

Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana

Facultad Victoria de Girón

Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas

*Factores pronósticos de supervivencia
en pacientes con cirrosis hepática
evaluados para trasplante hepático*



**Tesis para optar por el Grado Científico
de Doctor en Ciencias Médicas**

**Autora: Dra. Marcia Samada Suárez
Especialista de Segundo Grado en Gastroenterología**

Ciudad de La Habana

2008

**Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana
Facultad Victoria de Girón
Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas**

**Factores pronósticos de supervivencia
en pacientes con cirrosis hepática
evaluados para trasplante hepático**

**Tesis para optar por el Grado Científico de Doctor
en Ciencias Médicas**

**Autora: Dra. Marcia Samada Suárez
Especialista de 2do Grado en Gastroenterología**

**Tutor: Dr. C. Enrique Arús Soler
Especialista de 2do Grado en Gastroenterología**

**Asesores: Dra. Irma Fernández Maderos
Especialista de 2do Grado en Bioestadística
Dr. C. César Barrios Peinado
Especialista en Aparato Digestivo**

Ciudad de La Habana

2008

A mis padres,

Ayudar al que lo necesita no sólo es parte del deber, sino de la felicidad.

JOSÉ MARTÍ

AGRADECIMIENTOS

A mi esposo y a mi hija por comprenderme y ayudarme en todos mis anhelos.

Al Dr. C. Enrique Arús por su apoyo como tutor.

A la Dra. Irma Fernández y al Dr. César Barrios por su trabajo incondicional como asesores.

Al Licenciado Carlos Sánchez por su apreciable ayuda en la conducción de este trabajo y análisis estadístico.

Al Dr. C. Eduardo Fermín por su dedicación a las investigaciones científicas y su impulso en los momentos necesarios.

A mis compañeros del Grupo de Trasplante Hepático del CIMEQ en especial al Dr. Julio César Hernández por contribuir al desarrollo de esta investigación.

A mis compañeros del Servicio de Gastroenterología en especial a la Dra. Lissette Barroso.

A los pacientes, que sin su colaboración no hubiera sido posible este trabajo.

Sería imposible nombrar a todos los que han contribuido a mi formación y a los que han colaborado con todo su empeño en la culminación de este trabajo, a todos muchas gracias.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AgsHB: antígeno de superficie de la hepatitis B

ALT (TGP): alaninoaminotransferasa

Anti- VHC: anticuerpos contra el VHC

AST (TGO): aspartatoaminotransferasa

CBP: cirrosis biliar primaria

CEP: colangitis esclerosante primaria

EHGNA: enfermedad hepática grasa no alcohólica

EHM: encefalopatía hepática mínima

ET: elastografía transitoria o Fibroscan

GGT: gammaglutamiltranspeptidasa

GPVH: gradiente de presión de la vena porta

INR: *international normalized ratio* del tiempo de protrombina

PBE: peritonitis bacteriana espontánea

Puntuación de Child-Pugh: modelo pronóstico de supervivencia

Puntuación MELD: *Model for End- stage Liver Disease*, puntuación utilizada como modelo pronóstico de supervivencia

SARCAP: sistema automatizado de registro y control de anatomía patológica

SDA: sangramiento digestivo alto

SHP: síndrome hepatopulmonar

SHR: síndrome hepato-renal

TH: trasplante hepático

TP: tiempo de protrombina

VHB: virus de la hepatitis B

VHC: virus de la hepatitis C

SÍNTESIS

La cirrosis hepática se encuentra entre las 10 primeras causas de mortalidad en Cuba con una tendencia ascendente en los últimos 20 años, en los estadios avanzados de la enfermedad el trasplante hepático es la mejor opción terapéutica. En este estudio fueron evaluados 144 pacientes con cirrosis hepática como candidatos a trasplante, entre enero de 2004 a diciembre de 2006, se excluyeron los pacientes trasplantados y los portadores de tumores malignos. Se determinaron los factores pronósticos de supervivencia a los 6 y 12 meses de la primera evaluación, fueron identificadas las causas más frecuentes de cirrosis y se relacionaron las variables clínicas y analíticas estudiadas con los grupos etiológicos creados. El análisis de la supervivencia se realizó mediante las curvas de Kaplan Meier y se utilizó la regresión de Cox para estimar los efectos independientes de las posibles variables predictoras de supervivencia. Se asociaron con una menor supervivencia de los pacientes: el tiempo de protrombina, la bilirrubina, la albúmina, el colesterol, el sodio sérico, el sexo, el antecedente de ascitis, de encefalopatía y de peritonitis bacteriana espontánea, así como el índice MELD y los estadios de Child-Pugh, pero solo la puntuación de Child-Pugh y la peritonitis bacteriana espontánea resultaron factores pronósticos independientes de supervivencia. Las causas más frecuentes de cirrosis fueron la infección por virus C (21,5%) y el abuso de alcohol (19,4%), el grupo de etiología alcohólica presentó el mayor grado de insuficiencia hepática. Las puntuaciones de Child-Pugh y MELD como modelos pronósticos de supervivencia mostraron similar poder discriminatorio. El conocimiento del comportamiento de la cirrosis hepática avanzada en nuestro medio y de los factores pronósticos asociados a la supervivencia, podrían favorecer el desarrollo y los resultados de un método terapéutico de primera línea como es el trasplante hepático.

ÍNDICE

Página

Introducción

Breve recuento y actualización del problema a investigar	1
Situación problemática	5
Hipótesis	6
Objetivos	7
Resultados que se presentan	7
Novedad científica de los resultados	8
Estructura de la tesis	8
Importancia científica, social y económica	9
Nivel de presentación y difusión de los resultados	10
Nivel de introducción en la práctica	10

Capítulo I. Generalidades de la cirrosis hepática

1.1 Etiologías más frecuentes	11
1.2 Historia natural	16
1.3 Complicaciones	18
1.4 Diagnóstico	21
1.5 Selección de pacientes para trasplante hepático y modelos predictores de supervivencia	26

Capítulo II. Material y Método

2.1 Tipo de investigación	31
2.2 Universo	31
2.3 Obtención de muestras y registro de datos	33

2.4 Descripción del estudio	33
2.5 Definiciones de las variables estudiadas.	35
2.6 Consideraciones éticas	40
2.7 Valoración de los resultados	41
2.8 Análisis estadístico	42
Capítulo III. Resultados	
3.1 Causas de la cirrosis hepática y su distribución por grupos etiológicos	43
3.1.1 Relación de los grupos etiológicos con edad y sexo	44
3.1.2 Manifestación de debut y su relación con los grupos etiológicos	46
3.2 Grado de insuficiencia hepática según Child- Pugh y MELD	48
3.2.1 Complicaciones presentadas y su relación con los grupos etiológicos	50
3.2.2 Relación de los grupos etiológicos con las variables analíticas	51
3.2.3 Manifestaciones de la cirrosis e hipertensión portal según la ecografía con doppler y la endoscopia del tracto digestivo superior	54
3.2.4 Relación entre la presencia de várices esofágicas y los grupos etiológicos	55
3.3 Análisis de la supervivencia	56
3.4 Comparación entre el Child-Pugh y el MELD	62
Capítulo IV. Análisis y discusión de los resultados	
4.1 Causas de la cirrosis hepática y su distribución por grupos etiológicos	64
4.1.1 Relación de los grupos etiológicos con la edad y el sexo	66
4.1.2 Relación del debut y los grupos etiológicos	67
4.2 Grado de insuficiencia hepática según Child-Pugh y MELD	70
4.2.1 Relación de las complicaciones con los grupos etiológicos	71

4.2.2 Relación de los grupos etiológicos con las variables analíticas	71
4.2.3 Manifestaciones ecográficas, endoscópicas y relación de la presencia de várices esofágicas con los grupos etiológicos.	72
4.3 Análisis de la supervivencia	74
4.4 Comparación entre el Child-Pugh y el MELD	78
Conclusiones	81
Recomendaciones	82
Referencias Bibliográficas	83
Bibliografía consultada	109
Anexos	
Anexo 1 Nivel de presentación y difusión de los resultados	111
Anexo 2 Consentimiento informado	123
Anexo 3 Modelo de recolección de datos	124
Anexo 4 Clasificación de Child-Pugh e índice MELD	127
Anexo 5 Supervivencia por curvas de Kaplan- Meier para variables con asociación significativa	128

INTRODUCCIÓN

BREVE RECUENTO Y ACTUALIZACIÓN DEL PROBLEMA A INVESTIGAR

CARACTERIZACIÓN GENERAL DE LA CIRROSIS

La cirrosis hepática aparece en la etapa final de distintas enfermedades crónicas que afectan al hígado. Su concepto es fundamentalmente morfológico y se define como una alteración difusa de la arquitectura hepática por la existencia de necrosis, fibrosis y nódulos de regeneración que condicionan una alteración vascular intrahepática y una reducción de la masa funcional, cuyas consecuencias son el desarrollo de hipertensión portal y la aparición de insuficiencia hepática.¹

En la edad adulta la mayoría de las cirrosis hepáticas son causadas por infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), seguida por el consumo excesivo de alcohol y por el virus de la hepatitis B (VHB); menos frecuentes son las hepatopatías de etiología autoinmune con o sin colestasis, la esteatohepatitis no alcohólica y las metabólicas.¹⁻⁴

La historia natural de la cirrosis se caracteriza por una fase asintomática o compensada, seguida de una rápida progresión por el desarrollo de complicaciones, entre las más frecuentes se encuentran la ruptura de várices esofágicas, la ascitis y la encefalopatía que marcan el paso a la fase descompensada.³

MORTALIDAD POR CIRROSIS HEPÁTICA

La mortalidad por cirrosis se cifra entre 5 y 30 fallecidos por 100 000 habitantes por año.⁴ Se calcula que a nivel mundial causa la muerte de casi 150 000 personas cada año.^{5,6}

En los Estados Unidos fue la duodécima causa de muerte en el 2000 y se reporta, que en dependencia de los códigos de enfermedad hepática crónica reportados por

la Clasificación Internacional de Enfermedades para el análisis estadístico, y de datos obtenidos en estudios de autopsias, puede ser superior.⁷⁻⁹

En México, la cirrosis hepática ocupa la tercera causa de muerte en adultos entre los 45 y 60 años de edad y más de 50% son de etiología alcohólica; en países asiáticos como en Corea es la cuarta causa de muerte, asociado con la alta incidencia de infección del VHB y el consumo de alcohol.¹⁰⁻¹²

En Cuba, según el Anuario Estadístico de Salud, desde hace varias décadas, la cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado se encuentran en la décima causa de defunciones, con una tasa de mortalidad que oscila entre 9 y 9,5 por 100 000 habitantes en los últimos años.¹³

El número de defunciones se ha incrementado de manera sostenida de 576 en el año 1970 hasta 1 022 en el 2007; en todos los años se observa mayor mortalidad en el sexo masculino, con una tasa por 100 000 habitantes de 12,9 y una razón de tasa por sexo (M/F) de 2,4 en el año 2007; en relación a los años de vida potencial perdidos por 1 000 habitantes, de 1 a 74 años, hay un aumento de 0,9 en el año 1970 a 1,4 años en el 2007.¹³

En el trabajo realizado por el Dr. Hurtado de Mendoza y col., donde se procesaron según el Sistema Automatizado de Registro y Control de Anatomía Patológica (SARCAP) un total de 97 442 autopsias realizadas entre 1962 y el 2003, la cirrosis hepática ocupó el octavo lugar dentro de las principales causas básicas de muerte.^{14,15}

TRASPLANTE HEPÁTICO COMO OPCIÓN TERAPÉUTICA

El trasplante hepático (TH) es considerado como el avance terapéutico más importante en el manejo de las enfermedades hepáticas. El desarrollo alcanzado en la cirugía, en la inmunosupresión y en los cuidados del paciente; además de una

mayor experiencia, con un número cada vez mayor de enfermos trasplantados, son aspectos que han contribuido a que se alcancen tasas de supervivencia superiores a 80% en muchos centros de trasplante.^{16,17} Al mismo tiempo, con la introducción de este proceder, se ha optimizado el tratamiento de las complicaciones de la cirrosis hepática, para garantizar que estos pacientes lleguen en mejores condiciones al TH y sean mejores los resultados.¹⁸

Cada año aumenta el número de pacientes que precisan ser evaluados como candidatos a TH, por ejemplo, en España, de 1984 a 2006 se habían realizado un total de 13 790 trasplantes en 12 543 receptores y en 72% de los pacientes la indicación fue por cirrosis hepática, aún así, entre 8 y 10% de ellos fallecen en lista de espera sin la oportunidad de recibir un injerto hepático.^{19,20}

En Cuba, a finales de la década de los 80 se efectuaron los primeros trasplantes hepáticos, pero los resultados no fueron del todo satisfactorios y dejaron de realizarse.

En 1998 se comienza un nuevo programa multidisciplinario y se crea el Grupo de Trasplante Hepático del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ), por lo que se establece la consulta de evaluación de candidatos a TH, hasta diciembre de 2006 fueron evaluados 454 pacientes con cirrosis hepática, procedentes de las consultas de medicina y gastroenterología de diferentes hospitales del país.

En este centro, hasta febrero de 2008 se realizaron 127 trasplantes de hígado y dos combinados (hígado y riñón) con una supervivencia al año de 74%. Por el desarrollo de este programa ya se realiza el TH en otros hospitales del país.

En la evaluación de los candidatos a TH los modelos más utilizados son la clasificación o puntuación de Child-Pugh y el índice MELD (*Model for End-stage Liver Disease*). La puntuación de Child-Pugh ha sido ampliamente usada tanto en

investigaciones como en la práctica clínica; sin embargo, por la necesidad de un sistema más exacto en el que la urgencia de asignación fuese un criterio relevante, se introduce el índice MELD como sistema pronóstico de mortalidad y de asignación de órganos para pacientes en lista de espera.^{21,22}

SITUACIÓN ACTUAL

Uno de los problemas mayores a los que se enfrenta la hepatología actual es la infección por el VHC, ya que se considera que este virus ocasionó una epidemia silenciosa entre los años 1960 y 1989 en que fue identificado. Se conoce que tarda, por término medio, de 20 a 25 años en producir una cirrosis hepática, es por ello por lo que está pronosticado un incremento de esta afección y es por lo que de hecho es la primera causa de cirrosis y de TH en la mayoría de los grupos del mundo, incluido el del CIMEQ.²³⁻²⁶

Aún no hay tratamientos que eliminen este virus y eviten la evolución a hepatopatías severas en un porcentaje elevado de los pacientes. Cuando ya está establecida la cirrosis, el tratamiento es menos efectivo y con mayores limitaciones por los efectos adversos; por otro lado, los pacientes trasplantados por VHC tienen menor supervivencia que el resto de los trasplantados de otras etiologías, por la recurrencia de la infección.²⁷⁻³⁰

Otro problema, es la selección de los pacientes para trasplante y la prioridad al momento del proceder quirúrgico, dada la desproporción entre la oferta de órganos y el gran número de pacientes en lista de espera.

Se continúan realizando estudios para mejorar los modelos actuales de evaluación como es el caso de la propuesta de incorporación de la medición del gradiente de presión portal al índice MELD, así como de los niveles séricos del sodio, de la ascitis y de la encefalopatía, aunque el valor de estos últimos en la clasificación de

Child-Pugh ha sido cuestionada por su subjetividad, se ha demostrado que son factores pronósticos independientes de supervivencia.³¹⁻³⁴

SITUACIÓN PROBLÉMICA

La importancia de la cirrosis hepática está dada por representar una de las 10 primeras causas de mortalidad general del país con una tendencia ascendente en los últimos 20 años; sin embargo, se desconocen casi de manera absoluta sus cifras de morbilidad global. Los datos de mortalidad disponibles y los reportes epidemiológicos de las causas de hepatitis, sugieren que los factores etiológicos más importantes son las infecciones crónicas por los VHC y VHB, así como la ingesta excesiva de alcohol. La hepatitis B podrá ser controlada por la campaña nacional de vacunación, no así la hepatitis C, ya que hasta el momento no existe prevención que no sea evitar el contagio a través de sangre infectada, que es su vía fundamental de transmisión en los países subdesarrollados.^{35,36} Como es de suponer, Cuba no está exenta de la epidemia silenciosa ocurrida antes de que se comenzara el estudio nacional en los bancos de sangre para este virus en 1994.^{37,38}

No hay estudios en poblaciones amplias de cirróticos en relación a sus principales causas ni al comportamiento clínico de la enfermedad, estos datos serían muy importantes para su detección precoz en las áreas de salud y para que los pacientes fueran enviados a las consultas especializadas para la prevención y manejo adecuado de las complicaciones.

Al quedar establecido el TH como una opción terapéutica, que a pesar de su alto costo, se realiza en varios centros del país, uno de los problemas actuales es la adecuada selección de los candidatos; ya que no hay suficiente conocimiento de la supervivencia de estos pacientes cuando están descompensados y no son enviados a las consultas especializadas para su evaluación en el momento apropiado.

¿Se aportarían datos importantes a los médicos y grupos de trasplante hepático en Cuba dando a conocer los factores asociados con la supervivencia de pacientes cirróticos evaluados para este proceder?

Los resultados de este trabajo tendrían un impacto positivo en el mayor conocimiento del pronóstico de esta enfermedad en relación con el grado de insuficiencia hepática y las complicaciones asociadas, esto permitirá una mejor selección de los pacientes que necesitan trasplante, lo que daría respuesta a la pregunta formulada.

HIPÓTESIS

La supervivencia de los pacientes cirróticos está determinada por factores demográficos, clínicos y analíticos que dependen del estadio de la enfermedad y que son decisivos para la indicación de trasplante hepático.

CAMPO DE APLICACIÓN DE LA HIPÓTESIS

Esta hipótesis es aplicable en la valoración de los pacientes cirróticos y su confirmación permitirá prevenir y tratar adecuadamente las complicaciones. Todo ello se traducirá en una mejor calidad de vida y una disminución de la mortalidad, así como en la remisión de los pacientes en un momento oportuno a las consultas de evaluación de TH.

En los grupos de trasplante del país favorecerá los criterios de selección de los candidatos y la prioridad de los pacientes en lista de espera.

A nivel del Ministerio de Salud Pública ayudará a definir mejores políticas y estrategias orientadas a la disminución de las enfermedades crónicas, ayudará a enriquecer el programa de Gastroenterología, así como mejorar los conocimientos de esta enfermedad a nivel de la atención primaria y a incentivar la realización de los estudios de morbilidad en la población cubana.

OBJETIVOS

General:

- Identificar los factores asociados con la supervivencia de los pacientes con cirrosis hepática evaluados en el Servicio de Trasplante Hepático del CIMEQ.

Específicos:

- Describir las causas de cirrosis hepática, las características clínicas, analíticas y las manifestaciones ecográficas y endoscópicas de la hipertensión portal.
- Establecer la relación de los grupos etiológicos con las variables demográficas, clínicas, analíticas y las manifestaciones endoscópicas de la hipertensión portal.
- Determinar el grado de insuficiencia hepática de la población estudiada según los estadios de Child-Pugh y puntuación MELD como modelos pronósticos de supervivencia.
- Determinar la asociación de variables demográficas, clínicas y analíticas estudiadas, con la supervivencia a los 6 y 12 meses de la primera evaluación.
- Determinar la capacidad discriminatoria entre el Child-Pugh y el MELD como modelos pronósticos de supervivencia.

RESULTADOS QUE SE PRESENTAN

- Se describen las principales causas de cirrosis en los pacientes evaluados para trasplante hepático, así como su caracterización clínica en relación con los grupos etiológicos definidos en el estudio.
- Se determinan las variables demográficas, clínicas y analíticas asociadas con la supervivencia a los 6 y 12 meses de la primera evaluación realizada por el grupo de trasplante hepático del CIMEQ.
- Se determina la capacidad discriminatoria entre el Child-Pugh y el MELD como modelos pronósticos de supervivencia y se efectúan recomendaciones.

NOVEDAD CIENTÍFICA DE LOS RESULTADOS

En este trabajo se determinaron los factores asociados a la menor supervivencia, dentro de los cuales la puntuación de Child-Pugh y la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) como complicación de la cirrosis, resultaron factores predictivos independientes de supervivencia, datos que por primera vez se abordan en el país y que su conocimiento permitirá la indicación oportuna del trasplante hepático.

Se exponen las causas de cirrosis hepática de un grupo de pacientes evaluados para trasplante, la infección por el VHC y el alcohol fueron las más frecuentes y pudieran ser representativas del resto de la población de cirróticos del país.

Por primera vez se presentan los resultados de la caracterización clínica de esta afección en un grupo considerable de pacientes con esta enfermedad, que demuestra cómo pueden debutar con complicaciones de alta mortalidad.

Aunque la tendencia actual en el mundo es a la utilización del sistema MELD en la selección de los pacientes para trasplante, en este trabajo se demuestra que el Child-Pugh tiene una especificidad y sensibilidad similar, pero de mayor peso en la predicción de la supervivencia, se sugiere que deben usarse ambas clasificaciones ya que pueden resultar complementarias para lograr una evaluación más exacta del candidato a trasplante.

ESTRUCTURA DE LA TESIS

La tesis consta de cuatro capítulos, 82 páginas, 16 tablas, nueve gráficas, 198 referencias bibliográficas y cinco anexos. Su contenido se distribuye de la siguiente forma:

- Síntesis: se describe brevemente el contenido de la tesis.
- Introducción: se realiza un análisis de los aspectos más sobresalientes de la cirrosis hepática, haciendo énfasis en el comportamiento de la mortalidad en el mundo y en

nuestro país. Así mismo, se valora la problemática del trasplante hepático como opción terapéutica. Se expone el contenido de la tesis, los objetivos, la novedad y la importancia del estudio.

- Capítulo I: se presenta de forma general los avances en el diagnóstico de la cirrosis hepática, la incidencia de las complicaciones, así como las ventajas y desventajas de la clasificación de Child-Pugh y la puntuación MELD como modelos pronósticos de supervivencia.
- Capítulo II: se describe el material y el método utilizado en el trabajo.
- Capítulo III: se muestran los resultados obtenidos a través de tablas y gráficos.
- Capítulo IV: se efectúa el análisis y la discusión de los resultados.
- Conclusiones de acuerdo a los resultados y las recomendaciones pertinentes.

IMPORTANCIA CIENTÍFICA, SOCIAL Y ECONÓMICA

Científica

Los resultados de esta tesis permiten conocer y divulgar el comportamiento de la cirrosis hepática avanzada en nuestro medio, así como los factores asociados a la supervivencia; datos que por primera vez se abordan en el país y que favorecerán el desarrollo de un método terapéutico de primera línea como es el trasplante hepático.

Social

Brinda información sobre las principales causas de cirrosis hepática, que ayudarán al desarrollo de estrategias para su prevención y para el diagnóstico precoz en la atención primaria como parte de la medicina preventiva. Con los resultados que se aportan se podrá mejorar la calidad de la atención médica y la calidad de vida de los pacientes.

Económica

Con el mayor conocimiento de la enfermedad se podrán prevenir complicaciones o mejorar su tratamiento lo que repercutirá de forma positiva en la disminución de la estadía y en el número de ingresos hospitalarios, todo ello con menor costo económico. Por otra parte, la mejor selección de los candidatos y del momento oportuno de la indicación de TH favorecerá el resultado del proceder, ya que disminuyen las complicaciones post quirúrgicas y se podrá realizar una mejor planificación y utilización de los recursos.

NIVEL DE PRESENTACIÓN Y DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Trabajos previos relacionados con el tema y resultados parciales de la tesis han sido presentados en eventos y publicaciones nacionales e internacionales. (Ver Anexo I).

NIVEL DE INTRODUCCIÓN EN LA PRÁCTICA

Los resultados de la caracterización clínica y de los factores asociados con la supervivencia, además de brindar información que permita perfeccionar la selección de los pacientes para trasplante, se podrán utilizar como referencias para comenzar estudios de morbilidad en el país y la implementación de consultas especializadas en las distintas provincias.

El Child-Pugh y el MELD son utilizados como métodos pronósticos para la evaluación de los candidatos a trasplante por el grupo del CIMEQ y se comenzarán estrategias para generalizar su uso por los grupos especializados en el estudio de enfermedades hepáticas y así garantizar que sean enviados los pacientes a las consultas de valoración de trasplante en el momento adecuado.

CAPÍTULO I

GENERALIDADES

GENERALIDADES

1.1 Etiologías más frecuentes de la cirrosis hepática

Durante muchas décadas el alcohol fue considerado como la primera causa de cirrosis, pero con la disponibilidad de pruebas diagnósticas para la hepatitis B en 1970 y para la hepatitis C en 1990, las hepatitis virales, en la actualidad, son reconocidas como la causa más importante de enfermedad hepática crónica.⁷ A pesar de ello, el alcohol continúa como causa extremadamente común de enfermedad hepática crónica, de forma tanto individual, como asociado con los virus de las hepatitis.⁷

Los estudios de prevalencia de enfermedad hepática alcohólica son difíciles de realizar en la población general, ya que estos pacientes sólo acuden a recibir atención médica en fase muy avanzada o descompensada; cuando asisten a consulta en fase compensada generalmente ocultan información en relación al consumo excesivo de bebidas alcohólicas.³⁹ Los cambios en el consumo per cápita anual de alcohol en diferentes países han sido asociados con aumento o disminución de la mortalidad por cirrosis.^{5,40,41}

Sin dudas, hay un impacto mundial de las enfermedades hepáticas virales, sobre todo por el VHC; se calcula que 170 millones de personas a nivel mundial son portadoras de anti-VHC, con una prevalencia de 3%; si se considera que aproximadamente 75% tienen una enfermedad hepática crónica, pudiera haber 127 millones de personas con la enfermedad.⁴²

El principal riesgo de infección con este virus es el contacto con sangre infectada o hemoderivados, en la mayoría de los países esta vía constituyó la principal fuente de contaminación, hasta que se desarrollaron marcadores serológicos que permitieron detectar la sangre infectada en los bancos de sangre, además del uso de material contaminado en intervenciones quirúrgicas.⁴³⁻⁴⁶ En la actualidad los grupos de mayor riesgo son los consumidores de drogas por vía intravenosa.⁴⁵

La transmisión nosocomial, que explica la alta prevalencia de hepatitis C en hemodiálisis a pesar del control de la sangre y hemoderivados, así como la transmisión en otras salas de hospitalización ha sido bien documentada.⁴⁷⁻⁴⁹

La infección por el VHB también representa un problema de salud en el mundo; a pesar de los avances en el tratamiento y en la prevención, ha dejado grandes secuelas, se estima que 2 000 millones de personas han sido infectadas y que hay más de 450 millones de portadores del VHB, de los cuales 15-40% pueden desarrollar cirrosis, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular.⁵⁰ Su distribución es universal, pero la prevalencia y mecanismos de transmisión varían geográficamente, las áreas de mayor endemicidad son Asia y África.⁵¹⁻⁵³

Se reconocen cuatro modos de transmisión para el VHB: transmisión perinatal, transmisión horizontal, transmisión sexual y transmisión parenteral. Existe una considerable variación entre áreas, países y continentes en referencia a la edad en que tiene lugar la transmisión. En las regiones de mayor endemicidad la vía de transmisión fundamental es la perinatal y la horizontal en la infancia.⁵²⁻⁵⁴

Después de la implantación de los programas de vacunación a los recién nacidos, se ha producido una disminución importante de la infección crónica, pero aún se

observa una morbilidad elevada.⁵⁵ En Cuba, el impacto del Programa Nacional de Vacunación contra el VHB permite hoy poner en evidencia la disminución progresiva de la enfermedad aguda en la infancia y adolescencia, con su eliminación en niños menores de 5 años de edad desde el año 2000 y apenas de uno a dos casos por año en los menores de 15 años de edad, desde esa fecha.⁵⁶

No se debe dejar de mencionar la asociación de alcohol y virus, ya que múltiples estudios han mostrado la alta prevalencia de enfermedad hepática alcohólica más VHC o VHB y el incremento de la progresión a la cirrosis y del hepatocarcinoma con el consumo de alcohol.^{2,57,58}

Otra causa de enfermedad hepática crónica en el adulto es la etiología autoinmune con o sin colestasis. Entre las colestásicas, las más frecuentes son la cirrosis biliar primaria (CBP) y la colangitis esclerosante primaria (CEP).

