



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Análisis de los Pacientes Cirróticos
Ingresados en las Unidades de Cuidados
Intensivos.**

D. Fernando Javier Sotos Solano

2019

AGRADECIMIENTOS

A María por estar siempre a mi lado y por apoyarme cuando mas lo he necesitado.

Al Dr Andrés Carrillo por ser el verdadero artífice de este trabajo, por todas las horas que le ha dedicado, toda la paciencia que ha tenido y sobre todo por todo lo que me ha enseñado.

Al Dr Bernardo Gil y al Dr José Antonio Pons por todo la ayuda que me han brindado a lo largo de este camino, siempre pudiendo contar con ellos.

A mi padre por animarme e insistirme en realizar este trabajo, y al resto de mi familia por el apoyo recibido.

A mis compañeros de la UCI del Morales Meseguer, tanto médico, como enfermeros, auxiliares, celadores y administrativos por todo lo que he aprendido de ellos estos años.

Y por último a los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- ABC: Área bajo la curva.
- ALT: Alanina aminotransferasa.
- ANA: Autoanticuerpos antinucleares.
- AntiLKM-1: Antimicrosomales hepatorreñales.
- AntiSLA: Antiantígeno soluble hepático.
- APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II.
- ARFI: Imagen de impulso de fuerza de radiación acústica.
- AST: Aspartato aminotransferasa.
- BLEE: Microorganismo productores de betalactamasas de espectro extendido.
- BRC: Bacteriemia relacionada con catéter.
- cols: Colaboradores.
- CVC: Catéter venoso central.
- DM: Diabetes mellitus.
- EASL-CLIF Consortium: Asociación Europea para el Estudio del hígado.
- EEG: electroencefalograma.
- EH: Encefalopatía hepática.
- EHNA: Enfermedad por hígado graso no alcohólico.
- EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- FMO: Fallo multiorgánico.
- FSH: hormona foliculoestimulante.
- GCS: Escala de coma de Glasgow.
- GGT: Gamma glutamil transpeptidasa.
- gr/Kg/día: Gramos kilogramo día.
- HCB: hepatitis crónica B.
- HDA: Hemorragia digestiva alta.
- HTP: Hipertensión portal.
- HVPG: Gradiente de presión venosa hepática.

- IC: Intervalo de confianza.
- ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva.
- IHCA: Insuficiencia hepática crónica reagudizada.
- IMC: Índice de masa corporal.
- INR: Razón normalizada internacional.
- IRA: Insuficiencia respiratoria aguda.
- kg/m²: Kilogramos por talla en metros cuadrados.
- LH: Hormona luteinizante.
- lpm: Latidos por minuto.
- MAP: Tensión arterial media.
- MELD: Model For End-Stage Liver Disease.
- mEq/l : Miliequivalentes litro.
- mg/día: Miligramos día.
- mg/dl: Miligramos decilitro.
- ml/h: Mililitros hora.
- ml/min: Mililitros minuto.
- mm Hg: Milímetros de mercurio.
- MRE: Elastografía por resonancia magnética.
- NE: Nutrición enteral.
- NPT: Nutrición parenteral.
- OM/SHA/SAO: Síndrome de apnea obstructiva del sueño.
- ONI: Orden de no intubación.
- OR: Odds ratio.
- PBE: Peritonitis bacteriana espontánea.
- PMN: Polimorfonucleares.
- RMN: Resonancia magnética.
- SAPS II: Simplified Acute Physiologic Score II.
- SCA: Síndrome coronario agudo.
- SDRA: Síndrome de distress respiratorio del adulto.
- SHP: síndrome hepatopulmonar.
- SHR: Síndrome hepatorenal.
- SMA: Antimúsculo liso.
- SNC: Sistema nervioso central.

- SNG: Sonda nasogástrica.
- SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.
- TC: Tomografía computarizada.
- TCDR: Técnicas continuas de depuración renal.
- TGF- β 1: Factor transformante del crecimiento β 1.
- THO: Trasplante hepático.
- TIPS: Derivación portosistémica intrahepática transyugular.
- UCI: Unidad de cuidados intensivos.
- VHB: Virus de la hepatitis B.
- VHC: Virus de la hepatitis C.
- VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.
- VM: Ventilación mecánica.
- VMNI: Ventilación mecánica no invasiva.

INDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
I.1. DEFINICIÓN.....	1
I.2. EPIDEMIOLOGIA.....	1
I.3. ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN.....	2
I.4. HISTOPATOGENIA	6
I.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	9
I.6. DIAGNÓSTICO	11
I.7. COMPLICACIONES DE LA CIRROSIS.....	14
1.7.1 Hemorragia digestiva alta por varices gastro-esofágicas	14
1.7.2. Gastropatía de la hipertensión portal	19
1.7.3 Ascitis	20
1.7.4. Peritonitis bacteriana espontánea	25
1.7.5. Síndrome hepatorenal.....	26
1.7.6. Encefalopatía hepática.....	30
I.8. PRONÓSTICO Y MORTALIDAD.....	35
I.9 MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CIRRÓTICOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS.....	36
II. HIPÓPTESIS Y OBJETIVOS	43
II.1 HIPÓTESIS DEL TRABAJO	43
II.2 OBJETIVOS	43
III. MATERIAL Y MÉTODOS	44
III.1. SELECCIÓN DE PACIENTES.....	44
III.1.1. Criterios de Inclusión.....	44
III.1.2. Criterios de exclusión	44
III.1.3. Variables estudiadas.....	45
III.1.4. Definición de las variables estudiadas:	46
III.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	54
IV. RESULTADOS	56
IV.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS	56
IV.1.1. Pacientes estudiados.....	56
IV.1.2. Fecha del ingreso	56
IV.1.3. Etiología de la cirrosis hepática y gravedad de los pacientes	58
IV.1.4. Motivo de ingreso en UCI	59
IV.1.5. Características demográficas: Edad, género, índice de masa corporal (IMC) y nivel de gravedad.....	60
IV.1.6. Antecedentes y comorbilidad.....	62
IV.1.7. Procedencia de los pacientes	62
IV.1.8 Infecciones: etiología y tratamiento	63
IV.1.9. Eventos hemorrágicos durante la estancia: etiología, tratamiento y necesidad de transfusión de hemoderivados	64
IV.1.10. Análisis de los parámetros analíticos durante el ingreso	65
IV. 1.11. Análisis de la estancia hospitalaria	66

IV. 1.12 Análisis de las medidas de soporte orgánico	67
IV.1.13. Análisis de la disfuncion multiorgánica	69
IV. 1.14 Análisis de los índices de gravedad	71
IV.2. VARIABLES RELACIONADAS CON LA SUPERVIVENCIA HOSPITALARIA. ANÁLISIS UNIVARIANTE	76
IV. 2.1. Fecha de ingreso	76
IV.2.2. Etiología de la cirrosis.....	77
Figura 8: Mortalidad al año según la clasificación de CHILD-PUGH.....	79
IV.2.3. Diagnóstico al ingreso.....	79
IV.2.4. Características demográficas: Edad, género, IMC y nivel de gravedad	80
IV.2.5. Antecedentes y comorbilidad.....	81
IV.2.6. Procedencia de los pacientes.....	82
IV.2.7. Infecciones: etiología y tratamiento	82
IV.2.8. Eventos hemorrágicos durante la estancia en la UCI: etiología, tratamiento y necesidad de transfusión de hemoderivados.....	84
IV.2.9. Relación entre mortalidad hospitalaria y parámetros analíticos durante la evolución clínica	86
IV. 2.10 Análisis de las medidas de soporte	87
IV.2.11. Relación de la disfuncion multiorgánica y la evolución de los pacientes	88
IV. 2.12. Análisis de la estancia hospitalaria y la evolución de los pacientes	89
IV.3. VARIABLES RELACIONADAS CON LA SUPERVIVENCIA HOSPITALARIA. ANÁLISIS MULTIVARIANTE	89
IV.4. PRESENCIA DE CIRROSIS Y EVOLUCIÓN HOSPITALARIA	90
V. DISCUSIÓN	92
V.1 PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD CIRRÓTICA EN LA UCI.....	92
V.2 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ENFERMOS INGRESADOS EN LA UCI ...	94
V.3 ANÁLISIS DE LOS FACTORES INDEPENDIENTES DE LA MORTALIDAD	99
V.4. ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES SEGÚN LA PRESENCIA DE CIRROSIS HEPÁTICA.....	109
V.4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	113
VI. CONCLUSIONES	114
VII. BIBLIOGRAFÍA	115

I. INTRODUCCIÓN

I.1. DEFINICIÓN

La cirrosis es una entidad definida histopatológicamente, que representa una etapa tardía de la fibrosis hepática extensa caracterizada por la distorsión de la arquitectura hepática y la formación de nódulos de regeneración (1). En general se considera que es irreversible en sus etapas avanzadas, momento en el que la única opción de tratamiento es el trasplante de hígado. Sin embargo, la reversibilidad de la cirrosis, fundamentalmente en sus primeras etapas se ha documentado en varias formas de enfermedad hepática tras el tratamiento de la causa subyacente (2).

El concepto de insuficiencia hepática crónica reagudizada (IHCA), surgió de forma relativamente reciente para describir a una serie de pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática que presentaban un deterioro rápidamente progresivo de la función hepática (secundario a un factor precipitante) y que evolucionaba en la mayor parte de los casos a un fracaso multiorgánico, con una elevada mortalidad asociada (3).

