



**UNIVERSIDAD DE CHILE**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS**

**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS Y TECNOLOGÍA FARMACEUTICAS**

Hospital Clínico de la Universidad de Chile

Farmacia clínica

**Asociación entre la adherencia terapéutica y las complicaciones clínicas en pacientes cirróticos que se atienden de forma ambulatoria en un centro de alta complejidad**

**Director y Patrocinante:**

Matías Martínez  
Departamento de ciencias y tecnología farmacéutica  
Universidad de Chile

**Codirectora:**

Daniela Simian  
Servicio de Gastroenterología  
HCUCh

**Axel Fabian Polanco Riquelme**

Interno de química y farmacia

Santiago, Chile

2022

## Agradecimientos

Me gustaría poder agradecer a todas las personas que me han acompañado a lo largo de estos años de universidad, no obstante, el espacio se me hace poco para todas las palabras de gratitud que tengo. Primero a mi familia quienes son mi pilar principal, por siempre estar apoyándome, por aguantar que muchas veces no me sentara en la mesa a tomar once con ellos o por no dedicarles tiempo debido a los estudios. Sobre todo, porque mi paso por la universidad fue más largo de lo esperado, sin embargo, ellos siempre confiaron en mí y me apoyaron en mis decisiones.

A mi pareja, amiga y compañera, la cual estuvo conmigo tanto en las buenas como en las malas. Gracias por esas largas tardes de estudio después de las clases (muchas veces nos tocó cerrar la U cuando se nos hacía tarde jaja) pero sobre todo gracias por tu amor y apoyo incondicional. Solo espero que el futuro nos permita seguir creciendo como pareja y por supuesto conocer más países juntos jeje.

A mis amigos del GD4, con los que hemos compartido muchos años de aventuras, carretes, llantos, enojos y risas. Sin duda son una parte importante de mi vida y esperare con ansias la futura escapada al sur de Chile este verano 2023 (parque tantauco nos espera).

A los criponcios, con los cuales compartí penas y glorias a lo largo de mi proceso académico. Como olvidar esos miércoles jugando tenis de mesa después de técnicas de laboratorio, los cuales fueron mutando a lo largo de los semestres hasta ser los jueves de electro, que terminaban con unas papas fritas de los peruanos de recoleta.

A los kbros del discord, los cuales han sido un gran apoyo en estos últimos años y muy apañadores para pegarse maratones jugando o a veces solo hablando de la vida.

A la gente que conocí en el hospital, que sin ellos no hubiera sobrevivido mi paso por el Jota. Gracias por todo lo que me enseñaron y los buenos momentos.

A todos los profesores y ayudantes que durante estos años me entregaron sus conocimientos e hicieron posible que llegara hasta aquí.

Finalmente, agradecer al Peter y la Margarita, quienes siempre me saludan moviendo sus colitas y me sacaban una sonrisa cuando llegaba cansado de la práctica. Son los mejores peluditos.

***¿Cuándo creen que la gente muere?  
¿Cuándo le atraviesan el corazón con una bala? NO.  
¿Cuándo son destrozados por una enfermedad incurable? NO.  
¿Cuándo beben una sopa hecha con una seta venenosa? NO.  
Es cuando .... son olvidados***

***Dr. Hiruluk (Curandero loco) – One piece***

## I. Índice de contenidos

1. <i>Resumen</i> .....	<i>vi</i>
2. <i>Abstract</i> .....	<i>viii</i>
3. <i>Introducción</i> .....	1
4. <i>Objetivos generales</i> .....	7
5. <i>Objetivos específicos</i> .....	7
6. <i>Metodología</i> .....	8
6.1 <i>Diseño y contexto</i> .....	8
6.2 <i>Población de estudio</i> .....	8
6.3 <i>Variables</i> .....	8
6.4 <i>Control de sesgos del estudio</i> .....	11
6.5 <i>Ética del estudio</i> .....	11
6.6 <i>Análisis estadístico</i> .....	12
6.7 <i>Procedimientos del estudio</i> .....	13
7. <i>Resultados</i> .....	14
7.1. <i>Caracterización sociodemográfica y clínica de los pacientes incluidos en el estudio</i> .....	14
7.2. <i>Evaluación de la adherencia terapéutica</i> .....	19
7.3. <i>Análisis de la relación entre adherencia y complicaciones clínicas</i> .....	21
7.4. <i>Determinación de predictores asociados a la presencia de complicaciones clínicas</i> .....	25
8. <i>Discusión</i> .....	28
9. <i>Conclusión</i> .....	35
10. <i>Referencias</i> .....	36
11. <i>Anexos</i> .....	42

## II. índice de figuras

<i>Figura 1. Frecuencias de comorbilidades presentes en la población.....</i>	<i>16</i>
<i>Figura 2. Frecuencias de medicamentos usados por la población por grupo farmacológico .....</i>	<i>17</i>
<i>Figura 3. Adherencia terapéutica de la población en estudio .....</i>	<i>19</i>
<i>Figura 4. Frecuencias de las respuestas de las preguntas 1 a la 7 de la escala MMAS-8 .....</i>	<i>20</i>
<i>Figura 5. Respuestas de la pregunta 8 de la escala MMAS-8.....</i>	<i>21</i>

### III. índice de tablas

<i>Tabla 1. Resumen de variables presentes en el estudio.....</i>	<i>9</i>
<i>Tabla 2. Características sociodemográficas y clínicas de la población .....</i>	<i>15</i>
<i>Tabla 3. Complicaciones clínicas presentes en la población.....</i>	<i>18</i>
<i>Tabla 4. Resultados de los scores aplicados en la población en estudio .....</i>	<i>19</i>
<i>Tabla 5. Asociación entre ascitis y adherencia terapéutica .....</i>	<i>22</i>
<i>Tabla 6. Asociación entre encefalopatía y adherencia terapéutica .....</i>	<i>23</i>
<i>Tabla 7. Asociación entre antecedente HDA y adherencia terapéutica .....</i>	<i>24</i>
<i>Tabla 8. Asociación entre antecedentes hospitalizaciones y adherencia terapéutica .....</i>	<i>25</i>
<i>Tabla 9. Regresión logística de Ascitis.....</i>	<i>26</i>
<i>Tabla 10. Regresión logística de encefalopatía Hepática .....</i>	<i>27</i>

## 1. Resumen

La cirrosis es la etapa final del daño hepático crónico, la cual está asociada a una alta morbilidad y mortalidad. La expresión clínica de la cirrosis engloba la aparición de diversas complicaciones y su tratamiento incluye numerosos medicamentos, lo que dificulta la adherencia terapéutica de los pacientes, empeorando su pronóstico y calidad de vida. La evidencia disponible es insuficiente para estudiar la adherencia de los pacientes cirróticos en Chile y su relación con las complicaciones de la patología. El objetivo de esta memoria fue estudiar la asociación de la coexistencia entre la adherencia terapéutica, medida con la escala de adherencia a la medicación de Morisky de ocho ítems (MMAS-8) y las complicaciones clínicas en pacientes cirróticos que se atienden de manera ambulatoria en un centro de alta complejidad.

El tipo de estudio llevado a cabo fue de corte transversal analítico que incluyó a una población de 104 pacientes cirróticos atendidos de manera ambulatoria en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile José Joaquín Aguirre, reclutados durante el periodo de julio – noviembre del 2021, a los cuales se les aplicó una encuesta sociodemográfica y clínica con el objetivo de caracterizar a la población. Para evaluar la adherencia se utilizó la escala MMAS-8 y la información recopilada se complementó con los datos de las fichas clínicas. Posteriormente se realizó el análisis estadístico, donde se utilizaron los métodos de chi-cuadrado ( $X^2$ ) y prueba exacta de Fisher, el primero para analizar la relación entre ascitis y adherencia y el segundo para aquella entre encefalopatía hepática y adherencia. Finalmente, con el fin de identificar factores asociados a ambas complicaciones clínicas, se realizó un análisis de regresión logística.

Los resultados evidenciaron que un 76,9% (80) de los participantes no eran adherentes, es decir, en la escala MMAS-8 tuvieron al menos 1 pregunta donde su respuesta clasificaba

como no adherente (<8 puntos). Respecto a las complicaciones clínicas, el 31,7% (33) presentaba ascitis, el 12,5% (13) encefalopatía hepática, el 29,8% (31) antecedentes de sangrado de varices esofágicas y el 51,9% (54) presentaba hospitalizaciones previas relacionadas a la cirrosis. Respecto a las pruebas de hipótesis, tanto la relación entre ascitis y adherencia, como aquella entre encefalopatía hepática y adherencia resultó no ser significativa. Sobre la regresión logística, como resultado se obtuvo que una alta adherencia es un factor protector tanto para ascitis (OR: 0,44 I.C del 95%: [0,11;1,74]) como para encefalopatía hepática (OR: 0,55 I.C del 95%: [0,11;2,75]), sin ser estadísticamente significativa. Además, en el modelo multivariado para ascitis, se encontraron algunas asociaciones que son estadísticamente significativas como el antecedente de hospitalizaciones (OR: 3,33 I.C del 95%: [1,03;11,07]) y el sexo masculino (OR: 4,00 I.C del 95%: [1,24;12,91]) como factores de riesgo. En conclusión, la adherencia terapéutica medida con la escala MMAS-8 no se asoció a la ascitis y encefalopatía hepática en esta muestra, por lo que es necesario realizar nuevos estudios con otros diseños de investigación y de carácter multicéntricos que incluyan un mayor número de pacientes.

## 2. Abstract

Cirrhosis is the final stage of chronic liver damage, which is associated with high morbidity and mortality. The clinical expression of cirrhosis encompasses the appearance of several complications and its treatment includes numerous drugs, which hinders patients' therapeutic adherence, worsening their prognosis and quality of life. The available evidence is insufficient to study the adherence of cirrhotic patients in Chile and its relationship with the complications of the pathology. The aim of this report was to study the association of coexistence between therapeutic adherence, measured with the eight-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) and clinical complications in cirrhotic patients who are treated on an outpatient basis in a high complexity center.

The type of study carried out was an analytical cross-sectional study that included a population of 104 cirrhotic patients treated on an outpatient basis at the Hospital Clínico de la Universidad de Chile José Joaquín Aguirre, recruited during the period July - November 2021, to whom a sociodemographic and clinical survey was applied with the aim of characterizing the population. The MMAS-8 scale was used to evaluate adherence and the information collected was complemented with data from the clinical records. Subsequently, statistical analysis was performed using the chi-square ( $\chi^2$ ) and Fisher's exact test methods, the former to analyze the relationship between ascites and adherence and the latter for the relationship between hepatic encephalopathy and adherence. Finally, in order to identify factors associated with both clinical complications, a logistic regression analysis was performed.

The results showed that 76.9% (80) of the participants were nonadherent, that is, on the MMAS-8 scale they had at least 1 question where their response was classified as nonadherent (<8 points). Regarding clinical complications, 31.7% (33) had ascites, 12.5%



(13) had hepatic encephalopathy, 29.8% (31) had a history of esophageal variceal bleeding, and 51.9% (54) had previous cirrhosis-related hospitalizations. Regarding hypothesis testing, both the relationship between ascites and adherence and that between hepatic encephalopathy and adherence were not significant. Logistic regression showed that high adherence is a protective factor for both ascites (OR: 0.44 95% CI: [0.11;1.74]) and hepatic encephalopathy (OR: 0.55 95% CI: [0.11;2.75]), without being statistically significant. Furthermore, in the multivariate model for ascites, some associations were found to be statistically significant such as history of hospitalizations (OR: 3.33 95% CI: [1.03;11.07]) and male sex (OR: 4.00 95% CI: [1.24;12.91]) as risk factors. In conclusion, therapeutic adherence measured with the MMAS-8 scale was not associated with ascites and hepatic encephalopathy in this sample, so new studies with other research designs and multicenter studies including a larger number of patients are needed.

