | 63 |
| Descripción y comparativa de pacientes con reingreso <7 días | 64 |
| Variables basales y epidemiológicas de reingreso <7 días | 64 |
| Variables en relación con el reingreso a los 7 días | 66 |
| Variables analíticas en relación con el reingreso <7 días..... | 68 |
| Descripción y comparativa de pacientes con reingreso a los 30 días..... | 68 |
| Variables basales y epidemiológicas en reingreso <30 días | 68 |
| Variables en relación con el reingreso <30 días..... | 70 |
| Variables analíticas en relación a reingreso <30 días | 73 |
| Descripción y comparativa de pacientes con reingreso a los 90 días | 73 |
| Variables basales y epidemiológicas en relación a reingreso < 90 días | 73 |
| Variables en relación con el reingreso <90 días..... | 75 |
| Variables analíticas en relación a reingreso a los 90 días | 77 |
| Descripción general de la cohorte validación | 78 |
| Variables basales y epidemiológicas de la cohorte validación | 78 |
| Variables en relación con el ingreso en la cohorte validación..... | 80 |
| Variables analíticas de la cohorte validación..... | 83 |
| Tasa de reingreso a los 7, 30 y 90 días en la cohorte de validación | 84 |
| Desarrollo del modelo predictor de reingreso < 30 días | 84 |
| Impacto potencial en consultas del modelo predictor de reingreso | 94 |
| DISCUSIÓN..... | 96 |

| | |
|---|------------|
| Porcentaje de reingreso en cirrosis hepática..... | 97 |
| Predictores de reingreso en cirrosis hepática..... | 98 |
| Modelo predictivo de reingreso y mortalidad..... | 102 |
| Estimación del tiempo para la cita en consultas..... | 106 |
| Cuestiones adicionales a resaltar..... | 107 |
| Limitaciones..... | 108 |
| Potenciales aplicaciones de los resultados de la tesis en práctica clínica..... | 109 |
| CONCLUSIONES..... | 113 |
| REFERENCIAS..... | 115 |
| ANEXO I: TABLAS..... | 121 |
| Leyenda tablas..... | 122 |
| ANEXO II: FIGURAS..... | 125 |
| Leyenda figuras..... | 126 |
| ANEXO III: RESOLUCIÓN COMITÉ ÉTICA..... | 128 |

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Definición y epidemiología de la cirrosis.

La cirrosis hepática es el estado final de las enfermedades hepáticas crónicas progresivas, y se caracteriza por la formación de septos fibrosos y de nódulos de regeneración tras un largo período de inflamación, con la consecuente pérdida de parénquima hepático y la distorsión de la arquitectura y anatomía vascular normal (1). Por otro lado, la inflamación hepática crónica no progresa a cirrosis en todos los pacientes, y además el tiempo de progresión hasta la misma también es variable, desde semanas (en pacientes con obstrucción biliar completa) a décadas (en pacientes hepatitis virales) (2).

El alcohol, la esteatosis hepática metabólica y la hepatitis C son las principales causas de cirrosis hepática en nuestro medio (3), aunque en algunos casos estas etiologías se pueden superponer, constituyendo un riesgo acumulativo y pudiendo conducir a una progresión más rápida. Además, hay que tener en cuenta que la etiología también puede variar en función de la localización geográfica; así, en los últimos años debido al estilo de vida actual, la esteatosis hepática metabólica ha aumentado considerablemente, siendo una de las principales causas de trasplante hepático en el mundo occidental (4). Sin embargo, en China y otros países asiáticos, la hepatitis B sigue siendo la causa principal, y en Mongolia el 99 % de los casos de cirrosis son atribuibles a las hepatitis virales B y C (5). En la **Tabla 1** se resumen las principales causas de la cirrosis hepática.

Tabla 1. Etiología de la cirrosis hepática

| Etiología de la cirrosis hepática |
|---|
| Virales |
| Hepatitis B |
| Hepatitis C |
| Hepatitis D |
| Hepatitis E |
| Relacionada con el alcohol |
| Enfermedad hepática por alcohol |
| Metabólicas y genéticas |
| Enfermedad hepática metabólica |
| Hemocromatosis |
| Enfermedad de Wilson |
| Déficit de α 1-antitripsina |
| Fibrosis quística |
| Déficit de lipasa ácida lisosomal |
| Colestasis intrahepática progresiva familiar |
| Tirosinemia tipo 1 |
| Glucogenosis tipo IV |
| Autoinmunes |
| Hepatitis autoinmune |
| Colangitis biliar primaria |
| Colangitis esclerosante primaria |
| Biliares |
| Atresia biliar |
| Estenosis biliar |
| Vasculares |
| Síndrome de Budd-Chiari |
| Enfermedad veno-oclusiva |
| Enfermedad hepática asociada a cirugía de Fontan |
| Cirrosis cardiaca |
| Relacionadas con fármacos (uso prolongado) |
| Metotrexato |
| Amiodarona |

| |
|--|
| Metildopa Vitamina A Criptogénica (causa desconocida) |
|--|

Las complicaciones generadas de la cirrosis hepática resultan en un aumento de la hospitalización, deterioro de la calidad de vida y alta mortalidad, causando más de 800.000 muertes al año (6). De hecho, la cirrosis es la tercera causa de muerte en personas de 45 a 64 años y, junto con el hepatocarcinoma, representa el 3,5% de todas las muertes en el mundo (7). En Europa y Estados Unidos la prevalencia gira en torno a 250 casos anuales por cada 100.000 personas, mientras que en España se estima entre el 1-2% de la población. Su frecuencia es mayor en varones, con una razón de 2:1 (8).

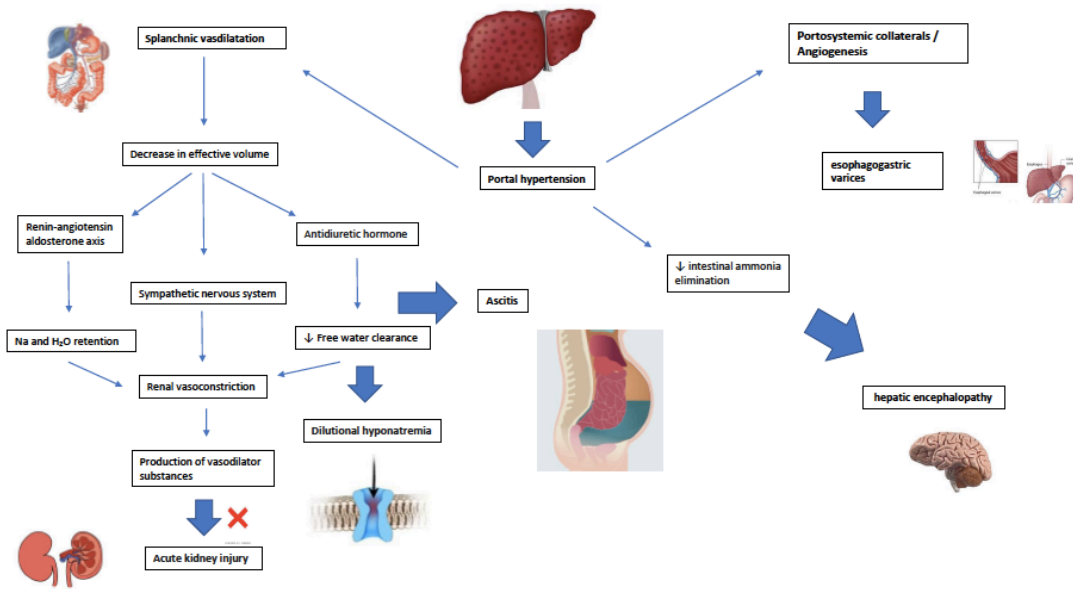
Fisiopatología y manifestaciones clínicas de la cirrosis

Dentro de la cirrosis hepática existen dos fases. Una primera fase, asintomática (compensada), que evoluciona a una segunda fase, sintomática (descompensada), cuando surgen las complicaciones derivadas de la hipertensión portal, como son la ascitis, la encefalopatía hepática, la hemorragia por varices esófago-gástricas y la disfunción renal (9).

Así, la hipertensión portal, cuya fisiopatología queda representada en la **Figura 1**, definida como un incremento del gradiente de presión portal, se genera en el contexto de un aumento de la resistencia vascular hepática; este aumento se produce por dos mecanismos: un componente fijo de origen mecánico, secundario a la distorsión de la arquitectura vascular producido por los nódulos de regeneración, la fibrosis y los fenómenos de oclusión vascular, y un componente dinámico, secundario a una contracción activa de las células estrelladas perisinusoidales y a la disfunción endotelial

de los sinusoides, con un desequilibrio en la circulación intrahepática de agentes vasoconstrictores (disminución) y vasodilatadores (aumento) (10).

Figura 1. Fisiopatología de la hipertensión portal



El desarrollo de hipertensión portal provoca una inversión en el flujo, generando la aparición y el desarrollo de colaterales porto-sistémicas, de las cuales las más importantes son las varices esófago-gástricas, cuya ruptura es una de las complicaciones que generan mayor mortalidad en esta enfermedad (11). A su vez, la derivación portosistémica, junto con el deterioro de la función hepática, da lugar al desarrollo de encefalopatía hepática, al disminuir (entre otras cosas) la eliminación del amonio (12).

También el desarrollo de hipertensión portal genera una vasodilatación de la circulación esplácnica, lo que provoca una disminución en el volumen de sangre arterial efectiva que causa hipotensión sistémica y activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (12). El volumen excesivo de plasma que se genera debido a la retención de sodio y agua conlleva a que parte del mismo pase al espacio peritoneal en forma de ascitis. Además, cuando dicha vasodilatación esplácnica aumenta, se produce una mayor activación de

agentes vasoconstrictores, con la consecuente vasoconstricción de la circulación renal, que nos llevaría, en última instancia, al síndrome hepato-renal (13).

Por último, la insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF, *acute-on-chronic liver failure*) es el síndrome caracterizado por una descompensación aguda de una hepatopatía crónica asociada al fallo de diferentes órganos y a una elevada mortalidad. Puede afectar al 30% de los pacientes ingresados por cirrosis y, aunque su fisiopatología está aún por dilucidar, se considera que la existencia de una respuesta inflamatoria excesiva juega un papel clave en su desarrollo (14).

El nuevo paradigma en el manejo de los pacientes con cirrosis debe ser la prevención y la intervención temprana para estabilizar la progresión de la enfermedad y evitar o retrasar la descompensación clínica y la necesidad de trasplante hepático (15).

Carga de la enfermedad hepática crónica

La cirrosis es un importante problema de salud pública en la actualidad y, sin embargo, no aparece en la lista de enfermedades no transmisibles de la Organización Mundial de la Salud (OMS), subestimando en gran medida su magnitud (16). De esta manera, las enfermedades hepáticas causan 2 millones de muertes al año a nivel mundial, siendo la cirrosis la undécima causa de muerte más común y el hepatocarcinoma la decimosexta causa de muerte en el mundo (17).

En cuanto a la carga de la enfermedad, no disponemos de estadísticas precisas ya que los datos de mortalidad por causa específica son escasos en muchas regiones donde la enfermedad hepática es muy prevalente, como en África. Incluso en los países desarrollados no es posible una separación clara de la carga de la enfermedad hepática según la etiología y la fase de la enfermedad, dado que los estudios están limitados por el sesgo de derivación (p. ej., hospitales de tercer nivel), la composición de la población en

estudio (pacientes hospitalizados frente a pacientes ambulatorios), la verificación incompleta o la falta de definiciones estandarizadas y el método de evaluación/confirmación diagnóstica (18). Es probable que esta falta de consideración sea un factor que contribuya a la poca concienciación sobre las enfermedades hepáticas, tanto a nivel público como de los profesionales de la salud.

Aún con todo lo descrito previamente, los datos actuales sugieren que tanto las enfermedades hepáticas agudas como las crónicas son prevalentes en todo el mundo y causan una morbilidad y mortalidad significativas que, además, se espera que aumente en los próximos años. Esta tendencia ya se observa en un estudio realizado en Estados Unidos (19), en el que se objetivó que la prevalencia de cirrosis casi se duplicó entre 2001 y 2013, así como que la mortalidad por cirrosis aumentó de 83 a 126 por 100.000 años-paciente, y la mortalidad por hepatocarcinoma se triplicó de 13 a 37 por 100 000 años-paciente. De esta manera, la cirrosis causa actualmente 1.315.000 de muertes, y el cáncer hepático 577.000, como podemos apreciar en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Mortalidad global asociada a la cirrosis hepática (2019) (20)

| Mortalidad global asociada a la cirrosis hepática | | | | | |
|---|-------------------------|--------------------|----------------------------|---|--|
| | Ranking según etiología | Defunciones (000s) | % del total de defunciones | Tasa cruda de mortalidad (por 100 000 habitantes) | Defunciones asociadas a hepatocarcinoma (000s) |
| Mundial | 11 | 1315 | 2.4 | 17.1 | 577 |
| África | 10 | 195 | 2.5 | 17.9 | 36 |
| América | 12 | 143 | 2.0 | 14.2 | 65 |
| Sureste asiático | 9 | 426 | 3.2 | 21.3 | 88 |
| Europa | 9 | 179 | 2.0 | 19.2 | 82 |
| Oriente medio | 5 | 156 | 3.7 | 21.9 | 39 |
| Pacífico occidental | 15 | 216 | 1.6 | 11.2 | 266 |

Por otro lado, las enfermedades hepáticas pueden producir una amplia variedad de morbilidad intra y extrahepática que, además de contribuir a la mortalidad, reducen

considerablemente la calidad de vida (21,22). La cirrosis está entre las veinte principales causas de pérdida de años de vida global y de años de vida ajustados por discapacidad (**Tabla 3**), siendo la región asiática la más afectada, seguida de América (20). De hecho, en un estudio realizado en Estados Unidos en el que se incluyeron 230.406 pacientes, de los cuales 1.846 tenían hepatopatía crónica, se objetivó que estos últimos tenían más comorbilidades y más limitaciones en sus actividades de la vida diaria de forma estadísticamente significativa; también destacaron peor estado de salud mental, más síntomas depresivos y puntuaciones más bajas en los test de calidad de vida (23).

Tabla 3. Morbilidad global relacionada con la cirrosis hepática (2019) (20)

| Morbilidad global asociada a la cirrosis hepática | | | | | | | | |
|---|-------------|-------------------------|--------|-----------------------------|------------|-------------------------|-------|----------------------------|
| | AVAD (000s) | Ranking según etiología | % AVAD | AVAD por 100 000 habitantes | YLL (000s) | Ranking según etiología | % YLL | YLL por 100 000 habitantes |
| Mundial | 42 798 | 13 | 1.7 | 555 | 42 111 | 10 | 2.5 | 546 |
| África | 7 035 | 13 | 1.3 | 644 | 6 956 | 13 | 1.6 | 637 |
| América | 4 368 | 20 | 1.5 | 433 | 4 298 | 13 | 2.5 | 426 |
| Sureste asiático | 14 520 | 10 | 2.2 | 725 | 14 319 | 9 | 3.3 | 715 |
| Europa | 5 703 | 10 | 2.0 | 613 | 5 587 | 4 | 3.2 | 601 |
| Oriente medio | 4 818 | 11 | 2.0 | 676 | 4 761 | 8 | 2.7 | 668 |
| Pacífico occidental | 6 354 | > 20 | 1.25 | 329 | 6 190 | 12 | 2.0 | 321 |

En lo referido a la carga económica y a sus efectos en la productividad laboral, se ha visto que los pacientes hepatópatas tenían menos probabilidades de estar empleados, con un 44,7% frente al 69,6% de pacientes sin hepatopatía (no trabajaban debido a enfermedad/discapacidad en un 30,5% frente al 6,6%), perdieron además más días laborales por discapacidad (10,2 frente a 3,4 días), y tuvieron mayor consumo de recursos sanitarios lo que produjo mayores gastos de atención médica (19.390 \$ vs. 5.567 \$), de forma estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) (23). En el análisis multivariante y ajustado por factores sociodemográficos y comorbilidades, la presencia de enfermedad

hepática crónica supuso un factor de riesgo de desempleo (OR 0,60; IC 95%, 0,50-0,70), mayor gasto anual en atención médica ($\beta = 9,503 \$ \pm 2,028 \$$), y deterioro en todos los aspectos de la calidad de vida ($p < 0,0001$).

Por otro lado, los costes directos asociados a la cirrosis y a la enfermedad hepática crónica en Estados Unidos, entendiendo estos como cargos por servicios médicos y hospitalarios, medicamentos, promoción de la salud y cuidados en el hogar y paliativos, se estimaron en 2.500 millones de dólares en el año 2004, mientras que los costes indirectos, entre los que se incluyen el valor de la pérdida de productividad laboral y la reducción de la calidad de vida relacionada con la salud, la muerte prematura y pérdida de trabajo adicional asociada con la enfermedad y el valor del tiempo de ocio perdido debido a la morbilidad y la mortalidad, ascendían a 10.600 millones de dólares (24).

Cirrosis compensada y descompensada

Las principales causas de muerte entre los pacientes con cirrosis se derivan de las complicaciones de la misma. Estas complicaciones o descompensaciones, definidas por el desarrollo de hemorragia por varices, ascitis, insuficiencia renal o encefalopatía, ocurren en un 4 a 12 % de los pacientes al año, siendo las tasas anuales de progresión de un 4 a un 10% en función de la etiología (25). En un estudio en el que se evaluó mediante análisis de riesgos competitivos el evento de descompensación más común, se observó que este fue la ascitis seguida de hemorragia y encefalopatía, y que muchos de los pacientes presentan más de una complicación en el seguimiento (26).

Aunque pueda resultar difícil determinar la carga global que supone la cirrosis compensada frente a la descompensada, en los estudios publicados hasta la fecha se ha objetivado una mortalidad de 5 y 10 veces mayor, respectivamente, en comparación con la población general, siendo de peor pronóstico si la etiología es alcohólica (27). Además,

existe una marcada diferencia en cuanto a la mediana de supervivencia, siendo de 12 años para los pacientes con cirrosis compensada y de 2 años para los pacientes con cirrosis descompensada (8), con una mortalidad a los 5 años de 1,5 % para cirrosis compensada sin varices esófago-gástricas, 10% para cirrosis compensada con varices, 20% para cirrosis descompensada con hemorragia sin otras complicaciones, 30% para cirrosis con primera descompensación no hemorrágica y 88% para cirrosis con una segunda descompensación ($p < 0,0001$) (28).

[Reingreso tras el alta hospitalaria: problemática actual.](#)

Hospitalización en el paciente con cirrosis

La necesidad de hospitalización en el paciente con cirrosis es un indicativo del deterioro clínico del paciente, siendo los principales motivos las complicaciones derivadas de la hipertensión portal y la disfunción hepática, la infección, ACLF y el hepatocarcinoma (29). Por otro lado, los pacientes hospitalizados pueden presentar una buena evolución durante el ingreso, recibiendo finalmente el alta hospitalaria o, por el contrario, presentar una evolución tórpida, precisando un trasplante de hígado, o incluso fallecer durante el ingreso. Por todo ello, la decisión de dar el alta hospitalaria a un paciente con cirrosis es un proceso complicado en el que hay que manejar muchas variables con vistas a que el paciente mantenga la estabilidad clínica y no presente una descompensación precoz, con fatales consecuencias.

Probabilidad de reingreso

El período clínico comprendido entre los 30 y 90 días tras una hospitalización es un período crítico, en el que la tasa de reingreso oscila entre el 13 y el 21%, con necesidad de nueva hospitalización en el 25% de los pacientes con más de tres complicaciones a los 30 días (30). Además, hay que tener en cuenta que los pacientes frágiles y aquellos con

recursos socio-económicos limitados pueden presentar mayores dificultades para su manejo ambulatorio y, por lo tanto, presentar más probabilidades de reingreso.

Tansel *et al.* (31) realizaron un estudio en los hospitales de veteranos estadounidenses con el objetivo de determinar el riesgo de reingreso y muerte, y caracterizar estos cambios en el primer año después del alta hospitalaria. Se incluyeron un total de 38.955 pacientes que habían sido dados de alta hospitalaria por descompensación cirrótica. De estos, 23.318 pacientes (59,9%) tuvieron al menos un reingreso y 11.567 pacientes (29,7%) fallecieron durante el primer año. El riesgo diario de reingreso fue más alto el primer día tras el alta (1,23%) y fue disminuyendo progresivamente hasta un 75% en el día 260, de igual manera que el riesgo diario de muerte, que fue más alto el primer día (0,78%) y disminuyó hasta un 75% en el día 64.

Según la literatura disponible, el 20-37% de los pacientes con cirrosis reingresan en los 30 días posteriores al alta (**Tabla 4**) (32). A pesar de ello, hay que destacar la posible subestimación de estas cifras dado que no se tiene en cuenta pacientes que pierden el seguimiento o que ingresan en otros hospitales (33). También el nivel socioeconómico, el acceso a la sanidad y el nivel educacional pueden afectar a la tasa de reingreso. Por último, la mortalidad posterior al alta puede ser elevada en función del tipo de descompensación, infraestimando las cifras de reingreso.

Tabla 4. Resumen de las tasas de reingreso a los 30 días y predictores de reingreso en pacientes con cirrosis

| 30-day readmission rates, mortality rate, costs and predictors of time to first readmission in patients with cirrhosis | | | | | | |
|--|----------------------------------|--|-------------------------|----------------------|--|---|
| Reference | Source and year | Participants (N°) | 30-day readmission rate | Mortality rate | Costs for patients with a 30-day readmission | Predictors of time to first readmission |
| Berman et al (32) | Clin Gastroenterol Hepatol, 2010 | Any cirrhosis excluding recipients of liver transplant (447) | 20% | 26,8% within 90 days | n.i. | MELD score at discharge, diabetes, male sex |
| Volk et al (36) | Am J Gastroenterol, 2012 | Any cirrhosis (402) | 37% | n.i. | \$20.581 | MELD score, serum sodium, number of medications at discharge |
| Chirapongsathorn et al (48) | Hepatol Commun, 2018 | Any cirrhosis (2.048) | 32% | 50,4% within a year | \$25.571 | MELD-Na score at discharge, duration of hospitalisation, platelet count on admission. Suggested: alcoholic liver disease |
| Orman et al (49) | Clin Gastroenterol Hepatol, 2022 | Any cirrhosis (654) | 38% | n.i. | n.i. | Cerebrovascular disease, ascites, prior hospital admission, admission via the emergency department, albumin levels, MELD score, discharge with public transportation, impaired basic activities of daily living and quality-of-life activity domain |

Otro dato a tener en cuenta del riesgo de reingreso es el marco temporal. Los períodos a corto plazo, como el reingreso a los 30 días, pueden verse afectados por la hospitalización previa inmediata. Es más probable que los períodos de tiempo más largos, como los de 90 días, se vean afectados por factores ajenos a la hospitalización anterior. Sin embargo, centrarse en un período restringido de 30 días puede subestimar la verdadera carga de reingreso.

Causas y factores de riesgo de reingreso

Los motivos de reingreso hospitalario son variables, ya que pueden deberse a recurrencia de la complicación inicial, al desarrollo de nuevas complicaciones o bien a complicaciones derivadas de su estancia hospitalaria previa, tales como infecciones nosocomiales (33).

Según la Sociedad de Medicina Hospitalaria de Estados Unidos (35), existen ocho factores de alto riesgo de reingreso aplicables a cualquier paciente hospitalizado : a) La polimedicación, que en pacientes con cirrosis puede estar potenciado debido al deterioro del metabolismo hepático, la cantidad de medicamentos necesarios y los problemas cognitivos relacionados con la encefalopatía hepática; b) Psicológicos, ya que los pacientes con cirrosis tienen una alta prevalencia de depresión y abuso de sustancias, además del deterioro cognitivo a consecuencia de la encefalopatía; c) Comorbilidades, como las enfermedades cardiovasculares relacionadas con la esteatosis hepática metabólica; d) Limitaciones físicas; e) Vocabulario sanitario deficiente que impida la correcta comprensión de las instrucciones básicas al alta, como puede ocurrir en las poblaciones minoritarias por las barreras idiomáticas o en presencia de encefalopatía hepática; f) Apoyo social deficiente, situación frecuente en pacientes con cirrosis, sobre todo asociado a abuso de tóxicos; g) Hospitalización previa no planificada dentro de los 6 meses anteriores; h) Necesidad de cuidados paliativos, más frecuentes en enfermedades crónicas, como la cirrosis.

Así, en la **Tabla 4** se reflejan distintos factores de riesgo de reingreso precoz en pacientes con cirrosis. La gravedad de la enfermedad hepática, determinada por la puntuación del modelo para enfermedad hepática en etapa terminal (MELD, por sus siglas en inglés), y la comorbilidad son factores de riesgo para el reingreso en la mayoría de estudios (32). De hecho, en el estudio publicado en 2018 por Chirapongsathorn et al (48), hubo hasta 24 variables que resultaron estadísticamente significativas al diferenciar el grupo de pacientes que reingresaba a los 30 días con respecto al que no en el análisis univariante, entre las que destacaba la hepatopatía alcohólica como etiología (hazard ratio (HR): 1,469; IC 95%: 1,142 -1,863; P = 0,004), el MELD y el MELD-Na, siendo este último ligeramente mejor (HR, 1,044; IC 95 %: 1,029-1,054; P < 0,001 y HR: 1,047; IC 95 %:

1,034 - 1,060; $P < 0,001$, respectivamente), y variables analíticas como la creatinina, la albumina o los niveles de plaquetas. También, la hospitalización inicial más prolongada se asocia con un mayor riesgo de reingreso, así como mayor riesgo de infección nosocomial, añadido al mayor riesgo de infección que presentan los pacientes con cirrosis *per se* (36). Por otro lado, hay que tener en cuenta el perfil de la infección, es decir, presentar una infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, enterococos resistentes a vancomicina o infecciones por *Clostridium difficile* durante la hospitalización aumentan el riesgo de reingreso hospitalario (37). Asimismo, existen otros factores, como la presencia de diabetes (38), o niveles bajos de hemoglobina (39) (niveles $\leq 8,7$ g/dl), que se asocian a mayor riesgo de reingreso precoz. Por último, el paciente con cirrosis puede someterse a distintos procedimientos durante su ingreso, algunos de ellos invasivos, como endoscópicos o hemodinámicos, cuyas complicaciones derivadas de los mismos también pueden aumentar el riesgo de reingreso.

En cuanto a las principales causas de reingreso, en un estudio realizado en 2011 en Estados Unidos en el que se incluyeron 119.722 pacientes ingresados con cirrosis, se objetivó como entre los pacientes con enfermedad hepática alcohólica las razones más comunes fueron las complicaciones agudas de la cirrosis (41,7%) y el abuso de sustancias (25%), mientras que los motivos más frecuentes de reingreso de pacientes con antecedentes de complicaciones de cirrosis sin hepatopatía alcohólica fueron las complicaciones agudas (41%) y las complicaciones oncológicas (16,2%) (30).

Si consideramos pacientes con cirrosis por cualquier causa, en un estudio publicado recientemente en cohorte asiática (34), los principales motivos de reingreso fueron las complicaciones de la hipertensión portal y las infecciones, de igual manera que otros publicados de cohorte estadounidense (48).

Consecuencias globales del reingreso

Los reingresos hospitalarios suponen una gran carga para el sistema sanitario, tanto a nivel de costes como a nivel de recursos, ya que precisa duplicar gran parte de la atención sanitaria brindada previamente. Además, la tasa de reingreso se percibe como un marcador de mala calidad sanitaria. Por otro lado, los reingresos suponen un motivo importante de ansiedad para el paciente y sus cuidadores, con las implicaciones que ello conlleva en cuanto a salud mental y pérdida de calidad de vida, y de desconfianza hacia el médico y/o sistema sanitario, pudiendo crear una co-transferencia negativa (33).