La hepatitis autoinmune es potencialmente grave y de mal pronóstico, pues evoluciona a cirrosis e insuficiencia hepática en los pacientes no tratados; es una enfermedad necroinflamatoria crónica y progresiva de etiología desconocida y su patogenia está mediada por una reacción inmunitaria frente a autoantígenos hepatocelulares.⁵⁹ Afecta a ambos sexos y a todas las edades, pero es mucho más frecuente en mujeres, sobre todo en edades comprendidas entre los 10 y los 50 años, es de agrupación familiar y base hereditaria inmunogenética.⁶⁰ La enfermedad se describe con mayor frecuencia en la raza blanca y en la población europea, aunque se admite que es una hepatopatía poco común, la prevalencia por 100 000 habitantes oscila entre 14 y 16,9.⁶¹ Los fármacos inmunosupresores disminuyen la tasa de mortalidad en estos pacientes, aunque se desconoce de manera cierta si

previenen o enlentecen la progresión a cirrosis, algunos autores plantean que en la hepatitis autoinmune tipo I, el tratamiento inmunosupresor puede lograr una remisión histológica a los tres años.^{62,63} El TH está indicado en enfermos con cirrosis e insuficiencia hepática avanzada o si se presenta como una hepatitis fulminante; en ambos casos el pronóstico es muy favorable.⁶²

La CBP es una enfermedad hepática crónica caracterizada por inflamación portal y destrucción progresiva de los conductos biliares intrahepáticos (colangitis destructiva no supurativa) de curso natural prolongado, afecta principalmente a mujeres en una proporción de 9:1 con una edad media de 50 años en el momento del diagnóstico, la prevalencia es de 40 a 150 casos por millón de habitantes y es más común en los países del norte de Europa y de Estados Unidos.⁶⁴⁻⁶⁶ En pacientes con enfermedad sintomática el rango de supervivencia es de 10 a 15 años, la mayor supervivencia está relacionada con el diagnóstico en la fase asintomática y el tratamiento médico precoz con ácido ursodesoxicólico, este hecho ha conllevado un mejor pronóstico en las últimas décadas.⁶⁷

La CEP se caracteriza por inflamación y fibrosis de conductos biliares intra y/o extrahepáticos, con una prevalencia de 8,5-13 por 100 000 habitantes, predomina en el sexo masculino y en la tercera o cuarta década de la vida.^{68,69} Aunque el curso clínico es muy variable además de la evolución a cirrosis biliar y sus complicaciones, en ocasiones la colangitis bacteriana recurrente es la indicación de trasplante hepático, el desarrollo de colangiocarcinoma es la complicación más temida y ocurre en 7-15% de los pacientes con una incidencia anual de 0,5-1%.^{69,70}

La supervivencia ha sido estimada entre 12 y 18 años pero es muy variable ya que depende de la definición del comienzo y final de la enfermedad.^{70,71}

El avance en el tratamiento con ácido ursodesoxicólico y el desarrollo del trasplante hepático ha producido una disminución de la mortalidad en pacientes con enfermedades colestásicas en las dos últimas décadas, sobre todo en mujeres jóvenes, no así en la CEP en la que el cambio de la mortalidad es menos perceptible por la carencia de tratamientos efectivos que no sean el trasplante.⁷⁰

Otra causa frecuente de cirrosis, por la tendencia a la obesidad en países europeos y Estados Unidos, es la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) que comprende un espectro anatomoclínico que va desde la esteatosis hepática hasta la cirrosis y que se desarrolla en individuos sin hábito etílico.⁷²

Su patogenia no está bien definida, pero es probable que el origen y la evolución sean el resultado de diversos acontecimientos, en especial dietéticos y de estilo de vida, que inciden en un contexto genético adecuado para producir múltiples alteraciones metabólicas e inmunológicas, el nexo común entre casi todos los pacientes es el síndrome de resistencia a la insulina.⁷³

La EHGNA puede aparecer en el contexto de múltiples enfermedades; aunque el pronóstico de forma general es bueno, la enfermedad puede progresar sobre todo en los pacientes mayores de 50 años, con una clara resistencia a la insulina y con un índice AST/ALT > 1.⁷⁴

En un estudio realizado por Matteoni y col.⁷⁵ de forma retrospectiva en pacientes con EHGNA, el 25% cumplían criterios clínicos de cirrosis hepática tras una media de 10 años de seguimiento. Una prueba adicional de la naturaleza evolutiva del

EHGNA son los estudios que demuestran, con evidencias epidemiológicas, que hasta 80% de las cirrosis criptogénicas son fases terminales del hígado graso que han perdido sus cambios esteatósicos y necroinflamatorios típicos.⁷⁶⁻⁷⁸

Así, aunque la mayoría de los pacientes con EHGNA sin fibrosis en puentes o cirrosis tienen un riesgo muy bajo de fallecimiento en un seguimiento a 5-10 años, aquellos con formas más avanzadas tienen una mortalidad por causa hepática similar a la de otras causas de cirrosis.^{79,80}

1.2 Historia natural

La cirrosis hepática con frecuencia es una enfermedad silente pues no muestra síntomas hasta que ha causado un daño considerable, la mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos o con síntomas inespecíficos como astenia, pérdida de peso, anorexia, debilidad, hasta que se presenta la descompensación y pueden debutar con manifestaciones clínicas relacionadas con las complicaciones como íctero, sangramiento digestivo alto (SDA), ascitis, edemas y encefalopatía, entre las más frecuentes.

Los estudios que más datos aportan en relación con la historia natural de la cirrosis son los relacionados con la evolución de la hepatitis crónica por VHB y VHC, que se basan en estudios prospectivos, retrospectivos y transversales pero que están condicionados por factores que hacen difícil establecer una evidencia absoluta en la historia natural de la enfermedad.⁸¹

De las personas con VHC, 50% desarrollan enfermedad hepática crónica incluyendo cirrosis y cáncer de hígado, se admite que 15% de los sujetos infectados de forma

crónica desarrollan cirrosis hepática a los 20 años.⁸² Sin embargo, se observan diferencias individuales; así, actualmente se sabe que existe 33% de enfermos que desarrollan cirrosis en menos de 20 años, mientras que otro 31% necesitará muchos años más para desarrollar la misma lesión.⁸¹ En relación a la estimación de la historia natural de la infección crónica por VHC se utilizan una serie de parámetros que tratan de establecer la evolución de la enfermedad y su progresión a partir de ese momento, un método directo son los hallazgos en la biopsia hepática que informa de la fibrosis (estadio) y de la actividad necroinflamatoria (grado), pero existen numerosas determinantes que hacen que la estimación de la fibrosis por unidad de tiempo esté lejos de ser exacta. Si se establece por un método indirecto en el que sólo existe una biopsia como referencia y se cifra como inicio del proceso la fecha de la transfusión o el comienzo de la drogadicción por vía intravenosa conlleva a muchos más errores. Así pues, cuantificar el tiempo que va a transcurrir hasta desarrollar una cirrosis, por métodos directos y más aún, por indirectos, implica muchas indeterminaciones y sólo puede hacerse de forma aproximada ante un caso individual.⁸¹

La cirrosis hepática compensada tiene un pronóstico relativamente bueno; así, mientras la supervivencia en los enfermos diagnosticados en esta fase es de aproximadamente 80% a los 10 años, esta supervivencia disminuye a 50% a los cinco años cuando el enfermo está descompensado; si bien tras la descompensación el pronóstico es sombrío: 55-70% sobreviven un año y sólo 14-28% lo hacen a los cinco años.^{83,84}

1.3 Complicaciones

La ascitis puede ser una manifestación de diversas enfermedades pero en más de 75% de los casos es secundaria a cirrosis hepática.⁸⁵ Es la complicación más frecuente y de aparición más temprana; una vez que los pacientes con cirrosis desarrollan ascitis tienen un peor pronóstico ya que aproximadamente 50% de ellos podrían morir a los dos años si no se les realiza un trasplante y es una de las principales causas de evaluación para TH en los Estados Unidos y Europa.⁸⁶⁻⁸⁸

Los pacientes con ascitis pueden presentar otra complicación muy grave como es la peritonitis bacteriana espontánea (PBE), que es la infección bacteriana del líquido ascítico en ausencia de un foco séptico intra-abdominal.

En los pacientes cirróticos hospitalizados, la prevalencia de PBE se encuentra en un rango de 10-30% con una mortalidad considerable, la probabilidad de supervivencia al año después de un episodio de PBE es de sólo 40%, por lo que estos pacientes deben ser evaluados para TH.^{89,90} Además, puede desencadenar otras complicaciones graves como son la encefalopatía hepática o el síndrome hepato-renal (SHR), que empeoran el pronóstico.⁹¹

El SHR es un fallo renal funcional por vasoconstricción severa que se diagnostica con unos criterios concretos que implican exclusión de otras causas de trastornos renales que pueden ocurrir en los pacientes cirróticos; se presenta en 10% de los pacientes con enfermedad hepática avanzada y la mortalidad es muy alta.⁹²

Estudios retrospectivos indican que alrededor de 50% de los pacientes cirróticos presentan este síndrome antes de fallecer.⁹³

El hidrotórax hepático es una complicación menos frecuente y tiene una prevalencia estimada en pacientes cirróticos de 5-10%.⁹⁴

Entre las complicaciones más temidas se encuentra el sangrado digestivo alto (SDA) por ruptura de várices esofágicas o gástricas ya que constituye una de las principales causas de muerte en estos pacientes. La mortalidad está relacionada con la gravedad de la enfermedad hepática, pudiendo ser de 50% en los pacientes con función hepática grado C de Child- Pugh y de 8% en los pacientes grado A; los pacientes que sobreviven un primer episodio hemorrágico tienen un riesgo de recidiva de hasta 63% a los dos años.^{95,96}

El sangramiento por várices esofágicas ocurre en 30-40% de los pacientes con cirrosis hepática y a pesar de la mejoría en el pronóstico y tratamiento después del sangrado en las dos últimas décadas, la mortalidad a las seis semanas sigue siendo elevada, de 15-30% en los pacientes con estadio C de Child-Pugh.^{97,98}

La encefalopatía hepática es un síndrome neurológico complejo debido a insuficiencia hepática severa, caracterizado por cambios neuropsiquiátricos y alteraciones de la función neuromuscular; presenta una sintomatología muy variable que va desde la encefalopatía hepática mínima (EHM) hasta el coma, puede ser la primera manifestación de la cirrosis y evoluciona de forma episódica o persistente.⁹⁹

Se calcula que la EHM tiene una prevalencia de 15-30% y supone un deterioro en la calidad de vida y en la capacidad de mantener una vida laboral activa, recientemente se han desarrollado una serie de pruebas específicas para su diagnóstico basadas en test psicométricos.¹⁰⁰⁻¹⁰²

La supervivencia de pacientes cirróticos después de un primer episodio de encefalopatía hepática aguda ha sido reportada en 42% al año y 23% a los tres años.¹⁰³

El síndrome hepatopulmonar (SHP) es otra complicación de los pacientes con cirrosis que se caracteriza por una tríada clínica consistente en: disfunción hepática, hipoxemia, determinada por una presión arterial de oxígeno (PaO₂) menor que 80 mmHg o incremento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno mayor que 15 mmHg y vasodilatación pulmonar.¹⁰⁴ Su incidencia se encuentra entre 4 y 29%, es muy variable en función de los diferentes criterios usados para diagnosticarlo; no parece existir una relación clara entre el grado de hipoxemia observado con el grado de disfunción hepática.¹⁰⁵ Es reversible con el TH, presenta una evolución favorable siempre que se realice antes del desarrollo de una hipoxemia grave.¹⁰⁶

El carcinoma hepatocelular es una complicación importante que puede ocurrir en cualquiera de los estadios de la cirrosis, se conoce como principal causa de mortalidad en la fase compensada, así como su mayor frecuencia en las cirrosis de causa viral por lo que es muy importante el incremento de los programas de vigilancia para su diagnóstico precoz y con ello la obtención de supervivencias más prolongadas.^{58,107}

En estudios prospectivos realizados en cirrosis por VHB y VHC ha sido la principal causa de mortalidad, sobre todo en los pacientes con VHC.¹⁰⁷ En el sur de Italia, hasta 90% de los hepatocarcinomas se atribuyen a las infecciones por VHB y VHC.¹⁰⁸ Otro aspecto importante a tener en cuenta en los pacientes cirróticos es la malnutrición que acompaña a esta enfermedad, es proporcional al grado de insuficiencia hepática y por lo general independiente de su etiología, aunque algunos autores reportan que el

deterioro nutricional es más severo en la cirrosis alcohólica, su origen es multifactorial y es reconocida como un factor de riesgo pretrasplante.¹⁰⁹⁻¹¹³

Aún está por definir la prueba de oro que permita la detección y el seguimiento en la práctica clínica diaria de la desnutrición en los cirróticos, debido a que muchos de los parámetros y técnicas tradicionales utilizadas en la evaluación nutricional, no son aplicables a estos pacientes por las manifestaciones de la propia enfermedad, las más recomendadas son la antropometría y la evaluación subjetiva global.^{109,110}

1.4 Diagnóstico

La sospecha de cirrosis hepática puede estar dada por la presencia de signos clínicos asociados a la insuficiencia hepática como el íctero, arañas vasculares, ginecomastia y eritema palmar entre los más frecuentes, así como signos de hipertensión portal como la presencia de esplenomegalia, circulación colateral abdominal y ascitis, que suelen estar presentes en fases avanzadas de la enfermedad.

- Laparoscopia y biopsia hepática

La biopsia hepática y la laparoscopia se han utilizado como diagnóstico de certeza de la cirrosis hepática.^{114,115}

La biopsia hepática percutánea ha sido el procedimiento diagnóstico esencial y más específico en el estudio de las enfermedades hepáticas durante las últimas cinco décadas, su baja mortalidad y su relativa baja morbilidad, hace que su uso sea muy amplio, en el caso de la cirrosis hepática se ha comunicado entre 10 y 50% de falsos negativos; la presencia de ascitis y trastornos de la coagulación contraindican

con frecuencia su realización por vía percutánea y de ser necesario debe ser realizada por vía transyugular.¹¹⁶⁻¹¹⁷

El diagnóstico laparoscópico de la cirrosis hepática es superior al estudio histológico ya que evita los falsos negativos de la biopsia hepática y aporta información sobre los signos intra- abdominales de hipertensión portal.^{114,115}

El desarrollo de progresos tecnológicos a nivel bioquímico, serológico, genético y sobre todo de imagen, que influyen de forma decisiva en el diagnóstico de las enfermedades hepáticas, han permitido dejar a estos procedimientos para casos específicos.¹¹⁸

- Estudios complementarios de sangre

En los exámenes complementarios de sangre, la alteración de las pruebas de función hepática que más reflejan el grado de insuficiencia existente son la albúmina, el tiempo de protrombina (TP) y la bilirrubina.¹¹⁹

Las enzimas alaninoaminotransferasa (ALT) y aspartatoaminotransferasa (AST) son indicadores de daño a la célula hepática, en la cirrosis su alteración puede ser mínima o moderada, la gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) y la fosfatasa alcalina reflejan alteración de la vía biliar intra o extrahepática pero la GGT puede estar alta en cualquier otra enfermedad hepática y puede ser indicador de daño inducido por el alcohol o los medicamentos.¹¹⁹ El conteo de plaquetas y los leucocitos pueden estar disminuidos como reflejo del hiperesplenismo causado por la hipertensión portal.

Se han utilizado análisis habituales como marcadores indirectos del grado o estadio de fibrosis hepática y por lo general identifican la presencia de una enfermedad

hepática avanzada pero no son válidos en los pacientes con fibrosis escasa.¹²⁰ En los pacientes con hepatitis crónica por virus C, se han propuesto varias puntuaciones que combinan diferentes marcadores, como la edad, la cifra de plaquetas, el índice AST/ALT y el TP.¹²¹⁻¹²³

Se han realizado estudios prospectivos en grandes cohortes de pacientes que disponen como referencia de una biopsia hepática, que han generado nuevos modelos de diagnóstico no invasivo de la fibrosis hepática, como el Fibrotest, que combina la GGT, la gammaglobulina y la bilirrubina; el índice de Forns, que combina la edad, la GGT, el colesterol y el conteo de plaquetas, entre otros.¹²⁴⁻¹²⁷

Es conocida la tendencia a la inversión del cociente AST/ALT a medida que avanza la hepatitis crónica, cuando el índice es mayor que 1 se ha propuesto como marcador de cirrosis y si es mayor que 1,5 altamente sugestivo de hepatopatía alcohólica avanzada.¹²⁸

- Estudios por imagen

El estudio ecográfico del hígado es una prueba insustituible tras la realización de la anamnesis y la exploración física del enfermo con sospecha de hepatopatía. En el caso de la cirrosis, permite detectar cambios en el parénquima hepático cuando hay una fibrosis significativa, que se traduce en la ecoestructura hepática heterogénea y granular por la presencia de nódulos, así como los signos de hipertensión portal (esplenomegalia, aumento del diámetro de la vena porta, circulación colateral) que ayudan sin duda, a realizar su diagnóstico; sin embargo, la ecografía es todavía poco útil para identificar los cambios iniciales.¹²⁰ Su asociación con el doppler

permite detectar las anomalías en el flujo vascular hepático, así como el diagnóstico de trombosis portal.¹²⁹

Por su ayuda en el pronóstico y seguimiento de las complicaciones de la cirrosis, la ecografía forma parte de los programas de vigilancia para la detección precoz del carcinoma hepatocelular.¹³⁰

Otras técnicas de imagen, como la angiografía, la tomografía computarizada (TC) helicoidal o las nuevas generaciones de resonancia magnética (RM), también son muy útiles para el estudio de la permeabilidad del eje esplenoportal, pero no se usan de forma habitual.

En los últimos años, la elastografía transitoria (ET) o Fibroscan, ha sido sin duda la técnica que más ha revolucionado el campo del diagnóstico no invasivo de la fibrosis hepática. La ventaja de este método es su rapidez y el hecho de que el volumen de tejido que se evalúa es aproximadamente 100 veces superior al de la biopsia hepática.¹²⁰ En un estudio prospectivo y multicéntrico, que incluyó a 327 pacientes con hepatitis crónica por virus C, la ET fue capaz de identificar la presencia de fibrosis significativa y cirrosis con una elevada fiabilidad.¹³¹ Además, la combinación de dicha técnica con el Fibrotest, incrementó de forma significativa su poder diagnóstico.¹³² Recientemente, la aplicación de la ET en pacientes trasplantados hepáticos con recurrencia de la infección por el VHC ha confirmado su utilidad en la práctica clínica.¹³³

- Otros estudios para el diagnóstico de la hipertensión portal

En la actualidad la endoscopia del tracto digestivo superior se mantiene como el método de elección para el diagnóstico de várices esofágicas y gastropatía portal, el

diagnóstico precoz de estas manifestaciones de la hipertensión portal es muy importante, ya que el sangrado digestivo es la complicación más temida por su alta mortalidad.¹³⁴

Múltiples trabajos hacen referencia a los factores que pueden identificar aquellos pacientes con várices antes de realizar endoscopia, pero hasta el momento es controvertido ya que ninguno permite precisar de forma adecuada el grado de hipertensión portal. Se encuentran entre estos factores pronósticos, la disminución del recuento de plaquetas, la esplenomegalia, la ascitis, el aumento del diámetro de la vena porta, la presencia de hipoalbuminemia, la prolongación del TP y el estadio avanzado de insuficiencia hepática evaluado a través de la clasificación de Child-Pugh.¹³⁴⁻¹³⁶

Estudios endoscópicos muestran que la prevalencia de várices esofágicas en la cirrosis hepática es de cerca de 60%, mientras que la posibilidad de desarrollarlas en el seguimiento alcanza hasta 83% de los pacientes.¹³⁷

En la actualidad está aceptada la realización del diagnóstico de várices esofágicas mediante la cápsula endoscópica, que evita las molestias de la endoscopia convencional, siempre que no exista sospecha o antecedentes de estenosis intestinal.¹⁰¹

Hasta el momento el elemento predictivo más sensible para la formación de várices, es el gradiente de presión de la vena porta (GPVH), la determinación de la presión portal es el parámetro hemodinámico más importante en la evaluación de un paciente con hipertensión portal; en la actualidad, por su mayor simplicidad y menor

riesgo, el cateterismo de las venas suprahepáticas es la técnica más utilizada en la evaluación hemodinámica de la hipertensión portal.¹³⁸

La presión portal se expresa en términos de gradiente de presión entre la vena porta y la vena cava inferior, el denominado gradiente de presión portal (GPP o GPVH) o de perfusión hepática que es normal hasta 5 mmHg. Es necesario que el GPVH sea ≥ 10 mmHg para que aparezcan várices esofágicas y ascitis, y ≥ 12 mmHg para que aparezcan otras complicaciones como la hemorragia por várices.¹³⁹

Su medición tiene gran valor pronóstico ya que un descenso en el GPVH, después de tratamiento o espontáneo como en el caso de la abstinencia alcohólica, por debajo de 12 mmHg, ofrece una protección prácticamente total en el riesgo de presentar un primer episodio de hemorragia por várices, de la misma forma, un descenso del GPVH de 15-20% del valor basal, incluso sin llegar a valores inferiores a 12 mmHg, se asocia a una clara reducción del riesgo de presentar hemorragia.^{140,141}

El GPVH basal se ha asociado con el riesgo de muerte en varios estudios, su influencia fue independiente del grado de insuficiencia hepática, ya que permitió clasificar a los pacientes de mayor riesgo sin tener en cuenta los diferentes estadios del Child-Pugh.^{20, 141}

1.5 Selección de pacientes para trasplante hepático y modelos predictores de supervivencia

El trasplante hepático es la opción terapéutica de elección en la insuficiencia hepática aguda y crónica irreversible de diferentes etiologías, en los tumores

hepáticos primarios y cuando está afectada la calidad de vida de los pacientes por manifestaciones de la enfermedad hepática como el prurito intratable o la osteodistrofia hepática.

Cuando se haya determinado que el paciente necesita un trasplante y que no hay otras medidas terapéuticas eficaces, se debe realizar una evaluación multidisciplinaria en la que, en definitiva, se trate de determinar la idoneidad del paciente como candidato a este proceder, excluyendo la presencia de procesos médicos, quirúrgicos o psicológicos que puedan comprometer a tal punto la supervivencia del paciente o del injerto que hagan que el trasplante sea fútil.

El paciente con cirrosis hepática en espera de trasplante requiere un plan integral de vigilancia debido a la severidad de la disfunción hepática y a las manifestaciones de la hipertensión portal, que causan complicaciones de alta mortalidad que ya fueron mencionadas. Además deben ser revisados periódicamente para validar su permanencia en lista de espera, priorizar su acceso al trasplante o en algunos casos, aunque no es habitual, excluirlos de modo temporal por entrar en fases clínicas de gran estabilidad, propiciadas por el mayor tiempo de abstinencia alcohólica o por el efecto beneficioso de las terapias antivirales.²⁰

En la cirrosis, los modelos predictores de supervivencia más utilizados para evaluar el grado de insuficiencia hepática, así como priorizar a pacientes en lista de espera, son la puntuación de Child-Pugh y el índice de MELD (Model for End stage Liver Disease), ambos surgen en sus inicios para predecir la supervivencia de pacientes con cirrosis sometidos a derivaciones portosistémicas, en el caso del índice MELD para derivación por vía intrahepática (TIPS).^{142,143}

La puntuación de Child-Pugh evalúa cinco parámetros: ascitis, encefalopatía, bilirrubina, tiempo de protrombina y albúmina. Aunque nunca se ha validado formalmente, ha sido la más utilizada desde hace varias décadas por haber demostrado su eficacia como índice pronóstico de supervivencia y de fácil aplicación, pero se le señala como limitaciones, que no todas las variables tienen un efecto independiente, tiene variables subjetivas como la ascitis y la encefalopatía, no son óptimos los puntos de corte de las variables cuantitativas y además no tiene en cuenta determinados factores pronósticos importantes como la función renal.^{106,144}

Más de un tercio de los pacientes en estadio C (puntuación ≥ 10) de Child- Pugh que están en lista de espera pueden fallecer al cabo de un año, por el contrario, los pacientes en estadio B (puntuación entre 7 y 9) tienen una probabilidad de sobrevivir a los 5 años superior a 80%, mientras que los pacientes en estadio A (puntuación entre 5 y 6) tienen una supervivencia a los 5 años superior a 90% sin trasplante.^{106,145} El TH estaría indicado en los pacientes con una puntuación Child- Pugh ≥ 7 .¹⁰⁶

En los últimos años, su utilización ha sido desplazada por el índice de MELD sobre todo para priorizar a los pacientes en lista de espera, por ser un modelo pronóstico de riesgo de muerte a corto plazo (a los tres meses) en pacientes con cirrosis hepática, que basa su fortaleza en un análisis estadístico y una validación en grandes muestras.^{146,147}

Su aplicación en el momento de inclusión en lista de espera o su incremento temporal parece ser de gran valor pronóstico en la fase pretrasplante, pero su habilidad en predecir la supervivencia después del trasplante no está bien establecida.^{106,148}

Este modelo usa una fórmula matemática (ver anexo 4) con variables objetivas y sencillas de determinar, como las concentraciones séricas de bilirrubina, creatinina y el INR (international normalized ratio) del tiempo de protrombina, a partir de estas variables se obtiene una puntuación que es predictiva de supervivencia.¹⁴³ Inicialmente también contemplaba la etiología de la enfermedad, pero se excluyó por observarse que esta variable tenía una mínima influencia.¹⁴³. No obstante, su aplicación es menos práctica por necesitar sistemas computarizados, una de sus limitaciones más importantes es su variabilidad con los cambios en la creatinina y bilirrubina que pueden alterarse por tratamientos, sepsis o hemólisis, el valor de la creatinina es a menudo afectado por los diuréticos y otros factores como la edad, el sexo y la masa corporal que pueden introducir un sesgo independiente de la severidad de la enfermedad hepática, y la gravedad de algunas complicaciones clínicas no quedan bien reflejadas en la puntuación MELD.^{106,143,146}

Los pacientes con MELD de más de 18 puntos presentan un alto riesgo de mortalidad, con una mediana de supervivencia inferior a 3 meses.¹⁴³

La historia natural de la enfermedad debe ser comparada con la expectativa de supervivencia después del trasplante hepático, la introducción del sistema MELD ha permitido cifrar un nivel de corte en 15, como resultado, los pacientes con una puntuación MELD igual o mayor que 15 deben tener una mayor supervivencia después del trasplante.¹⁴⁹

Las guías prácticas de la AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases), y el documento de Consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático recomiendan que los pacientes con cirrosis que deben ser referidos para

evaluación de trasplante en el caso del MELD, son los que presentan una puntuación mayor que 10.^{150,151}

Otros autores europeos sugieren la evaluación como candidato a trasplante cuando la puntuación MELD es igual o mayor que 12.¹⁵²

La disyuntiva de utilizar la clasificación de Child-Pugh o el sistema MELD para valorar el pronóstico de la enfermedad hepática no tiene una respuesta fácil como lo ha señalado Durand y col.,¹⁴⁷ según Prieto y col.¹⁰⁶ es probable que ambos métodos, cada uno con sus ventajas e inconvenientes puedan coexistir de forma que los clínicos los utilicen indistintamente.

El sistema MELD parece superior para comparar poblaciones, pero la clasificación de Child-Pugh tiene una gran utilidad a la hora de valorar el individuo en particular, por lo que algunos autores recomiendan aplicar ambos sistemas.^{21,106,147}

CAPÍTULO II

MATERIAL Y MÉTODO

MATERIAL Y MÉTODO

2.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo y longitudinal en los pacientes con cirrosis remitidos a consulta de evaluación de trasplante hepático del hospital CIMEQ entre enero de 2004 y diciembre de 2006.

2.2 UNIVERSO

Fueron remitidos a consulta 200 pacientes; la muestra quedó constituida por 144 (72.0%) pacientes que cumplieron los siguientes criterios.