### 3. Introducción

Las enfermedades hepáticas engloban una gran cantidad de patologías, que se pueden diferenciar por su etiología y frecuencia de aparición<sup>1</sup>, entre las más comunes podemos mencionar el hígado graso de carácter no alcohólico, enfermedad hepática relacionada con el alcohol, enfermedades autoinmunes y colestásicas, exceso de hierro o cobre, incluso algunas infecciones causadas por el virus de hepatitis B o C, entre otras.<sup>2</sup> Todas estas patologías pueden llevar al estado de fibrosis avanzada o difusa, como consecuencia de la inflamación crónica del hígado. A esto se le conoce como cirrosis, la cual corresponde al último estadio de la enfermedad hepática crónica, donde se daña tanto la arquitectura interna del hígado, como su funcionalidad, en la que posteriormente se puede avanzar a insuficiencia hepática.<sup>3</sup> La inflamación crónica no progresa a cirrosis en todos los casos, sin embargo, cuando lo hace, la velocidad de progresión puede variar dependiendo de la etiología, pudiendo ser rápida, en cosa de semanas cuando la causa es alguna obstrucción biliar completa o en cuestión de años en el caso de la hepatitis C.<sup>3</sup> La etiología también puede influir en las comorbilidades asociadas a cirrosis como, por ejemplo, el síndrome metabólico es más frecuente en pacientes con enfermedad del hígado graso.<sup>4</sup>

La cirrosis es una enfermedad que se asocia con una alta morbilidad y mortalidad, además posee una alta prevalencia en personas de todos los estratos socioeconómicos. En el año 2017, a nivel mundial hubo más de 10,6 y 112 millones de casos prevalentes de cirrosis descompensada y compensada, respectivamente.<sup>5</sup> Por otro lado, según datos de la OMS, en el año 2019 la cirrosis correspondió a la 11<sup>o</sup> causa de muerte a nivel mundial, alcanzando un 2,4% del total de muertes a nivel global. A nivel nacional, en el mismo año la cirrosis hepática fue la 13<sup>o</sup> causa de muerte, con una tasa de mortalidad de 14 cada 100.000 habitantes.<sup>6</sup> Esta patología representa una alta carga a nivel sanitario y económico, ya que

en el año 2016, Estados Unidos estimó un gasto total de \$32.500 millones de dólares, donde más del 65% del gasto se destinó a la atención de pacientes hospitalizados o de urgencias.<sup>7</sup> En el contexto del centro asistencial donde fue realizado el estudio, se atienden alrededor de 150 pacientes al mes con diagnóstico confirmado de cirrosis en el policlínico de hepatología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Debido a estas cifras, es que resulta de interés estudiar todo lo relacionado a las causas de descompensación y consecuente muerte de los pacientes cirróticos, enfocándose principalmente en la efectividad de su terapia.

Esta patología en un estado inicial puede encontrarse en estado asintomático o compensado, sin embargo, eventualmente puede progresar a un estado sintomático o descompensado, trayendo consigo una amplia variedad de complicaciones que afectan tanto la calidad de vida del paciente como la de sus cuidadores, provocando ingresos hospitalarios y finalmente la muerte.<sup>8-9</sup> Algunas de estas complicaciones son la hipertensión portal, la ascitis, la encefalopatía hepática, varices esofágicas (VE) con posterior sangrado de estas, peritonitis bacteriana espontánea (PBE), síndrome hepatorenal, ictericia no obstructiva, etc.<sup>10</sup> Cada una de estas afecciones tiene una manera determinada de ser manejadas y se pueden utilizar como indicadores del grado de descompensación de este tipo de pacientes.<sup>11</sup> La descompensación clínica de la cirrosis se puede asociar con un mal pronóstico y de todas estas complicaciones mencionadas, la hipertensión portal clínicamente significativa (definida como un gradiente de presión venosa hepática  $\geq 10$  mm Hg), es el predictor más robusto de descompensación.<sup>12-13</sup>

El manejo de la cirrosis hepática en primera instancia será resolver la causa de la enfermedad, siempre que sea posible, evitar la descompensación del paciente y manejar las complicaciones clínicas de manera directa y específica.<sup>14</sup> Por ejemplo, en el caso de los pacientes que presenten varices gastroesofágicas grandes confirmadas mediante

endoscopia, pueden ser candidatos al uso de beta-bloqueadores no selectivos, como el carvedilol, propranolol o nadolol. Los cuales han demostrado ser eficaces en aumentar la supervivencia libre de descompensación en este tipo de pacientes.<sup>15</sup> Respecto a la ascitis, la opción de tratamiento será el uso de diuréticos como la espironolactona más furosemida. Por otro lado, la encefalopatía hepática (EH) destaca como otra complicación que suele presentarse en pacientes con cirrosis descompensada, la EH debe ser manejada con el uso de laxantes como el polietilenglicol 3350 (PEG3350) o lactulosa sumada al uso a largo plazo de un antibiótico como la rifaximina.<sup>11-14</sup> Por último, el trasplante hepático se considera como la terapia definitiva para pacientes con cirrosis descompensada, este solo se toma como opción cuando es mayor la supervivencia esperada que sin trasplante.<sup>16</sup> Para evaluar esto se han creado modelos para estratificar la gravedad de la enfermedad y determinar la necesidad de trasplante, como el MELD score (Model For End-Stage Liver Disease)<sup>17</sup>, que incluye en su cálculo la medición de la creatina, bilirrubina e INR, este nos entrega la mortalidad a 90 días con una puntuación que varía entre los 6 - 40 puntos y donde pacientes con una puntuación mayor o igual a 15 deben ser considerados para trasplante hepático. Posteriormente esta escala fue modificada incluyendo el sodio sérico (MELD-NA score), el cual se ajusta mejor a la predicción de mortalidad.<sup>18</sup> Otra escala que se utiliza en conjunto con la anteriormente mencionada es el Child-Pugh Score, la cual se utiliza con el objetivo de estimar la gravedad de la enfermedad, así como la necesidad de trasplante, sin embargo, originalmente se pensó como una forma de evaluar el riesgo en intervenciones quirúrgicas, asignando una clasificación según las letras A, B y C, de acuerdo con la sumatoria de los puntos de la escala que incluye parámetros como bilirrubina total, albumina, INR, ascitis y encefalopatía. Generalmente los pacientes de clase A se consideran como compensados y tienen bajo riesgo de mortalidad.<sup>19</sup> Cabe mencionar que estos modelos se encuentran ampliamente validados<sup>20-21</sup> y que suelen utilizarse en conjunto, a pesar de tener similar valor pronóstico.<sup>22</sup>

El manejo de las complicaciones clínicas puede significar que el paciente tenga una gran cantidad de medicamentos que debe tomar, aumentando aún más la complejidad de la terapia cuando existen otras comorbilidades que deben ser igualmente tratadas. Lo anterior sumado a que este tipo de pacientes tienden a tener poco conocimiento respecto a su enfermedad<sup>23</sup> y al estigma social asociado al diagnóstico de cirrosis hepática (sobre todo de etiología alcohólica), pueden terminar afectando la adherencia y por ende los resultados clínicos que tienen estos pacientes en su terapia.<sup>9-24</sup>

Definiremos adherencia terapéutica como “el grado en que el comportamiento de una persona -tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios del modo de vida- se corresponde con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria” (Definición OMS). Si bien esta explicación es bastante clara, no se debe olvidar que la adherencia a la medicación requiere de la coordinación exitosa de un conjunto dinámico y bastante complejo de comportamientos interrelacionados que implican al paciente y al sistema de salud, entendiéndose a este último como al conjunto de personas y organizaciones cuya intención principal es promover, restaurar y mantener la salud de la población.<sup>25</sup> En la actualidad, es ampliamente reconocido que una falta de adherencia al tratamiento es la principal causa de que no se cumplan los objetivos terapéuticos, provoque retrasos en la curación, recaídas y aumente la probabilidad de sufrir complicaciones clínicas, como es el caso de la hipertensión arterial donde numerosos estudios han demostrado que una buena adherencia terapéutica mejora el control de la presión arterial y reduce las complicaciones derivadas de esta enfermedad. Así mismo, esta relación entre adherencia y complicaciones se ha logrado establecer en otras patologías crónicas como la diabetes.<sup>26</sup> Una adherencia deficiente implica la no aceptación de un diagnóstico y su incidencia en el pronóstico; cuando el seguimiento de las instrucciones no es adecuado, el pronóstico empeora y los resultados terapéuticos pueden ser desfavorables.<sup>27</sup>

Debido a que la adherencia a la medicación representa una problemática a nivel mundial, sobre todo en pacientes con enfermedades crónicas, donde se ha reportado que aproximadamente el 50% no toma los medicamentos según lo prescrito,<sup>28</sup> se han ideado diferentes formas de medir o cuantificar la “adherencia” en enfermedades crónicas, los cuales se pueden diferenciar en métodos directos o indirectos. Los primeros corresponden a la determinación de la concentración de fármaco en alguna muestra biológica, mientras que los indirectos incluyen el recuento de la medicación, el uso de dispositivos electrónicos o análisis de registro de dispensación, sin embargo, el método más utilizado corresponde a la evaluación de la información proporcionada por el paciente o su cuidador mediante entrevistas usando cuestionarios debidamente validados. Dentro de este grupo podemos mencionar algunos ejemplos como la prueba de Batalla o Test de conocimiento del paciente sobre la enfermedad, donde un mayor conocimiento representa un mayor cumplimiento, consta de 3 preguntas y si el paciente falla alguna se considera como no adherente. The Medication Adherence Report Scale (MARS o escala informativa de cumplimiento de la medicación), El cual es un cuestionario que consta de 10 preguntas sobre las creencias y las barreras para la adherencia terapéutica, mayor puntuación significa mayor adherencia. Brief Medication Questionnaire (Cuestionario Breve de la Medicación), este explora el comportamiento del paciente relativo a la toma de medicación y las barreras para la adherencia terapéutica, Consta de tres apartados que abordan diferentes temáticas. Test de Morisky-Green (en su versión de 4 u 8 ítems).<sup>29</sup> La mayoría de estos instrumentos se encuentran validados para ciertos tipos de poblaciones, como es el caso de la escala de adherencia a la medicación de Morisky de ocho ítems (MMAS-8), la cual se encuentra validada en pacientes con enfermedades crónicas como un instrumento sensible para categorizar a las personas según su grado de adherencia.<sup>30</sup>

La adherencia a la medicación en personas con cirrosis en gran parte es desconocida, ya que han sido pocos los estudios que han evaluado este tema en este tipo de pacientes, donde se ha encontrado que estos en su gran mayoría poseen una adherencia deficiente, no obstante, estos estudios fueron realizados en cohortes de pacientes pequeñas y proporcionando información bastante limitada.<sup>31</sup> Esto evidencia la importancia de seguir investigando sobre este tema clínico, ya que todavía se desconoce cómo es la adherencia de los pacientes cirróticos, obtenida mediante encuestas de autoinforme, y su asociación con las complicaciones clínicas.

Bajo esta premisa, este trabajo tuvo como objetivo realizar una caracterización tanto sociodemográfica como clínica, una evaluación de la adherencia terapéutica mediante la escala MMAS-8 y determinar como se relacionan la adherencia terapéutica, medida con la escala MMAS-8, y las complicaciones clínicas en una población de pacientes cirróticos que se atienden de manera ambulatoria en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile José Joaquín Aguirre.

#### **4. Objetivos generales**

Determinar la relación entre la adherencia terapéutica y complicaciones clínicas en pacientes cirróticos que se atienden de manera ambulatoria en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

#### **5. Objetivos específicos**

- 1) Caracterizar sociodemográfica y clínicamente a los pacientes cirróticos incluidos en el estudio.
- 2) Evaluar la adherencia terapéutica de los pacientes en el momento de la entrevista.
- 3) Estudiar la relación entre la adherencia terapéutica y complicaciones clínicas como la ascitis, encefalopatía hepática, hospitalizaciones previas y antecedentes de sangrado de varices.
- 4) Determinar posibles predictores asociados a la presencia de las complicaciones clínicas.



## **6. Metodología**

### **6.1 Diseño y contexto**

Esta investigación correspondió a un estudio de tipo transversal analítico, que tuvo la finalidad de evaluar la asociación entre dos variables que coexisten. El cual se realizó en el Servicio de Gastroenterología perteneciente al Hospital Clínico de la Universidad de Chile José Joaquín Aguirre (HCUCh), ubicado en la comuna de Independencia en la Región Metropolitana.