En un estudio publicado recientemente con el objetivo de conocer los factores que predicen la tasa de reingreso y su relación con la mortalidad a los 90 días, se vio que, tras ajustar por edad, sexo y MELD al momento del alta, la tasa de mortalidad a los 90 días fue significativamente mayor entre los pacientes que reingresaron en el hospital en los primeros 30 días que entre los que no lo fueron (26,8 % frente a 9,8 %, OR 2,6, IC 95% 1,36-5,02, $p = 0,004$)(32).

Sistemas actuales y potenciales estrategias de prevención de reingresos.

Sistemas de predicción global de reingresos

Existen varios métodos que se han utilizado para predecir el riesgo de reingreso y así evitar las consecuencias del mismo, entre los que se encuentra el índice de LACE (L: duración de la hospitalización; A: agudeza de la admisión; C: comorbilidad del paciente (medida con la puntuación del índice de Charlson); E: uso del servicio de urgencias (medido como el número de visitas en los seis meses anteriores al ingreso) (40). Así, Van Walraven *et al.* diseñaron dicho índice para predecir el riesgo de reingreso no planificado o fallecimiento dentro de los 30 días posteriores al alta hospitalaria en pacientes con ingresos por motivos médicos y quirúrgicos. Las puntuaciones variaron de 0 (2% de riesgo esperado) a 19 (43,7% de riesgo esperado), resultando muy discriminativo y

preciso. Estos resultados han sido validados en cohortes posteriores (41) en ingresos por todas las causas, y también por causa específica, como por tumor cerebral o fallo cardíaco (42)(43). Sin embargo, no ha sido estudiado en pacientes con enfermedad hepática crónica.

En un estudio reciente, en el que se incluyó una cohorte de pacientes bastante amplia (41), se evaluó la asociación del índice LACE con la frecuencia de reingresos por todas las causas dentro de los primeros 28 días posteriores al alta y durante un período de 2 años, y con la mortalidad por todas las causas dentro de los 30 días o dentro de los 6 meses posteriores al alta. Entre los resultados destacaron unas proporciones de reingreso del 0,1% vs 9,2% dentro de los 28 días posteriores en aquellos que presentaron puntuaciones del índice LACE de 0-4, o ≥ 10 , respectivamente ($\chi^2 = 3070$, $p < 0,001$), mientras que para un período de 2 años fueron 1,7 y 19,1% ($\chi^2 = 3364$, $p < 0,001$). Al comparar ambos intervalos de puntuación, 0-4 y ≥ 10 , este último aumentó el riesgo de muerte dentro de los 6 meses posteriores al alta en 6,8 veces (5,1-9,0, $p < 0,001$) entre todas las edades y ajustado por edad, sexo y frecuencia de ingresos, y con mayor fuerza en los individuos más jóvenes (18,0-49,9 años): OR= 16,1 (5,7-45,8, $p < 0,001$). Se observaron patrones similares con la mortalidad dentro de los 30 días posteriores al alta hospitalaria. Estos resultados se han confirmado posteriormente en un metaanálisis (44), donde se objetivó que la incorporación de un índice LACE de alto riesgo es adecuado para predecir el riesgo de reingreso, sobre todo en aquellos con enfermedades crónicas. Además, gracias a su simplicidad a la hora de calcularlo, resulta muy útil y sencillo para su uso en práctica clínica habitual.

Sistemas de predicción de reingresos de causa hepática

Se han utilizado otros métodos para predecir el riesgo de reingreso en pacientes con cirrosis hepática descompensada, como así demuestra el estudio realizado en China por

Xu *et al* (45), donde crearon un modelo matemático basado en el valor de bilirrubina, INR, sodio sérico y la presencia de hemorragia digestiva, con un área bajo la curva de 0,714 (CI 95%: 0,649–0,778), 0,682 (IC 95%: 0,614–0,751), y 0,712 (IC 95%: 0,644–0,780) para predecir el reingreso a los 30, 60 y 90 días tras el alta. También otros basados en cohortes estadounidenses, tanto de variables al ingreso como al alta, en los que incluyeron variables como el MELD, MELD-Na, días de estancia hospitalaria o niveles de plaquetas, e incluso con modelos de inteligencia artificial, consiguieron una capacidad discriminatoria superior a 0,70 (46,47) (48).

Por otro lado, estos índices descritos previamente están basados únicamente en variables clínicas y analíticas y, teniendo en cuenta el perfil socio-económico de la mayoría de los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas en relación a ciertas etiologías, incluir variables asociadas a la calidad de vida o al estado funcional podrían mejorar la precisión de los mismos. De hecho, el deterioro de las actividades básicas de la vida diaria y la calidad de vida se ha asociado de forma independiente al reingreso a los 30 días, mejorando el área bajo la curva al incluir las mismas en el algoritmo de predicción (49).

Implantación de estrategias de prevención

En Estados Unidos han tomado conciencia respecto al problema que suponen los reingresos precoces, hasta tal punto que han promulgado una ley con el objetivo de garantizar una medicina de calidad en este sentido (50). En dicha ley se promueve la mejora de atención al paciente de forma eficiente, alentando al uso de equipos de atención primaria en el hogar dirigidos por personal sanitario cualificado, consiguiendo un cuidado más personalizado y estrecho tras el ingreso.

Por otro lado, el papel de enfermería para el cuidado de pacientes con enfermedades crónicas es de vital importancia, y, de hecho, ya están instaurados distintos programas en

este sentido en otras patologías, como el control de la diabetes o la hipertensión arterial. Sin embargo, estos sistemas no se han desarrollado de igual manera para las enfermedades hepáticas crónicas (51). Actualmente su papel en la cirrosis está limitado casi exclusivamente al cuidado de pacientes hospitalizados y al manejo de sus complicaciones en el complejo hospitalario. Enfermería, además de brindar una atención continua en el cuidado del paciente, muy necesario en los primeros días tras el alta hospitalaria, facilita la educación del paciente y la responsabilidad de su propio cuidado, lo que puede resultar muy útil para el conocimiento y manejo de la medicación, reconocimiento precoz de posibles complicaciones y prevención de recaídas y de prácticas inadecuadas para su enfermedad (52). De esta manera, enfermería puede facilitar las recomendaciones en cuanto a dieta y estilo de vida, fundamental en este tipo de pacientes, y más cuando enfermedades hepáticas como la esteatosis hepática metabólica presenta una prevalencia cada vez mayor; en esta línea, también puede servir de apoyo para el seguimiento del mismo, en cuanto a peso, consumo de sal, consumo de bebidas enólicas, entre otros. A su vez, puede controlar la inmunización del paciente, si precisará, así como el cuidado de varices esofágicas y hepatocarcinoma, dado que el protocolo a seguir está ampliamente estandarizado. Por último, puede facilitar y explicar la toma adecuada de la medicación, que en algunos casos puede resultar muy compleja, y el control de las comorbilidades asociadas. Por ello, en el ámbito de la atención primaria, los enfermeros pueden desempeñar un importante papel, no solo para el cuidado de los pacientes con cirrosis, sino también para facilitar el diagnóstico precoz de la misma en población de riesgo; y en el ámbito de la atención hospitalaria, los enfermeros especializados deben formar parte de los equipos interprofesionales, ayudando a mejorar la calidad de la atención de los pacientes con cirrosis (53).

También y con el objetivo de reducir la tasa de reingresos, a partir de 2012, el Centro de Servicios de Medicare y Medicaid comenzó a penalizar a los hospitales por reingresos no planificados a los 30 días tras el alta. Así, los hospitales de Estados Unidos comenzaron a recibir pagos de las aseguradoras que cubrían la hospitalización y la atención durante los 30 días posteriores al alta hospitalaria de forma conjunta. Por lo tanto, los hospitales con altas tasas de readmisión hospitalaria ingresaban menos dinero menos si los pacientes reingresaban dentro del mismo período de 30 días (33).

Recientemente, se ha publicado un estudio en el que utilizan una aplicación denominada CIRRHOCARE®, la cual mantiene un registro diario de la frecuencia cardíaca, la presión arterial, el peso, el porcentaje de agua corporal, la función cognitiva, la calidad de vida (mediante encuesta) y la ingesta de alimentos, líquidos y alcohol, en paciente con cirrosis descompensada, para manejo de forma ambulatoria. Dicha aplicación tenía comunicación bidireccional paciente-médico. Aunque con un tamaño muestral reducido, presentan resultados prometedores para el control de estos pacientes, para reducir la tasa de reingreso y también la duración de los mismos (54).

Dado que la gravedad de la enfermedad hepática y la infección durante el ingreso son importantes factores de riesgo de reingreso, las estrategias para reducir los mismos deben dirigirse al paciente de alto riesgo, así como a la prevención de infecciones, especialmente durante la hospitalización inicial. En la **Tabla 5** se muestran las características de los pacientes de alto riesgo y las estrategias propuestas para reducir los reingresos, basadas en las guías para el cuidado de ancianos con comorbilidad y en programas para prevenir el deterioro funcional (55)(56).

Tabla 5. Características de los pacientes con cirrosis de alto riesgo de reingreso y estrategias propuestas para reducir los reingresos (37)(55)(56)

| Factors associated with higher risk of hospital readmissions in patients with cirrhosis and proposed strategies to reduce them | | |
|--|---|---|
| Factors for readmissions: the 8P | Description | Proposed strategies to reduce readmissions |
| 1. Problems with medications | <ul style="list-style-type: none"> • Polypharmacy, because they are at risk for multiple complications. • Higher risk for drug-related complications because of impaired hepatic metabolism. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Physician review of medication. 2. Pharmacist review of medication. 3. Multi-disciplinary case conference between physician, pharmacist, nurse, care worker, patient, and family, if possible. |
| 2. Psychological | <ul style="list-style-type: none"> • Higher prevalence of depression and substance abuse. • Hepatic encephalopathy induces impairment of the cognitive and affective function. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Psychotherapy. 2. Use of appropriate medication considering hepatic function. 3. Substance abuse treatment encouraging patient participation in the treatment plan. |
| 3. Principal diagnosis | <ul style="list-style-type: none"> • They often associate other conditions: cancer, stroke, diabetic complications, chronic obstructive pulmonary disease or heart failure. | <p>Guiding principles for the management of multi-morbidity:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Incorporate patient preferences into medical decision-making. 2. Evidence from the literature does not usually apply to patients with multi-morbidity. 3. Organize clinical management decisions based on life expectancy, functional status and quality of life. 4. Spend extra time involving patient and family in decision-making. 5. Choose therapies that optimize benefit, minimize harm, and enhance the quality of life. |
| 4. Physical limitations | <ul style="list-style-type: none"> • Significant increase in debility and frailty that impair or limit their ability to significantly participate. | <p>Home-based intervention program:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patient education in safe, effective techniques to facilitate activity. 2. Training in proper use of assistive devices. 3. Fall prevention programs. 4. Removal of environmental hazards including removal of loose carpets, improvement in lighting; repair of walking surfaces and stairways, etc. |
| 5. Poor health literacy | <ul style="list-style-type: none"> • Limitation in understanding and recalling instructions in patients with hepatic encephalopathy. • Minority and non-English-speaking populations. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Teach back process to confirm whether a patient understands what is being explained. 2. Make sure family member is also available to receive instructions. 3. Instructions in oral and written form as simple as possible 4. Early detection and prompt treatment of patients who are at risk for hepatic encephalopathy. 5. Appropriate interpreter services for emergency department, inpatient, outpatient and dental visits. |
| 6. Poor social support | <ul style="list-style-type: none"> • Social isolation is seen in patients with alcohol and drug abuse. Such problems are widely prevalent among patients with cirrhosis. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Have a social worker visit with patient to determine needs. 2. Provide social support interventions focused on changing behaviour through building, strengthening, and maintaining social networks, e.g. setting up a buddy system, peer support group, etc. |
| 7. Prior hospitalisation | <ul style="list-style-type: none"> • The majority of patients with cirrhosis are at risk for readmissions. • Patients who had unplanned hospitalization within 6 months prior are at high risk for readmission. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Steps to avoid readmission. |
| 8. Palliative care | <ul style="list-style-type: none"> • Cirrhosis patients who are not candidates for liver transplantation have an advanced and progressive serious illness. | <p>Palliative care concept including:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Providing treatment of the relief of pain and other physical, psychological and emotional symptoms. 2. Establishing goals of care that are clear to physicians, patients and families. 3. Psychosocial and spiritual support and utilization of interdisciplinary team. 4. Ambulatory care programs. |

Lo cierto es que existe una notoria escasez de estudios sobre intervenciones específicas para reducir la tasa de reingresos en pacientes con enfermedad hepática crónica, especialmente en cohortes europeas. Son necesarias también estrategias dirigidas a evitar

el reingreso en pacientes de alto riesgo y, por tanto, es prioritario crear un modelo de riesgo, como el índice de LACE, pero focalizado en la cirrosis, para predecir los posibles reingresos, adecuar el tiempo de revisión posterior en consulta en función del mismo y desarrollar tratamientos individualizados basados en la estratificación del riesgo.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

La cirrosis hepática es una enfermedad que se asocia a una gran morbi-mortalidad. En este escenario, es especialmente importante anticiparse a aquellos pacientes que pueden tener un reingreso o una mortalidad precoz tras el alta de una hospitalización. Existe algún índice publicado en la literatura, como el índice de LACE, aunque no validado en población con cirrosis hepática. Asimismo, existen algunos estudios realizados en Estados Unidos para este fin pero están sesgados por el peso que tiene el diferente acceso a la sanidad en función del seguro sanitario. La hipótesis de esta tesis es que existen variables clínicas basales y durante el ingreso que son capaces de predecir el reingreso precoz de pacientes con cirrosis hepática, permitiendo la creación de un sistema de derivación a consultas útil para disminuir dicho riesgo.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Primario:

- Evaluar los factores predictivos asociados al reingreso precoz (menos de 30 días) en pacientes con cirrosis hepática.
 - o Desarrollar un modelo de predicción de reingreso en <30 días en pacientes con cirrosis hepática.

Secundarios:

- Determinar la aplicabilidad de los factores predictivos asociados a reingreso precoz para predecir el reingreso y la mortalidad muy precoz y tardía (<7 y <90 días, respectivamente).
- Evaluar de forma preliminar el impacto del modelo predictivo en el tiempo estimado hasta la revisión en consultas ambulatorias tras el ingreso.

METODOLOGÍA

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

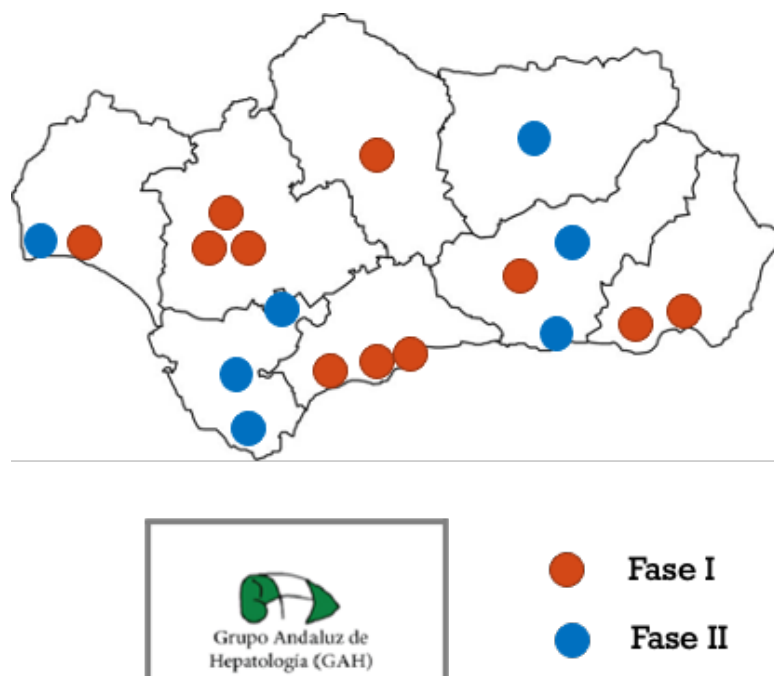
Estudio multicéntrico coordinado desde la Unidad de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla), en el que participaron diferentes hospitales de la comunidad autónoma andaluza pertenecientes al Grupo Andaluz de Hepatología de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva:

- Hospital Universitario Costa del Sol (Marbella).
- Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla).
- Hospital Universitario Torrecárdenas (Almería).
- Hospital Universitario Virgen de Valme (Sevilla).
- Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Málaga).
- Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba).
- Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada).
- Hospital Infanta Elena (Huelva).
- Hospital de Poniente (El Ejido).
- Hospital Universitario Regional de Málaga (Málaga).
- Hospital Universitario de Jaén (Jaén).
- Hospital Universitario de Jerez (Cádiz).
- Hospital Universitario Puerto Real (Cádiz).
- Hospital Universitario Puerta del Mar (Cádiz).
- Hospital de Motril (Granada).
- Hospital Universitario San Cecilio (Granada).
- Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez (Huelva).

Se incluyeron de forma retrospectiva (hasta el 15 de Febrero de 2023) pacientes con cirrosis hepática dados de alta tras episodio de hospitalización en una Unidad de Aparato Digestivo por complicaciones asociadas a su cirrosis hepática. Para su inclusión en la base de datos, se procedió a un proceso de codificación en el que se identificaron los pacientes con un número correlativo en lugar de utilizar el número de historia o el NUHSA identificativo en su hospital.

El estudio se desarrolló en dos fases. Una primera en la que se incluyó una cohorte de mayor tamaño (que representó la cohorte de estimación) donde se evaluó las tasas de reingreso y los factores de riesgo. Posteriormente se realizó una segunda fase para validar dichos resultados, donde se reclutaron nuevos pacientes para conformar la cohorte de validación, con un tamaño muestral menor. Los centros incluidos en cada una de las fases están señalados en la **Figura 2**.

Figura 2. Centros incluidos en el estudio



Criterios de selección de pacientes

Criterios de inclusión:

- a) Mayor de 18 años;
- b) Presencia de cirrosis hepática;
- c) Ingreso en unidad de Aparato Digestivo;
- d) Ingreso por complicación asociada a cirrosis;

Criterios de exclusión:

- a) Ingreso programado para una determinada técnica diagnóstica o terapéutica (ej: quimiorradiación, radiofrecuencia, ligadura endoscópica de varices esofágicas, biopsia hepática);
- b) Ingreso en otra Unidad diferente a Aparato Digestivo;
- c) Motivo de ingreso diferente a complicación de cirrosis;
- d) Pacientes que hayan sido sometidos a trasplante hepático previo;

Variables a recoger durante el estudio

Se diseñó un soporte informático específico en SPSS® para el procesamiento más adecuado de los registros, que cumplía las normas de confidencialidad y privacidad señaladas por la normativa vigente sobre protección de datos (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal).

Variables epidemiológicas:

- Edad: en años.
- Sexo: varón, mujer.
- Raza: caucásica, africana, asiática, hispana.

Variables basales en relación a su hepatopatía y comorbilidades:

- o Etiología de la cirrosis: alcohol, hepatitis B, hepatitis C, esteatosis hepática metabólica, hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hemocromatosis, enfermedad de Wilson;
- o Consumo de alcohol;
- o Consumo de tóxicos: cannabis, cocaína, heroína, metadona, crack, éxtasis, adictos o usuarios de droga por vía parenteral;
- o Existencia de descompensación previa (a la fecha de ingreso);
- o ACLF;
- o Hepatocarcinoma (previo a la fecha de ingreso);
- o Derivación portosistémica transyugular intrahepática (TIPS) (previo a la fecha de ingreso);
- o Varices esofágicas o gástricas;
- o Elastografía transitoria;
- o Índice de Charlson:
 - Diabetes mellitus y lesión órgano diana si existiese (nefropatía diabética, retinopatía diabética, neuropatía diabética);
 - Cardiopatía isquémica;
 - Insuficiencia cardiaca;
 - Enfermedad arterial periférica;
 - Accidente cerebrovascular;
 - Demencia;
 - Hemiplejia;
 - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica;
 - Enfermedad del tejido conectivo: síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Marfan, lupus, esclerodermia, artritis reumatoide, lupus eritematoso

sistémico, esclerosis sistémica, dermatomiositis, miopatías inflamatorias, síndrome antifosfolípido, síndrome de Sjögren, vasculitis necrotizantes sistémica;

- Ulcus de origen péptico: ulcera duodenal, ulcera gástrica;
- Enfermedad renal crónica;
- Neoplasia de órgano sólido sin metástasis;
- Neoplasia de órgano sólido con metástasis;
- Leucemia;
- Linfoma;
- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida;

Variables durante el ingreso:

- o Tipo de ingreso: programado desde consulta *versus* urgente;
- o Motivo de ingreso (recogidos hasta tres diferentes de forma simultánea):
Encefalopatía hepática, hemorragia digestiva, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal, infección, trastorno hidroelectrolítico (hiponatremia, hipopotasemia, hipofosforemia, hipomagnesemia), ACLF;
- o Función hepática;
 - MELD Score (43) = $9,6 \text{ Ln (Creatinina)} + 3,8 \text{ Ln (Bilirrubina)} + 11,2 \text{ Ln (INR)} + 6,4$.
 - Child-Pugh score (44):

| Criterios clínicos y analíticos | Puntuación | | |
|--|------------|---|---|
| | 1 | 2 | 3 |
| Encefalopatía | No | Moderada (grado 1-2) | Severa (grado 3-4) |
| Ascitis | No | Moderada (respuesta a diuréticos) | Severa (refractaria a diuréticos) |
| Bilirrubina (mg/dl) | <2 | 2-3 | >3 |
| Albumina (g/dl) | >3,5 | 3,5-2,8 | <2,8 |
| Tiempo protombina (INR) | <1,7 | 1,7-2,3 | >2,3 |
| Child-Pugh A= 5-6 puntos Child-Pugh B= 7-9 puntos Child-Pugh C= 10-15 puntos | | | |

- o Shock: estado de hipoperfusión de los órganos con necesidad de drogas vasoactivas para su recuperación, tales como noradrenalina o dopamina;
- o Necesidad de terapia sustitutiva renal;
- o Infección nosocomial: infección que aconteciese 48 h después del ingreso hospitalario (bacteriemia, infección del tracto urinario, gastroenteritis, neumonía, infección respiratoria, celulitis, flebitis, peritonitis bacteriana);
- o Ventilación mecánica;
- o Paracentesis evacuadora/terapéutica;
- o Nutrición enteral o parenteral;

- o Ingreso en Unidad de Sangrantes;
- o Ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos;
- o Eventos durante el ingreso: descompensación de cirrosis *de novo* (no presente al ingreso), hepatocarcinoma, inclusión en lista de trasplante hepático.
- o Índice LACE;

Variables al alta del ingreso:

- o Inclusión en lista de trasplante hepático.
- o Número de fármacos prescritos al alta.
- o Inhibidores de la bomba de protones (Sí/No).
- o Betabloqueantes (Sí/No).
- o Lactulosa (Sí/No).
- o Antibióticos (Sí/No): norfloxacino, rifaximina, amoxicilina, ciprofloxacino, levofloxacino.
- o Diuréticos (Sí/No): Furosemida, espironolactona, eplerrenona, amiloride.
- o Variables analíticas: AST, ALT, fosfatasa alcalina, GGT, bilirrubina, albúmina, plaquetas, INR, AFP, creatinina, glucosa, ferritina, sodio.

Variables tras el ingreso (recogidas hasta 90 días posteriores):

- o Reingreso (7 días/30 días/90 días).
- o Fecha de reingreso.
- o Citación de consulta ambulatoria tras el alta.
- o Fecha consulta posterior.
- o Exitus (Sí/No).

- o Motivo exitus: Causa hepática (hemorragia por varices, encefalopatía hepática, ascitis, síndrome hepatorenal, disfunción hepática, ACLF, peritonitis bacteriana espontánea, hepatocarcinoma), causa extrahepática.
- o Fecha de éxitus.

Definición de variables de interés

- ❖ Cirrosis hepática definida mediante biopsia hepática, Fibroscan® > 13 kPa, o por datos morfológicos compatibles en pruebas de imagen.
- ❖ Descompensación definida como los eventos derivados de la hipertensión portal: encefalopatía hepática clínicamente relevante (al menos grado II), ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, hemorragia varicosa, disfunción renal o ACLF.
- ❖ La ascitis se definió por, al menos, aquella objetivada en prueba de imagen.
- ❖ La peritonitis bacteriana espontánea se definió por presencia de polimorfonucleares > 250 en muestra de líquido ascítico.
- ❖ La hemorragia varicosa se definió en consonancia con el documento de Consenso Baveno VII (45):
 - o Observación en la endoscopia oral en las primeras 12 h:
 - Sangrado activo procedente de variz.
 - Signos de sangrado reciente en una variz.
 - Sangre en estómago en ausencia de otras lesiones potencialmente sangrantes.
- ❖ La disfunción renal se definió en función de los criterios de AKI (*acute kidney injury*) (46):

Tabla 6. Criterios ICA-AKI

| CRITERIOS ICA-AKI | | |
|-------------------|--|--|
| Estadio | Definición | Pronóstico de supervivencia a los 3 meses |
| AKI 1 | Aumento de la sCr ≥ 0.3 mg/dl o ≥ 1.5 -2 veces sobre el valor basal. <ul style="list-style-type: none"> • AKI 1A: sCr < 1.5 mg/dl al diagnóstico • AKI 1B: ≥ 1.5mg/dl al diagnóstico | 70% <ul style="list-style-type: none"> • 1A 82% • 1B 55% |
| AKI 2 | Aumento de la sCr > 2 -3 veces respecto al valor basal. | 42% |
| AKI 3 | Aumento de la sCr > 3 veces respecto al valor basal, ≥ 4 mg/dl con un aumento agudo de ≥ 0.3 mg/dl o inicio de terapia de sustitución renal. | 31% |

❖ ACLF se define por el índice CLIF-C OF (47):

Tabla 7. Índice CLIF-C OF para el diagnóstico de ACLF

| Índice CLIF-C OF para el diagnóstico de ACLF | | | |
|--|------------------|---|--|
| Órgano / sistema | Puntuación = 1 | Puntuación = 2 | Puntuación = 3 |
| Hígado, bilirrubina (mg/dl) | <6 | 6-12 | >12 |
| Riñón, creatinina (mg/dl) | <2 | De ≥ 2 a $<3,5$ | $\geq 3,5$ o terapia sustitución renal |
| Cerebro (clasificación según criterios de West-Haven) | 0 | 1-2 | 3-4 |
| Coagulación (INR) | <2 | ≥ 2 a $<2,5$ | $\geq 2,5$ |
| Circulación, presión arterial media (mmHg) | ≥ 70 | <70 | Vasoconstrictores |
| Respiratorio PAO ₂ /FiO ₂ ó SpO ₂ /FiO ₂ | >300 >357 | ≤ 300 a > 200 $>214 \leq 357$ | ≤ 200 ≤ 214 |

❖ Índice de Charlson: relaciona la mortalidad a largo plazo con la comorbilidad del paciente. En función de la puntuación final se clasifica en:

- Ausencia de comorbilidad: 0-1 punto.
- Comorbilidad baja: 2 puntos.
- Comorbilidad alta: > 3 puntos.

