

~~SECRET~~

Tesis 201

~~SECRET~~
~~SECRET~~
~~SECRET~~
~~SECRET~~
~~SECRET~~

**Maestría de Investigación Clínica
Instituto Universitario Hospital Italiano**

**INTERNACIÓN PROLONGADA Y REINTERNACIONES EN PACIENTES CON CIRROSIS
DESCOMPENSADA**

Cohorte 2014

Maestrando: Liliana Paloma Rojas Saunero

Filiación:

Área de Investigación en Medicina Interna, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires.

Director de Tesis: Sebastián Marciano

Institución filiatoria del director:

Sección de Hepatología, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires
Departamento de Investigación, Hospital Italiano de Buenos Aires

Nombre del tutor: Diego H. Giunta

Institución filiatoria del tutor:

Departamento de Investigación, Hospital Italiano de Buenos Aires

Área de Investigación en Medicina Interna, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires

Fecha de entrega de la tesis: 20 de julio, 2018

DEDICATORIA

A mi familia boliviana y argentina.

ÍNDICE

I. RESUMEN.....	4
II. INTRODUCCION.....	5
III. OBJETIVOS.....	6
IV. MATERIALES Y MÉTODOS	6
Diseño y ámbito	6
Población	6
Variables.....	7
Recolección de datos.....	7
Muestreo y tamaño de muestra.....	8
Análisis estadístico.....	8
Consideraciones éticas	9
V. RESULTADOS	10
Descripción cohorte.....	10
Internación índice y factores asociados a internación prolongada.....	10
Reinternación.....	11
Factores asociados a reinternación.....	11
VI. DISCUSIÓN.....	12
VII. FIGURAS.....	15
Figura 1. Diagrama de Flujo.....	15
Figura 2. Factores asociados a reinternación prolongada (Modelo multivariado)	16
VIII. TABLAS.....	17
IX. REFERENCIAS.....	22
X. ANEXOS	25
Anexo 1. Análisis de sensibilidad	25
Anexo 2. Operacionalización de Variables	30
Anexo 3. Formulario de carga	36
Anexo 4. Protocolo de investigación.....	39
Anexo 5. Consentimiento informado.....	47

I. RESUMEN

Introducción: La internación prolongada y la tasa de reinternación son indicadores de la calidad de atención en pacientes con cirrosis.

Objetivo: Evaluar factores asociados a internación prolongada y a reinternación a 90 días en pacientes adultos con cirrosis internados por descompensación aguda.

Métodos: Cohorte prospectiva de pacientes adultos con cirrosis internados por descompensación aguda (debut o empeoramiento de ascitis o encefalopatía; hemorragia digestiva; o infección). Se siguieron a todos los pacientes desde el día de la internación hasta la muerte, el trasplante hepático o el alta hospitalaria. Se evaluaron factores asociados a hospitalización prolongada (>10 días) y a muerte o trasplante mediante un modelo de regresión logística multivariado. Los pacientes que fueron externados se siguieron por 90 días y se cuantificaron las reinternaciones. Los factores asociados a reinternación se estimaron mediante un modelo de riesgos proporcionados de Cox.

Resultados: Se evaluaron 150 pacientes desde el primero de junio de 2015 hasta el primero de enero de 2017 de los cuales se incluyeron 109: 65 (60%) hombres, edad media de 62(\pm 14) años. La encefalopatía y las infecciones bacterianas fueron las descompensaciones agudas más frecuentes, registrándose en 52 (48%) y 44 (40%) pacientes, respectivamente. Las etiologías más frecuentes de la cirrosis fueron alcohol, hepatitis C y enfermedad hepática grasa no alcohólica en 26 (24%), 24 (22%) y 16 (15%) pacientes, respectivamente. La media de Child-Pugh fue de 10 \pm 2. La prevalencia de falla hepática sobre aguda fue 35%. Un total de 39 (36%, IC95% 27% - 47%) pacientes tuvieron internación prolongada. Los factores de riesgo asociados a internación prolongada fueron presentar falla hepática sobre aguda (OR:5,4; IC95% 2,1 -13,6; p<0,001) y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (OR:4,3; IC95% 1,1 - 16,9; p<0,037) ajustados por edad. Durante la internación fallecieron 17 pacientes y 1 se trasplantó. Se siguieron a 84 pacientes posterior al alta, la incidencia de reinternación a los los 90 días de seguimiento fue del 56% (IC95% 45% - 67%). Durante el seguimiento de los pacientes externados, 10 (12%) fallecieron y 9 (11%) se trasplantaron. Los factores asociados a reinternación fueron el antecedente de internación en los tres meses previos a la internación índice (HR:3,0; IC95% 1,6 - 5,7; p<0,01), internación prolongada durante la internación índice (HR:2,1; IC95% 1 - 4,2; p=0,04), y el score MELD (HR:1,1; IC95% 1,0 -1,1; p=0,03) ajustados por edad y sexo.

Conclusión: La prevalencia de internación prolongada y la incidencia de reinternación en pacientes con descompensación aguda de la cirrosis es elevada. La valoración de ACLF, MELD y SIRS al ingreso de una internación permitiría diseñar estrategias dirigidas evitar la internación prolongada, que a su vez podría identificar pacientes con mayor riesgo de reinternaciones futuras.

Palabras clave: cirrosis, enfermedad hepática, reinternación

II. INTRODUCCION

La cirrosis y otras enfermedades hepáticas representan la quinta causa de muerte en Latinoamérica según la Organización Panamericana de la Salud¹. En los últimos años se ha reportado un aumento en la incidencia de complicaciones de la cirrosis, particularmente en pacientes con hepatitis C crónica², y por las tasas crecientes de consumo de alcohol³ y obesidad⁴.

La cirrosis descompensada es un importante cambio en el estado de la historia natural de la cirrosis y ocurre por el desarrollo de hipertensión portal e insuficiencia hepática⁵. Este empeoramiento lleva a complicaciones que incluyen ascitis, hemorragia variceal, encefalopatía, peritonitis bacteriana espontánea, malnutrición y carcinoma hepatocelular⁶. Dichas complicaciones ocasionan aumento en la morbilidad, deterioro significativo en la calidad de vida y un aumento significativo en la mortalidad de estos pacientes. Asimismo, representan una carga importante al sistema de salud en parte por los costos asociados a las internaciones, las cuales son frecuentes y prolongadas⁷.

Se ha reportado que los pacientes con cirrosis que se internan presentan un mayor número de días de internación en promedio y mayor costo que otras hospitalizaciones por complicaciones de otras enfermedades crónicas (ej. falla cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica)⁸. Sin embargo, no existe ningún estudio que haya evaluado cuáles son los factores asociados a internación prolongada en pacientes con cirrosis. Adicionalmente, estos pacientes presentan un frágil estado y una vez que son externados suelen contactar nuevamente al servicio de emergencias y re-internarse⁹⁻¹². La tasa de reinternación a los 30 y 90 días es de aproximadamente 20-35% y 35-50%, respectivamente^{10,12,13}.

Los estudios que han evaluado factores de riesgo de reinternación en pacientes con cirrosis se han enfocado en aspectos clínicos (ej. biomarcadores, scores)¹³, aspectos hospitalarios (ej. número de camas por hospital)¹⁴ y en la calidad del seguimiento luego del alta (ej. seguimiento temprano al alta)¹⁵. A pesar de ello, las características del paciente al ingreso y alta de la internación previa y el rol de haber presentado una internación previa prolongada aún no han sido explorados. Solamente un estudio comunicado por Wong et al. que evaluó la tasa de reinternación y el tiempo de internación en diez condiciones médicas frecuentes, describió la relación entre mayor tiempo de internación, mayor riesgo de reinternación y mayor mortalidad¹⁶.

La mayor comprensión de los factores asociados a internación prolongada y reinternaciones permitiría la implementación de estrategias para mejorar estos indicadores. Por este motivo, nos propusimos identificar factores asociados a internación prolongada y a la reinternación en una cohorte de pacientes internados por descompensación aguda de la cirrosis.

III. OBJETIVOS

Objetivo principal

Evaluar factores asociados a internación prolongada en pacientes adultos con cirrosis internados por descompensación aguda.

Objetivo secundario

Identificar los factores asociados a reinternación a 90 días en pacientes adultos con cirrosis que fueron dados de alta después de una internación por descompensación aguda.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y ámbito

Este estudio parte de una cohorte prospectiva de pacientes adultos internados por descompensación aguda de la cirrosis. Se incluyeron a todos los pacientes con descompensación aguda de la cirrosis al momento de la internación que consintieron participar, en unidades abiertas o cerradas. El reclutamiento se realizó desde el primero de junio 2015 hasta primero de enero 2017, en el Hospital Italiano de Buenos Aires. El Hospital Italiano es un hospital de alta complejidad, con una sección de Hepatología que depende del Servicio de Clínica Médica y un Programa de Trasplante Hepático que depende del Servicio de Cirugía. El Hospital recibe pacientes con enfermedades hepáticas de todo el país, quienes son valorados multidisciplinariamente. Estos pacientes son evaluados diariamente por un equipo de hepatólogos con experiencia en medicina interna y por otros especialistas que son consultados según necesidad (por ejemplo, infectólogos, nefrólogos, etc). Una vez dados de alta, los pacientes concurren a la consulta ambulatoria, dónde son seguidos por el mismo equipo médico que en la internación. En caso de requerir reinternación, los pacientes son directamente derivados a esta institución.

Población

Se incluyeron prospectivamente a todos los pacientes adultos con descompensación aguda de la cirrosis que requirieron internación en el Hospital Italiano de Buenos Aires, en seguimiento por el servicio de Hepatología que cumplan los criterios de selección.

Se incluyeron pacientes mayores a 17 años con descompensación aguda de la cirrosis. Se definió cirrosis como la demostración histológica de la misma o por la suma de criterios bioquímicos, clínicos, endoscópicos y de métodos de imágenes¹⁷. Se consideró como descompensación aguda de la cirrosis a cualquiera de las siguientes: 1. desarrollo de ascitis grado 2 o 3 en las dos semanas previas a la internación, 2. encefalopatía hepática definida como el desarrollo agudo (debut o empeoramiento) de un cambio en el estado mental del paciente con estado de conciencia normal previo en las dos semanas previas a la internación, en base la escala de encefalopatía de West Haven¹⁸, 3. hemorragia digestiva alta o baja y/o 4. infección bacteriana. Todos los pacientes consintieron su participación en el estudio; en el caso de compromiso de sistema nervioso central los familiares consintieron y se obtuvo el consentimiento del paciente en diferido cuando fue posible. Se excluyeron a los pacientes con descompensación posterior a resección hepática, carcinoma hepatocelular fuera de los criterios de Milán, enfermedad crónica severa extrahepática (por ej.

enfermedad oncológica terminal), infección por VIH, trasplante previo y/o aquellos pacientes derivados con más de 48 horas de internación y sin informe del centro derivador.

Se realizaron dos periodos continuos de seguimiento en base a los objetivos. Para responder al primer objetivo definimos un primer periodo de seguimiento intrahospitalario desde el día de la internación índice por descompensación aguda de la cirrosis hasta el alta hospitalaria, la muerte o el trasplante hepático, lo que ocurriera primero. Para responder al segundo objetivo, incluimos a todos pacientes que sobrevivieron al alta de la internación índice, excluyendo a los que se externaron luego de haberse trasplantado. En la segunda cohorte los pacientes fueron seguidos desde la fecha de alta de la internación por descompensación aguda hasta los 90 días post alta, la muerte, trasplante o la pérdida de seguimiento.

Variables

Mediciones:

Durante el ingreso a la internación índice se evaluaron los antecedentes de la cirrosis (causas, complicaciones previas, tiempo desde la última descompensación), comorbilidades (hipertensión arterial, enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad neurológica, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal crónica, otra), evento precipitante de la descompensación aguda. Las siguientes variables se registraron al ingreso de la internación y durante el alta. En el caso de no tener valores durante el día del alta, se recolectaron los últimos valores registrados durante la internación. Se evaluaron características clínicas (signos vitales, grado de encefalopatía por West-Haven¹⁸, grado de ascitis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica - SIRS), variables de laboratorio (recuento de glóbulos rojos, blancos, plaquetas, hematocrito, bilirrubina, tiempo de protrombina, RIN, albúmina, sodio, creatinina), tipo de infección y rescate bacteriológico en los casos que corresponda. Se calculó el score MELD¹⁹, MELD-Na²⁰, Child-Pugh y el grado de falla hepática aguda sobre crónica (ACLF) según el score CLIF-SOFA²¹ del ingreso y del alta. La operacionalización de variables se encuentra en el Anexo 2.

Definición de desenlaces:

Para responder a nuestro objetivo primario definimos *internación prolongada* como internación >10 días^{10,22,23}. Para esto se calculó el total de días desde la fecha de internación índice hasta la fecha de alta, muerte o trasplante y luego se dicotomizó.

Para nuestro objetivo secundario definimos como *reinternación* a la nueva internación realizada dentro del Hospital Italiano de Buenos Aires, en el periodo de 90 días posterior al alta de la internación índice por descompensación aguda. No se incluirá como reinternación a las internaciones para evaluación pretrasplante u otras internaciones programadas. Debido a las características de nuestro centro, no era esperable que ocurran reinternaciones en otro centro y de hecho no ocurrieron durante la realización del estudio. Se tomó la fecha del alta y la fecha de la reinternación para estimar el tiempo a la reinternación. Los pacientes se censuraron por trasplante, muerte, censura administrativa a los 90 días o en defecto la fecha de última consulta.

Recolección de datos

El reclutamiento de pacientes se realizó por el servicio de hepatología, diariamente se identificaron a todos los pacientes potencialmente elegibles. Se ofreció participación a todos los pacientes que

cumplieran con los criterios de selección. La información fue relevada prospectivamente por un investigador asistente entrenado utilizado un formulario estructurado. Los valores de laboratorio se recolectaron desde la historia clínica; los datos ambiguos en la anamnesis se confirmaron y completaron mediante la revisión sistemática de la historia clínica electrónica. Se realizó un seguimiento de hasta 90 días posterior al alta, o hasta el trasplante hepático o la muerte. El seguimiento posterior al alta se realizó según las visitas clínicas habituales y llamadas telefónicas. El formulario de carga se encuentra en el Anexo 3.

Muestreo y tamaño de muestra

El muestreo fue sistemático, consecutivo de todos los pacientes que fueron internados por una descompensación aguda y que cumplieron criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

La estimación del tamaño muestral se realizó teniendo en cuenta el objetivo primario del estudio: internación prolongada. Teniendo en cuenta un consenso entre expertos se definió que ocurre en aproximadamente un 25% de los pacientes que se internan por cirrosis descompensada. Para poder construir un modelo logístico multivariable con 4 potenciales variables explicativas se estimamos considerando entre 10 y 20 sujetos por variable, necesitamos incluir entre 63 y 125 individuos.