El reclutamiento y las entrevistas con los pacientes se realizaron entre julio y noviembre del 2021. Posteriormente, la recolección de información y la elaboración de la base de datos se realizó entre los meses de noviembre 2021 y enero 2022.

### **6.2 Población de estudio**

Los criterios de inclusión fueron, pacientes con daño hepático crónico en etapa de fibrosis avanzada o cirrosis diagnosticada que se tratan ambulatoriamente en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, mayores o iguales a 18 años y que hayan elegido participar voluntariamente en el estudio. Por otro lado, los criterios de exclusión fueron, pacientes trasplantados, con hepatocarcinoma, con grado de encefalopatía hepática >2 sin acompañantes al momento de la entrevista. La selección de los participantes se llevó a cabo con anterioridad a la entrevista mediante la revisión de fichas clínicas y discusión con los médicos tratantes.

### **6.3 Variables**

Se consideró como variable respuesta a las complicaciones clínicas (dependiente), entre las cuales se incluyó la presencia de ascitis y encefalopatía hepática, además de los

antecedentes de sangrado de varices esofágicas y hospitalizaciones previas. Por otro lado, la variable predictora principal (independiente) fue la adherencia terapéutica, la cual se evaluó mediante la versión en español de la escala de adherencia a la medicación de Morisky de 8 ítems (MMAS-8), la que se encuentra validada en cohortes internacionales y nacionales para evaluar la adherencia en patologías crónicas.<sup>30</sup> Este score es una medida estructurada donde el paciente autoinforma comportamientos asociados a la toma de medicamentos, a través de 7 preguntas cuyas respuestas son de tipo SI/NO y 1 pregunta en escala de tipo Likert, en la cual cada respuesta tiene una puntuación diferente, siendo 1 la puntuación más alta o la ideal, la cual corresponde a la respuesta “Nunca”, “De vez en cuando” equivale a 0.75pts, “A veces” a 0.5pts, “Casi siempre” a 0.25 y “Siempre” a 0pts. La puntuación total puede oscilar entre 0 y 8, donde se clasifican los pacientes según su grado de adherencia como alta (8 puntos), media (6 y 7 puntos) y baja (<6 puntos). (Anexo 4).<sup>30</sup>

Las variables fueron obtenidas mediante entrevistas directas con el paciente y la revisión de fichas clínicas pertenecientes al centro asistencial.

**Tabla 1. Resumen de variables presentes en el estudio**

Variable	Tipo de variable	Escala	Definición	Unidad de medida
Adherencia terapéutica	Explicativa	Ordinal (Categórica)	Obtenida mediante la escala MMAS-8	Alta, Media y Baja
Encefalopatía hepática	Respuesta	Nominal (Dicotómica)	Grado I, II y III en el momento de la entrevista	Presencia o ausencia
Ascitis	Respuesta	Nominal (Dicotómica)	Cualquiera de sus grados (I, II y III) en el momento de la entrevista	Presencia o ausencia
Antecedente de hospitalizaciones	Respuesta	Nominal (Dicotómica)	Debido a cualquier causa relacionada con la enfermedad hepática	Si o No

Antecedente de sangrado de varices esofágicas (HDA)	Respuesta	Nominal (Dicotómica)	Incluye HDA de cualquier gravedad	Si o No
Número de medicamentos	Control	Discreta	Al momento de la entrevista	Cantidad
Edad	Control	Discreta	Al momento de la entrevista	Años
Sexo	Control	Nominal (Dicotómica)	“	Hombre o Mujer
Nivel de educación	Control	Ordinal (Categoría)	Nivel educacional al momento de la entrevista	Básica, Media, Superior y Postgrado
Número de comorbilidades	Control	Discreta	Al momento de la entrevista	Cantidad
MELD-Na	Control	Discreta	Puntaje calculado al momento de la entrevista	Mínimo 6 y máximo 40 puntos
Child-Pugh	Control	Ordinal (Categoría)	Puntaje calculado al momento de la entrevista	A,B y C

Otras variables incluidas en el estudio fueron estado civil, ¿con quien vive?, situación laboral, antecedente de consumo excesivo de alcohol (OH)/drogas, etiología de la cirrosis, presencia de hipertensión portal y presencia de varices esofágicas.

Algunas de las variables cuantitativas presentes en el estudio se agruparon de acuerdo con la información encontrada mediante revisiones bibliográficas como, por ejemplo, la edad fue clasificada de acuerdo con la distinción de adulto mayor (>59 años) y no adulto mayor, establecida por el instituto nacional de estadística (INE).<sup>32</sup> El número de medicamentos total fue agrupado según la presencia de polifarmacia (5 o más medicamentos).<sup>33</sup> El MELD-Na fue clasificado según criterios de mortalidad a 90 días.<sup>18</sup> En los modelos de regresión logística algunas variables fueron presentadas de forma diferente a como se detallaron en

la caracterización de la población, con fin de facilitar su análisis, tales como la adherencia que se agrupo en alta (8pts) y mala (< 8pts), la edad y número de medicamentos como variables discretas.

#### **6.4 Control de sesgos del estudio**

Este estudio presentó algunos sesgos de información como el de memoria o recuerdo, el cual fue abordado mediante la comparación de la información entregada por los pacientes con la de las fichas clínicas del centro asistencial, de esta manera se corroboraron y complementaron los datos recolectados mediante las entrevistas. El sesgo del entrevistador fue abordado entregando directamente la escala de Morisky Green para que los pacientes la respondieran a solas, de esta forma se evitó que sus respuestas se vieran influenciadas por la falta de experiencia del investigador. Otro tipo de sesgo de información abordado fue el de obsequiosidad, donde para evitar que el participante respondiera lo que se considera esperado por el entrevistador, previo a iniciar la entrevista se le explicaba que el estudio tenía la finalidad netamente de mejorar la atención y servicio que recibía, por lo que debía responder con completa sinceridad y sin temor a ser juzgado.<sup>34</sup>

#### **6.5 Ética del estudio**

Este estudio contó con la aprobación del Comité de Ética perteneciente al Hospital Clínico de la Universidad de Chile José Joaquín Aguirre, con fecha del 07/07/2021, acta N°26.

Por otra parte, en la entrevista con los pacientes se les entregó un formulario de consentimiento informado (Anexo 1), donde se explicaba detalladamente en qué consistía el estudio, se transparentaba la información sobre sus derechos y se abría el espacio para que aclarasen todas sus dudas. Una vez leído, solo si estaban de acuerdo con participar en el proyecto, se les pedía que firmaran de forma libre, voluntaria e informada. Además,

se entregaba otro formulario de revocación de consentimiento informado (Anexo 2), con el cual el paciente podía expresar en cualquier momento que ya no deseaba seguir participando del estudio.

## **6.6 Análisis estadístico**

Las características de los pacientes se presentan como medias  $\pm$  desviaciones estándar (DS) para las variables continuas que distribuyen de forma normal (paramétrica), mientras que las continuas que no se distribuyeron normalmente (no paramétrica) se informan como medianas y rango intercuartílico (RIC). Por otro lado, las variables categóricas se exponen como valores porcentuales y frecuencias. Algunas de las variables categóricas son representadas mediante gráficos de barras y torta.

Los datos recolectados fueron codificados y almacenados en una base de datos alojada en el programa Excel®. Luego fueron analizados utilizando el programa Stata (versión 15.1), en el cual se aplicó la herramienta estadística de la prueba de hipótesis para determinar la asociación entre las variables independiente (adherencia terapéutica) y dependientes (complicaciones clínicas). En tablas de doble entrada, se utilizó la prueba de chi-cuadrado ( $X^2$ ) para analizar la coexistencia de ascitis vs adherencia, antecedentes de HDA vs adherencia y hospitalizaciones previas vs adherencia, por otro lado, se usó la prueba exacta de Fisher para analizar asociación entre encefalopatía hepática vs adherencia en un mismo punto temporal. Los valores de p inferiores a 0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

Posteriormente se realizó una regresión logística en primera instancia de carácter bivariado y después multivariado para dos modelos diferentes, donde se consideró a la ascitis y encefalopatía hepática como variables dependientes con el objetivo de estimar las razones

de probabilidad (OR) y los intervalos de confianza del 95% para cada variable independiente pertenecientes a cada modelo, de esta manera se pueden estimar predictores de la aparición de las complicaciones clínicas, es decir factores de riesgo o protectores. La selección de las variables independientes que fueron integradas en los análisis multivariados se realizó tomando en cuenta aquellas que presentaban algún grado de significancia o cercano a significancia ( $p\text{-value} < 0,2$ ) en el análisis bivariado en cada modelo, sin embargo, las variables que fueron seleccionadas sin presentar una relación estadísticamente significativa, se debió al interés específico en estudiar dicha característica como podría ser el caso de la adherencia terapéutica, y número de medicamentos. Los modelos multivariados fueron ajustados por edad y sexo.

## **6.7 Procedimientos del estudio**

### **Elaboración y revisión del material**

Inicialmente se llevó a cabo la elaboración del material para ser utilizado durante las entrevistas con los pacientes, donde se puede mencionar el documento de consentimiento informado (anexo 1), documento de revocación de consentimiento informado (anexo 2) y la encuesta sociodemográfica y clínica (anexo 3). Todos estos formularios fueron generados y revisados por las enfermeras de investigación y médicos pertenecientes al Servicio de Gastroenterología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

### **Selección y reclutamiento de pacientes**

Los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, se les invitaba a participar mientras esperaban su hora de control con el médico responsable del policlínico de gastroenterología. En esta instancia se explicaba brevemente en qué consistía el estudio, explicitando que este no tenía ningún costo y que tampoco era remunerado. Además, se

dejaba en claro que su participación era totalmente voluntaria y que podían dejar de hacerlo cuando ellos quisieran. La selección y reclutamiento de pacientes fue realizado por el interno de química y farmacia.

### **Entrevista con el paciente**

Los pacientes que aceptaban participar, se les hacía pasar a un box para realizar la entrevista. En primera instancia se les entregó un formulario de consentimiento informado (Anexo 1), el cual se les pidió que leyeran y posteriormente, solo si estaban dispuestos a participar, se les pedía llenar con sus datos y firma. Además, se entregó un documento de revocación de consentimiento informado (Anexo 2) donde el paciente podía expresar que ya no quería seguir participando del estudio. A continuación, se realizaba una encuesta sociodemográfica y clínica (Anexo 3) de manera dirigida, donde solo podía responder el paciente o el cuidador. Finalmente, paciente o cuidador respondían la escala de adherencia a la medicación de Morisky de 8 ítems, con el objetivo de determinar el grado de adherencia del paciente. Las entrevistas fueron realizadas por el interno de química y farmacia.

## **7. Resultados**

### **7.1. Caracterización sociodemográfica y clínica de los pacientes incluidos en el estudio.**

En el período de estudio se reclutaron 104 pacientes con cirrosis hepática confirmada, de los cuales el 52,9% (55) son hombres y 47,1% (49) mujeres. También destaca que el 63,5% (66) de los pacientes incluidos en el estudio son adultos mayores.

En la tabla 2, se observa que el 64,4% (67) de los pacientes no cuentan con estudios correspondientes a la educación superior, dentro de los cuales el 20,2% (21) solo cuentan con educación básica respecto del total de la población. Además, se muestra que solo

34,6% (36) de los participantes se encuentran en calidad de trabajadores activos y que el 67,3% (70) de los pacientes declaran no tener antecedentes de consumo excesivo de alcohol (OH).

Finalmente, las etiologías más frecuentes son la cirrosis causada por alcohol (OH) con el 23,0% (24), seguido de NASH con el 22,1% (23) de la muestra. Además, destaca que el 81,7% (85) de los pacientes tienen 1 o más comorbilidades y el 70,2% (73) presenta polifarmacia en su tratamiento.