I.2. EPIDEMIOLOGIA

La cirrosis hepática es una enfermedad frecuente en el mundo, siendo su prevalencia muy variable de un país a otro dependiendo de los factores etiológicos. Suele manifestarse hacia la cuarta o quinta década de la vida, aunque hay casos juveniles e incluso infantiles, y no es excepcional que un paciente sea portador de una cirrosis durante muchos años, y ésta se manifieste en la senectud e incluso sea un hallazgo de autopsia (4). Tiene una mayor prevalencia en el sexo masculino, probablemente porque la infección por los virus hepatotropos y el etilismo son más frecuentes en el varón. *La raza negra, el hábitat urbano y el menor nivel económico parecen ser factores*

significativos de riesgo del desarrollo de cirrosis (5). Aunque existen algunas enfermedades hepáticas genético-hereditarias que pueden degenerar en cirrosis, la mayoría de los casos están relacionadas con agentes externos, pudiendo existir una predisposición genética a desarrollar la enfermedad (6).

En 2015, la cirrosis hepática fue la undécima causa de muerte a nivel mundial, sin embargo, cuando se suman las muertes atribuibles a cáncer de hígado primario y hepatitis viral (A, B, C y E) a este total, la enfermedad hepática se convierte en la quinta causa de muerte en todo el mundo (7). Según datos más recientes de McPhail y cols. en el Reino Unido, la cirrosis fue responsable del 2,7% de todas las admisiones a la UCI en el período de 15 años entre enero de 1998 y diciembre de 2012; también se observó en este estudio la creciente incidencia de ingresos en la UCI debido a la cirrosis en dicho período de tiempo, pasando del 1,6% en 1998 al 3,1% en 2012 (8).

I.3. ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

Existen numerosas causas de enfermedad hepática que pueden evolucionar a cirrosis, debido a una patología inflamatoria o secundario a una colestasis (6).

En los países desarrollados, entre las causas más comunes de cirrosis se incluyen:

- Hepatitis víricas secundarias al virus B y C
- Enfermedad hepática alcohólica
- Hemocromatosis
- Enfermedad de hígado graso no alcohólico

Las causas menos comunes incluyen:

- Hepatitis autoinmune
- Cirrosis biliar primaria y secundaria
- Colangitis esclerosante primaria
- Farmacológica (por ejemplo, metotrexato, isoniazida)
- Enfermedad de Wilson

- Alfa-1 antitripsina
- Enfermedad celíaca
- Ductopenia la edad adulta idiopática
- Enfermedad hepática granulomatosa
- Fibrosis portal idiopática
- Enfermedad del hígado poliquístico
- Infecciones (por ejemplo, brucelosis, sífilis, equinococosis, esquistosomiasis)
- Insuficiencia cardíaca derecha
- Telangiectasia hemorrágica hereditaria
- Enfermedad veno-oclusiva

Alrededor del 90% de las causas de cirrosis hepática en países occidentales son el abuso de alcohol, la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHNA) y la hepatitis crónica vírica. A nivel mundial, la hepatitis crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC), con más de 400 millones de enfermos infectados, representa la etiología más importante (2). La causa de la cirrosis permanece desconocida en cerca del 10% de los casos (cirrosis criptogénica) y aproximadamente el 70% de estos casos se cree que en la actualidad están relacionados con la EHNA dentro del contexto de resistencia a la insulina y síndrome metabólico, mientras que el resto parece estar en relación con mecanismos autoinmunes. La coexistencia de varios factores etiológicos tales como hemocromatosis y alcohol, o alcohol y hepatitis C, pueden acelerar la progresión a cirrosis.

Las causas más importantes de cirrosis se desarrollan a continuación:

- **Cirrosis de etiología vírica:** Las infecciones por VHB y VHC son un problema mundial de salud pública y las causas más frecuentes de hepatitis crónica, cirrosis y hepatocarcinoma. En el mundo se calcula que alrededor de 170 millones de personas tienen hepatitis crónica por el VHC, y cerca del 20-30% de los pacientes presentará cirrosis en 20-30 años de evolución (9). De hecho, en la población occidental en los

últimos años se ha duplicado la prevalencia de pacientes con cirrosis por el VHC y se ha multiplicado por 20 la incidencia de hepatocarcinoma (10).

Cerca de un tercio de la población mundial tiene evidencia serológica de infección por el VHB pasada o presente, y alrededor de 350 millones están infectados crónicamente, especialmente en países subdesarrollados. La infección por el VHB puede causar un amplio espectro de enfermedades, a veces con una historia natural larga y compleja. Los estudios longitudinales de pacientes con hepatitis crónica B (HCB) indican que después del diagnóstico, la incidencia acumulada de desarrollar cirrosis en 5 años varía entre el 8% y el 20% (11). En pacientes con cirrosis hepática compensada, la incidencia acumulada de descompensación en 5 años es del 20%, con una probabilidad de supervivencia a los 5 años entorno al 80-86%. Los pacientes con cirrosis descompensada tienen un pronóstico ominoso, con una probabilidad de supervivencia a los 5 años de 14-35% (12).

- **Cirrosis alcohólica:** El consumo excesivo y prolongado de bebidas alcohólicas es una de las principales causas de la cirrosis. Asimismo, el consumo excesivo de alcohol contribuye a una mayor progresión de la lesión hepática en pacientes con otras hepatopatías como hepatitis crónica por el VHC, esteatosis hepática relacionada con síndrome metabólico, etc (13). El umbral para desarrollar una enfermedad hepática alcohólica grave en los varones se estima en un consumo superior a 60-80 gramos de alcohol al día, durante 10 años, mientras que las mujeres tienen riesgo de desarrollarla consumiendo menor cantidad. El diagnóstico de hepatopatía alcohólica requiere de un interrogatorio preciso respecto a la cantidad y duración del consumo del alcohol. En los pacientes que han tenido complicaciones de cirrosis y que siguen bebiendo, la supervivencia a 5 años es inferior al 50% (13). En los que suspenden el consumo de alcohol y conservan la abstinencia, el pronóstico es significativamente más favorable; en éstos, cuando la hepatopatía es avanzada, el trasplante hepático es una opción viable.

- **Enfermedad por hígado graso no alcohólico:** Cada vez es más frecuente que los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica evolucionen a cirrosis, como consecuencia directa se identifican un mayor número de pacientes con EHNA. Muchos de los pacientes con cirrosis criptogénica presentan esta entidad patológica (14).

La EHNA es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica en el mundo, y está estrechamente asociada a la obesidad, diabetes mellitus y síndromes metabólicos relacionados con la resistencia a la insulina. La progresión de la enfermedad a esteatohepatitis no alcohólica con fibrosis y cirrosis suele ser lenta e indolente, y en la mayoría de los casos alcanza el estadio de cirrosis al final de la vida. La tasa estimada de desarrollo de cirrosis en alrededor de 10 años ha sido del 5-20% en tres estudios (14). Estos pacientes tienen una tasa de descompensación inferior a la de los pacientes con infección por el VHC y, al igual que ellos, pueden desarrollar hepatocarcinoma.

- **Cirrosis hepática autoinmune:** Muchos pacientes con hepatitis autoinmune presentan cirrosis establecida en el momento del diagnóstico de la enfermedad hepática (15). La hepatitis autoinmune puede tener un curso asintomático e indolente o comenzar con alguna complicación de descompensación de la cirrosis (16). Es una enfermedad de causa desconocida, en la que existe un trastorno en la inmunorregulación. Afecta a ambos sexos y a todas las edades, y puede asociarse a otras enfermedades concurrentes de índole inmunológica o autoinmune. El diagnóstico requiere la exclusión de otras causas de enfermedad hepática, suelen estar presentes los autoanticuerpos antinucleares (ANA), antimúsculo liso (SMA), antimicrosomales hepatorenales (antiLKM-1) o antiantígeno soluble hepático (antiSLA) e hipergammaglobulinemia (15). El tratamiento inmunosupresor con prednisona, azatioprina o con la combinación de ambos fármacos mejora el pronóstico y puede frenar la fibrosis hepática evitando las complicaciones de la enfermedad (17).

I.4. HISTOPATOGENIA

Los siguientes mecanismos fisiopatológicos son importantes en el desarrollo de cirrosis hepática de cualquier etiología:

- a. Necrosis o lisis de hepatocitos con pérdida del parénquima hepático e inflamación.
- b. Fibrogénesis (depósito de matriz extracelular).
- c. Cambios en el crecimiento celular (hiperplasia, regeneración).
- d. Alteraciones vasculares y circulatorias.

La necrosis, lisis de hepatocitos e inflamación crónica y continua, constituyen un estímulo además de un factor perpetuador de proliferación y crecimiento de los hepatocitos, así como del proceso de fibrogénesis (18).

En la cirrosis se producen citocinas profibrogénicas tales como factor transformante del crecimiento $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$ -*transforming growth factor beta-1*) que inician y perpetúan la activación de las células estrelladas hepáticas transformadas en el fenotipo de miofibroblastos. Los miofibroblastos se contraen, proliferan y producen colágeno y otros componentes de la matriz extracelular. El desarrollo de cirrosis se acompaña de un marcado incremento en el contenido de colágeno y depósito de matriz extracelular producida principalmente por las células estrelladas activadas y transformadas en miofibroblastos (19).

En fases iniciales la fibrosis aparece en las zonas periportales y pericentrales. Si la fibrogénesis se perpetúa se producen puentes o septos de fibrosis que conectan los espacios porta con las venas centrolobulillares alterando la arquitectura hepática y formándose nódulos de regeneración hepatocitaria (19). El depósito de matriz extracelular y colágeno en el espacio de Disse conlleva la formación de pseudomembranas localizadas en el endotelio sinusoidal, lo que se conoce como “capilarización de las sinusoides”. Esto produce una barrera adicional creada entre la luz sinusoidal y los hepatocitos que impide el intercambio de sustancias entre la sangre sinusoidal y las células parenquimatosas, siendo los hepatocitos más vulnerables al daño isquémico y

nutritivo. Un proceso de angiogénesis acompaña al proceso fibrogénico produciendo en el hígado “neovasos” que pueden desempeñar un papel en la patogénesis de la hipertensión portal. La destrucción del parénquima combinada con la regeneración e hiperplasia de células parenquimatosas, la estrangulación fibrótica del tejido hepático y las alteraciones vasculares contribuyen a la transformación nodular del hígado (20).