Análisis estadístico

Se evaluó el comportamiento y distribución de cada variable en base a medidas de tendencia central (media o mediana), de dispersión (DS: Desvío estándar, IIC: Intervalo intercuartil) y en base a gráficos para el análisis descriptivo. Las variables continuas se presentan con un decimal, las variables categóricas se presentan en valor absoluto y relativo sin decimales. El análisis bivariado se realizó según el cumplimiento de supuestos en cada caso utilizando χ^2 , test de Fisher, t-test para grupos independientes o Mann Whitney.

Para evaluar los factores asociados a internación prolongada (objetivo primario), se construyó un modelo de regresión logística multivariable para el cual se seleccionaron las variables relevantes desde el punto de vista del conocimiento médico previo y/o que sean estadísticamente significativas en el análisis bivariado ($p < 0,2$). Para la elección de variables se evaluó la potencial colinealidad entre variables mediante una matriz de correlación y tablas de contingencia entre variables categóricas. Para el caso de ACLF y el score MELD se definió anticipadamente que, si ambos fuesen significativos, se incluiría sólo una de las variables al modelo multivariado ya que se construyen con parámetros similares. Se evaluó interacción entre las variables seleccionadas. Una vez seleccionadas las variables, se evaluó la bondad de ajuste del modelo a través del test de Hosmer Lemeshow²⁴, los supuestos se evaluaron mediante gráficos de dispersión para los valores predichos y residuos. Se presentan los valores de Odds Ratio (OR) e intervalo de confianza 95% (IC95%) con dos decimales.

Asimismo, realizamos un análisis de sensibilidad presentado en el anexo 1. utilizando como variable de respuesta el tiempo de internación como variable discreta. Se modeló utilizando regresión lineal, Poisson y Regresión binomial negativa, con el fin de observar si los resultados son consistentes en las diferentes aproximaciones descritas en la literatura previa^{25,26}.

Para el objetivo secundario (reinternaciones), primeramente, se estimó la incidencia acumulada de reinternación a los 90 días utilizando el método de Kaplan Meier. Para evaluar los factores asociados al tiempo a la reinternación se utilizó el modelo de regresión de riesgo proporcionales de Cox. Los

pacientes que recibieron trasplante fueron censurados y no se tomaron como un riesgo competitivo ya que el total de pacientes que recibieron un trasplante antes de presentar una reinternación fue menor al 5%. La selección de variables para el modelo final se realizó de la misma forma que para el primer objetivo. Se evaluaron los supuestos de proporcionalidad mediante gráficos. Se presentan los valores de Hazard Ratio (HR) e intervalo de confianza 95% (IC95%). Se realizó el mismo procedimiento truncando el tiempo de observación a 30 días, los resultados se presentan en anexos.

Para evaluar el sesgo de selección que podría haberse generado por los pacientes que se perdieron posterior al alta de la internación índice y que no pudieron ser seguidos, se compararon las características entre los pacientes que fueron seguidos y de los pacientes que fueron perdidos después del alta, estas diferencias se presentan en el anexo 1.

Por último, para ambos objetivos se realizó un análisis de sensibilidad reemplazando MELD por MELD-Na.

El análisis de datos se realizó con el software Stata 14.0. Se consideró significativo a las medidas de efecto OR y HR cuyo intervalo de confianza al 95% no incluyera el valor de nulidad.

Consideraciones éticas

Este estudio y su consentimiento informado fueron evaluados y aprobados por el comité de ética en investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires (No. 3350). Asimismo, el protocolo “Evolución de la falla hepática aguda sobre crónica” y consentimiento informado fueron aprobados en la misma entidad (No. 2407). Todos los datos del estudio fueron tratados con máxima confidencialidad de manera anónima, con acceso restringido sólo para el personal autorizado a los fines del estudio de acuerdo con la normativa legal vigente Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25.326/00 (Ley de Habeas data) y la Ley 26. 529 /09. El protocolo y el consentimiento informado se encuentra en los anexos 4 y 5 respectivamente.

Este estudio fue financiado por el servicio de Clínica Médica y el Área de Investigación en Medicina interna.

Ninguno de los autores declara conflictos de interés.

V. RESULTADOS

Se evaluaron 150 pacientes con cirrosis internados entre el primero de junio 2015 al primero de enero, 2017. Se incluyeron 109 (73%) y se excluyeron 41 (27%) pacientes. De los pacientes excluidos, 20 (49%) habían sido derivados de otra institución luego de más de 48 hrs. de internación, 11 (27%) presentaban hepatocarcinoma fuera de criterios de Milán, 7 (17%) antecedente de trasplante hepático y 2 eran VIH positivos.

De los 109 pacientes incluidos, 91 (83%) fueron dados de alta. De los 91 pacientes que fueron dados de alta 84 (92%) lograron un seguimiento completo. Todos los pacientes que sobrevivieron a los 90 días sin trasplante tuvieron un seguimiento completo. La información detallada se encuentra en el diagrama de flujo (Figura 1).

Descripción cohorte

De los 109 pacientes incluidos 65 (60%) fueron hombres y la edad media fue de 62 (± 14) años. Los motivos principales de descompensación aguda al ingreso fueron: empeoramiento de encefalopatía 52 (48%) e infección bacteriana 44 (40%), considerando que cada paciente pudo haber presentado más de una complicación. Las etiologías más frecuentes de cirrosis fueron consumo de alcohol, hepatitis C y enfermedad hepática grasa no alcohólica en 26 (24%), 24 (22%) y 16 (15%) casos, respectivamente. Del total de pacientes 81 (74%) tuvieron al menos una descompensación previa y 48 (44%) tuvieron una internación en los 3 meses previos. Más detalles de la cohorte se describen en la Tabla 1.

Internación índice y factores asociados a internación prolongada

La mediana del score Child - Pugh fue de 10 (IIC 9 – 12) y la mediana de MELD fue de 12,8 (IIC 9,3 – 17,5) al ingreso. Del total de pacientes 58 (54%) presentaron encefalopatía portosistémica, 43 (40%) grado II y 15 (14%) grado III o IV. Asimismo, 30 (28%) pacientes presentaron ascitis moderada y 19 (17%) ascitis refractaria. Del total de pacientes 15 (14%) presentaron criterios de SIRS, 16 (15%) requirieron vasopresores y un sólo paciente requirió diálisis al ingreso. Los parámetros de laboratorio al ingreso de la internación se detallan en la Tabla 2. La prevalencia de ACLF al ingreso de la internación fue 35% (IC95% 26 – 44%).

La mediana global de días de internación fue de 8 (IIC 5 – 15). Un total de 39 (36%, IC95% 27 - 47%) pacientes tuvieron internación prolongada. La mediana de internación de los pacientes con y sin internación prolongada fue de 17 (IIC 14 – 26) y 5 (IIC 3 – 7) días, respectivamente. Las características de los pacientes según el tiempo de internación se encuentran descritas en la Tabla 3. Del total de pacientes con internación prolongada, 14 (36%) fallecieron durante la internación, ningún paciente se trasplantó; del total de pacientes sin internación prolongada 3 (4%) fallecieron y uno se trasplantó.

Los pacientes con ACLF tienen cinco veces más el odds de presentar una internación prolongada comparado a los pacientes sin ACLF (OR crudo: 6.40 IC95% 2,67 – 15,29; $p < 0,001$). Del mismo modo, los pacientes con SIRS tienen cinco veces más el odds de presentar internación prolongada que los pacientes sin SIRS (OR crudo: 6,48; IC95% 1,09 – 22,10; $p = 0,001$). También observamos que el odds de tener una internación prolongada se incrementa en un aproximadamente 10% por cada punto de aumento del score MELD (OR crudo: 1,09; IC95% 1,01 – 1,22; $p = 0,01$) y se triplica por cada aumento en un 1mg/dL de la creatinina (OR crudo: 3,09; IC95% 1,56 – 6,10; $p = 0,01$).

En el análisis multivariado observamos que el diagnóstico de ACLF (OR ajustado: 5,40; IC95% 2,14 – 13,60; $p < 0,001$) y de SIRS (OR ajustado: 4,30; IC95% 1,09 – 17,00; $p = 0,037$) se asocian independientemente con internación prolongada, ajustando por edad. No se observó interacción entre ACLF y SIRS, el modelo se encuentra en el Anexo 1 de análisis suplementarios.

Asimismo, construimos un modelo multivariado incluyendo el score MELD y excluyendo ACLF, en este modelo se diluye la asociación entre MELD e internación prolongada (OR ajustado: 1,07; IC95% 0,98 – 1,16; $p = 0,09$) y la asociación de SIRS e internación prolongada se mantiene (OR ajustado: 4,54; IC95% 1,21 – 17,08; $p = 0,025$), ajustada por edad. Este modelo se encuentra en el Anexo 1 de análisis suplementarios.

Por último, en el análisis de sensibilidad dónde realizamos el modelo que estima el aumento de un día de internación, observamos que la asociación de ACLF y SIRS es consistente en todos los modelos. Los modelos se encuentran en el Anexo 1 de análisis suplementarios.

Reinternación

De los 91 pacientes que fueron dados de alta, 84 fueron seguidos posterior al alta. De este total, 46 (55%) se reinternaron durante los 90 días de seguimiento. La incidencia acumulada de reinternación fue del 39% (IC95% 30 – 49%) a los 30 días y del 56% (IC95% 45 - 67) a los 90 días.

Del total de pacientes que se reinternaron 27 (59%) presentaron una única reinternación, 13 (28%) dos reinternaciones, 5 (11%) tres reinternaciones y un paciente presentó 4 reinternaciones (2%). Durante el seguimiento nueve (11%) pacientes se trasplantaron y diez pacientes fallecieron (12%), todos de los cuales tuvieron al menos una reinternación previa.

Factores asociados a reinternación

Para explorar variables asociadas a reinternación se compararon las características de los pacientes al momento del ingreso de la internación índice; las mismas se detallan en la tabla 4. Observamos que los pacientes con antecedente de al menos una internación en los tres meses previos a la internación índice tienen el doble del riesgo de reinternarse a 90 días comparado con los pacientes sin dicho antecedente (HR crudo: 1,96; IC95% 1,09 – 3,51; $p = 0,02$) También observamos que el riesgo de reinternación aumentan en un 75% por cada aumento en 1 mg/dL de la creatinina (HR crudo: 1,75; IC95% 1,20 – 2,58; $p = 0,004$), en un 7% por cada punto de aumento del score MELD (HR crudo: 1,07; IC95% 1,02 – 1,12; $p = 0,005$) y en 15% por cada punto de aumento en el score Child-Pugh (HR crudo: 1,15; IC95% 1,00 – 1,30; $p = 0,03$).

Los factores del alta de la internación índice asociados a reinternación durante los 90 días de seguimiento se detallan en la tabla 5. Observamos que por cada aumento de 1 mEq/dL del sodio sérico el riesgo de reinternación disminuye en 8% (HR crudo: 0,92; IC95% 0,87 – 0,99; $p = 0,01$) y aumenta en 7% por cada punto de aumento del score MELD. Por último, la internación prolongada durante la internación índice duplica el riesgo de reinternación (HR crudo: 2,20; IC95% 1,15 – 3,99; $p = 0,01$)

En el análisis multivariado observamos que el antecedente de internación en los tres meses previos a la internación índice (HR ajustado: 3,05; IC95% 1,63 – 5,70; $p < 0,01$), la internación prolongada durante la internación índice (HR: 2,08; IC95% 1,04 – 4,17; $p = 0,04$), y el score de MELD (HR

ajustado:1,06; IC95% 1,01 – 1,1; p=0,03) ajustados por edad y sexo (Figura 2) son factores independientes de riesgo para sufrir una reinternación.

VI. DISCUSIÓN

Nuestro estudio tiene cuatro hallazgos principales. Primero, que un tercio de los pacientes internados por descompensación aguda de la cirrosis presentan una internación prolongada. Segundo, que los pacientes con ACLF y/o con SIRS tienen más riesgo de presentar una internación prolongada. Tercero, que más de la mitad de los pacientes que sobreviven a la internación y son dados de alta se reinternan dentro de los primeros 90 días. Por último, el antecedente de internación prolongada junto a otras características al momento del ingreso de la internación índice son de mayor utilidad que los parámetros al alta de dicha internación para evaluar el riesgo de reinternación.

La internación prolongada es un indicador de eficiencia hospitalaria. Múltiples estudios han desarrollado modelos predictivos para estimar el tiempo de internación, todos concluyen que la severidad de la enfermedad es una variable de alta importancia. Estos estudios utilizan el tiempo como una variable continua o discreta, y modelan los factores que aumentarían el riesgo de estar internado un día más²⁵⁻²⁷. Es probable que como la definición de internación prolongada es dependiente del motivo de la internación (por ej. colecistectomía laparoscópica programada vs. internación por infarto agudo de miocardio) no existe un punto de corte universal establecido. Pocos son los estudios que han definido un punto de corte para internación prolongada en población general²⁸ y hasta el momento no se ha consensuado ni estudiado en pacientes con cirrosis descompensada. En este estudio optamos por dicotomizar el tiempo de internación para poder identificar a los pacientes con mayor riesgo de una forma práctica, pero confirmamos que el modelo final fuera consistente con el modelo utilizando el tiempo de internación como una variable discreta (análisis de sensibilidad incluido en anexos). Nuestro punto de corte de 10 días se apoyó en estudios previos que describieron los tiempos de internación de pacientes con cirrosis descompensada. En este sentido, Wong et al. y Mellinger et al. estimaron que el promedio de días de internación en pacientes con cirrosis es de 7 días¹⁶, y 6 días, respectivamente, tomando en cuenta internaciones en aproximadamente 1005 hospitales de alto y bajo volumen de los Estados Unidos²². Asimismo, Bajaj et al. reportaron que el promedio de días de internación en cuatro regiones diferentes de los Estados Unidos fue de 9 días¹⁰. Si bien el punto de corte que elegimos fue arbitrario y en base a criterio de expertos, esperamos que futuros estudios puedan validar y/o proponer un nuevo punto de corte específico para definir la internación prolongada por descompensación aguda de la cirrosis.

En el presente estudio observamos que los pacientes con ACLF y/o con SIRS al momento de la internación presentan más riesgo de presentar una internación prolongada. Cabe resaltar que la prevalencia de ACLF fue del 35%, consistente con la prevalencia destacada en estudio CANONIC²¹. Estos parámetros han sido ampliamente estudiados para otros desenlaces, sin embargo, no hay reporte de la asociación de estos factores con internación prolongada. Estos parámetros, que representan el estado de inflamación y la presencia de fallas orgánicas están contruidos con parámetros clínicos diferentes, y por lo tanto se complementan de forma independiente. Adicionalmente, ambos pueden evaluarse fácilmente al pie de la cama de los pacientes, permitiendo identificar a los pacientes con mayor riesgo²⁹.