**Tabla 2. Características sociodemográficas y clínicas de la población**

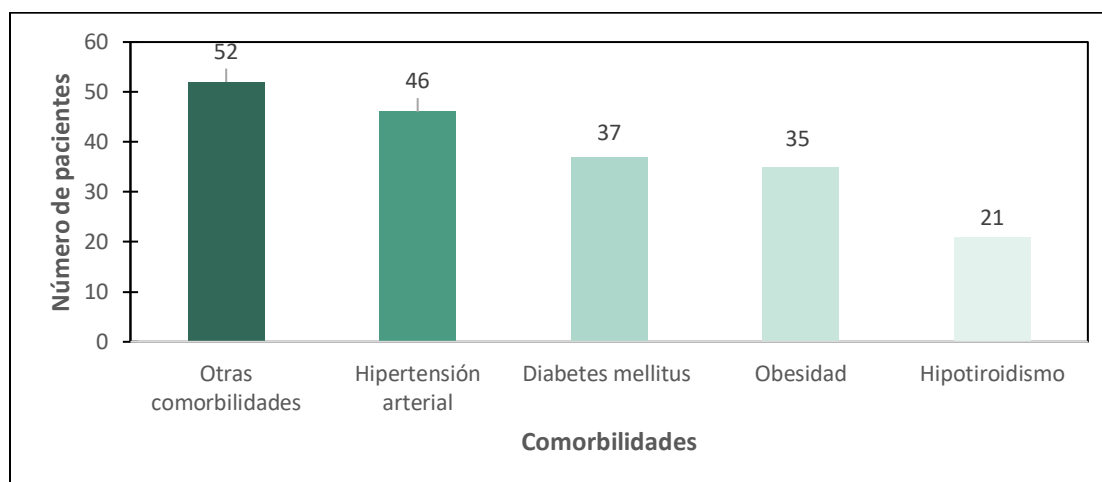
Característica		n=104 (%)
Sexo	Mujeres	49 (47,1)
	Hombres	55 (52,9)
Edad (años)	No adulto mayor [18-59]	38 (36,5)
	Adultos mayores >59	66 (63,5)
	Mediana (RIC)	64,5 (69-55)
Estado Civil	Casado/Pareja	63 (60,9)
	Soltero	19 (18,3)
	Separado/divorciado/viudo	21 (20,2)
	NR	1 (1,0)
Con quien vive	Solo	11 (10,6)
	En pareja	26 (25,0)
	En familia	67 (64,4)
Nivel de Educación	Básica	21 (20,2)
	Media	46 (44,2)
	Superior	35 (33,7)
	Postgrado	1 (1,0)
	NR	1 (1,0)
Situación laboral	Trabajo activo	36 (34,6)
	Desempleado	11 (10,6)
	Labores en la casa/jubilado	57 (54,8)
Antecedentes consumo excesivo de OH/Drogas	No	70 (67,3)
	Si	34 (32,69)
	OH	24 (23,0)
	NASH	23 (22,1)
	HAI	14 (13,5)
	Criptogénico	13 (12,54)



Etiología	En estudio	7 (6,7)
	CBP	7 (6,7)
	Síndrome de sobreposición	5 (4,8)
	CEP	4 (3,9)
	VHC	3 (2,9)
	Hemosiderosis	2 (1,9)
	VHB	1 (1,0)
	Budd-Chiari	1 (1,0)
Número de comorbilidades	0	19 (18,3)
	1	18 (17,3)
	2	25 (24,0)
	3	31 (29,8)
	4 o más	11(10,6)
	Mediana (RIC)	2 (3-1)
Número de medicamentos	1 a 4	31 (29,8)
	5 o más	73 (70,2)
	Media $\pm$ DS	6,0 $\pm$ 2,6

NR: No responde; RIQ: Rango Intercuartil; NASH: esteatohepatitis no alcohólica; HAI: Hepatitis autoinmune; CBP: Colangitis biliar primaria; CEP: Colangitis esclerosante primaria; VHC: Virus de la hepatitis C; VHB: Virus de la hepatitis B.

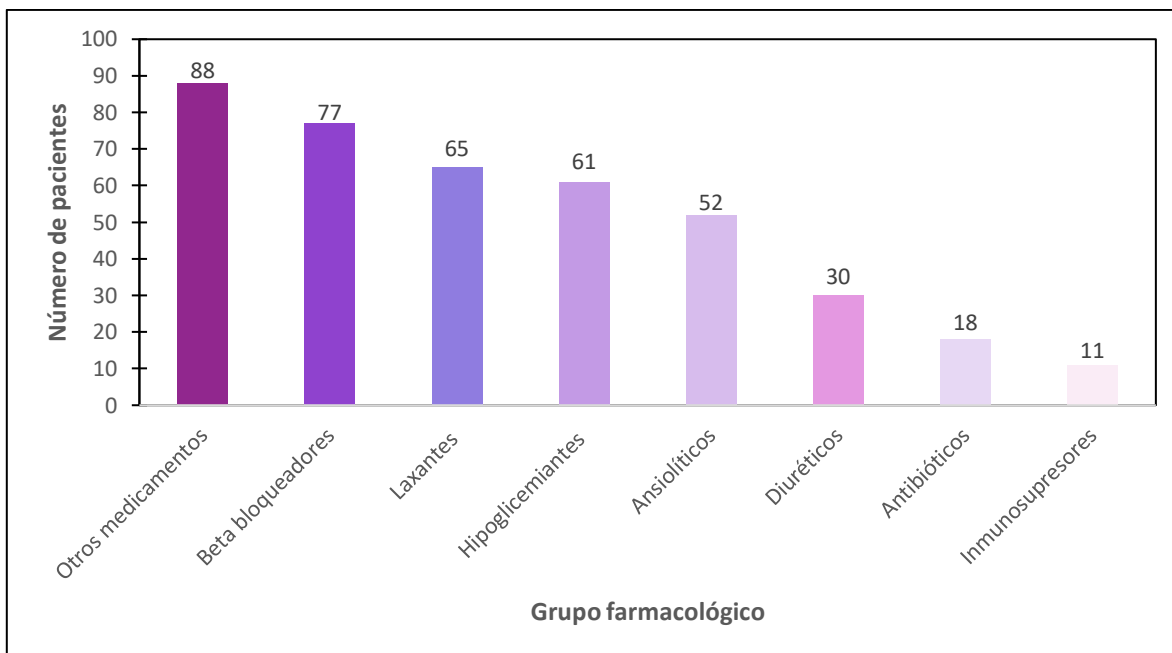
En la figura 1, se puede observar que la comorbilidad con mayor frecuencia en la muestra es la hipertensión arterial, la cual fue presentada por 46 (44,2%) participantes. A continuación, la diabetes mellitus con 37 (35,6%) y la obesidad con 35 (33,7%) pacientes.



**Figura 1. Frecuencias de comorbilidades presentes en la población.**

Otras comorbilidades: Considera a patologías como la insuficiencia renal crónica, resistencia a la insulina, dislipidemia, entre otras. Las cuales debido a que tienen frecuencias menores a 10, se decidieron agrupar en una sola categoría.

En la figura 2, se puede observar que el grupo farmacológico más utilizado en la muestra son beta bloqueadores con una frecuencia de 77 (74,0%) personas, a continuación, los diuréticos, laxantes y antibióticos con una frecuencia 65 (63,1%), 61 (58,7%) y 52 (50,0%) pacientes respectivamente.



**Figura 2. Frecuencias de medicamentos usados por la población por grupo farmacológico**

Otros medicamentos: Incluye medicamentos como hipolipemiantes, antidepresivos, analgésicos, entre otros. Los cuales fueron agrupados debido a que sus frecuencias individuales eran inferiores a 10 pacientes.

Respecto a las complicaciones clínicas de la población, en la tabla 3 se aprecia que el 31,7% (33) de los pacientes presentaban ascitis al momento de ser entrevistados. También que el 12,5% (13) de los participantes presentaban algún grado de encefalopatía en la sesión.

Respecto a los antecedentes, se puede destacar que el 29,8% (31) de los participantes tenían historial de hemorragia digestiva alta (HDA) y que el 51,9% (54) de los pacientes habían presentado alguna hospitalización con anterioridad a la entrevista por algún motivo relacionado a la cirrosis. Sobre las causas de la última hospitalización se puede obtener información en el anexo 5.

**Tabla 3. Complicaciones clínicas presentes en la población**

Característica	n=104 (%)
Ascitis	33 (31,7)
Encefalopatía hepática (EH)	13 (12,5)
Hipertensión portal	89 (85,6)
Varices esofágicas	42 (40,4)
Antecedentes de HDA	31 (29,8)
Antecedentes Hospitalizaciones	54 (51,9)

EH: Encefalopatía Hepática presente en el momento de la entrevista; Antecedentes de HDA: Pacientes que hayan presentado hemorragia digestiva alta con anterioridad a la entrevista; Ascitis: Presente en el momento de la entrevista.

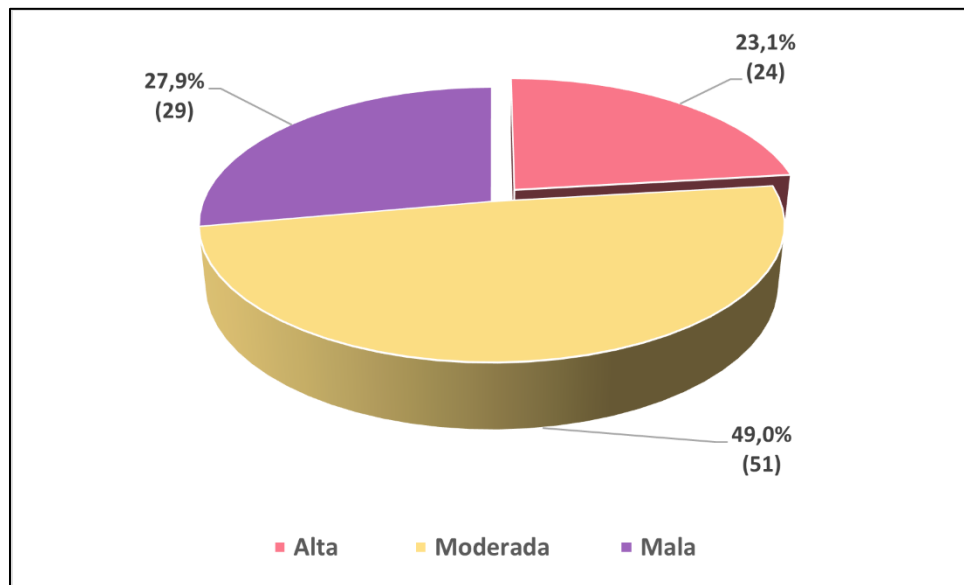
En la tabla 4, se observa que menos de la mitad de los pacientes, es decir 50 (48,1%), tenía un score MELD-Na inferior a 17, lo que quiere decir que esos pacientes presentaban un riesgo menor al 2% de morir a los 90 días. Finalmente, el 38,2% (39) de los participantes presenta un score Child-pugh A, lo que indica que estos tienen un 85% de supervivencia a los 2 años y una enfermedad compensada.