Tabla 8. Índice de Charlson

| Índice de Charlson | |
|---|------------|
| Manifestaciones clínicas | Puntuación |
| Infarto agudo de miocardio: debe existir evidencia clínica de que el paciente haya precisado hospitalización o evidencia de que cambios enzimáticos o electrocardiográficos. | 1 |
| Insuficiencia cardíaca: evidencia de disnea de esfuerzo y/o signos de insuficiencia cardíaca a la exploración que respondieron favorablemente al tratamiento. | 1 |
| Enfermedad arterial periférica: claudicación intermitente, intervenidos de by-pass arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de aorta de más de 6 cm de diámetro. | 1 |
| Enfermedad cerebrovascular: pacientes con accidente cerebrovascular con mínimas secuelas o accidente cerebrovascular transitorio. | 1 |
| Demencia: evidencia en historia clínica de deterioro cognitivo crónico | |
| Enfermedad respiratoria crónica: incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma | 1 |
| Enfermedad del tejido conectivo: lupus, esclerodermia, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, dermatomiositis, miopatías inflamatorias. | 1 |
| Úlcera gastroduodenal: incluye a aquellos que recibieron tratamiento para úlcus y que presentaron hemorragia digestiva por úlceras. | 1 |
| Hepatitis crónica leve: sin datos de hipertensión portal | 1 |
| Diabetes mellitus: incluye a aquellos tratados con insulina o hipoglucemiantes, no aquellos tratados con dieta. | 1 |
| Hemiplejía: evidencia de hemiplejía o paraplejía como consecuencia de un accidente cerebrovascular u otra condición. | 2 |
| Insuficiencia renal crónica moderada/severa: pacientes en diálisis o creatinina > 3 mg/dl objetivada en analíticas repetidas. | 2 |
| Diabetes mellitus con lesión de órgano diana: Nefropatía diabética, retinopatía diabética, neuropatía diabética. Se incluye también cetoacidosis diabética y coma hiperosmolar | 2 |
| Tumor o neoplasia sólida: pacientes con cáncer sin metástasis | 2 |
| Leucemia: leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas | 2 |
| Linfoma | 2 |
| Hepatopatía crónica moderada/severa: con hipertensión portal | 3 |
| Tumor o neoplasia sólida con metástasis | 6 |
| Sida definido: no incluye portadores asintomáticos. | 6 |

❖ Índice de LACE (32): score que se utiliza para predecir el riesgo de reingreso.

Tabla 9. Índice de LACE

| Índice LACE | |
|---|---|
| L: duración de la hospitalización; | |
| 1 | 1 |
| 2 | 2 |
| 3 | 3 |
| 4-6 | 4 |
| 7-13 | 5 |
| ≥14 | 7 |
| A: agudeza de la admisión; | |
| Electivo | 0 |
| Urgente | 3 |
| C: comorbilidad del paciente (medida con la puntuación del índice de Charlson); | |
| 0 | 0 |
| 1 | 1 |
| 2 | 2 |
| 3 | 3 |
| ≥4 | 5 |
| E: uso del servicio de urgencias (medido como el número de visitas en los seis meses anteriores al ingreso); | |
| 0 | 0 |
| 1 | 1 |
| 2 | 2 |
| 3 | 3 |
| ≥4 | 4 |

Procedimiento de trabajo

Dado que se trató de un estudio multicéntrico, en primer lugar se contactó con todos los hospitales pertenecientes a la Comunidad Autónoma de Andalucía, a través de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva, invitándoles a participar en el mismo. Posteriormente se envió el protocolo del estudio, y la base de datos en formato Excel con las variables a rellenar (codificada en un mensaje de correo electrónico diferente).

Para la búsqueda de pacientes se contactó con el servicio de Documentación de cada Hospital para obtener el listado de pacientes con cirrosis ingresados previamente por

descompensación hepática en el servicio de Aparato Digestivo. De dicha lista, se evaluó cada uno de los pacientes para confirmar que cumplían criterios de inclusión y exclusión.

Ya que nuestro centro ha sido el centro coordinador del estudio, una vez se finalizó el plazo de inclusión de pacientes en Febrero 2023, nos remitieron las bases de datos rellenas para el análisis posterior de los mismos. Todas las bases de datos se recopilaron en el programa estadístico SPSS®.

Medición de los objetivos

* Tasa de reingreso muy precoz tras el alta de la hospitalización: Número de reingresos en menos de 7 días entre número total de hospitalizaciones.

* Tasa de reingreso precoz tras el alta de la hospitalización: Número de reingresos en menos de 30 días entre número total de hospitalizaciones.

* Tasa de reingreso tardío tras el alta de la hospitalización: Número de reingresos en menos de 90 días entre número total de hospitalizaciones.

* Tasa de mortalidad muy precoz tras el alta de la hospitalización: Número de éxitos en menos de 7 días entre número total de hospitalizaciones.

* Tasa de mortalidad precoz tras el alta de la hospitalización: Número de éxitos en menos de 30 días entre número total de hospitalizaciones.

*Tasa de mortalidad tardía tras el alta de la hospitalización: Número de éxitos en menos de 90 días entre número total de hospitalizaciones.

Procesamiento de datos y análisis estadístico

Todos los análisis se realizarán mediante el paquete estadístico SPSS® versión 22.0. Se efectuó un análisis exploratorio inicial de los datos para detectar los valores atípicos,

aberrantes, duplicados y perdidos que pudieran existir. Se realizó un análisis descriptivo de la muestra. En el análisis univariante, para variables cualitativas se aplicó Chi-cuadrado y test de Fisher y para variables cuantitativas se emplearon los tests U de Mann-Whitney y H de Kruskal-Wallis. En los contrastes de hipótesis de variables cuantitativas se utilizaron técnicas como la t de Student y el análisis de la varianza (técnicas no paramétricas como Wilcoxon y Kruskal Wallis si fue necesario). Cuando fue relevante evaluar el tiempo hasta el evento, se empleó el test Log Rank y fue representado gráficamente por el método de Kaplan-Meier. Para identificar factores de riesgo independientes se realizaron técnicas de análisis multivariante (regresión logística y regresión de Cox). El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0.05$.

Cálculo del tamaño muestral

Tras una revisión exhaustiva de la literatura, asumimos que el porcentaje medio de reingreso en menos de 90 días es del 35%. Nuestro objetivo fue, a través de diseñar un modelo de estratificación de riesgos, disminuir este porcentaje al 25% en un subgrupo de pacientes.

El estudio constó de dos fases, una de estimación y otra de validación. Para la fase de estimación, en la que se creó el algoritmo de predicción para prevenir el reingreso en menos de 30 días, se estimó un tamaño muestral de 774 pacientes, con un poder estadístico del 80%, un nivel de confianza del 95% y un porcentaje de pérdidas estimado del 15%. Para la fase de validación, se estimó un tamaño muestral de 387 pacientes (una proporción 2:1).

Financiación

Este estudio no tuvo financiación específica.

Consideraciones éticas

En este estudio se respetaron los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki (Asamblea Médica Mundial), en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina, en la Declaración Universal de la UNESCO (Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura), cumpliéndose los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética.

Dado que se trató de un estudio retrospectivo y que un porcentaje importante de pacientes podían estar fallecidos, se consideró que la utilización de un consentimiento informado podía dificultar la inclusión de pacientes en el estudio, y, por lo tanto, no era necesario su uso.

En el **Anexo III** queda recogido el dictamen favorable del comité de ética para este proyecto.

Conflicto de intereses

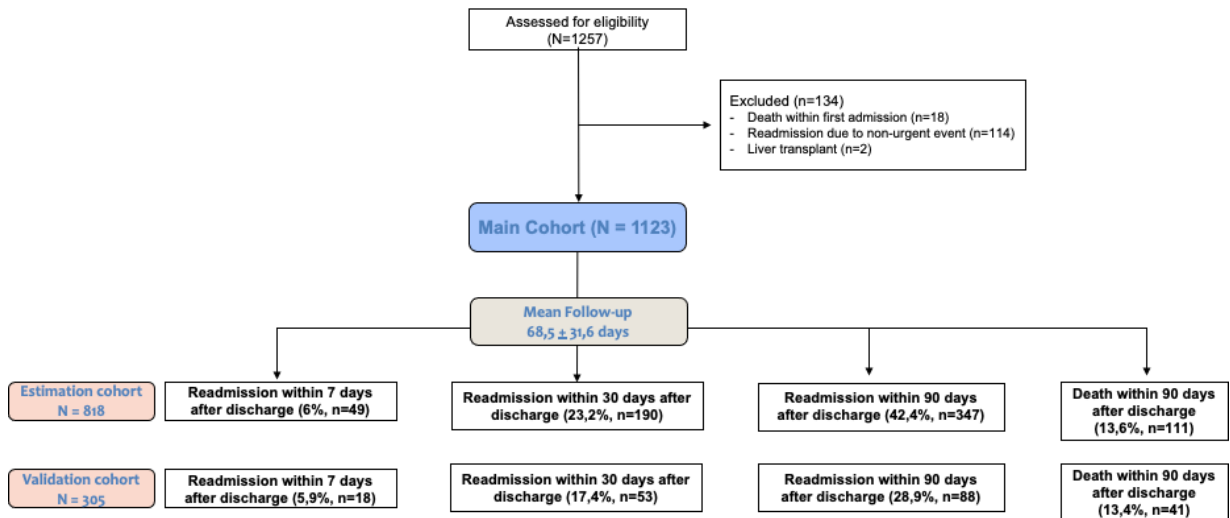
Los autores que participaron en el estudio certificaron que no tenían afiliaciones o participación en ninguna organización o entidad con intereses financieros (tales como honorarios, becas educativas, empleo, consultorías, propiedad de acciones u otros intereses de patrimonio, y testimonios de expertos o acuerdos de licencia de patentes), o interés no financiero (tales como relaciones personales o profesionales, afiliaciones, conocimientos o creencias) en el tema o materiales discutidos en esta tesis.

RESULTADOS

RESULTADOS

Se incluyeron inicialmente 1257 pacientes, de los cuales fueron excluidos 134 (18 por fallecimiento durante el primer ingreso, 114 por reingreso programado, tales como quimioembolización o programa de ligadura de varices esofágicas, y 2 pacientes por trasplante previo). En la **Figura 3** queda representado el diagrama con el flujo de pacientes, indicando aquellos que pertenecían a la cohorte de estimación y validación con el correspondiente reingreso y mortalidad en los primeros 90 días. Finalmente se reclutaron 1123 pacientes, con una media de seguimiento efectivo (contando los fallecidos) de $66,3 \pm 32,2$ días, aunque todos los pacientes fueron seguidos durante 90 días tras el alta. De los 818 pacientes que se incluyeron en la cohorte de estimación, presentaron un reingreso muy precoz (<7 días) el 6% (49/818), un reingreso precoz (<30 días) el 23,2% (190/818) y un reingreso tardío (<90 días) el 42,4 % (347/818), con un porcentaje de 13,6% (111/818) de fallecidos durante los primeros 90 días tras el alta. Por otro lado, de los 305 pacientes que se incluyeron en la cohorte de validación, presentaron un reingreso muy precoz (<7 días) el 5,9% (18/305), un reingreso precoz (<30 días) el 17,4% (53/305) y un reingreso tardío (<90 días) el 28,9 % (88/305), con un porcentaje de 13,4% (41/305) de fallecidos durante los primeros 90 días tras el alta.

Figura 3. Diagrama representando el reclutamiento de pacientes



Descripción general de la cohorte estimación

Variables basales y epidemiológicas de la cohorte estimación

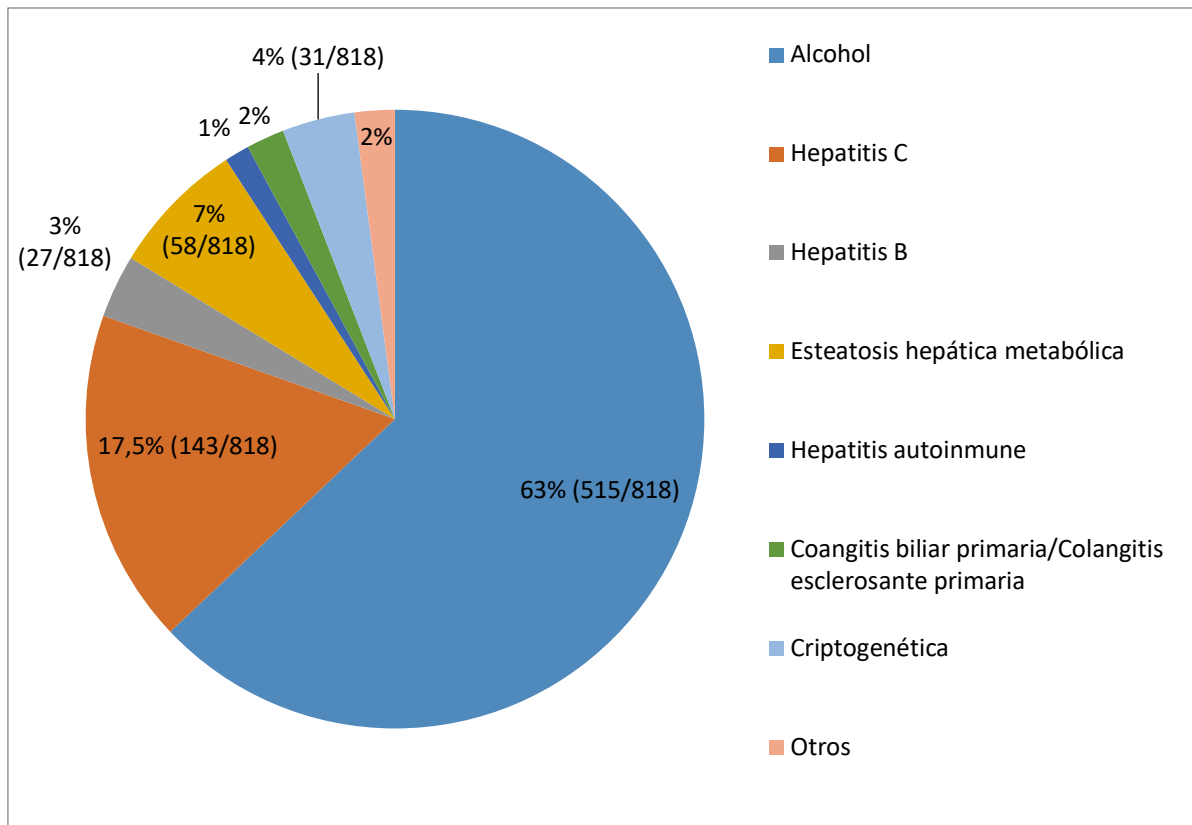
De los 818 pacientes estudiados, el 77,6% (635/818) eran hombres, con una media de edad de $60,16 \pm 11,08$ años, como apreciamos en la **Tabla 10**. La principal etiología de la cirrosis, representada en la **Figura 4**, fue el alcohol (63%, 515/818) seguida de la hepatitis C (17,5%, 143/818). Por otro lado, el 45,2% (317/818) consumía alcohol en los últimos seis meses y el 30% presentaban diabetes mellitus (245/818).

Durante el seguimiento a 90 días, el 13,6% (111/818) falleció, la mayoría por causa hepática (89,3%; 100/111). De estos, el 4,3% (35/818) falleció en los primeros 30 días.

Tabla 10. Cohorte estimación: Variables basales y epidemiológicas

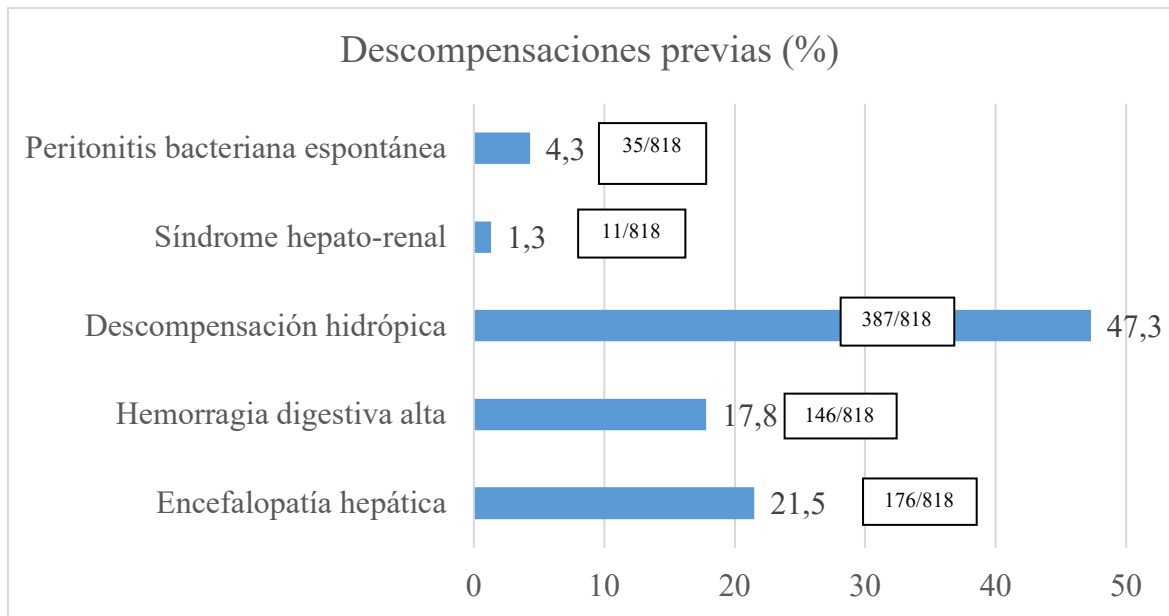
| Variables basales y epidemiológicas | |
|--|------------------|
| Población total | |
| Sexo (hombre) | 77,6 % (635/818) |
| Edad ± DS (años) | 60,16 ± 11,08 |
| Etiología cirrosis | |
| Alcohol | 63% (515/818) |
| VHC | 17,5% (143/818) |
| Consumo alcohol | 45,2 % (370/818) |
| Consumo drogas | 5,5% (45/818) |
| Encefalopatía hepática | 21,5% (176/818) |
| Hemorragia digestiva | 17,8% (146/818) |
| Ascitis | 47,3% (387/818) |
| Peritonitis bacteriana espontánea | 4,3 % (35/818) |
| Síndrome Hepato-renal | 1,3% (11/818) |
| Descompensación previa | 56,5 % (562/818) |
| Hepatocarcinoma | 9,9% (81/818) |
| TIPS | 2,6% (21/818) |
| Varices esofágicas | 58,1% (475/818) |
| Diabetes mellitus | 30% (245/818) |
| Índice Charlson ± DS | 4,46 ± 1,86 |

Figura 4. Cohorte estimación: Etiología de la cirrosis



El 56,5% (462/818) de los pacientes habían presentado alguna descompensación previa al ingreso, las cuales quedan representadas en la **Figura 5**.

Figura 5. Cohorte estimación: Descompensaciones previas



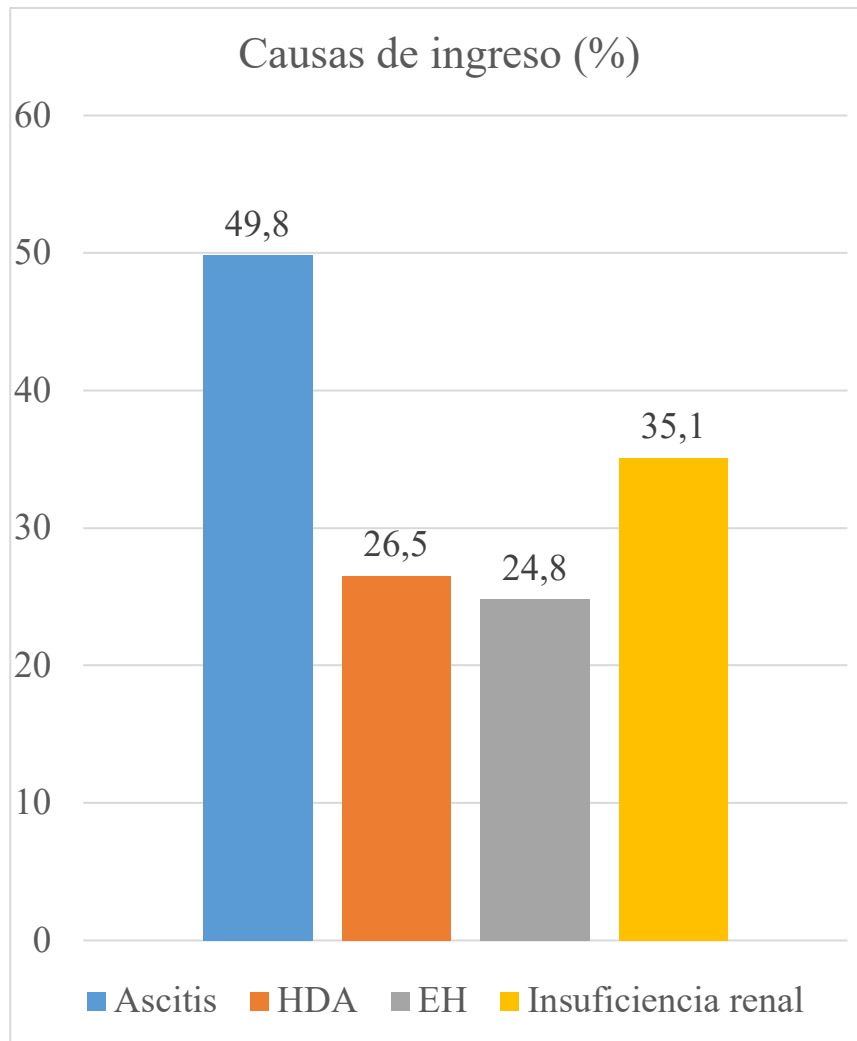
Además, el 9,9% (81/818) presentaban hepatocarcinoma previo al ingreso, el 58,1% varices esofágicas (475/818) y el 2,6% (21/818) eran portadores de TIPS.

En cuanto al índice de comorbilidad de Charlson, la media de la suma de puntos fue de $4,46 \pm 1,86$ puntos.

Variables en relación con el ingreso de la cohorte estimación

El principal motivo de ingreso fue la ascitis (36%), seguida de la hemorragia (23%), y la encefalopatía hepática (16%) (**Figura 6**), y el 93,3% de estos ingresos fue de carácter urgente (763/818) frente a un 6,7% que fue de carácter programado (55/818). Por otro lado, la estancia media fue de $12,82 \pm 18,93$ días.

Figura 6. Cohorte estimación: Motivo de ingreso



Además de la descompensación/complicación que originó el ingreso, los pacientes presentaron otras descompensaciones *de novo* durante el mismo, que quedan representadas en la **Tabla 11**.

Durante el ingreso, el 2,2 % presentó shock (16/818) con necesidad de drogas vasoactivas, el 0,7% necesitó terapia sustitutiva renal (6/818), el 2,9 % ventilación mecánica (24/818), y el 10,3% nutrición enteral o parenteral (84/818). Al 30,2% (247/818) se le realizó paracentesis evacuadora. El 11,6% presentó infección de origen nosocomial (95/818). Por último, el 12,5% (102/818) precisó ingreso en la Unidad de Sangrantes, y el 4,5% (37/818) ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos.

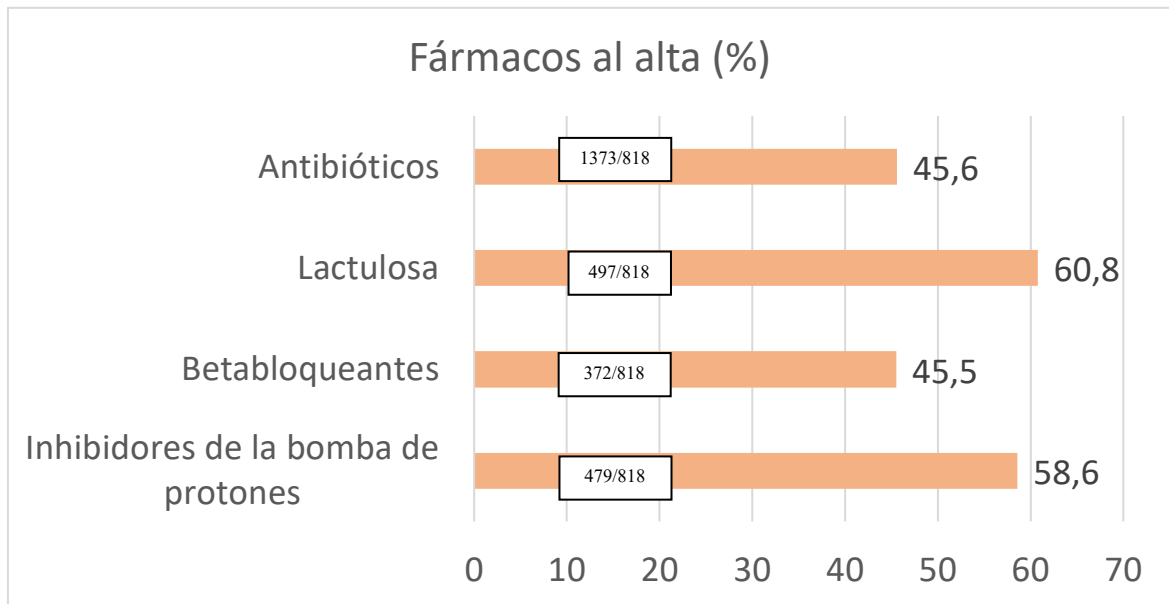
Al alta, los valores de las escalas MELD y Child-Pugh fueron $14,84 \pm 5,38$ y $8,47 \pm 1,83$, respectivamente, siendo el 14,2% (108/818) Child A, el 55,2% (421/818) Child B, y el 30,7% (234/818) Child C. Además, el 7,9% fue incluido en lista de trasplante hepático (65/818). La media del índice de LACE fue de $13,11 \pm 2,31$. Todos los valores quedan especificados en la **Tabla 11**.

Tabla 11. Cohorte estimación: Variables en relación con el ingreso

| Variables en relación con el ingreso | | |
|---|------------------------|------------------------|
| | | Población total |
| Motivo de ingreso | | |
| | Ascitis | 49,8% |
| | HDA | 26,5% |
| | Encefalopatía hepática | 24,8% |
| Tipo de ingreso (urgente) | | 93,3% (763/818) |
| Duración del ingreso \pm DS | | $13,26 \pm 22,7$ días |
| Encefalopatía hepática | | 10% (55/818) |
| Hemorragia digestiva | | 6% (36/818) |
| Ascitis | | 18% (99/818) |
| Peritonitis bacteriana espontánea | | 4,5 % (25/818) |
| Síndrome Hepato-renal | | 2,2% (12/818) |
| ACLF | | 5% (41/818) |
| Shock | | 2% (16/818) |
| Diálisis | | 0,7% (6/818) |
| Infección nosocomial | | 11,6% 95/818) |
| Ventilación mecánica | | 2,9% (24/818) |
| Paracentesis evacuadora | | 30,2% (247/818) |
| Nutrición enteral/parenteral | | 10,3% (84/818) |
| Unidad de Sangrantes | | 12,5% (102/818) |
| Cuidados intensivos | | 4,5% (37/818) |
| Inclusión en lista de trasplante | | 7,9% (65/818) |
| Child Pugh | | |
| | A | 14,2% (108/818) |
| | B | 55,2% (421/818) |
| | C | 30,7% (234/818) |
| MELD \pm DS | | $14,84 \pm 5,38$ |
| Índice LACE \pm DS | | $13,11 \pm 2,31$ |

En cuanto al tratamiento prescrito al alta, en la **Figura 7** quedan representados el porcentaje de uso en los fármacos más comúnmente utilizados (inhibidores de la bomba de protones, betabloqueantes, lactulosa y antibióticos, incluidos rifaximina y norfloxacino).