Si bien no encontramos estudios que evaluaran como objetivo primario el tiempo de internación o el riesgo de internación prolongada, Bajaj et al. describieron que existe una diferencia en la duración de la internación según el tipo de descompensación. Los pacientes con hemorragia digestiva presentan una duración menor comparada a la descompensación por infección y por encefalopatía hepática¹⁰. Tapper et al. describieron estrategias que permitirían disminuir el tiempo de internación en pacientes con encefalopatía, como ser el aumento de la dosis/frecuencia de lactulosa y las decisiones apoyadas por un sistema electrónico¹¹. En nuestra cohorte evidenciamos entre los pacientes con internación prolongada un porcentaje mayor de descompensación por ascitis e infecciones bacterianas. Sin embargo, no comparamos dichas descompensaciones ya que, anticipando que los pacientes podrían ingresar con más de una descompensación, registramos todas las descompensaciones posibles al ingreso. Estimar el efecto de una descompensación en particular podría representar el efecto de presentar múltiples descompensaciones y llevar a conclusiones erróneas.

Nuestro estudio describe una elevada tasa de reinternación, la cual fue del 56% a 90 días. Consideramos este dato de suma importancia ya que es el primer estudio de Sudamérica en evaluarlo. Nuestros resultados se asemejan a estudios previos que incluyeron a pacientes con similares criterios de inclusión en Estados Unidos, Canadá y España, donde la tasa de reinternación a 30 o 90 días fue del 20 al 52%^{10,30-32}.

Creemos que es de gran utilidad poder identificar pacientes con riesgo de reinternación. En ese sentido en nuestro estudio observamos que haber presentado una internación en los tres meses previos a la internación índice, haber presentado una internación índice prolongada y el score de MELD son factores de riesgo de reinternación, independientemente de la edad y el sexo. Respecto al MELD nuestro resultado es consistente con el estudio de Morales³¹, Ganesh³³, Bajaj¹⁰ y Volk³⁰ quienes reportaron que los scores de MELD y MELD-sodio están asociados a la reinternación en 30 y 90 días. Si bien en nuestro estudio también ACLF fue un factor de riesgo de reinternación, incluir esta variable en el modelo podría crear un problema de sobreajuste en caso de que además hubiéramos incluido la variable de internación prolongada en el modelo final (estos modelos están descritos en el Anexo 1). Por lo tanto, decidimos construir el modelo final con el score MELD en línea con los estudios que han sido publicados sobre este tema. La internación prolongada como factor de riesgo de reinternación ha sido descrita por Wong et al, quienes evaluaron las diez patologías clínicas más importantes (cáncer, enfermedad cardíaca, cerebrovascular, cirrosis, enfermedad renal, diabetes mellitus, etc) y estimaron que, a mayor tiempo de internación, mayor riesgo de reinternación a los 30 días. Si bien la internación prolongada puede representar el efecto indirecto haber presentado ACLF, también puede representar el efecto de otros factores como el estado funcional de los pacientes, que a futuro deben ser estudiados.

El antecedente de internación en los tres meses previos es un dato que describe el estado natural de la progresión de la cirrosis y el tipo de pacientes incluidos. Nuestro estudio incluyó pacientes con descompensación aguda de la cirrosis, de los cuales tres cuartos del total habían presentado una descompensación previa y más de un tercio había presentado una internación por descompensación en los tres meses previos. Esto quiere decir que nuestros resultados podrían estar sesgados a un grupo de pacientes con cirrosis con mayor severidad de la enfermedad hepática^{5,34}. Piano et al. estimaron que el antecedente de una internación en los 30 días previos a la internación índice aumenta un 50% el riesgo de reinternación¹³ y Yoon et al. describieron que el antecedente de descompensación previa en pacientes con ACLF, es el mayor predictor de mortalidad³⁵.

Creemos que la medición del número de descompensaciones previas o el tiempo desde la primera descompensación son parámetros que deben medirse sistemáticamente en estudios que evalúen el pronóstico de pacientes con cirrosis. En nuestro estudio, la recuperación de la fecha de la primera descompensación no fue factible debido a que, por ser un hospital de referencia nacional, los pacientes son recibidos por derivación con un historial de descompensaciones que no siempre están suficientemente documentadas. Reclutar pacientes en su primera descompensación hepática implicaría construir un estudio multicéntrico entre hospitales de baja y alta complejidad que integren la información del paciente. En este mismo sentido, tuvimos que excluir a un 13% de los pacientes con criterios de inclusión debido a que habían sido derivados por otro centro y no se contaban con datos suficientes.

Nuestro estudio tiene varias fortalezas. A diferencia de estudios previos observacionales que han evaluado reinternación, este es el primer estudio que parte de una cohorte prospectiva de pacientes y no utiliza bases de datos secundarias. Esto implica que las todas las mediciones fueron recolectadas sistemáticamente y por hepatólogos a fines específicos de esta investigación y que el seguimiento de los pacientes fue un procedimiento estandarizado. Si bien 7 pacientes se perdieron del seguimiento luego del alta, las características del ingreso a la internación y del alta fueron similares entre los pacientes que se perdieron del seguimiento y los que no (ver Anexo1.), por lo cual consideramos que el potencial sesgo de selección por pérdida es mínimo. A la vez, este es el segundo estudio en evaluar la falla hepática aguda sobre crónica como una entidad que no sólo refleja una mayor mortalidad, sino como un factor de morbilidad representado en internación prolongada y en reinternaciones. Creemos que la evaluación del score CLIF-SOFA para evaluar ACLF es una herramienta útil y accesible que debería ser implementada desde la admisión para evaluar el pronóstico a corto plazo del paciente.

Algunas debilidades del estudio merecen ser mencionadas. Ciertos parámetros no pudieron ser evaluados ya que no están dentro de los procedimientos estandarizados y de rutina en el manejo de este grupo de pacientes. Un ejemplo es la medición de la Proteína C Reactiva, descrita como el factor pronóstico de reinternación el pacientes con cirrosis e infección en el estudio de Piano et al¹³. Asimismo creemos que la variable fragilidad, descrita por Tapper et al. como un factor de riesgo para la estadía hospitalaria hubiese enriquecido el proyecto³⁶. Adicionalmente, al ser un estudio monocéntrico, los hallazgos obtenidos pueden no representar el mismo escenario en diferentes hospitales con diferentes características. Sin embargo, al ser un hospital de referencia, incluye una población derivada de diferentes centros de atención de otras ciudades y regiones de Argentina.

Podemos concluir que los pacientes con cirrosis internados por descompensación presentan elevadas tasas de internación prolongada y de reinternación. Evaluar sistemáticamente los scores CLIF-SOFA, SIRS y MELD durante la admisión permitiría identificar pacientes en riesgo y potencialmente diseñar estrategias para disminuir el efecto de estas variables sobre la carga para los pacientes y para el sistema de salud. Creemos que futuros estudios enfocados al mejor entendimiento de los factores que agravan el pronóstico de los pacientes con cirrosis, deberán construir la representación longitudinal de la historia natural, integrando la información de centros de baja y alta complejidad dónde estos pacientes se atienden.

VII. FIGURAS

Figura 1. Diagrama de Flujo

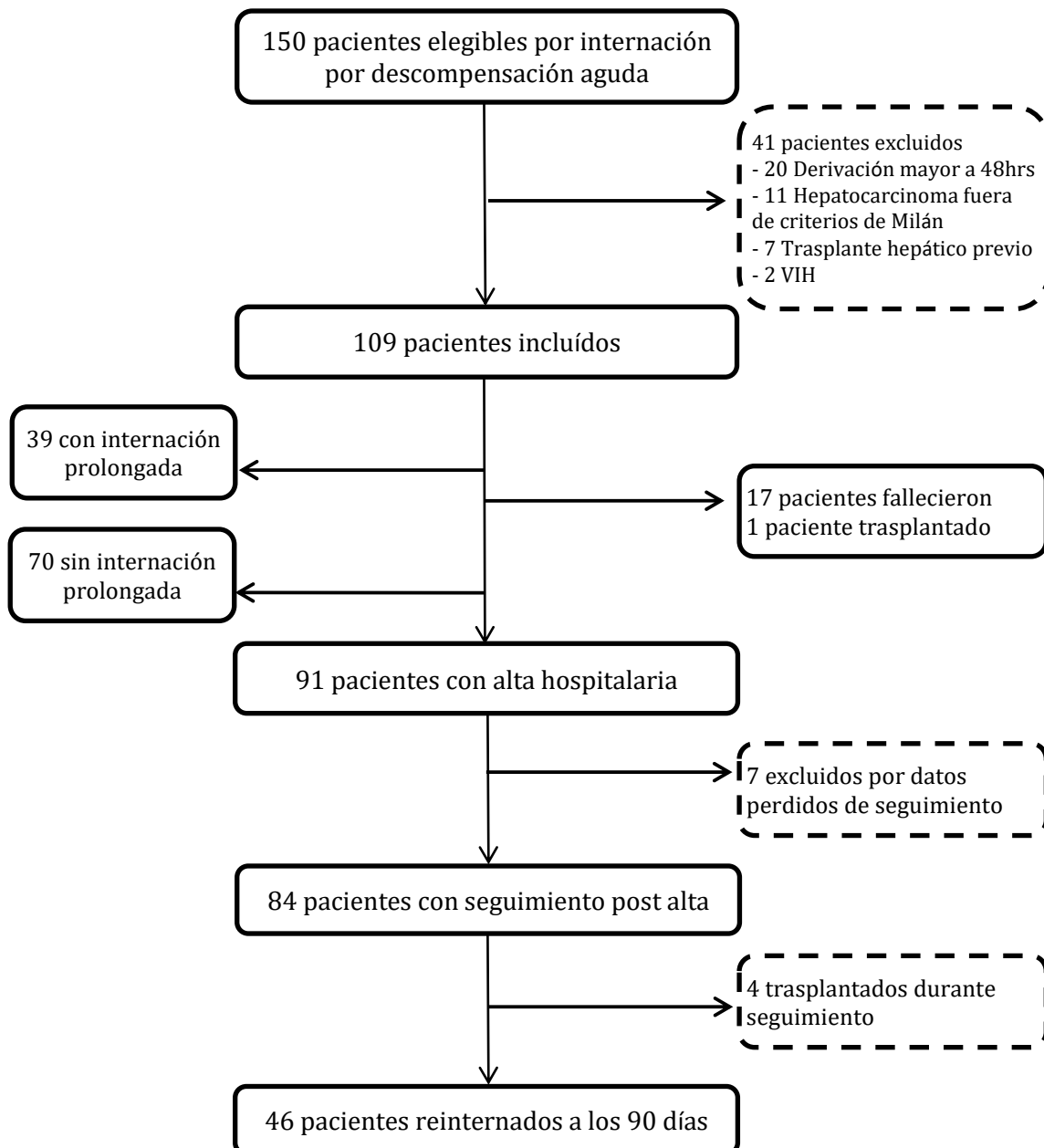
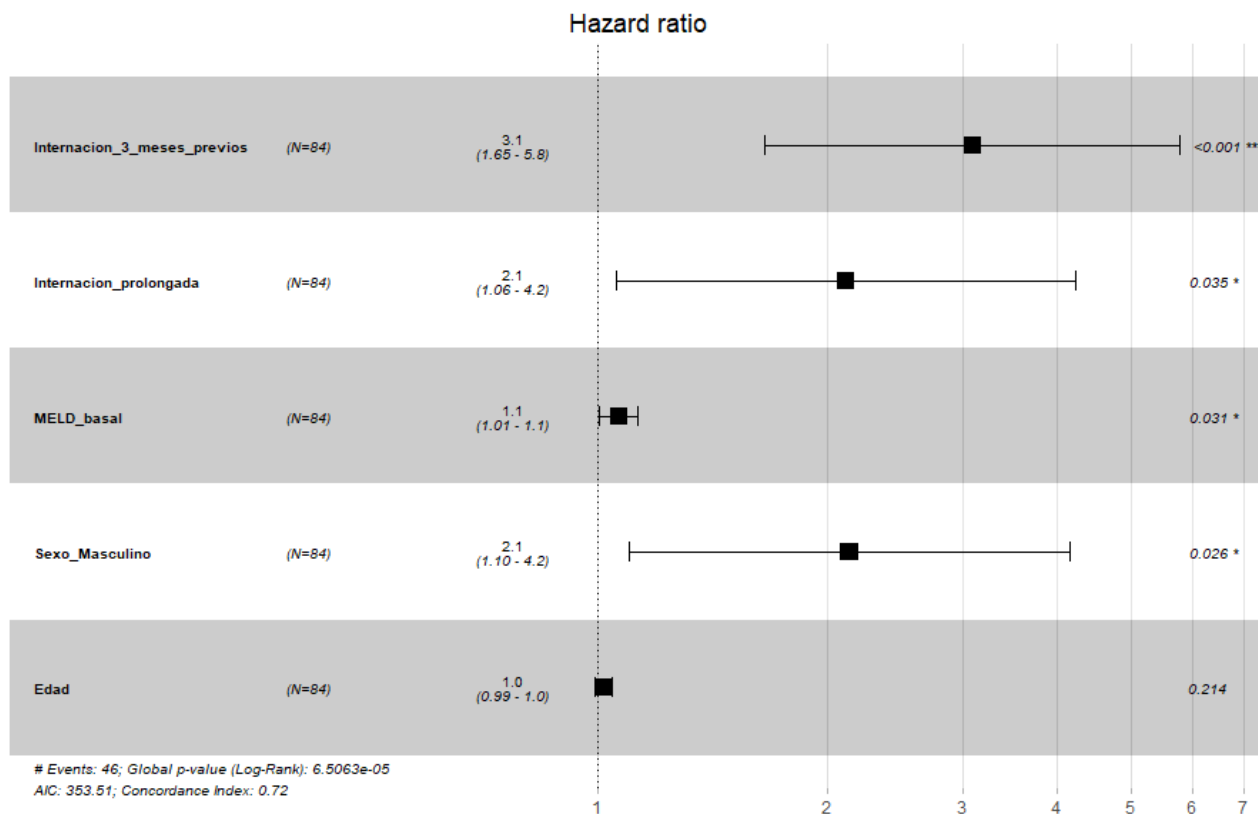


Figura 2. Factores asociados a reinternación prolongada (Modelo multivariado)



VIII. TABLAS

Tabla 1. Características de los pacientes con cirrosis internados por descompensación