La hipertensión portal es la consecuencia inicial de la cirrosis. La hipertensión portal se define como un aumento en la presión venosa portal, específicamente un aumento en el gradiente de presión portal (el gradiente entre la vena porta y la vena cava inferior) a niveles superiores a 5 mmHg. El gradiente de presión venosa hepática (HVPG) resume en una sola medición, la interacción de los factores que determinan la presión sinusoidal, la resistencia hepática al flujo portal. La HVPG calcula con precisión la presión portal en enfermedades en las que se encuentra alterada la resistencia al flujo sanguíneo en los sinusoides, como ocurre en el caso de las etiologías más comunes de la cirrosis hepática, alcohólica y viral (21).

En la enfermedad hepática crónica, el aumento de la resistencia intrahepática es el resultado de múltiples factores, entre los que destaca la distorsión arquitectónica. Esto se debe a la fibrosis de los tejidos y a la formación de nódulos regeneradores más la disfunción endotelial, provocando vasoconstricción intrahepática y, además, la trombosis portal y de venas hepáticas, y derivaciones vasculares intrahepáticas entre vasos aferentes y eferentes del hígado.

El mecanismo inicial que conduce a la hipertensión portal es un aumento en la resistencia vascular intrahepática. Una de las primeras consecuencias de la hipertensión portal es la formación de vasculatura colateral, a pesar de lo cual la hipertensión portal persiste, por un aumento concomitante del flujo venoso portal secundario a la vasodilatación esplácnica (22), y porque la resistencia es mayor que la del hígado normal (23). Por lo tanto, en la cirrosis avanzada el aumento de la presión portal está determinado por la función hepática y factores extrahepáticos, como hiperemia esplácnica y la resistencia a la vasculatura colateral portal, que se oponen a flujo sanguíneo portal.

La hipertensión portal conduce directa o indirectamente a todas las complicaciones de la cirrosis, a excepción de la ictericia (figura 1). Mientras que la formación de varices es una consecuencia directa del aumento de la presión portal, otras complicaciones de la cirrosis (ascitis, encefalopatía) ocurren como consecuencia de las anomalías circulatorias secundarias a la derivación portosistémica, que a su vez son desencadenadas por la hipertensión portal. El empeoramiento de la hipertensión portal se combina con vasodilatación sistémica y esplácnica, hipotensión arterial, activación de los sistemas neurohumorales, retención de sodio y agua, y desarrollo de un estado circulatorio hiperdinámico (24). La vasodilatación extrema se asocia con una mayor descompensación de cirrosis, ascitis refractaria, hiponatremia y síndrome hepatorenal. La vasodilatación esplácnica y sistémica se debe principalmente a una mayor producción de óxido nítrico.

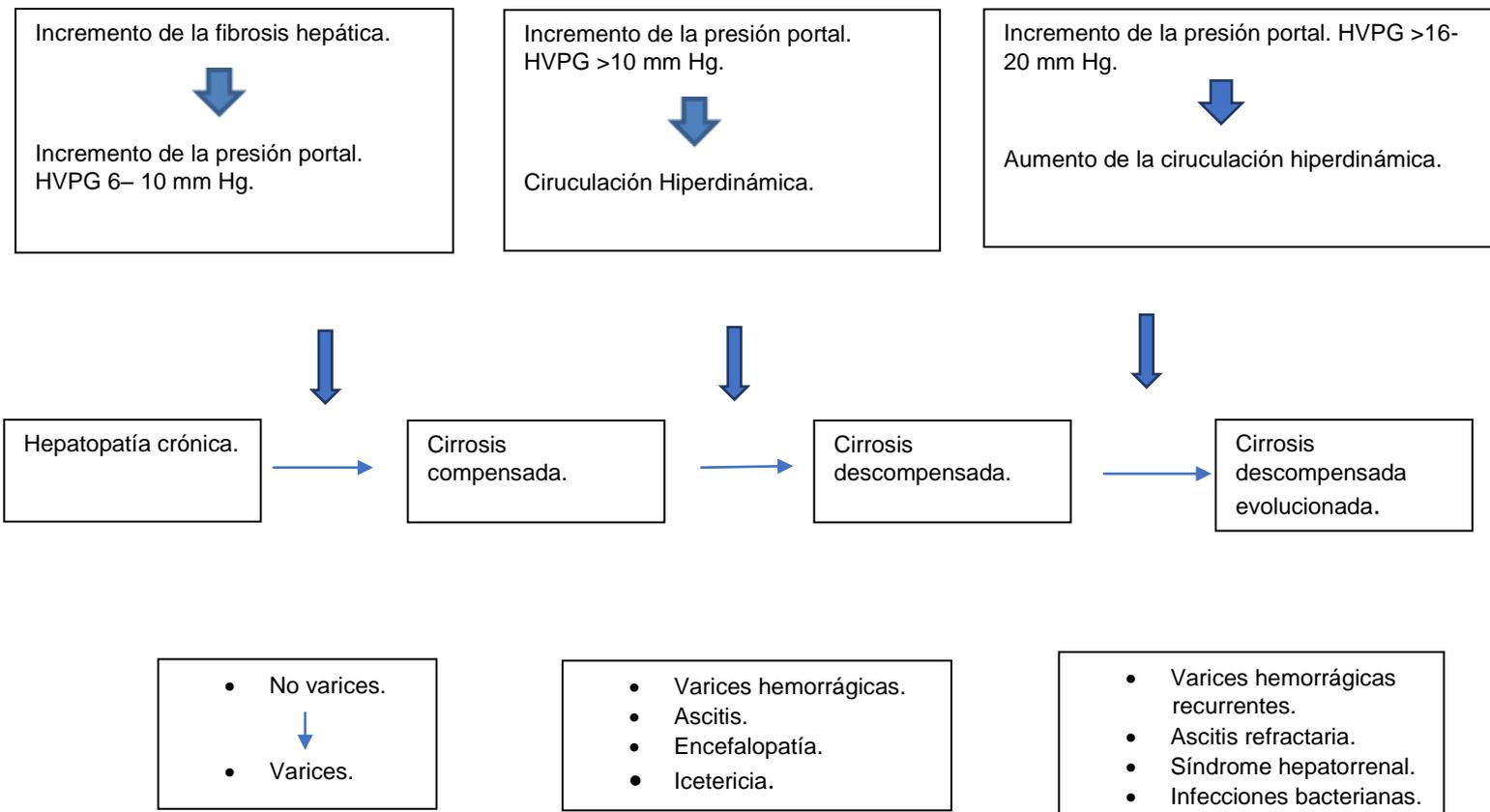


Figura 1. Utilización de la medición de HVPG en la clasificación de la cirrosis

I.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la cirrosis pueden incluir síntomas no específicos (por ejemplo, anorexia, pérdida de peso, debilidad, fatiga) o signos y síntomas de descompensación hepática (ictericia, prurito, signos de hemorragia digestiva alta, distensión abdominal, confusión). Los hallazgos del examen físico pueden incluir ictericia, arañas vasculares, ginecomastia, ascitis, esplenomegalia, eritema palmar, acropaquías y asterixis (25).

Los pacientes con cirrosis compensada pueden permanecer asintomáticos o pueden presentar síntomas inespecíficos, como la anorexia, pérdida de peso, debilidad y fatiga. Los pacientes con cirrosis descompensada pueden presentar ictericia, prurito, signos de hemorragia digestiva alta (hematemesis, melenas, hematoquecia), distensión abdominal por ascitis, o confusión debido a la encefalopatía hepática (26). Los pacientes con cirrosis pueden experimentar calambres musculares, que pueden ser graves. La causa de estos calambres, no se conoce bien, a pesar de que pueden estar relacionados con una reducción en el volumen de plasma circulante eficaz (27).

En las mujeres, la anovulación crónica es común, y puede manifestarse como amenorrea o sangrado menstrual irregular. Algunas de las anormalidades pueden ser debido a alteraciones hormonales, pudiendo detectarse niveles anormales de testosterona, estradiol, prolactina y hormona luteinizante (28).

Los hombres con cirrosis pueden desarrollar hipogonadismo. Se manifiesta por impotencia, infertilidad, pérdida del deseo sexual y atrofia testicular. Es un fenómeno que ocurre predominantemente en pacientes con cirrosis alcohólica y en la hemocromatosis (29). En algunos casos, la lesión gonadal primaria parece ser más prominente, como sugiere el aumento de concentración de la hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH), mientras que en otros, la supresión de la función hipotalámica o hipofisaria parece tener un

papel primordial, sugerido por las concentraciones séricas de LH que no están elevados (28). Los efectos tóxicos del alcohol o de hierro también pueden contribuir a su desarrollo (30).

Los pacientes con cirrosis pueden presentar una amplia gama de signos y síntomas que reflejan el papel fundamental que el hígado tiene en la homeostasis de múltiples funciones corporales. Además, pueden presentar manifestaciones características relacionadas con la causa subyacente de la cirrosis como crioglobulinemia de la hepatitis C, diabetes mellitus y la artropatía en pacientes con hemocromatosis, o enfermedades autoinmunes extrahepáticas (por ejemplo, anemia hemolítica o tiroiditis) en pacientes con hepatitis autoinmune.

En la cirrosis se han descrito una serie de signos típicos dentro de la exploración física, incluyendo ictericia, angiomas araña, ginecomastia, ascitis, esplenomegalia, eritema palmar, acropaquias y asterixis (31).