Figura 7. Cohorte estimación: Fármacos prescritos al alta



Variables analíticas al alta de la cohorte estimación

Las variables analíticas analizadas quedan representadas en la **Tabla 12**. Cabe destacar una hipertransaminasemia a expensas de AST ($72,76 \pm 55,55$ UI/ml) y GGT ($199,96 \pm 314,68$ UI/ml). Por otro lado, los pacientes presentaban bilirrubina total elevada ($3,6 \pm 0,45$ mg/dl), hipoalbuminemia ($3,6 \pm 0,59$ g/dl) e INR elevado ($1,45 \pm 0,37$).

Tabla 12. Cohorte estimación: Variables analíticas ± DS

| Variables analíticas ± DS | |
|---------------------------------------|-----------------|
| | Población total |
| AST ± DS (UI/ml) | 72,76 ± 55,55 |
| ALT ± DS (UI/ml) | 37,9 ± 40,41 |
| GGT ± DS (UI/ml) | 199,96 ± 314,68 |
| Fosfatasa alcalina ± DS (UI/L) | 133,22 ± 88,76 |
| Bilirrubina total ± DS (mg/dl) | 3,6 ± 0,45 |
| Albúmina ± DS (g/dl) | 3,06 ± 0,59 |
| Creatinina ± DS (mg/dl) | 0,97 ± 0,70 |
| Sodio ± DS (mEq/L) | 136,48 ± 4,6 |
| PCR ± DS | 57,59 ± 333,1 |
| INR ± DS | 1,45 ± 0,37 |
| Ferritina ± DS (ng/ml) | 626,9 ± 1293 |
| Leucocitos ± DS | 5930 ± 6305 |
| Hemoglobina ± DS (mg/dl) | 10,2 ± 2 |
| Plaquetas ± DS | 111459 ± 73628 |

Descripción y comparativa de pacientes con reingreso <7 días

Variables basales y epidemiológicas de reingreso <7 días

De los 818 pacientes recogidos en la cohorte de estimación, 49 reingresaron a los 7 días del alta (6%). Las variables basales y epidemiológicas de los pacientes que reingresan muy precozmente a los 7 días con respecto a los que no quedan representados en la **Tabla 13**.

Tabla 13. Cohorte de estimación: Diferencias en variables basales y epidemiológicas en función del reingreso a los 7 días

| Diferencias en variables basales y epidemiológicas en función del reingreso a los 7 días | | | |
|---|---|---|----------|
| | Pacientes sin reingreso a los 7 días | Pacientes con reingreso a los 7 días | p |
| Sexo (hombre) | 77,4% (595/769) | 81,6% (40/49) | 0,59 |
| Edad ± DS | 60,24 ± 11 | 61,29 ± 11,24 | 0,46 |
| Etiología cirrosis | | | |
| Alcohol | 63,1% (485/769) | 61,2% (30/49) | 0,92 |
| VHC | 17,4% (134/769) | 18,4% (9/49) | |
| Consumo alcohol | 45,5% (350/769) | 40,8% (20/49) | 0,52 |
| Consumo drogas | 5,1% (39/769) | 12,2% (6/49) | 0,04 |
| Encefalopatía hepática | 21,6% (166/769) | 20,4% (10/49) | 0,84 |
| Hemorragia digestiva | 16,5% (127/769) | 38,8% (19/49) | 0,00 |
| Ascitis | 46,7% (359/769) | 57,1% (28/49) | 0,15 |
| Peritonitis bacteriana espontánea | 4,3 % (33/769) | 4,1% (2/49) | 1 |
| Síndrome Hepato-renal | 1,2% (9/769) | 4,1% (2/49) | 0,13 |
| Descompensación previa | 55,7% (428/769) | 69,4% (34/49) | 0,06 |
| Hepatocarcinoma | 9,4% (72/769) | 18,4% (9/49) | 0,04 |
| TIPS | 2,3% (18/769) | 6,1% (3/49) | 0,12 |
| Varices esofágicas | 57,2% (440/769) | 71,4% (35/49) | 0,05 |
| Diabetes mellitus | 29,4% (226/769) | 38,8% (19/49) | 0,16 |
| Índice Charlson ± DS | 4,43 ± 1,84 | 4,87 ± 2,2 | 0,10 |

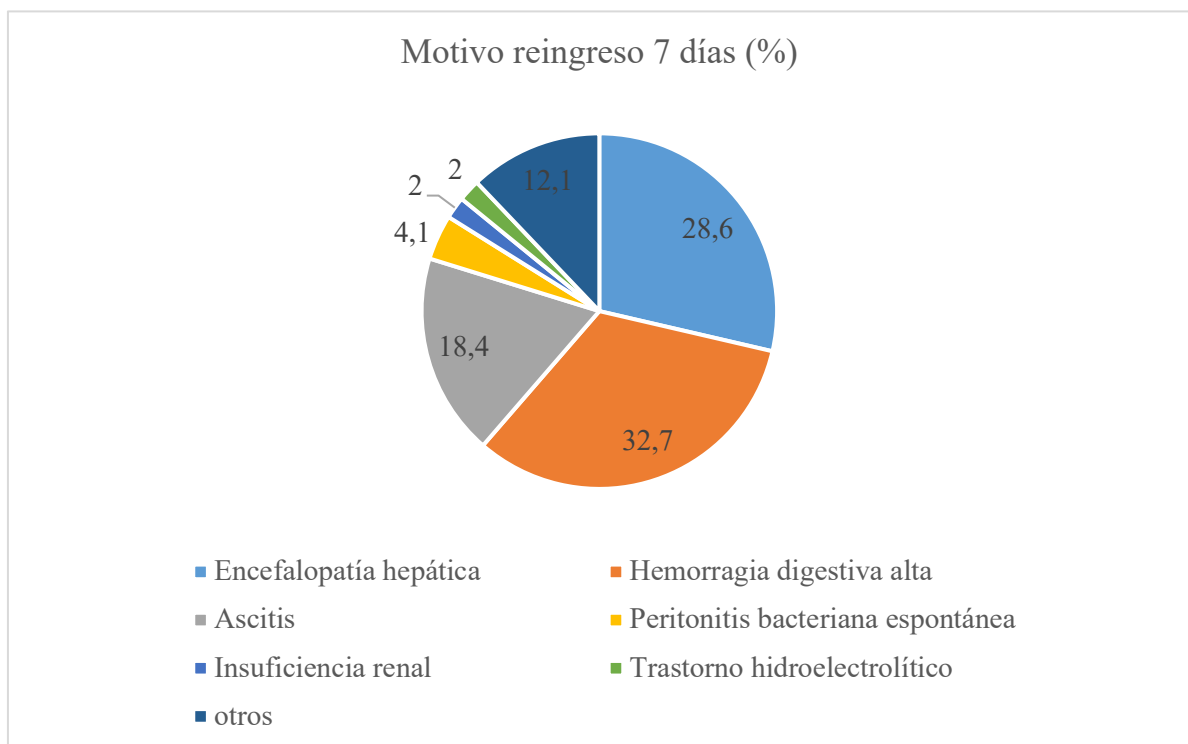
Las variables que resultaron estadísticamente diferentes fueron el consumo de drogas, superior al doble en los que reingresaban (12,2% vs. 5,1%), el episodio previo al ingreso de hemorragia digestiva alta, con un porcentaje muy superior en los que reingresaban muy precozmente (38,8% frente a 16,5%, p = 0,00), la presencia de varices esofágicas (71,4% frente a 57,2%, p = 0,05) y el antecedente de hepatocarcinoma previo (18,4% frente a 9,4%, p = 0,04). También se observó una tendencia hacia que la descompensación

previa fue superior en los pacientes que reingresaron (69,4% (34/49)) con respecto a los que no (55,7% (428/769)) (p=0,06).

Variables en relación con el reingreso a los 7 días

El principal motivo de reingreso fue la HDA, seguida de la encefalopatía hepática y la ascitis, como se puede apreciar en la **Figura 8**, y la duración media del ingreso fue $14,44 \pm 13,67$ en los que reingresaron a los 7 días frente a los $12,72 \pm 19,22$ de los que no lo hicieron (p = 0,53).

Figura 8. Cohorte estimación: motivo reingreso a los 7 días



Las diferencias en cuanto a las variables en relación con el ingreso en función de si el paciente reingresó de forma muy precoz quedan reflejadas en la **Tabla 14**. El motivo de ingreso fue diferente en aquellos que reingresaron muy precozmente, destacando la hemorragia digestiva alta seguida de encefalopatía hepática y ascitis (32,7%, 28,6% y 18,4%, respectivamente), mientras que en aquellos que no reingresaron el principal

motivo de ingreso fue la ascitis, seguida de la hemorragia digestiva alta y la encefalopatía hepática (37,1%, 22,9% y 15,2%, respectivamente). También hubo diferencias significativas en la puntuación de LACE, siendo mayor en los pacientes que reingresaron a los 7 días ($14,02 \pm 2,62$ vs. $13,06 \pm 2,29$, $p = 0,005$).

Tabla 14. Cohorte estimación: Diferencias en variables en relación con el ingreso en función del reingreso a los 7 días

| Diferencias en variables en relación con el ingreso en función del reingreso a los 7 días | | | |
|---|---|--|-------|
| | Pacientes sin reingreso a los 7 días | Pacientes con reingreso a los 7 días | P |
| Motivo de ingreso | | | |
| Ascitis | 37,1% (285/769) | 18,4% (9/49) | 0,002 |
| HDA | 22,9% (176/769) | 32,7% (16/49) | |
| Encefalopatía hepática | 15,2% (117/769) | 28,6% (14/49) | |
| Tipo de ingreso (urgente) | 93,2% (717/769) | 93,9% (46/49) | 0,57 |
| Duración del ingreso \pm DS | 13,06 \pm 24,92 días | 13,94 \pm 13,13 días | 0,521 |
| Encefalopatía hepática | 9,8% (56/769) | 11,9% (5/49) | 0,59 |
| Hemorragia digestiva | 5,4% (31/769) | 9,5% (4/49) | 0,28 |
| Ascitis | 18,5% (106/769) | 21,4% (9/49) | 0,63 |
| Peritonitis bacteriana espontánea | 4,5% (26/769) | 4,8% (2/49) | 0,58 |
| Síndrome Hepato-renal | 2,3% (13/769) | 2,4 % (1/49) | 0,63 |
| ACLF | 4,8 % (37/769) | 8,2% (4/49) | 0,18 |
| Shock | 2% (15/769) | 2 % (1/49) | 0,63 |
| Diálisis | 0,8% (6/769) | 0% (0/49) | 0,68 |
| Infección nosocomial | 11,4% (88/769) | 14,3% (7/49) | 0,33 |
| Ventilación mecánica | 2,9% (22/769) | 4,1% (2/49) | 0,44 |
| Paracentesis evacuadora | 30% (237/769) | 32,7% (16/49) | 0,79 |
| Nutrición enteral/parenteral | 10,4% (80/769) | 8,2% (4/49) | 0,8 |
| Unidad de Sangrantes | 12,4% (95/769) | 14,3% (7/49) | 0,65 |
| Cuidados intensivos | 4,7% (36/769) | 2% (1/49) | 0,3 |
| Inclusión en lista de trasplante | 8,1% (62/769) | 6,1% (3/49) | 0,79 |
| Child Pugh | A 14,2% (102/769) B 55,2% (396/769) C 30,6% (220/769) | A 13,3% (6/49) B 55,6% (25/49) C 31,1% (14/49) | 0,98 |
| MELD \pm DS | 14,84 \pm 5,43 | 14,45 \pm 5,02 | 0,62 |
| Índice LACE \pm DS | 13,06 \pm 2,29 | 14,02 \pm 2,62 | 0,005 |
| Tratamiento al alta | | | |
| Inhibidores bomba protones | 58,8% (452/769) | 55,1% (27/49) | 0,65 |
| Betabloqueantes | 45,4% (349/769) | 46,9% (23/49) | 0,88 |
| Lactulosa | 60,2% (463/769) | 69,4% (34/49) | 0,22 |
| Antibióticos | 45,6% (651/769) | 44,9% (22/49) | 1 |

VARIABLES ANALÍTICAS EN RELACIÓN CON EL REINGRESO <7 DÍAS

En cuanto a las variables analíticas, que quedan reflejadas en la **Tabla 15**, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 15. Cohorte estimación: Variables analíticas a los 7 días ± DS

| Variables analíticas a los 7 días ± DS | | | |
|--|--------------------------------------|--------------------------------------|------|
| | Pacientes sin reingreso a los 7 días | Pacientes con reingreso a los 7 días | P |
| AST ± DS (UI/ml) | 62,42 ± 54,91 | 68,6 ± 66,08 | 0,55 |
| ALT ± DS (UI/ml) | 38 ± 40,7 | 36,3 ± 34,28 | 0,78 |
| GGT ± DS (UI/ml) | 188,16 ± 273,15 | 257,02 ± 186,83 | 0,48 |
| Fosfatasa alcalina ± DS (UI/L) | 133,93 ± 91,7 | 154,2 ± 99,96 | 0,21 |
| Bilirrubina total ± DS (mg/dl) | 3,8 ± 7,5 | 2,76 ± 3,22 | 0,34 |
| Albúmina ± DS (g/dl) | 3,05 ± 0,6 | 3,06 ± 0,64 | 0,95 |
| Creatinina ± DS (mg/dl) | 0,99 ± 0,98 | 1,04 ± 0,77 | 0,73 |
| Sodio ± DS (mEq/L) | 136,52 ± 4,59 | 135,92 ± 5,75 | 0,38 |
| PCR ± DS | 60,11 ± 341,52 | 23,64 ± 36,32 | 0,50 |
| INR ± DS | 1,45 ± 0,37 | 1,46 ± 0,36 | 0,82 |
| Ferritina ± DS (ng/ml) | 597 ± 1218 | 339 ± 361 | 0,35 |
| Leucocitos ± DS | 5927 ± 3619 | 5994 ± 3398 | 0,90 |
| Hemoglobina ± DS (mg/dl) | 10,34 ± 4,31 | 13,52 ± 16,43 | 0,22 |
| Plaquetas ± DS | 109974 ± 68350 | 136273 ± 132905 | 0,18 |

DESCRIPCIÓN Y COMPARATIVA DE PACIENTES CON REINGRESO A LOS 30 DÍAS

VARIABLES BASEALES Y EPIDEMIOLOGICAS EN REINGRESO <30 DÍAS

De los 818 pacientes recogidos en la cohorte, 190 reingresaron a los 30 días del alta (23,2%). Las variables basales y epidemiológicas de los pacientes que reingresaron precozmente a los 30 días con respecto a los que no quedan representados en la **Tabla 16**.

Cabe destacar que no hubo diferencias en cuanto a la edad, sexo o etiología de la cirrosis, sin embargo, los pacientes que reingresaron a los 30 días presentaron mayor porcentaje de descompensación previa al ingreso (64,7% vs. 54%; $p = 0,009$), y entre éstas hubo diferencias estadísticamente significativas en la encefalopatía hepática (28,9% vs. 19,3%; $p = 0,004$), en la descompensación hidrópica (57,9% vs. 44,1%; $p = 0,01$) y en la peritonitis bacteriana espontánea (6,8% vs. 3,5%; $p = 0,04$). Tampoco hubo diferencias en cuanto a la existencia previa de hepatocarcinoma o varices esofágicas, la colocación de TIPS, o la presencia de comorbilidades representada por el índice de Charlson.

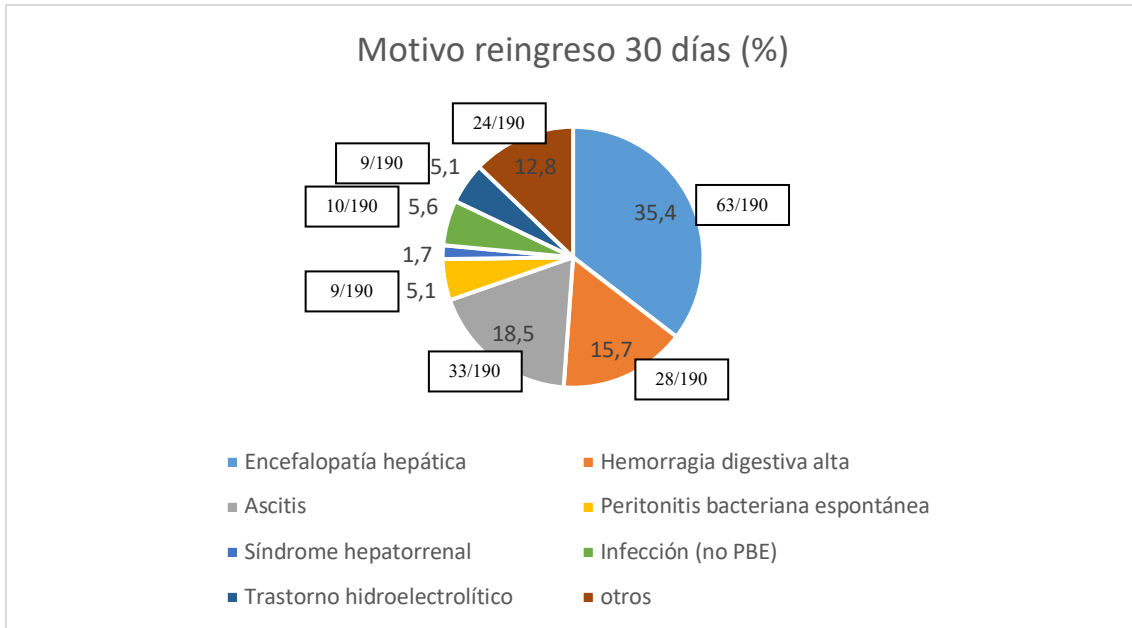
Tabla 16. Cohorte estimación: Diferencias variables basales y epidemiológicas en función del reingreso a los 30 días

| Diferencias variables basales y epidemiológicas en función del reingreso a los 30 días | | | |
|---|--|--|----------|
| | Pacientes sin reingreso a los 30 días | Pacientes con reingreso a los 30 días | p |
| Sexo (hombre) | 76,8% (482/628) | 80,5% (153/190) | 0,27 |
| Edad ± DS | 60,24 ± 11,4 | 60,02 ± 9,5 | 0,82 |
| Etiología cirrosis | | | |
| Alcohol | 61% (383/628) | 69,5% (132/190) | 0,36 |
| VHC | 18,6% (116/628) | 14,2% (27/190) | |
| Consumo alcohol | 45,4% (282/628) | 44,7% (85/190) | 0,85 |
| Consumo drogas | 5,1% (35/628) | 6% (12/190) | 0,59 |
| Encefalopatía hepática | 19,3% (121/628) | 28,9% (55/190) | 0,004 |
| Hemorragia digestiva | 16,6% (104/628) | 22,1% (42/190) | 0,08 |
| Ascitis | 44,1% (277/628) | 57,9% (110/190) | 0,01 |
| Peritonitis bacteriana espontánea | 3,5 % (22/628) | 6,8% (13/190) | 0,04 |
| Síndrome Hepato-renal | 1,1% (7/628) | 2,1% (4/190) | 0,29 |
| Descompensación previa | 54% (339/628) | 64,7% (123/190) | 0,009 |
| Hepatocarcinoma | 9,4% (59/628) | 11,6% (22/190) | 0,37 |
| TIPS | 2,1% (13/628) | 4,2% (8/190) | 0,1 |
| Varices esofágicas | 57,2% (359/628) | 61,1% (116/190) | 0,34 |
| Diabetes mellitus | 29,3% (184/628) | 32,1% (61/190) | 0,46 |
| Índice Charlson ± DS | 4,43 ± 1,84 | 4,5 ± 1,94 | 0,42 |

Variables en relación con el reingreso <30 días

El principal motivo de reingreso precoz (a los 30 días) fue la encefalopatía hepática (35,4%, 63/190), seguido de la ascitis (18,5%, 33/190) y la hemorragia digestiva alta (15,7%, 28/190) (**Figura 9**).

Figura 9. Cohorte estimación: Motivo de reingreso a los 30 días



Las variables analizadas en relación con el reingreso a los 30 días quedan representadas en la **Tabla 17**. En la misma podemos apreciar cómo ni el motivo de ingreso ni las descompensaciones acontecidas durante el mismo fueron diferentes en ambos grupos. Además, tampoco se encontraron diferencias en cuanto a la necesidad de nutrición enteral o parenteral, ventilación mecánica, paracentesis evacuadora o infusión de drogas vasoactivas en el contexto de shock. Sin embargo, aun no siendo estadísticamente significativo ($p = 0,07$), se observa una tendencia de inclusión en lista de trasplante en aquellos que reingresaron a los 30 días (11,4 % vs. 7,4%). Por último, la infección nosocomial fue superior el grupo de reingreso (16,3% vs. 10,2%; $p = 0,02$); y también se encontraron diferencias significativas para los scores de función hepática, tales como el MELD ($15,93 \pm 5,63$ vs. $14,48 \pm 5,29$; $p = 0,001$) y Child-Pugh, con una mayor proporción de pacientes en estado C en el reingreso (42,3% vs. 27,2%; $p = 0,00$). En cuanto al índice de LACE, fue superior en el grupo de reingreso ($13,58 \pm 2,39$ vs. $12,97 \pm 2,27$; $p = 0,01$).

En cuanto al tratamiento al alta en el grupo de no reingreso se prescribieron betabloqueantes en mayor medida (47,6% vs 38,5%) mientras que el uso de lactulosa fue

menor (58,6% vs 67,9%), de forma estadísticamente significativa ($p = 0,026$ y $p = 0,021$, respectivamente).

Tabla 17. Cohorte estimación: Diferencias variables en relación con el ingreso en función del reingreso a los 30 días

| Diferencias variables en relación con el ingreso en función del reingreso a los 30 días | | | |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|-------|
| | Pacientes sin reingreso a los 30 días | Pacientes con reingreso a los 30 días | P |
| Motivo de ingreso | | | |
| Ascitis | 37,6% (236/628) | 30,5% (58/190) | 0,18 |
| HDA | 24,4% (153/628) | 20,5% (39/190) | |
| Encefalopatía hepática | 14% (88/628) | 22,3% (43/190) | |
| Tipo de ingreso (urgente) | 93% (584/628) | 94,2% (179/190) | 0,55 |
| Duración del ingreso \pm DS | 13,06 \pm 24,92 días | 13,94 \pm 13,13 días | 0,52 |
| Encefalopatía hepática | 8,9% (37/628) | 13,4% (18/190) | 0,13 |
| Hemorragia digestiva | 5,3% (22/628) | 8,2% (11/190) | 0,22 |
| Ascitis | 17,1% (71/628) | 20,9% (28/190) | 0,31 |
| Peritonitis bacteriana espontánea | 4,1% (17/628) | 6% (8/190) | 0,36 |
| Síndrome Hepato-renal | 2,2% (9/628) | 2,2 % (3/190) | 0,95 |
| ACLF | 4,5 % (28/628) | 6,8 % (13/190) | 0,18 |
| Shock | 2,2% (14/628) | 1,1 % (2/190) | 0,3 |
| Diálisis | 1% (6/628) | 1% (6/190) | 0,17 |
| Infección nosocomial | 10,2% (64/628) | 16,3% (31/190) | 0,02 |
| Ventilación mecánica | 3,2% (20/628) | 2,1% (4/190) | 0,44 |
| Paracentesis evacuadora | 28,7% (180/628) | 35,3 (67/190) | 0,08 |
| Nutrición enteral/parenteral | 9,6% (60/628) | 12,6% (24/190) | 0,22 |
| Unidad de Sangrantes | 13,2% (83/628) | 10% (19/190) | 0,24 |
| Cuidados intensivos | 4,9% (31/628) | 3,2% (6/190) | 0,3 |
| Inclusión en lista de trasplante | 7,4% (44/628) | 11,1% (21/190) | 0,07 |
| Child Pugh | | | |
| A | 16% (94/628) | 8% (14/190) | 0,00 |
| B | 56,8% (334/628) | 49,7% (87/190) | |
| C | 27,2% (160/628) | 42,3% (74/190) | |
| MELD \pm DS | 14,48 \pm 5,29 | 15,93 \pm 5,63 | 0,00 |
| Índice LACE \pm DS | 12,97 \pm 2,27 | 13,58 \pm 2,39 | 0,01 |
| Tratamiento al alta | | | |
| Inhibidores bomba protones | 59,4% (373/628) | 55,8% (106/190) | 0,37 |
| Betabloqueantes | 47,6% (299/628) | 38,4% (73/190) | 0,02 |
| Lactulosa | 58,6% (368/628) | 67,9% (129/190) | 0,02 |
| Antibióticos | 44,9% (282/628) | 47,9% (91/190) | 0,468 |

VARIABLES ANALÍTICAS EN RELACIÓN A REINGRESO <30 DÍAS

Las variables analíticas quedan representadas en la **Tabla 18**. Sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de INR, siendo de $1,42 \pm 0,35$ para el grupo de no reingreso y de $1,55 \pm 0,41$ para el grupo reingreso, y de sodio, de $136,69 \pm 4,46$ y de $135,8 \pm 5,26$, respectivamente.

Tabla 18. Cohorte estimación: Diferencias variables analíticas \pm DS en función del reingreso a los 30 días

| Diferencias variables analíticas \pm DS en función del reingreso a los 30 días | | | |
|--|--|--|----------|
| | Pacientes sin reingreso a los 30 días | Pacientes con reingreso a los 30 días | P |
| AST \pm DS (UI/ml) | 63,11 \pm 57,53 | 61,53 \pm 47,98 | 0,94 |
| ALT \pm DS (UI/ml) | 39,17 \pm 43,89 | 33,64 \pm 25,04 | 0,1 |
| GGT \pm DS (UI/ml) | 202,72 \pm 294,62 | 189,86 \pm 380,68 | 0,7 |
| Fosfatasa alcalina \pm DS (UI/L) | 131,85 \pm 89,66 | 138,33 \pm 85,54 | 0,50 |
| Bilirrubina total \pm DS (mg/dl) | 3,53 \pm 6,92 | 3,91 \pm 4,5 | 0,48 |
| Albúmina \pm DS (g/dl) | 3,06 \pm 0,57 | 3,04 \pm 0,7 | 0,75 |
| Creatinina \pm DS (mg/dl) | 1 \pm 1,18 | 0,98 \pm 0,58 | 0,85 |
| Sodio \pm DS (mEq/L) | 136,69 \pm 4,46 | 135,8 \pm 5,26 | 0,03 |
| PCR \pm DS | 65,96 \pm 377,34 | 34,51 \pm 117,32 | 0,31 |
| INR \pm DS | 1,42 \pm 0,35 | 1,55 \pm 0,41 | 0,00 |
| Ferritina \pm DS (ng/ml) | 667 \pm 1418 | 463 \pm 529 | 0,79 |
| Leucocitos \pm DS | 5872 \pm 3619 | 6130 \pm 6531 | 0,39 |
| Hemoglobina \pm DS (mg/dl) | 10,2 \pm 2,08 | 10,5 \pm 6,43 | 0,36 |
| Plaquetas \pm DS | 112031 \pm 70243 | 109535 \pm 84188 | 0,68 |

DESCRIPCIÓN Y COMPARATIVA DE PACIENTES CON REINGRESO A LOS 90 DÍAS

VARIABLES BASALES Y EPIDEMIOLÓGICAS EN RELACIÓN A REINGRESO < 90 DÍAS

De los 818 pacientes, 347 reingresaron a los 90 días (13,6%). Las variables basales y epidemiológicas de los pacientes que reingresaron precozmente a los 90 días con respecto a los que no quedan representados en la **Tabla 19**.