Características	Total (n=109)
Edad en años*	62,20 (14,81)
Sexo masculino	65 (60%)
<i>Descompensación de ingreso</i>	
Empeoramiento ascitis	31 (28%)
Debut o empeoramiento encefalopatía portosistémica	52 (48%)
Hemorragia digestiva	11 (10%)
Infección	44 (40%)
<i>Etiología Cirrosis</i>	
Alcohol	26 (24%)
NAFLD	16 (15%)
HVC	24 (22%)
HVB	1 (1%)
Cirrosis biliar primaria	9 (8%)
Criptogénica	16 (15%)
Otra	17 (16%)
Antecedente de descompensación previa	81 (74%)
<i>Tipo de descompensación</i>	
Ascitis	29 (27%)
Encefalopatía	23 (21%)
Sangrado Gastrointestinal	15 (14%)
Infección bacteriana	13 (12%)
Otro	2 (2%)
<i>Tiempo desde la última descompensación</i>	
< 1 mes	19 (18%)
1 - 3 meses	21 (19%)
3 meses -1 año	20 (19%)
1-2 años	19 (18%)
Internación en los 3 meses previos	48 (44%)
<i>Comorbilidades</i>	
Enfermedad coronaria	6 (6%)
Insuficiencia cardíaca	4 (4%)
Neuropatía	4 (4%)
Diabetes	36 (33%)
EPOC	7 (6%)
Insuficiencia renal crónica	3 (3%)
Otro	29 (27%)
Hepatocarcinoma	9 (8%)
<i>Precipitante de descompensación</i>	
Ingesta de alcohol	9 (8%)
Cirugía	2 (2%)
Infección bacteriana	40 (37%)
Hemorragia digestiva	11 (10%)
Farmacológica	6 (6%)
Constipación	7 (6%)
Desconocida	33 (30%)
Otra	1 (1%)

* Media (SD), NAFLD: Enfermedad de hígado graso no alcohólica, EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica,

Tabla 2. Características de los pacientes con cirrosis internados por descompensación

Características	Total (n=109)
SIRS	15 (14%)
Grado de encefalopatía al ingreso	
Sin encefalopatía	34 (31%)
I	17 (16%)
II	43 (39%)
III	13 (12%)
IV	2 (2%)
Ascitis	
Sin ascitis	41 (38%)
Leve	19 (17%)
Moderada	30 (28%)
Severa	19 (17%)
Requerimiento de vasoactivos	16 (15%)
Requerimiento de diálisis	1 (1%)
Creatinina (mg/dL) ⁺	1,0 (0,7 - 1,4)
Bilirrubina total (mg/dL) ⁺	3,4 (1,6 - 5,0)
Sodio (mEq/dL) ⁺	132 (127 - 135)
Hematocrito (%) ⁺	32,4 (28 - 35,7)
Leucocitos (mm ³) ⁺	6881 (4885 - 9017)
Polimorfonucleares (%) ⁺	71 (64 - 80)
INR ⁺	1,7 (1,4 - 2,0)
Tiempo de protrombina ⁺	45 (37 - 58)
Albumina (mg/dL) ⁺	2,7 (2,3 - 3)
MELD ⁺	12,8 (9,3 - 17,5)
MELD-Na ⁺	19,3 (10,8 - 27,6)
Child-Pugh ⁺	10 (9 - 12)
ACLF	38 (35%)

SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; MELD: Model For End-Stage Liver Disease;

ACLF: Acute on chronic liver failure

⁺ Mediana (IIC:25 - 75p)

Tabla 3. Factores asociados a internación prolongada.

	Sin internación prolongada (n=70)	Con internación prolongada (n = 49)	p-valor	OR (IC95%)
Edad en años*	62 (14,9)	64,2 (10,1)	0,42	1,01 (0,98 – 1,04)
Sexo masculino	38 (54%)	27 (69%)	0,13	1,89 (0,83 – 4,33)
Comorbilidades	48 (69%)	28 (72%)	0,73	1,16 (0,49 – 2,76)
Antecedente de descompensación previa	55 (79%)	26 (67%)	0,17	0,54 (0,22 – 1,31)
Internación en los 3 meses previos	33 (47%)	15 (38%)	0,38	0,70 (0,31 – 1,55)
Descompensación de ingreso				
Empeoramiento ascitis	16 (23%)	15 (38%)	0,083	2,11 (0,90 – 4,94)
Debut o empeoramiento encefalopatía portosistémica	35 (50%)	17 (44%)	0,52	0,77 (0,35 – 1,69)
Hemorragia digestiva	8 (11%)	3 (8%)	0,53	0,64 (0,16 – 2,59)
Infección	25 (36%)	19 (49%)	0,18	1,71 (0,77 – 3,79)
<i>Parámetros de Laboratorio</i>				
Creatinina (mg/dL)*	0,9 (0,7 - 1,3)	1,20 (0,8 - 2,1)	0,001	3,09 (1,56 – 6,10)
Bilirrubina total (mg/dL)*	3,5 (1,7 - 5,4)	2,50 (1,4 - 4,9)	0,30	1,02 (0,94 – 1,10)
Sodio (mEq/dL) *	132 (128 - 135,3)	131 (127 - 135)	0,16	0,95 (0,89 -1,01)
Hematocrito (%)*	33 (29 - 37)	30 (27 - 35)	0,06	0,96 (0,90 – 1,01)
Leucocitos (mm ³)*	6070 (4390 - 8331)	7722 (5604 - 12712)	0,004	1,00 (1,00 – 1,00)
Polimorfonucleares (%)*	1,7 (1,4 - 2)	1,7 (1,4 - 2,2)	0,52	1,03 (0,99 – 1,07)
Plaquetas	77500 (54800 - 120400)	97000 (62800 - 156600)	0,07	1,00 (1,00 – 1,00)
Albúmina (mg/dL)*	2,7 (2,25 - 3)	2,7 (2,25 - 3)	0,81	0,82 (0,38 – 1,78)
INR*	49,5 (41 - 60)	42 (35 - 56)	0,25	1,66 (0,84 – 3,29)
Tiempo de protrombina-	2,7 (2,2 - 3)	2,7 (2,2 - 3)	0,82	0,99 (0,96 – 1,01)
SIRS	4 (6%)	11 (28%)	0,001	6,48 (1,09 – 22,10)
MELD*	11,2 (8,7 - 15,5)	14,9 (10,7 - 19,8)	0,01	1,09 (1,01 – 1,18)
MELD-Na*	17,7 (14,1 – 22,6)	20,4 (16,8 – 26,8)	0,016	1,08 (1,02 – 1,16)
Child-Pugh*	10 (9 - 12)	10 (9 - 11)	0,77	1,02 (0,86 – 1,22)
ACLF	14 (20%)	24 (62%)	<0,001	6,40 (2,67 – 15,29)
Grado 1	9 (13%)	17 (44%)		
Grado 2	5 (7%)	6 (15%)		
Grado 3	0 (0%)	1 (3%)		

SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; MELD: Model For End-Stage Liver Disease; ACLF: Acute on chronic liver failure

* Mediana (IIC:25 - 75p)

Tabla 4. Factores del ingreso a la internación índice asociados a reinternación durante los 90 días de seguimiento.

	Sin reinternación (n = 38)	Reinternación (n = 46)	p-valor	HR (IC95%)
Edad en años*	60,7 (14,6)	62,9 (13,6)	0,35	1,01 (0,99 – 1,03)
Sexo masculino	18 (47%)	31 (67%)	0,09	1,69 (0,91 – 3,14)
Comorbilidades	23 (61%)	37 (80%)	0,13	1,75 (0,84 – 3,64)
Antecedente de descompensación previa	30 (79%)	33 (72%)	0,49	0,79 (0,42 – 1,52)
Internación en los 3 meses previos	12 (32%)	23 (50%)	0,02	1,96 (1,09 – 3,51)
<i>Descompensación de ingreso</i>				
Empeoramiento ascitis	12 (32%)	12 (26%)	0,68	0,87 (0,45 – 1,68)
Debut o empeoramiento encefalopatía portosistémica	15 (39%)	22 (48%)	0,39	1,29 (0,72 – 2,29)
Hemorragia digestiva	4 (11%)	6 (13%)	0,81	1,10 (0,49 – 2,61)
Infección	15 (39%)	21 (46%)	0,52	1,20 (0,67 – 2,15)
Creatinina basal (mg/dL)*	0,9 (0,7 - 1,2)	1,1 (0,7 - 1,7)	0,004	1,75 (1,20 – 2,58)
Bilirrubina total basal (mg/dL)*	3,5 (1,5 - 4,8)	2,9 (1,5 - 5,4)	0,22	1,06 (0,96 – 1,18)
Sodio basal (mEq/dL)*	132,5 (129 - 136)	131 (127 - 134,8)	0,09	0,95 (0,91 – 1,00)
Hematocrito basal (%)*	34,5 (30 - 37,8)	31,8 (27,7 - 35)	0,20	0,98 (0,94 – 1,01)
Leucocitos basales (mm ³)*	5962,5 (3791 - 7510)	7285 (5034 - 9250)	0,56	1,00 (0,99 – 1,00)
INR basal*	1,6 (1,4 - 1,7)	1,8 (1,5 - 2,1)	0,13	1,47 (0,89 – 2,44)
Tiempo de protrombina basal*	52,5 (44 - 62)	43,5 (37 - 54)	0,21	0,98 (0,96 – 1,00)
Albumina basal (mg/dL)*	2,8 (2,2 - 3)	2,7 (2,4 - 3)	0,73	0,90 (0,51 – 1,59)
MELD basal*	10,3 (8,6 - 13,8)	13,3 (9,9 - 17,8)	0,005	1,07 (1,02 – 1,13)
MELD- Na basal*	16,2 (13,8 - 19,8)	20,6 (14,5 - 25,1)	0,031	1,08 (1,01 – 1,17)
Score Child Pugh basal*	9 (8 - 11)	10 (9 - 13)	0,03	1,15 (1,00 – 1,31)
ACLF basal	8 (21%)	17 (37%)	0,09	1,68 (0,92 – 3,05)
SIRS basal	3 (8%)	6 (13%)	0,38	1,46 (0,61 – 3,45)

SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; MELD: Model For End-Stage Liver Disease; ACLF: Acute on chronic liver failure

* Mediana (IIC:25-75p)

Tabla 5. Factores del alta de la internación índice asociados a reinternación durante los 90 días de seguimiento.

	Sin reinternación (n = 38)	Reinternación (n = 46)	p-valor	HR (IC95%)
Creatinina (mg/dL) ⁺	0,7 (0,6 - 0,90)	0,8 (0,6 - 1,1)	0,27	1,37 (0,77 – 2,45)
Bilirrubina total (mg/dL) ⁺	2,2 (1,4 - 3,8)	1,9 (1,2 - 3,5)	0,55	1,01 (0,96 – 1,09)
Sodio (mEq/dL) ⁺	135 (133 - 137)	133,5 (130 - 137)	0,01	0,92 (0,87 – 0,99)
Leucocitos (mm ³) ⁺	4245,5 (3150 - 5294)	4403 (3226 - 6475)	0,20	1,00 (0,99 – 1,00)
INR	1,6 (1,5 - 1,9)	1,9 (1,6 - 2,2)	0,17	1,27 (0,90 – 1,79)
Tiempo de protrombina ⁺	48 (41 - 55)	42 (34 - 55)	0,25	0,98 (0,97 – 1,00)
Albumina (mg/dL) ⁺	2,7 (2,3 - 3)	2,6 (2,4 - 3)	0,94	1,01 (0,62 – 1,66)
MELD ⁺	12,5 (8,6 - 16,1)	14,4 (11,2 - 17,4)	0,04	1,05 (1,00 – 1,11)
ACLF	3 (8%)	5 (11%)	0,79	1,13 (0,44 – 2,87)
SIRS	0	0		
Internación prolongada	6 (16%)	15 (33%)	0,01	2,15 (1,15 – 3,99)

SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; MELD: Model For End-Stage Liver Disease; ACLF: Acute on chronic liver failure

⁺ Mediana (IIC:25-75p)

IX. REFERENCIAS

1. Organization PAH. *Health in the Americas+. Summary: Regional Outlook and Country Profiles*.
2. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015;61(1):77-87. doi:10.1002/hep.27259
3. Byass P. The global burden of liver disease: A challenge for methods and for public health. *BMC Med*. 2014;12(1):1-3. doi:10.1186/s12916-014-0159-5
4. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(1):11-20. doi:10.1038/nrgastro.2017.109
5. 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;44(1):217-231. doi:10.1016/j.jhep.2005.10.013
6. Wigg AJ, McCormick R, Wundke R, Woodman RJ. Efficacy of a chronic disease management model for patients with chronic liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(7):850-858. doi:10.1016/j.cgh.2013.01.014
7. Hudson B, Round J, Georgeson B, et al. Cirrhosis with ascites in the last year of life: a nationwide analysis of factors shaping costs, health-care use, and place of death in England. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(2):95-103. doi:10.1016/S2468-1253(17)30362-X
8. Di Pascoli M, Ceranto E, De Nardi P, et al. Hospitalizations Due to Cirrhosis: Clinical Aspects in a Large Cohort of Italian Patients and Cost Analysis Report. *Dig Dis*. 2017;35(5):433-438. doi:10.1159/000458722
9. Scaglione SJ, Metcalfe L, Kliethermes S, et al. Risk Factors for Frequent Readmissions and Barriers to Transplantation in Patients with Cirrhosis. *PLoS One*. 2017;8(1):760-761. doi:10.1016/j.cgh.2015.12.013
10. Bajaj JS, Reddy KR, Tandon P, et al. The 3-month readmission rate remains unacceptably high in a large North American cohort of patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2016;64(1):200-208. doi:10.1002/hep.28414
11. Tapper EB, Finkelstein D, Mittleman MA, Piatkowski G, Chang M, Lai M. A Quality Improvement Initiative Reduces 30-Day Rate of Readmission for Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(5):753-759. doi:10.1016/j.cgh.2015.08.041
12. Volk ML. Hospital Readmission of Patients With Cirrhosis: A Canary in a Coal Mine. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(5):760-761. doi:10.1016/j.cgh.2015.12.013
13. Piano S, Morando F, Carretta G, et al. Predictors of Early Readmission in Patients With Cirrhosis After the Resolution of Bacterial Infections. *Am J Gastroenterol*. 2017;(July):1-9. doi:10.1038/ajg.2017.253
14. Wei M, Ford J, Li Q, Kwong AJ, Chang MS. Hospital Cirrhosis Volume and Readmission in Patients with Cirrhosis in California. *Gastroenterology*. 2017;(0123456789):1-8. doi:10.1016/s0016-5085(17)33628-4
15. Kanwal F, Asch SM, Kramer JR, Cao Y, Asrani S, El-Serag HB. Early outpatient follow-up and 30-day outcomes in patients hospitalized with cirrhosis. *Hepatology*. 2016;64(2):569-581. doi:10.1002/hep.28558