Criterios de inclusión:

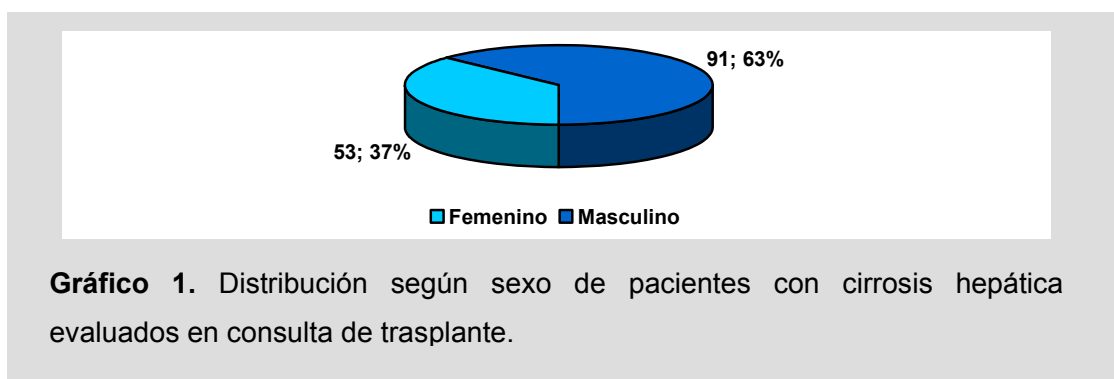
1. Pacientes remitidos a consulta de evaluación de trasplante hepático del CIMEQ con diagnóstico confirmado de cirrosis hepática por laparoscopia, biopsia hepática o ultrasonido.
2. Pacientes que se realizaron todos los estudios indicados para la evaluación según el protocolo.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con hepatocarcinoma, colangiocarcinoma u otras neoplasias.
2. Pacientes a los que se les realizó TH durante el período evaluado.
3. Pacientes fallecidos por causa no relacionada con la enfermedad hepática durante el período de seguimiento.

En total se excluyeron 56 pacientes: 36 por haber recibido trasplante hepático durante el período del estudio, 19 que presentaban hepatocarcinoma como complicación de la cirrosis y un paciente con colangitis esclerosante primaria que desarrolló un colangiocarcinoma.

De los 144 pacientes, 91 (63,2%) fueron del sexo masculino y 53 (36,8%) del femenino (gráfico 1), la media de seguimiento fue de $11,9 \pm 5,1$ meses y la mediana de 12,6 meses.



El promedio de edad fue de 46,7 años con una desviación estándar de 12,9; la edad menor fue de 16 años y la mayor de 78. La década con mayor número de pacientes fue la 5ª (entre 40 y 49 años) con 44 pacientes (30,5%), seguido por la 6ª (de 50 a 59) con 38 (26,3%) y la 4ª (de 30 a 39) con 24 (16,6%), como se muestra en la tabla1.

Tabla 1. Distribución según grupos de edad de pacientes con cirrosis hepática evaluados para trasplante.

Grupos de edades (años)	n	%
< 20	6	4,2
20 – 29	8	5,5
30 – 39	24	16,6
40 – 49	44	30,5
50 – 59	38	26,3
60 – 69	18	12,5
≥ 70	6	4,2
Total	144	100,0

2.3 OBTENCIÓN DE MUESTRAS Y REGISTRO DE DATOS

Para la recolección de la información, previo consentimiento informado del paciente, se confeccionó una base de datos con las variables analizadas en el estudio que se obtuvieron del modelo de recolección de datos. (Ver Anexos 2 y 3). Este modelo fue analizado con los especialistas de la consulta de evaluación de pacientes para TH para garantizar la uniformidad y calidad en la recogida de los datos.

2.4 DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

A todos los pacientes que fueron remitidos a consulta de trasplante hepático en el período comprendido entre enero de 2004 y diciembre de 2006 con diagnóstico confirmado de cirrosis hepática, después de la realización del interrogatorio y examen físico, se les indicaron los estudios protocolizados de evaluación como candidato a trasplante que incluye entre otros: el chequeo hematológico y química sanguínea, estudios virológicos para identificar virus B, virus C y virus de

inmunodeficiencia humana (VIH), ultrasonido abdominal con doppler espleno-portal y estudio endoscópico del tracto digestivo superior.

Según el estado clínico del paciente y lugar de procedencia, los estudios fueron realizados de forma ambulatoria u hospitalizados con confección de un expediente clínico, y seguimiento en consulta de trasplante.

La frecuencia de las consultas estuvo determinada por la evaluación clínica y la inclusión o no en lista de espera para trasplante, como mínimo dos veces al año.

Los estudios complementarios de sangre se realizaron en el laboratorio clínico del hospital CIMEQ. Se utilizaron las técnicas, reactivos y valores de referencia establecidos por la institución para cada una de las determinaciones.

El tiempo de protrombina se realizó con el coagulómetro ACL-7000 de la firma comercial Instrumentation Laboratory.

El recuento de plaquetas se realizó por método automatizado con el equipo XE-2100 de la firma Roche.

Para los exámenes de química sanguínea se utilizó un autoanalizador de química clínica Hitachi 912 de la firma Roche.

Para los estudios virológicos, se determinó el antígeno de superficie del virus B (Ag_sHB) por UMELISA HBsAg plus y el anticuerpo contra el virus C (anti-VHC) por UMELISA VHC, ambos producidos por el Centro Nacional de Inmunoensayo en Ciudad Habana, Cuba.

La infección del virus C se confirmó por la determinación de PCR-VHC cualitativo (UMELOSA) producido por el Centro Nacional de Inmunoensayo en Ciudad Habana, Cuba.

El ultrasonido abdominal con doppler espleno-portal se realizó en el departamento de Imagenología, con personal calificado y entrenado, se utilizó el equipo Siemens, Sonoline Versa Pro, Model y el Alfa V de la firma Aloka. Se estudió la ecoestructura hepática, diámetro de la porta, flujo y diámetro del bazo.

La endoscopia del tracto digestivo superior se realizó en el departamento de Gastroenterología, con el equipo Olympus Evis Lucera CV-260, para detectar la presencia de várices esofágicas y gastropatía portal.

Con los elementos del interrogatorio, cuadro clínico y exámenes complementarios se evaluó el grado de insuficiencia hepática para cada paciente según la puntuación de Child-Pugh y el índice de MELD (Ver Anexo 4).

2.5 DEFINICIONES DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS

1. Sexo: según género.

2. Edad: se consideró la edad en años cumplidos al momento de la primera consulta según la fecha de nacimiento.

3. Forma de debut: síntomas, signos o hallazgos de laboratorio relacionados con la enfermedad hepática que motivaron la asistencia a consulta especializada y a partir de lo cual se realizaron los estudios y el diagnóstico.

Se tomaron en cuenta los siguientes: sangramiento digestivo alto, íctero, ascitis, astenia, hipertransaminasemia, informe de marcador viral positivo (presencia de AgsHB o anti-VHC) y alteraciones neurológicas.

4. Etiología de la cirrosis

Se realizó la confirmación de la etiología alcohólica, vírica y en algunos pacientes con cirrosis por hepatitis autoinmune, según los siguientes criterios:

- Alcohólica: se basó en el interrogatorio al paciente sobre frecuencia, tipo y cantidad diaria de consumo de alcohol, además del interrogatorio a la familia. El criterio para valorar ingesta alcohólica tóxica fue: consumo de 60 g diarios para hombres y 40 g para mujeres durante más de 10 años.¹⁵³ Se aplicó la siguiente fórmula para calcular los gramos de alcohol.¹⁵⁴

$$\text{Gramos de alcohol} = \frac{\text{bebida (ml)} \times \text{grado de alcohol} \times 0.8}{100}$$

- VHB o VHC: se realizó confirmación por AgsHB, anti-VHC y PCR-VHC.
- Cirrosis por hepatitis autoinmune: se tuvieron en cuenta los estudios realizados en los lugares de procedencia y en algunos casos se realizaron o se repitieron en el hospital CIMEQ (anticuerpos antinucleares y antimúsculo liso).
- Cirrosis biliar primaria (CBP) y colangitis esclerosante primaria (CEP): según los antecedentes del paciente y estudios realizados en sus centros de referencia.
- Enfermedad de Wilson, hemocromatosis y otras etiologías menos frecuentes según los antecedentes del paciente y estudios realizados en sus centros de referencia o durante la evaluación en el CIMEQ.
- Criptogénica: cuando no se encontró causa definida.

5. Grupos etiológicos

Según la etiología se definieron tres grupos de pacientes:

Grupo 1 Alcohol: cuando se confirmó el antecedente de alcoholismo como causa de la enfermedad hepática.

Grupo 2 Virus: se agruparon los pacientes con cirrosis por VHB, VHC y los casos con virus y alcoholismo, para esto último se tuvo en cuenta que en estos pacientes, el daño hepático es mayor por el VHC que por el alcohol.²

Grupo 3 Otras etiologías: se agruparon los pacientes con cirrosis de causa autoinmune, CBP, CEP, enfermedad de Wilson, fibrosis hepática congénita y criptogénica.

6. Variables analíticas

Hematológicas

- Recuento de plaquetas: valor normal $150-450 \times 10^9/L$, para el análisis de supervivencia se clasificó en $<150 \times 10^9/L$ y $\geq 150 \times 10^9/L$.
- Tiempo de protrombina (TP): en segundos, se tomó como prolongado una diferencia mayor que 4 segundos en relación con el control. Para el análisis de supervivencia se crearon tres categorías: <4 segundos, 4-6 segundos y >6 segundos.

Química sanguínea

- Bilirrubina total: valor normal hasta $17 \mu\text{mol/L}$. Para el análisis de supervivencia se crearon tres categorías: <35 , de 35 a 53 y >53 .
- Albúmina: valor normal de 35-48 g/L. Para el análisis de supervivencia se crearon tres categorías: ≥ 35 , de 28 a 34 y <28 .

Por ser estas tres variables (TP, bilirrubina y albúmina) tan importantes en la evaluación de la insuficiencia hepática, las categorías fueron creadas según los valores de la clasificación de Child-Pugh. (Ver anexo 4).

- Alaninoaminotransferasa (ALT): valor normal hasta 41 u/L.
- Aspartatoaminotransferasa (AST): valor normal hasta 38 u/L.
- Coeficiente AST/ALT: el coeficiente AST/ALT >1 es sugestivo de enfermedad hepática avanzada.¹²⁸
- Creatinina: valor normal hasta 123 $\mu\text{mol/L}$, en el análisis de la supervivencia se valoró ≤ 123 y >123 .
- Colesterol: valor normal entre 2,5-5,2 $\mu\text{mol/L}$, en el análisis de la supervivencia se valoró $<2,5$ y $\geq 2,5$.
- Sodio sérico: valor normal entre 135-145 mEq/L, en el análisis de la supervivencia se valoró <135 y ≥ 135 .

7. Clasificación de Child-Pugh: puntuación utilizada para la evaluación del grado de insuficiencia hepática en pacientes con cirrosis, tiene tres estadios según la puntuación: A (5-6), B (7-9), C (10-15). (Ver Anexo 4).

8. MELD: puntuación utilizada para evaluar el grado de insuficiencia hepática y priorizar a los pacientes en lista de espera de trasplante, en el caso del modelo MELD, el índice fue agrupado en <10 , entre 10-15 y >15 . Para agrupar los valores del MELD se tuvo en cuenta la experiencia del colectivo de trasplante del CIMEQ y la de otros autores.^{150,151}

9. Variables del ultrasonido con doppler espleno-portal:

- Ecoestructura hepática: homogénea o heterogénea.¹²⁹

- Diámetro longitudinal del bazo: se consideró bazo aumentado de tamaño, dígase esplenomegalia, cuando la medición por ecografía abdominal fue de un diámetro longitudinal >120 mm.¹²⁹
- Diámetro de la porta: se consideró aumentado cuando se informa por ecografía abdominal con doppler el diámetro de la vena porta >12 mm.¹²⁹
- Flujo de la porta: hepatocéntrico o hepatofugo en dependencia del flujo sanguíneo con relación al transductor.¹²⁹

10. Variables de la esofagogastroduodenoscopia:

- Várices esofágicas: se determinó en presentes o ausentes según el resultado de la endoscopia del tracto digestivo superior, una vez presentes se clasificaron según Paguet.¹⁵⁵
- Gastropatía portal: se determinó en presente o ausente según el resultado de la endoscopia del tracto digestivo superior, el diagnóstico se realizó según la clasificación del New Italian Endoscopic Club (NIEC)¹⁵⁶

11. Variables relacionadas con las complicaciones de la cirrosis:

- Ascitis: presencia de líquido en la cavidad abdominal por examen físico y/o ultrasonido abdominal. Se determinó la presencia de esta complicación si el paciente presentaba ascitis en el momento de la evaluación o si tenía el antecedente de haberla presentado y estaba controlado con diuréticos.
- Encefalopatía hepática: presencia de síntomas y signos neuropsiquiátricos que acontecen en pacientes con disfunción hepática grave, se determinó la presencia de esta complicación si estaba presente en el momento de la evaluación o por los

antecedentes del paciente, familiares y resumen clínico enviado del centro de procedencia.

- Peritonitis bacteriana espontánea (PBE): infección bacteriana del líquido ascítico en ausencia de foco infeccioso intrabdominal. El diagnóstico se realizó por el recuento de neutrófilos en líquido ascítico mayor que $250/\text{mm}^3$, en el hospital de referencia o durante la evaluación.¹⁸
- Sangramiento digestivo alto (SDA): presencia de hematemesis o melena relacionada con várices esofágicas y/o gastropatía portal. Se valoró esta complicación por el interrogatorio al paciente, el resumen clínico enviado del centro de procedencia o haberla presentado durante la evaluación.

2.6 CONSIDERACIONES ÉTICAS

1. El estudio estuvo justificado desde el punto de vista ético ya que se realizó bajo los principios establecidos en la Declaración de Helsinki.¹⁵⁷
2. Los pacientes incluidos fueron participantes voluntarios a los que se le solicitó su consentimiento informado después de haberseles instruido debidamente acerca de las características del estudio, sus objetivos y beneficios e informado sobre su derecho a participar o no.
3. Se respetó la integridad de los pacientes dentro de la investigación asegurando la confidencialidad de toda la información personal recogida durante ésta.
4. El investigador obtuvo el consentimiento informado del paciente después de asegurarse de que el mismo comprendió toda la información ofrecida.

5. Ningún investigador participante en el estudio utilizó formas coercitivas o influyó sobre el paciente para obtener su participación en la investigación.
6. El lenguaje utilizado durante la entrevista no fue técnico, sino práctico y comprensible.
7. El cuidado que recibieron los sujetos y las decisiones que lo pudieron afectar fueron responsabilidad del equipo médico, debidamente calificado, que participó en la investigación.

2.7 VALORACIÓN DE LOS RESULTADOS

Se realizó un estudio descriptivo de las características demográficas, clínicas y analíticas de los pacientes con cirrosis hepática evaluados para trasplante y su relación con los grupos etiológicos; con posterioridad se determinó, mediante análisis estadístico, las variables asociadas con la supervivencia y el comportamiento de la clasificación de Child-Pugh y puntuación MELD como modelos pronósticos de la supervivencia a los 6 y 12 meses de la primera evaluación en consulta.

Al realizar el análisis y discusión de los resultados se comprobó que la supervivencia de los pacientes cirróticos está determinada por diferentes factores clínicos y analíticos relacionados con la gravedad de la enfermedad hepática, sin relación con la etiología de la cirrosis. El Child-Pugh y el MELD se comportaron como buenos modelos pronósticos de supervivencia aunque el Child-Pugh con mayor valor pronóstico.

2.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se procesaron con el paquete estadístico SPSS versión 13.0 sobre Windows.

Los resultados se presentaron como medias \pm desviaciones estándar e intervalos de confianza del 95% para las variables cuantitativas y como porcentajes para las variables categóricas. Para la comparación de las variables continuas entre los grupos etiológicos se utilizó el análisis de varianza de una vía (ANOVA), el análisis post hoc al ANOVA para las variables significativas se realizó mediante la prueba de Scheffé y la prueba Chi-cuadrado para la comparación de las variables categóricas. El análisis de supervivencia se realizó mediante las curvas de Kaplan-Meier, se tomaron los puntos de corte a los seis y doce meses, para la comparación entre las curvas se utilizó el test de rangos logarítmicos. Se efectuó un análisis de regresión de Cox para estimar los efectos independientes de las posibles variables predictoras de supervivencia que habían resultado significativas en los análisis univariados. Para determinar la concordancia entre el Child-Pugh y MELD se utilizaron las curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) con el paquete estadístico EPIDAT versión 3.1. Para todos los análisis se fijó un nivel de significación de 0.05.

CAPÍTULO III

RESULTADOS

RESULTADOS

3.1 Causas de la cirrosis hepática y su distribución por grupos etiológicos

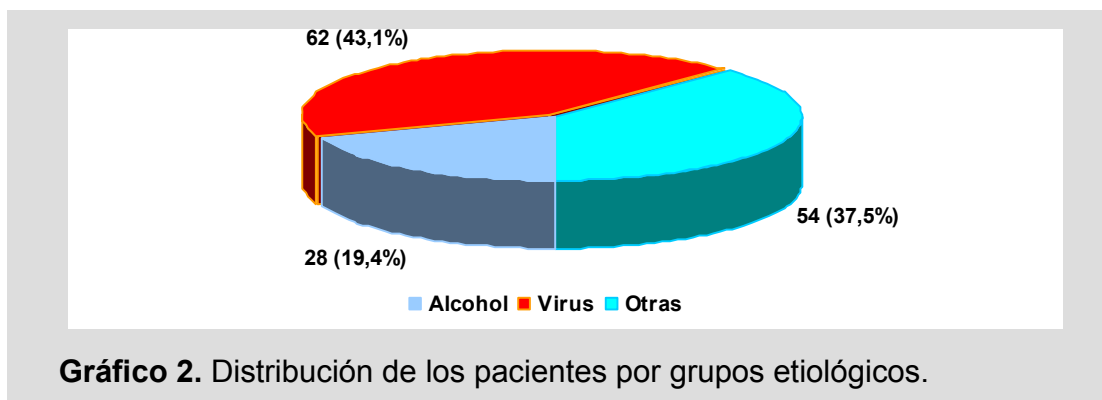
Como se observa en la tabla 2, la causa más frecuente de cirrosis en el estudio fue la infección por el VHC con 31 pacientes (21,5%), seguido por el alcohol en 28 (19,4%). La cirrosis por VHB se presentó en 21 pacientes (14,6%); tenían antecedentes de virus más alcohol 10 pacientes (7,0%), 9 de ellos con VHC y uno con VHB. La cirrosis por hepatitis autoinmune se observó en 22 pacientes (15,3%) y la criptogénica en 20 (13,8%), las causas menos frecuentes fueron la CBP, la enfermedad de Wilson, la fibrosis hepática congénita y la CEP.

Tabla 2. Causas de la cirrosis hepática.

Causas de la cirrosis hepática	n	%
Virus : Hepatitis C	31	21,5
Hepatitis B	21	14,6
Virus B o C + Alcohol	10	7,0
Alcohólica	28	19,4
Cirrosis por hepatitis autoinmune	22	15,3
Cirrosis criptogénica	20	13,8
Cirrosis biliar primaria	6	4,2
Enfermedad de Wilson	3	2,1
Fibrosis hepática congénita	2	1,3
Colangitis esclerosante primaria	1	0,7
Total	144	100,0

La distribución de los pacientes por grupos etiológicos fue la siguiente: en el grupo 1 (alcohólicos) con 28 (19,4%) pacientes, el grupo 2 (virus) con 62 (43,1%) pacientes

y el grupo 3 (otras etiologías) formado por 54 (37,5%) pacientes (Ver gráfico 2).



3.1.1 Relación de los grupos etiológicos con edad y sexo

La edad según los grupos etiológicos se comportó de la siguiente forma: la edad media en la cirrosis por alcohol fue de $50,6 \pm 9,5$ años. En el grupo de los virus fue de $49,9 \pm 9,5$ años y en el grupo de otras etiologías la edad media fue de $40,9 \pm 15,7$ años, con diferencias significativas ($p < 0,001$), como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Edad según grupos etiológicos.

Grupos Etiológicos	n	Promedio	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Alcohol	28	50,6	9,5	29	65
Virus	62	49,9	9,5	22	78
Otras etiologías	54	40,9	15,7	16	75
Total	144	46,7	12,9	16	78

$p < 0,001$

En la tabla 4 se presentan los resultados de las pruebas post hoc al ANOVA y se demuestra que hubo diferencias significativas entre la edad del grupo de alcohólicos

versus otras etiologías (p=0,003) y entre el grupo de virus versus otras etiologías (p=0,001), no así entre alcohólicos y virus.

Tabla 4. Comparaciones post hoc al ANOVA con la Prueba de Scheffé.

Grupos Etiológicos	p
Alcohol versus Virus	0,965
Alcohol versus Otras etiologías	0,003
Virus versus Otras etiologías	0,001

En relación con el sexo, los 28 pacientes (100%) del grupo de cirrosis por alcohol eran masculinos, este sexo también predominó en el grupo de virus con 48 pacientes (77,4%), no así en el grupo de otras etiologías donde prevaleció el sexo femenino para 72,2%, con diferencias significativas (p<0,001), como se muestra en la tabla 5.

Tabla 5. Distribución del sexo según grupos etiológicos.

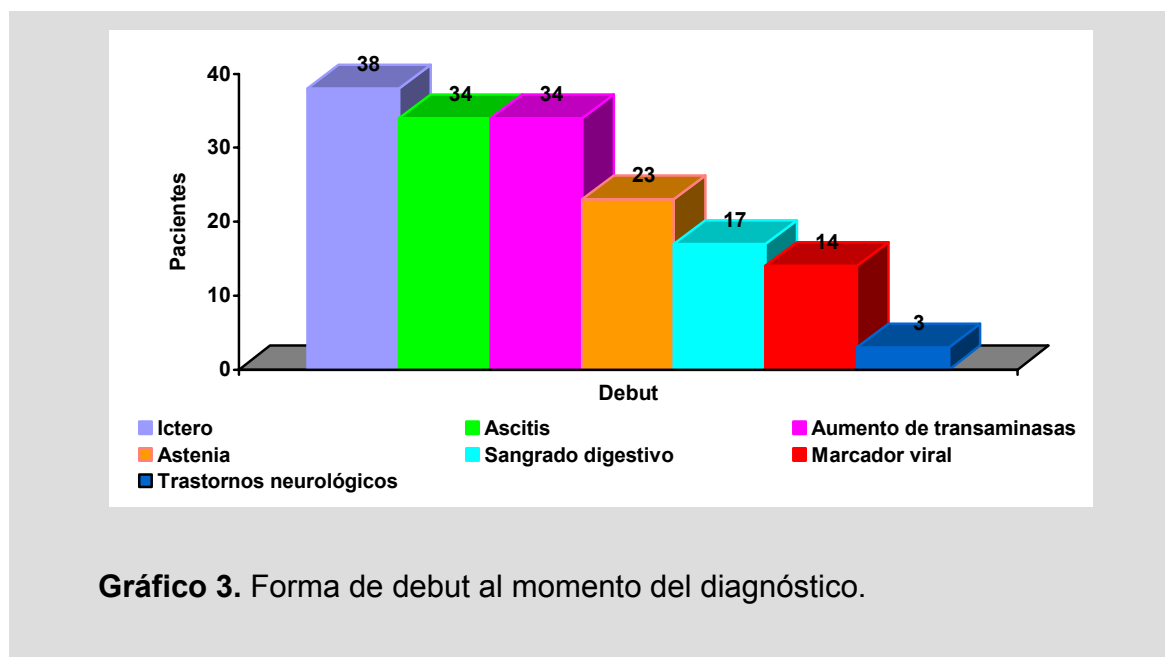
Grupos Etiológicos	Sexo				Total
	F		M		
	n	%	n	%	
Alcohol	0	0	28	100	28
Virus	14	22,6	48	77,4	62
Otras etiologías	39	72,2	15	27,8	54
Total	53	36,8	91	63,2	144

$X^2 = 50,823$; g.l. = 2; p < 0,001

3.1.2 Manifestación de debut y su relación con los grupos etiológicos

- Manifestación del debut al momento del diagnóstico

La manifestación clínica más frecuente por la que debutó la enfermedad al momento del diagnóstico fue el íctero en 38 pacientes (26,4%) seguida por la ascitis en 34 (23,6%), la astenia en 23 (16%), el sangramiento digestivo alto en 17 (11,8%) y tres pacientes (2,1%) por trastornos neurológicos. Dentro de los hallazgos de laboratorio, acudieron a consulta especializada por aumento de transaminasas 34 pacientes (23,6%) y en 14 (9,7%) se comenzaron los estudios por el hallazgo de un marcador viral positivo en chequeos médicos de rutina o después de donaciones de sangre (nueve con anti-VHC y cinco HBsAg). (Ver gráfico 3).



- Relación del debut con los grupos etiológico

Como se muestra en la tabla 6, el íctero fue más frecuente en el grupo del alcohol

con nueve pacientes (32,1%) y en el grupo de otras etiologías con 17 (31,5%); la ascitis se manifestó de forma similar en los tres grupos con siete (25%), 14 (22,6%) y 13 (24,1%) pacientes respectivamente. El aumento de transaminasas fue más frecuente en el grupo de otras etiologías con 17 pacientes (31,5%), seguido por el grupo de los virus. La astenia se comportó de igual forma en los grupos de alcohol y de virus con cinco (17,8%) y 11 pacientes (17,7%) respectivamente, seguido del de otras etiologías.

Cuatro pacientes alcohólicos (14,2%) debutaron por sangramiento digestivo por vórices, cinco del grupo de virus (8,1%) y ocho pacientes (14,8%) en el de otras etiologías. Los tres pacientes que acudieron a consulta por trastornos neurológicos estuvieron distribuidos entre el grupo de alcohólicos y virus. Ninguna de las manifestaciones referidas tuvo diferencias significativas entre los grupos.

Tabla 6. Relación de la forma de debut con los grupos etiológicos.

Forma de debut	Alcohol		Víricas		Otras etiologías		p
	No.	%	No.	%	No.	%	
Íctero (n=38)	9	32,1	12	19,4	17	31,5	0,249
Ascitis (n=34)	7	25	14	22,6	13	24,1	0,964
Aumento de transaminasas (n=34)	3	10,7	14	22,6	17	31,5	0,107
Astenia (n=23)	5	17,8	11	17,7	7	13	0,747
Sangramiento digestivo (n=17)	4	14,2	5	8,1	8	14,8	0,480
Trastornos neurológicos (n=3)	1	3,7	2	3,2	0	0	0,397
Total de pacientes	28		62		54		

3.2 Grado de insuficiencia hepática según la clasificación de Child-Pugh y la puntuación MELD

La media de la puntuación por Child-Pugh fue $7,7 \pm 2,5$ y por puntuación MELD de $10,2 \pm 6,5$ como se muestra en la tabla 7.

Tabla 7. Promedios de la puntuación de Child Pugh y MELD.

Modelos pronósticos	n	Promedio	DE	Mínimo	Máximo
Puntuación Child-Pugh	144	7,7	2,5	5	14
Puntuación MELD	144	10,2	6,5	2	29

En relación con los estadios de Child-Pugh, en el total de la muestra predominó el A en 60 pacientes (42%), seguido por el B en 48 (33,3%) y el C en 36 pacientes (25%). Según la puntuación MELD, 76 (52%) tenían menos de 10 puntos, 37 (26%) entre 10 y 15 puntos y 31 (22%) con más de 15. (Ver gráfico 4).