**Tabla 4. Resultados de los scores aplicados en la población en estudio**

Variable		n=104 (%)
MELD-Na	Desconocido	29 (27,9)
	<17	50 (48,1)
	[17-20]	14 (13,5)
	[21-22]	7 (6,7)
	[23-26]	3 (2,9)
	[27-31]	1 (1,0)
	Mediana (RIC)	12 (18-9)
Child-Pugh	Desconocido	26 (25,5)
	A	39 (38,2)
	B	28 (27,5)
	C	9 (8,8)

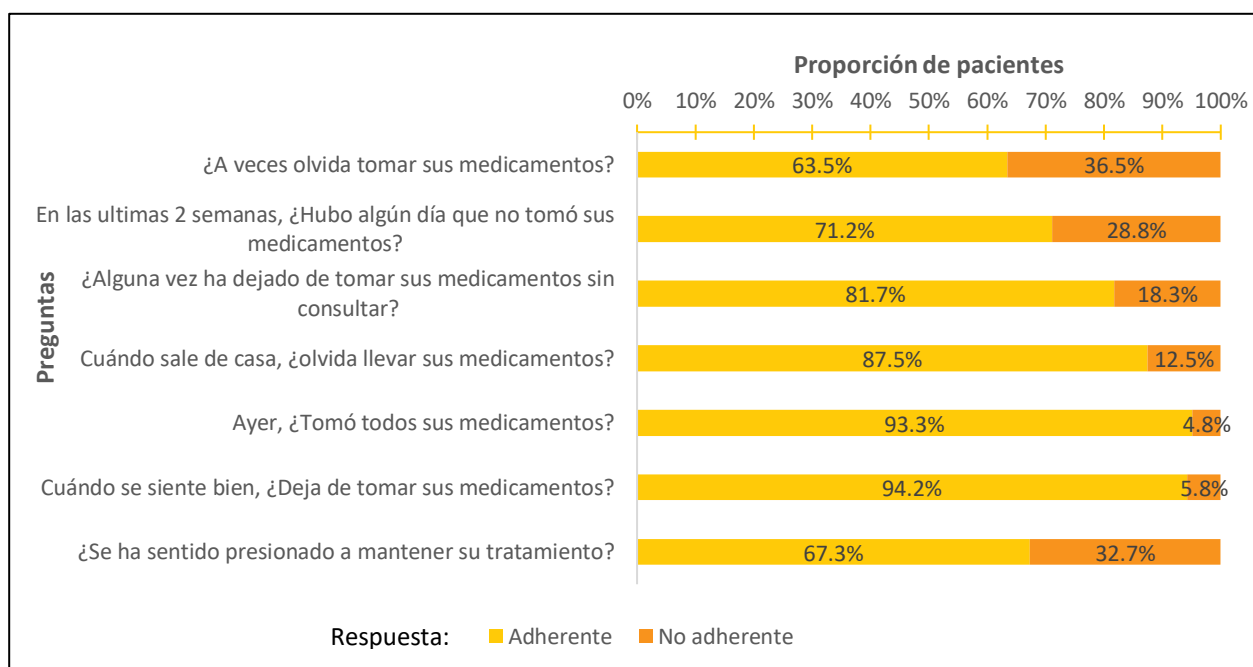
## 7.2. Evaluación de la adherencia terapéutica

En la figura 3, se puede observar que 80 (76,9%) de los pacientes, presentaban un nivel de adherencia mala o moderada, es decir, tuvieron al menos 1 pregunta considerada como “no adherente” al responder la encuesta MMAS-8.



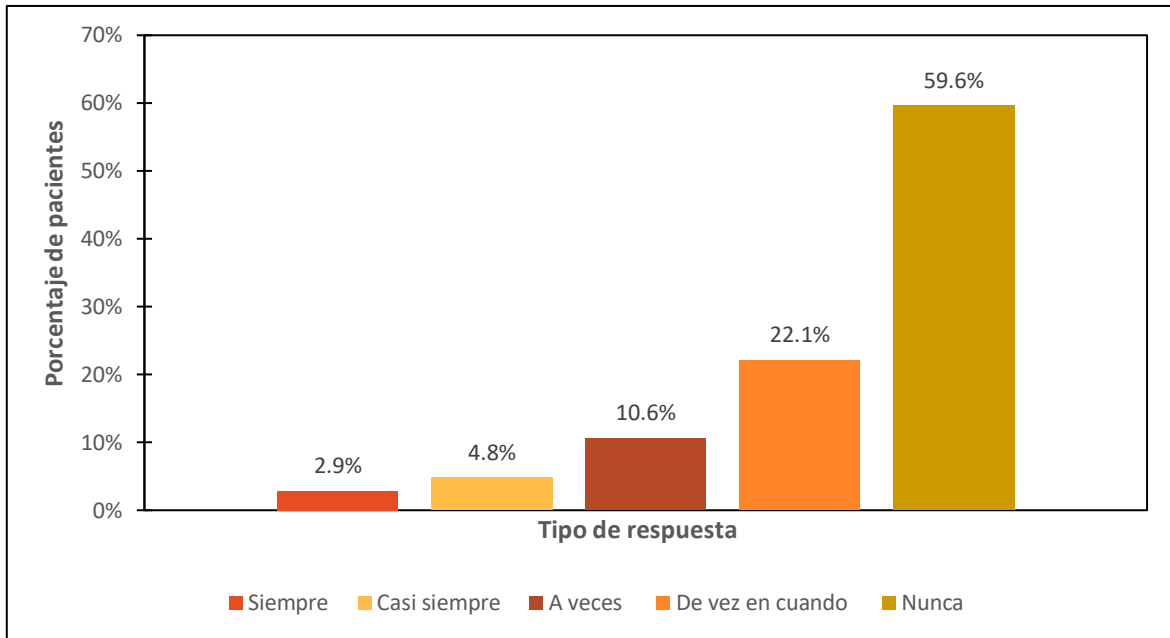
**Figura 3. Adherencia terapéutica de la población en estudio**

La figura 4 detalla las respuestas de los pacientes al aplicarles la escala MMAS-8 (Anexo 4), se puede destacar que aproximadamente el 36,5% (38) de los participantes declararon olvidar tomar sus medicamentos ocasionalmente (pregunta 1), también se puede observar que el 32,7% (34) de la muestra menciono sentirse presionado a seguir con su plan de tratamiento (pregunta 7).



**Figura 4. Frecuencias de las respuestas de las preguntas 1 a la 7 de la escala MMAS-8**

En la figura 5 se observan las respuestas de la pregunta 8, en la cual de acuerdo con el tipo respuesta se le asignaba un puntaje diferente. En este se puede destacar que la mayoría de los participantes, 59,6% (62), informan no tener nunca dificultades para acordarse de tomar todos sus medicamentos y que la cantidad de pacientes que dicen tener siempre dificultades corresponde al 2,8% (3).



**Figura 5. Respuestas de la pregunta 8 de la escala MMAS-8**

### 7.3. Análisis de la relación entre adherencia y complicaciones clínicas

En la tabla 5, se puede observar la relación entre la presencia de ascitis respecto a la adherencia, donde en los pacientes que presentan ascitis, la proporción de alta adherencia es menor, alcanzando un 20,8% (5), respecto a los que no presentan ascitis, donde la proporción de alta adherencia corresponde a 79,2% (19) de los pacientes. Al analizar estas variables mediante la prueba de chi cuadrado ( $X^2$ ), la asociación resulta no ser significativa ( $p=0,424$ ).

**Tabla 5. Asociación entre ascitis y adherencia terapéutica**

Ascitis	Adherencia			Total
	Alta	Moderada	Mala	
No	19 (79,2%)	33 (64,7%)	19 (65,5%)	71 (68,3%)
Si	5 (20,8%)	18 (35,3%)	10 (34,5%)	33 (31,7%)
Total	24 (100,0%)	51 (100,0%)	29 (100,0%)	104 (100,0%)

p-value obtenido por chi2: 0,424

En la tabla 6, se puede observar la relación entre la presencia de encefalopatía hepática respecto la adherencia, donde en los pacientes que presentan encefalopatía, la proporción de alta adherencia es menor, alcanzando un 8,3% (2), respecto a los que no presentan encefalopatía, donde la proporción de alta adherencia corresponde al 91,7% (22) de los pacientes. Al analizar estas variables mediante la prueba exacta de Fisher, la asociación resulta no ser significativa ( $p=0,740$ ).

**Tabla 6. Asociación entre encefalopatía y adherencia terapéutica**

Encefalopatía Hepática	Adherencia			
	Alta	Moderada	Mala	Total
No	22 (91,7%)	43 (84,3%)	26 (89,7%)	91 (87,5%)
Si	2 (8,3%)	8 (15,7%)	3 (10,3%)	13 (12,5%)
Total	24 (100,0%)	51 (49,0%)	29 (100,0%)	104 (100,0%)

p-value obtenido por Fisher: 0,740

En la tabla 7, se puede observar la relación entre los antecedentes de HDA respecto a la adherencia, donde en los pacientes que presentaron historial de sangrado de varices esofágicas, la proporción de alta adherencia es menor, alcanzando un 29,2% (7), respecto a los que no presentan historial de sangrado, donde la proporción de alta adherencia corresponde a 70,8% (17) de los pacientes. Al analizar estas variables mediante la prueba de chi cuadrado ( $\chi^2$ ), la asociación resulta no ser significativa ( $p=0,936$ ).



**Tabla 7. Asociación entre antecedente HDA y adherencia terapéutica**

Antecedente de HDA	Adherencia			
	Alta	Moderada	Mala	Total
No	17 (70,8%)	35 (68,6%)	21 (72,4%)	73 (70,2%)
Si	7 (29,2%)	16 (31,4%)	8 (27,6%)	31 (29,8%)
Total	24 (100,0%)	51 (100,0%)	29 (100,0%)	104 (100,0%)

p-value obtenido por chi2: 0,936

En la tabla 8, se puede observar la relación entre los antecedentes de hospitalizaciones respecto la adherencia, donde en los pacientes que presentan historial de hospitalizaciones por alguna causa relacionada con la cirrosis, la proporción de alta adherencia es mayor, alcanzando un 54,2% (13), respecto a los que no presentan antecedentes de hospitalizaciones, donde la proporción de alta adherencia corresponde a 45,8% (11). Al analizar estas variables mediante la prueba de chi cuadrado ( $X^2$ ), la asociación resulta no ser significativa ( $p=0,842$ ).

**Tabla 8. Asociación entre antecedentes hospitalizaciones y adherencia terapéutica**

Antecedente de hospitalizaciones	Adherencia			
	Alta	Moderada	Mala	Total
No	11 (45,8%)	26 (51,0%)	13 (44,8%)	50 (48,1%)
Si	13 (54,2%)	25 (49,0%)	16 (55,2%)	54 (51,9%)
Total	24 (100,0%)	51 (100,0%)	29 (100,0%)	104 (100,0%)

p-value obtenido por chi2: 0,842

#### **7.4. Determinación de predictores asociados a la presencia de complicaciones clínicas.**

Para la determinación de factores asociados a los eventos, se realizó el análisis bivariado mediante regresión logística, donde todas aquellas variables asociadas de manera significativa con la ascitis se consideraron para el modelo multivariado, que adicionalmente fue ajustado por edad y sexo. En la tabla 9 se resumen los resultados de los análisis bi y multivariado

Derivado del modelo multivariado podemos destacar algunas asociaciones significativas, en particular el antecedente de hospitalizaciones como un factor de riesgo (OR: 3,33 I.C del 95%: [1,03;11,07]) y el sexo masculino como un factor de riesgo (OR: 4,00 I.C del 95%: [1,24;12,91]). Por otro lado, se distinguen asociaciones que no son significativas, entre las cuales está la edad como un factor de riesgo (OR: 1,01 I.C del 95%: [0,96;1,07]), el puntaje

MELD-Na como un factor de riesgo (OR: 3,01 I.C del 95%: [0,97;9,32]) y la adherencia terapéutica como un factor protector (OR: 0,44 I.C del 95%: [0,11;1,74]).

**Tabla 9. Regresión logística de Ascitis**

Variables/Modelo		Bivariado			Multivariado		
		ORc	I.C 95%	p-value	ORa	I.C 95%	p-value
Edad		0,99	[0,95;1,03]	0,61	1,01	[0,96;1,07]	0,61
Sexo	Mujer	1	Referencia				
	Hombre	1,58	[0,68;3,66]	0,28	4,00	[1,24;12,91]	0,02
Nivel de educación	Básica	1	Referencia				
	Media	0,98	[0,31;3,09]	0,98			
	Superior	1,30	[0,40;4,23]	0,66			
Número de medicamentos		1,10	[0,94;1,30]	0,24			
Número de comorbilidades		0,93	[0,68;1,28]	0,66			
Antecedente de HDA	No	1	Referencia				
	Si	1,56	[0,65;3,78]	0,32			
Antecedente de hospitalizaciones	No	1	Referencia				
	Si	3,64	[1,48;8,96]	0,01	3,33	[1,03;11,07]	0,04
MELD-Na	<17	1	Referencia				
	>=17	4,03	[1,45;11,20]	0,01	3,01	[0,97;9,32]	0,06
Child-Pugh	A	1	Referencia				
	B	11,99	[2,98;48,25]	0,01			
	C	23,99	[3,89;147,9]	0,01			
Adherencia	Mala	1	Referencia				
	Alta	0,49	[0,16;1,45]	0,19	0,44	[0,11;1,74]	0,24

Para la determinación de factores asociados a los eventos, se realizó el análisis bivariado mediante regresión logística, donde todas aquellas variables que estuvieran cerca de presentar una asociación de manera significativa ( $p\text{-value} < 0,2$ ) con la encefalopatía se consideraron para el modelo multivariado, que adicionalmente fue estandarizado por edad y sexo. En la tabla 10 se resumen los resultados de los análisis bi y multivariado.