16. Wong EL, Cheung AW, Leung MC, et al. Unplanned readmission rates, length of hospital stay, mortality, and medical costs of ten common medical conditions: A retrospective analysis of Hong Kong hospital data. *BMC Health Serv Res.* 2011;11. doi:10.1186/1472-6963-11-149
17. Marciano S, Dirchwolf M, Bermudez CS, et al. Spontaneous bacteremia and spontaneous bacterial peritonitis share similar prognosis in patients with cirrhosis: a cohort study. *Hepatol Int.* 2018;12(2):181-190. doi:10.1007/s12072-017-9837-7
18. Blei AT, Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K. Hepatic encephalopathy - Definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology.* 2002;35(3):716-721. doi:10.1053/jhep.2002.31250
19. Kamath PS, Kim WR. The Model for End-stage Liver Disease (MELD). *Hepatology.* 2007;45(3):797-805. doi:10.1002/hep.21563
20. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and Mortality among Patients on the Liver-Transplant Waiting List. *N Engl J Med.* 2008;359(10):1018-1026. doi:10.1056/NEJMoa0801209
21. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology.* 2013;144(7):1426-1437, 1437.e1-9. doi:10.1053/j.gastro.2013.02.042
22. Mellinger JL, Richardson CR, Mathur AK, Volk ML. Variation among United States hospitals in inpatient mortality for cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(3):577-584. doi:10.1016/j.cgh.2014.09.038
23. Tapper EB, Volk M. Strategies to Reduce 30-Day Readmissions in Patients with Cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19(1):1-7. doi:10.1007/s11894-017-0543-3
24. Hosmer, Jr., D. W., Lemeshow, S. and Sturdivant RX (2013). *The Multiple Logistic Regression Model. In Applied Logistic Regression.*; 2013.
25. Moran JL, Soloman PJ. A review of statistical estimators for risk-adjusted length of stay: analysis of the Australian and New Zealand care adult patient data-base, 2008-2009. *BMC Med Res Methodol.* 2012;12. doi:10.1186/1471-2288-12-68
26. Lu M, Sajobi T, Lucyk K, Lorenzetti D, Quan H. Systematic review of risk adjustment models of hospital Length of Stay (LOS). *Med Care.* 2015;53(4):355-365. doi:10.1097/MLR.0000000000000317
27. Liu V, Kipnis P, Gould MK, Escobar GJ. Length of Stay Predictions. *Med Care.* 2010;48(8):739-744. doi:10.1097/MLR.0b013e3181e359f3
28. Barba R, Marco J, Canora J, et al. Prolonged length of stay in hospitalized internal medicine patients. *Eur J Intern Med.* 2015;26(10):772-775. doi:10.1016/j.ejim.2015.10.011
29. Jeong JH, Park IS, Kim DH, et al. CLIF–SOFA score and SIRS are independent prognostic factors in patients with hepatic encephalopathy due to alcoholic liver cirrhosis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(26):e3935. doi:10.1097/MD.00000000000003935
30. Volk ML, Tocco RS, Bazick J, Rakoski MO, Lok AS. Hospital readmissions among patients with decompensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(2):247-252. doi:10.1038/ajg.2011.314
31. Morales BP, Planas R, Bartoli R, et al. Early hospital readmission in decompensated cirrhosis: Incidence, impact on mortality, and predictive factors. *Dig Liver Dis.*

2017;49(8):903-909. doi:10.1016/j.dld.2017.03.005

32. Berman K, Tandra S, Forssell K, et al. Incidence and Predictors of 30-Day Readmission Among Patients Hospitalized for Advanced Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(3):254-259. doi:10.1016/j.cgh.2010.10.035
33. Ganesh S, Rogal SS, Yadav D, Humar A, Behari J. Risk Factors for Frequent Readmissions and Barriers to Transplantation in Patients with Cirrhosis. *PLoS One*. 2013;8(1):1-6. doi:10.1371/journal.pone.0055140
34. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: A 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(10):1180-1193. doi:10.1111/apt.12721
35. Yoon EL e. Long-term Prognosis of Acute-on-Chronic Liver Failure Survivors. *J Clin Gastroenterol*. 2018;00(00):1-8. doi:10.1097/MCG.0000000000000987
36. Tapper EB, Finkelstein D, Mittleman MA, Piatkowski G, Lai M. Standard assessments of frailty are validated predictors of mortality in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2015;62(2):584-590. doi:10.1002/hep.27830

X. ANEXOS

Anexo 1. Análisis de sensibilidad

1. Modelo multivariado que incluye interacción entre ACLF y SIRS en internación prolongada

```
. logistic tiempohospcat aclf##sirs0 edad
```

```
Logistic regression                Number of obs    =      109
                                   LR chi2(4)         =      25.11
                                   Prob > chi2         =      0.0000
Log likelihood = -58.528697        Pseudo R2       =      0.1766
```

tiempohospcat	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
1.aclf	5.678239	2.888242	3.41	0.001	2.095314	15.38786
1.sirs0	5.404396	5.917706	1.54	0.123	.631973	46.21637
aclf#sirs0						
1 1	.6847076	.9569982	-0.27	0.786	.0442387	10.5976
edad	1.026737	.0202781	1.34	0.182	.9877522	1.067261
_cons	.0429238	.0582606	-2.32	0.020	.0030017	.6138125

Note: _cons estimates baseline odds.

2. Modelo para tiempo de internación en días, regresión lineal

```
. regress totaldias aclf sirs0 edad
```

```
Source |           SS          df           MS       Number of obs    =      109
-----+-----
Model | 2705.59704           3     901.865681   F(3, 105)         =      6.86
Residual | 13809.0819         105    131.515065   Prob > F           =      0.0003
-----+-----
Total | 16514.6789         108    152.913694   R-squared          =      0.1638
                                   Adj R-squared     =      0.1399
                                   Root MSE         =      11.468
```

totaldias	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
aclf	6.2167	2.435516	2.55	0.012	1.387521	11.04588
sirs0	8.989773	3.376578	2.66	0.009	2.294642	15.6849
edad	.0892158	.0828	1.08	0.284	-.0749614	.2533929
_cons	2.883094	5.42325	0.53	0.596	-7.870209	13.6364

3. Modelo para tiempo de internación en días, regresión de Poisson

```
poisson totaldias aclf sirs0 edad, or
option or not allowed
r(198);
```

```
. help poisson
```

```
. poisson totaldias aclf sirs0 edad, irr
```

```
Iteration 0: log likelihood = -617.70371
Iteration 1: log likelihood = -617.67823
Iteration 2: log likelihood = -617.67823
```

```
Poisson regression                               Number of obs   =          109
                                                LR chi2(3)      =          202.25
                                                Prob > chi2     =          0.0000
Log likelihood = -617.67823                    Pseudo R2       =          0.1407
```

totaldias	IRR	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
aclf	1.660911	.0996519	8.46	0.000	1.476644	1.868173
sirs0	1.725109	.1191305	7.90	0.000	1.506729	1.97514
edad	1.008147	.0022958	3.56	0.000	1.003657	1.012656
_cons	5.1694	.790131	10.75	0.000	3.831209	6.975002

Note: _cons estimates baseline incidence rate.

4. Modelo para tiempo de internación en días, regresión binomial negativa

```
. nbreg totaldias aclf sirs0 edad, dispersion(mean) irr
```

```
Negative binomial regression                    Number of obs   =          109
                                                LR chi2(3)      =          24.25
Dispersion = mean                               Prob > chi2     =          0.0000
Log likelihood = -366.03103                    Pseudo R2       =          0.0321
```

totaldias	IRR	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
aclf	1.677667	.2730539	3.18	0.001	1.219455	2.308053
sirs0	1.679542	.3690466	2.36	0.018	1.091833	2.583603
edad	1.008727	.0059167	1.48	0.138	.997197	1.020391
_cons	4.989219	1.928388	4.16	0.000	2.339019	10.6422
/lnalpha	-.7026888	.1517132			-1.000041	-.4053365
alpha	.4952519	.0751362			.3678643	.6667524

Note: Estimates are transformed only in the first equation.

Note: _cons estimates baseline incidence rate.

LR test of alpha=0: chibar2(01) = 503.29 Prob >= chibar2 = 0.000

5. Modelo multivariado reemplazando ACLF por MELD en internación prolongada

```
logistic tiempohospcat meld0 sirs0 edad
```

```
Logistic regression                Number of obs    =          108
                                   LR chi2(3)         =          13.14
                                   Prob > chi2         =          0.0043
Log likelihood = -63.476327        Pseudo R2       =          0.0938
```

```
-----+-----
tiempohospcat | Odds Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf. Interval]
-----+-----
      meld0 |    1.072698   .0446898     1.68  0.092     .988588   1.163964
      sirs0 |    4.542364   3.069693     2.24  0.025     1.207944  17.08115
      edad |    1.022506   .0178001     1.28  0.201     .9882071  1.057996
      _cons |    .0409982   .0546759    -2.40  0.017     .0030032  .5596826
-----+-----
```

6. Modelo multivariado reemplazando ACLF por MELD-Na en internación prolongada

```
. logistic tiempohospcat meld_na0 sirs0 edad
```

```
Logistic regression                Number of obs    =          108
                                   LR chi2(3)         =          14.65
                                   Prob > chi2         =          0.0021
Log likelihood = -62.721345        Pseudo R2       =          0.1046
```

```
-----+-----
tiempohospcat | Odds Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf. Interval]
-----+-----
      meld_na0 |    1.076453   .0386796     2.05  0.040     1.00325   1.154997
      sirs0 |    5.25924    3.450455     2.53  0.011     1.453688  19.0272
      edad |    1.023374   .0181176     1.31  0.192     .9884733  1.059507
      _cons |    .0232293   .0335996    -2.60  0.009     .0013641  .3955844
-----+-----
```

7. Modelo multivariado reemplazando ACLF por MELD en reinternación

```
stcox aclf meses tiempohospcat sexo edad
```

```
No. of subjects =          84                Number of obs    =          84
No. of failures =          46
Time at risk    =         4513
Log likelihood  =   -175.79289
LR chi2(5)     =          20.73
Prob > chi2    =          0.0009
```

```
-----+-----
      _t | Haz. Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf. Interval]
-----+-----
      aclf |    1.207782   .4515704     0.50  0.614     .5804138  2.51327
      meses |    3.066114   .9966654     3.45  0.001     1.62143   5.798001
tiempohospcat |    2.208733   .8893712     1.97  0.049     1.003223  4.86283
      sexo |    2.272186   .7828735     2.38  0.017     1.156553  4.463981
      edad |    1.012424   .0124351     1.01  0.315     .9883426  1.037092
-----+-----
```

8. Modelo multivariado reemplazando MELD-Na por MELD en reinternación

```
. stcox meld_na0 meses tiempohospcat sexo edad
```

```
No. of subjects =          83          Number of obs   =          83
No. of failures =          46
Time at risk    =         4423
Log likelihood  = -172.29728          LR chi2(5)       =         26.04
                                          Prob > chi2     =         0.0001
```

	_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
	meld_na0	1.053712	.0267328	2.06	0.039	1.002598	1.107432
	meses	2.786718	.9034708	3.16	0.002	1.476143	5.260872
	tiempohospcat	2.281103	.7827393	2.40	0.016	1.164295	4.469169
	sexo	2.073877	.7203996	2.10	0.036	1.04979	4.096978
	edad	1.014803	.0126746	1.18	0.239	.9902633	1.039952

9. Modelo incluyendo ACLF y no internación prolongada

```
. stcox aclf meses sexo edad
```

```
failure _d: reint_cens == 1
analysis time _t: tiemporeint
```

```
Iteration 0: log likelihood = -186.15739
Iteration 1: log likelihood = -177.7055
Iteration 2: log likelihood = -177.66044
Iteration 3: log likelihood = -177.66044
Refining estimates:
Iteration 0: log likelihood = -177.66044
```

Cox regression -- Breslow method for ties

```
No. of subjects =          84          Number of obs   =          84
No. of failures =          46
Time at risk    =         4513
Log likelihood  = -177.66044          LR chi2(4)       =         16.99
                                          Prob > chi2     =         0.0019
```

	_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
	aclf	1.75541	.5426805	1.82	0.069	.9577052	3.21755
	meses	2.863091	.9378592	3.21	0.001	1.506636	5.440793
	sexo	2.597582	.8916493	2.78	0.005	1.325515	5.090422
	edad	1.010711	.0120068	0.90	0.370	.9874499	1.03452

10. Modelo final de reinternación a 30 días del alta hospitalaria

```
. stcox meld0 meses tiempohospcat sexo edad
```

```
      failure _d:  reint_cens == 1
      analysis time _t:  tiemporeint
      exit on or before:  time 30
```

```
Iteration 0:  log likelihood = -133.54363
Iteration 1:  log likelihood = -121.39927
Iteration 2:  log likelihood = -119.37811
Iteration 3:  log likelihood = -119.37004
Iteration 4:  log likelihood = -119.37004
Refining estimates:
Iteration 0:  log likelihood = -119.37004
```

Cox regression -- Breslow method for ties

```
No. of subjects =          83          Number of obs   =          83
No. of failures =          32
Time at risk    =          2030
Log likelihood  = -119.37004          LR chi2(5)       =          28.35
                                          Prob > chi2     =          0.0000
```

	_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
	meld0	1.067977	.0373952	1.88	0.060	.9971422 1.143844
	meses	3.840523	1.450901	3.56	0.000	1.831543 8.053108
	tiempohospcat	3.110692	1.307447	2.70	0.007	1.364868 7.089625
	sexo	1.37935	.5479204	0.81	0.418	.6332142 3.004678
	edad	1.030071	.0177139	1.72	0.085	.9959307 1.065381

11. Comparación de características entre pacientes seguidos y perdidos al alta de la internación índice

	Seguido al alta (n = 84)	Perdido al alta (n = 46)	p-valor
Edad en años*	61,9 (1,5)	66,8 (2,9)	0.36
Sexo masculino	49 (58%)	5 (71%)	0.49
Comorbilidades	60 (71%)	4 (57%)	0.42
Internación en los 3 meses previos	35 (42%)	3 (43%)	1
Creatinina (mg/dL) +	0,94 (0,73 - 1,37)	1,03 (0,56 - 1,2)	0.50
Bilirrubina total (mg/dL)+	3,40 (1,50 - 4,80)	2,30 (1,87 - 3,75)	0.73
Sodio (mEq/dL) *	132 (128 - 137)	130 (125 - 137)	0.75
INR	1,39 (1,67 - 2,00)	1,32 (1,41 - 1,80)	0.29
Albumina (mg/dL) +	2,70 (2,32 - 3,00)	2,78 (2,50 - 3,20)	0.94
MELD*	12,18 (8,86 - 17,03)	10,44 (9,84 - 11,41)	0.31
ACLF	25 (30%)	1 (14%)	0.38
SIRS*	9 (10%)	0	1

ACLF: Acute on chronic liver failure según score CLIF-SOFA; SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