Tabla 19. Cohorte estimación: Diferencias variables basales y epidemiológicas en función del reingreso a los 90 días

| Diferencias variables basales y epidemiológicas en función del reingreso a los 90 días | | | |
|--|---------------------------------------|---------------------------------------|------|
| | Pacientes sin reingreso a los 90 días | Pacientes con reingreso a los 90 días | p |
| Sexo (hombre) | 76,9% (362/471) | 78,7% (273/347) | 0,53 |
| Edad ± DS (años) | 59,48 ± 11,7 | 61,08 ± 9,95 | 0,03 |
| Etiología cirrosis | | | |
| Alcohol | 59% (278/471) | 68,3% (237/347) | 0,03 |
| VHC | 21,4% (101/471) | 12,1% (42/347) | |
| Consumo alcohol | 46,9% (221/471) | 42,9% (149/347) | 0,28 |
| Consumo drogas | 5,5% (26/471) | 5,5% (29/347) | 1 |
| Encefalopatía hepática | 16,8% (79/471) | 28% (97/347) | 0,00 |
| Hemorragia digestiva | 17,2% (81/471) | 18,7% (65/347) | 0,58 |
| Ascitis | 42,3% (199/471) | 54,2% (188/347) | 0,00 |
| Peritonitis bacteriana espontánea | 2,1% (10/471) | 7,2% (25/347) | 0,00 |
| Síndrome Hepato-renal | 0,6% (3/471) | 2,3% (8/347) | 0,06 |
| Descompensación previa | 52,2% (246/471) | 62,2% (216/347) | 0,00 |
| Hepatocarcinoma | 10% (47/471) | 9,9% (81/347) | 1 |
| TIPS | 2,1% (10/471) | 3,2% (11/347) | 0,37 |
| Varices esofágicas | 56,7% (267/471) | 59,9% (208/347) | 0,39 |
| Diabetes mellitus | 28,7% (135/471) | 31,7% (110/347) | 0,35 |
| Índice Charlson ± DS | 4,39 ± 1,83 | 4,54 ± 1,9 | 0,26 |

No existieron diferencias en cuanto al sexo, el consumo de alcohol o drogas; sin embargo, la edad fue estadísticamente superior en los pacientes que reingresaron, siendo de 61,08 ± 9,95 vs. 59,48 ± 11,7 (p = 0,03). A su vez, hubo notables diferencias en cuanto a la etiología de la cirrosis, siendo muy superior la etiología alcohólica de aquellos que reingresaron tardíamente (68,3%) con respecto a los que no (59%) (p=0,03).

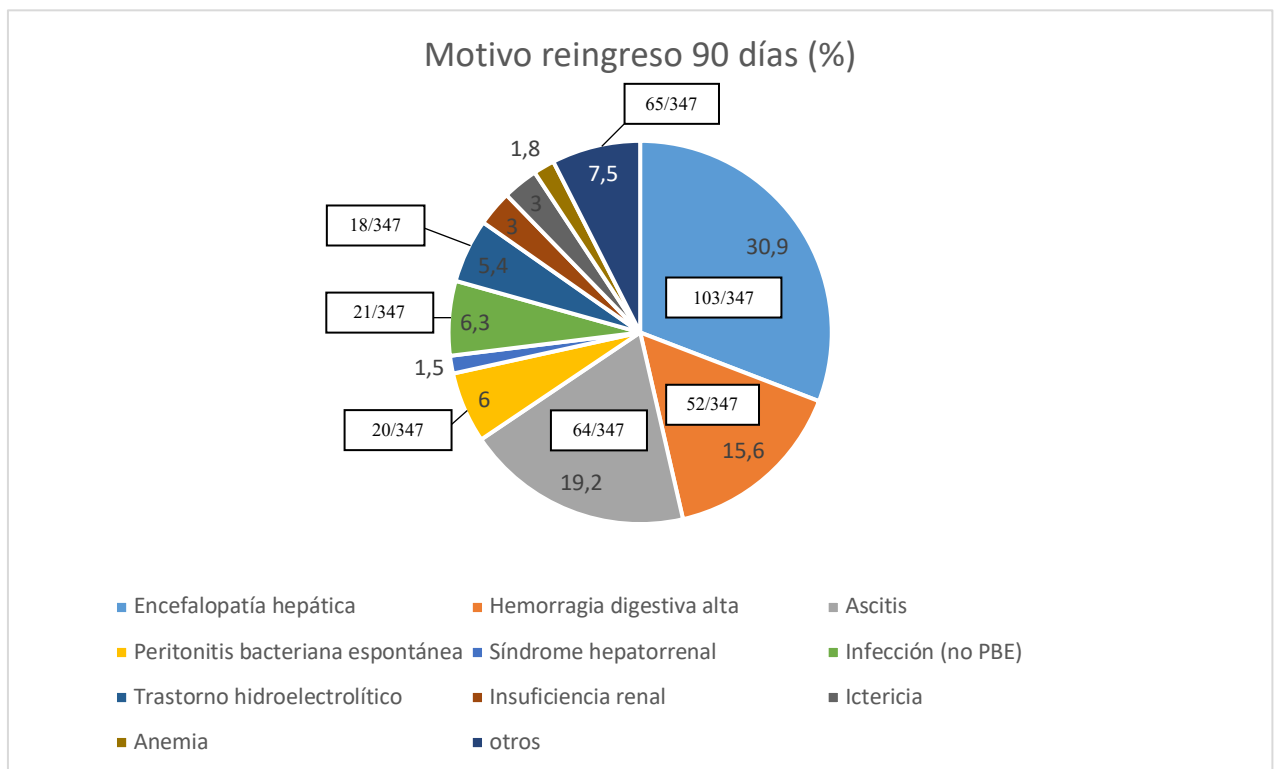
Por otro lado, en cuanto a las descompensaciones previas, resultaron estadísticamente superiores en el grupo de reingreso, destacando la encefalopatía hepática (28% vs.

16,8%), la descompensación hidrópica (54,2% vs. 42,3%), y la peritonitis bacteriana espontánea (7,2% vs. 2,1%) ($p=0,00$).

Variables en relación con el reingreso <90 días

El principal motivo de reingreso queda reflejado en la **Figura 10**, y fue la encefalopatía hepática, seguida de la ascitis y la HDA, de forma similar al reingreso < 30 días.

Figura 10. Cohorte estimación: Motivo de reingreso a los 90 días



Las variables recogidas en relación con el ingreso quedan recogidas en la **Tabla 20**.

Destacar que aquellos que reingresaron a los 90 días tuvieron un menor porcentaje de ingreso en la Unidad de Sangrantes (8,4% (29/347) vs. 15,5% (73/471); $p = 0,01$), y menor necesidad de diálisis (0% vs. 1,3% (6/471); $p = 0,04$), mientras que precisaron un mayor número de paracentesis evacuadoras (35,2% (122/347) vs. 26,5% (125/471); $p = 0,00$).

Al igual que en el reingreso a los 30 días, de nuevo se observaron diferencias estadísticamente significativas en los scores de función hepática, incluyendo MELD y

Child-Pugh, así como en el LACE, siendo todos superiores en aquellos que reingresaron a los 90 días.

Tabla 20. Cohorte estimación: Diferencias en variables en relación con el ingreso en función del reingreso a los 90 días

| Diferencias en variables en relación con el ingreso en función del reingreso a los 90 días | | | |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|------|
| | Pacientes sin reingreso a los 90 días | Pacientes con reingreso a los 90 días | P |
| Motivo de ingreso | | | |
| Ascitis | 38% (179/471) | 33,1% (115/347) | 0,24 |
| HDA | 24,8% (117/471) | 21,6% (65/347) | |
| Encefalopatía hepática | 13,6% (64/471) | 19,3% (67/347) | |
| Tipo de ingreso (urgente) | 92,1% (434/471) | 94,8% (329/347) | 0,13 |
| Duración del ingreso ± DS | 12,77 ± 22,47 días | 12,89 ± 12,72 días | 0,93 |
| Encefalopatía hepática | 8,5% (26/471) | 11,3% (35/347) | 0,23 |
| Hemorragia digestiva | 4,2% (13/471) | 6,8% (21/347) | 0,23 |
| Ascitis | 16,9% (52/471) | 20,4% (63/347) | 0,27 |
| Peritonitis bacteriana espontánea | 4,5% (26/471) | 4,9% (15/347) | 0,71 |
| Síndrome Hepato-renal | 1,6% (6/471) | 2,9% (9/347) | 0,28 |
| ACLF | 5,1% (24/471) | 4,9% (17/347) | 0,89 |
| Shock | 2,5% (12/471) | 1,2% (4/347) | 0,15 |
| Diálisis | 1,3% (6/471) | 0% (0/347) | 0,04 |
| Infección nosocomial | 11% (52/471) | 12,4% (43/347) | 0,55 |
| Ventilación mecánica | 3,4% (16/471) | 2,3% (8/347) | 0,36 |
| Paracentesis evacuadora | 26,5% (125/471) | 35,2% (122/347) | 0,00 |
| Nutrición enteral/parenteral | 10,4% (49/471) | 10,1% (35/347) | 0,88 |
| Unidad de Sangrantes | 15,5% (73/471) | 8,4% (29/347) | 0,00 |
| Cuidados intensivos | 4,9% (23/471) | 4% (14/347) | 0,56 |
| Inclusión en lista de trasplante | 7,6% (36/471) | 8,4% (29/347) | 0,70 |
| Child Pugh | | | |
| A | 17,7% (78/471) | 9,3% (30/347) | 0,00 |
| B | 56,8% (250/471) | 52,9% (171/347) | |
| C | 25,5% (112/471) | 37,8% (122/347) | |
| MELD ± DS | 14 ± 5,04 | 15,92 ± 5,67 | 0,00 |

| | | | |
|-----------------------------------|-----------------|-----------------|------|
| Índice LACE ± DS | 12,83 ± 2,27 | 13,49 ± 2,32 | 0,00 |
| Tratamiento al alta | | | |
| Inhibidores bomba protones | 60,5% (285/471) | 55,9% (194/347) | 0,18 |
| Betabloqueantes | 47,8% (224/471) | 42,4% (147/347) | 0,12 |
| Lactulosa | 57,1% (269/471) | 65,7% (228/347) | 0,01 |
| Antibióticos | 43,9% (207/471) | 47,8% (166/347) | 0,27 |

En cuanto al tratamiento, el único fármaco prescrito de forma significativamente superior fue la lactulosa, con un 65,7% (228/347) de uso en los pacientes que reingresaron, con respecto a los que no, que fue de 57,1% (269/471) ($p = 0,01$).

Variables analíticas en relación a reingreso a los 90 días

Las diferencias entre las variables analíticas en función de si el paciente reingresó a los 90 días quedan representadas en la **Tabla 21**. Los valores analíticos que resultaron estadísticamente diferentes entre ambos grupos fueron la fosfatasa alcalina, el sodio y el INR, con unos valores de $145,7 \pm 97,43$ vs. $126,03 \pm 86,65$, $135,99 \pm 5,01$ vs. $136,84 \pm 4,3$, y $1,51 \pm 0,41$ vs. $1,4 \pm 0,33$, respectivamente ($p = 0,01$).

Tabla 21. Cohorte estimación: Diferencias variables analíticas en función del reingreso a los 90 días ± DS

| Diferencias variables analíticas en función del reingreso a los 90 días ± DS | | | |
|---|--|--|----------|
| | Pacientes sin reingreso a los 90 días | Pacientes con reingreso a los 90 días | P |
| AST ± DS (UI/ml) | 62,7 ± 59,12 | 62,85 ± 50 | 0,97 |
| ALT ± DS (UI/ml) | 38,5 ± 45,2 | 37,08 ± 32,74 | 0,62 |
| GGT ± DS (UI/ml) | 213,04 ± 322,71 | 169,37 ± 276,84 | 0,08 |
| Fosfatasa alcalina ± DS (UI/L) | 126,03 ± 86,65 | 145,7 ± 97,43 | 0,01 |
| Bilirrubina total ± DS (mg/dl) | 3,47 ± 7,4 | 4,11 ± 7,32 | 0,21 |
| Albúmina ± DS (g/dl) | 3,05 ± 0,56 | 3,05 ± 0,66 | 0,94 |
| Creatinina ± DS (mg/dl) | 0,93 ± 0,75 | 1,07 ± 1,37 | 0,06 |
| Sodio ± DS (mEq/L) | 136,84 ± 4,3 | 135,99 ± 5,01 | 0,01 |
| PCR ± DS | 63,74 ± 350,75 | 50,59 ± 305,05 | 0,62 |

| | | | |
|---------------------------------|----------------|----------------|------|
| INR ± DS | 1,4 ± 0,33 | 1,51 ± 0,41 | 0,00 |
| Ferritina ± DS (ng/ml) | 524 ± 940 | 642 ± 1393 | 0,34 |
| Leucocitos ± DS | 5908 ± 3806 | 5961 ± 3313 | 0,83 |
| Hemoglobina ± DS (mg/dl) | 10,56 ± 4,63 | 10,65 ± 6,97 | 0,85 |
| Plaquetas ± DS | 112057 ± 72620 | 110639 ± 75086 | 0,77 |

Descripción general de la cohorte validación

Variables basales y epidemiológicas de la cohorte validación

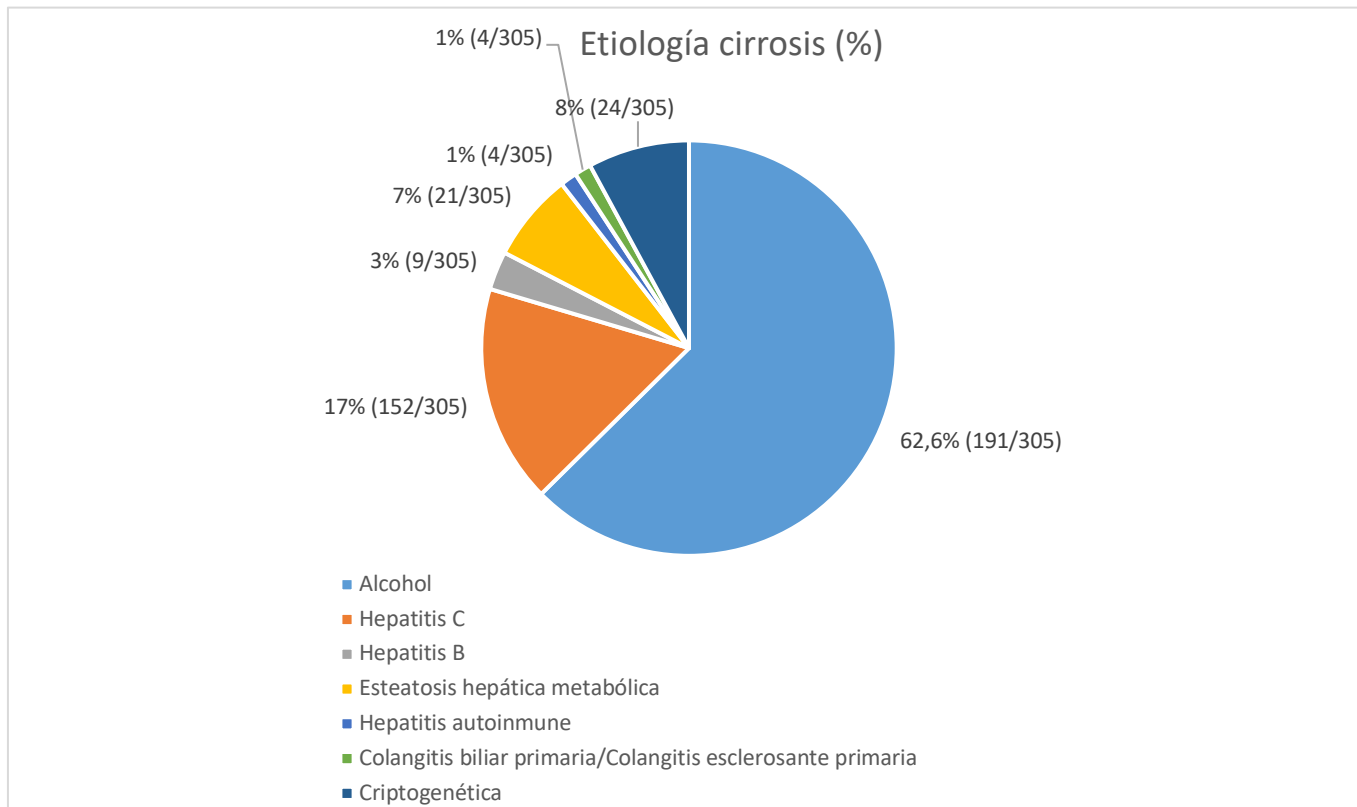
De los 305 pacientes incluidos en la segunda fase, el 78,7% (240/305) eran hombres, con una media de edad de 61,7 ± 10,5 años. Las características basales de la misma quedan reflejadas en la **Tabla 22**. En cuanto a la etiología de la cirrosis, en su mayoría fue enólica 62,6% (191/305), seguida de la hepatitis C 17% (52/305) (**Figura 11**). Por otro lado, el 51,8% (158/305) consumía alcohol, y el 23,6% presentaban diabetes mellitus (72/305).

Tabla 22. Cohorte validación: Variables basales y epidemiológicas

| Variables basales y epidemiológicas | | |
|--|---------|-----------------|
| Población total | | |
| Sexo (hombre) | | 78,7% (240/305) |
| Edad ± DS (años) | | 61,7 ± 10,5 |
| Etiología cirrosis | | |
| | Alcohol | 62,6% (191/305) |
| | VHC | 17% (52/305) |
| Consumo alcohol | | 51,8% (158/305) |
| Consumo drogas | | 4,9% (15/305) |
| Encefalopatía hepática | | 19% (58/305) |
| Hemorragia digestiva | | 16,4% (50/305) |
| Ascitis | | 39,3% (120/305) |
| Peritonitis bacteriana espontánea | | 3,3 % (10/305) |
| Síndrome Hepato-renal | | 1,3% (11/305) |
| Descompensación previa | | 53,8% (164/305) |
| Hepatocarcinoma | | 8,5% (26/305) |
| TIPS | | 3,6% (11/305) |
| Varices esofágicas | | 51,8% (158/305) |
| Diabetes mellitus | | 23,6% (72/305) |
| Índice Charlson ± DS | | 4,3 ± 1,81 |

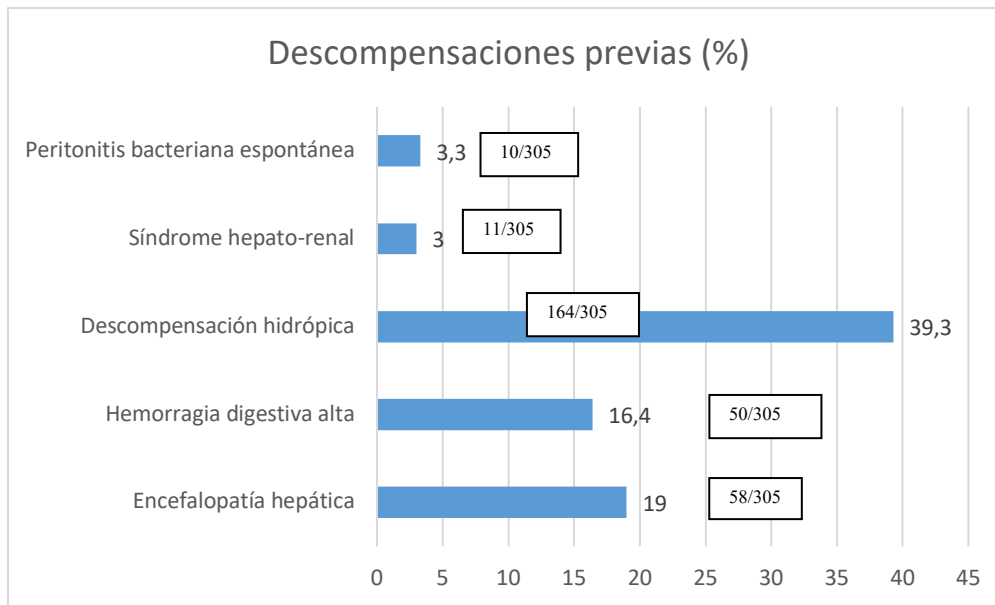
Durante el seguimiento a 90 días, el 13,4% (41/305) falleció, la mayoría por causa hepática (92,3%; 36/41). De estos, el 6,9% (21/305) falleció en los primeros 30 días.

Figura 11. Cohorte validación: Etiología de la cirrosis



El 53,8% de los pacientes habían presentado alguna descompensación previa al ingreso (164/305), siendo la más frecuente la descompensación hidrópica. Dichas descompensaciones quedan representadas en la **Figura 12**:

Figura 12. Cohorte validación: Descompensaciones previas



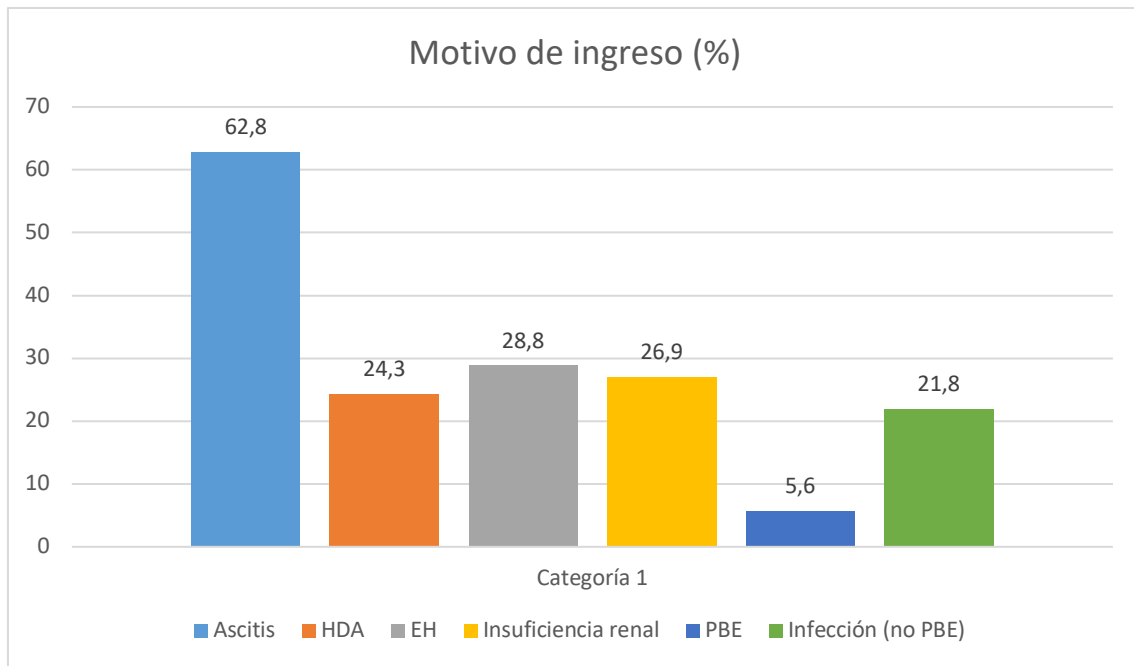
Por último, el 8,5% (26/305) presentaban hepatocarcinoma previo al ingreso, el 51,8% varices esofágicas (158/305) y el 3,6% (11/305) eran portadores de TIPS.

En cuanto al índice de comorbilidad de Charlson, la media de la suma de puntos fue de $4,3 \pm 1,81$ puntos.

Variables en relación con el ingreso en la cohorte validación

El principal motivo de ingreso fue la ascitis (62,8%), seguida de la encefalopatía hepática (28,8%) (**Figura 13**), siendo el 92,1% de los ingresos de carácter urgente (281/305), con una estancia media de $10,19 \pm 11,49$ días.

Figura 13. Cohorte validación: Motivo de ingreso



Además de la descompensación/complicación que originó el ingreso, la descompensación *de novo* más frecuentemente presentada durante el mismo fue la ascitis, con un 25,9%, seguida de la encefalopatía hepática, con un 15,1%.

Durante el ingreso, el 2% presentó shock con necesidad de drogas vasoactivas, el 1,3% necesitó terapia sustitutiva renal, el 2% ventilación mecánica, y el 12,2% nutrición enteral o parenteral. Al 22,6% se le realizó paracentesis evacuadora. El 11,8% presentó infección de origen nosocomial. Por último, el 3,3% precisó ingreso en la Unidad de Sangrantes, y el 4,3% ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos.

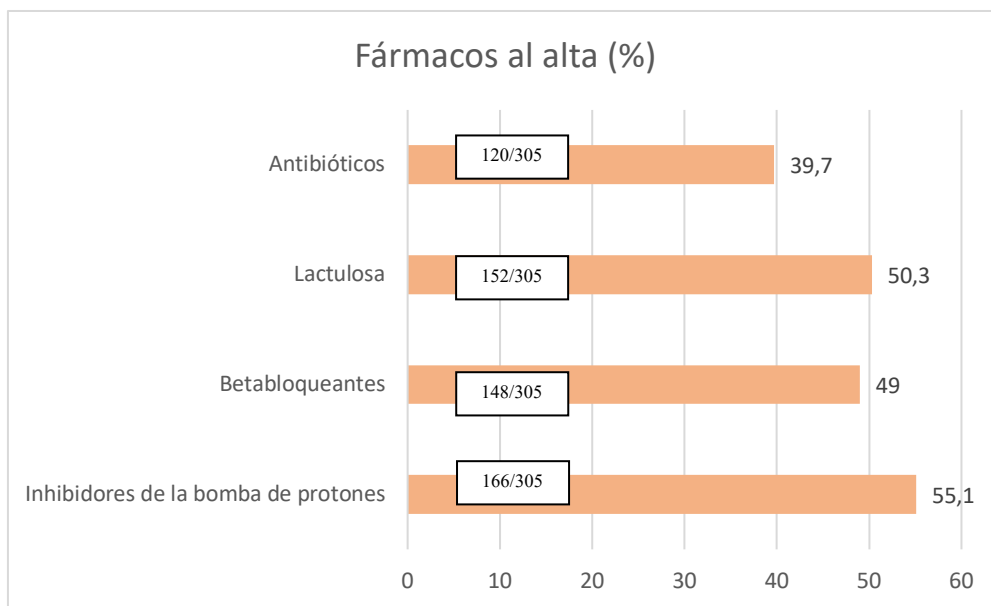
El valor de MELD al alta fue de $13,94 \pm 4,9$, siendo el 19,8% Child A, el 59,1% Child B, y el 22,1% Child C. Además, el 8,2% fue incluido en lista de trasplante hepático. La media del índice de LACE fue de $12,7 \pm 2,54$. Todos los valores quedan especificados en la **Tabla 23**.

Tabla 23. Cohorte validación: Variables en relación con el ingreso

| Variables en relación con el ingreso | |
|---|--------------------|
| Población total | |
| Motivo de ingreso | |
| Ascitis | 62,8% |
| HDA | 24,3% |
| Encefalopatía hepática | 28,8% |
| Tipo de ingreso (urgente) | 92,1% (281/305) |
| Duración del ingreso | 10,19 ± 11,49 días |
| Encefalopatía hepática | 15,1% (46/305) |
| Hemorragia digestiva | 6,6% (20/305) |
| Ascitis | 25,9% (79/305) |
| Peritonitis bacteriana espontánea | 3% (9/305) |
| Síndrome Hepato-renal | 5,2% (16/305) |
| ACLF | 3,6% (11/305) |
| Shock | 2% (6/305) |
| Diálisis | 1,3% (4/305) |
| Infección nosocomial | 11,8% (36/305) |
| Ventilación mecánica | 2% (6/305) |
| Paracentesis evacuadora | 22,6% (69/305) |
| Nutrición enteral/parenteral | 12,2% (38/305) |
| Unidad de Sangrantes | 3,3% (10/305) |
| Cuidados intensivos | 4,3% (13/305) |
| Inclusión en lista de trasplante | 8,2% (25/305) |
| Child Pugh | |
| A | 19,8% (60/305) |
| B | 58,1% (176/305) |
| C | 22,1% (67/305) |
| MELD ± DS | 13,94 ± 4,9 |
| Índice LACE ± DS | 12,7 ± 2,54 |

En cuanto al tratamiento al alta, en la **Figura 14** quedan representados el porcentaje de uso en los fármacos más comúnmente utilizados (inhibidores de la bomba de protones, betabloqueantes, lactulosa y antibióticos, incluidos rifaximina y norfloxacino).