- La ictericia es una coloración amarilla de la piel y membranas mucosas que resulta del aumento de la bilirrubina sérica. Por lo general, no es detectable hasta que los niveles en sangre son mayores de 2-3 mg/dL. La hiperbilirrubinemia también puede causar que aparezca orina de color oscuro.
- Arañas vasculares (también conocido como telangiectasias): Son lesiones vasculares que consisten en una arteriola central rodeado por muchos vasos más pequeños. Se encuentran con más frecuencia en el tronco, cara y extremidades superiores.
- Ascitis: Es la acumulación de líquido en la cavidad peritoneal. Los hallazgos físicos incluyen distensión abdominal, la sensación de una onda de líquido a nivel abdominal, y la matidez del flanco a la percusión. La exactitud de los hallazgos físicos para la detección de la ascitis es variable, dependiendo en parte de la cantidad de fluido presente, la técnica utilizada para examinar al paciente y el contexto clínico.

- **Hepatomegalia:** El hígado cirrótico puede estar agrandado de tamaño. Aunque la presencia de un hígado palpable puede indicar una enfermedad hepática, un hígado no palpable no lo excluye.
- **Esplenomegalia:** Es común, especialmente en los pacientes con cirrosis de etiología no alcohólicas. Se cree que es causada principalmente por la congestión de la pulpa roja resultante de la hipertensión portal. Sin embargo, el tamaño del bazo no se correlaciona bien con la presión portal, lo que sugiere que otros factores pueden estar contribuyendo en el agrandamiento del bazo.
- **Eritema palmar:** Es una exageración del moteado normal de la palma de la mano y se cree que es causada por la alteración del metabolismo de las hormonas sexuales. Se encuentra con mayor frecuencia en las eminencias tenar e hipotenar, sin afectar las partes centrales de la palma.
- **Asterixis:** Es el aleteo asíncrono de las manos extendidas en flexión dorsal. Se observa en pacientes con encefalopatía hepática.

1.6. DIAGNÓSTICO

En los pacientes con cirrosis, sobre todo en fases avanzadas, son habituales las anomalías analíticas. Las más comunes incluyen niveles elevados de bilirrubina sérica, aminotransferasas anormales, fosfatasa alcalina, gamma-glutamyl transpeptidasa, un tiempo de protrombina prolongado, elevada razón normalizada internacional (INR), hiponatremia y trombocitopenia.

Las medidas de función hepática incluyen las pruebas de enzimas (transaminasas séricas, fosfatasa alcalina y gamma-glutamyl transpeptidasa), bilirrubina sérica, y pruebas de función sintética (principalmente la concentración de albúmina sérica y tiempo de protrombina) (32).

- Aminotransferasas: Los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) están por lo general moderadamente elevados en pacientes con cirrosis. El nivel de AST está más elevado que el de ALT, en la mayoría de las ocasiones. Sin embargo, las aminotransferasas normales no excluyen el diagnóstico de la cirrosis. La mayoría de las formas de hepatitis crónica que no sea la enfermedad hepática alcohólica tienen una relación de AST / ALT menor de uno.
- Fosfatasa alcalina: Suele estar elevada en el contexto de la cirrosis, pero es menos de dos a tres veces el límite superior normal. Los niveles más altos se pueden observar en los pacientes con enfermedad hepática colestásica subyacente como la colangitis esclerosante primaria o la cirrosis biliar primaria.
- Gamma glutamil transpeptidasa (GGT): Los niveles se correlacionan razonablemente bien junto con la fosfatasa alcalina en la enfermedad hepática, pero no son específicos. Los niveles de GGT son mucho más altos en la enfermedad hepática crónica alcohólica que en otras causas.
- Bilirrubina: Los niveles pueden ser normales en la cirrosis compensada. Sin embargo, aumentan conforme avanza la enfermedad.
- Albúmina: Se sintetiza exclusivamente en el hígado. Los niveles de albúmina caen cuando la función sintética del hígado disminuye con el empeoramiento de la cirrosis. Por lo tanto, los niveles de albúmina en suero se pueden utilizar para ayudar a determinar la gravedad de la cirrosis.
- Tiempo de protrombina: La mayoría de las proteínas implicadas en el proceso de coagulación se produce en el hígado. En la clínica diaria la determinación más utilizada es el tiempo de protrombina, que refleja de forma adecuada el grado de disfunción hepática sintética.

Las pruebas de imagen se realizan en los pacientes con sospecha de cirrosis, aunque las técnicas radiográficas por sí solas no son adecuadamente sensibles ni específicas para el diagnóstico de la cirrosis (33).

- Ecografía abdominal: Es típicamente el primer estudio radiológico obtenido debido a que es fácilmente disponible, proporciona información sobre las características del flujo de hígado y la sangre dentro de la circulación portal, es menos caro que otras modalidades de imagen y no expone a los pacientes a contraste intravenoso o radiación.
- Elastografía: El aumento de la cicatrización del hígado se asocia con una "rigidez" creciente del tejido. Los métodos incluyen elastografía transitoria basada en ultrasonido, elastografía por resonancia magnética (MRE), proyección de imagen de impulso de fuerza de radiación acústica (ARFI) e imagen de corte transversal. La elastografía transitoria basada en ultrasonido es el método radiológico más estudiado para estadificar la fibrosis hepática. La elastografía basada en ultrasonido mide de forma rápida y no invasiva mide la rigidez del tejido hepático. Cumple, además, muchas características deseables de la evaluación no invasiva de la fibrosis hepática: es rápido, económico, reproducible, indoloro y examina una gran masa de tejido hepático, lo que reduce el error de muestreo (34).
- Tomografía computarizada (TC): Se usa rutinariamente en el diagnóstico y la evaluación de la cirrosis. Proporciona similar información a la ecografía, pero a expensas de la exposición a radiación y al contraste.

La biopsia de hígado es el "gold estándar" para el diagnóstico de la cirrosis. En la práctica clínica, la cirrosis se diagnostica con una biopsia de hígado, durante la que se obtiene una muestra del parénquima mediante aguja percutánea (35).

I.7. COMPLICACIONES DE LA CIRROSIS

La evaluación y tratamiento de los pacientes con cirrosis y sus complicaciones están evolucionando de forma muy rápida en los últimos años. Cada vez es más frecuente que estos pacientes ingresen en las unidades de críticos por descompensaciones secundarias a algunas de sus complicaciones.

1.7.1 Hemorragia digestiva alta por varices gastro-esofágicas

La hemorragia digestiva alta (HDA) secundaria a rotura de varices gastro-esofágicas constituye la complicación más grave y con mayor tasa de mortalidad (37%) de la cirrosis hepática con hipertensión portal presentando además, un alta probabilidad de recidiva (70%) (36). Como consecuencia del desarrollo de hipertensión portal, cuando el gradiente de presión en las venas suprahepáticas (Presión suprahepática enclavada - presión suprahepática libre) es mayor de 10 mm Hg, se desarrollan vasos colaterales portosistémicos. Entre estos destaca la vena coronaria estomáquica que drena en la vena ácigos produciendo varices gastroesofágicas. Existe riesgo de sangrado por las mismas cuando el gradiente de presión supera los 12 mm Hg (37).

Los principales signos predictivos de sangrado secundario a varices gastroesofágicas son: aumento de la presión portal, tamaño de las varices, presencia de signos de sangrado sobre las varices y grado de insuficiencia hepática.

La valoración hemodinámica inicial clasificar a los enfermos según gravedad en hemorragia digestiva leve, moderada o severa (Tabla 1).

<i>Clasificación</i>	<i>Frecuencia cardiaca</i>	<i>Tensión arterial</i>	<i>% de volumen sanguíneo perdido</i>
<i>HDA LEVE</i>	FC < 100 lpm	Hipotensión ortostática	10-15% del volumen
<i>HDA MODERADA</i>	FC 100-120 lpm	TAS < 100 mmHg	15-25% del volumen
<i>HDA SEVERA</i>	FC > 120 lpm	TAS < 60 mmHg	< 25% del volumen

Tabla 1: Clasificación hemodinámica de la hemorragia digestiva alta. (HDA: hemorragia digestiva alta)

Desde el punto de vista evolutivo podemos clasificar la hemorragia digestiva en:

- Masiva: Pérdidas sanguíneas de tal intensidad que la transfusión no consigue recuperar la volemia, o cuando esta se recupera, pero precisa más de 300 mililitro hora (ml/h) de hemoderivados durante más de 6 horas para mantener la hemodinámica del paciente.
- Persistente: Permanece activa, aunque con bajo gasto durante más de 60 horas o independientemente de su duración, si sobrepasa los 3 litros de requerimientos transfusionales.
- Recidivante: Inicialmente limitada, se repite tras 48 horas sin sangrado.

La hemorragia digestiva alta puede manifestarse como hematemesis (sangre fresca o “posos de café”), deposiciones melénicas y/o anemia.

En el caso del sangrado secundario a la rotura de varices gastro-esofágicas, la forma más frecuente de presentación es la hematemesis de sangre roja con o sin signos de repercusión hemodinámica. Esta complicación se debe descartar en todo paciente diagnosticado de cirrosis hepática que acude al área de urgencias por empeoramiento de su estado general, presencia de encefalopatía hepática o signos de anemia.

El diagnóstico definitivo se realizará mediante la observación de un sangrado activo por las varices, signos de hemostasia reciente en las mismas (coágulo adherido o puntos de fibrina) o restos de sangre sin otra lesión justificante del sangrado durante la endoscopia digestiva alta (38).

En relación con el tratamiento, es importante tener presente que la hemorragia digestiva secundaria a varices es una urgencia médica y debe tratarse como tal (39).