* Media (SD), + Mediana (IIC:25-75p)

Anexo 2. Operacionalización de Variables

OPERACIONALIZACIÓN PARA FICHA Y BASE DE DATOS

A. Datos demográficos					
Nombre	Código	Definición Operativa	Tipo de variable	Codificación	Unidad de análisis
Nombre y apellido	nombre	Según HC	texto	texto	
ID paciente	idpaciente	Según HC	Numérica		
Fecha de Nacimiento	fnacimiento	Fecha de nacimiento según HC	numérica/fecha	dd/mm/yyyy	-
Sexo	sexo	Según HC	Categórica dicotómica	0: Femenino 1: Masculino	-

B. CRITERIOS DE INCLUSIÓN					
Nombre	Código	Definición Operativa	Tipo de variable	Codificación	
Incluido	incluido	Una o más de las siguientes condiciones	Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Debut de ascitis o empeoramiento de la misma (grado 2 o 3) en las dos semanas previas. ▪ Encefalopatía hepática definida como el desarrollo agudo de un cambio en el estado mental del paciente con estado de conciencia normal previo en las dos semanas previas, utilizando la escala de encefalopatía de West ▪ Hemorragia digestiva alta o baja ▪ Infección Bacteriana 	
Excluido	excluido	Una o más de las siguientes condiciones	Categórica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Negativa a participar o al proceso de consentimiento informado ▪ Descompensación posterior a resección hepática ▪ Carcinoma hepatocelular fuera de los criterios de Milan ▪ Enfermedad crónica severa extrahepática ▪ Infección por VIH ▪ Trasplantado ▪ Enfermedad no hepática con pronóstico de vida <1 año ▪ Derivación > 48 hrs sin información 	

C. ANTECEDENTES					
Nombre	Código	Definición Operativa	Tipo de variable	Codificación	Unidad de análisis
Causa principal de cirrosis	causacirrosis	Causa principal de cirrosis según HC	Categórica nominal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alcohol ▪ NAFLD ▪ HCV ▪ HBV ▪ PBC ▪ Criptogénica ▪ Otra 	-
Episodio previo de descompensación	descompensación	Definido como alguno de los criterios de inclusión	Dicotómica	0, no 1, si	-

Evento principal en el último episodio de descompensación	evprevio	Definido como alguno de los criterios de inclusión	Categórica nominal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ascitis ▪ Encefalopatía ▪ Sangrado GI ▪ Infección Bacteriana 	
Internación en los últimos 3 meses	int3m	Internación de causa hepática en los 3 meses previos a la internación índice	Dicotómica	0, no 1, si	
Ingesta actual de alcohol	oh		Dicotómica	0, no 1, si	
Cantidad de alcohol habitualmente ingerida	cantoh	Sólo aplica en caso de que la respuesta previa sea si. >40g equivale a 8 vasos de tinto, 4 de vino blanco, 4 cervezas, 3 vasos de whisky	Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 40 g por día ▪ >=40 g por día 	
Comorbilidades	comorb	Según interrogatorio e HC Una o más de las siguientes condiciones	Categórica nominal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipertensión Arterial ▪ Enfermedad Coronaria ▪ Insuficiencia cardiaca congestiva ▪ Enfermedad Neurológica ▪ Diabetes ▪ EPOC ▪ Insuficiencia Renal Crónica ▪ Otro 	
Hepatocarcinoma	hepatocar	Diagnóstico de hepatocarcinoma dentro de criterios de MILAN	Dicotómica	0, no 1, si	-
Child Pugh	child0	Valor del puntaje de Child Pugh al ingreso: Será calculado con los valores de: bilirrubina, INR, albúmina, grado de ascitis y encefalopatía	Discreta	#	-
MELD	meld_real	Calculado según fórmula con RIN, creatinina y bilirrubina el día del trasplante. Recolectado de la HC	Discreta (6-40)		
Hepatocarcinoma	hepatocar	Diagnóstico de hepatocarcinoma dentro de criterios de MILAN	Dicotómica	0:no 1: si	-
Peso	peso	Peso en la internación	Continuo	#	Kg
Talla	talla	Talla	Continua	#	M
IMC	imc	Peso/talla ²	Continua	#	Kg/m ²

D. VARIABLES DE EVALUACIÓN CLÍNICA Y DE LABORATORIO A LA INCLUSIÓN					
Nombre	Código	Definición Operativa	Tipo de variable	Codificación	Unidad de análisis
Fecha de ingreso	Ingreso	Fecha de la internación indica	Fecha	dd/mm/yyyy	

Evento precipitante	precip	Según interrogatorio y evaluación del médico de cabecera	Categórica nominal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ingesta OH ▪ Cirugía ▪ Infección ▪ Hemorragia GI ▪ Fármaco ▪ Inderminado ▪ Otro 	
Encefalopatía	encef0	Clasificación de West Haven mediante examen físico	Categórica nominal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sin alteraciones en el grado de conciencia, función intelectual, personalidad y conducta ▪ Disminución leve del grado de conciencia, euforia o ansiedad, falta de concentración y atención, cambios en el ritmo sueño-vigilia ▪ Letargia, desorientación, cambios de personalidad, conducta inapropiada ▪ Estupor, confusión, respuesta a estímulos dolorosos ▪ Coma, ausencia de respuesta a estímulos dolorosos 	
Grado de ascitis	ascitis0	Según examen físico y/o evaluación ecográfica		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sin ascitis ▪ Leve ▪ Moderada ▪ Severo 	
Uso de vasoactivos	Vasoact0	Según HC	Dicotómica	0:no 1: si	
Diálisis previa	dialisis	Diálisis en las últimas dos semanas	Dicotómica	-	-
Grado de ACLF	aclf0	Valor de ACLF calculado a través del score CLIF SOFA	Ordinal		-
SIRS	sirs0	Si cumple dos o más criterios <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fiebre (>38 °C) o hipotermia (< 36 °C) ▪ Taquipnea (>20 respiraciones por minuto) ▪ Taquicardia (>90 latidos por minuto) ▪ Leucocitosis (>12.000) o Leucopenia (<4.000) 	Dicotómica	0:no 1: si	

Presión arterial	ps-pd	Valor de la presión arterial sistólica y diastólica al ingreso	Discreta	#	mmHg
SpO2/FiO2	sat fi	Valor de la PAFI según saturación de oxígeno y fracción de al ingreso	Continua	#	
Bilirrubina total	bt0	Valor de bilirrubina el día del ingreso	Continua	#	mg/dL
Creatinina	cr0	Valor de creatinina el día del ingreso	Continua	#	mg/dL
INR	inr0	Valor INR el día del ingreso	Continua	#	
Tiempo de protrombina	tp0	Valor del tiempo de protrombina el día del ingreso, en %	Discreta	#	%
Conteo de plaquetas	plaq0	Valor del conteo de plaquetas al ingreso	Continua	#	x10 ⁹ /L
Conteo de leucocitos	leuco0	Valor de leucocitos al ingreso	Continua	#	(x10 ⁹ /L)
Natremia	nat0	Valor del sodio sérico el día del ingreso	Continua	#	mEq/L
Potasio	pot0	Valor del potasio sérico el día del ingreso	Continua	#	mEq/L
Albumina	alb0	Valor de la albúmina el día del ingreso	Continua	#	g/L

VARIABLES DE EVALUACIÓN AL ALTA HOSPITALARIA					
Nombre	Código	Definición Operativa	Tipo de variable	Codificación	Unidad de análisis
Fecha de alta	Fechaalta	Fecha de alta hospitalaria	numérica/fecha	dd/mm/yyyy	-
Muerte durante la internación	muerteintern	Muerte durante la internación	Dicotómica	0:no 1:si	-
Fecha de muerte	fechademuerte	Fecha de muerte	numérica/fecha	dd/mm/yyyy	-
Trasplante durante la internación	trasplintern	Trasplante durante la internación	Dicotómica	0:no 1:si	-
Fecha de trasplante	fechadetrasplante	Fecha de trasplante	numérica/fecha	dd/mm/yyyy	-
Encefalopatía	encef1	Clasificación de West Haven mediante examen físico	Categoría nominal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sin alteraciones en el grado de conciencia, función intelectual, personalidad y conducta ▪ Disminución leve del grado de conciencia, euforia o ansiedad, falta de concentración y atención, cambios en el ritmo sueño-vigilia ▪ Letargia, desorientación, cambios de personalidad, 	

				<p>conducta inapropiada</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Estupor, confusión, respuesta a estímulos dolorosos ▪ Coma, ausencia de respuesta a estímulos dolorosos 	
Uso de vasoactivos	Vasoact1	Según HC	Dicotómica	0: no 1: si	
Grado de ACLF	aclf1	Valor de ACLF calculado a través del score CLIF SOFA	Ordinal		-
SIRS	sirs1	<p>Si cumple dos o más criterios</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fiebre (>38 °C) o hipotermia (< 36 °C) ▪ Taquipnea (>20 respiraciones por minuto) ▪ Taquicardia (>90 latidos por minuto) <p>Leucocitosis (>12.000) o Leucopenia (<4.000)</p>	Dicotómica	0: no 1: si	
Presión arterial	ps-pd	Valor de la presión arterial sistólica y diastólica al ingreso	Discreta	#	mmHg
SpO2/FiO2	sat fi	Valor de la PAFI según saturación de oxígeno y fracción de al ingreso	Continua	#	
Bilirrubina total	bt1	Valor de bilirrubina el día del alta o censura	Continua	#	mg/dL
Creatinina	cr1	Valor de creatinina el día del alta o censura	Continua	#	mg/dL
INR	inr1	Valor INR el día del alta o censura	Continua	#	
Tiempo de protrombina	tp1	Valor del tiempo de protrombina el día del alta o censura, en %	Discreta	#	%
Conteo de plaquetas	plaq1	Valor del conteo de plaquetas al ingreso	Continua	#	x10 ⁹ /L
Conteo de leucocitos	leuco1	Valor de leucocitos al ingreso	Continua	#	(x10 ⁹ /L)

Natremia	nat1	Valor del sodio sérico el día del alta o censura	Continua	#	mEq/L
Potasio	pot1	Valor del potasio sérico el día del alta o censura	Continua	#	mEq/L
Albumina	alb1	Valor de la albúmina el día del ingreso	Continua	#	g/L

CLIF-SOFA SCORE²¹

No ACLF	<ul style="list-style-type: none"> - Sin falla orgánica - Falla de un órgano (hígado, coagulación, circulación, pulmonar) en pacientes con creatinina sérica <1.5mg/dL, sin encefalopatía - Encefalopatía en pacientes con niveles de creatinina < 1.5 mg/dL
ACLF grado 1	<ul style="list-style-type: none"> - Falla renal única - Falla de un órgano (hígado, coagulación, circulación, pulmonar) en pacientes con creatinina sérica entre 1.5 y 1.9 mg/dL y/o grado 1-2 de encefalopatía hepática - Encefalopatía en pacientes con creatinina sérica entre 1.5 y 1.9 mg/dL
ACLF Grado 2	Falla de 2 órganos
ACLF Grado 3	Falla de 3 órganos o más

Definición de falla de órgano según CLIF-SOFA²¹:

Órgano o Sistema	Criterio
Hígado (bilirrubina, mg/dL)	>= 12.0
Riñón (Creatinina, mg/dL)	>= 2 o uso de terapia de reemplazo renal
Cerebral (Grado de encefalopatía)	III, IV
Coagulación (INR)	>= 2.5 o conteo de plaquetas <= 20x10 ⁹ /L
Circulación (Presión Arterial Media)	Uso de dopamina, epinefrina, norepinefrina, dobutamina o terlipresina
Pulmonar	
- PaO ₂ /FiO ₂ o	<= 300
- SpO ₂ /FiO ₂	<=214

B. Variables a evaluar durante el seguimiento de los 90 días post Alta:

VARIABLES DEL SEGUIMIENTO DE LOS 90 DÍAS POST ALTA					
Nombre	Código	Definición Operativa	Tipo de variable	Codificación	Unidad de análisis
Reinternación	Reint	Trasplante durante el seguimiento	Dicotómica	0:no 1:si	
Número de reinternaciones	Numreint	Número de reinternaciones durante el seguimiento	Discreta	#	
Fecha de primera reinternación	fechadereintern	Fecha de trasplante	numérica/fecha	dd/mm/yyyy	-
Muerte durante seguimiento	muerteintern	Muerte durante el seguimiento	Dicotómica	0:no 1:si	-
Fecha de muerte	fechademuerte	Fecha de muerte	numérica/fecha	dd/mm/yyyy	-
Trasplante durante el seguimiento	trasplintern	Trasplante durante el seguimiento	Dicotómica	0:no 1:si	-
Fecha de trasplante	fechadetrasplante	Fecha de trasplante	numérica/fecha	dd/mm/yyyy	-

Anexo 3. Formulario de carga

Evolución de la Falla Hepática Aguda sobre Crónica

Evolución de la Falla Hepática Aguda sobre Crónica Hospital Italiano de Buenos Aires FICHA DE INCLUSIÓN

Soy _____, del estudio sobre la Evolución de la Falla Hepática Aguda sobre Crónica, y estamos trabajando para mejorar la atención de los pacientes del Hospital. ¿Le molestaría si le hago algunas preguntas?