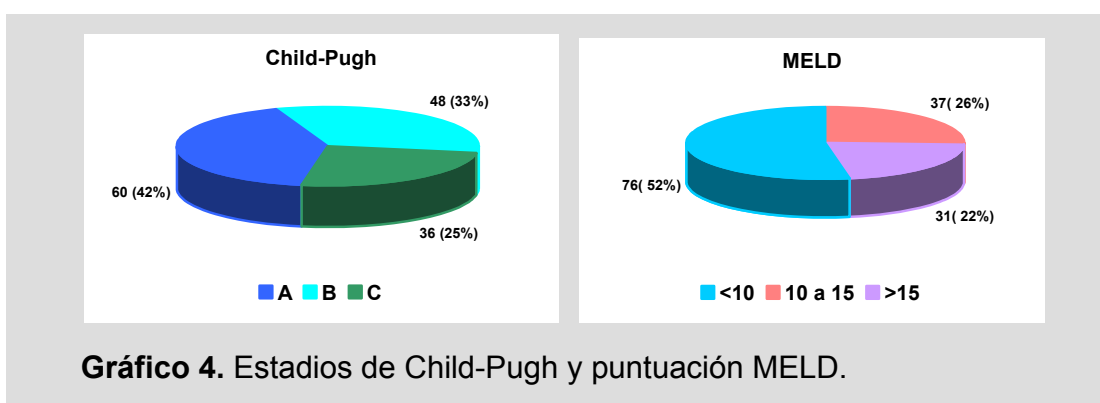


Gráfico 4. Estadios de Child-Pugh y puntuación MELD.

Según los grupos etiológicos, en el grupo de cirrosis por alcohol predominó el estadio C en 13 pacientes (46,4%); en el grupo de virus predominaron los pacientes en estadio B con 27 (43,5%) y en el de otras etiologías predominó el estadio A en 28 pacientes (51,8%), con diferencia significativa entre los grupos ($p=0,015$) como se muestra en la tabla 8.

Tabla 8. Estadio de Child-Pugh según grupos etiológicos.

Estadio	Alcohol		Virus		Otras etiologías		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
A	9	32,1	23	37,1	28	51,8	60	41,7
B	6	21,4	27	43,5	15	27,8	48	33,3
C	13	46,4	12	19,3	11	20,3	36	25,0
Total	28	100	62	100	54	100	144	100

$\chi^2 = 12,292$; g.l. = 4; $p = 0,015$

En la tabla 9 se observa el análisis de la puntuación MELD según grupos etiológicos, la mayoría de los pacientes alcohólicos se distribuyeron entre las categorías de 10 a 15 puntos y mayor que 15, con 10 pacientes (35,7%) cada una. En los pacientes del grupo de virus predominó la puntuación menor que 10 puntos en 35 (56,4%), al igual que en el de otras etiologías en 33 pacientes (61,1%), sin alcanzar diferencias significativas entre los grupos.

Tabla 9. Puntuación MELD según grupos etiológicos.

Puntuación	Alcohol		Virus		Otras etiologías		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<10	8	28,5	35	56,4	33	61,1	76	52,7
10-15	10	35,7	16	25,8	11	20,3	37	25,7
>15	10	35,7	11	17,7	10	18,5	31	21,5
Total	28	100	62	100	54	100	144	100

$\chi^2 = 8,925$; g.l. = 4; p = 0,063

3.2.1 Complicaciones presentadas por los pacientes y su relación con los grupos etiológicos

- Complicaciones presentadas por los pacientes al inicio de la evaluación

En la evaluación inicial, la complicación más frecuente presentada fue la ascitis en 91 pacientes (63,2%), seguida por el ictero en 86 (59,7%), el SDA por vórices en 34 (23,6%), la encefalopatía en 20 pacientes (13,9%) y PBE en tres (2,1%); 22 pacientes (15,3%) no habían presentado complicaciones. (Ver gráfico 5).

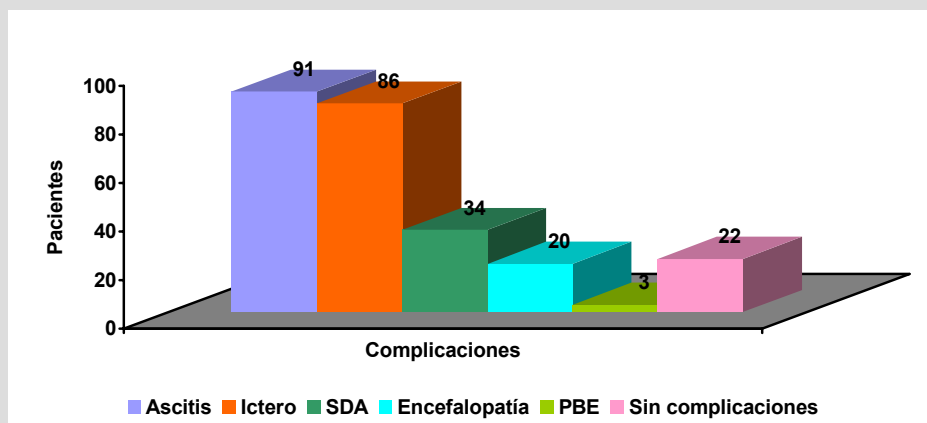


Gráfico 5. Complicaciones presentadas por los pacientes al inicio de la evaluación.

- Relación entre las complicaciones presentadas y los grupos etiológicos

La ascitis fue más frecuente en el grupo de alcohólicos con 22 pacientes (78,6%), seguido por el de virus y otras etiologías. El íctero se comportó de forma similar en alcohólicos y en el grupo de otras etiologías con 19 (67,9%) y 33 (61,1%) pacientes, y fue algo menos frecuente en el grupo de los virus. El SDA predominó en el grupo de otras etiologías con 16 pacientes (29,6%) y en el de alcohólicos con siete (25,0%). La encefalopatía prevaleció en el grupo de alcohólicos con 6 pacientes (21,4%), un paciente de cada grupo presentó PBE. En ninguna de las complicaciones presentadas hubo diferencia significativa entre los grupos etiológicos, como se observa en la tabla 10.

Tabla 10. Complicaciones presentadas según grupos etiológicos.

Complicaciones	Alcohol (n=28)		Virus (n=62)		Otras (n=54)		p
	n	%	n	%	n	%	
Ascitis (n=91)	22	78,6	38	61,3	31	57,4	0,156
Íctero (n=86)	19	67,9	34	54,8	33	61,1	0,490
SDA* (n=34)	7	25	11	17,7	16	29,6	0,317
Encefalopatía hepática (n=20)	6	21,4	9	14,5	5	9,3	0,314
PBE** (n=3)	1	3,5	1	1,6	1	1,8	0,825

Sangrado digestivo alto *, Peritonitis bacteriana espontánea **

3.2.2 Relación de los grupos etiológicos con las variables analíticas

Como se muestra en las tablas 11 y 12, de las variables analíticas tuvieron diferencias significativas entre los grupos etiológicos, la prolongación del TP (p=0,017), la ALT (p=0,028), el coeficiente AST/ALT (p=0,008), la bilirrubina

($p=0,001$) y el colesterol ($p=0,037$). En relación al TP la media más prolongada fue la de los pacientes con cirrosis alcohólica con $5,8 (\pm 5,3)$ seg y según los resultados de las pruebas post hoc al ANOVA hubo diferencias significativas entre el grupo de alcohol versus otras etiologías ($p=0,025$) y el grupo de virus versus alcohol ($p=0,045$), no así entre el grupo de virus contra otras etiologías.

El grupo de alcohólicos también presentó el menor valor de la media de la ALT con $38,8 \pm 21,7$ u/L, así como el mayor coeficiente AST/ALT con $2,0 \pm 1,4$; el análisis post hoc al ANOVA mostró diferencias significativas entre el grupo de virus y alcohol con $p=0,040$ para la ALT y $p=0,024$ para el coeficiente AST/ALT, así como para los grupos de alcohol y otras etiologías con $p=0,040$ para la ALT y $p=0,013$ para el coeficiente AST/ALT.

De la misma forma que el valor mayor de la media de la bilirrubina correspondió al grupo de alcohólicos con $90,3 \pm 141,7$ $\mu\text{mol/L}$ con diferencias significativas entre los grupos de virus y alcohol ($p=0,002$) y alcohol versus otras ($p=0,004$) según el post hoc al ANOVA.

El valor superior de la media del colesterol fue de $4,0 \pm 1,6$ $\mu\text{mol/L}$ y correspondió al grupo de otras etiologías, con diferencias significativas entre los grupos de virus versus otras ($p=0,047$).

Los valores de la media del recuento de plaquetas, la AST, la albúmina, la creatinina y el sodio sérico no presentaron diferencias significativas entre los grupos etiológicos.

Tabla 11. Relación de los grupos etiológicos con las variables analíticas.

Variables	Etiología	n	Media	DS	p
Plaquetas (x10 ⁹ / L)	Alcohol	28	171,5	42,0	0,428
	Virus	62	182,3	52,8	
	Otras	54	186,3	47,1	
	Total	144	181,7	48,7	
Prolongación TP* (seg)	Alcohol	28	5,8	5,3	0,017
	Virus	62	3,3	3,9	
	Otras	54	3,0	4,6	
	Total	144	3,6	4,6	
ALT** (U/L)	Alcohol	28	38,8	21,7	0,028
	Virus	62	72,8	62,3	
	Otras	54	73,6	70,7	
	Total	144	66,5	61,5	
AST*** (U/L)	Alcohol	28	70,6	45,1	0,308
	Virus	62	98,4	84,8	
	Otras	54	104,2	123,3	
	Total	144	95,5	96,1	
AST/ALT (U/L)	Alcohol	28	2,0	1,4	0,008
	Virus	62	1,5	0,8	
	Otras	54	1,4	0,5	
	Total	144	1,6	0,9	
Bilirrubina (µmol/L)	Alcohol	28	90,3	141,7	0,001
	Virus	62	34,0	29,6	
	Otras	54	36,8	28,7	
	Total	144	46,0	70,3	
Albúmina (g/L)	Alcohol	28	34,4	8,6	0,913
	Virus	62	35,2	7,2	
	Otras	54	35,1	8,5	
	Total	144	34,9	7,9	
Creatinina (µmol/L)	Alcohol	28	106,8	133,4	0,403
	Virus	62	92,3	32,3	
	Otras	54	84,0	60,7	
	Total	144	92,0	72,4	
Colesterol (µmol/L)	Alcohol	28	3,5	1,4	0,037
	Virus	62	3,4	0,9	
	Otras	54	4,0	1,6	
	Total	144	3,7	1,3	
Sodio (mEq/L)	Alcohol	28	140,7	4,9	0,789
	Virus	62	140,0	4,1	
	Otras	54	140,5	4,3	
	Total	144	140,2	4,2	

*Tiempo de protrombina,** Alaninoaminotransferasa,*** Aspartatoaminotransferasa

Tabla 12. Comparaciones post hoc al ANOVA con la Prueba de Scheffé de las variables analíticas significativas en relación con los grupos etiológicos.

Grupos etiológicos	TP* (p)	ALT** (p)	AST***/ALT (p)	Bilirrubina (p)	Colesterol (p)
Virus versus alcohol	0,045	0,040	0,024	0,002	0,952
Alcohol versus Otras	0,025	0,040	0,013	0,004	0,242
Virus versus Otras	0,937	0,997	0,942	0,974	0,047

*Tiempo de protrombina, **Alaninoaminotransferasa, ***Aspartatoaminotransferasa

3.2.3 Manifestaciones de la cirrosis e hipertensión portal según la ecografía con doppler y endoscopia del tracto digestivo superior

Como se observa en la tabla 13, según la ecografía, los 144 pacientes (100%) presentaron el hígado con una ecoestructura heterogénea, en 95 pacientes (66%) se detectó esplenomegalia y 54 (37,5%) tenían la porta dilatada.

Según el doppler esplenoportal 112 pacientes (77,8%) tenían flujo portal hepatocéntrico, en 10 (6,9%) era hepatofugo y en 22 (13,9%) no se visualizó, en dos de ellos por trombosis portal y en 20 por no verse la porta de forma adecuada.

En la endoscopia del tracto digestivo superior presentaron várices esofágicas 90 pacientes (62,5%) y 58 (40,3%) gastropatía portal, 51 pacientes (35,4%) no presentaron manifestaciones endoscópicas de hipertensión portal.

Tabla 13. Manifestaciones de la cirrosis e hipertensión portal según la ecografía con doppler y endoscopia del tracto digestivo superior.

Ecografía con doppler	n	%
Hígado heterogéneo	144	100
Esplenomegalia	95	66,0
Porta dilatada	54	37,5
Flujo portal		
Hepatocéntrico	112	77,8
Hepatofugo	10	6,9
No visualizado	22	13,9
Endoscopia digestiva superior	n	%
Várices esofágicas	90	62,5
Gastropatía portal	58	40,3

3.2.4 Relación entre la presencia de várices esofágicas y los grupos etiológicos

Por ser las várices esofágicas la manifestación más importante de la hipertensión portal fue la variable en que se evaluó su relación con los grupos etiológicos. Se observaron várices en 42 pacientes (76,7%) con cirrosis por virus, seguido por 33 (61,1%) del grupo de otras etiologías y en 15 (53,5%) del grupo de cirrosis por alcohol sin alcanzar diferencias significativas, como se observa en el gráfico 6.

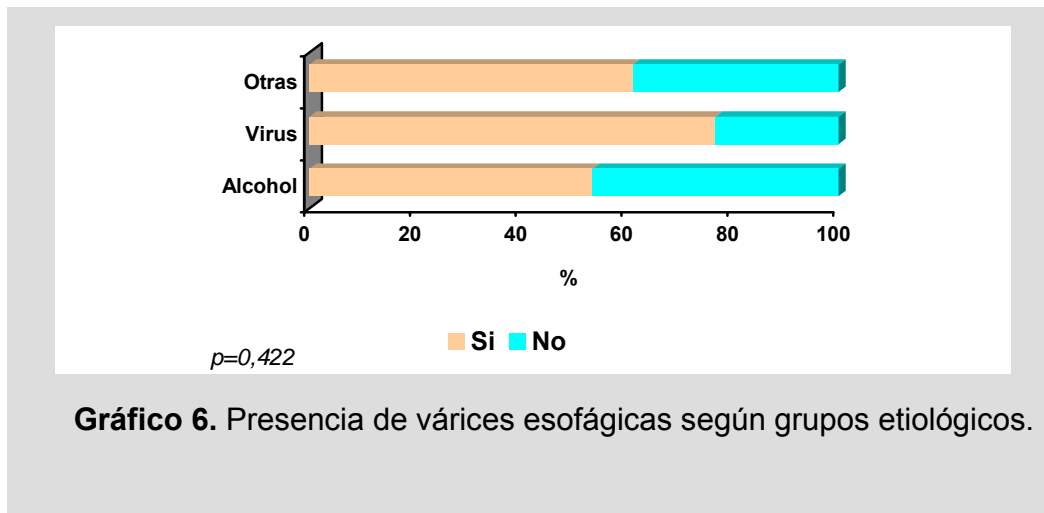
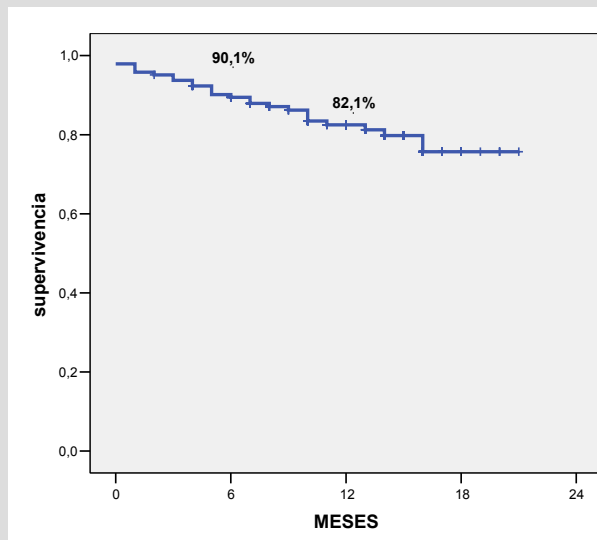


Gráfico 6. Presencia de várices esofágicas según grupos etiológicos.

3.3- Análisis de la supervivencia

- Supervivencia de los pacientes en el período estudiado

De los 144 pacientes del estudio, 27 (18,7%) fallecieron por complicaciones de la cirrosis hepática entre enero de 2004 y diciembre de 2006, con una supervivencia general de 90,1% a los seis meses y de 82,1% al año, con una media de 18,4 meses y un IC del 95% entre 17,3-19,5 meses como se muestra en el gráfico 7.

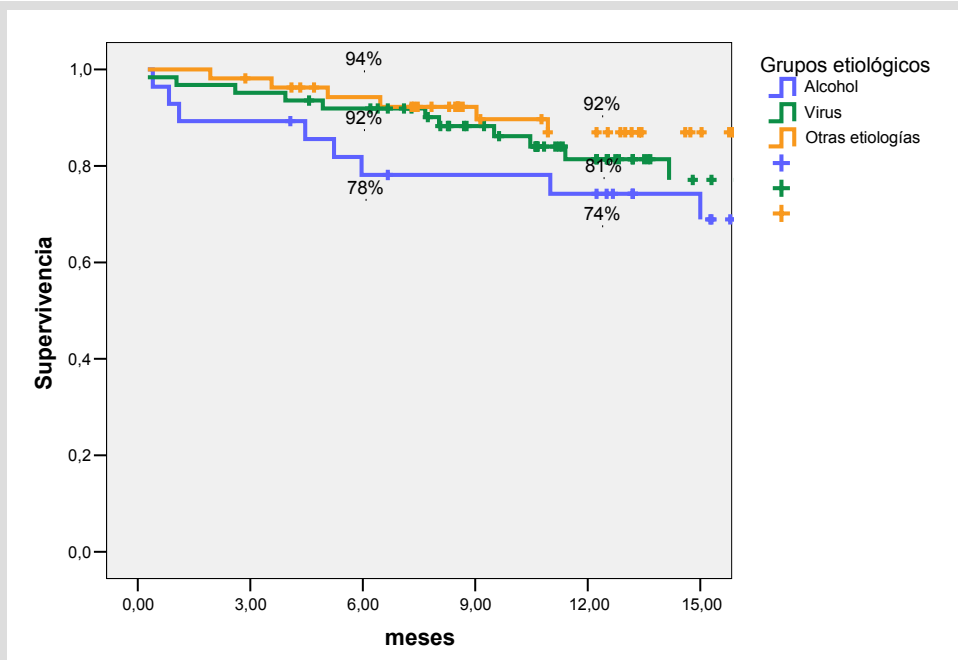


	Media (meses)	IC 95%
Supervivencia	18,4	17,29- 19,52

Gráfico 7. Supervivencia general de los pacientes

- Relación de la supervivencia con los grupos etiológicos

La supervivencia para el grupo de cirrosis alcohólica fue de 78% a los 6 meses y 74% al año, con una media de 16,8 meses y un intervalo de confianza de 95% (IC 95%) de 13,90-19,78; en las víricas la supervivencia fue de 92% a los 6 meses y 81% al año, con una media de 17 meses (IC 95%; 15,49-18,54); en el grupo de otras etiologías a los seis meses y al año fue de 94% y 92% respectivamente, con una media de 16,8 meses (IC 95%, 15,64-17,99); sin diferencias significativas entre los grupos etiológicos. (Ver Gráfico 8).



Grupos etiológicos	Media (meses)	IC 95%	P
Alcohol	16,8	13,90- 19,78	0,310
Víricas	17,0	15,49- 18,54	
Otras	16,8	15,64- 17,99	
Total	18,4	17,29- 19,52	

Gráfico 8. Supervivencia de los pacientes a los 6 y 12 meses según grupos etiológicos.

- Análisis univariado de la supervivencia

El análisis univariado de las variables continuas con las curvas de Kaplan-Meier muestra que se asociaron con una supervivencia significativamente menor, el TP ($p=0,007$), la bilirrubina ($p=0,007$), la albúmina ($p<0,001$), el colesterol ($p<0,001$), el sodio sérico ($p=0,008$), la puntuación de Child-Pugh ($p<0,001$) y la puntuación MELD ($p<0,001$).

Los pacientes con prolongación del TP de 4 a 6 seg tuvieron una supervivencia de 81,8% a los 6 meses y 70,1% a los 12 meses, con una media de 14,3 meses (IC 95%; 11,95-16,79), similar a los que presentaron una prolongación de más de 6 seg con 81,5% y 74% de supervivencia a los 6 y 12 meses respectivamente y una media de 16,7 (IC 95%; 14,50-18,95).

En relación con la bilirrubina, la supervivencia menor fue la de los pacientes con cifras mayores de 53 $\mu\text{mol/L}$ con 80,6% a los 6 meses, 65,8% a los 12 meses y una media de 15,4 meses (IC 95%; 12,69-18,25).

Los pacientes con albúmina menor de 28 g/L tuvieron la menor supervivencia, que fue de 67,1% a los 6 meses y de 52,6% a los 12 meses, la media fue de 12,7 meses (IC 95%; 9,45-16,00).

De la misma forma se comportó el colesterol y el sodio sérico, los pacientes que lo tenían disminuido tuvieron una supervivencia de 63% y 51,5% en el caso del colesterol y de 72,9% y 58,3% en el sodio, a los 6 y 12 meses respectivamente.

Según los estadios de Child-Pugh, la menor supervivencia fue para el estadio C, con 68,4% a los 6 meses, 57,2% a los 12 meses y una media de 12,1 meses (IC 95%; 9,46-14,81).

La supervivencia menor según el índice MELD se presentó en el grupo con más de 15 puntos con 79,6% y 63,7% a los 6 y 12 meses respectivamente, media de 14,4 meses (IC 95%; 11,63-17,16) como se muestra en la tabla 14 y anexo 5.

El recuento de plaquetas y la creatinina no tuvieron relación significativa en el análisis de la supervivencia. (Ver tabla 14).

Tabla 14. Variables continuas. Análisis univariado de la supervivencia.

Variables	Supervivencia				p
	6 meses %	12 meses %	Media (meses)	IC 95%	
Plaquetas ($\times 10^9/L$)					
<150	84,6	84,6	16,9	14,11- 19,88	0,655
\geq 150	89,9	81,9	18,3	17,14- 19,51	
Tiempo protrombina (seg)					
<4	97,2	91,5	18,8	17,91-19,75	0,007
4-6	81,8	70,1	14,3	11,95-16,79	
>6	81,5	74,2	16,7	14,50-18,95	
Bilirrubina ($\mu\text{mol/L}$)					
<35	94,1	89,0	18,3	17,23-19,38	0,007
35-53	88,9	79,8	17,7	15,23-20,22	
>53	80,6	65,8	15,4	12,69-18,25	
Albúmina (g/L)					
\geq 35	97,3	94,0	19,6	18,82-20,52	<0,001
28-34	89,6	79,8	17,9	15,79-20,06	
<28	67,1	52,6	12,7	9,45-16,00	
Creatinina ($\mu\text{mol/L}$)					
\leq 123	89,9	81	18,3	17,18-19,53	0,710
>123	92,3	92,3	15,9	13,52-18,43	
Colesterol ($\mu\text{mol/L}$)					
<2,5	63,0	51,5	13,1	9,41- 16-89	<0,001
\geq 2,5	95,0	87,6	19,3	18,32-20,38	
Sodio sérico (mEq/L)					
<134	72,9	58,3	10,8	6,89-14,71	0,008
\geq 135	91,1	83,4	18,7	17,61-19,83	
Child-Pugh					
5-6	98,3	96,1	17,5	16,96- 18,08	<0,001
7-9	93,7	82,5	18,6	17,04- 20,27	
10-15	68,4	57,2	12,1	9,46- 14,81	
MELD					
<10	97,3	91,7	17,5	16,73- 18,26	<0,001
10-15	83,7	77,1	17,7	15,29- 20,19	
>15	79,6	63,7	14,4	11,63- 17,16	

De las variables categóricas, se asociaron con una menor supervivencia en el análisis de las curvas de Kaplan-Meier de forma significativa, el sexo masculino ($p=0,015$), con 85,5% y 77,5% de supervivencia a los 6 y 12 meses respectivamente y media de 17,3 meses (IC 95%; 15,77-18,86); el antecedente

de ascitis ($p=0,009$) con 87,6% a los 6 meses y 76,1% a los 12, media de 17,2 meses (IC 95%; 15,76-18,83); la encefalopatía hepática ($p<0,001$) con 64% y 53% a los 6 y 12 meses respectivamente, media de 12,7 meses (IC 95%;9,10- 16,32) y la PBE ($p<0,001$) con 33,3% a los 6 y 12 meses, media de 3,1 meses (IC 95%; 0,83- 5,45) como se muestra en la tabla 15 y anexo 4.

El sangrado digestivo alto (SDA) por várices no se asoció con la supervivencia. (Ver tabla 15).

Tabla 15. Variables categóricas. Análisis univariado de la supervivencia.

Variables	Supervivencia				p
	6 meses %	12 meses %	Media (meses)	IC 95%	
Sexo					
Femenino	98,1	90,1	17,4	16,43-18,40	0,015
Masculino	85,5	77,5	17,3	15,77-18,86	
Ascitis					
No	94,3	92,0	17,2	16,22-18,32	0,009
Si	87,6	76,1	17,2	15,76-18,83	
Encefalopatía					
No	94,3	86,8	19,3	18,25-20,36	<0,001
Si	64,0	53,3	12,7	9,10-16,32	
PBE*					
No	91,4	83,3	18,6	17,54-19,72	<0,001
Si	33,3	33,3	3,1	0,83- 5,45	
SDA**					
No	91,6	83,3	18,4	17,22-19,74	0,862
Si	85,2	72,2	16,7	14,52-18,95	

*Peritonitis bacteriana espontánea, **Sangrado digestivo alto

Al aplicar la regresión de Cox para el análisis de supervivencia resultaron predictivos de supervivencia la puntuación de Child-Pugh y la PBE como se muestra en la tabla 16.

Tabla 16. Regresión de Cox para el análisis de las variables asociadas a la supervivencia.

Regresión de Cox	Exp (β)	IC; 95%	p
Puntuación Child-Pugh	1,575	1,352-1,835	<0,001
PBE*	9,564	1,967-46,491	0,025

3.4 Comparación entre el Child-Pugh y el MELD

Como se observa en el gráfico 9, cuando se compararon el sistema MELD y la clasificación de Child-Pugh por la curva de ROC el área bajo la curva para el Child-Pugh fue de 0,816 (IC 95%; 0,729-0,909) y para el MELD fue de 0,778 (IC 95%; 0,697-0,860) pero aunque el Child-Pugh abarcó un área mayor, no se encontraron diferencias significativas entre las áreas ($p=0,229$).

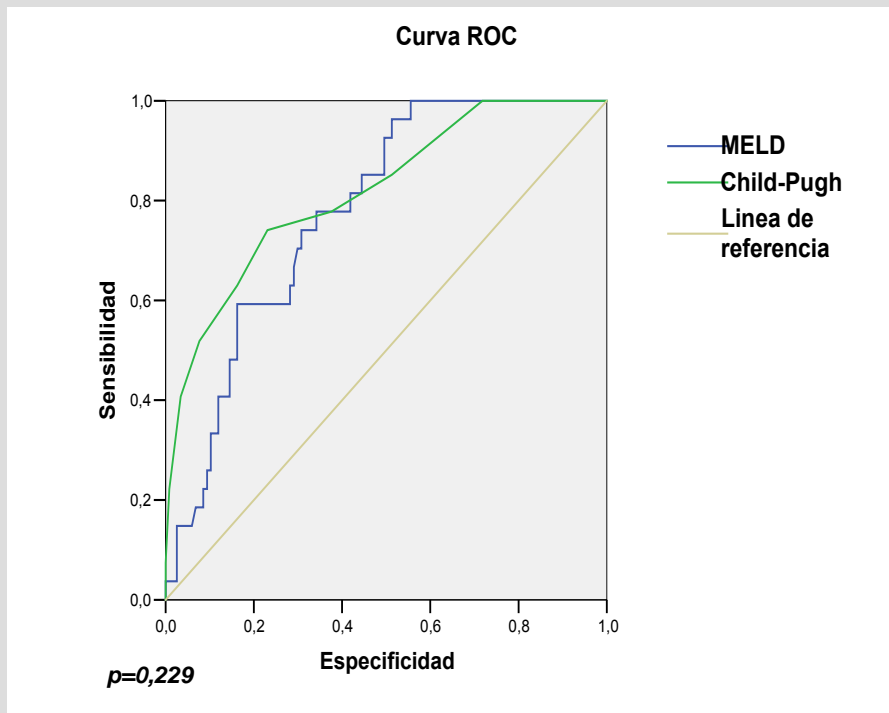


Gráfico 9. Comparación del MELD y el Child-Pugh por curvas ROC en el análisis de supervivencia

CAPÍTULO IV
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN
DE LOS RESULTADOS

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

4.1 Causas de la cirrosis hepática y su distribución por grupos etiológicos

Las causas más frecuentes de cirrosis hepática en la mayoría de las grandes series publicadas son por VHC y VHB así como el alcoholismo, que pueden variar entre ellas según el área geográfica.^{42,51}

En la serie publicada por Sagnelli y col.⁴ en Italia, 50% de los pacientes cirróticos estudiados eran por VHC, en el caso de estudios realizados en Estados Unidos, Said y col.¹⁵⁸ reportan el alcohol en 30% de los pacientes, seguido por el VHC en 22% y en el realizado por Wiesner y col.,¹⁵⁹ encontraron al VHC como primera causa (34%) seguido por el alcohol (27%).