Figura 14. Cohorte validación: Fármacos prescritos al alta



Variables analíticas de la cohorte validación

Las variables analíticas analizadas quedan representadas en la **Tabla 24**.

Tabla 24. Cohorte validación: Variables analíticas ± DS

| Tabla. Variables analíticas ± DS | |
|----------------------------------|-----------------|
| | Población total |
| AST ± DS (UI/ml) | 64,97 ± 49,87 |
| ALT ± DS (UI/ml) | 43,24 ± 34,04 |
| GGT ± DS (UI/ml) | 221,62 ± 337,87 |
| Fosfatasa alcalina ± DS (UI/L) | 143,17 ± 120,28 |
| Bilirrubina total ± DS (mg/dl) | 2,81 ± 2,95 |
| Albúmina ± DS (g/dl) | 3,07 ± 0,7 |
| Creatinina ± DS (mg/dl) | 0,95 ± 0,69 |
| Sodio ± DS (mEq/L) | 136,55 ± 4,21 |
| PCR ± DS | 25,39 ± 32,43 |
| INR ± DS | 1,4 ± 0,37 |
| Ferritina ± DS (ng/ml) | 418,43 ± 604,32 |
| Leucocitos ± DS | 5366 ± 2958 |
| Hemoglobina ± DS (mg/dl) | 10,62 ± 1,96 |
| Plaquetas ± DS | 111459 ± 73628 |

Tasa de reingreso a los 7, 30 y 90 días en la cohorte de validación

De los 305 pacientes estudiados, el 5,9% (18/305) reingresó a los 7 días, el 17,4% (53/305) a los 30 días y el 28,9% (88/305) a los 90 días. Por otro lado, el principal motivo de reingreso a los 7 días fue la encefalopatía hepática (33%; 6/18), seguido por la HDA (22,2%; 4/18) y la ascitis (22,2%; 4/18), al igual que a los 30 (encefalopatía hepática 43,4% (23/53), HDA 17% (9/53), ascitis 13% (7/53)) y a los 90 días (encefalopatía hepática 31,5% (28/88), HDA 20,2% (18/88), ascitis 19,1% (17/88)).

Desarrollo del modelo predictor de reingreso < 30 días

Para el desarrollo del modelo predictivo, seleccionamos el reingreso <30 días por considerarlo de mayor interés clínico. Tras realizar el análisis univariante (expuesto en un apartado anterior), el análisis multivariante, mediante regresión de Cox, reveló que las siguientes variables se asociaron independientemente al reingreso <30 días: MELD [HR 1,03 (IC95% 1,01-1,05); p=0,0001], LACE [HR 1,11 (IC95% 1,07-1,16); p=0,0001], sodio [HR 0,98 (IC95% 0,96-0,99); p=0,002] y descompensación previa [HR 1,35 (IC95% 1,09-1,65); p=0,005], representadas en la **Tabla 25**.

Tabla 25. Análisis multivariante (regresión de Cox)

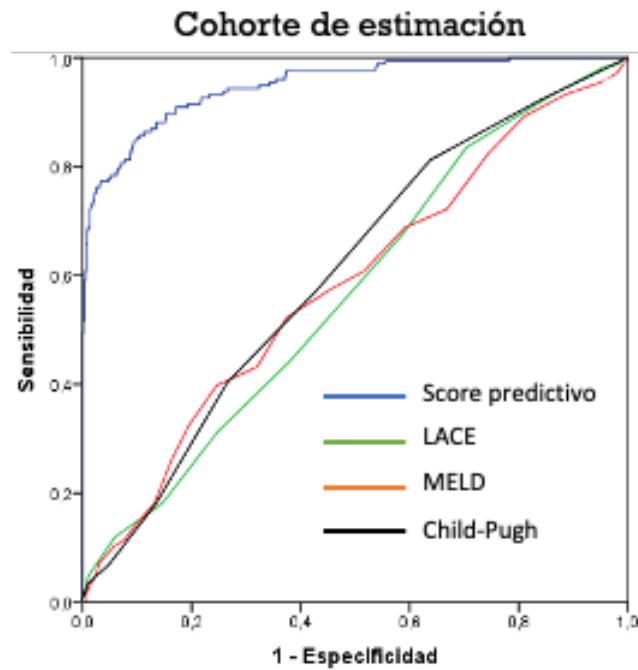
| Variable | HR (IC 95%) | P |
|-------------------------------|------------------|--------|
| MELD | 1,03 (1,01-1,05) | 0,0001 |
| LACE | 1,11 (1,07-1,16) | 0,0001 |
| Descompensación previa | 1,35 (1,09-1,65) | 0,005 |
| Sodio sérico (mEq/L) | 0,98 (0,96-0,99) | 0,002 |

Como se muestra de forma visual en la **Figura 15** y de forma más descriptiva en la **Tabla 26**, el score predictivo (AUROC 0,95 (0,93-0,97) en la cohorte de estimación y 0,94 (0,89-0,99) en la de validación) fue significativamente superior al índice de LACE,

MELD y Child-Pugh aislados, que son las escalas más ampliamente utilizadas, tanto en la cohorte de estimación como en la cohorte de validación para el reingreso <30 días, las cuales no superaron valores de más de 0,60.

Figura 15. Curvas ROC score predictivo para el reingreso a los 30 días

A) Cohorte estimación



B) Cohorte validación

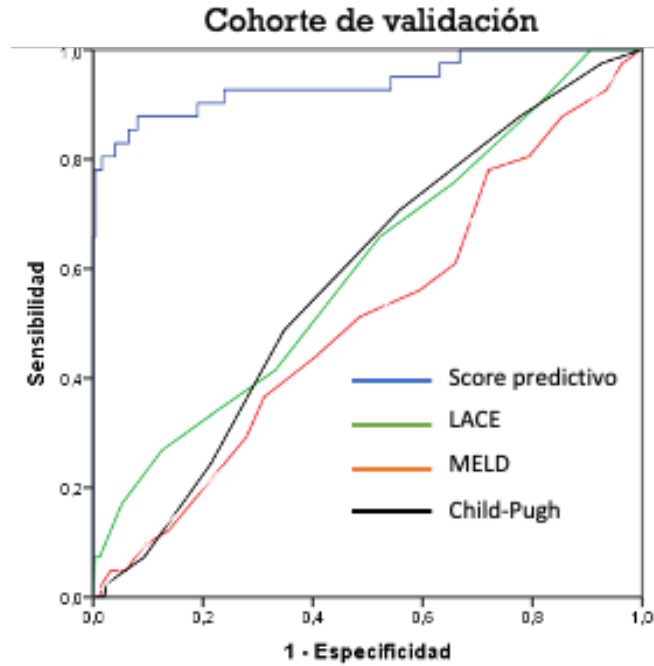


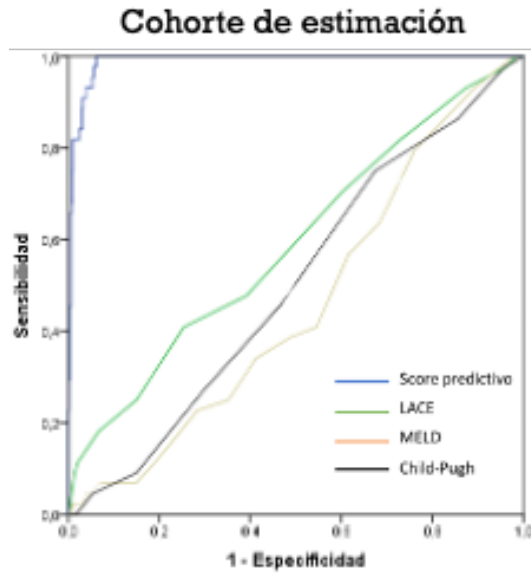
Tabla 26. Valores área bajo la curva del score predictivo para el reingreso a los 30 días

| Score | Estimación | Validación |
|-------------------------|------------------|------------------|
| Score predictivo | 0,95 (0,93-0,97) | 0,94 (0,89-0,99) |
| LACE | 0,57 (0,52-0,62) | 0,60 (0,51-0,70) |
| MELD | 0,58 (0,53-0,63) | 0,51 (0,41-0,60) |
| Child-Pugh | 0,60 (0,56-0,65) | 0,58 (0,49-0,67) |

Una vez realizado el score predictivo para el reingreso <30 días, fue aplicado también para el reingreso <7 días (**Figura 16 y Tabla 27**) y <90 días (**Figura 17 y Tabla 28**). En ambos casos, se mostró de nuevo significativamente muy superior al resto de escalas empleadas en práctica clínica, resultado especialmente preciso en el reingreso <7 días, siendo de 0,99, mientras que para el reingreso a 90 días, fue de 0,79 y 0,74, para la cohorte de estimación, y validación, respectivamente.

Figura 16. Curvas ROC score predictivo para el reingreso a los 7 días

A) Cohorte estimación



B) Cohorte validación

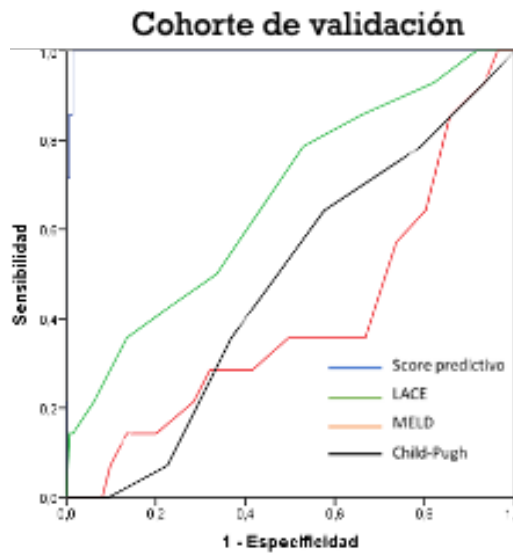


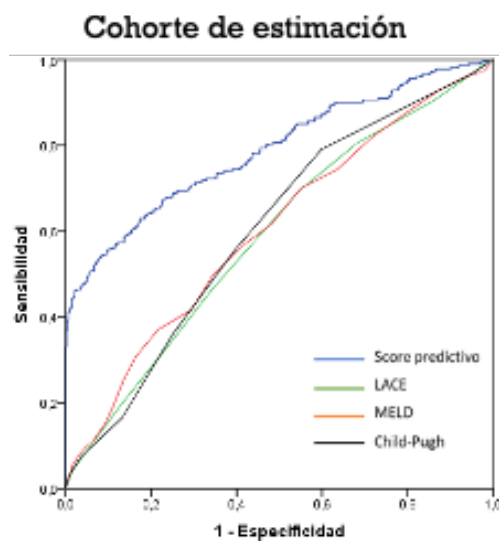
Tabla 27. Valores área bajo la curva del score predictivo para el reingreso a los 7 días

| Score | Estimación | Validación |
|-------------------------|------------------|------------------|
| Score predictivo | 0,99 (0,98-1,00) | 0,99 (0,99-1,00) |

| | | |
|-------------------|------------------|------------------|
| LACE | 0,59 (0,50-0,68) | 0,67 (0,52-0,81) |
| MELD | 0,46 (0,38-0,54) | 0,40 (0,24-0,55) |
| Child-Pugh | 0,50 (0,42-0,59) | 0,48 (0,34-0,61) |

Figura 17. Curvas ROC score predictivo para el reingreso a los 90 días

A) Cohorte estimación



B) Cohorte validación

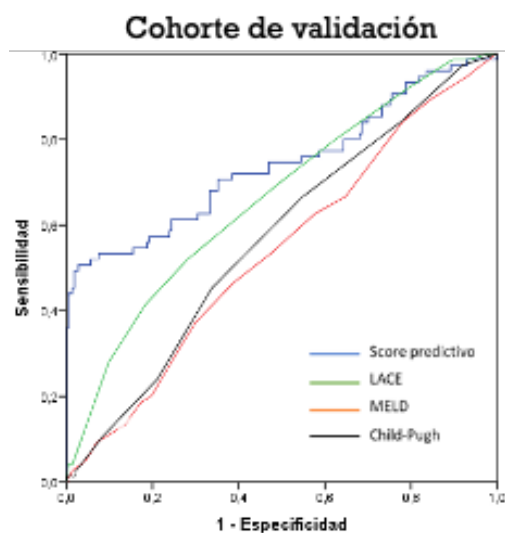


Tabla 28. Valores área bajo la curva del score predictivo para el reingreso a los 90 días

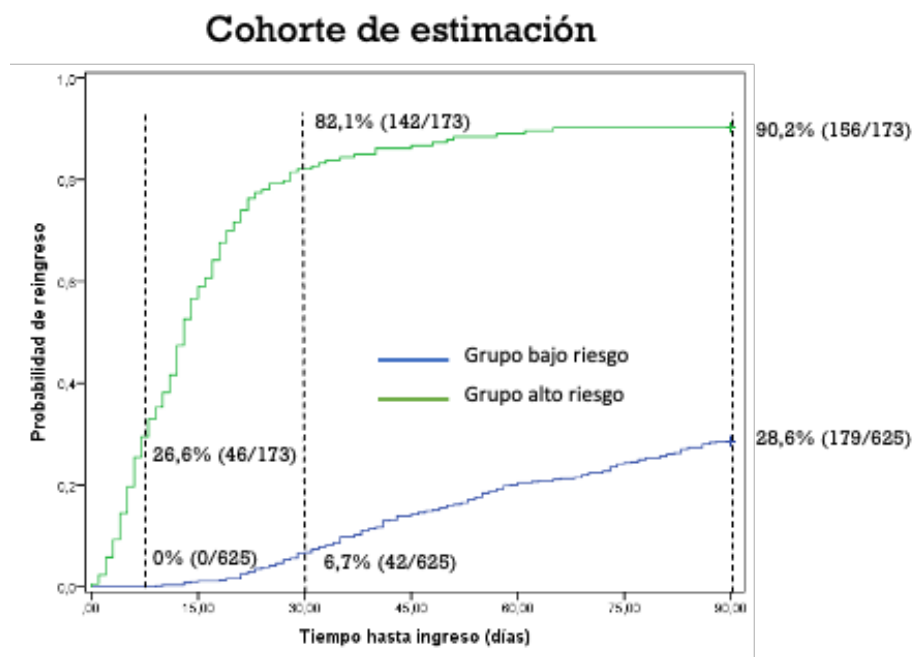
| Score | Estimación | Validación |
|-------------------------|------------------|------------------|
| Score predictivo | 0,79 (0,76-0,82) | 0,74 (0,67-0,82) |
| LACE | 0,59 (0,55-0,63) | 0,66 (0,59-0,73) |
| MELD | 0,60 (0,56-0,64) | 0,54 (0,46-0,61) |
| Child-Pugh | 0,61 (0,57-0,65) | 0,57 (0,50-0,64) |

Posteriormente, con el objetivo de aumentar la utilidad clínica del score, se consideró relevante determinar grupos de alto y bajo riesgo de reingreso mediante la selección de un punto de corte del 95% de especificidad. En la **Figura 18** se muestran las curvas relativas al reingreso hasta 90 días tras el alta, tanto para la cohorte de estimación como para la cohorte de validación. En ellas, se observa una diferencia estadísticamente

significativa entre los grupos de alto y bajo riesgo, destacando que éste último grupo no tuvo reingresos muy precoces y apenas existieron en los primeros 30 días. Por otro lado, en el grupo de alto riesgo se observa que a los 7 días reingresó prácticamente un tercio de los pacientes y la mayoría lo hicieron en los primeros 30 días. Considerando la cohorte global (Tabla 29), el porcentaje de reingreso fue significativamente menor en los pacientes de bajo riesgo a los 7, 30 y 90 días (0% vs. 27,3%; 5,7% vs. 80%; 24,9% vs. 88,2%, respectivamente).

Figura 18. Curvas de reingreso en función de grupos de riesgo

A) Cohorte estimación



B) Cohorte validación

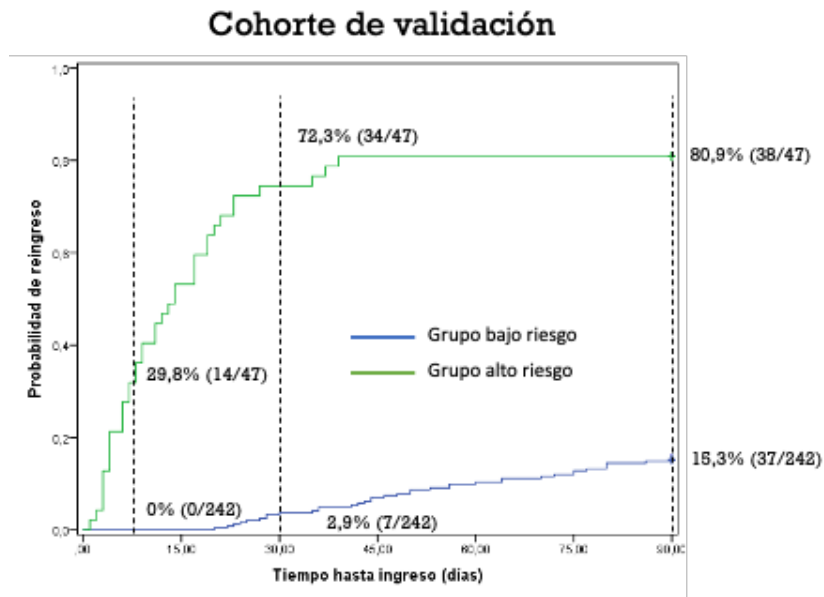


Tabla 29. Porcentaje de reingresos a los 7, 30 y 90 días en función del grupo de riesgo en la cohorte global

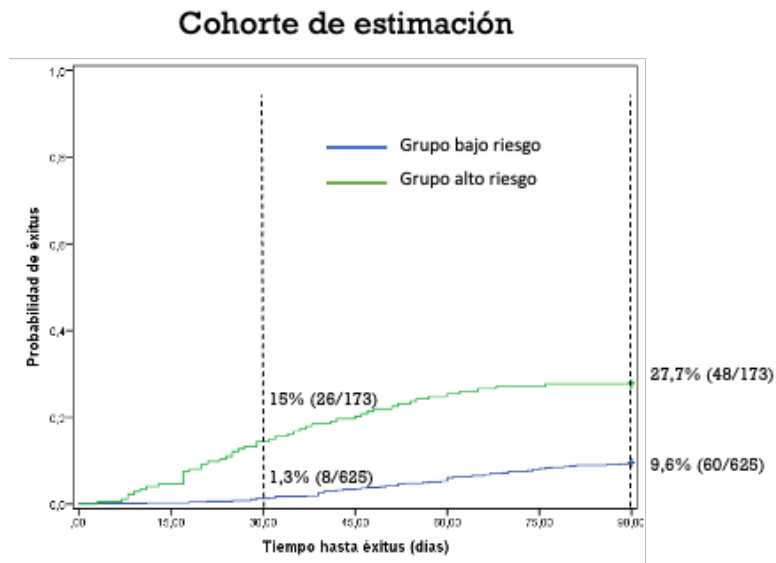
| Reingresos | < 7 días | < 30 días | < 90 días |
|--------------------|----------------|---------------|-----------------|
| Bajo riesgo | 0% (0/867) | 5,7% (49/867) | 24,9% (216/867) |
| Alto riesgo | 27,3% (60/220) | 80% (176/220) | 88,2% (194/220) |
| P | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 |

Por otro lado, también se evaluó el impacto del modelo predictivo en términos de mortalidad en los primeros 90 días tras el alta en la cohorte de estimación y validación (**Figura 19**). En este caso, se consideraron como puntos temporales la mortalidad a 30 y 90 días, ya que el número de éxitos era escaso en los primeros días tras el alta. En la **Tabla 30** se puede observar el comparativo de mortalidad a 30 y 90 días en función del grupo de riesgo, observando que aquellos con riesgo elevado tenían significativamente mayor mortalidad (18% a los 30 días vs 1,3% para el grupo de alto y bajo riesgo, y 27,7%

vs 9,6% a los 90 días, respectivamente, en la cohorte de estimación, y 21,3% vs 3,3% a los 30 días y 31,9% vs 8,7% a los 90 días en la cohorte de validación).

Figura 19. Curvas de supervivencia a 90 días en función del grupo de riesgo

A) Cohorte estimación



B) Cohorte validación

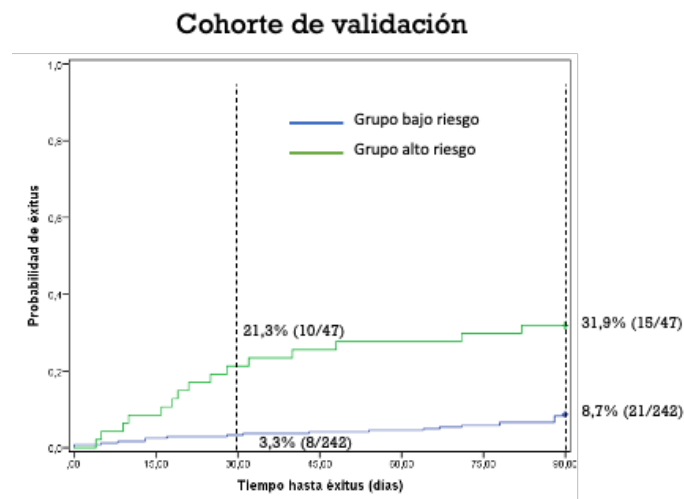


Tabla 30. Mortalidad a los 30 y 90 días en función del grupo de riesgo en la cohorte global

| Mortalidad | < 30 días | < 90 días |
|--------------------|----------------|----------------|
| Bajo riesgo | 1,8% (16/867) | 9,3% (81/867) |
| Alto riesgo | 16,4% (36/220) | 28,6% (63/220) |
| P | <0,0001 | <0,0001 |

Finalmente, se determinaron las características y parámetros diagnósticos del modelo predictivo con el punto de corte seleccionado previamente (especificidad del 95% para reingreso en 30 días). Para ello, fueron analizados la sensibilidad, especificidad, valor predictivo (positivo y negativo), y razón de verosimilitud (positiva y negativa). Todos estos parámetros se muestran en la **Tabla 31** para el reingreso y en la **Tabla 32** para la mortalidad.

Tabla 31. características y parámetros diagnósticos del modelo predictivo para el reingreso (95% especificidad)

| | Reingreso < 7 días | Reingreso < 30 días | Reingreso < 90 días |
|----------------------|--------------------|---------------------|---------------------|
| Sensibilidad | 100% (100-100) | 78% (73-84) | 47% (42-52) |
| Especificidad | 84% (82-87) | 95% (93-96) | 96% (95-98) |
| VPP | 27% (21-33) | 80% (75-85) | 88% (84-92) |
| VPN | 100% (100-100) | 94% (93-96) | 75% (72-78) |
| RV (+) | 6.42 (5.57-7.40) | 15.32 (11.40-20.60) | 12.32 (8.34-18.21) |
| RV (-) | 0.00 (0.00-0.00) | 0.23 (0.18-0.29) | 0.55 (0.50-0.60) |

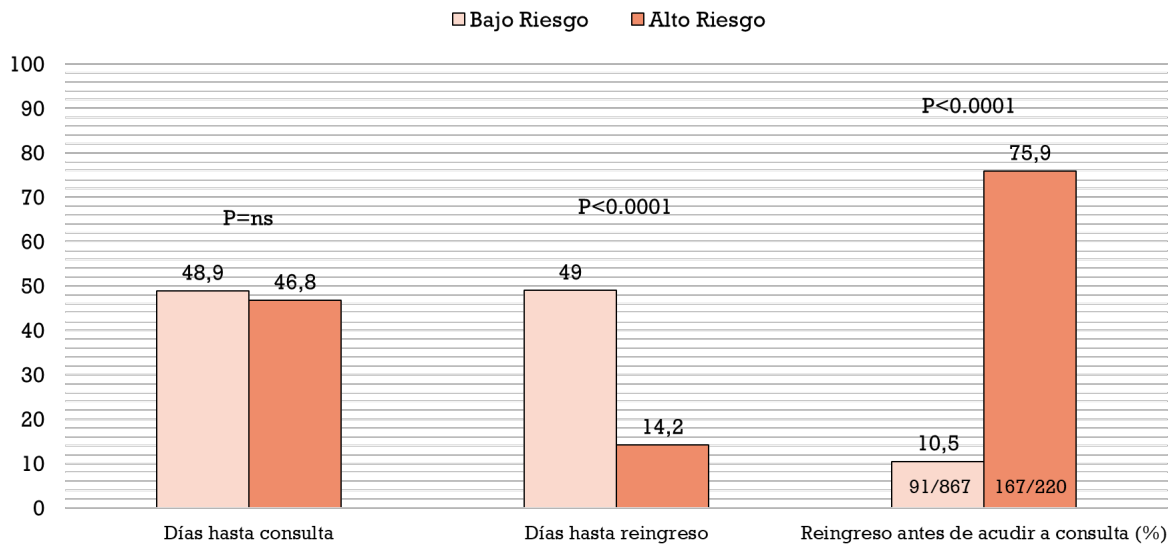
Tabla 32. características y parámetros diagnósticos del modelo predictivo para la mortalidad (95% especificidad)

| | Mortalidad < 30 días | Mortalidad < 90 días |
|----------------------|----------------------|----------------------|
| Sensibilidad | 69% (57-82) | 44% (36-52) |
| Especificidad | 82% (80-85) | 83% (81-86) |
| VPP | 16% (11-21) | 29% (23-35) |
| VPN | 98% (97-99) | 91% (89-93) |
| RV (+) | 3.89 (3.11-4.87) | 2.63 (2.08-3.32) |
| RV (-) | 0.37 (0.25-0.57) | 0.67 (0.58-0.79) |

Impacto potencial en consultas del modelo predictor de reingreso

Además de predecir el riesgo de reingreso en pacientes con cirrosis hepática, el presente trabajo tenía como objetivo ver el impacto de la implantación del modelo en práctica clínica, en lo relativo a la gestión de las consultas ambulatorias tras el alta. En este sentido (considerando la cohorte global, es decir, incluyendo estimación y validación, puesto que este no suponía un objetivo a validar), se observó que tanto los pacientes de alto como de bajo riesgo tenían un periodo de tiempo similar hasta la consulta tras el alta (46,8 vs. 48,9 días; $p=ns$). Sin embargo, el grupo de alto riesgo no sólo presentó un mayor riesgo de reingreso (detallado en un apartado anterior) sino que además el reingreso se producía de manera más precoz que en el grupo de bajo riesgo (14,2 vs. 49 días; $p<0.0001$). En consecuencia, se observó que la mayoría de los pacientes en el grupo de alto riesgo reingresaban antes de poder acudir a la consulta ambulatoria tras el alta, lo que ocurría en menor medida en el grupo de bajo riesgo (75,9% (167/220) vs. 10,5% (91/867); $p<0.0001$) (**Figura 20**).