A. Datos del Paciente			
Completar los datos desde la Historia Clínica Electrónica o la Historia Clínica en papel del paciente la mayor cantidad de datos posibles, luego completar lo que falte con el interrogatorio al paciente.			
A1 Nombre	Primer Apellido	A2ID paciente	
A3 Fecha de nacimiento:	A4 Sexo: <input type="checkbox"/> Femenino <input type="checkbox"/> Masculino	A6 Fecha de evaluación:	
A5 Teléfono 1:	Aclaración:		
A5 Teléfono 2:	Aclaración:		
A5 Teléfono 3:	Aclaración:		
B. Criterios de Selección			
B1. Incluido <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		B2. Excluido <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Paciente cirrótico de 18 años o mayor, cursando una descompensación aguda. <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Debut de ascitis o empeoramiento de la misma (grado 2 o 3) en las dos semanas previas. <input type="checkbox"/> Encefalopatía hepática definida como el desarrollo agudo de un cambio en el estado mental del paciente con estado de conciencia normal previo en las dos semanas previas, utilizando la escala de encefalopatía de West <input type="checkbox"/> Hemorragia digestiva alta o baja <input type="checkbox"/> Infección Bacteriana 		<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Negativa a participar o al proceso de consentimiento informado <input type="checkbox"/> Descompensación posterior a resección hepática <input type="checkbox"/> Carcinoma hepatocelular fuera de los criterios de Milan <input type="checkbox"/> Enfermedad crónica severa extrahepática <input type="checkbox"/> Infección por VIH <input type="checkbox"/> Trasplantado <input type="checkbox"/> Enfermedad no hepática con pronóstico de vida <1 año <input type="checkbox"/> Derivación >48 hrs sin información <ul style="list-style-type: none"> • ACLF Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> • Murió durante internación Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> 	
C. Antecedentes de la Falla Hepática Crónica			
C1 Causa Principal de Cirrosis: <input type="checkbox"/> Alcohol <input type="checkbox"/> NAFLD <input type="checkbox"/> HCV <input type="checkbox"/> HBV <input type="checkbox"/> PBC <input type="checkbox"/> Criptogénica <input type="checkbox"/> Otra: _____	C2 Episodio previo de descompensación <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No *Según B1	C3 Evento principal en el último episodio de descompensación <input type="checkbox"/> Ascitis <input type="checkbox"/> Encefalopatía <input type="checkbox"/> Sangrado GI <input type="checkbox"/> Infección Bacteriana	C4 Tiempo desde la última descompensación previa <input type="checkbox"/> No data <input type="checkbox"/> 1 semana <input type="checkbox"/> > 1 semana <input type="checkbox"/> 1 mes <input type="checkbox"/> 1-3 meses <input type="checkbox"/> 3 meses -1 año <input type="checkbox"/> 1-2 años <input type="checkbox"/> > 2 años
C5 Internado en los últimos 3 meses <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	C6 Ingesta actual de alcohol <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No *En los últimos 3 meses	C7 Cantidad de alcohol <input type="checkbox"/> < 40 g por día <input type="checkbox"/> >=40 g por día * >40g equivale a 8 vasos de tinto, 4 de vino blanco, 4 cervezas, 3 vasos de whisky	C8 Comorbilidades Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hipertensión Arterial <input type="checkbox"/> Enfermedad Coronaria <input type="checkbox"/> Insuficiencia cardíaca congestiva <input type="checkbox"/> Enfermedad Neurológica <input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> EPOC <input type="checkbox"/> Insuficiencia Renal Crónica <input type="checkbox"/> Otro
C9 Hepatocarcinoma <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	C10 Peso _____	C11 Talla _____	

Evolución de la Falla Hepática Aguda sobre Crónica

D. Variables de Evaluación Clínica y de Laboratorio a la Inclusión			
D1 Fecha de Ingreso: ____/____/____	D5 Grado de Ascitis <input type="checkbox"/> Sin ascitis <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Severo	D9 SpO2: _____ FIO2: _____	D15 Polimorfonucleares: _____ %PMN
D2 Evento precipitante <input type="checkbox"/> Ingesta OH <input type="checkbox"/> Cirugía <input type="checkbox"/> Infección <input type="checkbox"/> Hemorragia GI <input type="checkbox"/> Fármaco <input type="checkbox"/> Constipación <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> Otro: _____	D6 Uso de Vasoactivos: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	D10 Creatinina: _____	D15 Conteo de plaquetas: _____ (x10 ⁹ /L)
	D7 Diálisis: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	D11 Bilirrubina total: _____	D17 INR: _____
D3 SIRS Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Fiebre (>38 °C) o hipotermia (< 36 °C) <input type="checkbox"/> Taquipnea (>20 rpm) <input type="checkbox"/> Taquicardia (>90 lpm) <input type="checkbox"/> Leucocitosis (>12.000) o Leucopenia (<4.000)	D8 Presión Arterial: PAS: _____ mmHg PAD: _____ mmHg	D12 Natremia _____ mEq/L	D18 TP: _____
		D13 Hematocrito _____ %	D19 Albúmina _____
D4 Grado de Encefalopatía: <input type="checkbox"/> Sin alteraciones en el grado de conciencia, función intelectual, personalidad y conducta <input type="checkbox"/> Disminución leve del grado de conciencia, euforia o ansiedad, falta de concentración y atención, cambios en el ritmo sueño-vigilia <input type="checkbox"/> Letargia, desorientación, cambios de personalidad, conducta inapropiada <input type="checkbox"/> Estupor, confusión, respuesta a estímulos dolorosos Coma, ausencia de respuesta a estímulos dolorosos	D14 Conteo de Leucocitos: _____ (x10 ⁹ /L)		D20 Proteína C Reactiva: _____

Evolución de la Falla Hepática Aguda sobre Crónica Hospital Italiano de Buenos Aires FICHA DE INFECCIÓN

INF. Variables de Infección			ID Paciente:
INF2 Fecha de Confirmación Dx: ____/____/____	INF4 Foco Infeccioso: <input type="checkbox"/> PEB/EBE <input type="checkbox"/> Neumonía <input type="checkbox"/> ITU <input type="checkbox"/> Piel <input type="checkbox"/> Bacteremia espontánea <input type="checkbox"/> Otra: _____	INF5 Germen aislado: <input type="checkbox"/> E. coli <input type="checkbox"/> K. pneumoniae <input type="checkbox"/> P. mirabilis <input type="checkbox"/> Enterococo <input type="checkbox"/> Strep. Viridans <input type="checkbox"/> Strep. otro	<input type="checkbox"/> S. aureus <input type="checkbox"/> S. pneumoniae <input type="checkbox"/> Otra <input type="checkbox"/> Baclo gram - <input type="checkbox"/> Coco Gram + <input type="checkbox"/> No hay rescate
INF3 Tipo de Infección: <input type="checkbox"/> Adquirida en la comunidad <input type="checkbox"/> Nosocomial			INF6 Multiresistencia: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Aplica
INF2 Fecha de Confirmación Dx: ____/____/____	INF4 Foco Infeccioso: <input type="checkbox"/> PEB/EBE <input type="checkbox"/> Neumonía <input type="checkbox"/> ITU <input type="checkbox"/> Piel <input type="checkbox"/> Bacteremia espontánea <input type="checkbox"/> Otra: _____	INF5 Germen aislado: <input type="checkbox"/> E. coli <input type="checkbox"/> K. pneumoniae <input type="checkbox"/> P. mirabilis <input type="checkbox"/> Enterococo <input type="checkbox"/> Strep. Viridans <input type="checkbox"/> Strep. otro	<input type="checkbox"/> S. aureus <input type="checkbox"/> S. pneumoniae <input type="checkbox"/> Otra <input type="checkbox"/> Baclo gram - <input type="checkbox"/> Coco Gram + <input type="checkbox"/> No hay rescate
INF3 Tipo de Infección: <input type="checkbox"/> Adquirida en la comunidad <input type="checkbox"/> Nosocomial			INF6 Multiresistencia: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Aplica

Evolución de la Falla Hepática Aguda sobre Crónica

Evolución de la Falla Hepática Aguda sobre Crónica Hospital Italiano de Buenos Aires FICHA DE CIERRE – FIN DE SEGUIMIENTO

ID Paciente:	
Reinternación: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	No. de reinternaciones: _____
Fecha de 1° reinternación: ____/____/____	Causa de 1° Reinternación: <input type="checkbox"/> Asociada a patología hepática <input type="checkbox"/> Otra Causa
Fecha de 2° reinternación: ____/____/____	Causa de 2° Reinternación: <input type="checkbox"/> Asociada a patología hepática <input type="checkbox"/> Otra Causa
Fecha de 3° reinternación: ____/____/____	Causa de 3° Reinternación: <input type="checkbox"/> Asociada a patología hepática <input type="checkbox"/> Otra Causa
Fecha de 4° reinternación: ____/____/____	Causa de 4° Reinternación: <input type="checkbox"/> Asociada a patología hepática <input type="checkbox"/> Otra Causa
Fecha de 5° reinternación: ____/____/____	Causa de 5° Reinternación: <input type="checkbox"/> Asociada a patología hepática <input type="checkbox"/> Otra Causa
Fecha de 6° reinternación: ____/____/____	Causa de 6° Reinternación: <input type="checkbox"/> Asociada a patología hepática <input type="checkbox"/> Otra Causa
Trasplante: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Fecha: ____/____/____
Muerte: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Fecha: ____/____/____
Perdido <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Fecha de último contacto o fin de seguimiento: ____/____/____
Comentarios:	

Anexo 4. Protocolo de investigación

INTERNACIÓN PROLONGADA Y REINTERNACIONES ASOCIADAS A CIRROSIS DESCOMPENSADA

I. INTRODUCCIÓN

La cirrosis y otras enfermedades hepáticas están dentro de las principales causas de muerte en adultos en Argentina según la Organización Panamericana de la Salud¹. El impacto de la cirrosis en el sistema de salud ha ido creciendo en los últimos años, en parte por la carga que estos pacientes imponen a los sistemas de emergencia y en la internación². Los pacientes hospitalizados con complicaciones de la cirrosis pueden ser dados de alta o someterse a trasplante o morir durante la internación. El alta hospitalaria de estos pacientes suele ser un proceso complejo y dado el frágil estado general de estos pacientes, los mismos suelen contactar nuevamente al servicio de emergencias y re-internarse³⁻⁷. En los Estados Unidos, 70% aproximadamente de los pacientes que sobreviven la internación experimenta una futura reinternación, con un costo de \$20,000 por cada nuevo episodio⁶.

Son muchos los estudios que han identificado factores de riesgo asociados a la reinternación³⁻⁷. Pero no es sólo la reinternación lo que genera un impacto en los sistemas de salud, sino también la duración de cada internación. Los factores de riesgo asociados a mayor estadía hospitalaria y mortalidad dentro de la internación son escasos^{2,5}. Además, los estudios previos no contemplan como factor de riesgo la falla hepática aguda sobre crónica (Acute on chronic liver failure, ACLF), entidad recientemente definida⁸. Esta entidad es un síndrome caracterizado por una descompensación aguda de una hepatopatía crónica, asociada al fallo de diferentes órganos y a una elevada mortalidad. Afecta al 30% de los pacientes ingresados por complicaciones de la cirrosis, quienes se distinguirían por tener una tolerancia a la respuesta inflamatoria menor y peor pronóstico. En los Estados Unidos, para el 2011, se encontró que al menos hubieron 32000 hospitalizaciones por ACLF, con un costo asociado de \$1.7 billones de dólares, representando un carga al sistema de salud y un peso económico alto⁹.

A pesar de los importantes avances logrados en la comprensión de su historia natural, el ACLF sigue siendo una condición devastadora con alta morbilidad, mortalidad y carga económica y conlleva una baja probabilidad de recuperación completa. Poder identificar a los pacientes con descompensación aguda de la cirrosis con o sin ACLF que presentarán internaciones prolongadas y reinternaciones es de alto interés, ya que podría permitir la implementación de estrategias dirigidas a una tasa de recuperación más alta y menos morbilidad y mortalidad. Por este motivo, nos propusimos identificar factores asociados a internación prolongada y a reinternación a 90 días en una cohorte de pacientes que se internan por descompensación de la cirrosis.

II. OBJETIVOS

1. Evaluar factores asociados a tiempo de internación prolongada en pacientes internados por descompensación aguda de la cirrosis.

2. Evaluar factores asociados a reinternación posterior a una internación por descompensación aguda de la cirrosis.

III. MÉTODOS

1. Diseño:

Cohorte prospectiva de pacientes adultos internados por descompensación aguda de la cirrosis. Se incluyeron a todos los pacientes al momento de la internación en unidades abiertas o cerradas que consintieron participar, desde Junio 2015 hasta Enero 2017 en el Hospital Italiano de Buenos Aires. Se utilizó la base de datos generada para el protocolo “Evolución de la falla hepática aguda sobre crónica”, aprobado por el CEPI del Hospital Italiano de Buenos Aires. No. 2407.

De acuerdo al esquema que se propone a continuación, el estudio se compone de dos periodos de seguimiento consecutivos:

Periodo de seguimiento	Descripción	Eventos a evaluar
Seguimiento intrahospitalario	Desde el ingreso a la institución hasta el alta hospitalaria, fallecimiento o trasplante.	1. Tiempo de internación 2. Trasplante o muerte
Seguimiento post alta	Todos los pacientes que sobrevivieron a la internación de la cohorte de seguimiento intrahospitalario. Se incluirán desde la fecha hasta los 90 días post alta, muerte o trasplante o pérdida al seguimiento.	1. Reinternación 2. Trasplante o muerte 3. Pérdida de seguimiento

2. Población:

Se incluirán a todos los pacientes adultos cirróticos que cursaron una descompensación aguda, internados en el Hospital Italiano de Buenos Aires, en seguimiento por el servicio de Hepatología de acuerdo a la presencia de todos los criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión.

3. Criterios de inclusión:

Paciente cirrótico de 18 años o mayor, cursando una descompensación aguda que requiera internación definida como alguna de las situaciones clínicas que se describen a continuación:

- Desarrollo de ascitis grado 2 o 3 en las dos semanas previas.
- Encefalopatía hepática definida como el desarrollo agudo de un cambio en el estado mental del paciente con estado de conciencia normal previo en las dos semanas previas, utilizando la escala de encefalopatía de West

- Hemorragia digestiva alta o baja
- Infección Bacteriana

4. Criterios de exclusión

- Negativa a participar o al proceso de consentimiento informado
- Descompensación posterior a resección hepática
- Carcinoma hepatocelular fuera de los criterios de Milan
- Enfermedad crónica severa extrahepática
- Infección por VIH
- Trasplantado

5. Variables

Variables de resultado:

- a) Internación prolongada: Se calculará el tiempo de internación en días, tomando la fecha de ingreso y la fecha de alta, trasplante o muerte. Luego se categorizará como internación prolongada a aquella internación >10 días^{2,5}
- b) Reinternación: Se tomará en cuenta a toda internación realizada dentro del Hospital Italiano de Buenos Aires, dentro del periodo de 90 días posterior al alta de la internación por descompensación aguda. Se tomará la fecha del alta y la fecha de la reinternación para estimar el tiempo a la reinternación o la censura por última consulta o administrativa a los 90 días.

Variables demográficas:

- Sexo
- Edad calculada a partir de fecha de nacimiento

Comorbilidades:

- Ingesta de alcohol (no/si)
- Cantidad de ingesta de alcohol
- Comorbilidades:
- IMC en base a peso y talla

Antecedentes de la falla crónica hepática:

- Causa principal de cirrosis
- Complicaciones previas de la cirrosis
- Episodios previos de descompensación:
 - Varices/gastropatía de la hipertensión portal
 - Hemorragia por hipertensión portal
 - Hepatocarcinoma

- Encefalopatía
- Ascitis
- Infecciones bacterianas.