En cambio, en Corea es el VHB de forma aislada y asociado al alcohol la primera causa de cirrosis detectándose en 58% de los pacientes, seguida por el alcohol en 26% y el VHC, incluyendo los asociados al alcohol, en sólo 11%.¹⁶⁰ En africanos, el VHB fue la causa de cirrosis en 70% de los pacientes.⁵³

En un estudio realizado en la India, el alcohol ocupó el primer lugar en 50% de los pacientes seguido por el VHB en 28%.¹⁶¹

En relación con la cirrosis de etiología autoinmune sin o con colestasis, en la mayoría de los estudios quedan agrupadas en otras etiologías por ser una entidad menos frecuente.^{158,162,163} Así, Wiesner y col.,¹⁵⁹ comunican que 4,9% de los pacientes evaluados presentaban cirrosis por hepatitis autoinmune y 3,8% entre CBP y CEP.

En este trabajo el VHC ocupó el primer lugar con 21,5%, seguido por el alcohol en 19,4% de los pacientes, 14,6% fue evaluado por VHB, 15,3% por cirrosis por hepatitis autoinmune, 4,2% por CBP y 0,7% por CEP.

Al reunir los pacientes por grupos etiológicos, el grupo de virus quedó constituido por 43,1% de los pacientes, ya que además de los portadores de VHC y VHB, se adicionaron los que tenían antecedentes de virus y alcohol que en esta serie constituyó 7%, se tuvo en cuenta para ello que se encontraban en abstinencia alcohólica y por lo tanto la evolución sería regida por los virus como han comunicado otros autores.^{7,164}

El alto porcentaje de este grupo, más el resultado de un estudio en 200 pacientes con cirrosis realizado previamente por esta misma autora, donde la frecuencia de cirrosis por el VHB fue de 14% y la de VHC ascendió a 30%, para un total de 44%, permite inferir que los virus, a predominio del VHC, son la primera causa de cirrosis en Cuba.³⁸

En relación con la cirrosis por hepatitis autoinmune, también se reporta en este estudio un mayor número de pacientes (15,3%) en comparación con otras series, pudiera estar relacionado con que el inicio del programa de trasplante en el CIMEQ motivó el envío de pacientes de todas las provincias del país en diferentes estadios de la enfermedad, se añade, que algunos de ellos fueron remitidos con diagnóstico de cirrosis criptogénica y al realizarle los marcadores inmunológicos se les diagnosticó enfermedad autoinmune, se necesitarían estudios más amplios para ver si realmente existe una incidencia mayor que la descrita por otros autores.^{22,159}

4.1.1 Relación de los grupos etiológicos con edad y sexo

Según diferentes autores la cirrosis por alcohol y VHC son más frecuentes en la quinta y sexta década de la vida y en el sexo masculino.^{2,4,57} Se plantea que entre los factores asociados con la mayor progresión de la hepatitis C a la cirrosis se encuentran el sexo masculino y el abuso de alcohol.⁷

En esta serie la edad media fue de $50,6 \pm 9,5$ años para el grupo de alcohol, $49,9 \pm 9,5$ años para el grupo de virus y $40,9 \pm 15,7$ años para el de otras etiologías.

En relación a la edad del grupo de alcohol y virus, aunque los resultados coinciden con lo reportado en la literatura, los pacientes fueron algo más jóvenes, ya que en el Grupo de Trasplante del CIMEQ, al igual que en la mayoría de los que efectúan trasplante, por lo general no se evalúan pacientes mayores de 65 años, dado que la supervivencia disminuye de forma significativa.¹⁵⁰⁻¹⁵²

El abuso de alcohol y enfermedad hepática alcohólica predomina en hombres a nivel mundial.⁷ En estudio realizado en Italia por Bellentani y col.¹⁶⁵ reportan una proporción de 9 hombres por cada mujer con cirrosis alcohólica, no obstante, se plantea un incremento del abuso de alcohol en las mujeres en las últimas décadas y por otro lado es conocida la mayor susceptibilidad del sexo femenino a sus efectos tóxicos.¹⁶⁶⁻¹⁶⁸

Llamó la atención la ausencia de mujeres con cirrosis alcohólica en esta serie, estudios cubanos de pesquiasaje de alcoholismo, reportan menor hábito alcohólico en la mujer, aunque el porcentaje difiere según la provincia donde habitan.¹⁶⁹⁻¹⁷¹

Pudiera no haberse hecho el diagnóstico por falsa información, ya que una de las características más habituales en el alcoholismo femenino es su ocultismo, según los expertos las mujeres beben de forma clandestina, en secreto y en solitario.¹⁷²

La percepción social del alcoholismo femenino, a diferencia del alcoholismo de los hombres, explica en parte aspectos del perfil adictivo de la mujer alcohólica debido al enjuiciamiento social, relacionada con las desigualdades en razón del género.¹⁷³

En el grupo de otras etiologías la media de edad fue menor y predominó el sexo femenino ($p < 0.001$) con respecto al grupo de virus y al de alcohol, este resultado está dado porque algunas de las enfermedades hepáticas que lo constituyen, como la cirrosis por hepatitis autoinmune y la CBP predominan en el sexo femenino y entre los 40 y 50 años.^{60,64}

También se ha reportado el predominio de las cirrosis criptogénicas en el sexo femenino, y otras menos frecuentes, pero típicas de jóvenes como la enfermedad de Wilson y la fibrosis hepática congénita.^{101,160}

4.1.2 Relación del debut y los grupos etiológicos

La cirrosis se manifiesta con frecuencia como una enfermedad silente, el diagnóstico en la fase compensada puede ser por manifestaciones inespecíficas o por hallazgos de laboratorio, mientras que en fases más avanzadas de la enfermedad puede debutar por sus complicaciones.¹¹⁹

En esta serie las complicaciones más frecuentes que motivaron el estudio al momento del diagnóstico o debut de la enfermedad fueron el íctero y la ascitis, lo que coincide con otros autores.^{174,175}

En un estudio realizado sobre la prevalencia de la fatiga o astenia en pacientes con cirrosis, concluyen que fue frecuente con cualquiera de las etiologías, pero predominó en pacientes con cirrosis por VHC.¹⁷⁶ En el presente trabajo como síntoma inespecífico en el debut de la enfermedad, se presentó en 16% del total de los pacientes.

Dentro de los hallazgos de laboratorio predominó la hipertransaminasemia (23,6%) y aunque menos frecuente, pero de gran importancia, la detección de un marcador viral positivo (9,7%).

La elevación de las enzimas hepáticas, sobre todo la ALT, es una de las causas más frecuentes de consulta en la especialidad de gastroenterología y hepatología, está demostrado que es una prueba adecuada para identificar a los sujetos con enfermedad hepática crónica en fase asintomática y en estadios precirróticos.¹⁷⁷

En trabajos realizados en Cuba, en donantes de sangre con anti-VHC, hasta 50,6% de los pacientes presentaban algún grado de lesión hepática en el estudio histológico, llegando incluso al diagnóstico de cirrosis, otros autores reportan fibrosis marcada en 18,7% de los pacientes evaluados.^{178,179}

Samada y col.³⁸ reportan que en la cirrosis de causa vírica, el diagnóstico de la enfermedad a partir de la detección de anti-VHC fue de 20% y de 30% a partir de la detección de AgsHB, que aunque es un resultado sesgado dada la población de partida, se confirman los hallazgos de otros reportes y pone de manifiesto la importancia del estudio de los pacientes en los que se detectan marcadores del VHB o VHC.^{178,179}

Cuando se asocia el debut en el momento del diagnóstico con los grupos etiológicos, aunque en ninguna de las manifestaciones hubo diferencias significativas, el íctero predominó en el grupo del alcohol y en el grupo de otras etiologías, seguido en frecuencia por las cirrosis víricas.

El predominio del íctero con relación a los alcohólicos pudo estar relacionado a que acudieron a consulta en fases más avanzadas de la enfermedad; en el caso del grupo de otras etiologías, porque en él se encuentran las hepatopatías de etiología autoinmune con o sin colestasis que con frecuencia acuden a consulta por íctero y aumento de transaminasas, lo que explicaría que también se haya observado mayor porcentaje de hipertransaminasemia en este grupo.

En estudio realizado por Primo y col¹⁸⁰ sobre incidencia y prevalencia de hepatitis autoinmune, en seis (46%) pacientes el diagnóstico se estableció al estudiar una hipertransaminasemia asintomática, tres (23%) debutaron por síntomas inespecíficos y elevación de transaminasas, y cuatro (31%) pacientes tuvieron como forma de presentación una hepatitis aguda; la tercera parte de los pacientes presentaron cirrosis hepática en el momento de establecerse el diagnóstico. Estos resultados reafirman, como ha sido reportado en donantes de sangre que se estudian por presentar un marcador viral positivo, que la cirrosis hepática puede evolucionar de forma asintomática y que el diagnóstico en la fase compensada puede ser por manifestaciones inespecíficas o por hallazgos de laboratorio.

4.2 Grado de insuficiencia hepática según Child-Pugh y MELD

En relación al grado de insuficiencia hepática por MELD y Child-Pugh, según las categorías de Child-Pugh, predominó el estadio A y según el MELD, el grupo con menos de 10 puntos, esto es debido a que se excluyeron los pacientes trasplantados durante el estudio, que se encontraban entre los de mayor insuficiencia hepática, además de que fueron enviados a la consulta pacientes en los que predominaban las complicaciones de la hipertensión portal como el sangrado por várices, si bien con una función hepática conservada.

Al comparar los estadios de Child-Pugh y la puntuación MELD con los grupos etiológicos predominó la cirrosis alcohólica entre los de la categoría C ($p=0,015$) y este grupo también predominó en los de mayor que 10 puntos según el MELD, aunque las diferencias no fueron significativas ($p=0,063$). Estos resultados reafirman que los pacientes alcohólicos, por lo general, acuden a recibir atención médica en fases muy avanzadas de la enfermedad.³⁹

En el caso del MELD la puntuación no fue alta en un porcentaje elevado como se podría esperar en relación a la gravedad de los pacientes según los estadios de Child Pugh, lo que pudiera estar en relación con la normalidad de los valores de creatinina en un porcentaje elevado de los pacientes, además de no tener en cuenta la ascitis ni la encefalopatía y como se describe a continuación la ascitis fue la complicación más frecuente.

Estudios recientes, realizados en amplias cohortes de pacientes, han puesto de manifiesto la contribución pronóstica de la ascitis y de la encefalopatía a la puntuación MELD, a pesar de ser variables con cierto carácter subjetivo.^{33,34}

4.2.1 Relación de las complicaciones con los grupos etiológicos

De las complicaciones presentadas por los pacientes, al inicio de la evaluación, la ascitis fue la más frecuente y coincide con otros reportes de la literatura.^{18,21,160,163}

Algunos autores han encontrado en la cirrosis por alcohol, una mayor frecuencia de complicaciones de la hipertensión portal como son la ascitis, el mayor desarrollo de várices esofágicas, así como el mayor número y gravedad de los sangrados; sin embargo, estos resultados no se han confirmado por otros autores.^{57,181-183}

En la presente serie, aunque la ascitis fue más frecuente en los pacientes con cirrosis alcohólica, no hubo asociación significativa de ninguna de las complicaciones con los grupos etiológicos.

4.2.2 Relación de los grupos etiológicos con las variables analíticas

La mayor afectación hepática de los pacientes con cirrosis alcohólica como fue comentado anteriormente, se pone de manifiesto en la asociación significativa de este grupo, en cuanto a la prolongación del TP y al aumento de la bilirrubina, en relación al grupo de virus y al de otras etiologías.

En el daño hepático por alcohol, la AST está elevada de forma característica en relación con la ALT, aunque la elevación ligera de la ALT es común; esta inversión es debida a que el alcohol incrementa la vida media de la AST mitocondrial en el plasma y a la coexistencia de deficiencia de piridoxina-5- fosfato en los alcohólicos que es un cofactor de la actividad enzimática de la ALT.¹⁸⁴

El coeficiente AST/ALT mayor que 1, como factor predictivo de cirrosis, ha sido reportado por varios autores, y los valores mayores que este índice se relacionan con la cirrosis de etiología alcohólica .^{121-123,128}

En esta serie el grupo de cirrosis alcohólica mostró una asociación significativa con el resto de los grupos en relación al menor valor de la ALT y al mayor índice AST/ALT, lo que coincide con los resultados de Nyblom y col.¹²⁸ que refieren que el mayor índice AST/ALT se relacionó con la mayor severidad de la enfermedad hepática alcohólica, en su estudio 69% de los pacientes con cirrosis alcohólica en tratamiento por las complicaciones tenían un índice AST/ALT mayor o igual a 2.

En un estudio realizado en pacientes con cirrosis por VHC también han reportado que el mayor índice AST/ALT tuvo una relación significativa con los pacientes que murieron durante el año de seguimiento.¹⁸⁶

La diferencia significativa del colesterol entre los tres grupos fue a expensas del grupo de otras etiologías donde se encontraban las enfermedades colestásicas, ya que es la propia colestasis la que implica la elevación de estos valores, y aunque la media se encontraba entre límites normales, contrasta con la disminución del colesterol en los pacientes con insuficiencia hepática severa sin colestasis.¹⁸⁷

4.2.3 Manifestaciones ecográficas, endoscópicas y relación de la presencia de várices esofágicas con los grupos etiológicos.

La utilidad de la ecografía con doppler en el diagnóstico de la cirrosis hepática avanzada y en las manifestaciones de hipertensión portal está demostrada, para ello se valoran un conjunto de parámetros del hígado como su ecogenicidad,

superficie, tamaño, bordes, así como el tamaño del bazo y las estructuras vasculares de ambos órganos.^{120,129}

En esta serie la totalidad de los pacientes presentaron una ecoestructura hepática heterogénea, este hallazgo tiene una sensibilidad variable con una media de 75% (12-91%), las causas más frecuentes de falsos negativos son la cirrosis micronodular, el uso de transductores de baja frecuencia y la subjetividad del explorador.¹⁸⁸

Como signos de hipertensión portal, 66% de los pacientes presentaron esplenomegalia, 37% la porta dilatada y en 6,9% de los pacientes se observó flujo hepatofugo.

La esplenomegalia es el hallazgo ecográfico que con mayor frecuencia se asocia a la hipertensión portal.¹⁸⁹ La dilatación de la vena porta tiene una elevada especificidad, pero una sensibilidad baja, debido a que existe una gran variabilidad en el tamaño del eje esplenoportal, el cuál está determinado, entre otros factores, por el hábito corporal.¹⁸⁸ Por otro lado, una vena porta de tamaño normal no excluye la existencia de hipertensión portal, se reporta que cuando ya está establecida, si existe derivación de la sangre por colaterales, puede presentar un calibre normal.¹²⁹

Se ha tratado de buscar combinaciones de varios parámetros para mejorar la eficacia de la ecografía en el diagnóstico de la cirrosis hepática, en un estudio realizado por Macías y col.,¹⁹⁰ valoraron la utilidad de 14 variables ecográficas que se han considerado de utilidad en la estadificación de la hepatopatía crónica y sólo la alteración de la ecoestructura hepática, el calibre portal y el tamaño del bazo alcanzaron valor predictivo independiente para el diagnóstico de cirrosis.

En relación a los resultados endoscópicos, 62,5% de los pacientes presentaron várices esofágicas y 40,3% gastropatía portal, similares resultados se han observado en otros estudios publicados y en general su mayor frecuencia se asocia, además de con ascitis y esplenomegalia, con el estadio avanzado de Child-Pugh.^{131,132,191,192}

Al relacionar la presencia de várices con los diferentes grupos etiológicos, no se detectaron diferencias significativas. Estos datos están de acuerdo con los expuestos en el estudio de Bellis y col.¹⁸³ en el que no encontraron diferencias en las mediciones del gradiente de presión de la vena porta entre pacientes con cirrosis alcohólica y pacientes con cirrosis por VHC, ni tampoco diferencias significativas entre la prevalencia, ni el grado de las várices esofágicas según la etiología.

4.3 Análisis de la supervivencia

Muchos han sido los factores que se han estudiado en relación con la supervivencia de los pacientes con cirrosis hepática con el fin de mejorar los modelos pronósticos. En esta serie no hubo diferencias significativas al efectuar el análisis de la supervivencia según los grupos etiológicos, estos datos coinciden con los reportados por otros autores.¹⁵⁸ Si bien se observó que de los tres grupos, los pacientes con cirrosis alcohólica fueron los de menor supervivencia a los seis y 12 meses, hecho que se relaciona con que presentaban la mayor insuficiencia hepática al inicio de la evaluación.

En el trabajo realizado por D' Amico²¹ se informa que el Child-Pugh fue el mejor factor predictor de mortalidad en cirrosis, seguido por sus cinco componentes valorados de forma individual.

Estos datos coinciden con los que presenta esta autora; en la que el análisis univariado demostró que además del Child-Pugh y el MELD, se asociaron con una menor supervivencia las cinco variables del Child-Pugh, el TP, la bilirrubina, la albúmina, la ascitis y la encefalopatía. Otras variables que también tuvieron asociación significativa fueron el colesterol, el sodio sérico, el sexo masculino, y la PBE.

En el análisis multivariado sólo resultaron factores predictivos independientes de supervivencia la puntuación de Child-Pugh y la PBE.

En el trabajo de Said y col.,¹⁵⁸ al año de seguimiento de pacientes cirróticos, se asociaron al aumento de la mortalidad el sexo masculino, la puntuación del MELD, el Child-Pugh así como la presencia de encefalopatía, y como factores predictivos independientes resultaron el Child-Pugh y la encefalopatía.

En relación al sexo como factor pronóstico debemos considerar que en Estados Unidos de 56 409 muertes relacionadas con hepatitis C entre 1995-2004, hubo un incremento de la mortalidad de 1,09 a 2,44 por 100 000 habitantes que significó un aumento de 123% en el período estudiado, a predominio del sexo masculino con 144% y 81% en el femenino; el consumo de alcohol fue un cofactor relacionado y pudiera estar subestimado, estos datos corroboran la mayor mortalidad del sexo masculino por las dos principales causas de cirrosis que son la hepatitis C y el alcoholismo.¹⁹³

Bustamante et al.¹⁰³ en el seguimiento durante 12±17 meses de 111 pacientes cirróticos que presentaron un primer episodio de encefalopatía aguda, encontraron que 74% murieron durante el seguimiento con una supervivencia al año de 42%.

También coinciden con la presente serie los resultados de Degre y col.,¹⁶² estos autores estimaron el riesgo de muerte de pacientes cirróticos a los tres meses de la inclusión en lista de espera y el mayor riesgo se asoció con el índice MELD, la puntuación de Child-Pugh, el TP y el antecedente de PBE, que como se ha descrito es una complicación grave que conlleva una alta mortalidad.

En un estudio realizado en un centro de referencia para trasplante hepático, se reportaron 60 episodios de PBE en 52 pacientes con ascitis, 32% de los pacientes murieron a los 30 días y 78% al año, 40% de los que sobrevivieron por más de un mes no fueron trasplantados por contraindicaciones o por fallecer en espera del trasplante.¹⁹⁴

En el presente estudio de los tres pacientes que presentaron PBE, dos de ellos fallecieron con una media de supervivencia únicamente de 3 meses.

Botta y col.²² comparan la supervivencia de pacientes cirróticos a los seis y 12 meses, en el análisis multivariado incluyeron las variables del Child-Pugh, del MELD y una prueba cuantitativa de función hepática, el test de monoetilglicinexylidide (MEGX), a los seis meses se comportaron como factores predictivos de menor supervivencia el MEGX, la creatinina y el TP, mientras que la ascitis se añadió a los 12 meses.

Attia y col.⁵³ reportan como predictores independientes de mortalidad en 172 pacientes africanos cirróticos, la puntuación de Child-Pugh, el índice MELD, y la creatinina.

En nuestra serie la creatinina no resultó un factor asociado a la supervivencia, lo que coincide con otros autores.^{162,195} Aunque es uno de los componentes del índice MELD por reflejar la disfunción renal que se asocia a los estadios avanzados de la cirrosis, también puede estar alterada por otros eventos no específicos del grado de disfunción hepática y puede variar con la edad, el sexo y la masa muscular.^{106,143,148}

El sodio sérico es un marcador de la disfunción renal y circulatoria en estadios avanzados de la cirrosis, varios autores han planteado su importancia como factor predictor de supervivencia.^{32,163,195}

Londoño y col.¹⁶³ en un estudio en 308 cirróticos en lista de espera, reportan al sodio sérico y al MELD como predictores independientes de supervivencia a los 3 y 12 meses, aunque la adición del sodio al MELD no significó mejoría de su precisión, coincide con Selcuk H y col.¹⁹⁶ que reportan que entre las variables analizadas, los valores bajos de sodio sérico, de colesterol y de albúmina se asociaron con menor supervivencia, pero solo el sodio resultó predictor independiente.

En general, se propone la realización de estudios amplios, para determinar si la adición del sodio al índice MELD, optimizará su capacidad predictiva en pacientes candidatos a trasplante hepático.^{163, 196-198}

En el análisis de la supervivencia del MELD y el Child-Pugh, se observó que en la medida que aumenta el estadio de Child-Pugh y el índice MELD, disminuye la misma en relación con el tiempo de seguimiento. Así, el estadio C de Child-Pugh y

el índice MELD mayor que 15 se relacionaron con la menor supervivencia a los 6 meses y al año, similares resultados han sido comunicados por otros autores.^{22,158,161}

4.4 Comparación entre el Child-Pugh y el MELD

En nuestra serie, el análisis de la sensibilidad y especificidad del MELD y el Child-Pugh por curvas ROC no mostró diferencias significativas entre el área bajo la curva de ambos modelos, por lo que muestran una capacidad discriminatoria similar.

En el estudio de Mishra y col.¹⁶¹ en el que evaluaron cirróticos compensados y descompensados, el área bajo la curva para el Child-Pugh fue de 0,804 y del MELD de 0,764 sin diferencias significativas; similares resultados obtuvieron Botta²² y Said,¹⁵⁸ así como Attia y col.⁵³ que el área bajo la curva en la supervivencia a los 3, 6 y 12 meses para el Child-Pugh y MELD no tuvieron diferencias significativas. Es de considerar para estos resultados que ambas puntuaciones incluyen el TP y la bilirrubina, se reporta que entre estudios pronósticos realizados con diferentes modelos, la bilirrubina es el parámetro que con mayor frecuencia apareció entre los predictores de supervivencia, seguida del TP, con independencia de la forma de cuantificarla y el valor de las otras variables, con sus ventajas y desventajas, que ya han sido citadas.¹⁴³

En cambio, en el estudio realizado por Wiesner¹⁵⁹ con pacientes cirróticos, donde evaluaron la mortalidad a los tres meses de la inclusión en lista de espera para trasplante, se presentaron diferencias significativas, con un área bajo la curva para el MELD de 0,83 comparado con 0,76 para el Child-Pugh.

Sin duda, el hecho de que con este índice se valoren de forma continua las variables, y no puntos de corte como en el Child-Pugh, pudiera implicar un mayor poder discriminatorio, su fiabilidad para predecir la supervivencia a corto plazo (tres meses), hizo que fuera aceptado en Estados Unidos, para priorizar la asignación de órganos a pacientes en lista de espera para trasplante hepático.¹⁴³

No obstante, en una revisión realizada por Cholongitas y col.¹⁴⁸ sobre estudios que comparan el MELD y el Child-Pugh, de los que se realizaron con pacientes en lista de espera para trasplante hepático que incluyeron 12 532 cirróticos, solo 4 de 11 estudios mostraron que el MELD es superior al Child-Pugh en la predicción de la mortalidad a corto plazo.

Como ya se comentó, en la presente serie no hubo diferencias significativas entre el Child-Pugh y el índice MELD como modelos pronósticos, en relación a su poder discriminatorio, sin embargo, el Child-Pugh se comportó como predictor independiente de supervivencia.

Según la experiencia de la autora de este trabajo, debe considerarse que en Cuba el tiempo en lista de espera para trasplante hepático es prolongado, si solo se tuviera en cuenta la puntuación MELD mayor que 10 puntos, que es la más recomendada para referir a los pacientes con cirrosis hepática para la evaluación de trasplante, pudiera no ser gusta la selección, ya que quedarían sin evaluarse pacientes con riesgo de fallecer por complicaciones de la cirrosis que no tiene en cuenta la puntuación MELD o aumentar la mortalidad en lista de espera por insuficiencia hepática severa; por lo que coincide con otros autores en que deben

ser utilizadas ambas evaluaciones para la mejor valoración del paciente como candidato a trasplante.^{21,147}

En el Documento de Consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático publicado recientemente, se plantea que en la actualidad no se disponen de datos para que la clasificación de Child-Pugh deje de utilizarse a favor del sistema MELD y recomiendan aplicar ambos modelos con sus ventajas y limitaciones para poder decidir en el futuro que método será el más conveniente.¹⁵¹

En resumen, la evaluación clínica detallada del paciente con cirrosis hepática y el conocimiento de los factores pronósticos asociados a la supervivencia en nuestro medio, como muestran los resultados del presente trabajo, podrían favorecer el desarrollo y los resultados de un método terapéutico de primera línea como es el trasplante hepático.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- El Child-Pugh y sus variables (la bilirrubina, la albúmina, el tiempo de protrombina, la ascitis y la encefalopatía), además de la peritonitis bacteriana espontánea, el sexo, el colesterol, el sodio sérico y el MELD, fueron factores asociados a la menor supervivencia de los pacientes a los 6 y 12 meses de la primera evaluación.
- El Child-Pugh. y la peritonitis bacteriana espontánea se comportaron como factores predictivos independientes de supervivencia.
- Las causas más frecuentes de cirrosis fueron el VHC y el alcohol, con predominio del sexo masculino; en el grupo de otras etiologías los pacientes fueron más jóvenes y prevaleció el sexo femenino.
- Las formas de debut predominantes fueron el íctero y la ascitis, esta última fue la complicación que más se presentó y no se relacionaron con la etiología de la cirrosis.
- Los signos ecográficos de más valor para el diagnóstico de la cirrosis fueron la ecoestructura hepática heterogénea y la esplenomegalia; en el estudio endoscópico se observaron várices esofágicas en más de la mitad de los pacientes sin encontrarse diferencias entre las etiologías.
- Los pacientes con cirrosis alcohólica presentaron el mayor grado de insuficiencia hepática según los estadios de Child-Pugh y se caracterizaron por la mayor prolongación del tiempo de protrombina, la menor ALT, el mayor coeficiente AST/ALT y la hiperbilirrubinemia.
- Tanto los estadios de Child-Pugh como el índice MELD se comportaron como buenos indicadores de supervivencia sin objetivarse diferencias entre ellos.

RECOMENDACIONES

RECOMENDACIONES

- Deben ampliarse los programas para la detección precoz de las hepatopatías por VHC y alcohol, ya que su mayor frecuencia, aunque en una población limitada, pudieran ser reflejo del comportamiento epidemiológico de la cirrosis en Cuba.
- Dado que agrupan diferentes variables, el Child-Pugh y el MELD deben complementarse para la adecuada selección de los candidatos a trasplante hepático.