1/ Valoración y reanimación hemodinámica: La primera medida a seguir ante un paciente con evidencia o sospecha de hemorragia digestiva. Incluye los siguientes puntos (40):

- Valoración de presión arterial, frecuencia cardíaca, diuresis y signos externos de hipoperfusión tisular.
- Colocación de 2 vías venosas de grueso calibre a la vez que se extrae sangre para hemograma, bioquímica, coagulación y pruebas cruzadas.
- Infusión de sueroterapia.
- Valoración de transfusión de concentrados de hematíes, plasma fresco congelado y/o pool de plaquetas.

2/ Tratamiento hemostático farmacológico: Se trata de fármacos vasoconstrictores que producen una disminución del flujo sanguíneo en el área portal con la consiguiente reducción de la presión de las varices esófago-gástricas. Inicialmente se utilizó la vasopresina, la cual se ha abandonado por presentar una tasa alta de efectos secundarios (50%) (41). En la actualidad se utilizan somatostatina, octeótrido y glipresina. Se ha demostrado que tanto somatostatina como terlipresina consiguen el control de la HDA secundaria a varices gastroesofágicas en un 75-90% de los casos (42). El tratamiento con los fármacos vasoactivos debe iniciarse ante la sospecha de sangrado por varices, antes incluso del diagnóstico endoscópico.

Las principales características de los fármacos utilizados en el tratamiento de la HDA:

- Somatostatina: Produce una vasoconstricción esplácnica selectiva reduciendo así la presión portal. Tiene pocos efectos secundarios, pero es importante la vigilancia de la glucemia durante su administración. La somatostatina produce hipoglucemia por la inhibición de la insulina y el glucagón.
- Octeótrido: Análogo de la somatostatina con mayor vida media. Sus efectos sobre la presión portal y ácidos son contradictorios hoy día, por lo que se precisan más estudios controlados antes de recomendar su utilización.
- Terlipresina / Glipresina: Es un análogo sintético de la vasopresina con mayor vida media.

4/ Tratamiento hemostático endoscópico: Se realiza mediante la inyección intra o paravaricosa de etanolamina al 5% ó polidocanol al 1% ó mediante la ligadura con bandas de las varices. El tratamiento hemostático mediante endoscopia consigue el control de la hemorragia en el 80-95% de los casos. Los efectos secundarios de esta técnica aparecen en un 10-20%, incluyendo

sangrado por úlcera esofágica, perforación y estenosis con una mortalidad global del 2-5% (41).

5/ Taponamiento esofágico: Este se realiza mediante la colocación de la sonda-balón de Sengstaken-Blakemore en los casos en los que fracasa la terapia endoscópica y farmacológica (43). Antes de intentar el taponamiento con balón, el paciente debe intubarse para evitar la aspiración. Es una medida temporal en la mayoría de los casos, a la espera del tratamiento definitivo (terapia endoscópica, colocación de derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS) o cirugía).

El balón puede dejarse colocado durante 24 a 48 horas. El balón gástrico (junto con el balón esofágico, si se usa) debe desinflarse cada 12 horas para verificar si hay nuevas hemorragias. Si el sangrado ha cesado, el tubo puede dejarse en su lugar con los globos desinflados. Los globos pueden volver a inflarse si se reanuda el sangrado (44). Como se mencionó anteriormente, el taponamiento con balón es una medida provisional y el tratamiento definitivo debe organizarse para la hemorragia recurrente o continua (45).

6/ Derivación portosistémica intrahepática transyugular: Esta técnica conocida por su abreviatura en inglés, TIPS, es realizada por radiología vascular intervencionista cuando las medidas endoscópicas y farmacológicas han fracasado en el control de la HDA en pacientes con insuficiencia hepática avanzada (Child B ó C) o en lista de espera de trasplante hepático. La colocación de TIPS comienza con el paso de un catéter con aguja a través de la vía transyugular hacia la vena hepática y encajándolo allí (figura 1). La aguja se extruye y avanza a través del parénquima hepático hasta la porción intrahepática de la vena porta y se implanta un stent. Un TIPS funciona como derivación portocava quirúrgica de lado a lado, pero no requiere anestesia general o cirugía mayor para la colocación. Las contraindicaciones absolutas para la colocación de TIPS incluyen insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar severa, infección sistémica incontrolada o sepsis e insuficiencia tricuspídea grave. Las contraindicaciones relativas incluyen carcinoma hepatocelular (particularmente si es central), trombosis de la vena porta y

coagulopatía severa o trombocitopenia. Las complicaciones de la colocación de TIPS incluyen encefalopatía portosistémica, complicaciones técnicas (p. ej., arritmias cardíacas, perforación de la cápsula hepática) y estenosis de TIPS (46).

7/ Cirugía derivativa: Indicado tras el fracaso de las medidas farmacológicas y endoscópicas en pacientes con una buena reserva funcional hepática. El tipo de intervención más utilizada de urgencia es la anastomosis porto-cava. Menos frecuentemente utilizada es la transección esofágica (47).

1.7.2. Gastropatía de la hipertensión portal

La gastropatía por hipertensión portal (HTP) se describe como la evidencia endoscópica de un patrón mucoso en mosaico con o sin la presencia de petequias en el estómago de un paciente con cirrosis hepática e hipertensión portal (48). Histopatológicamente aparece una dilatación vascular mucosa y submucosa. La patogenia no es del todo conocida, aunque se sabe que se trata de una hiperemia gástrica acompañada de lesiones vasculares en probable relación a una liberación aumentada de óxido nítrico. Se considera que del 2 al 30% de los cirróticos presentan algunas formas descritas de esta enfermedad, presentando la mayoría de ellos lesiones leves o moderadas (49). Se ha demostrado que existe correlación directa entre el tiempo de evolución de la cirrosis y la severidad de la hipertensión portal con el desarrollo de esta entidad.

Clasificación endoscópica de la gastropatía por HTP (50):

- Lesiones leves: patrón mucoso “en mosaico” que se caracteriza por un entramado reticular con centro eritematoso y de predominio en cuerpo y antro gástricos.
- Lesiones moderadas: hiperemia difusa petequial.
- Lesiones graves: múltiples puntos rojos de pequeño tamaño y a menudo confluentes.

En la mayoría de los pacientes esta entidad cursa de forma asintomática, aunque puede producir hemorragia digestiva alta aguda cursando en forma de melenas o hematemesis (raramente se presenta como HDA masiva), o crónica en forma de anemia microcítica que requiera bien ferrotterapia crónica o transfusiones sanguíneas repetidas. En los pacientes sintomáticos el riesgo de recidiva hemorrágica es alto, presentándose con una frecuencia aproximada del 70% (51).

El tratamiento sólo se debe indicar en los casos sintomáticos. Los betabloqueantes (propranolol) reducen de forma significativa el riesgo de recidiva hemorrágica y los requerimiento férricos y transfusionales de los pacientes con hemorragia secundaria a la gastropatía. Se ha sugerido la utilización de somatostatina y terlipresina en las hemorragias agudas. En los casos refractarios al tratamiento médico puede estar indicada la realización de cirugía derivativa o el TIPS (52).

1.7.3 Ascitis

La ascitis se define como la presencia de líquido en la cavidad peritoneal y se considera como la complicación más frecuente de la cirrosis hepática. En Europa y Estados Unidos la primera causa de ascitis es la cirrosis, seguida por las neoplasias, la insuficiencia cardiaca congestiva y la peritonitis tuberculosa (53).

Existe un riesgo del 30% a los 5 años de desarrollar ascitis en los pacientes con cirrosis compensada, lo cual disminuye la supervivencia de estos enfermos de un 90% a un 50% cuando se desarrolla (54). Existen varias hipótesis que intentan explicar la patogenia de la ascitis, de las cuales la más aceptada en la última década es la denominada “Teoría anterógrada de la formación de ascitis”. Ésta considera que la ascitis se produce como consecuencia de cambios en la circulación arterial (figura 2) (55).