Derivado del modelo multivariado podemos destacar que ninguna variable poseía una asociación significativa, entre las cuales podemos mencionar la edad como factor de riesgo (OR: 1,02 I.C del 95%: [0,97;1,09]), el sexo como factor de riesgo (OR: 1,72 I.C del 95%: [0,49;5,95]), número de medicamentos como factor de riesgo (OR: 1,19 I.C del 95%: [0,96;1,49]) y la adherencia terapéutica como factor protector (OR: 0,55 I.C del 95%: [0,11;2,75]).

**Tabla 10. Regresión logística de encefalopatía Hepática**

Variable/Modelo		Bivariado			Multivariado		
		ORc	I.C 95%	p-value	ORa	I.C 95%	p-value
Edad		1,02	[0,96;1,08]	0,58	1,02	[0,97;1,09]	0,42
Sexo	Mujer	1	Referencia				
	Hombre	1,50	[0,46;4,93]	0,51	1,72	[0,49;5,95]	0,39
Nivel de educación	Básica	1	Referencia				
	Media	1,70	[0,32;9,01]	0,53			
	Superior	0,89	[0,14;5,82]	0,90			
Número de medicamentos		1,19	[0,96;1,48]	0,11	1,19	[0,96;1,49]	0,11
Número de comorbilidades		1,05	[0,68;1,64]	0,80			
Antecedente de HDA	No	1	Referencia				
	Si	1,05	[0,30;3,71]	0,93			
Antecedente de hospitalizaciones	No	1	Referencia				
	Si	0,77	[0,24;2,46]	0,66			
MELD-Na	<17	1	Referencia				
	>=17	2,25	[0,59;8,65]	0,24			
Child-Pugh	A	1	Referencia				
	B	4,02	[0,72;22,47]	0,11			
	C	9,25	[1,27;67,41]	0,03			
Adherencia	Mala	1	Referencia				
	Alta	0,57	[0,12;2,77]	0,49	0,55	[0,11;2,75]	0,46

## 8. Discusión

El presente estudio corresponde al primero que aporta información sobre cómo se relacionan la adherencia terapéutica con la aparición de consecuencias clínicas como la encefalopatía hepática y ascitis, en pacientes cirróticos atendidos de forma ambulatoria en un centro de alta complejidad en Chile.

En la literatura disponible existen estudios similares que planteaban vislumbrar la asociación entre la adherencia terapéutica y algún marcador de descompensación, sin embargo, fueron realizados en otras patologías crónicas y en poblaciones diferentes a la estudiada en este trabajo.

Un estudio realizado en china intento relacionar el puntaje de la escala MMAS-8 y el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus 2 que se atendían de manera ambulatoria en 2 clínicas de Hong Kong, encontrando que la escala MMAS-8 tiene una correlación débil con el nivel de hemoglobina glicosilada.<sup>35</sup>

Otro estudio realizado en Brasil que intentó asociar la adherencia terapéutica medida con la escala MMAS-8 y el control de la presión arterial, en pacientes hipertensos que se atendían de forma ambulatoria en 6 centros pertenecientes al sistema de salud, encontrando que existía una asociación significativa entre los pacientes clasificados como no adherentes con la escala MMAS-8 y valores elevados de presión arterial sistólica y diastólica.<sup>36</sup>

Respecto a la distribución de etiología, en este estudio las más frecuentes fueron la cirrosis por alcohol con 23,0% (24) y NASH con 22,1% (23) de los pacientes, las cuales sobresalieron respecto a las otras, esto plantea una diferencia con lo declarado en estudios anteriores, donde en el año 2017 a nivel mundial, las causas de cirrosis más frecuentes fueron el VHB (29,6%) y VHC (25,9%), seguidos de la cirrosis por alcohol y NASH.<sup>37</sup> Sin

embargo, otros estudios mencionan que en el año 2016, los casos de cirrosis atribuibles al alcohol en América Latina alcanzaron cifras del 53% aproximadamente, siendo la principal causa de cirrosis en países como Argentina, Brasil, Chile y Perú.<sup>38</sup>

En la actualidad, la etiología alcohólica se relaciona con el creciente aumento del consumo de alcohol en la población, donde alrededor de 75 millones de personas están en riesgo de enfermedad hepática por OH por un consumo excesivo de este.<sup>3</sup> Lo que también se puede extrapolar con la muestra en estudio, la cual declaró que aproximadamente 1/3 (32,7%) de esta presentaba antecedentes de consumo excesivo de alcohol.

Por otro lado, a nivel mundial la etiología NASH fue la causante de 9,42 millones de casos compensados y casi 1 millón descompensados en el año 2017.<sup>5-37</sup> En Latinoamérica tiene una prevalencia del 31% y 23% en Chile, no obstante, estos datos corresponden a estudios realizados hace más de una década, por lo que se estima que su prevalencia sea mucho mayor en la actualidad.<sup>38</sup> Esta etiología se relaciona con el creciente aumento de las enfermedades metabólicas, donde aproximadamente 2 mil millones de adultos en todo el mundo son obesos o tienen sobrepeso y 400 millones tienen diabetes,<sup>3</sup> esto igualmente se puede comparar con la muestra en estudio, donde en la figura 1, se puede observar que las comorbilidades más frecuentes corresponden a la hipertensión arterial con 44,2% (46), diabetes mellitus con 35,6% (37) y obesidad con 33,7% (35) de los participantes.

En este sentido, la existencia de 1 o más comorbilidades en gran parte de la población en estudio, 81,7% (85), se puede relacionar en cierta medida con el número de medicamentos que deben consumir los participantes, donde la mayoría presentan polifarmacia, o sea 70,2% (73). Además, si se analizan los medicamentos por grupo farmacológico, se puede evidenciar que los grupos más frecuentes corresponden a los usados para manejar las complicaciones clínicas presentes en los pacientes cirróticos,<sup>14</sup> es decir beta bloqueadores

con 74,0% (77), diuréticos con 63,1% (65), laxantes con 58,7% (61) y antibióticos con 50,0%(52).

En función a las complicaciones clínicas relacionadas a la enfermedad cirrótica, destaca que se encontró una menor frecuencia de ascitis, encefalopatía hepática, varices esofágicas y antecedentes de sangrado de varices en la población en estudio. Una explicación sugerida para esta menor presencia de complicaciones, podría ser el tiempo de exposición a la enfermedad desde el diagnóstico hasta la inclusión en este estudio. Ya que la cirrosis resulta de un daño a largo plazo del tejido hepático, aquellos pacientes en que transcurrió menor tiempo entre el diagnóstico y su inclusión en esta investigación expresarían con menor frecuencia complicaciones derivadas de la cirrosis.<sup>39</sup> Sin embargo, para poder afirmar con seguridad esto se debe contar con información sobre la temporalidad o fecha del diagnóstico, datos con los que no cuenta este estudio.

Respecto a la adherencia, solo el 23,1% (24) de la población en estudio presenta un adherencia alta o ideal. Analizando en profundidad la escala MMAS-8, cabe destacar que las preguntas 1,2,3 y 7 tuvieron la mayor cantidad de respuestas correspondientes con una conducta caracterizada como “no adherente”. A partir de esto se puede determinar que entre los motivos más frecuentes de no adherencia en este tipo de pacientes se destaca el olvido de la toma de sus medicamentos (expresado en las preguntas 1 y 2), el estado de “sentirse presionado” a seguir la terapia (expresado en la pregunta 7) y la presencia de algún efecto adverso y no consultar con su médico tratante ante este hecho (expresado en la pregunta 3).

Una posible explicación es que el manejo de las complicaciones desarrolladas por los pacientes cirróticos, sumadas a los tratamientos de las comorbilidades, termina aumentando la cantidad de medicamentos, lo que finalmente repercute en la adherencia, y por consiguiente en una dificultad para alcanzar los objetivos terapéuticos. Adicionalmente,

hay medicamentos que como parte de su efecto conducen a situaciones indeseables que afectan la calidad de vida de los pacientes, como laxantes y diuréticos en altas dosis.<sup>40</sup>

Respecto a la asociación de los eventos clínicos con la adherencia, se puede mencionar que los cuatro modelos expuestos no presentaron una asociación significativa. Tomando como ejemplo la ascitis, sobre el total de pacientes que presentaban esta complicación, la mayor proporción correspondía aquellos con moderada o mala adherencia, lo mismo ocurre con los pacientes que presentaban encefalopatía, antecedentes de HDA y hospitalizaciones previas. Sin embargo, esta relación resultó ser no significativa. Una posible explicación podría ser una baja sensibilidad de la escala MMAS-8 para detectar pacientes cirróticos no adherentes, ya que no se han encontrado estudios que validen su uso en pacientes cirróticos.

Por otro lado, la baja frecuencia de complicaciones clínicas en parte de la población que fue diagnosticada temporalmente más cercana al inicio del estudio,<sup>39</sup> podría explicar la no significancia del análisis expuesto. Además, cabe destacar que la mayoría de los estudios sobre validación o asociación de la escala MMAS-8 y marcadores de descompensación son investigaciones multicéntricas y con un número de pacientes mayores a los de este trabajo.<sup>30-35-36</sup>

Del análisis de factores asociados a las complicaciones clínicas mediante regresión logística se desprende que, para la ascitis la adherencia alta resulta ser un factor protector frente al desarrollo de esta complicación, siendo no significativa esta asociación.

La relación entre alta adherencia y menor presencia de ascitis se explica debido a que el paciente logra acceder al beneficio de los medicamentos siempre que este sea adherente a su terapia.<sup>26-28</sup> Mas la no significancia de este análisis indica que se requieren realizar otros estudios para vislumbrar con mayor exactitud esta relación.



Por otro lado, el sexo masculino demostró ser un factor de riesgo en el desarrollo de ascitis. Una posible explicación es que los hombres podrían ser menos adherentes a la espironolactona, debido a que uno de sus efectos adversos más frecuentes es la ginecomastia, lo que podría provocar que fueran más reticentes a tomar este medicamento, desencadenando finalmente una mayor frecuencia de ascitis.<sup>3</sup>

En la literatura está descrito que los pacientes de sexo masculino tienen mayor incidencia de cirrosis y mayor mortalidad que las mujeres, estandarizado por edad a nivel mundial.<sup>5-41</sup> Por otro lado, se encontró un estudio realizado en Francia por A.J Tuyns, que relacionaba al sexo femenino con un mayor riesgo a desarrollar cirrosis con ascitis cuando esta era causada por el consumo de alcohol y otras etiologías (como hepatitis), atribuyendo esto a una mayor susceptibilidad del hígado femenino.<sup>42</sup>

La diferencia entre los resultados de ambas investigaciones puede estar dada por el tipo de estudio, ya que la investigación mencionada tenía un diseño de estudio de casos y controles, en cambio la presente investigación corresponde a un estudio transversal. Además, cabe mencionar que el estudio de A.J Tuyns fue realizado en una población diferente y con un mayor número de pacientes (>1000). Por lo tanto, se debe explorar en mayor profundidad esta discordancia en estudios posteriores.

El antecedente de hospitalizaciones demostró ser un factor de riesgo para presentar ascitis. Una posible explicación puede ser que la hospitalización previa que presentaron estos pacientes fue debido a una descompensación por ascitis, la cual no se logra compensar completamente al momento de ser dado de alta. Por lo que una proporción de estos pacientes podrían continuar teniendo esta complicación al momento de las entrevistas (para más detalles sobre motivos de la última hospitalización ver anexo 5).