Variables de evaluación clínica y de laboratorio al ingreso de la internación y al alta:

- Potenciales eventos precipitantes
- Child-Pugh
- MELD
- Hematocrito (%)
- Conteo de leucocitos ($\times 10^9/L$)
- Conteo de plaquetas ($\times 10^9/L$)
- Bilirrubina total sérica (mg/dL)
- Creatinina sérica (mg/dL)
- Grado de Encefalopatía
- Grado de ascitis
- RIN
- Presión Arterial Media
- Vasopresores (Si vs No)
- SpO₂/FiO₂
- Proteína C Reactiva (mg/L)
- Natremia
- Albuminemia
- SIRS
- Infección Bacteriana (si/no)
- Sitio de infección
- Grado de ACLF según el score CLIF SOFA

6. Recolección de datos:

Se utilizará la base de datos generada para el protocolo “Evolución de la falla hepática aguda sobre crónica”, aprobado por el CEPI del Hospital Italiano de Buenos Aires. No. 2407. Para dicho protocolo se identificaron diariamente a todos los pacientes potencialmente elegibles. Se ofreció participación a todos los pacientes que cumplieran con los criterios de selección. La información fue relevada prospectivamente por un investigador asistente entrenado utilizado un formulario estructurado. Los valores de laboratorio se recolectaron desde la historia clínica; los datos ambiguos en la anamnesis se confirmaron y completaron mediante la historia clínica. Se recolectaron datos respecto a los antecedentes de la enfermedad, examen físico y datos de laboratorio. Se siguió a los pacientes hasta el alta, el trasplante hepático o la muerte dentro de la internación. Se calculó el tiempo de internación en días, tomando la fecha de ingreso y la fecha de alta, trasplante o muerte. Luego se categorizó como internación prolongada a aquella internación >10 días^{2,5}. Para evaluar falla hepática aguda sobre crónica se calculó el score CLIF--SOFA según consenso⁸ al ingreso.

7. Muestreo y cálculo de muestra

El muestreo será consecutivo y se ofrecerá participación a todos los pacientes que consulten a la guardia por una descompensación aguda y cumplan criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Para evaluar los factores asociados a internación prolongada se planea utilizar un modelo de regresión logística. Considerando un poder del 80%, un error alfa de 0.5, una tasa esperada de evento de al menos 25% y 5 potenciales variables explicativas se requiere incluir al menos 125 pacientes.

8. Análisis estadístico:

Se evaluará el comportamiento y distribución de cada variable en base a medidas de tendencia central y de dispersión y en base a gráficos para la construcción de la Tabla 1. El análisis bivariado se realizará según el caso utilizando χ^2 , test de Fisher, t-test para grupos independientes o Mann Whitney. Para evaluar los factores asociados a internación prolongada, se realizará un modelo de regresión logística multivariado donde se incluirán las variables clínicas y estadísticamente significativas relevantes en el análisis bivariado ($p < 0,05$). Se presentan los valores de Odds Ratio (OR) e intervalo de confianza 95% (IC95%). De la misma forma, para evaluar los factores asociados a reinternación se realizará el modelo de sobrevida para riesgos competitivos de Fine and Gray, considerando a la muerte como evento competitivo.

IV. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se llevará a cabo de en total acuerdo con la normativa nacional e internacional vigente: Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, Disposición 5330/07 de ANMAT, y las Normas de Buenas Prácticas Clínicas ICH E6. Se respetará en todo momento el derecho a la no participación en el estudio sin que esto implique en ningún caso algún tipo de discriminación, trato diferencial o maltrato.

Debido al diseño de estudio retrospectivo, Todos los datos del estudio serán tratados con máxima confidencialidad de manera anónima, con acceso restringido sólo para el personal autorizado a los fines del estudio de acuerdo con la normativa legal vigente Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25.326 (Ley de Habeas data).

V. FINANCIAMIENTO

Siendo un estudio observacional, las mediciones laboratoriales incluidas son parte de la rutina habitual de dichos pacientes. No ocasionarán gastos adicionales para el paciente ni su cobertura médica.

VI. REFERENCIAS

1. Organization PAH. *Health in the Americas+. Summary: Regional Outlook and Country*

Profiles.

2. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015;61(1):77-87. doi:10.1002/hep.27259
3. Byass P. The global burden of liver disease: A challenge for methods and for public health. *BMC Med*. 2014;12(1):1-3. doi:10.1186/s12916-014-0159-5
4. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(1):11-20. doi:10.1038/nrgastro.2017.109
5. 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;44(1):217-231. doi:10.1016/j.jhep.2005.10.013
6. Wigg AJ, McCormick R, Wundke R, Woodman RJ. Efficacy of a chronic disease management model for patients with chronic liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(7):850-858. doi:10.1016/j.cgh.2013.01.014
7. Hudson B, Round J, Georgeson B, et al. Cirrhosis with ascites in the last year of life: a nationwide analysis of factors shaping costs, health-care use, and place of death in England. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(2):95-103. doi:10.1016/S2468-1253(17)30362-X
8. Di Pascoli M, Ceranto E, De Nardi P, et al. Hospitalizations Due to Cirrhosis: Clinical Aspects in a Large Cohort of Italian Patients and Cost Analysis Report. *Dig Dis*. 2017;35(5):433-438. doi:10.1159/000458722
9. Scaglione SJ, Metcalfe L, Kliethermes S, et al. Risk Factors for Frequent Readmissions and Barriers to Transplantation in Patients with Cirrhosis. *PLoS One*. 2017;8(1):760-761. doi:10.1016/j.cgh.2015.12.013
10. Bajaj JS, Reddy KR, Tandon P, et al. The 3-month readmission rate remains unacceptably high in a large North American cohort of patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2016;64(1):200-208. doi:10.1002/hep.28414
11. Tapper EB, Finkelstein D, Mittleman MA, Piatkowski G, Chang M, Lai M. A Quality Improvement Initiative Reduces 30-Day Rate of Readmission for Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(5):753-759. doi:10.1016/j.cgh.2015.08.041
12. Volk ML. Hospital Readmission of Patients With Cirrhosis: A Canary in a Coal Mine. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(5):760-761. doi:10.1016/j.cgh.2015.12.013
13. Piano S, Morando F, Carretta G, et al. Predictors of Early Readmission in Patients With Cirrhosis After the Resolution of Bacterial Infections. *Am J Gastroenterol*. 2017;(July):1-9. doi:10.1038/ajg.2017.253
14. Wei M, Ford J, Li Q, Kwong AJ, Chang MS. Hospital Cirrhosis Volume and Readmission in Patients with Cirrhosis in California. *Gastroenterology*. 2017;(0123456789):1-8. doi:10.1016/s0016-5085(17)33628-4
15. Kanwal F, Asch SM, Kramer JR, Cao Y, Asrani S, El-Serag HB. Early outpatient follow-up and 30-day outcomes in patients hospitalized with cirrhosis. *Hepatology*. 2016;64(2):569-581. doi:10.1002/hep.28558

16. Wong EL, Cheung AW, Leung MC, et al. Unplanned readmission rates, length of hospital stay, mortality, and medical costs of ten common medical conditions: A retrospective analysis of Hong Kong hospital data. *BMC Health Serv Res.* 2011;11. doi:10.1186/1472-6963-11-149
17. Marciano S, Dirchwolf M, Bermudez CS, et al. Spontaneous bacteremia and spontaneous bacterial peritonitis share similar prognosis in patients with cirrhosis: a cohort study. *Hepatol Int.* 2018;12(2):181-190. doi:10.1007/s12072-017-9837-7
18. Blei AT, Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K. Hepatic encephalopathy - Definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology.* 2002;35(3):716-721. doi:10.1053/jhep.2002.31250
19. Kamath PS, Kim WR. The Model for End-stage Liver Disease (MELD). *Hepatology.* 2007;45(3):797-805. doi:10.1002/hep.21563
20. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and Mortality among Patients on the Liver-Transplant Waiting List. *N Engl J Med.* 2008;359(10):1018-1026. doi:10.1056/NEJMoa0801209
21. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology.* 2013;144(7):1426-1437, 1437.e1-9. doi:10.1053/j.gastro.2013.02.042
22. Mellinger JL, Richardson CR, Mathur AK, Volk ML. Variation among United States hospitals in inpatient mortality for cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(3):577-584. doi:10.1016/j.cgh.2014.09.038
23. Tapper EB, Volk M. Strategies to Reduce 30-Day Readmissions in Patients with Cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19(1):1-7. doi:10.1007/s11894-017-0543-3
24. Hosmer, Jr., D. W., Lemeshow, S. and Sturdivant RX (2013). *The Multiple Logistic Regression Model. In Applied Logistic Regression.*; 2013.
25. Moran JL, Soloman PJ. A review of statistical estimators for risk-adjusted length of stay: analysis of the Australian and New Zealand care adult patient date-base, 2008-2009. *BMC Med Res Methodol.* 2012;12. doi:10.1186/1471-2288-12-68
26. Lu M, Sajobi T, Lucyk K, Lorenzetti D, Quan H. Systematic review of risk adjustment models of hospital Length of Stay (LOS). *Med Care.* 2015;53(4):355-365. doi:10.1097/MLR.0000000000000317
27. Liu V, Kipnis P, Gould MK, Escobar GJ. Length of Stay Predictions. *Med Care.* 2010;48(8):739-744. doi:10.1097/MLR.0b013e3181e359f3
28. Barba R, Marco J, Canora J, et al. Prolonged length of stay in hospitalized internal medicine patients. *Eur J Intern Med.* 2015;26(10):772-775. doi:10.1016/j.ejim.2015.10.011
29. Jeong JH, Park IS, Kim DH, et al. CLIF–SOFA score and SIRS are independent prognostic factors in patients with hepatic encephalopathy due to alcoholic liver cirrhosis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(26):e3935. doi:10.1097/MD.00000000000003935
30. Volk ML, Tocco RS, Bazick J, Rakoski MO, Lok AS. Hospital readmissions among patients with decompensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(2):247-252. doi:10.1038/ajg.2011.314

31. Morales BP, Planas R, Bartoli R, et al. Early hospital readmission in decompensated cirrhosis: Incidence, impact on mortality, and predictive factors. *Dig Liver Dis*. 2017;49(8):903-909. doi:10.1016/j.dld.2017.03.005
32. Berman K, Tandra S, Forssell K, et al. Incidence and Predictors of 30-Day Readmission Among Patients Hospitalized for Advanced Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(3):254-259. doi:10.1016/j.cgh.2010.10.035
33. Ganesh S, Rogal SS, Yadav D, Humar A, Behari J. Risk Factors for Frequent Readmissions and Barriers to Transplantation in Patients with Cirrhosis. *PLoS One*. 2013;8(1):1-6. doi:10.1371/journal.pone.0055140
34. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: A 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(10):1180-1193. doi:10.1111/apt.12721
35. Yoon EL e. Long-term Prognosis of Acute-on-Chronic Liver Failure Survivors. *J Clin Gastroenterol*. 2018;00(00):1-8. doi:10.1097/MCG.0000000000000987
36. Tapper EB, Finkelstein D, Mittleman MA, Piatkowski G, Lai M. Standard assessments of frailty are validated predictors of mortality in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2015;62(2):584-590. doi:10.1002/hep.27830

Anexo 5. Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Usted se encuentra internado por una complicación de la cirrosis, por este motivo lo invitamos a participar en un estudio que evaluará cuál es su evolución durante la internación y luego del alta. Este estudio se realiza ya que no se conoce cuál es la evolución de los pacientes con cirrosis luego de una descompensación aguda. Contar con esta información será de gran importancia para futuros pacientes con las mismas características que usted. Le pedimos que lea este documento atentamente para comprender de que se trata el estudio de investigación y en que consiste la participación. Usted puede consultarlo con quien quiera antes de firmarlo. Luego de la firma usted conservará una copia de este documento. Al firmar este documento, usted estará aceptando que se le ha explicado y que ha aceptado participar en el mismo

Introducción:

La falla hepática aguda sobre crónica es el término médico que describe la descompensación aguda de los pacientes con cirrosis. Esto puede ser una situación muy grave, sin embargo muchos pacientes se recuperan. Se entiende por descompensación aguda cualquiera de las siguientes situaciones: infección por bacterias, hemorragia digestiva, empeoramiento de la acumulación de líquido abdominal (ascitis) o confusión mental (encefalopatía).

En el Hospital Italiano de Buenos Aires se está realizando un estudio para evaluar la evolución de los pacientes con cirrosis luego de una descompensación aguda.

Objetivo del Estudio:

Se realiza este estudio debido a que no se conoce cuál es la evolución de los pacientes con cirrosis luego de una descompensación aguda. Contar con esta información será de gran importancia para futuros pacientes con las mismas características que usted. Usted podría no beneficiarse directamente por los resultados del estudio.

Participación del Estudio:

Si usted decide participar en este estudio, se obtendrán los datos de la evaluación clínica y de estudios de laboratorio que se solicitan durante su internación y en su seguimiento por el especialista.

Manejo de resultados positivos

Los estudios solicitados son de práctica habitual, por lo que los resultados de los estudios complementarios serán manejados por el hepatólogo tratante, quien decidirá la conducta a seguir.

Todos sus datos incluidos en este estudio son confidenciales y serán tratados sólo por los investigadores, para proteger su identidad y su privacidad de acuerdo con la normativa legal vigente Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25.326 (Ley de Habeas data).

Contacto y Preguntas

Ante cualquier duda con respecto al estudio usted puede comunicarse con la Investigadora Principal Responsable: Liliana Rojas, al teléfono 4959-0200 int 4419.

Si usted tiene alguna duda acerca de sus derechos como sujeto de investigación, o quejas respecto de este estudio, deberá llamar al Comité de Ética de Protocolos de Investigación, Coordinadora: Dra. Karin Kopitowski al

Dra. Karin S. Kopitowski
Coordinadora
Comité de Ética de Protocolos de Investigación
Hospital Italiano de Bs. As.

Este formulario de consentimiento informado, fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación del Hospital Italiano de Bs. As. el día 23/04/2015

1

teléfono 4959 0348. Estos comités fueron establecidos para ayudar a proteger los derechos de los sujetos de investigación.

Declaración de Consentimiento:

Me han explicado el propósito de este estudio. He tenido la oportunidad de preguntar todas las dudas que tenía, y han sido contestadas satisfactoriamente. Me informaron a quien debo de contactar en el caso que tenga otras preguntas. He leído este documento de consentimiento informado y confirmo mi participación en este estudio. Entiendo que me puedo retirar del mismo en cualquier momento sin perjudicar mi cuidado médico en el futuro.

El Comité de Ética de Protocolos de Investigación (CEPI) evaluó y aprobó el presente estudio de investigación. La Dirección autorizó la realización de la misma. El servicio de clínica y hepatología está avisado de su participación.

Nombre y apellido del Paciente	Número y tipo de documento	Firma	Fecha
Nombre y apellido del Investigador	Número y tipo de documento	Firma	Fecha



Dra. Karin S. Kopitowski
Coordinadora
Comité de Ética de Protocolos de Investigación
Hospital Italiano de Bs. Ar.

Firma bajo de Consultantes Informes: 2
Informe de aprobación por el Comité de Ética
Protocolos de Investigación del Hospital Italiano
de Bs. Ar. en reunión del 23/09/2015