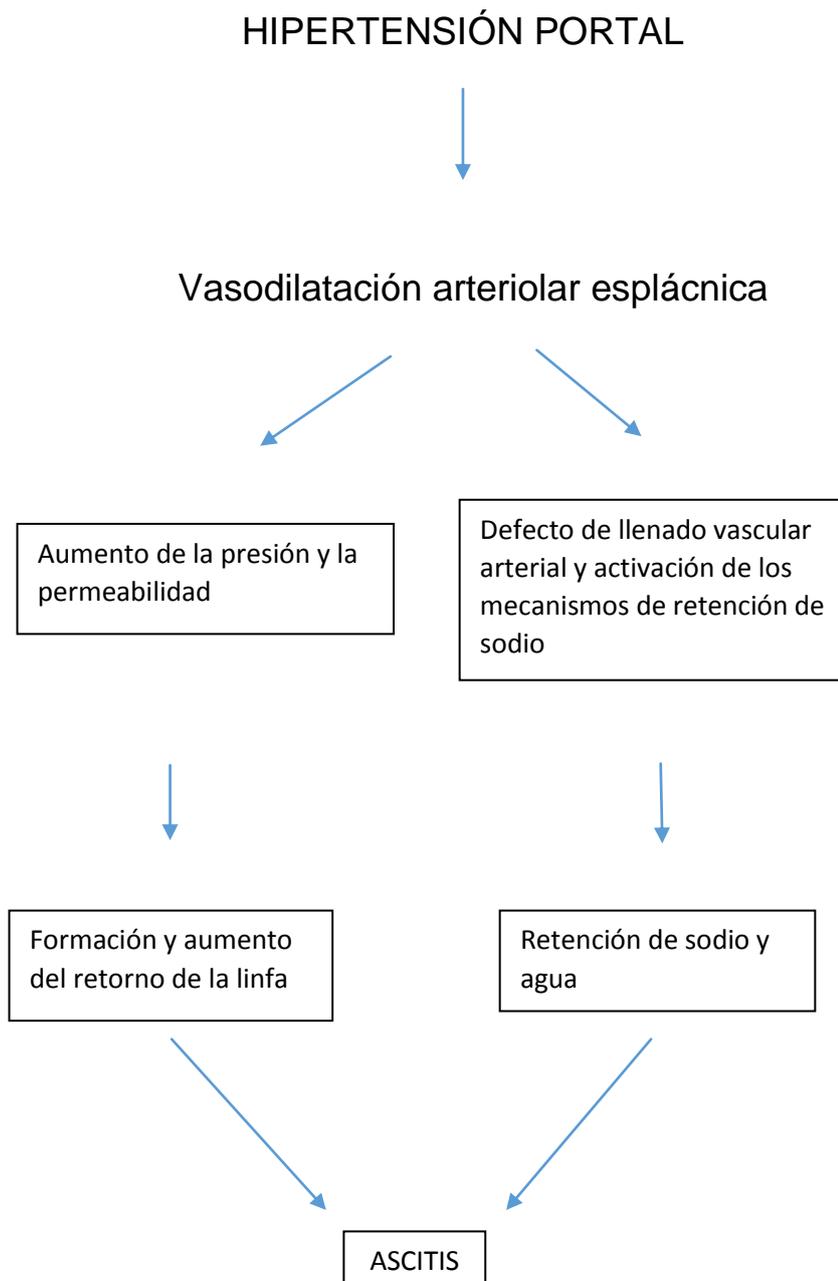


Figura 2. Fisiopatología de la ascitis.

Existen varios grados de ascitis, y dependiendo del mismo el manejo clínico será diferente:

- Ascitis leve (grado I): Existe poca cantidad de líquido, solo detectable por ultrasonido.
- Ascitis moderada (grado II): Moderada cantidad de líquido, distensión simétrica del abdomen
- Ascitis severa o a tensión (grado III): Abundante cantidad de líquido, abdomen a tensión con restricción respiratoria

El diagnóstico clínico de ascitis es sencillo cuando se acumula abundante cantidad de líquido peritoneal detectándose en la exploración física un abdomen distendido, con aumento de los flancos, el signo de la oleada ascítica y matidez cambiante en la percusión a nivel de los flancos. Puede acompañarse de edemas en miembros inferiores.

Las técnicas de imagen nos permiten valorar tanto la presencia de ascitis (importante en los pacientes con mínima cantidad de líquido no detectable mediante la exploración física), como orientarnos sobre la etiología de la misma. Dentro de dichas técnicas, la ecografía es el método de elección y primera exploración complementaria a realizar en los pacientes con ascitis, la cual puede detectar hasta un mínimo de 100 ml de líquido (56).

La paracentesis se debe realizar en todos los pacientes con ascitis de comienzo reciente y todos los pacientes ingresados con ascitis. Es una técnica segura con muy pocas complicaciones, incluso en los pacientes con alteraciones de la coagulación que serían la mayoría. Una coagulopatía debe excluir la realización de esta exploración sólo si existe una fibrinólisis o una coagulación intravascular diseminada clínicamente evidentes. La transfusión de plasma fresco congelado o concentrados de plaquetas antes de la realización de la paracentesis en pacientes con alteraciones de la coagulación no está justificado por el bajo riesgo de complicaciones hemorrágicas (1% de

hematoma de pared abdominal) comparado con el riesgo que comporta dicha transfusión de producir otras complicaciones como la hepatitis postransfusional (57).

El 90% de los pacientes cirróticos con ascitis responden al tratamiento con dieta hiposódica y diuréticos, siendo el de elección la espironolactona. Este diurético ahorrador de potasio tarda aproximadamente 2 semanas en comenzar a hacer efecto, pero es más efectivo y tiene menos complicaciones que la furosemida administrada de forma aislada. Antes del comienzo terapéutico debe valorarse el grado de ascitis y descartar la presencia de peritonitis bacteriana espontánea (PBE) u otras complicaciones de la cirrosis y debe suspenderse temporalmente ante la presencia de insuficiencia renal o hiponatremia (58).

Es importante la restricción de sodio de la dieta, excepto en los casos en que esto compromete la nutrición del paciente. La respuesta al tratamiento médico, se valora mediante el peso y la determinación de la excreción urinaria de sodio (59).

Las pautas generales de tratamiento de los pacientes cirróticos con ascitis pueden resumirse de la siguiente forma:

1/ Tratamiento de la ascitis grado I: El volumen de líquido ascítico en estos pacientes es escaso y se diagnostica generalmente mediante ecografía. El tratamiento inicial consiste en una dieta hiposódica (50 mEq/día) y espironolactona 100 miligramos día (mg/día). Si desaparece la ascitis se puede suspender el diurético y continuar con la dieta.

2/ Tratamiento de la ascitis grado II: La cantidad de líquido ascítico varía entre 3 y 6 litros. El tratamiento inicial de elección en estos enfermos es la restricción salina y los diuréticos. Se debe iniciar con espironolactona, 100 mg/día, aumentándolo progresivamente hasta 400 mg/día. Si no hay respuesta o se produce hiperpotasemia, se debe añadir furosemida a una dosis inicial de 40 mg/día aumentando la dosis hasta 160 mg/día.

3/ Tratamiento de la ascitis grado III: Estos pacientes presentan una media de 10 litros de líquido ascítico y el tratamiento de elección consiste en la realización paracentesis evacuadora con reposición parenteral de albúmina (8 gramos por litro de ascitis). Tras la paracentesis debe iniciarse la dieta hiposódica y la administración de diuréticos, cuyas dosis dependerán de la excreción de sodio en orina. Si ésta es mayor de 10 mEq/día, se iniciará tratamiento con espironolactona 200 mg/día y si es menor a esta cifra se debe iniciar tratamiento diurético combinado con espironolactona 100 mg/día y furosemida 40 mg/día. Es importante recordar que estos pacientes deben tener un seguimiento estrecho para el ajuste de las dosis de diuréticos.

4/ Tratamiento de la ascitis refractaria: Se denomina refractaria a la ascitis grado II o III que no responde a tratamiento médico o cuya recidiva precoz no se puede evitar con dicho tratamiento. Aparece en el 5-10% de los pacientes cirróticos con ascitis. El tratamiento de elección en estos pacientes es la paracentesis evacuadora total de repetición con reposición de albúmina intravenosa y posterior instauración de tratamiento diurético. En los pacientes que no responden a lo anterior o que precisan paracentesis muy frecuentes está indicada la colocación de un TIPS o, menos frecuente, la realización de un shunt peritoneo-venoso de LeVeen. La ascitis refractaria es una de las indicaciones de trasplante hepático (60).

1.7.4. Peritonitis bacteriana espontánea

La peritonitis bacteriana espontánea se define como la infección bacteriana del líquido ascítico que se produce en ausencia de un foco infeccioso intraabdominal. Constituye una complicación frecuente y grave de la cirrosis hepática, presentándose con una incidencia del 10-30% de los pacientes cirróticos que ingresan en el hospital (61). En la mayoría de los pacientes, los gérmenes responsables del desarrollo de esta complicación son bacilos aerobios gram negativos procedentes de la propia flora intestinal del enfermo, entre éstos el más frecuente es la *Escherichia coli*, seguido de especies del género *Streptococcus* (24, 43).

El diagnóstico de PBE se basa en el recuento de leucocitos polimorfonucleares (PMN) en el líquido ascítico y el cultivo microbiano del mismo, para lo cual es indispensable la extracción de líquido ascítico mediante paracentesis. La clínica de estos pacientes es variable ya que puede cursar de forma silente o por el contrario producir fiebre, dolor abdominal, empeoramiento del estado general o detectarse por un deterioro de la función hepática o renal. Por la sintomatología variable y por la importancia de la detección precoz de esta complicación se debe realizar una paracentesis diagnóstica en todo paciente cirrótico con ascitis que ingresa en un hospital (63).

En el paciente con un recuento de polimorfonucleares mayor de 250 polimorfonucleares por milímetro cúbico en una muestra de líquido ascítico, debe iniciarse tratamiento antibiótico empírico sin esperar el resultado de los cultivos. El tratamiento de elección hoy día es la Cefotaxima o la Ceftriaxona, con una resolución del cuadro en el 80% de los casos. El tratamiento antibiótico debe mantenerse al menos durante 5 días suspendiéndose siempre que hayan desaparecido los signos y síntomas de infección. Se recomienda la realización de paracentesis de control a las 48 horas del comienzo de la antibioterapia para valorar la respuesta a la misma (disminución mayor del 25% del recuento de PMN) (64).

La pauta antibiótica más recomendada es:

- Antibioterapia empírica: cefalosporina de 3ª generación (ceftriaxona 2gr/12 horas durante 5 días) o ertapenem (1-2 gr/12 horas) si existe riesgo de BLEE (microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido).
- Si se trata de una PBE no complicada se puede realizar el tratamiento antibiótico oral con Cloxacilina (1 gr/8 horas) o ciprofloxacino (400 mg cada 12 horas).
- En pacientes con hipersensibilidad a beta-lactámicos el antibiótico de elección es el ciprofloxacino intravenoso.

1.7.5. Síndrome hepatorenal

El síndrome hepatorenal (SHR) es un trastorno renal funcional que ocurre en pacientes con hepatopatía avanzada e hipertensión portal. Se acompaña de alteraciones de la circulación arterial y de la activación de los sistemas vasoactivos endógenos (37). Como consecuencia de la vasoconstricción renal se produce una reducción del filtrado glomerular y secundariamente a la vasodilatación arterial sistémica disminuyen la resistencia vascular periférica y se produce hipotensión arterial. El riesgo de desarrollar esta complicación en los cirróticos con ascitis se sitúa próximo al 20% al año y del 40% a los 5 años (65).