**REFERENCIAS
BIBLIOGRÁFICAS**

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Ampurdanés S, Bruguera M. Cirrosis hepática compensada. En: Berenguer J editor. Gastroenterología y Hepatología. Tercera Edición, editora Elsevier Science. Barcelona; 2002. p. 643-645.
- 2- Safdar K, Schiff ER. Alcohol and Hepatitis C. Seminars in Liver Disease. 2004; volume 24 (3): 305-10.
- 3- Naveau S, Perlemuter G, Balian A. Epidemiology and natural history of cirrhosis. Rev Prat. 2005 Sep; 55(14):1527-32.
- 4- Sagnelli E, Stroffolini T, Mele A, Almasio P, Coppola N, Ferrigno L, et al. The Importance of HCV on the Burden of Chronic Liver Disease in Italy: A Multicenter Prevalence Study of 9,997 Cases. Journal of Medical Virology. 2005; 75:522–527.
- 5- Corrao G, Ferrari P, Zambon A, Torchio P. Are the recent trends in liver cirrhosis mortality affected by the changes in alcohol consumption? Analysis of latency period in European countries. J Stud Alcohol. 1997; 58:486–94.
- 6- Division of Epidemiological Surveillance and Health Situation and Trend Assessment Global Estimates for Health Situation: Assessment and Project—1990. Geneva: World Health Organization; 1990.
- 7- Mandayam S, Jamal MM, Morgan TR. Epidemiology of Alcoholic Liver Disease. Seminars in Liver Disease. 2004;24 (3):217-28.
- 8- Manos MM, Leyden WA, Murphy RC, Terrault NA, Bel BP. Limitations of Conventionally Derived Chronic Liver Disease Mortality Rates: Results of a Comprehensive Assessment. Hepatology. 2008; 47:1150-57.

- 9- Savolainen VT, Penttila A, Karhunen PJ. Delayed increases in liver cirrhosis mortality and frequency of alcoholic liver cirrhosis following an increment and redistribution of alcohol consumption in Finland: evidence from mortality statistics and autopsy survey covering 8533 cases in 1968–1988. *Alcohol Clin Exp Res.* 1992; 16:661–64.
- 10- Méndez- Sánchez N, Almeda- Valdés P, Uribe M. Alcoholic liver disease. An update. *Annals of Hepatology.* 2005; 4(1):32-42.
- 11- Korean National Statistical Office. Annual Report on the Causes of Death Statistics. Seoul 1999:25-7.
- 12- Lee DH, Kim JH, Nam JJ, Kim HR, Shin HR. Epidemiological findings of hepatitis B infection based on 1998 National Health and Nutrition Survey in Korea. *J Korean Med Sci.* 2002; 17:457-62.
- 13- Dirección Nacional de Estadística. Anuario Estadístico de Salud de Cuba, 2007, [página en Internet] 2008 [consultado junio 27, 2008]. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/>
- 14- Hurtado de Mendoza Amat J, Álvarez R, Jiménez A y Fernández LG. El SARCAP, Sistema Automatizado de Registro y Control de Anatomía Patológica. *Rev Cubana Med Mil.* 1995; 24: 123-130.
- 15- Hurtado de Mendoza Amat J, Álvarez R, Borrajero I. Base de datos de autopsias en Cuba. Utilización del SARCAP. *EJAutopsy* 2005, 11-17. [Revista en Internet] 2005 [consultado mayo 6, 2008] Disponible en: <http://rea.uninet.edu/ojs/>

- 16- Roberts MS, Angus DC, Gryce CL, Valenta Z, Weissfeld L. Survival after liver transplantation in the United States: a disease-specific analysis of the UNOS database. *Liver Transp.* 2004; 10:886-97.
- 17- Prieto M, Clemente G, Casafont F, Cuende N, Cuervas Mons V, Figueras J, et al. Documento de consenso de indicaciones de TH. *Gastroenterol Hepatol.* 2003; 26:355-75.
- 18- Cárdenas A, Ginés P. Management of complications of cirrhosis in patients awaiting liver transplantation. *Journal of Hepatology.* 2005; 42:S124-S133.
- 19- Registro Español de Trasplante Hepático, 1984-2006, Novena Memoria de Resultados. Sociedad Española de Trasplante Hepático y Organización Nacional de Trasplante. 2006
- 20- De la Mata M, Barrera P, Fraga E, Montero JL, Costán G, Muntané J, et al. Manejo del paciente con cirrosis hepática en lista de espera de trasplante. *Gastroenterol Hepatol.* 2006; 29(Supl 1):57-60.
- 21- D' Amico G, Garcia- Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology.* 2006; 44:217-31.
- 22- Botta F, Giannini E, Romagnoli P, Fasoli A, Malfatti F, Chiarbonello B, Testa E, et al. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. *Gut.* 2003; 52:134–139.
- 23- Tommy Yen, M.D., Emmet B. Keeffe, M.D., and Aijaz Ahmed, M.D. The Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection. *J Clin Gastroenterol.* 2003; 36(1):47–53.

- 24- Asselah T, Boudjema H, Francoz C, Sobesky R, Valla D, Belghiti J, Marcellin P, Durand F. Hepatitis C and liver transplantation: fibrosis progression and treatment. Or how to improve management. *Gastroenterol Clin Biol*. 2006 Nov;30(11):1281-95.
- 25- Mukherjee S, Sorrell MF. Controversies in Liver Transplantation for Hepatitis C. *Gastroenterology*. 2008; 134:1777–88.
- 26- González L, Abdo AA, López O, Hernández JC, Samada M, M. Cerero M, y col. First 100 Liver Transplants at the Medico-Surgical Research Center (CIMEQ). *Transplantation Proceedings*. 2006; 38:2473–74.
- 27- Nelson D, Rustgi V, Balan V, Sulkowski M, Lambiase L, Dickson R. Week 12 and beyond antiviral activity of higher doses of albuferon combined with ribavirin in non-responders to prior interferon based therapy for chronic hepatitis C infection *Gastroenterology*. 2006; 130 Suppl 2:A-754.
- 28- Afdhal N, Jacobsen I, Brown R, Freilich B, Santoro J, Griffel L, et al. The effects of liver fibrosis and cirrhosis on SVR in 4913 patients with hepatitis C: Results from the WinC trial. *Gastroenterology*. 2006; 130 (Suppl 2:A):771.
- 29- Prieto M, Aguilera V, Berenguer M, Rubín A, Benlloch S y Aguas M. Actualización del trasplante hepático en la hepatitis C crónica. *Gastroenterol Hepatol*. 2007; 30(Supl 1):62-9.
- 30- Samada M, Hernández JC, González L, Ramos L. Aspectos específicos relacionados con el trasplante hepático en las hepatopatías por virus C. *Rev Cub Med Mil [Revista en Internet]* 2005 Jun. [citado 03 de julio de 2008]; 34(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572005000200009&lng=es&nrm=iso

- 31- Ripoll C, Bañares R, Rincón D, Catalina MV, Lo Iacono O, Salcedo M, et al. Influence of hepatic venous pressure gradient on the prediction of survival of patients with cirrhosis in the MELD Era. *Hepatology*. 2005; 42:793-801.
- 32- Wang YW; Yang YY; Lin HC; Lee PC; Hou MC; Lee FY et al. Model for end-stage liver disease score to serum sodium ratio index as a prognostic predictor and its correlation with portal pressure in patients with liver cirrhosis. *Liver Int*. 2007 May; Vol. 27 (4):498-506.
- 33- Heuman D, Habib A, Gilles H, Fisher RA, Mihas AA. Importance of ascites and hyponatremia as predictors of pre-transplant survival in the MELD era: results of a two-year prospective validation in cirrhotic veterans. *Gastroenterology*. 2006; 130 Suppl 2:A-761.
- 34- Stewart CA, Malinchoc M, Kim WR, Kamath PS. Hepatic encephalopathy as a predictor of *survival* in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl*. 2007; 13 (10):1366-71.
- 35- Vinelli E, Lorenzana I. Transfusion-transmitted infections in multi-transfused patients in Honduras. *Journal of Clinical Virology*. 2005; 34(2):53-60.
- 36- Laguna-Torres VA , Perez-Bao J, Chauca G, Sovero M, Blichtein D, Chunga A, Flores W, et al Epidemiology of transfusion-transmitted infections among multi-transfused patients in seven hospitals in Peru. *Journal of Clinical Virology*. 2005; 34 (2):S61-S68.
- 37- Ballester JM, Rivero RA, Villaescusa R, Merlín JC, Arce A, Castillo D, Lam RM, et al. Hepatitis C virus antibodies and other markers of blood-transfusion-transmitted

infection in multi-transfused Cuban patients. *Journal of Clinical Virology*. 2005; 34 (2): S39-S46.

38- Samada M, Hernández JC, Ramos L, Barroso L, Roque A. Estudio clínico y epidemiológico de pacientes con cirrosis por virus B y C evaluados por grupo de trasplante hepático del CIMEQ. *Actualizaciones en Trasplante 2006*, ed. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla, 2007: 476-80.

39- Kim WR, Brown RS Jr, Terrault NA, El-Serag H. Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop. *Hepatology*. 2002; 36:227–42.

40- Ramstedt M. Alcohol consumption and liver cirrosis mortality with and without mention of alcohol—the case of Canada. *Addiction*. 2003; 98:1267–76.

41- Leifman H, Romelsjo A. The effect of changes in alcohol consumption on mortality and admissions with alcohol-related diagnoses in Stockholm County a time series analysis. *Addiction*. 1997; 92:1523–36.

42- Dehesa-Violante M, Nuñez-Nateras R. Epidemiology of Hepatitis Virus B and C. *Archives of Medical Research*. 2007; 38:606-11.

43- Prati D. Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: A global review. *Journal of Hepatology*. 2006 (45): 607–16.

44- De Paula EV, Gonzales NS, Xueref S, Addas-Carvalho M, Gilli S, Angeravmi RN, et al. Transfusion-transmitted infections among multi-transfused patients in Brazil. *Journal of Clinical Virology*. 34 Suppl 2 (2005):27 -32.

45- Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, and J. Alter MJ. The Prevalence of Hepatitis C Virus Infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med*. 2006; 144:705-14.

- 46- Brugera M y Xavier Fors. Hepatitis C en España. *Med Clin (Barc)*. 2006; 127:113-7.
- 47- Martínez- Bauer E. Consenso para el tratamiento de las hepatitis B y C. Virus de la hepatitis C. Prevención de la transmisión nosocomial por el VHC. *Gastroenterol Hepatol*. 2006; 29(Supl 2):113-16.
- 48- Caramelo C, De Sequera P, López MD, Ortiz A. Hand-borne mechanisms of dissemination of hepatitis C virus in dialysis units: basis for new addenda to the present preventive strategies. *Clin Nephrol*. 1999; 51:59-60.
- 49- Forns X, Martínez-Bauer E, Feliu A, García-Retortillo M, Martín M, Gay E, et al. Nosocomial transmission of HVC in the liver unit of a tertiary care center. *Hepatology*. 2005; 41(1):115-22.
- 50- Simón Marco MA. Consenso para el tratamiento de las hepatitis B y C. Virus de la hepatitis B. Historia natural. *Gastroenterol Hepatol*. 2006; 29(Supl 2):101-06.
- 51- Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors. *Journal of Hepatology*. 2008; 48:335–52.
- 52- Koziel MJ, Siddiqui A. Virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis delta En: Mandell G, Bennett J, Dolin R, editores. *Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica* 6.^a ed. Madrid: Elsevier; 2006. p. 1864-90.
- 53- Attia KA, Ackoundou-N'guessan KC, N'dri-Yoman AT, Mahassadi AK, Messou E, Bathaix YF, et al. Child-Pugh-Turcott versus Meld score for predicting survival in a retrospective cohort of black African cirrhotic patients. *World Journal of Gastroenterology*. 2008; 14(2):286-91.

- 54- Chu CM, Liaw YF. Chronic hepatitis B virus infection acquired in childhood: special emphasis on prognostic and therapeutic implication of delayed HBeAg seroconversion. *J Viral Hepat.* 2007; 14:147–152.
- 55- Fattovich G. Natural history of hepatitis B. *J Hepatol.* 2003; 39 (1): S50-8.
- 56- Castañeda C, Delgado G, Galindo MA. National Hepatitis B Vaccination Program for children and adolescents in Cuba. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000; 31, Suppl 2: S199.
- 57- Benvegnú L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of mayor complications. *Gut.* 2004; 53:744-49.
- 58- Capocaccia R, Sant M, Berrino F, Simonetti A, Santi V, Trevisani F. Hepatocellular Carcinoma: Trends of Incidence and Survival in Europe and the United States at the End of the 20th Century. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102:1661–70.
- 59- MacKay IR. Autoimmune (lupoid) hepatitis. An entity in the spectrum of chronic active liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 1990; 5:352-9.
- 60- Muratoti P, Czaja AJ, Muratori L. Genetic distinctions between autoimmune hepatitis in Italy and North America. *World J Gastroenterol.* 2005; 11:1862-6.
- 61- Manns MP, Strassburg CP. Autoimmune hepatitis: Clinical challenges. *Gastroenterology.* 2001; 120:1507-17.
- 62- Trapero-Marugán M, García-Buey L, Moreno-Otero R. Estrategia terapéutica en la hepatitis autoinmunitaria. *Gastroenterol Hepatol.* 2006; 29 (Supl 1):43-8.

- 63- Montano- Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Improving the end point of corticosteroid therapy in type 1 autoimmune hepatitis to reduce the frequency of relapse. *American Journal of Gastroenterology*. 2007; 102:1005-12.
- 64- Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med*, 2005; 353:1261-1273.
- 65- Metcalf J and Oliver J. The geoepidemiology of primary biliary cirrhosis. *Seminars in Liver Disease*. 1997; 17:13-22.
- 66- Selmi Carlo, Invernizzi Pietro, Zuin Massimo, Podda Mauro, and Gershwin M. Eric. Genetics and Geoepidemiology of Primary Biliary Cirrhosis: Following the Footprints to Disease Etiology. *Seminars in Liver Disease*. 2005; 25 (3):265-80.
- 67- Lee YM and Kaplan MM. The Natural History of PBC: Has It Changed?. *Seminars in Liver Disease*. 2005; 25 (3):321-25.
- 68- Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol*. 1998; 33:99-103.
- 69- Brandsæter B, Broomé U, Isoniemi H, Friman S, Hansen B, Schrupf E, et al. Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis in the Nordic Countries: Outcome After Acceptance to the Waiting List. *Liver Transpl*. 2003; 9:961-69.
- 70- Mendes FD, Kim WR, Pedersen R, Therneau T, and Lindor KD. Mortality Attributable to Cholestatic Liver Disease in the United States. *Hepatology*. 2008; 47:1241-44.
- 71- Tischendorf Jens JW, Hecker Hartmut , Krüger Martin, Manns Michael P, and Meier Peter N. Characterization, Outcome, and Prognosis in 273 Patients with

- Primary Sclerosing Cholangitis: A Single Center Study. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102:107-114.
- 72- Clemente G, García C. Estado actual de la esteatohepatitis no alcohólica. *Med Clin (Barc).* 2003; 121:102-8.
- 73- Moreno D. Patogenia de la hepatopatía grasa no alcohólica primaria. *Med Clin (Barc).* 2005; 124:668-77.
- 74- Cabo M, Fernández P , Crespo J. Tratamiento de la enfermedad hepática por depósito de grasa. *Gastroenterol Hepatol.* 2008; 31(4): 229-38.
- 75- Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology.* 1999; 116:1413-9.
- 76- Clark JM, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease: an underrecognized cause of cryptogenic cirrhosis. *JAMA.* 2003; 289:3000-4.
- 77- Browning JD, Kumar KS, Saboorian MH, Thiele DL. Ethnic differences in the prevalence of cryptogenic cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99:292-8.
- 78- Sutedja DS, Gow PJ, Hubscher SG, Elias E. Revealing the cause of cryptogenic cirrhosis by posttransplant liver biopsy. *Transplant Proc.* 2004; 36:2334-7.
- 79- Hui JM, Kench JG, Chitturi S, Sud A, Farrell GC, Byth K. Long-Term Outcomes of Cirrhosis in Nonalcoholic Steatohepatitis Compared With Hepatitis C. *Hepatology.* 2003; 38:420-427.
- 80- Sanyal AJ. AGA technical review of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002; 123:1705-25.

- 81- Serra MA. Consenso para el tratamiento de las hepatitis B y C. Virus de la hepatitis C. Historia natural de la infección por virus C. Gastroenterol Hepatol. 2006; 29(Supl 2):101-06.
- 82- Wiese M, Grungreiff K, Guthoff W, Lafrenz M, Oesen U, Porst H; East German Hepatitis C Study Group. Outcome in a hepatitis C (genotype 1b) single source outbreak in a Germany - a 25- year multicenter study. J Hepatol. 2005; 43:590-8.
- 83- Planas R, Ballester R, Álvarez MA, Rivera M, Montoliu S, Galeras JA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus related cirrosis. A study of 200 patients. J Hepatol. 2004; 40:823-30.
- 84- Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW, Christensen E. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. Am J Gastroenterol. 2002; 97(11):2886-95.
- 85- Martín-Llahí M, Guevara M, Ginès P. Nuevos tratamientos para la ascitis en la cirrosis hepática. Gastroenterol Hepatol. 2007; 30 (1):42-50.
- 86- Torre A, M. Martín-Llahí M, Ginès P. Hiponatremia dilucional, ascitis refractaria y síndrome hepatorenal: tratamiento actual. Gastroenterol Hepatol. 2004; 27 (Supl 4):26-39.
- 87- Fernández-Esparrach G, Sanchez-Fueyo A, Ginés P, Uriz J, Quinto L, Ventura PJ, et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. J Hepatol. 2001; 34:46-52.
- 88- Adam R, McMaster P, O'Grady JG, Castaing D, Klempnauer JL, Jamieson N. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. Liver Transpl. 2003; 9:1231-43.

- 89- Garcia-Tsao G. Spontaneous bacterial peritonitis: a historical perspective. *J Hepatol.* 2004; 41:522-527.
- 90- Titó L, Rimola A, Ginés P, Llach J, Arroyo V, Rodes J. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. Frequency and predictive factors. *Hepatology.* 1988; 8:27-31.
- 91- Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology.* 1994; 20:495-501.
- 92- Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol.* 2003; 38:S69-S89.
- 93- Cárdenas A, Arroyo V. Fisiopatología y tratamiento de la ascitis y de los trastornos de la función renal en el paciente cirrótico. En: Berenguer J editor. *Gastroenterología y Hepatología.* Tercera Edición, editora Elsevier Science. Barcelona; 2002. p. 768-77.
- 94- Cárdenas A, Kelleher T, Chopra S. Review article: hepatic hydrothorax. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20: 271-79.
- 95- Albillos A, Bosch J, García JC, Moitinho E, Ruiz L. Hipertensión Portal. En: Berenguer J editor. *Gastroenterología y Hepatología.* Tercera Edición, editora Elsevier Science. Barcelona; 2002. p. 745-55.
- 96- Bosch J, García-Pagan J. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet.* 2003; 361:952-4.
- 97- Thabut D and Bernard-Chabert B. Management of acute bleeding from portal hypertension. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 2007; 21(1):19- 29.

- 98- Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology*. 2004; 40(3): 652-5.
- 99- Riggio O and Merli M. Prevention and treatment of hepatic encephalopathy. En: Arroyo V, Sánchez- Fueyo A, Fernández- Gómez J, Forns X, Ginés P, Rodés J editors. *Advances in the Therapy of Liver Diseases*. Editora Ars Medica. Barcelona, España; 2007: 61-69.
- 100- Wright G, Jalan R. Management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2007; 21(1):95-110.
- 101- García-Pagán JC, Calleja JL, Bañares R. Enfermedades hepáticas. *Gastroenterol Hepatol*. 2006; 29(Supl 3):99-111.
- 102- Bajaj JS, Saeian K, Verber MD, Hoffman RG, Rao SM. Inhibitory control test is a simple rapid and reliable test to detect minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*. 2006; 130 Suppl 2:A-760-62.
- 103- Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, Rodés J. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 1999; 30(5):890-5.
- 104- Rodríguez-Roisin R and Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome--a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med*. 2008;358(22):2378-87.
- 105- Kamath P. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002; 17:S253-S5.
- 106- Prieto M, Aguilera V, Berenguer M, Pina R, Benlloch S. Selección de candidatos para trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol*. 2007; 30(1):42-53.

- 107- Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol.* 2006; 45:529-38.
- 108- Fusco M, Girardi E, Piselli P, Palombino R, Polesel J, Maione C Epidemiology of viral hepatitis infections in an area of southern Italy with high incidence rates of liver cancer . *European Journal of Cancer.* 2008; 44: 847-53.
- 109- Kondrup J. Nutrition in end stage liver disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 2006; Vol. 20, No. 3:.547–560.
- 110- Mesejo A., Juan M., Serrano A. Liver cirrhosis and encephalopathy: clinical and metabolic consequences and nutritional support. *Nutr. Hosp.* [serial on the Internet]. [cited 2008 Dec 04]. Available from:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112008000600003&lng=en&nrm=iso.
- 111- Roongpisuthipong C, Sobhonslidsuk A, Nantiruj K and Songchitsomboon S. Nutritional Assessment in Various Stages of Liver Cirrhosis. *Nutrition.* 2001; Volume 17, 9:761-65.
- 112- Samada M, Santos C, Hernández JC, Ramos L, Gonzalez L, Abdo A y col. Comportamiento del Child- Turcotte- Pugh y algunos indicadores nutricionales prequirúrgicos en la sobrevida de pacientes con trasplante hepático en Cuba. En: *Actualizaciones en Trasplantes.* 2003, Edita: Hosp Univ. Virgen del Rocío, Sevilla; 2004. p. 236-39.

- 113- Figueiredo F, Dickson ER, Pasha T, Kasparova P, Therneau T, Malinchoc M, et al. Impact of nutritional status on outcomes after liver transplantation. *Transplantation*. 2000 Nov 15;70(9):1347-52
- 114- Poniachik J, Bernstein DE, Reddy KR, Jeffers LJ, Coelho-Little ME, Civantos F, Schiff ER. The role of laparoscopy in the diagnosis of cirrhosis. *Gastrointest Endosc*. 1996; 43(6):568-71.
- 115- Weickert U, Siegel E, Schilling D, Eickhoff A, Jakobs R, Bohrer MH, Riemann JF. The diagnosis of liver cirrhosis: a comparative evaluation of standard laparoscopy, mini-laparoscopy and histology. *Z Gastroenterol*. 2005 Jan; 43(1):17-21.
- 116- Gil Grande L. La biopsia hepática ciega en la medicina actual. *Rev Clin Esp*. 2003; 203(5):219-20.
- 117- Denzer UW, Arnoldy A, Weickert U, Kanzler S, Galle PR, Riemann JR, et al. Prospective randomised comparison of mini-Laparoscopy and percutaneous liver biopsy. Analysis of 1000 examinations. *Z Gastroenterol*. 2005; 43-48.
- 118- Carrión JA, Colmenero J, Bataller R, Forns X. Diagnóstico no invasivo de la fibrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol*. 2007; 30(Supl 1):106-12.
- 119- Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and Chronic Liver Failure: Part I. Diagnosis and Evaluation. *American Family Physician*. 2006; 74(5):556-62.
- 120- Fontaine H , Karine Petitprez K, Roudot-Thoraval F and Trinchet JC Guidelines fo the diagnosis of uncomplicated cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol*. 2007; 31:504-509.

- 121- Giannini EG, Zaman A, Ceppa P, Mastracci L, Risso D, Testa R. A simple approach to noninvasively identifying significant fibrosis in chronic hepatitis C patients in clinical practice. *J Clin Gastroenterol*. 2006; 40 (6):521-7.
- 122- Poynard T, Bedossa P. Age and platelet count: a simple index for predicting the presence of histological lesions in patients with antibodies to hepatitis C virus. METAVIR and CLINIVIR Cooperative Study Groups. *J Viral Hepat*. 1997; 4:199-208.
- 123- Islam S, Antonsson L, Westin J, Lagging M. Cirrhosis in hepatitis C virus-infected patients can be excluded using an index of standard biochemical serum markers. *Scand J Gastroenterol*. 2005 Jul; 40(7):867-72.
- 124- Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L.. Biochemical markers of liver fibrosis on patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet*. 2001; 357:1069–75.
- 125- Myers RP, Tainturier M-H, Ratziu V. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2003; 39:222-30.
- 126- Fornis X, Ampurdanes S, Llovet JM. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology*. 2002; 36:986-92.
- 127- Mukherjee S, Sorrell MF. Noninvasive Tests for Liver Fibrosis. *Seminars in Liver Disease*. 2006; 26 (4): 337-46.
- 128- Nyblom H, Berggren U, Balldin J, Olsson R.. High AST/ALT ratio may indicate advanced alcoholic liver disease rather than heavy drinking. *Alcohol Alcohol*. 2004 Jul-Aug; 39(4):336-9.
- 129- Pérez A. Ecografía e hígado. *SEMERGEN* 2003; 29 (2):78–97.

- 130- Murakami T, Mochizuki K , Nakamura H. Imaging Evaluation of the Cirrhotic Liver. *Seminars in Liver Disease*. 2001; 21(2):213:224.
- 131- Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005; 41:48-54.
- 132- Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005; 128:343-50.
- 133- Carrión JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilabert R, Foros X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006;12:1791-8.
- 134- De Franchis R. Evaluation and follow-up of patients with cirrhosis and oesophageal varices. *J Hepatol*. 2003; 38:361-363.
- 135- Thomopoulos KC, Labropoulou-Karatzas C, Mimidis KP, Katsakoulis EC, Iconomou G, Nikolopoulou VN. Non-invasive predictors of the presence of large oesophageal varices in patients with cirrhosis. *Dig Liver Dis*. 2003; 35:473-478.
- 136- Samada M, Hernández JC, Barroso L, Chao L, González M, Fernández I. Identificación de factores de riesgo de presencia de várices esofágicas en pacientes con cirrosis hepática. *Rev Cub Med Mil [Revista en Internet]* 2008 Mar. [citado 03 de julio de 2008]; 37(1). Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-5572008000100002&lng=es&nrm=iso

- 137- Planas R, Morillas RM, Boix J. Hemorragia digestiva por hipertensión portal. Tratamiento hemostático. En: Berenguer J, Bruguera M, García M, Rodrigo L, editores. Tratamiento de las enfermedades hepáticas y biliares. Edita Asociación Española para el Estudio del Hígado. Madrid, España 2001:147-149.
- 138- García Pagán JC. Diagnóstico actual de la hipertensión portal. Gastroenterol Hepatol. 2007; 30(Supl 1):1-6.
- 139- Bosch J, Garcia-Pagán JC, Berzigotti A, , Abrales JG. Measurement of Portal Pressure and Its Role in the Management of Chronic Liver Disease. Seminars in Liver Disease. 2006; 26(4) 2006:349-362.
- 140- Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, Bellini B, Bighin R, et al. The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. Hepatology. 2000; 32:930-4.
- 141- Turnes J, García-Pagán JC, Abrales JG, Hernández-Guerra M, Dell'Era A, Bosch J. Pharmacological reduction of portal pressure and long-term risk of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. Am J Gastroenterol. 2006; 101:506-12.
- 142- Pugh RNH, Murray Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Willams RI. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surgery 1973; 60:646–9.
- 143- Vargas V y Ortiz M. Modelos pronósticos en la cirrosis hepática. El modelo MELD. Gastroenterol Hepatol. 2003; 26(4):257-9.
- 144- Oellerich M, Burdelski M, Lautz HU, Binder L, Pichlmayr R. Predictors of one-year pretransplant survival in patients with cirrosis. Hepatology. 1991; 14:1029-34.

- 145- Lucey MR, Brown KA, Everson GT, Fung JJ, Gish R, Keeffe EB, et al. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Disease. *Liver Transpl Surg.* 1997; 3:628-37.
- 146- de la Mata M, Barrera P, Fraga E, Montero JL, Pozo JC, Rufián S, et al. Impacto del sistema MELD en la selección de candidatos para trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol.* 2004; 27(Supl 4):62-5.
- 147- Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *Journal of Hepatology* 2005; 42:S100-S107.
- 148- Cholongitas E, Marelli L, Shusang V, Senzolo M, Rolles K, Patch D, et al. A Systematic Review of the Performance of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) in the Setting of Liver Transplantation. *Liver Transplant.* 2006; 12:1049-61.
- 149- Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R. Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl.* 2004; 10:7-15.
- 150- Murray KF, Carithers RL. AASLD Practice Guidelines: Evaluation of the Patient for Liver Transplantation. *Hepatology.* 2005; 41(6):1-25.
- 151- Sociedad Española de Trasplante Hepático. Documento de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. *Gastroenterol Hepatol.* 2008; 31(2):82-91.
- 152- Francoz C, Belghiti J, Durand F. Indications of liver transplantation in patients with complications of cirrhosis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 2007; 21(1):175 -90.