Finalmente, un score MELD-Na mayor a 17, mostró ser un factor de riesgo, siendo no significativa esta asociación. Lo cual resulta llamativo, ya que está demostrado mediante literatura que este puntaje nos entrega una aproximación del estado de compensación del paciente, por lo que es presumible esperar que los pacientes que tienen puntaje mayor a 17 tengan algún marcador de descompensación como lo es la ascitis.<sup>18</sup> Una posible explicación a esta discordancia podría ser que un porcentaje de pacientes con score mayor a 17 manifiesten su descompensación mediante otra complicación clínica como podría ser la encefalopatía.

En el caso del modelo de encefalopatía hepática, ninguna de las variables incluidas en el análisis multivariado evidenció una asociación significativa. Una posible explicación a esto puede ser que las variables que se recogieron no están asociadas a esta complicación, por lo que habría que buscar otras en estudios posteriores con el objetivo de determinar predictores de la aparición de esta patología. En la literatura se encontraron estudios que intentaron buscar predictores del desarrollo de encefalopatía hepática, sin embargo, fueron realizados con diseños prospectivos y tomando en cuenta otras variables como marcadores clínicos (glutamina, amoniaco, zinc y presencia de aminoácidos aromáticos/ramificados), disfunción hepática y puntaje Child-Pugh.<sup>43</sup>

Otra explicación podría ser que la encefalopatía hepática sea un evento clínico difícil de predecir, es decir que tenga muchos factores asociados a su aparición.

Una de las más grandes limitaciones del estudio corresponde la metodología y diseño de este. Ya que, al ser un estudio de tipo transversal, solo se puede realizar una asociación de la coexistencia de variable exposición (adherencia) y respuesta (complicación clínica), por lo que no se puede establecer una relación de causalidad entre estas. Otra limitación del presente estudio corresponde a que no se consideró el grado de ascitis y encefalopatía hepática para clasificar a los pacientes, por lo que, al momento de aplicar las pruebas de

hipótesis y regresión logística, se pudo haber afectado los resultados. Además, solo se utilizó un solo método para medir la adherencia terapéutica.

Por último, el estudio contaba con la limitación de ser solo 1 centro asistencial y contar con un tiempo acotado para ser realizado. Además, se debe considerar el contexto mundial de pandemia durante el cual fue llevado a cabo el estudio, lo cual dificultó el proceso de reclutamiento de participantes.

Por otra parte, uno de los sesgos presentes en este estudio, el cual no pudo ser abordado, corresponde a un sesgo de selección, ya que los pacientes con cirrosis que presentarían encefalopatía hepática en un grado superior al 2 y que no contarían con acompañante, no podrían ser incluidos dentro de la investigación, por lo que se estaría afectando la validez interna del estudio al no contar con esa parte de la población, lo mismo ocurre con los pacientes cirróticos hospitalizados por una ascitis grave o cualquier otra complicación que requiera internación en el centro hospitalario.

Las fortalezas del presente estudio son que se complementó la información recopilada mediante entrevistas directas a los pacientes con la existente en el sistema de fichas clínicas pertenecientes al centro asistencial donde eran atendidos. Las encuestas aplicadas fueron respondidas personalmente por los pacientes, sin que el investigador pudiera influir en sus respuestas. Además, este estudio contó con la colaboración de un equipo multidisciplinario.

Con los resultados de este estudio, se plantea un indicio de cómo se relaciona la adherencia terapéutica medida con la escala MMAS-8 con eventos de relevancia clínica desarrolladas por pacientes cirróticos atendidos de manera ambulatoria en un centro de alta complejidad de Chile. Futuras investigaciones debiesen estudiar más en profundidad esta relación y determinar con certeza el impacto que tiene la falta de adherencia en este tipo de pacientes.

## 9. Conclusión

Finalmente, de este estudio podemos concluir que más de la mitad de los pacientes incluidos en el estudio son hombres y adultos mayores. Sobre las causas de cirrosis, la más frecuente fue la cirrosis por alcohol, la cual estaba presente en 1 de cada 4 pacientes, seguido por NASH. Además, se evidenció que la mayoría de los pacientes tenían 1 o más comorbilidades y que aproximadamente 3 de cada 4 pacientes presentaron polifarmacia.

Respecto a las características clínicas relacionadas a la cirrosis, destaca que el 31,7% (33) presentaba ascitis, 12,5% (13) presentaba encefalopatía hepática y 85,6% (89) presentaba hipertensión portal, todas en el momento de la entrevista. Además, el 29,8% (42) presentaba antecedente de sangrado de varices (HDA) y 51,9% (54) presentaba hospitalizaciones previas. Sobre la adherencia terapéutica, menos del 25% de los pacientes presentó una adherencia alta medida con la escala MMAS-8.

Pese a que la adherencia terapéutica demostró tener una asociación que no es estadísticamente significativa con las complicaciones clínicas en pacientes cirróticos, se encontraron algunos factores asociados a la aparición de estos eventos de relevancia clínica. Es así, como los factores asociados a mayor riesgo de ascitis fueron el sexo masculino y antecedente de hospitalizaciones. Mientras que respecto a la encefalopatía hepática no se encontraron factores asociados que fueran estadísticamente significativos.

Se necesitan realizar estudios multicéntricos y con otros diseños para investigar más a fondo los hallazgos de este trabajo, y de esa manera lograr dilucidar de manera más exacta la utilidad de la escala MMAS-8 para medir la adherencia terapéutica en este tipo de pacientes.

## 10. Referencias

1. Shahnava N, eds. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: review and assessment, 11th edn. Philadelphia, PA: Elsevier, 2020: 1164–71. Available from: <https://www.elsevier.com/books/sleisenger-and-fordtran's-gastrointestinal-and-liver-disease-review-and-assessment/978-0-323-63659-9>
2. Wiegand J, Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. Dtsch Arztebl Int [Internet]. 2013;110(6):85–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2013.0085>
3. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. Lancet [Internet]. 2021;398(10308):1359–76. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01374-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01374-X)
4. Juanola O, Martínez-López S, Francés R, Gómez-Hurtado I. Non-alcoholic fatty liver disease: Metabolic, genetic, epigenetic and environmental risk factors. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2021;18(10):5227. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph18105227>
5. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2020;5(3):245–66. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30349-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30349-8)
6. Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability [Internet]. Who.int. [cited 2022 Aug 4]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>
7. Ma C, Qian AS, Nguyen NH, Stukalin I, Congly SE, Shaheen AA, et al. Trends in the economic burden of chronic liver diseases and cirrhosis in the United States: 1996-2016: 1996-2016. Am J Gastroenterol [Internet]. 2021;116(10):2060–7. Available from: <https://www.ingentaconnect.com/content/wk/ajg/2021/00000116/00000010/art00021>
8. Nusrat S, Khan MS, Fazili J, Madhoun MF. Cirrhosis and its complications: evidence based treatment. World J Gastroenterol [Internet]. 2014;20(18):5442–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i18.5442>

9. Rabiee A, Ximenes RO, Nikayin S, Hickner A, Juthani P, Rosen RH, et al. Factors associated with health-related quality of life in patients with cirrhosis: a systematic review. *Liver Int* [Internet]. 2021;41(1):6–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/liv.14680>
10. Premkumar M, Anand AC. Overview of complications in cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol* [Internet]. 2022;12(4):1150–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jceh.2022.04.021>
11. Garcia-Pagan JC, Francoz C, Montagnese S, Senzolo M, Mookerjee RP. Management of the major complications of cirrhosis: Beyond guidelines. *J Hepatol* [Internet]. 2021;75 Suppl 1:S135–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.027>
12. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* [Internet]. 2007;133(2):481–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2007.05.024>
13. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* [Internet]. 2014;383(9930):1749–61. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60121-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60121-5)
14. Tapper EB, Ufere NN, Huang DQ, Loomba R. Review article: current and emerging therapies for the management of cirrhosis and its complications. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2022;55(9):1099–115. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/apt.16831>
15. Villanueva C, Albillos A, Genescà J, Garcia-Pagan JC, Calleja JL, Aracil C, et al.  $\beta$  blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* [Internet]. 2019;393(10181):1597–608. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31875-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31875-0)
16. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* [Internet]. 2005;5(2):307–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2004.00703.x>
17. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*

- [Internet]. 2001;33(2):464–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/jhep.2001.22172>
18. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* [Internet]. 2008;359(10):1018–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0801209>
  19. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* [Internet]. 1964 [cited 2022 Sep 2];1:1–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4950264/>
  20. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* [Internet]. 1973;60(8):646–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.1800600817>
  21. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* [Internet]. 2003;124(1):91–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/gast.2003.50016>
  22. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh versus MELD score for the assessment of prognosis in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016;95(8):e2877. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000002877>
  23. Volk ML, Fisher N, Fontana RJ. Patient knowledge about disease self-management in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2013;108(3):302–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.214>
  24. Hjorth M, Svanberg A, Sjöberg D, Rorsman F, Kaminsky E. Liver cirrhosis turns life into an unpredictable roller coaster: A qualitative interview study. *J Clin Nurs* [Internet]. 2020;29(23–24):4532–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jocn.15478>
  25. Touchette DR, Sharp LK. Medication adherence: Scope of the problem, ways to measure, ways to improve, and the role of the pharmacist. *J Am Coll Clin Pharm* [Internet]. 2019;2(1):63–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jac5.1070>

26. Ferrara F, Nava L, Trama U, Nava E, Vitiello A. The slow path to therapeutic adherence. *Hosp Pharm* [Internet]. 2022;001857872210745. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/00185787221074570>
27. Ortega Cerda JJ, Sánchez Herrera D, Rodríguez Miranda ÓA, Ortega Legaspi JM. Adherencia terapéutica: un problema de atención médica. *Acta méd Grupo Ángeles* [Internet]. 2018 [cited 2022 Aug 4];16(3):226–32. Available from: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-72032018000300226](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-72032018000300226)
28. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2011 [cited 2022 Aug 24];86(4):304–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.4065/mcp.2010.0575>
29. Pagès-Puigdemont N, Valverde-Merino MI. Métodos para medir la adherencia terapéutica. *Ars Pharm* [Internet]. 2018;59(3). Available from: <https://scielo.isciii.es/pdf/ars/v59n3/2340-9894-ars-59-03-163.pdf>
30. Valencia-Monsalvez F, Mendoza-Parra S, Luengo-Machuca L. Evaluación de la escala Morisky de adherencia a la medicación (MMAS-8) en adultos mayores de un centro de atención primaria en Chile. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2017 [cited 2022 Aug 4];34(2):245. Available from: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342017000200012](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342017000200012)
31. Polis S, Zang L, Mainali B, Pons R, Pavendranathan G, Zekry A, et al. Factors associated with medication adherence in patients living with cirrhosis. *J Clin Nurs* [Internet]. 2016;25(1–2):204–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jocn.13083>
32. Características de la población [Internet]. Instituto nacional de estadística. [cited 2022 Aug 25]. Available from: <https://www.ine.cl/ine-ciudadano/definiciones-estadisticas/poblacion/caracteristicas-de-la-poblacion>
33. Dagli RJ, Sharma A. Polypharmacy: a global risk factor for elderly people. *J Int Oral Health*. [internet] 2014;6(6):i–ii. [cited 2022 Aug 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4295469/>
34. Manterola C, Otzen T. Los Sesgos en Investigación Clínica. *Int J Morphol* [Internet]. 2015 [cited 2022 Nov 8];33(3):1156–64. Available from:



[https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S071795022015000300056&script=sci\\_arttext&tlng=pt](https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S071795022015000300056&script=sci_arttext&tlng=pt)

35. Wong MCS, Wu CHM, Wang HHX, Li HW, Hui EMT, Lam AT, et al. association between the 8-item Morisky medication adherence scale (MMAS-8) score and glycaemic control among Chinese diabetes patients. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 2015;55(3):279–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jcph.408>
36. Oliveira-Filho AD, Barreto-Filho JA, Neves SJF, Lyra Junior DP de. Association between the 8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) and blood pressure control. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2012 [cited 2022 Sep 2];99(1):649–58. Available from: <https://www.scielo.br/j/abc/a/mCgYQVGSn7sHdwKmcQfFskP/?lang=en>
37. Ye F, Zhai M, Long J, Gong Y, Ren C, Zhang D, et al. The burden of liver cirrhosis in mortality: Results from the global burden of disease study. *Front Public Health* [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 8];10:909455. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2022.909455>
38. Díaz LA, Ayares G, Arnold J, Idalsoaga F, Corsi O, Arrese M, et al. Liver diseases in Latin America: Current status, unmet needs, and opportunities for improvement. *Curr Treat Options Gastroenterol* [Internet]. 2022;20(3):261–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11938-022-00382-1>
39. Abu-Freha N, Estis-Deaton A, Aasla M, Etzion O, Philip A, Yardeni D, et al. Liver cirrhosis in elderly patients: clinical characteristics, complications, and survival-analyses from a large retrospective study. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2022; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40520-022-02152-6>
40. Kuo SZ, Haftek M, Lai JC. Factors associated with medication non-adherence in patients with end-stage liver disease. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2017 [cited 2022 Nov 8];62(2):543–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-016-4391-z>
41. Dam Fialla A, Schaffalitzky de Muckadell OB, Touborg Lassen A. Incidence, etiology and mortality of cirrhosis: a population-based cohort study. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2012;47(6):702–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/00365521.2012.661759>

42. Tuyns AJ, Pequignot G. Greater risk of ascitic cirrhosis in females in relation to alcohol consumption. *Int J Epidemiol* [Internet]. 1984 [cited 2022 Nov 8];13(1):53–7. Available from: <https://academic.oup.com/ije/article-abstract/13/1/53/636359>
  
43. Romero-Gómez M. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2001;96(9):2718–23. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002927001026922>

## 11. Anexos

### Anexo N°1: Documento de Consentimiento informado



#### DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

### La educación directa al paciente cirrótico, ¿tiene un impacto en su nivel de conocimiento, su adherencia al tratamiento y frecuencia de hospitalización?