El SHR se divide en dos tipos (47); cuyas características más importantes son:

SHR TIPO I:

- Afectación rápida y progresiva de la función renal con aumento de los niveles de creatinina sérica a un valor mayor de 2.5 mg/dl y/o disminución del aclaramiento de creatinina por debajo de 20 mililitros minuto (ml/min) en menos de 2 semanas.
- Oliguria o anuria con intensa retención de sodio y agua cursando con edemas, ascitis e hiponatremia dilucional.
- Frecuente en cirrosis o hepatitis de origen etílico con insuficiencia hepática avanzada.
- Presenta muy mal pronóstico con una supervivencia media de 2 semanas.

SHR TIPO II:

- Afectación de la función renal.
- Creatinina sérica mayor de 1.5 mg/dl.
- Disminución estable y de menor intensidad del filtrado glomerular.
- No cumple los criterios del síndrome hepatorenal tipo I.
- Generalmente se produce en los pacientes con ascitis refractaria.
- Tiene mejor pronóstico que el tipo I.

En la actualidad no se dispone de pruebas específicas que nos permitan diagnosticar este síndrome, por lo que el diagnóstico se basa en una serie de criterios diagnósticos (66):

Criterios mayores:

1. Baja tasa de filtración glomerular, caracterizada por una creatinina sérica mayor de 1.5 mg/dl o un aclaramiento de creatinina de 24 horas menor de 40 ml/min.
2. Ausencia de shock, infección bacteriana, pérdidas de líquidos o tratamiento actual con medicamentos nefrotóxicos.
3. Ausencia de mejoría sostenida de la función renal (definida como disminución de la creatinina sérica por debajo de 1.5 miligramos decilitro (mg/dl) o aumento del aclaramiento de creatinina de 24 horas por encima de 40 ml/min) tras la suspensión de los diuréticos y la expansión del volumen plasmático con 1.5 litros de un expansor del plasma.
4. Proteinuria inferior a 500 miligramos día (mg/día) y ausencia de alteraciones ecográficas indicativas de uropatía obstructiva o enfermedad renal parenquimatosa.

Criterios menores:

1. Volumen urinario inferior a 500 mililitros al día.
2. Sodio urinario inferior a 10 miliequivalentes litro (mEq/l).
3. Osmolaridad urinaria mayor que la osmolaridad plasmática.
4. Sedimento de orina con menos de 50 hematíes por campo.
5. Concentración de sodio sérico menor de 130 mEq/l.

Para el diagnóstico se deben cumplir todos los criterios mayores. Los criterios menores no son necesarios para el diagnóstico.

El primer paso a seguir en el manejo de la disfunción renal en un paciente cirrótico es descartar causas tratables de la misma, especialmente la insuficiencia renal prerrenal que responde a la reposición de volumen plasmático. El tratamiento indicado para el SHR es el trasplante hepático (THO), pero dado que una gran parte de los pacientes no son subsidiarios o no sobreviven hasta el mismo, se están investigando alternativas terapéuticas que aumenten la supervivencia de estos enfermos.

El THO constituye el tratamiento de elección de este síndrome, ya que la alteración renal es funcional y secundaria a la patología hepática, por lo que se resuelven ambos problemas con este tratamiento. La supervivencia media a los 3 años de estos pacientes tras el THO es del 60% frente al 70-80% de los enfermos que se trasplantan sin SHR; y presentan además una mayor morbi-mortalidad postrasplante (67).

Dentro de los tratamientos alternativos al THO podemos encontrar:

- Análogos de la vasopresina: este nuevo enfoque terapéutico se basa en la utilización de agonistas de los receptores V1 de la vasopresina (Ornipresina y Terlipresina), los cuales actúan produciendo una vasoconstricción esplácnica y como consecuencia se suprimen los sistemas vasoactivos sistémicos y mejorando la perfusión renal. Estos fármacos se administran asociados a albúmina intravenosa (68).
- TIPS: La información disponible actualmente sobre el efecto del TIPS en enfermos con SHR es limitada, pero los estudios publicados indican que produce una mejoría de la perfusión renal con aumento del filtrado glomerular y reduce la actividad de los sistemas vasoconstrictores (69).

1.7.6. Encefalopatía hepática

La encefalopatía hepática (EH) constituye un conjunto de alteraciones neuropsiquiátricas de origen metabólico y generalmente reversibles, que aparecen en patologías con insuficiencia hepatocelular e hipertensión portal. Se trata de un trastorno funcional, por lo que carece de alteraciones anatomopatológicas propias a nivel cerebral (70).

Esta patología puede aparecer en el contexto de una insuficiencia hepática aguda grave, cirrosis hepática, comunicaciones portosistémicas (espontáneas o iatrogénicas) y en alteraciones congénitas del ciclo de la urea. En los pacientes cirróticos la EH se clasifica en aguda, crónica recurrente, crónica permanente o subclínica dependiendo del curso clínico de la misma (Tabla 2) (71).

<i>Tipos.</i>	<i>Sintomatología.</i>	<i>EEG</i>	
<i>GRADO I</i>	Confusión leve Euforia o ansiedad Disminución de capacidad de atención Bradipsiquia Alteración del sueño	Enlentecimiento trazado EEG Temblor Incoordinación muscular	
<i>GRADO II</i>	Letargia/apatía Alt personalidad Alt Comportamiento Desorientación témporo-espacial Pérdida de memoria Alt del sueño	Enlentecimiento trazado EEG Ondas theta Asterixis Ataxia	
<i>GRADO III</i>	Confusión Desorientación Somnolencia Amnesia	Asterixis Clonus Nistagmus Rigidez muscular	Ondas trifásicas EEG
<i>GRADO IV</i>	Estupor y coma	Midriasis Postura de descerebración Reflejo óculo-cefálico	Ondas delta en EEG

Tabla 2.: Clasificación de la encefalopatía hepática. EEG: electroencefalograma.

El diagnóstico de la EH se basa en las manifestaciones clínicas, las pruebas de imagen, pruebas de laboratorios y en test psicométricos.

1/ Manifestaciones clínicas:

- Alteraciones mentales: Se produce una alteración del estado de conciencia que puede variar desde una discreta somnolencia hasta el coma. Pueden aparecer trastornos del ritmo sueño/vigilia, disminución de la capacidad intelectual, desorientación témporo-espacial, alteraciones de la personalidad y del comportamiento (72).
- Alteraciones neuromusculares: La asterixis o *flapping tremor* es el trastorno neuromuscular más característico de la EH, aunque no es patognomónico, pudiendo estar ausente en fases avanzadas de la enfermedad. Consiste en un temblor aleteante que aparece fundamentalmente a nivel de las muñecas. Otras alteraciones que pueden aparecer en estos pacientes son la hipertonía, rigidez en rueda dentada, signo de Babinski bilateral y convulsiones.
- Fetor hepático: Consiste en un olor peculiar del aliento de estos enfermos secundario a la liberación de sustancias volátiles (mercaptanos) con la respiración. No aparece en todos los pacientes y no se correlaciona con el grado de encefalopatía ni con su duración (73).

2/ Test psicométricos: Para cuantificar el deterioro de la función mental y el diagnóstico de EH leve se han ideado diversos test psicométricos, entre los cuales el más utilizado es el de la conexión numérica (74).

3/ Electroencefalograma: Las alteraciones electrofisiológicas se correlacionan con el estadio clínico y pueden aparecer antes que las manifestaciones clínicas

de la EH (75). Es característico el enlentecimiento de la frecuencia, que no sea modificable por estímulos, la aparición de ondas trifásicas en fases avanzadas de la enfermedad y que aparezcan modificaciones en las ondas de los potenciales evocados.

4/ Pruebas de Imagen: En los pacientes que presentan las alteraciones previamente descritas (manifestaciones clínicas y alteraciones en el EEG), se debe descartar patología orgánica cerebral mediante la realización de TAC craneal o resonancia magnética (RNM). Estos métodos de imagen pueden además mostrar signos de atrofia y edema cerebral en los pacientes con EH (76).

5/ Pruebas de laboratorio: Importante tanto para descartar otras posibles causas de encefalopatía metabólica como para detectar factores desencadenantes de la EH. Se deben obtener algunos valores analíticos para excluir otras causas de cambios en el estado mental (p. ej., hipoglucemia, uremia, alteraciones electrolíticas e intoxicación) y para buscar afecciones que pueden haber precipitado la encefalopatía hepática. También se pueden solicitar niveles de amonio en sangre, siendo la neurotoxina mejor caracterizada que precipita la encefalopatía hepática. Sin embargo, no se requiere una concentración elevada de amoníaco sérico para hacer el diagnóstico y no es específica para la encefalopatía hepática. Además, los niveles de amoniaco están influenciados por factores tales como la forma en que se obtiene y maneja la muestra de sangre (77). Los niveles séricos de amoníaco no deben usarse para detectar encefalopatía hepática en pacientes que están asintomáticos o que tienen cambios en el estado mental en ausencia de enfermedad hepática o un shunt portal-sistémico (78).

El tratamiento de la EH se basa en (79):

- Dieta hipoproteica: Debe instaurarse una dieta con 0.5 gramos kilogramo día (gr/Kg/día) de proteínas que debe aumentar a 0.8-1 gr/Kg/día una vez resuelto el cuadro. Sólo está justificada una dieta aptoteica en pacientes en los que se precisa una rápida resolución de la EH.
- Lactulosa o latitiol: Son disacáridos sintéticos no absorbibles que disminuyen la producción de amonio y aumentan la motilidad intestinal. Vía oral o por sonda nasogástrica (SNG): 60-80 gr en 3-4 tomas al día. Enemas: 200 gr de lactulosa en 700 ml de agua cada 8-12 horas. En el tratamiento de mantenimiento se debe ajustar la dosis para conseguir que el paciente tenga 2-3 deposiciones al día.
- Antibióticos de escasa absorción intestinal: Neomicina y paramomicina, se administran vía oral o por SNG a una dosis de 2-4 gramos al día en 2-4 tomas en la fase aguda de la enfermedad y durante un periodo limitado.
- Antagonistas de los receptores GABA/Benzodiacepina: La administración de flumacenil está indicada en los casos en los que el desarrollo de EH haya sido precipitado por la toma de benzodiacepinas.
- En los pacientes con insuficiencia hepatocelular avanzada y encefalopatía resistente al tratamiento médico debe valorarse la realización de trasplante hepático (80).