- 153- Caballería J, Parés A. Hepatopatías alcohólicas. En: Vásquez- Iglesias JL; Díaz- Rubio M; Herrerías JM. De los Signos y Síntomas al Diagnóstico y Tratamiento en Patología Digestiva. Editora Sociedad Española de Patología Digestiva. España; 2002. p. 681-84.
- 154- Chang M, Cañizares M, Barroso II. Consumo de bebidas alcohólicas: sugerencias para su medición en Cuba. Rev Cubana Med Gen Integr [Revista en Internet] 2005 Ago. [citado 06 de julio de 2008]; 21(3-4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252005000300029&lng=es&nrm=iso
- 155- González M y Albillos A. Hemorragia digestiva por várices esofagogástricas. Gastropatía de la hipertensión portal. En: Gastroenterología. Endoscopia diagnóstica y terapéutica. Editor Abreu L, Editorial Médica Panamericana: Segunda edición; Madrid. p. 2007:173-83.
- 156- De Franchis R. Updating Consensus in Portal Hypertension: Report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. J Hepatol. 2000; 33:846-52.
- 157- Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. [Página en Internet] 2004 [citado 8 de Julio de 2008]; disponible en: www.wma.net/s/policy/b3.htm
- 158- Said A, Williams J, Holden J, Remington P, Gangnon R, Musat A, Lucey MR. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. J Hepatol. 2004; 40:897–903.

- 159- Wiesner RH, 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*. 2003; 124:91-6.
- 160- Kim YS, Um SH, Ryu HS, Lee JB, Lee JW, Dong K, Park DK, et al. The Prognosis of Liver Cirrhosis in Recent Years in Korea. *J Korean Med Sci*. 2003; 18: 833-41.
- 161- Mishra P, Desai N, Alexander J, Singh DP, Sawant P. Applicability of MELD as a short-term prognostic indicator in patients with chronic liver disease: An Indian experience. *Journal of Gastroenterol and Hepatol*. 2007; 22:1232-35.
- 162- Degre D, Bourgeois N, Boon N, Le Moine O, Louis H, V. Donckier V, El Nakadi I, et al. Aminopyrine breath test compared to the MELD and Child-Pugh scores for predicting mortality among cirrhotic patients awaiting liver transplantation. *Transplant Int*. 2004; 17:31-8.
- 163- Londoño MC, Cárdenas A, Guevara M, Llorens, Quintó L, de las Heras D, Navasa M, et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut*. 2007; 56:1283–90.
- 164- Tanaka T, Yabusako T, Yamashita T. Contribution of hepatitis C virus to the progression of alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000; 24:112S–116S.
- 165- Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, Tiribelli C, Manenti F, Sodde M, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut*. 1997;41(6):845-50.
- 166- Norton R, Batey R, Dwyer T, MacMahon S. Alcohol consumption and the risk of alcohol related cirrhosis in women. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987; 11;295(6590):80-2.

- 167- Allamani A, Voller F, Kubicka L, Bloomfield K. Drinking Cultures and the Position of Women in Nine European Countries. *Subst Abus.* 2000;21(4):231-247.
- 168- Schenker S. Medical consequences of alcohol abuse: is gender a factor? *Alcohol Clin Exp Res.* 1997; 21:179–81.
- 169-Torres JR, Iglesias M, Turró C. Consumo de alcohol y riesgo de alcoholismo. *Rev Cub Med Mil [Revista en Internet]* 2000 Ago. [citado 30 de junio de 2008]; 29(2): 103-108. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572000000200005&lng=es&nrm=iso
- 170- Muracén I, Martínez A, Aguilar JM, González MR. Pesquisaje de Alcoholismo en un Área de Salud. *Rev Cubana Med Gen Integr [Revista en Internet]* 2001 Feb. [citado 30 de junio de 2008]; 17(1): 62-67. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252001000100009&lng=es&nrm=iso
- 171- Rodríguez O, Baldo R, Cardoso S. Consumo de alcohol: Alcoholismo y rasgos psicológicos de la personalidad. *Rev Cubana Med Gen Integr [Revista en la Internet]* 2000 Jun. [citado 30 de junio de 2008]; 16(3): 255-259. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252000000300007&lng=es&nrm=iso
- 172- Gómez J. El alcoholismo femenino, una verdad oculta. *Trastornos Adictivos.* 2006; 8(4):251-60.
- 173- Hoeksema S. Gender differences in risk factors and consequences for alcohol use and problems. *Clin Psych Rev.* 2004; 24:981-1010.

- 174- Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronch Gi, Romeo R, Manini M, et al. The Natural History of Compensated Cirrhosis Due to Hepatitis C Virus: a 17-Year Cohort Study of 214 Patients. *Hepatology*. 2006; 43:1303-10.
- 175- Gheorghe L, Iacob S, Simionov I, Vadan R, Gheorghe C, Iacob R et al. Natural History of Compensated Viral B and D Cirrhosis. *Romanian Journal of Gastroenterology*. 2005; 14(4): 329-35.
- 176- Geier A, Dietrich CG, Aull K, Güner-Capraz N, Busch N, Trautwein C, et al. High prevalence of fatigue in chronic hepatitis and hepatitis C based cirrhosis in contrast to non-viral cirrhosis. *Z Gastroenterol*. 2007; 45-47.
- 177- Kim WR, Flamm SL, Di Bisceglie AM, Bodenheimer HC. Serum Activity of Alanine Aminotransferase (ALT) as an Indicator of Health and Disease. *Hepatology*. 2008; 47(4):1363-70.
- 178- Infante M, Arús E, Fernández A, Grá B. Hallazgos clínicos, bioquímicos y morfológicos en 103 pacientes con anticuerpos contra el virus de la hepatitis C. *Rev Cubana Med*. 1998; 37(2):66-71.
- 179- Vilar E, Grá B, Llanio R, Arús E. Influencia de factores epidemiológicos en la progresión de la fibrosis en la hepatitis crónica C. *Rev Cubana Med*. 2003; 42:5-9.
- 180- Primo J, Merino C, Fernández J, Molés JR, Llorca P, Hinojosa J. Incidencia y prevalencia de hepatitis autoinmune en el área sanitaria del Hospital de Sagunto. *Gastroenterol Hepatol*. 2004; 27(4):239-43.
- 181- Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merkel C, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *Journal of Hepatology*. 2003; 38:266-272.

- 182- Choi JH, Kim CD, Ryu HS, Hyun JH . Clinical significance of variceal hemorrhage in recent years in patients with liver cirrhosis and esophageal a Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2004; 19(9):1042-1051.
- 183- Bellis L, Castellacci R, Montagnese F, Festuccia F, Corvisieri P, Puoti C. Hepatic venous pressure gradient determination in patients with hepatitis C virus-related and alcoholic cirrhosis. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2003;15(10):1085-89.
- 184- Sorbi D, Boynton J, Lindor K. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating non-alcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. Am J Gastroenterol. 1999; 94: 1018-22.
- 185- Park SY, Kang KH, Park JH, Lee JH, Cho CM, Tak WY, et al. Clinical efficacy of AST/ALT ratio and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in HBV infected patients without clinically evident liver cirrhosis. Korean J Gastroenterol. 2004; 43(4):246-51.
- 186- Giannini E, Botta F, Testa E, Romagnoli P, Polegato S, Malfatti F. The 1-year and 3-month prognostic utility of the AST/ALT ratio and model for end-stage liver disease score in patients with viral liver cirrhosis. Am J Gastroenterol. 2002; 97(11):2855-60.
- 187- Domarus Von A, Farreras P, Cardellach F. Colestasis crónica. En: Farreras/Rozman. Medicina Interna. Quinta edición, editora Elsevier. España; 2005. p. 364-367.
- 188- Martín Aljibes A y Castellano Tortajada G. Seguimiento ecográfico de los pacientes con hepatopatía crónica. Revista Española de Ecografía Digestiva.

[Revista en la Internet] mayo 2006. [citado 10 de diciembre de 2008]; vol 8e(1), artículo 3. Disponible en <http://www.ecodigest.net/index.htm>

189- Bosch J, Berzigotti A, García Pagan JC, Abraldes JG. The management of portal hypertension: Rational basis, available treatments and future options. *Journal of Hepatology*. 2008;48:S68- S92.

190- Macías M, Rendón P, Navas C, Tejada M, Infantes J, Martín L. Utilidad de la ecografía en el diagnóstico de cirrosis hepática en pacientes con hepatopatía crónica. *Rev Esp Enferm Dig*. 2003; 95: 251-7.

191- Sarwar S, Khan AA, Alam A, Butt AK, Shafqat F, Malik K, et al. Non-endoscopic prediction of presence of oesophageal varices in cirrhosis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2005; 15:528-31.

192- Dib N, Konate A, Oberti F and Cales P. Non-invasive diagnosis of portal hypertension in cirrhosis. Application to the primary prevention of varices. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005; 29:975-87.

193- Wise M, Bialek S, Finelli L, Bell BP, Sorvillo F. Changing trends in hepatitis C-related mortality in the United States, 1995-2004. *Hepatology*. 2008 Apr;47(4):1128-35.

194- Bac DJ. Spontaneous bacterial peritonitis: an indication for liver transplantation?. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1996;218:38-42.

195- Ruf AE, Kremers WK , Chavez LL , Descalzi VI , Podesta LG , Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl*. 2005; 11:336-43.

196- Selcuk H, Uruc I, Temel MA, Ocal S, Huddam B, Korkmaz M, et al. Factors prognostic of survival in patients awaiting liver transplantation for end-stage liver disease. *Dig Dis Sci*. 2007; 52 (11):3217-23.

197- Heuman D, Habib A, Gilles H, Fisher RA, Mihas AA. Importance of ascites and hyponatremia as predictors of pre-transplant survival in the MELD era: results of a two-year prospective validation in cirrhotic veterans. *Gastroenterology*. 2006; 130 Suppl 2:A-761.

198- Cárdenas A and Ginés P. Predicting Mortality in Cirrhosis — Serum Sodium Helps. *N Engl J Med*. 2008;4:1060-62.

**BIBLIOGRAFÍA
CONSULTADA**

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Bosh J, García Págan JC. Pathophysiology of portal hypertension and its complications: En: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodés J, editors. Oxford Textbook of Clinical Hepatology. Secund. edition. New York: Oxford University Press; 1999. p. 645-52.
- Castellanos M, Santana S, García E, Rodríguez de Miranda A, Barreto J, López Y, Martínez C. Influencia de la desnutrición en la aparición de complicaciones y mortalidad en pacientes cirróticos. Nutr Hosp. 2008; 23(1):68-74.
- Cuervas-Mons V. Receptores de trasplante hepático de alto riesgo. Gastroenterol Hepatol. 2006; 29(1):65-9.
- Cuomo O, Perrella A, Arenga G. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score system to evaluate patients with viral hepatitis on the waiting list: better than the Child-Turcotte-Pugh (CTP) system? Transplant Proc. 2008; 40(6):1906-9.
- Gambato M, Senzolo M, Canova D, Germani G, Tomat S, Masier A, et al. Algorithm for prioritization of patients on the waiting list for liver transplantation. Transplant Proc. 2007; 39(6):1855-6.
- Giannini E, Botta F, Fumagalli A, Malfatti F, Testa E, Chiarbonello B et al. Can inclusion of serum creatinine values improve the Child–Turcotte–Pugh score and challenge the prognostic yield of the model for end-stage liver disease score in the short-term prognostic assessment of cirrhotic patients?. Liver International 2004; 24: 465-70.

- Kim RW, Biggins SW, Walter K, Kremers W, Wiesner R, Kamath P et al. Hyponatremia and Mortality among Patients on the Liver-Transplant Waiting List. *N Engl J Med*. 2008; 359:1018-26.
- Moreno-Otero R, Trapero M y García Buey L. Nuevas perspectivas terapéuticas de la fibrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol*. 2007; 30(1):113-16.
- Poynard T, Ingiliz P, Elkrief L, Munteanu M, Lebray P, Morra R. Concordance in a World without a Gold Standard: A New Non-Invasive Methodology for Improving Accuracy of Fibrosis Markers. *PLoS ONE*. 2008; 3(12):1-8.
- Trotter JF, Osgood MJ. MELD Scores of Liver Transplant Recipients According to Size of Waiting List. Impact of Organ Allocation and Patient Outcomes. *JAMA*. 2004; 291(15):1871-74.

ANEXOS

ANEXO 1

NIVEL DE PRESENTACIÓN Y DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Trabajos previos sobre el tema y resultados parciales de esta tesis han sido presentados en eventos y publicaciones nacionales e internacionales.

Año	Actividad científica
1999	- XVI Conferencia del CIMEQ: Póster: Indicaciones de Trasplante hepático en la CH. - Sociedad Cubana de Gastroenterología: Ponente: Experiencia en el Trasplante hepático en el CIMEQ
2000	- Evento Científico Hosp. Willian Soler: Mesa redonda: Trasplante hepático. - XVII Conferencia CIMEQ: Mesa redonda: Trasplante hepático. - I Jornada Nacional de urgencias en Gastroenterología: Simposio: Insuficiencia hepática aguda - Seminario Nacional de Hepatopatías: Conferencia: Colestasis intrahepática del adulto. Conferencia: Hepatitis autoinmune. Mesa redonda: Trasplante hepático. Conferencia: Cirrosis hepática, manejo de las complicaciones. Coloquios: Insuficiencia hepática aguda grave. - 1er Congreso de Hospitales Militares: Póster: Aplicación de índices pronósticos de sobrevida a pacientes con fallo hepático fulminante.

	<p>Póster: Expresión de marcadores de hepatitis y de alfa feto proteína en pacientes con Tumor Hepático.</p> <p>Póster: Selección de pacientes para Trasplante hepático.</p> <p>Mesa redonda: Resultados del programa de Trasplante hepático del CIMEQ.</p> <p>- 1er Congreso Sociedad Andaluza de Trasplante de órganos y tejidos (España):</p> <p>Póster: Trasplante hepático en Cuba. Análisis del primer año del programa.</p> <p>Póster: Complicaciones postoperatorias del Trasplante hepático en terapia intensiva.</p> <p>- I Simposium Internacional sobre Trasplante Hepático:</p> <p>Conferencia: Indicaciones del Trasplante Hepático en las enfermedades virales</p> <p>Póster: Resultados para la evaluación para T. Hepático.</p>
2001	<p>-XIV Congreso latinoamericano y V Iberoamericano de Gastroenterología Pediátrica (Argentina):</p> <p>Póster: Experiencia cubana del trasplante hepático en adolescentes.</p> <p>Presentación de dos casos.</p> <p>- Encuentro Luso-Cubano de Trasplante hepático:</p> <p>Conferencia: Presentación y discusión de casos clínicos</p> <p>-XXIII Congreso de la Sociedad Andaluza de Medicina Interna (España):</p> <p>Póster: Factores asociados a la disfunción primaria del injerto en el Trasplante Hepático. (Premio SAYCO a la mejor comunicación científica).</p> <p>- Sociedad Cubana de Gastroenterología:</p> <p>Conferencia: Actualización en Hepatología</p> <p>- XVIII Conferencia Científica CIMEQ:</p> <p>Póster: Complicaciones médicas en pacientes con trasplante de hígado.</p> <p>Póster: Clasificación clínica y evolución en pacientes con trasplante hepático.</p>

	Póster: Selección de pacientes para trasplante hepático. Experiencia de dos años.
2002	<p>- II Simposium Internacional sobre TH:</p> <p>Póster: Farmacocinética de la HBIg cubana.</p> <p>Póster: Estudio piloto pesquisaje del carcinoma hepatocelular en pacientes cirróticos.</p> <p>Póster: Resultados del Trasplante Hepático en el CIMEQ.</p> <p>Póster: Carácter predictivo de algunos indicadores perioperatorios en pacientes con TH.</p> <p>Póster: Influencia de los niveles de ciclosporina en la creatinina y glicemia de los pacientes con TH.</p> <p>Póster: Reporte del 1er TH de urgencia en Cuba en paciente con insuficiencia Hepática aguda grave.</p> <p>Póster: Reporte del 1er Retrasplante hepático exitoso en Cuba.</p> <p>Póster: Estudio piloto del uso de la hemofiltración con soluciones dialíticas de albúmina en la IHAG.</p> <p>- Jornada Nacional de Medicina Interna:</p> <p>Mesa redonda: Diagnóstico y tratamiento de las hepatitis virales.</p> <p>- Hepatología 2002:</p> <p>Póster: Manejo de complicaciones biliares en ptes con TH.</p> <p>Póster: Trasplante hepático en Insuficiencia aguda grave.</p> <p>Póster: Validación del Child Pugh en pacientes con TH.</p> <p>Póster: Variaciones de la glicemia y la creatinina, su relación con la Cya Sanguínea en pacientes con TH.</p> <p>Conferencia: Prevención y tratamiento de la Hepatitis B post TH.</p> <p>- Simposio Internacional de Nefrología:</p>

	<p>Mesa redonda: Problemática de la hepatitis en hemodiálisis y el trasplante renal.</p> <p>- XVI Congreso Latinoamericano de Microbiología:</p> <p>Conferencia: Evolución de hepatitis recurrente por virus C en pacientes con trasplante hepático.</p> <p>Póster: Hepatitis C recurrente en pacientes con trasplante hepático.</p>
2003	<p>- XX Conferencia Científica del CIMEQ:</p> <p>Póster: Hepatitis C recurrente en pacientes con trasplante hepático.</p> <p>Póster: Incidencia de diabetes mellitus en portadores de hepatopatía.</p> <p>- XIV Jornada Científica Técnica del Hosp. M. Carlos J. Finlay:</p> <p>Simposium: Selección y preparación de pacientes para trasplante hepático.</p> <p>- II Encuentro Luso Cubano de trasplante hepático:</p> <p>Conferencia: Recidiva de hepatopatías autoinmune post trasplante hepático.</p> <p>- II Congreso Internacional de Cirugía endoscópica en gastroenterología:</p> <p>Póster: Diagnóstico de Complicaciones biliares por Child- Pugh en pacientes con trasplante hepático.</p>
2004	<p>- I Simposio Internacional Medinterna 2004:</p> <p>Mesa redonda: Hepatopatías virales.</p> <p>- Simposio Internacional Hepatología 2004</p> <p>Conferencia: Conducta ante algunas complicaciones del paciente cirrótico en lista de espera para trasplante.</p>
2005	<p>- IV Simposium de Trasplante hepático</p> <p>Conferencia: Resultados de estudios a candidatos a Trasplante hepático.</p> <p>Póster: Evolución de pacientes con Trasplante hepático por cirrosis por virus C</p> <p>- XXII Conferencia científica del CIMEQ:</p>

	<p>Mesa redonda: Resultados de Trasplante hepático en el CIMEQ en 5 años.</p> <p>- I Reunión Sociedad Cubana de Hepatología:</p> <p>Conferencia: Actualidades en Hepatología.</p> <p>- Taller de Actualización de la hepatitis C.</p>
2006	<p>- Hepatología 2006:</p> <p>Conferencia: Historia natural y complicaciones de la cirrosis hepática.</p> <p>Póster: Evaluación de la utilización de la gammaglobulina hiperinmune anti- hepatitis B como profilaxis en pacientes con Trasplante hepático.</p> <p>Evaluación del grado de insuficiencia hepática y complicaciones en pacientes Portadores de cirrosis hepática.</p> <p>- II Simposium Internacional de Medicina Interna 2006:</p> <p>Mesa redonda: Avances en hepatología.</p> <p>- XXIII Conferencia científica del CIMEQ:</p> <p>Mesa redonda: Avances en Hepatología en el CIMEQ.</p> <p>- XVI Forum de Ciencia y Técnica de la Logística MININT:</p> <p>Póster: Pesquisaje del Carcinoma hepatocelular mediante la determinación de alfafetoproteína por la técnica del sistema (SUMA). Categoría Relevante.</p> <p>Resultados del tratamiento endoscópico de las várices esofágicas mediante Ligadura con bandas elásticas con recursos de nuestro medio en pacientes con cirrosis hepática. Categoría Relevante.</p>
2007	<p>XXIV Conferencia Científica del CIMEQ:</p> <p>Poster: Evaluación de pacientes con cirrosis hepática alcohólica en el Servicio de Trasplante Hepático del CIMEQ.</p>
2008	<p>- Hepatología 2008:</p> <p>Conferencia: Predictores de supervivencia en candidatos a Trasplante hepático.</p>

<p>Póster: Comportamiento del SDA en el Hospital CIMEQ en los pacientes con cirrosis hepática.</p> <p>Póster: Resultados del tratamiento endoscópico de várices esofágicas con ligadura con bandas elásticas en pacientes con cirrosis hepática en el hospital CIMEQ.</p> <p>Póster: Hallazgos endoscópicos en pacientes con cirrosis hepática.</p> <p>Póster: Evaluación nutricional por Bioimpedancia en pacientes con Hepatopatía crónica.</p> <p>-V Congreso de la Sociedad Andaluza de Trasplante de Órganos y Tejidos, España:</p> <p>Póster: Factores pronósticos de supervivencia en pacientes con cirrosis hepática evaluados para Trasplante hepático.</p> <p>-Congreso Iberoamericano de Trasplantes de órganos.</p> <p>Poster: Supervivencia en pacientes con cirrosis hepática evaluados para trasplante: MELD y Child Pugh. Experiencia cubana</p>
--

PUBLICACIONES

Título	Fecha	Revista o Libro	Participación
Valor de los hallazgos ultrasonográficos en el diagnóstico de la hipertensión portal.	1999	Archivos de Gastroent. de la República Dominicana 1999; vol 7, No 1-2: 33-35	Coautor
Trasplante hepático en Cuba: Resultados del primer año de trabajo.	2001	Actualización en Trasplantes 2001 Edita: GRAPHIMAGSCYBERIA Hosp Univ. Virgen del Rocío 2001, Sevilla. España.	Coautor
Factores pronósticos en el fallo hepático fulminante y subfulminante.	2001	Revista Investigaciones Médicoquirúrgicas Vol III, No 1, 2001	Coautor
Complicaciones en el postoperatorio inmediato del paciente trasplantado de hígado. Experiencia de Cuba tras 2 años de programa.	2002	Actualización en Trasplantes 2002 Edita: Hosp Univ. Virgen del Rocío .Año 2002, Sevilla. España. I.S.B.N: 84-699-6603-0	Coautor
Factores predictivos de las complicaciones neurológicas en el post	2003	Revista Española de Neurología 2003; 37 (1):18-21	Coautor

trasplante inmediato: Experiencia en el CIMEQ.			
Proceso de donación trasplante en Cuba y en el Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas en el 2003	2004	Actualizaciones en trasplantes 2003, ed. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, 2004:63- 65 I.S.B.N: 84-688-0618-8	Coautor
Comportamiento del Child- Turcotte- Pugh y algunos indicadores nutricionales prequirúrgicos en la sobrevida de pacientes con trasplante hepático en Cuba.	2004	Actualizaciones en Trasplantes 2003, Edita: Hosp Univ. Virgen del Rocio, 2004, Sevilla. España I.S.B.N: 84-688-0618-8	Primer autor
Aspectos específicos relacionados con el trasplante hepático en las hepatopatías por virus C	2005	Rev Cubana Med Milit 2005;34(2).	Primer autor
Liver transplantation at the Cuban Center for Medical and Surgical	2005	Transplant Proc. 2005 Apr;37(3): 1505-6.	Coautor

Research			
Valoraciones éticas en la selección de pacientes adultos para trasplante hepático.	2005	Ruiz de la Cuesta A. Bioética y derechos humanos: Implicaciones sociales y jurídicas, ed. Universidad de Sevilla Secretariado de Publicaciones, Sevilla, año 2005: 371-94.	Coautor
Síndrome hepatopulmonar. Presentación de un caso y Revisión.	2005	Rev Cubana Med 2005;44(1-2)	Coautor
Factores de riesgo en la hepatitis recurrente por virus C postrasplante.	2005	Actualizaciones en Trasplantes 2005. Editora Comisión de Trasplantes. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, 2005, Sevilla, España: 336-9.	Primer autor
El proceso de donación trasplante en Cuba y en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas durante el año 2004.	2005	Pérez JB. Actualizaciones en Trasplantes 2005, ed. Comisión de Trasplantes. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. 2005: 71-3.	Coautor

Solid mesenchymal hamartoma in adult. A case report	2006	J Clin Pathol 2006;59:542-5.	Coautor
El proceso de donación-trasplante en Cuba y en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas durante el año 2005.	2006	Actualizaciones en Trasplante 2006 ed. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla, 2006: 68-70.	Coautor
Experiencia del CIMEQ en la pesquisa del carcinoma hepatocelular en pacientes candidatos a trasplante hepático.	2006	Actualizaciones en Trasplante 2006 Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla, 2006: 384-6.	Coautor
100 trasplantes hepáticos en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas de Cuba.	2006	Actualizaciones en Trasplante 2006, ed. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla, 2006: 402-7.	Coautor
100 Liver Transplants at the Medico-Surgical Research Center (CIMEQ).	2006	Transplantation Proceedings.2006; 38:2473–2474.	Coautor

Historia natural y complicaciones de la cirrosis hepática.	2007	Hepatología 2006, editorial CIMEQ, Cuba, ISBN 978-959-126-1, 2007: 112-21.	Primer autor
Diagnóstico de hepatocarcinoma y determinación de alfa-fetoproteína por SUMA.	2007	Hepatología 2006, editorial CIMEQ, Cuba, ISBN 978-959-126-1,2007: 164-73.	Coautor
Enfermedades hepáticas y embarazo.	2007	Hepatología 2006, editorial CIMEQ, Cuba, ISBN 978-959-126-1, 2007: 315-329.	Coautor
Resultados del Trasplante hepático en el CIMEQ.	2007	Hepatología 2006, editorial CIMEQ, Cuba, ISBN 978-959-126-1, 2007: 225-230.	Coautor
Caracterización de pacientes con cirrosis hepática por virus C evaluados por grupo de trasplante hepático del CIMEQ.	2007	Actualizaciones en Trasplante 2006 ed. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla; 2007: 476	Primer autor
Factores de riesgo de presencia de várices esofágicas en pacientes cirrosis hepáticas.	2008	Revista Cubana de Medicina Militar 2008 vol 37 (1).	Primer autor

Modelos pronósticos de supervivencia en pacientes con cirrosis hepática: MELD y Child Pugh. Experiencia cubana.	2008	Actualizaciones en Trasplante 2007 ed. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla, 2008:503-506.	Primer autor
Factors that predict survival in patients with cirrhosis considered for Liver Transplantation	2008	Transplantation Proceedings. 2008; 40: 2965-2967	Primer autor

ANEXO 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por este medio yo----- doy el consentimiento a que se recojan de mi historia clínica los datos relacionados con la enfermedad hepática que presento y responder las preguntas que puedan aclarar o aportar más datos sobre la misma, lo que será utilizado en un trabajo de investigación sobre la caracterización de las hepatopatías crónicas severas. La información se procesará de forma automática y no aparecerá mi identidad en la publicación de la investigación.