#### Investigadores:

**EU Daniela Simian.** Enfermera investigación, Sección de Gastroenterología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Correo electrónico: [dsimian@hcuch.cl](mailto:dsimian@hcuch.cl)

**EU Rosario Pino.** Enfermera clínica, Sección de Gastroenterología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Correo electrónico: [rpinou@hcuch.cl](mailto:rpinou@hcuch.cl)

**Dr. Juan Pablo Roblero.** Gastroenterólogo, Sección de Gastroenterología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Correo electrónico: [jproblero@hcuch.cl](mailto:jproblero@hcuch.cl)

**Invitación a participar:** Le estamos invitando a participar en el proyecto de investigación "La educación directa al paciente cirrótico, ¿tiene un impacto en su nivel de conocimiento, su adherencia al tratamiento y frecuencia de hospitalización?", que se está realizando en el la Sección de Gastroenterología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Antes de tomar la decisión de participar lea atentamente este documento.

**Introducción:** El tratamiento para la cirrosis depende de su causa y de la etapa del daño hepático. Los objetivos del tratamiento incluyen idealmente tratar la etiología y lograr cierto grado de reversión de la inflamación y fibrosis. Si esto no es posible, intentar retardar la progresión de la fibrosis y prevenir o tratar los síntomas y sus complicaciones. Sin embargo, existen muchas barreras que dificultan el adecuado autocuidado del paciente con cirrosis. Habitualmente requieren de un gran número de medicamentos, muchos de los cuales requieren monitorización y titulación estricta

En patologías crónicas, como la cirrosis, la información es esencial para la aceptación de la enfermedad, la adherencia al tratamiento y la prevención de complicaciones.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio es determinar el nivel de conocimiento de los pacientes con cirrosis evaluando el impacto de la educación en la adherencia al tratamiento y la frecuencia de hospitalizaciones.

**Procedimientos:** Si Ud. acepta participar en este estudio, le solicitaremos lo siguiente:

- Responder una encuesta con información demográfica y clínica relativa a su cirrosis.
- Responder un cuestionario en relación al nivel de conocimiento que tiene respecto a su enfermedad, que consta de 7 preguntas de selección simple.



- Responder un cuestionario en relación a su adherencia al tratamiento para la cirrosis, que consta de 8 preguntas (respuesta si/no)
- Recibir una educación por parte del profesional de la salud con apoyo de un folleto educativo que podrá llevarse a su hogar. Podrá consultar con la enfermera clínica si tuviera dudas.
- En el próximo control con hepatólogo en el policlínico (4 – 6 meses), le solicitaremos completar nuevamente la encuesta en relación al nivel de conocimiento y a la adherencia al tratamiento.
- Permitir que accedamos a su ficha clínica a los 12 meses para revisar si ha requerido hospitalización en el último año. Si no hubiera información en la ficha clínica, solicitamos su autorización para contactarlo telefónicamente.

Completar las encuestas le tomará alrededor de 15 minutos y lo podrá realizar en la sala de espera del policlínico de la Sección de Gastroenterología.

**Riesgos:** Su participación en este proyecto de investigación no conllevará riesgos para Ud.

**Costos:** Su participación no le representará gastos adicionales.

**Beneficios:** Además del beneficio que este estudio significará para el progreso del conocimiento y el mejor tratamiento de futuros pacientes, su participación en este estudio podría beneficiarlo ya que recibirá una educación formal acerca de la cirrosis, evaluaremos su nivel de conocimiento y adherencia al tratamiento y podríamos personalizar su educación.

**Alternativas:** Si Ud. decide no participar en esta investigación recibirá la atención habitual.

**Compensación:** Ud. no recibirá ninguna compensación económica por su participación en el estudio.

**Confidencialidad:** Toda la información derivada de su participación en este estudio será conservada en forma de estricta confidencialidad, lo que incluye el acceso de los investigadores o agencias supervisoras de la investigación. Cualquier publicación o comunicación científica de los resultados de la investigación será completamente anónima.

**Voluntariedad y Revocación:** Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria y se puede retirar en cualquier momento comunicándolo al investigador (mediante un formulario de revocación del consentimiento opcional) y a su médico tratante, sin que ello signifique sanciones o pérdida de beneficios en nuestra institución o modificaciones en el tratamiento habitual de su enfermedad. De igual manera su médico tratante o el investigador podrán determinar su retiro del estudio si consideran que esa decisión va en su beneficio.

**Complicaciones:** Este estudio no conlleva complicaciones, por tratarse de un estudio observacional, en el cual sólo se le solicitará completar encuestas.

**Derechos del participante:** Usted recibirá una copia de este documento firmado. Si usted requiere cualquier otra información sobre su participación en este estudio puede comunicarse con los investigadores (contacto en el encabezado de este documento).

**Otros Derechos del participante:** En caso de duda sobre sus derechos comunicarse con el Comité Ético Científico o de Investigación del Hospital Clínico Universidad de Chile, Teléfono: 229789008, Email: comiteetica@hcuch.cl, ubicado en Dr. Carlos Lorca Tobar N° 999, 4 Piso Sector D, Comuna de Independencia, Santiago.

**Conclusión:**

Después de haber leído y comprendido la información de este documento, de haber podido aclarar todas mis dudas, entiendo que me puedo retirar cuando lo desee. Otorgo mi consentimiento libre, informado y voluntario para participar en el proyecto "La educación directa al paciente cirrótico, ¿tiene un impacto en su nivel de conocimiento, su adherencia al tratamiento y frecuencia de hospitalización?"

\_\_\_\_\_  
Nombre del sujeto                      Rut                      Firma                      Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre del investigador                      Rut                      Firma                      Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre del Director o Delegado                      Rut                      Firma                      Fecha

*Si se trata de un sujeto iletrado, no vidente u otra situación, registrar nombre del sujeto y de su apoderado (Testigo).*

\_\_\_\_\_  
Nombre del Testigo                      Rut                      Firma                      Fecha



## Anexo N°2: Documento de revocación de consentimiento informado

Nombre del Investigador: Daniela Simian Marín  
Institución: Hospital Clínico de la Universidad de Chile  
Teléfono(s): +56 9 92368261  
Servicio o Departamento: Sección de Gastroenterología

### **Revocación del Consentimiento Informado**

Yo \_\_\_\_\_ suscribo REVOCAR voluntariamente el consentimiento firmado anteriormente. Con fecha de hoy..... dando por finalizada mi participación.

Acepto\_\_\_/No Acepto\_\_\_\_\_ que los datos y muestras mías en poder del equipo de investigadores del proyecto sean conservadas y usadas bajo estricta confidencialidad con propósitos de investigación.

\_\_\_\_\_  
Nombre del sujeto  
Run.

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha y Hora

\_\_\_\_\_  
Nombre del Investigador  
Run.

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha y Hora

*Si se trata de un sujeto iletrado, no vidente u otra situación, registrar nombre del sujeto y de su apoderado (Testigo).*

Elimi

\_\_\_\_\_  
Nombre del Testigo  
Run.

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha y Hora



Elimi

### Anexo N°3: Encuesta sociodemográfica y clínica

#### ENCUESTA DEMOGRÁFICA, CLÍNICA y DE TRATAMIENTO AL PACIENTE CON DAÑO HEPÁTICO CRÓNICO

Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_ años      Género:    Femenino    Masculino

Estado civil:    Casado/pareja    Soltero    Separado/Divorciado/Viudo

Con quién vive:    Solo    En pareja    En familia    Con amigos

Nivel de educación:    Básica    Media    Superior    Postgrado

Situación laboral:    Trabajo activo    Desempleado    Labores en la casa/jubilado

¿Qué % de su ingreso mensual gasta en medicamentos?    ≤ 3%    3 – 10%    11 – 20%    ≥ 20%

¿Ha estado hospitalizado por su cirrosis?    No    Sí   Fecha última hospitalización: \_\_\_\_\_

Comorbilidades:    Diabetes (tratamiento: \_\_\_\_\_)  
 ERC (tratamiento: \_\_\_\_\_)  
 Enfermedad cardiovascular (tratamiento: \_\_\_\_\_)  
 Hipertensión (tratamiento: \_\_\_\_\_)  
 Obesidad  
 Otra: \_\_\_\_\_

Tratamiento:

Diuréticos:    Ninguno    Furosemida    Espironolactona    Otro

Antibiótico:    Ninguno    Rifaximina    Fluoroquinolonas    Otro

B-bloqueadores:    Ninguno    Propanolol    Nadolol    Carvedilol    Otro

Estatinas:    No    Sí

Benzodiazepinas:    No    Sí

Otro tratamiento: \_\_\_\_\_

Se toma sus medicamentos:    Solo    Alguien le recuerda    Alguien se los administra

**Anexo N°4:** Escala de adherencia a la medicación de Morisky de 8 ítems (MMAS-8)

**ENCUESTA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO MORISKY-8**

1. ¿A veces se olvida de tomar su medicamento?  Sí  
 No
  
2. La gente a veces omite tomar sus medicamentos por razones diferentes al olvido. Pensando en las últimas 2 semanas, ¿hubo algún día que no tomó su medicamento?  Sí  
 No
  
3. ¿Alguna vez ha recortado o dejado de tomar el medicamento sin consultar antes con su médico, ya que se sintió peor cuando lo tomaba?  Sí  
 No
  
4. Cuando viaja o sale de casa, ¿a veces se olvida de llevar sus medicamentos?  Sí  
 No
  
5. Ayer, ¿tomó todos los medicamentos?  Sí  
 No
  
6. Cuando siente que sus síntomas están bajo control, ¿a veces deja de tomar sus medicamentos?  Sí  
 No
  
7. Tomar medicamentos todos los días es un verdadero inconveniente para algunas personas. ¿Alguna vez se siente presionado a mantener su plan de tratamiento?  Sí  
 No
  
8. ¿Con qué frecuencia tiene la dificultad para acordarse de tomar todos sus medicamentos?  Nunca/raramente  
 De vez en cuando  
 A veces  
 Usualmente / casi siempre  
 Todo el tiempo / siempre



**Anexo N°5:** Frecuencias de los motivos de la última hospitalización debido a complicaciones de la cirrosis en la población

Variable		n=104 (%)
Causa de ultima hospitalización	Sin hospitalizaciones	50 (48,1)
	HDA	18 (17,3)
	Ascitis	12 (11,5)
	EH	9 (8,7)
	Desconocido*	9 (8,7)
	EH/Ascitis	4 (3,8)
	HDA/Ascitis	2 (1,9)

Desconocido: Pacientes que no se pudo determinar cual fue su última causa de hospitalización.