Figura 20. Citación en consultas tras el alta en función del grupo de riesgo



DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

La cirrosis hepática es una enfermedad de gran magnitud para nuestro sistema sanitario, tanto por su prevalencia, como por la morbimortalidad que conlleva, siendo el reingreso de estos pacientes uno de los problemas más relevantes en este contexto. Hasta la fecha, los escasos scores predictivos utilizados para evaluar el riesgo de reingreso en pacientes con cirrosis presentan baja capacidad discriminativa, y algunos de ellos están basados en inteligencia artificial, o en reingreso por la misma causa específica. En el estudio realizado para esta tesis, con el objetivo de dar respuesta a esta disyuntiva, se observó, por un lado, tasas de reingreso similares a las publicadas en la literatura, y por otro, se generó un score predictivo basado en la combinación del índice LACE, MELD y sodio al alta del ingreso y descompensación previa, con alta capacidad para identificar grupos de riesgo de reingreso, en los que se podría cambiar el plan de actuación tras el alta para su prevención.

Porcentaje de reingreso en cirrosis hepática

La tasa de reingreso muy precoz (< 7 días), precoz (< 30 días) y tardío (< 90 días) fue de 6%, 22% y 38%, respectivamente, mientras que la mortalidad < 90 días fue del 13%. Estas cifras son similares a las reportadas (57), teniendo en cuenta que no existen estudios que evalúen el reingreso muy precoz en pacientes con cirrosis. Así, en el estudio publicado por Chirapongsathorn *et al* en 2020 (34), para una cohorte asiática de 134.038 pacientes hospitalizados con cirrosis, la tasa de reingreso a los 30 días fue del 17, siendo las principales causas las complicaciones de la hipertensión portal (47%) y las infecciones (17%), de manera similar a nuestro estudio. También en otro estudio publicado recientemente (49), con un tamaño muestral algo menor (654 pacientes), el porcentaje de reingreso a los 30 días fue del 38%, muy superior al de nuestra cohorte, si bien es cierto

que en este caso en estudio fue unicéntrico y de un hospital de tercer nivel estadounidense, donde la tasa de reingreso se puede ver alterada por otros factores ajenos al ingreso previo, como el nivel socio-económico bajo, dificultad de acceso sanitario o recursos sanitarios reducidos. En cuanto a los 90 días, las tasas de reingreso publicada se aproximan al 50% en algunas series (45), aunque en este caso la cohorte fue asiática, mientras que en cohortes estadounidenses es similar a la observada en nuestro estudio, en torno al 36% (30).

Predictores de reingreso en cirrosis hepática

Las variables que se asociaron cada uno de los reingresos (7, 30 y 90 días) se resumen en las **Tablas 33, 34 y 35**. De forma breve, destacar algunas asociaciones interesantes. En primer lugar, en cuanto a las descompensaciones previas al ingreso, en aquellos que reingresaron a los 30 y 90 días predominaron, la encefalopatía hepática, la descompensación hidrópica y la peritonitis bacteriana espontánea mientras que hemorragia digestiva alta previa lo hizo en aquellos con reingreso a los 7 días (12,2% vs. 5,1%). En éstos últimos también predominó la presencia de varices esofágicas (71,4% frente a 57,2%), en consonancia con lo anterior. En segundo lugar, el principal motivo de reingreso tanto a los 30 y 90 días fue la encefalopatía hepática, al igual que en otros estudios publicados previamente (30). Sin embargo, la causa más frecuente a los 7 días, en probable relación con lo anteriormente expuesto en cuando a la hemorragia digestiva alta previa, fue la hemorragia digestiva alta, a diferencia de otros estudios donde fueron las infecciones, aunque en cohortes mucho menores (48), por lo que debería de tenerse en cuenta como posible factor de riesgo de reingreso muy precoz. En tercer lugar, los scores de función hepática, tales como el MELD y el Child-Pugh, fueron factores de riesgo tanto para el reingreso a los 30 como a los 90 días, no así a los 7 días. Sin embargo, el índice de LACE fue un factor de riesgo de reingreso tanto a los 7, como a los 30 y 90

días, con una ligera disminución progresiva de la puntuación cuanto mayor es el número de días hasta el reingreso (a los 90 días $13,06 \pm 2,29$, a los 30 $13,58 \pm 2,39$, y a los 7 $14,02 \pm 2,62$), que podría indicar que, a mayor valor del mismo, más riesgo de reingreso temprano. A diferencia de otros estudios (49), la comorbilidad, medida por el índice de Charlson, no resultó ser un factor de riesgo de reingreso en ninguno de los casos (de forma aislada, ya que está dentro del índice de LACE). De hecho, en el estudio publicado por Orman *et al* (49), las variables que se asociaron al reingreso de forma independiente fueron la enfermedad cerebrovascular, la ascitis, el ingreso hospitalario previo, el ingreso por el servicio de urgencias, niveles bajos de albúmina, índice de MELD, alta con transporte público y deterioro de las actividades básicas de la vida diaria y la calidad de vida. Ciertamente en nuestro caso no hemos evaluado variables como estas dos últimas, pero teniendo en cuenta los resultados obtenidos, y la poca objetividad en la evaluación de las mismas, consideramos que el beneficio sería escaso. En cuarto lugar, respecto a las variables analíticas, tanto para los 30 como para los 90 días, el sodio sérico fue un factor protector, mientras que el INR fue un factor de riesgo. Estos resultados fueron de esperarse dado que ambos valores ya se utilizan en otros scores de función hepática, como el MELD o el Child-Pugh (58).

Por otro lado, se observaron algunas otras asociaciones interesantes. En este sentido, la edad fue superior en los pacientes que reingresaron a los 90 días, así como también la etiología de la cirrosis fue diferente, siendo más frecuente la etiología alcohólica en aquellos que reingresaron tardíamente (68,3%) con respecto a los que no (59%). Ambos factores no están relacionados con las descompensaciones de su enfermedad ni el estado de la misma, representando posibles indicativos de que, en los reingresos tardíos, habría que valorar otros posibles factores de riesgo ajenos a su hepatopatía. Por otro lado, en cuanto al reingreso a los 7 días, resulta llamativo que el consumo de drogas fuera

significativamente superior; sin embargo, es una variable difícilmente medible en la mayoría de las circunstancias, y por tanto resulta poco útil para evaluar el riesgo de reingreso. También se debe resaltar que, aun no siendo estadísticamente significativo ($p = 0,07$), se observó una tendencia superior de inclusión en lista de trasplante en aquellos que reingresaban a los 30 días (11,4 % vs. 7,4%), como posible factor de mal pronóstico. Por último, destacar que aquellos que reingresaron a los 90 días presentaron menor porcentaje de ingreso en Unidad de Sangrantes, así como menor necesidad de diálisis, en probable relación con que aquellos que sí lo precisan requieren reingresos más precoces, mientras que precisaron un mayor porcentaje de paracentesis evacuadoras, en consonancia con mayor número de ingresos por descompensación hidrópica.

Finalmente, se observó una clara tendencia en la media de días de estancia hospitalaria, ya que se fue reduciendo en función del reingreso, de tal manera que, en los que reingresan a los 7 días, la media de estancia fue $14,44 \pm 13,67$ días, siendo en el reingreso a los 30 días de $13,94 \pm 13,13$ días, y en el reingreso a los 90 días de $12,89 \pm 12,72$ días. Esto podría interpretarse como posible factor externo de presión para el médico responsable en el momento de dar el alta (generar altas precoces), o indicar que se trata de pacientes más complejos, con mayor número de complicaciones durante su ingreso.

Tabla 33. Variables estadísticamente significativas en el reingreso muy precoz

| Variables estadísticamente significativas en el reingreso muy precoz | | | |
|--|--------------------------------|--------------------------------|---------|
| | Paciente sin reingreso <7 días | Paciente con reingreso <7 días | P valor |
| Consumo de drogas | 5,1% (39/769) | 12,2% (6/49) | 0,04 |
| Hemorragia digestiva | 16,5% (127/769) | 38,8% (19/49) | 0,00 |
| Hepatocarcinoma | 9,4% (72/769) | 18,4% (9/49) | 0,04 |
| Varices esofágicas | 57,2% (440/769) | 71,4% (35/49) | 0,05 |
| Motivo de ingreso | | | 0,002 |
| Ascitis | 37,1% (285/769) | 18,4% (9/49) | |
| HDA | 22,9% (176/769) | 28,6% (14/49) | |
| Encefalopatía hepática | 15,2% (117/769) | 32,7% (16/49) | |
| Índice LACE \pm DS | 13,06 \pm 2,29 | 14,02 \pm 2,62 | 0,005 |

Tabla 34. Variables estadísticamente significativas en el reingreso precoz

| Variables estadísticamente significativas en el reingreso precoz | | | |
|---|---|---|----------------|
| | Paciente sin reingreso <30 días | Paciente con reingreso <30 días | P valor |
| Encefalopatía hepática | 19,3% (121/628) | 28,9% (55/190) | 0,004 |
| Ascitis | 44,1% (277/628) | 57,9% (110/190) | 0,01 |
| Peritonitis bacteriana espontánea | 3,5 % (22/628) | 6,8% (13/190) | 0,04 |
| Descompensación previa | 54% (339/628) | 64,7% (123/190) | 0,009 |
| Infección nosocomial | 10,2% (64/628) | 16,3% (31/190) | 0,02 |
| Child-Pugh | | | 0,00 |
| | A 16% (94/628) | 8% (14/190) | |
| | B | | |
| | C 56,8% (334/628) | 49,7% (87/190) | |
| | 27,2% (160/628) | 42,3% (74/190) | |
| MELD ± DS | 14,48 ± 5,29 | 15,93 ± 5,63 | 0,00 |
| Índice LACE ± DS | 12,97 ± 2,27 | 13,58 ± 2,39 | 0,01 |
| Betabloqueantes | 47,6% (299/628) | 38,4% (73/190) | 0,026 |
| Lactulosa | 58,6% (368/628) | 67,9% (129/190) | 0,021 |
| Na sérico ± DS (mEq/L) | 136,69 ± 4,46 | 135,8 ± 5,26 | 0,03 |
| INR ± DS | 1,42 ± 0,35 | 1,55 ± 0,41 | 0,00 |

Tabla 35. Variables estadísticamente significativas en el reingreso tardío

| Variables estadísticamente significativas en el reingreso tardío | | | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|---------|
| | Paciente sin reingreso < 90 días | Paciente con reingreso < 90 días | P valor |
| Edad ± DS | 59,48 ± 11,7 | 61,08 ± 9,95 | 0,03 |
| Etiología cirrosis | | | 0,03 |
| Alcohol | 59% (278/471) | 68,3% (237/347) | |
| VHC | 21,4% (101/471) | 12,1% (42/347) | |
| Encefalopatía hepática | 16,8% (79/471) | 28% (97/347) | 0,00 |
| Ascitis | 42,3% (199/471) | 54,2% (188/347) | 0,00 |
| Peritonitis bacteriana espontánea | 2,1% (10/471) | 7,2% (25/347) | 0,00 |
| Descompensación previa | 52,2% (246/471) | 62,2% (216/347) | 0,00 |
| Paracentesis evacuadora | 26,5% (125/471) | 35,2% (122/347) | 0,00 |
| Unidad de Sangrantes | 15,5% (73/471) | 8,4% (29/347) | 0,00 |
| Child-Pugh | | | 0,00 |
| A | 17,7% (78/471) | 9,3% (30/347) | |
| B | 56,8% (250/471) | 52,9% (171/347) | |
| C | 25,5% (112/471) | 37,8% (122/347) | |
| MELD ± DS | 14 ± 5,04 | 15,92 ± 5,67 | 0,00 |
| Índice LACE ± DS | 12,83 ± 2,27 | 13,49 ± 2,32 | 0,00 |
| Lactulosa | 57,1% (269/471) | 65,7% (228/347) | 0,01 |
| Fosfatasa alcalina ± DS (UI/L) | 126,03 ± 86,65 | 145,7 ± 97,43 | 0,01 |
| Na sérico ± DS (mEq/L) | 136,84 ± 4,3 | 135,99 ± 5,01 | 0,01 |
| INR ± DS | 1,4 ± 0,33 | 1,51 ± 0,41 | 0,00 |

Modelo predictivo de reingreso y mortalidad

Para generar el modelo predictivo se seleccionó como end-point más relevante el reingreso a los 30 días por considerarlo de mayor interés clínico, por un lado, y por otro, porque los períodos a corto plazo (como el reingreso a los 30 días) se ven principalmente

afectados por la hospitalización previa inmediata, mientras que períodos de tiempo más cortos a estos pueden estar sesgados por altas muy precoces y los períodos de tiempo más largos (como los de 90 días) es probable que se vean alterados por factores ajenos a la hospitalización anterior, entrando otros elementos en juego difícilmente medibles.

El score desarrollado, a partir de las variables que resultaron asociadas de forma independiente en el análisis multivariante (MELD, LACE, sodio sérico y descompensación previa), muestra una capacidad discriminativa muy superior al índice de LACE, MELD y Child-Pugh aislados, que son los scores más utilizados para predecir el reingreso (44), la función hepática (59) o la indicación para trasplante hepático (60). La precisión fue muy elevada (curvas ROC alrededor de 0,95), tanto en la cohorte de estimación como en la cohorte de validación, para el reingreso a los 30 días. De igual forma, el modelo predictivo también tiene una mayor precisión que otros scores comentados previamente, ya que la precisión de los mismos no ha demostrado ser superior a 0,70 (45)(49)(57,58) (si bien es cierto que dichos scores fueron creados para cohortes de pacientes asiáticos y estadounidenses, y no pacientes europeos). Así, el modelo predictivo es el primer score generado para predecir el reingreso en cohorte europea, con las importantes implicaciones y beneficios, tanto para los pacientes como para la gestión sanitaria, que ello conlleva.

Una vez generado el modelo predictivo para el reingreso en menos de 30 días, se aplicó igualmente sobre el reingreso a los 7 y 90 días, con el fin de conocer su capacidad predictiva en otros intervalos de tiempo. En este sentido, se comprobó que para el reingreso a los 7 días su precisión fue muy alta, con curva ROC de 0,99. Este resultado es especialmente relevante porque hasta la fecha, no existen estudios publicados sobre reingresos tan precoces. Por otro lado, en cuanto al reingreso a los 90 días, si bien es cierto que los valores de la curva ROC se reducen ligeramente a 0,75-0,80, de nuevo

siguen siendo superiores a MELD y Child-Pugh, y también a los publicados en la literatura (46), donde a pesar de presentar un reclutamiento mayor (1353 pacientes), el score creado a partir de las variables al ingreso (MELD y diabetes mellitus) y el score creado a partir de las variables al alta (MELD, uso de inhibidores de la bomba de protones, y la estancia hospitalaria) no tuvieron una precisión para predecir el reingreso a 90 días, medida por c-estadístico, mayor al 0,65. La disminución de la capacidad discriminativa del score a los 90 días puede deberse a que el reingreso tardío, como hemos explicado previamente, puede verse alterado por otros factores ajenos al ingreso previo y tener mayor influencia de elementos externos. Se podría valorar, en todo caso, generar un modelo predictivo de reingreso a los 90 días de forma específica si fuese necesario.

En un análisis más detallado, incluyendo una cohorte de validación de forma adicional a la de estimación, el modelo predictivo fue utilizado para determinar grupos de riesgo de reingreso intentando que tenga una aplicación más útil y sencilla en práctica clínica. Para ello, se dividió la cohorte utilizando un punto de corte del 95% de especificidad para reingreso a los 30 días, encontrando dos grupos de alto y bajo riesgo. En este sentido, el grupo de alto riesgo, tanto en la cohorte de estimación como en la de validación, tuvo una alta tasa de reingreso, significativamente superior al de bajo riesgo. Esta diferencia fue marcada desde el inicio de seguimiento, de tal manera que a los 7 días reingresó prácticamente un tercio de los pacientes y la mayoría, entre el 70 y el 80%, lo hicieron en los primeros 30 días, siendo hasta 12 veces superior la tasa de reingreso con respecto al de bajo riesgo. Esta división en dos grupos de riesgo facilita su aplicabilidad en la actividad clínica diaria, ya que sería en el grupo de alto riesgo, apenas el 20% de la cohorte en este caso, donde habría que emplear las estrategias de prevención, mejorando la utilización de recursos.

Por último, y aunque no era nuestro objetivo primario, se evaluó si el modelo predictivo desarrollado también era útil para predecir la mortalidad en los primeros 90 días tras el alta, considerando como puntos temporales la mortalidad a 30 y 90 días, ya que el número de éxitos era escaso en los primeros días tras el alta. De nuevo se observó como la diferenciación de grupos en alto y bajo riesgo también era eficaz para predecir la mortalidad, ya que el grupo de riesgo elevado presentaba mayor tasa de éxitos a los 30 días, siendo de hasta 7 veces más que el de bajo riesgo, de forma estadísticamente significativa, siendo esta diferencia era estable y mantenida a los 90 días. Esta predicción de la mortalidad y del mal pronóstico a corto plazo también resulta muy beneficioso en la práctica clínica, ya que, como explicaremos posteriormente, y como explica la nueva guía americana publicada recientemente sobre el cuidados paliativo de pacientes con cirrosis (63), nos ayudaría a evitar medidas invasivas con escaso beneficio (el denominado “encarnizamiento terapéutico”), informar a la familia y al paciente del pronóstico y elaborar un plan de actuación acorde a la situación del paciente, optimando medidas de confort si fuera preciso.

Existen estudios que utilizan técnicas -ómicas (64) que mejoran los resultados en cuanto a predicción de mortalidad. Sin embargo, estas técnicas, muy en auge en la actualidad, y que en muchos escenarios son capaces de realizar aportaciones muy relevantes, no están ampliamente disponibles, y tienen un coste alto en la mayoría de los casos que impide su acceso de rutina en muchos hospitales. Otras variables que podrían incluirse son aquellas asociadas a la calidad de vida, al estado funcional o al nivel socio-económico (49), teniendo en cuenta el perfil de la mayoría de los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas en relación a ciertas etiologías. Sin embargo, dichas variables son difícilmente medibles, y requerirían mayor tiempo en consultas por paciente, con importantes sesgos dada la subjetividad de estos datos. En cualquier caso, el margen de beneficio a tenor de

los resultados obtenidos parece escaso, especialmente en los períodos de menos de 30 días, teniendo en cuenta además que las variables utilizadas en el score desarrollado en esta tesis son de bajo coste y objetivas, y que se utilizan de rutina para la evaluación y el seguimiento del paciente hospitalario (no generando gasto económico ni temporal adicional).

Estimación del tiempo para la cita en consultas

Otra de las herramientas a gestionar para evitar reingresos precoces en cualquier patología es la citación en consultas tras el alta hospitalaria. En este sentido, es preciso conocer el riesgo de reingreso de cada paciente, de manera pormenorizada, para poder programar la consulta en el tiempo preciso de cara a tomar decisiones, en caso necesario, que puedan evitar el reingreso en un paciente de riesgo. En el contexto de un paciente con cirrosis hepática un ejemplo sería la toma de decisiones concerniente al manejo de diuréticos por sus conocidos efectos secundarios en contraposición a sus beneficios, cuyo balance en ocasiones va a requerir una monitorización cercana en consultas.

Uno de los objetivos de esta tesis fue evaluar, no sólo el riesgo de reingreso de los pacientes con cirrosis hepática, sino también el número de días hasta que eso ocurría y si era diferente en función del grupo de riesgo al que pertenecían, según el modelo predictivo creado previamente. Se observó que el tiempo hasta el reingreso era de alrededor de 45-50 días, independientemente del grupo de riesgo al que pertenecían los pacientes. Sin embargo, cabe destacar de forma notable que el tiempo hasta el reingreso en el grupo de alto riesgo se situó en los 14 días frente a los 49 días del grupo de bajo riesgo. Por tanto, de forma significativa, los pacientes del grupo de alto riesgo reingresaban más y lo hacían de forma más precoz. Este hecho generó, en consecuencia, que la mayoría de los pacientes de este grupo (hasta el 75%) reingresaba antes de haber

podido acudir a la consulta que tenían programada tras el alta, mientras que esto ocurría en una mínima parte (el 10%) de los pacientes integrados en el grupo de bajo riesgo.

Cuestiones adicionales a resaltar

La cohorte incluida en el estudio es una muestra representativa de la población general de pacientes con cirrosis, ya que la descripción de la misma es similar a las de otras series (9), siendo en su mayoría hombres, con una media de edad en torno a 60 años, y siendo la principal etiología el alcohol. El 56,5% había presentado alguna descompensación previa al ingreso, siendo la descompensación hidrópica la más frecuente, y hasta el 58,1% presentaban varices, como indicativos del estado avanzado de la enfermedad. Además, la mayoría de pacientes (93%) ingresaron de forma urgente, con una puntuación MELD de 14,8 e índice de LACE de 13,1, y una estancia hospitalaria media de 13 días. Analíticamente destacó que la mayoría presentaban hipertransaminasemia a expensas de AST, hiperbilirrubinemia e INR alargado, así como anemia.

En cuanto a la cohorte de estimación y validación, la población de ambas fue superponible en cuanto a sus características basales, incluyendo edad y descompensaciones previas, así como a nivel de comorbilidades, medida mediante el índice de Charlson. Sin embargo, en la cohorte de validación existió mayor consumo de alcohol y menor prevalencia de diabetes mellitus como comorbilidades principales. Por otro lado, destacó un mayor porcentaje de encefalopatía hepática y ascitis durante el ingreso en la cohorte de validación (15,1% y 25,9% vs. 10% y 18%, respectivamente), con una menor necesidad de ingreso en Unidad de Sangrantes, y mejor puntuación de MELD y Child al alta. Esto justificaría, a su vez, un menor número de reingresos a los 90 días en la cohorte de validación, aunque el porcentaje de fallecidos fue similar. Por último, las variables analíticas también resultaron similares, con hipertransaminasemia, hiperbilirrubinemia e

hipoalbuminemia como datos principalmente alterados. Ciertamente, aunque existen algunas diferencias en la descripción de ambas, el hecho de que los resultados del modelo predictivo sean igualmente discriminativos en ambas cohortes daría incluso mayor consistencia a los resultados, dado que los mismos no se alteran incluso en diferentes poblaciones.

Limitaciones

Como cualquier estudio, además de las fortalezas planteadas, esta tesis también tiene algunas limitaciones. En primer lugar, existen variables que no se han recogido y que serían de potencial interés, como el nivel socioeconómico. Este hecho se ha mostrado muy relevante en estudios procedentes de Estados Unidos (49). Sin embargo, aunque no podemos descartar su influencia, el hecho de que en España la sanidad sea de acceso universal, pública y gratuita hace que probablemente no tenga el mismo peso específico. En segundo lugar, algunas variables analíticas de interés (como la PCR) no pudieron ser recogidas en todos los pacientes, debido a que no son variables que se soliciten sistemáticamente en los pacientes con cirrosis en la analítica al alta, así como otras variables epidemiológicas, como el uso de drogas o el consumo de alcohol, que, al ser un estudio retrospectivo su recogida se ha basado en los antecedentes personales reflejados en su historia, y por tanto, no podemos corroborar la fiabilidad de los mismos, así como no pudimos recoger el consumo tras el alta. Este hecho ha limitado poder incluirlas en los análisis multivariantes debido a la pérdida de pacientes incluidos en los mismos, y lo cierto es que el consumo de alcohol puede producir deterioro cognitivo, con la consecuente falta de adherencia al tratamiento y visitas médicas, así como tener menor grado de apoyo socio-familiar, aumentando el riesgo de reingreso. En tercer lugar, no se ha evaluado la tasa de reingreso en función del nivel hospitalario (se trata de un estudio multicéntrico donde han participado hospitales de distintos niveles de la comunidad

autónoma de Andalucía) e, incluso, de la experiencia de los médicos de atención hospitalaria de los diferentes centros investigadores. Sin embargo, hay que destacar, que las variables que no han podido ser recogidas adecuadamente no han resultado imprescindibles, dado que el score presenta una alta capacidad discriminativa para distinguir qué pacientes tienen alto riesgo de reingresar y, a su vez, mayores tasas de mortalidad, por lo que, el margen de beneficio que pudieran aportar sería escaso. Por otro lado, la aplicación de un score predictivo de reingreso, como el desarrollado en la presente tesis, fácil y rápido de usar, debería poder incidir en la homogenización de las altas hospitalarias y del plan de actuación tras las mismas, independientemente del nivel hospitalario o la experiencia profesional, lo que aumentaría considerablemente la calidad asistencial de los pacientes, y facilitaría, incluso, el seguimiento en otros hospitales si fuese necesario.

Potenciales aplicaciones de los resultados de la tesis en práctica clínica

Uno de los objetivos que existen en la hospitalización es evitar altas precoces que conlleven un alto riesgo de reingreso precoz. Lógicamente, la dificultad de evitar las mismas es su identificación adecuada, dado que la decisión de dar el alta hospitalaria a un paciente con cirrosis es un proceso complicado en el que hay que manejar muchas variables; por un lado, que el paciente mantenga la estabilidad clínica y no presente una descompensación precoz, y por otro, que no permanezca de forma innecesaria ingresado, con las consecuencias clínicas (deterioro del paciente por inmovilización, riesgo de sarcopenia, riesgo de infecciones nosocomiales, entre otros) y económicas en cuanto a recursos sanitarios que conlleva. En el modelo predictivo de reingreso se incluyeron cuatro variables (la existencia de descompensación previa, el índice de LACE, la puntuación MELD y el valor de sodio sérico al alta) de las cuales sólo dos (MELD y sodio) son modificables al alta. Por tanto, en pacientes con descompensación previa e

índice de LACE elevado, es especialmente importante tenerlas en cuenta y optimizarlas a la hora de decidir el momento del alta. Se debe ser consciente, no obstante, que habrá pacientes que tendrán que ser dados de alta con alto riesgo de reingreso y/o fallecimiento. En este sentido, el modelo predictivo seguirá siendo igualmente válido ya que, como ha mostrado ser también útil para predecir la mortalidad a 90 días, se podrá gestionar la oportunidad de explicárselo a la familia debidamente, o gestionar la hospitalización domiciliaria y/o el traslado a hospitales paliativos, para favorecer una muerte digna, en la que tengamos en cuenta los distintos aspectos claves incluidos en la normativa: garantizar el acceso a cuidados paliativos y tratamiento del dolor, si hubiere; permitir el acceso a la atención sanitaria en la etapa final, evitar la obstinación terapéutica y regular la aplicación de la toma de decisiones de las personas en situación terminal (65).

Los pacientes con cirrosis presentan deterioro de su calidad de vida debido a factores físicos, psicológicos y socio-económicos, que se agravan en caso de mal pronóstico, sin embargo, solo el 11% de los pacientes con cirrosis reciben cuidados paliativos, y en caso de finalmente recibirlos, la derivación se lleva a cabo de manera tardía, con la ansiedad, desconfianza e intranquilidad que puede conllevar para la familia y el paciente. Esto se debe, entre otras cosas, a la estigmatización de dichos cuidados y a la incertidumbre en el pronóstico del paciente. Este último punto podría solventarse con nuestro score, ya que al dividir a los pacientes en grupos de alto y bajo y riesgo, nos daría una estimación fiable en cuanto a la evolución posterior del paciente, y actuar en consecuencia, para favorecer el trato adecuado del mismo.