Firma de paciente

Firma del médico

Fecha:

ANEXO 3

Modelo de recolección de datos

1	
1.1 NOMBRE DEL PACIENTE:	
1.2 EDAD:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> años
1.3 SEXO:	Femenino: <input type="checkbox"/> 1 Masculino: <input type="checkbox"/> 2
1.5 HISTORIA CLÍNICA DEL CIMEQ:	
1.6 RESIDENCIA HABITUAL:	Provincia : _____
1.7 FECHA DE EVALUACIÓN: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> dd mm aaaa	
1.8 DIAGNÓSTICO:	Cirrosis Hepática: Alcohol: <input type="checkbox"/> 1 Wilson: <input type="checkbox"/> 2 Criptogénica: <input type="checkbox"/> 3 VHC <input type="checkbox"/> 4 VHB <input type="checkbox"/> 5 VHB + VHC: <input type="checkbox"/> 6 Alcohol + VHC <input type="checkbox"/> 7 Alcohol + VHB <input type="checkbox"/> 8 Hepatitis Autoinmune <input type="checkbox"/> 10 Enf. Colestásica: CBP <input type="checkbox"/> 11 CEP <input type="checkbox"/> 12 Otra: <input type="checkbox"/> 13 Si otra ¿Cuál?: _____
1.9 AÑO DEL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> aaaa
1.10 FORMA DE DEBUT:	Hipertransaminasemia: <input type="checkbox"/> 1 Íctero: <input type="checkbox"/> 2 Sangramiento digestivo: <input type="checkbox"/> 3 Ascitis: <input type="checkbox"/> 4 Encefalopatía hepática: <input type="checkbox"/> 5 Astenia: <input type="checkbox"/> 6 Reporte de marcador viral positivo: <input type="checkbox"/> 7 Otra: <input type="checkbox"/> 8 Si otra, ¿Cuál?: _____
1.11 TIPO DE DIAGNÓSTICO:	Biopsia: <input type="checkbox"/> 1 Laparoscopia: <input type="checkbox"/> 2 Ultrasonido: <input type="checkbox"/> 3

Si otra, ¿Cuál?:

2.2 SI ALCOHOLISMO: Cantidad diaria: Vasos de ron: Botellas de cerveza:
 Frecuencia: Diaria ₁ 1 a 2 por semana ₂
 3 a 5 por semana ₃ 1 a 2 por mes ₄

Tiempo de ingestión: Desde
 Hasta
 aaaa

2.3 HISTORIA DE SIGNOS DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA O HIPERTENSIÓN PORTAL**2.3.1 ÍCTERO :** No ₁ Sí ₂**2.3.2 ASCITIS** No ₁ Sí ₂
 Si tiene ascitis ¿Compensada? No ₃ Sí ₄**2.3.3 ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA** No ₁ Sí ₂**2.3.4 PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA** No ₁ Sí ₂**2.3.5 SÍNDROME HEPATORRENAL** No ₁ Sí ₂**2.3.6 SANGRAMIENTO DIGESTIVO ALTO** No ₁ Sí ₂Si tiene antecedentes Número de episodios: **2.3.7 HEPATOCARCINOMA** No ₁ Sí ₂**2.4 RESULTADO DE ESOFAGOGASTRODUODENOSCOPIA****2.4.1 VÁRICES ESOFÁGICAS** No ₁ Sí ₂**2.4.2 GASTROPATÍA PORTAL** No ₁ Sí ₂**2.5 RESULTADO DE LA ECOGRAFÍA ABDOMINAL****2.5.1 TAMAÑO DEL HÍGADO:** Normal ₁ Aumentado ₂
 Disminuido ₃**2.5.2 ECOESTRUCTURA** Homogénea ₁ Heterogénea ₂**2.5.3 DIÁMETRO DE LA PORTA** mm**2.5.4 FLUJO** Hepatocéntrico ₁ Hepatofugo ₂
 No se visualiza ₃**2.5.5 DIÁMETRO DEL BAZO** mm

2.6 RESULTADOS DE ESTUDIOS DE LABORATORIO

Plaquetas x10⁹/L

T. Protomb (p/c): / seg.

TGO (AST): UI/L Bilirrubina T: µmol/L

TGP (ALT): UI/L AST/ALT

UI/L Albúmina: g/L

UI/L Creatinina: mmol/L

Sodio mEq/L

Colesterol: , mmol/L

AgsHB: Positivo ₁
Negativo ₂

Anti-VHC: Positivo ₃
Negativo ₄

PCR-VHC: Positivo ₅
Negativo ₆
No realizado ₇

2.7 ESTADÍO DE CHILD-PUGH-TURCOTTE

	Bilirrubina (colestásicos)	Albúmina	Tiempo de protombina	Ascitis	Encefalopatía
1 punto	< 35 µmol/L (< 71 µmol/L)	> 35 g/l	1-3 seg.	No	No
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2 puntos	35-53 µmol/L (71-119 µmol/L)	28-35 g/l	4-6 seg.	Ligera	1-2
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3 puntos	> 53 µmol/L (> 119 µmol/L)	< 28 g/l	> 6 seg	Severa	3-4
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Estadio A 5 a 6 puntos		Estadio B 7 a 9 puntos		Estadio C 10 a 15 puntos	
<input type="text"/> ₁		<input type="text"/> ₂		<input type="text"/> ₃	

2.8 MELD:

3. ANOTACIONES ESPECIALES SOBRE EL PACIENTE

Nombre y Firma del encuestador

ANEXO 4

CLASIFICACIÓN DE CHILD PUGH

Bilirrubina (colestásicos)		Albúmina	Tiempo de Protrombina	Ascitis	Encefalopatía
1 punto	< 35 µmol/L < 71 µmol/L ()	> 35 g/L ()	1 - 3 ()	No ()	No ()
2 puntos	35-53 µmol/L 71-119 µmol/L ()	28 – 35 g/L ()	4 - 6 ()	Ligera ()	1 - 2 ()
3 puntos	> 53 µmol/L > 119 µmol/L ()	< 28 g/L ()	> 6 ()	severa ()	3 - 4 ()
Estadio A 5 a 6 puntos		Estadio B 7 a 9 puntos		Estadio C 10 a 15 puntos	

PUNTUACIÓN O ÍNDICE MELD- El cálculo está basado en la siguiente fórmula:

$$\text{Índice MELD} = 10 \times [0,957 \times \log_e (\text{creatinina en mg/dl}) + 0,38 \times \log_e (\text{bilirrubina en mg/dl}) + 1,120 \times \log_e (\text{INR}) + 0,643]$$

\log_e (logaritmo en base de Euler)

INR ((international normalized ratio)

ANEXO 5

SUPERVIVENCIA POR CURVAS DE KAPLAN- MEIER PARA VARIABLES CON ASOCIACIÓN SIGNIFICATIVA.

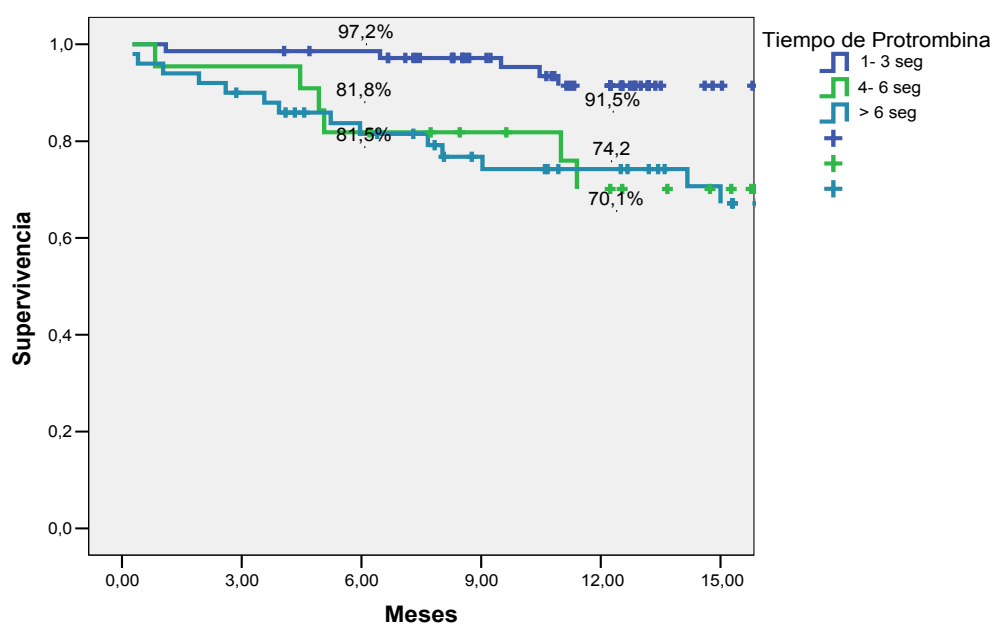


Gráfico 5.1 Supervivencia de los pacientes a los 6 y 12 meses en relación con el tiempo de protrombina.

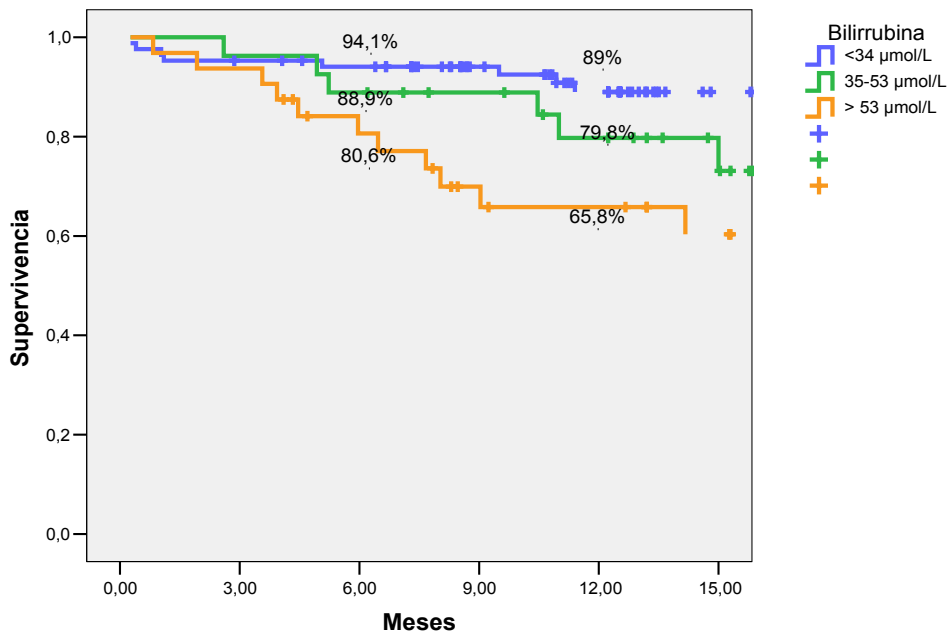


Gráfico 5.2 Supervivencia de los pacientes a los 6 y 12 meses en relación con a la bilirrubina

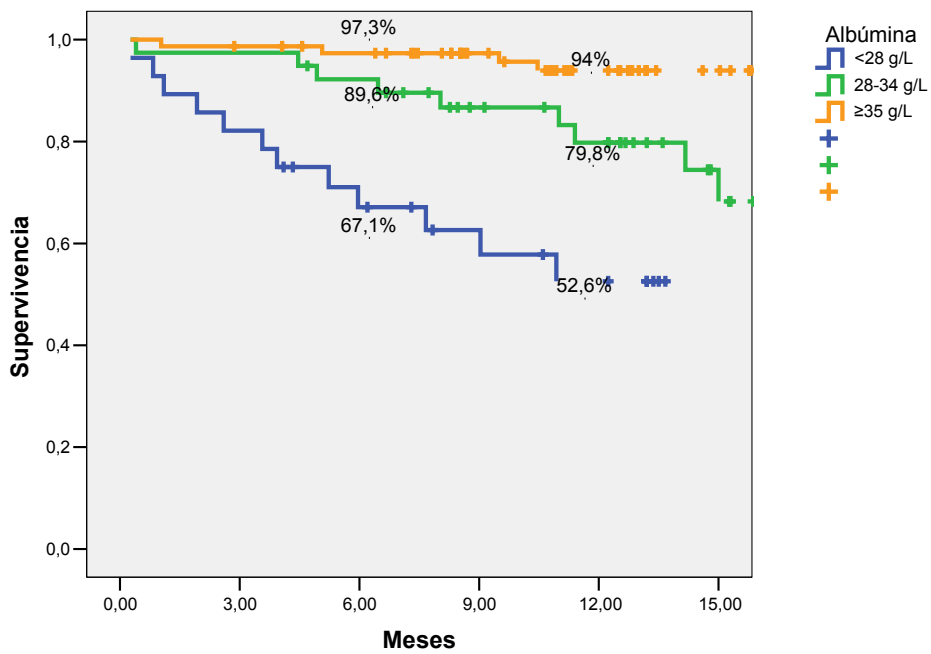


Gráfico 5.3 Supervivencia de los pacientes a los 6 y 12 meses en relación con la albúmina

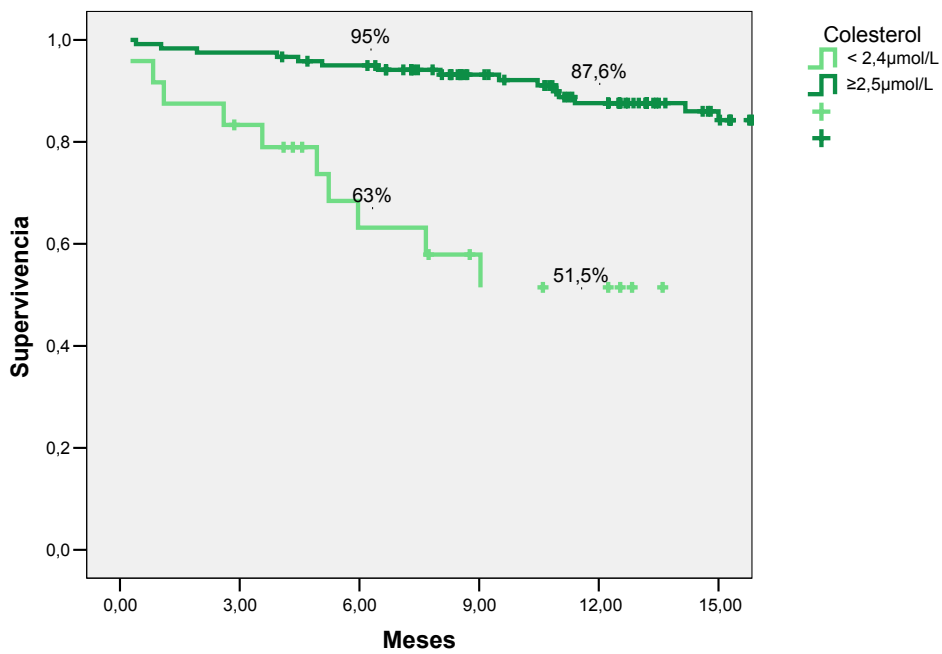


Gráfico 5.4 Supervivencia de los pacientes a los 6 y 12 meses en relación con al colesterol

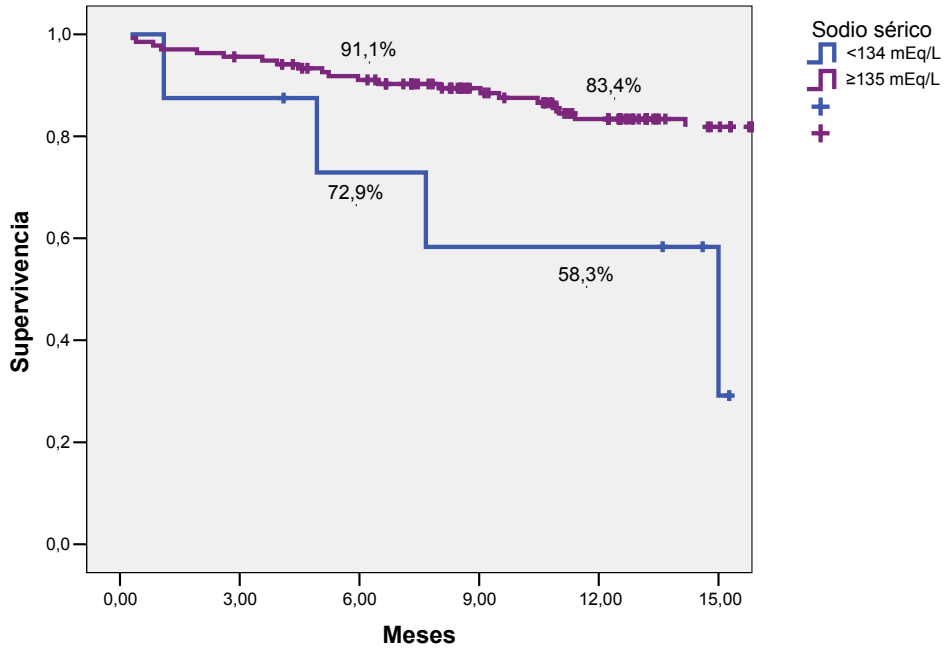


Gráfico 5.5 Supervivencia de los pacientes a los 6 y 12 meses en relación al sodio sérico

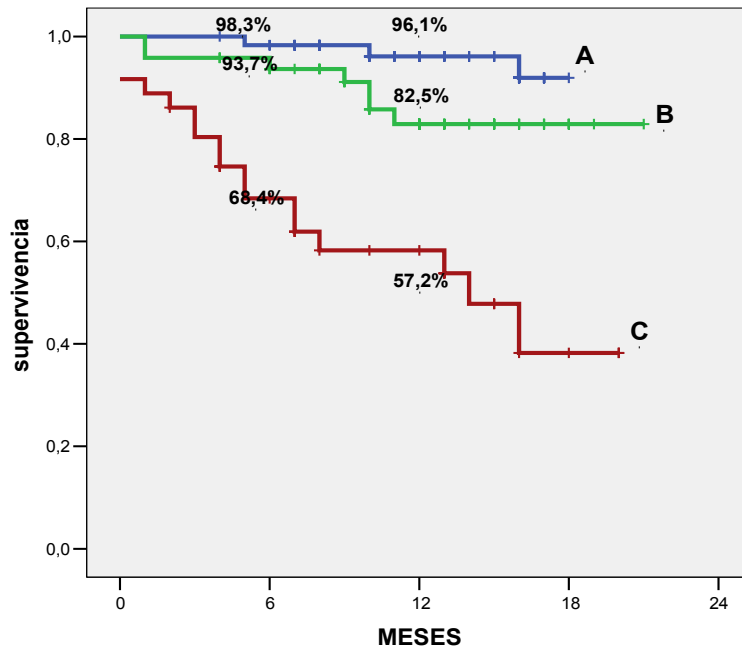


Gráfico 5.6 Supervivencia de pacientes con cirrosis hepática según estadios de Child Pugh a los 6 y 12 meses.

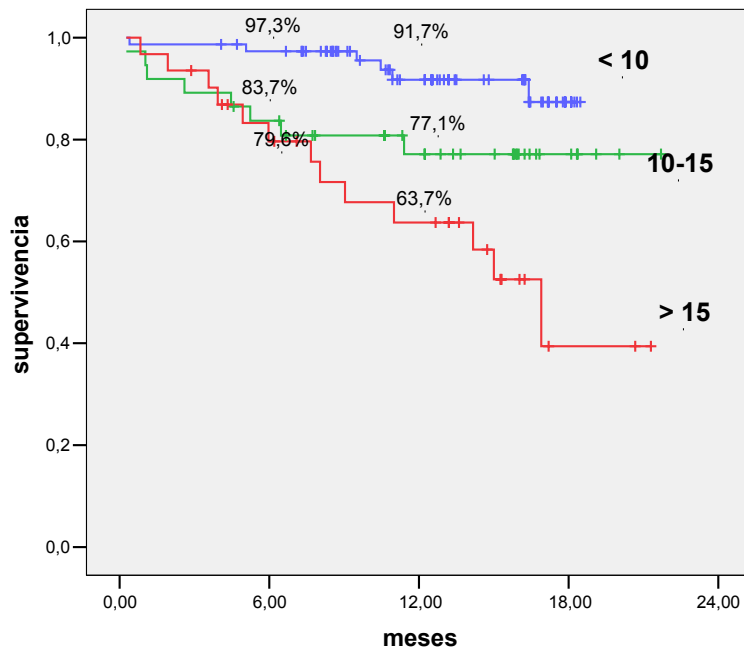


Gráfico 5.7 Supervivencia de los pacientes a los 6 y 12 meses en relación al MELD.

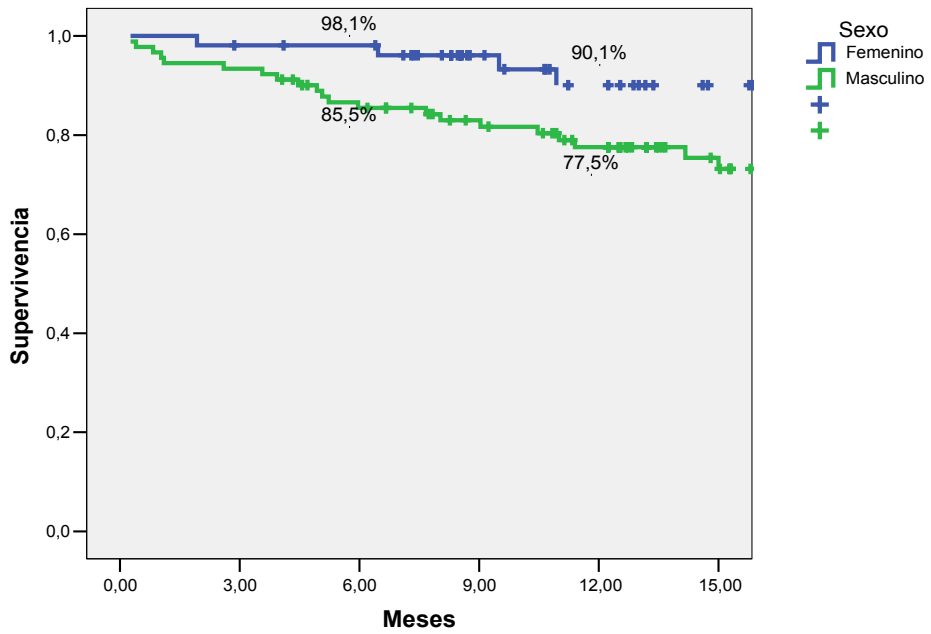


Gráfico 5.8 Supervivencia de los pacientes a los 6 y 12 meses en relación al sexo.

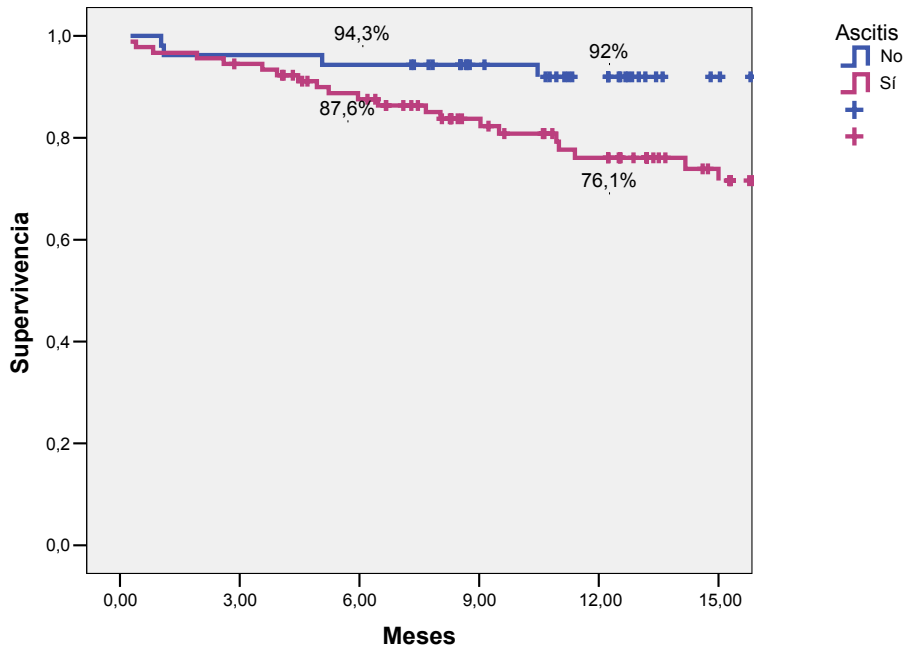


Gráfico 5.9 Supervivencia de los pacientes a los 6 y 12 meses en relación a la ascitis.

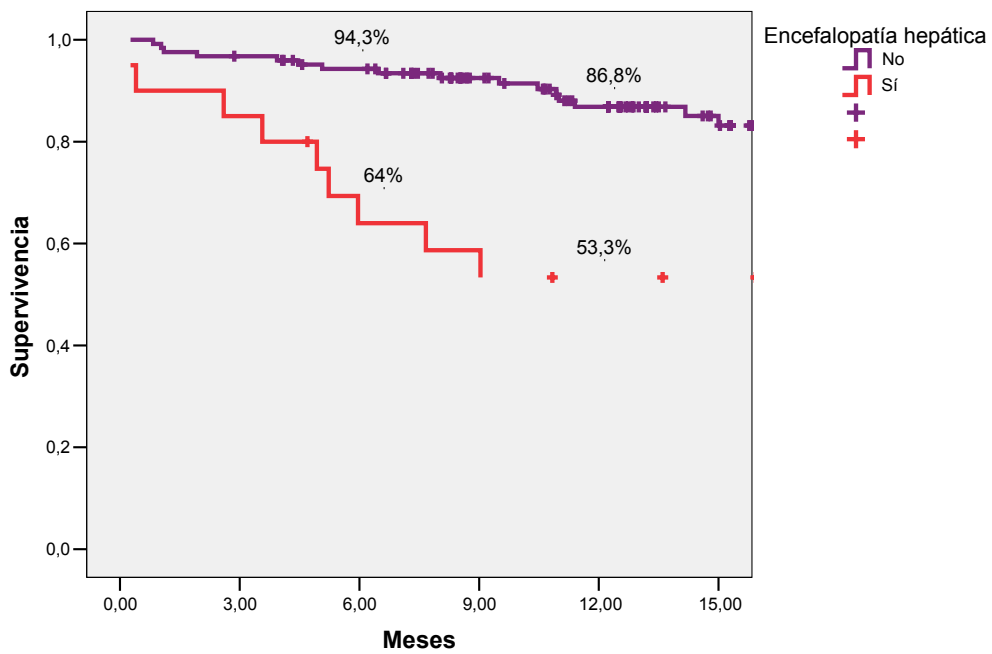


Gráfico 5.10 Supervivencia de los pacientes a los 6 y 12 meses en relación a la encefalopatía.

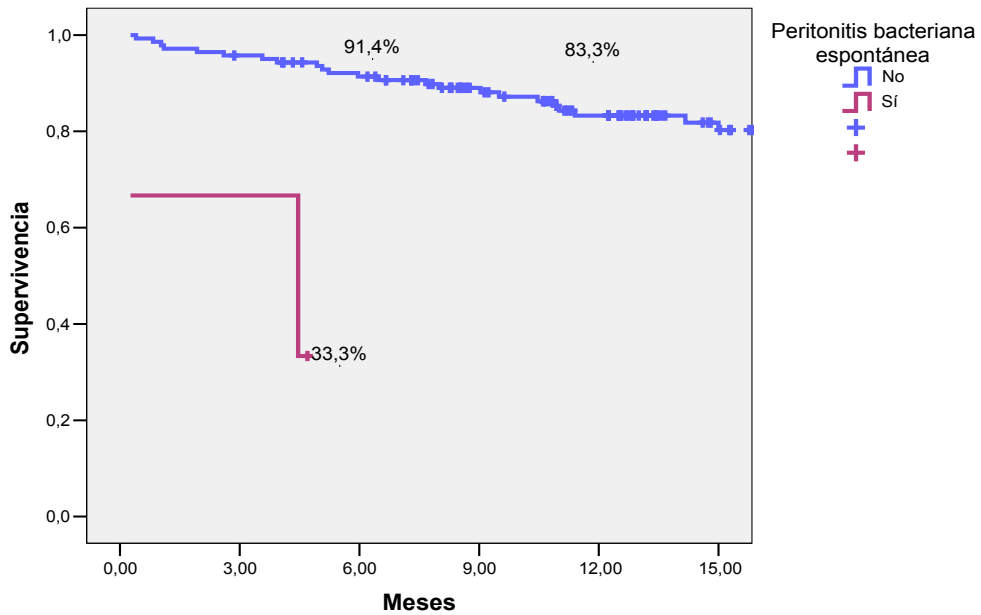


Gráfico 5.11 Supervivencia de pacientes con cirrosis hepática con peritonitis bacteriana espontánea a los 6 y 12 meses.