Por otro lado, conocer, de forma estimada, el tiempo en el que se va a producir el reingreso en determinado grupo de riesgo tiene importantes consecuencias, desde un punto de vista médico y también de gestión clínica. En primer lugar, una consulta de apoyo al alta hospitalaria permitiría poder tomar decisiones adicionales que disminuyan el riesgo de

reingreso, como por ejemplo: transfusión en caso de anemia; cambio de dosis de diuréticos en caso de trastorno hidroelectrolítico; instauración de diuréticos en presencia de ascitis o edema de miembros inferiores; retirada de diuréticos en caso de aparición encefalopatía hepática o instauración de lactulosa y rifaximina; control de adherencia a la medicación; aumento de dosis de betabloqueantes si fuese necesario para profilaxis hemorragia digestiva; control de factores de riesgo asociados a la etiología de su cirrosis, tales como obesidad, sedentarismo y alcoholismo; entre otros. Ya que estos pacientes reingresan mayoritariamente por descompensación de su hepatopatía, siendo las principales causas la encefalopatía, la hemorragia digestiva alta y la ascitis, si detectamos precozmente los indicios de dichas complicaciones, podríamos frenar su progresión y evitar el ingreso hospitalario. Si la consulta no tiene lugar porque se cita más tarde que el tiempo promedio en el que va a suceder el reingreso estaremos desaprovechando un valioso recurso. En segundo lugar, y enlazado con lo anterior, existe una importante demanda de consultas externas que debe ser gestionada de la forma más eficaz posible. Si el paciente reingresa antes de poder acudir a la misma estaremos generando huecos sin cubrir con el consiguiente deterioro en la calidad asistencial derivado de tener que demorar la cita a otros pacientes que podrían haberse beneficiado de la misma. Tras los resultados de este estudio y la aplicación sistemática al alta del score predictivo de reingreso, se podrá hacer una mejor gestión de las consultas al alta, pudiendo incluso establecer consultas muy precoces para evitar que los pacientes sufran un deterioro agudo en muy pocos días. Es cierto que puede haber pacientes que igualmente no puedan ser reconducidos con una consulta precoz (ej: aquellos con un MELD muy elevado) pero es previsible que la tasa de reingresos pueda disminuir drásticamente.

Un potencial estudio derivado de esta tesis sería aplicar de forma prospectiva el score predictivo, establecer a los pacientes en diferentes grupos de riesgo y generar una

automatización de consultas en tiempo ajustado en función del riesgo de reingreso. En este sentido, no existen estudios en la literatura con los que se pueda comparar el potencial éxito de la estrategia planteada tras los resultados de este estudio. De hecho, Morales *et al* (66), crearon un programa con el fin de reducir los reingresos precoces y la mortalidad a 60 días en pacientes con cirrosis descompensada dados de alta después de estar hospitalizados por complicaciones relacionadas con su cirrosis, que denominaron HEPACONTROL; en el mismo utilizaron un grupo control de carácter prospectivo, cuyos pacientes siguieron el programa HEPACONTROL, realizando una consulta de seguimiento a los siete días del alta en la Unidad de Hepatología del Hospital de Día, y un grupo de pacientes, reclutados de forma retrospectiva, que recibieron un seguimiento estándar. Entre los resultados más destacables encontraron que la tasa de reingreso precoz fue menor en el grupo con HEPACONTROL (11,3% vs 29,5%; $p = 0,003$), así como la mortalidad a los 60 días (3,8% vs 14,3%; $p = 0,016$). Nosotros proponemos realizar el seguimiento precoz únicamente el grupo de alto riesgo en función del score, lo cual resultaría más rentable y coste-eficaz.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. La tasa de reingreso muy precoz (< 7 días), precoz (< 30 días) y tardío (< 90 días) fue similar a la reportada, situándose en un 6%, 22% y 38%, respectivamente, mientras que la mortalidad < 90 días fue del 13%.
2. Un modelo predictivo basado en la combinación del índice LACE, MELD y sodio al alta del ingreso y descompensación previa fue capaz de identificar grupos de riesgo de reingreso.
 - a. El grupo de alto riesgo presentó 12 veces mayor probabilidad de reingreso en 30 días tras el alta que el grupo de bajo riesgo.
 - b. El grupo de alto riesgo presentó 9 veces mayor probabilidad de mortalidad en 30 días tras el alta que el grupo de bajo riesgo.
3. Los grupos de riesgo identificados mediante el modelo predictivo mostraron un comportamiento diferente en la gestión de consultas tras el alta.
 - a. El grupo de alto riesgo reingresó en una media de 14 días frente a los 49 días del grupo de bajo riesgo.
 - b. La mayoría de los pacientes en el grupo de alto riesgo reingresaron antes de poder acudir a la consulta ambulatoria tras el alta, mientras que este hecho ocurrió en menor medida en el grupo de bajo riesgo (76% vs. 10%).
4. El uso de este modelo podría ayudar a la identificación de pacientes con cirrosis hepática que tengan necesidad de revisión precoz ante un riesgo elevado de reingreso.

REFERENCIAS

REFERENCIAS

1. Barnett R. Liver cirrhosis. *Lancet* (London, England). 2018 Jul 28;392(10144):275.
2. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2021 Oct 9 [cited 2022 Jul 5];398(10308):1359–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34543610/>
3. Shahnavaaz N eds. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: review and assessment*, . 11th edn. Elsevier, editor. 2020. 1164–71 p.
4. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2017 Jan;37:81–4.
5. Mokdad AA, Lopez AD, Shahrzaz S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med*. 2014 Sep 18;12(1).
6. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, Ikuta KS, Merat S, Saberifiroozi M, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar 1;5(3):245–66.
7. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*. 2019 Jan 1;70(1):151–71.
8. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006 Jan;44(1):217–31.
9. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018 Aug 1;69(2):406–60.
10. Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology*. 2002;35(2):478–91.
11. Lesmana CRA, Raharjo M, Gani RA. Managing liver cirrhotic complications: Overview of esophageal and gastric varices. *Clin Mol Hepatol*. 2020 Oct 1;26(4):444–60.
12. Weissenborn K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs*. 2019 Feb 1;79(Suppl 1):5–9.
13. Pericleous M, Sarnowski A, Moore A, Fijten R, Zaman M. The clinical management of abdominal ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: a review of current guidelines and recommendations. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jan 28;28(3):e10–8.
14. Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, Jalan R, Ginès P, Nevens F, et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Prim*. 2016 Jun 9;2:1–18.
15. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* (London,

- England). 2014;383(9930):1749–61.
16. Noncommunicable diseases [Internet]. Available from: https://www.who.int/health-topics/noncommunicable-diseases#tab=tab_1
 17. Lange N, Dufour JF. Changing Epidemiology of HCC: How to Screen and Identify Patients at Risk? *Dig Dis Sci*. 2019;64(4):903–9.
 18. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*. 2019 Jan;70(1):151–71.
 19. Beste LA, Leipertz SL, Green PK, Dominitz JA, Ross D, Ioannou GN. Trends in burden of cirrhosis and hepatocellular carcinoma by underlying liver disease in US veterans, 2001-2013. *Gastroenterology*. 2015 Nov 1;149(6):1471-1482.e5.
 20. Global Health Estimates 2020: Disease burden by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. Geneva, World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/global-health-estimates-leading-causes-of-dalys>.
 21. Rehm J, Samokhvalov A V., Shield KD. Global burden of alcoholic liver diseases. *J Hepatol*. 2013 Jul;59(1):160–8.
 22. Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, Henry L, Stepanova M, Younossi Y, et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*. 2016 Nov 1;64(5):1577–86.
 23. Stepanova M, Younossi ZM. Economic Burden of Hepatitis C Infection. *Clin Liver Dis*. 2017 Aug 1;21(3):579–94.
 24. Stepanova M, De Avila L, Afendy M, Younossi I, Pham H, Cable R, et al. Direct and Indirect Economic Burden of Chronic Liver Disease in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 May 1;15(5):759-766.e5.
 25. Poordad FF. Presentation and complications associated with cirrhosis of the liver. *Curr Med Res Opin*. 2015 May 1;31(5):925–37.
 26. D’Amico G, Morabito A, D’Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P, et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol*. 2018 Mar 1;68(3):563–76.
 27. 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*. 2012 Jan;32(1):79–84.
 28. D’Amico G, Pasta L, Morabito A, D’Amico M, Caltagirone M, Malizia G, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(10):1180–93.
 29. Crismale JF, Friedman SL. Acute Liver Injury and Decompensated Cirrhosis. *Med Clin North Am*. 2020 Jul 1;104(4):647–62.
 30. Tapper EB, Halbert B, Mellinger J. Rates of and Reasons for Hospital Readmissions in Patients With Cirrhosis: A Multistate Population-based Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Aug;14(8):1181-1188.e2.
 31. Tansel A, Kramer J, Feng H, El-Serag HB, Kanwal F. Risk Trajectories for Readmission and Death After Cirrhosis-Related Hospitalization. *Dig Dis Sci*. 2019

- Jun 15;64(6):1470–7.
32. Berman K, Tandra S, Forssell K, Vuppalach R, Burton JR, Nguyen J, et al. Incidence and predictors of 30-day readmission among patients hospitalized for advanced liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Mar;9(3):254–9.
 33. Chirapongsathorn S, Talwalkar JA, Kamath PS. Readmission in Cirrhosis: a Growing Problem. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2016 Jun;14(2):236–46.
 34. Chirapongsathorn S, Poovorawan K, Soonthornworasiri N, Pan-ngum W, Phaosawasdi K, Treeprasertsuk S. Thirty-Day Readmission and Cost Analysis in Patients With Cirrhosis: A Nationwide Population-Based Data. *Hepatol Commun*. 2020 Mar 1;4(3):453–60.
 35. Coffey C, Greenwald J, Budnitz T, Williams M V. Project Boost ® imPlementation guide second edition editors [Internet]. 2nd ed. 2013. Available from: www.hospitalmedicine.org/Boost
 36. Volk ML, Tocco RS, Bazick J, Rakoski MO, Lok AS. Hospital readmissions among patients with decompensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2012 Feb;107(2):247–52.
 37. Emerson CB, Eyzaguirre LM, Albrecht JS, Comer AC, Harris AD, Furuno JP. Healthcare-associated infection and hospital readmission. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012 Jun;33(6):539–44.
 38. Ahn SB, Powell EE, Russell A, Hartel G, Irvine KM, Moser C, et al. Type 2 Diabetes: A Risk Factor for Hospital Readmissions and Mortality in Australian Patients With Cirrhosis. *Hepatol Commun*. 2020 Sep 1;4(9):1279–92.
 39. Pompili E, Baldassarre M, Zaccherini G, Tufoni M, Iannone G, Pratelli D, et al. Low haemoglobin level predicts early hospital readmission in patients with cirrhosis and acute decompensation. *JHEP reports Innov Hepatol*. 2023 May;5(5):100698.
 40. Van Walraven C, Dhalla IA, Bell C, Etchells E, Stiell IG, Zarnke K, et al. Derivation and validation of an index to predict early death or unplanned readmission after discharge from hospital to the community. *CMAJ*. 2010 Apr 6;182(6):551–7.
 41. Heppleston E, Christopher, Fry H, Kelly K, Shepherd B, Wright R, et al. LACE index predicts age-specific unplanned readmissions and mortality after hospital discharge. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33:1041–8.
 42. Ibrahim AM, Koester C, Al-Akchar M, Tandan N, Regmi M, Bhattarai M, et al. HOSPITAL Score, LACE Index and LACE+ Index as predictors of 30-day readmission in patients with heart failure. *BMJ evidence-based Med*. 2020 Oct 1;25(5):166–71.
 43. Caplan IF, Sullivan PZ, Kung D, O'Rourke DM, Choudhri O, Glauser G, et al. LACE+ Index as Predictor of 30-Day Readmission in Brain Tumor Population. *World Neurosurg*. 2019 Jul 1;127:e443–8.
 44. Rajaguru V, Han W, Kim TH, Shin J, Lee SG. LACE Index to Predict the High Risk of 30-Day Readmission: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med [Internet]*. 2022 Apr 1 [cited 2022 Jul 5];12(4). Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35455661/>

45. Xu X, Tan J, Wang H, Zhao W, Qin B. Risk Stratification Score to Predict Readmission of Patients With Acute Decompensated Cirrhosis Within 90 Days. *Front Med*. 2021 May 31;8.
46. Bajaj JS, Reddy KR, Tandon P, Wong F, Kamath PS, Garcia-Tsao G, et al. The 3-month readmission rate remains unacceptably high in a large North American cohort of patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2016 Jul 1;64(1):200–8.
47. Hu C, Anjur V, Saboo K, Reddy KR, O’Leary J, Tandon P, et al. Low Predictability of Readmissions and Death Using Machine Learning in Cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2021 Feb 1;116(2):336–46.
48. Chirapongsathorn S, Krittanawong C, Enders FT, Pendegraft R, Mara KC, Borah BJ, et al. Incidence and cost analysis of hospital admission and 30-day readmission among patients with cirrhosis. *Hepatol Commun*. 2018;2(2):188–98.
49. Orman ES, Ghabril MS, Desai AP, Nephew L, Patidar KR, Gao S, et al. Patient-Reported Outcome Measures Modestly Enhance Prediction of Readmission in Patients with Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jun 1;20(6):e1426–37.
50. Patient Protection and Affordable Care Act, 111- 148. [Internet]. Available from: <https://www.congress.gov/111/plaws/publ148/PLAW-111publ148.pdf>
51. Fabrellas N, Carol M, Torradabella F, de Prada G. Nursing care of patients with chronic liver diseases: Time for action. *J Adv Nurs*. 2018 Mar 1;74(3):498–500.
52. Fabrellas N, Carol M, Palacio E, Aban M, Lanzillotti T, Nicolao G, et al. Nursing Care of Patients With Cirrhosis: The LiverHope Nursing Project. *Hepatology*. 2020 Mar 1;71(3):1106–16.
53. Fabrellas N, Künzler-Heule P, Olofson A, Jack K, Carol M. Nursing care for patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2023 Feb;
54. Kazankov K, Novelli S, Chatterjee DA, Phillips A, Balaji A, Raja M, et al. Evaluation of CirrhoCare® - a digital health solution for home management of individuals with cirrhosis. *J Hepatol*. 2023 Jan 1;78(1):123–32.
55. Ickowicz E. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians: American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(10).
56. Gill TM, Baker DI, Gottschalk M, Peduzzi PN, Allore H, Byers A. A program to prevent functional decline in physically frail, elderly persons who live at home. *N Engl J Med*. 2002 Oct 3;347(14):1068–74.
57. Tapper EB, Halbert B, Mellinger J. Rates of and Reasons for Hospital Readmissions in Patients With Cirrhosis: A Multistate Population-based Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Aug 1;14(8):1181-1188.e2.
58. Wong F, Reddy KR, Tandon P, Lai JC, Jagarlamudi N, Weir V, et al. The Prediction of In-Hospital Mortality in Decompensated Cirrhosis with Acute-on-Chronic Liver Failure. *Liver Transpl*. 2022 Apr 1;28(4):560–70.
59. Garcia-Pagan JC, Francoz C, Montagnese S, Senzolo M, Mookerjee RP. Management of the major complications of cirrhosis: Beyond guidelines. *J*

- Hepatol. 2021 Jul 1;75 Suppl 1:S135–46.
60. Pardo F, Pons JA, Castells L, Colmenero J, Gómez MÁ, Lladó L, et al. VI consensus document by the Spanish Liver Transplantation Society. *Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun 1;41(6):406–21.
 61. Bajaj JS, Reddy KR, Tandon P, Wong F, Kamath PS, Garcia-Tsao G, et al. The 3-month readmission rate remains unacceptably high in a large North American cohort of patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2016 Jul;64(1):200–8.
 62. Hu C, Anjur V, Saboo K, Reddy KR, O’Leary J, Tandon P, et al. Low Predictability of Readmissions and Death Using Machine Learning in Cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2021 Feb;116(2):336–46.
 63. Rogal SS, Hansen L, Patel A, Ufere NN, Verma M, Christopher |, et al. AASLD Practice Guidance: Palliative care and symptom-based management in decompensated cirrhosis VA HSR&D Center for Innovations in Quality, Effectiveness, and Safety (IQuES) and. *Hepatology*. 2022;76:819–53.
 64. Bajaj JS, Fan S, Thacker LR, Fagan A, Gavis E, White MB, et al. Serum and urinary metabolomics and outcomes in cirrhosis. *PLoS One*. 2019 Sep 1;14(9).
 65. <https://www.juntadeandalucia.es/temas/salud/derechos/muerte-digna.html> [Internet]. Available from: <https://www.juntadeandalucia.es/temas/salud/derechos/muerte-digna.html>
 66. Morales BP, Planas R, Bartoli R, Morillas RM, Sala M, Casas I, et al. HEPACONTROL. A program that reduces early readmissions, mortality at 60 days, and healthcare costs in decompensated cirrhosis. *Dig Liver Dis*. 2018 Jan 1;50(1):76–83.

ANEXO I: TABLAS

ANEXO I. TABLAS

Leyenda tablas

Tabla 1. Etiología de la cirrosis hepática

Tabla 2. Mortalidad global relacionada con la cirrosis hepática (2019)

Tabla 3. Morbilidad global relacionada con la cirrosis hepática (2019)

Tabla 4. Resumen de las tasas de reingreso a los 30 días y predictores de reingreso en pacientes con cirrosis

Tabla 5. Características de los pacientes con cirrosis de alto riesgo de reingreso y estrategias propuestas para reducir los reingresos.

Tabla 6. Criterios ICA-AKI

Tabla 7. Índice CLIF-C OF para el diagnóstico de ACLF

Tabla 8. Índice de Charlson

Tabla 9. Índice de LACE

Tabla 10. Cohorte estimación: Variables basales y epidemiológicas

Tabla 11. Cohorte estimación: Variables en relación con el ingreso

Tabla 12. Cohorte estimación: Variables analíticas \pm DS

Tabla 13. Cohorte de estimación: Diferencias en variables basales y epidemiológicas en función del reingreso a los 7 días

Tabla 14. Cohorte estimación: Diferencias en variables en relación con el ingreso en función del reingreso a los 7 días

Tabla 15. Cohorte estimación: Variables analíticas a los 7 días \pm DS

Tabla 16. Cohorte estimación: Diferencias variables basales y epidemiológicas en función del reingreso a los 30 días

Tabla 17. Cohorte estimación: Diferencias variables en relación con el ingreso en función del reingreso a los 30 días

Tabla 18. Cohorte estimación: Diferencias variables analíticas \pm DS en función del reingreso a los 30 días

Tabla 19. Cohorte estimación: Diferencias variables basales y epidemiológicas en función del reingreso a los 90 días

Tabla 20. Cohorte estimación: Diferencias en variables en relación con el ingreso en función del reingreso a los 90 días

Tabla 21. Cohorte estimación: Diferencias variables analíticas en función del reingreso a los 90 días \pm DS

Tabla 22. Cohorte validación: Variables basales y epidemiológicas

Tabla 23. Cohorte validación: Variables en relación con el ingreso

Tabla 24. Cohorte validación: Variables analíticas \pm DS

Tabla 25. Análisis multivariante (regresión de Cox)

Tabla 26. Valores área bajo la curva del score predictivo para el reingreso a los 30 días

Tabla 27. Valores área bajo la curva del score predictivo para el reingreso a los 7 días

Tabla 28. Valores área bajo la curva del score predictivo para el reingreso a los 90 días

Tabla 29. Porcentaje de reingresos a los 7, 30 y 90 días en función del grupo de riesgo en la cohorte global

Tabla 30. Mortalidad a los 30 y 90 días en función del grupo de riesgo en la cohorte global

Tabla 31. características y parámetros diagnósticos del modelo predictivo para el reingreso (95% especificidad)

Tabla 32. características y parámetros diagnósticos del modelo predictivo para la mortalidad (95% especificidad)

Tabla 33. Variables estadísticamente significativas en el reingreso muy precoz

Tabla 34. Variables estadísticamente significativas en el reingreso precoz

Tabla 35. Variables estadísticamente significativas en el reingreso tardío

ANEXO II: FIGURAS

ANEXO II: FIGURAS

Leyenda figuras

Figura 1. Fisiopatología de la hipertensión portal

Figura 2. Centros incluidos en el estudio

Figura 3. Diagrama representando el reclutamiento de pacientes

Figura 4. Cohorte estimación: Etiología de la cirrosis

Figura 5. Cohorte estimación: Descompensaciones previas

Figura 6. Cohorte estimación: Motivo de ingreso

Figura 7. Cohorte estimación: Fármacos prescritos al alta

Figura 8. Cohorte estimación: motivo reingreso a los 7 días

Figura 9. Cohorte estimación: Motivo de reingreso a los 30 días

Figura 10. Cohorte estimación: Motivo de reingreso a los 90 días

Figura 11. Cohorte validación: Etiología de la cirrosis

Figura 12. Cohorte validación: Descompensaciones previas

Figura 13. Cohorte validación: Motivo de ingreso

Figura 14. Cohorte validación: Fármacos prescritos al alta

Figura 15. Curvas ROC score predictivo para el reingreso a los 30 días

A) Cohorte estimación

B) Cohorte validación

Figura 16. Curvas ROC score predictivo para el reingreso a los 7 días

- A) Cohorte estimación
- B) Cohorte validación

Figura 17. Curvas ROC score predictivo para el reingreso a los 90 días

- A) Cohorte estimación
- B) Cohorte validación

Figura 18. Predicción de reingreso en función de grupos de riesgo

- A) Cohorte estimación
- B) Cohorte validación

Figura 19. Curvas de supervivencia a 90 días en función del grupo de riesgo

- A) Cohorte estimación
- B) Cohorte validación

Figura 20. Citación en consultas tras el alta en función del grupo de riesgo

ANEXO III: RESOLUCIÓN COMITÉ ÉTICA

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

D. Carlos García Pérez
Secretario del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

CERTIFICA

1º. Que el CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío en su reunión del día 28/04/2022, acta CEI_04/2022 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: Predictores de reingreso precoz en población con cirrosis hepática.

Código Promotor: AMPUERO122021 **Código Interno:** 2787-N-21

Promotor: Investigador

Monitor/CRO: Investigador

Versión Protocolo Evaluada: VERSION 1.0-09/11/2021

Versión Hoja Información al Paciente HIP/CI / Solicitud de exención

Evaluada:

1º. Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEI emite un **DICTAMEN FAVORABLE.**

3º. Este CEI acepta* que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEI/Centros por los Investigadores:

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío Dr. Javier Ampuero Herrojo
(Digestivo) Hospital Universitario Virgen del Rocío

Al ejecutar este proyecto, el investigador contrae una serie de compromisos con respecto al Comité, que se detallan en el Anexo I.

Lo que firmo en Sevilla, en la fecha reseñada en la firma electrónica.

Fdo:

D. Carlos García Pérez
Secretario del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

| | | | |
|--------------|--------------------------------|---|------------|
| FIRMADO POR | JOSE CARLOS GARCIA PEREZ | 03/05/2022 11:54:46 | PÁGINA 1/3 |
| VERIFICACIÓN | UUM32E4CHL3FJ7J3D3TVJKZEJ2YXM6 | https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/ | |

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

ANEXO I: Compromisos contraídos por el investigador con respecto al Comité de Ética de la Investigación:

Se recuerda al investigador que la ejecución del proyecto de investigación le supone los siguientes compromisos con el Comité:

- Ejecutar el proyecto con arreglo a lo especificado en el protocolo, tanto en los aspectos científicos como en los aspectos éticos.
- Notificar al Comité todas las modificaciones o enmiendas en el proyecto y solicitar una nueva evaluación de las enmiendas relevantes.
- Enviar al Comité un informe final al término de la ejecución del proyecto. Este informe deberá incluir los siguientes apartados:
 - o Indicación del número de registro del proyecto en bases de datos públicas de proyectos de investigación, si procede;
 - o la memoria final del proyecto, semejante a la que se envía a las agencias financiadoras de la investigación;
 - o la relación de las publicaciones científicas generadas por el proyecto;
 - o el tipo y modo de información transmitida a los sujetos del proyecto sobre los resultados que afecten directamente a su salud y sobre los resultados generales del proyecto, si procede;

El Comité, dentro del ejercicio de sus funciones, podría realizar el seguimiento aleatorio de los proyectos durante su ejecución o al finalizar el mismo.

18/04/2022

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena – Virgen del Rocío de Sevilla
Avda. Dr. Fedriani, 3 - Unidad de Investigación 2ª planta Sevilla 41071 Sevilla España
Tel. 955 00 80 74 Fax. 955 00 80 15 Correo electrónico administracion.eecc.hvm.sspa@juntadeandalucia.es

Página 2 de 3

| | | | |
|--------------|--------------------------------|---|------------|
| FIRMADO POR | JOSE CARLOS GARCIA PEREZ | 03/05/2022 11:54:46 | PÁGINA 2/3 |
| VERIFICACIÓN | UUM32E4CHL3FJ7J3D3TVJKZEJ2YXM6 | https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/ | |

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

ANEXO II: Composición del CEI

| | | |
|--|--|---|
| Presidente | Dr. Víctor Sánchez Margalet | Esp. Bioquímica Clínica (H.U. Virgen Macarena) |
| Vicepresidente | Dra. M ^a Dolores Jiménez Hernández | Esp. Neurología (H.U. Virgen del Rocío) |
| Secretario Técnico | D. Carlos García Pérez | Ldo. Administración Dirección de Empresas (Fund. Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla – FISEVI) |
| Vocales | D. Gabriel Ramírez Soto | Esp. Farmacia Hospitalaria (H.U. Virgen Macarena) |
| | D ^a . M ^a Eugenia Acosta Mosquera | Enfermería (H.U. Virgen Macarena) |
| | Dr. Enrique Calderón Sandubete | Esp. Medicina Interna (H.U. Virgen del Rocío) |
| | Dra. Cristina Pichardo Guerrero | Responsable Animalario (Instituto de Biomedicina de Sevilla – IBIS) |
| | Dr. Javier Vitorica Ferrández | Esp. Bioquímica Clínica (Instituto de Biomedicina de Sevilla – IBIS) |
| | Dr. Enrique de Álava Casado | Esp. Anatomía Patológica (H.U. Virgen del Rocío) |
| | D ^a . Eva M ^a Delgado Cuesta | Esp. Farmacia Atención Primaria (DSAP Sevilla Norte-Aljarafe) |
| | D ^a . Angela Cejudo López | Enfermería (DSAP Sevilla) |
| | Dr. Amancio Carnero Moya | Esp. Biología Molecular (Instituto de Biomedicina de Sevilla – IBIS) |
| | Dr. Luis Gabriel Luque Romero | Esp. Medicina Familiar (DSAP Sevilla Norte-Aljarafe) |
| | Dra. M ^a Pilar Guadix Martín | Esp. Ginecología y Obstetricia (H.U. Virgen Macarena) |
| | Dr. Antonio Pérez Pérez | Esp. Bioquímica Clínica (H.U. Virgen Macarena) |
| | Dr. José Sala Turrens | Esp. Documentación Clínica (H.U. Virgen Macarena) |
| | Dra. M ^a José Carbonero Celis | Esp. Pediatría (H.U. Virgen del Rocío) |
| | D ^a . M ^a Esperanza Gallego Calvente | Lda. Derecho (Servicio Andaluz de Salud) |
| | Dra. Ana Melcón de Dios | Esp. Farmacología Clínica (H.U. Virgen Macarena) |
| | D. Adolfo Barragán García | Esp. Protección de Datos (H.U. Virgen Macarena) |
| | Dra. Mercedes Delgado Valverde | Esp. Microbiología (H.U. Virgen Macarena) |
| | D ^a . Sandra Leal González | Lda. Ingeniería Industrial Superior (H.U. Virgen del Rocío) |
| | Dra. Teresa Molina López | Esp. Farmacia Atención Primaria (DSAP Sevilla) |
| | D ^a . Adriana Rivera Sequeiros | Enfermería (H.U. Virgen Macarena) |
| | Dr. José Antonio Sánchez Alcazar | Esp. Bioquímica Clínica (Universidad Pablo de Olavide) |
| D ^a . Regina Sandra Benavente Cantalejo | Lda. Farmacia (Servicio Andaluz de Salud) | |