1.8. PRONÓSTICO Y MORTALIDAD

La enfermedad hepática es la quinta causa más común de mortalidad después de la patología cardíaca, el cáncer, los accidentes cerebrovasculares y las enfermedades respiratorias.

El pronóstico de la cirrosis es muy variable, ya que está influenciado por una serie de factores, incluyendo la etiología, gravedad, presencia de complicaciones y de enfermedades concomitantes. Una vez que se produce una descompensación (por ejemplo, el paciente desarrolla una hemorragia por varices, encefalopatía hepática, o peritonitis bacteriana espontánea), las tasas de mortalidad son muy elevadas.

La cirrosis compensada, es aquella que no ha desarrollado complicaciones mayores. La mediana de supervivencia es mayor de 12 años. Los pacientes con varices, pero que no han desarrollado la hemorragia varicosa se considera que tienen cirrosis compensada, aunque su pronóstico es peor que la de los pacientes compensados sin varices (3,4 frente a 1% en las tasas de mortalidad a un año, respectivamente) (81).

La cirrosis descompensada, pacientes que han desarrollado complicaciones, como la hemorragia varicosa, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, carcinoma hepatocelular, síndrome hepatorenal, o síndrome hepatopulmonar (SHP), tienen un peor pronóstico que aquellos con cirrosis compensada.

1.9 MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CIRRÓTICOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

Los pacientes con cirrosis requieren con frecuencia ingreso en las unidades de cuidados intensivos (UCI) por descompensaciones graves de su enfermedad hepática. Por otro lado, puede ser que un paciente ingrese en la UCI con una patología determinada y entre sus comorbilidades se encuentre la presencia de cirrosis. En este tipo de pacientes se utiliza el índice de CHARLSON para predecir la mortalidad en relación con el tipo y número de comorbilidades. Es un sistema de evaluación de la esperanza de vida a los 10 años, relacionada con la edad del paciente y donde se evalúan sus comorbilidades. Además de la edad, consta de 19 ítems que, si están presentes, se ha comprobado que influyen negativamente en la esperanza de vida. Inicialmente adaptado para evaluar la supervivencia al año, se adaptó en su forma definitiva para supervivencia a los 10 años (82).

Independientemente del motivo de ingreso, la cirrosis añade complejidad y mal pronóstico al paciente crítico, de hecho, la cirrosis forma parte de los antecedentes relevantes en algunos de los índices de gravedad utilizados en la UCI. Sin embargo, el pronóstico del paciente crítico con antecedente de cirrosis hepática ha mejorado en los últimos años (83).

Uno de los índices generales más empleados para predecir la mortalidad es el APACHE II. El sistema de clasificación pronóstica APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II) se basa en el registro de una serie de 12 parámetros fisiológicos, evaluando los peores valores registrados del enfermo durante las primeras 24 horas tras su ingreso. A estos valores fisiológicos, se añaden parámetros de la salud previa del paciente, y datos demográficos, como la edad (84). Con todo ello, y dependiendo de la desviación de cada uno de los datos respecto de la normalidad, se analizan mediante una ecuación logística, que permite evaluar siempre desde el punto de vista estadístico la probabilidad de muerte en el episodio actual.

Otro de los índices generales más utilizados en las unidades de cuidados intensivos es el SAPS II (Simplified Acute Physiologic Score II). Se calcula a partir de 12 variables, escogiendo los peores valores obtenidos en las primeras

24 horas del ingreso. El resultado es una puntuación que oscila entre 0 y 63 puntos y una mortalidad pronosticada entre 0% - 100% (85).

Datos recientes muestran que la mortalidad en la UCI del paciente cirrótico varía entre el 35-48%, dependiendo básicamente de dos variables: el motivo de ingreso y el número de órganos fracasados debido al proceso patológico. Los pacientes con hemorragia secundaria a varices o encefalopatía hepática tienen un excelente pronóstico (supervivencia del 87-90% y del 74%, respectivamente) en comparación con los ingresados por causas sépticas (mortalidad en la UCI del 64%) (86). Por otra parte, la presencia de fracaso monoorgánico (valorado mediante el índice SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)) se asocia a una mortalidad del 30-48%, aumentando al 65% y 70-89% si existen dos o tres órganos disfuncionantes, respectivamente (87). Otros factores que empeoran el pronóstico son la necesidad de ventilación mecánica o de terapias de sustitución renal. Un 59% de los pacientes cirróticos que requieren ventilación mecánica mueren durante su estancia en la UCI, porcentaje que se eleva al 70% si el soporte ventilatorio, es secundario a una sepsis grave. Así mismo, la necesidad de 3 ó más tratamientos de soporte (diálisis, ventilación mecánica, soporte vasoactivo o sistemas de soporte hepático artificial (MARS)) eleva la mortalidad en la UCI al 96%. Esta mortalidad es mayor a la observada en pacientes críticos sin cirrosis. La mayoría de las muertes se producen durante la primera semana y su causa principal es el fracaso multiorgánico (86). La ausencia de sistemas de soporte hepático artificial eficientes y la cascada de eventos que abocan al paciente a un deterioro de la función hepática que promueve, a su vez, la aparición de otros fracasos de órganos y que a su vez acentúan el deterioro de la función hepática, explican este mal pronóstico del paciente crítico con cirrosis.

Es por ello necesario poder identificar de manera precisa los pacientes que pueden sobrevivir al ingreso en la UCI, evitando en lo posible un ingreso fútil (88). De hecho, el número de pacientes con cirrosis que ingresan en UCI está aumentando en estos últimos años (89).

Uno de los problemas que se plantea es el valor pronóstico de los índices de gravedad para este tipo de pacientes. Por todo esto, la mayoría de las

publicaciones recientes de pacientes cirróticos ingresado en las UCIs están encaminados a comparar los distintos índices de gravedad entre sí (90).

El identificar o predecir a los pacientes en los que el tratamiento agresivo puede ofrecer recuperación, o aquellos que puedan beneficiarse de un ingreso en la unidad de cuidados intensivos o de un trasplante de hígado, ha sido siempre un desafío para los intensivistas y hepatólogos.

Entre los índices pronósticos específicos de patología hepática crónica, se incluye el Child-Pugh, que hasta ahora ha sido el marcador específico del hígado más ampliamente utilizado. Se trata de un score para estratificar riesgo quirúrgico, sin embargo, es el sistema más usado para clasificar el grado de disfunción hepática en hepatopatías, siendo validado como buen predictor pronóstico para las complicaciones de la hipertensión portal. Presenta algunas desventajas entre las que destacan el empleo de parámetros subjetivos (ascitis y EH) que además son modificables con tratamiento médico (91). En la tabla 3 se muestra los parámetros utilizados para realizar la puntuación, mientras que en la tabla 4 se encuentra la clasificación según la puntuación que se obtenga de su aplicación.

Parámetros	Puntos asignados		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina, mg/dl	≤ 2	2-3	>3
Albúmina, g/dl	>3.5	2.8-3.5	<2.8
INR	<1.8	1.8-2.3	>2.3
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3-4

Tabla 3: Puntuación de Child-Pugh.

Grado	Puntos	Supervivencia al año (%)	Supervivencia a los 2 años (%)
A: enfermedad bien compensada	5-6	100	85
B: compromiso funcional significativo	7-9	80	60
C: enfermedad descompensada	10-15	45	35

Tabla 4: Clasificación de Child-Pugh.

Sin embargo, el poder discriminatorio de esta puntuación relativa a la mortalidad en pacientes cirróticos ingresados en la UCI es inferior a la de los índices pronósticos generales utilizados en las unidades de críticos. Esto podría deberse, al menos en parte, al hecho de que la puntuación de Child-Pugh no incluye marcadores de la función renal. Recientemente, la Escala MELD score (Model For End-Stage Liver Disease), desarrollado inicialmente para los pacientes cirróticos tratados con TIPS, se ha aplicado ampliamente para predecir la mortalidad en un amplio espectro de enfermedades hepáticas (92). Este índice fue propuesto en el año 2002 por la United Network for Organ Sharing como una herramienta para estimar la gravedad de la enfermedad hepática, la mortalidad de los pacientes en lista de espera para un trasplante de hígado y, posteriormente, para la asignación de los injertos de hígado. La puntuación de la escala MELD se ha asociado con la mortalidad a los 3 meses en pacientes en lista de espera. A pesar de sus beneficios potenciales, relativamente pocos estudios han analizado el valor predictivo de la puntuación MELD en pacientes cirróticos admitido en una unidad de cuidados intensivos (20).

El índice general más importante es el SOFA score. Es un sistema de evaluación de la aparición y evolución del fallo / disfunción multiorgánico en enfermos de UCI.

Se emplean valoraciones de la situación de seis órganos o sistemas, y de algunos esquemas de tratamiento (utilización de drogas vasoactivas y diferentes dispositivos de soporte orgánico). Cada uno de los órganos es puntuado de 0 a 4. La puntuación (tabla 5) es la suma de todas las evaluaciones aisladas de los órganos. Una puntuación diferente de cero y menor de 3 se evalúa como disfunción orgánica, mientras que puntuaciones superiores indican fallo orgánico (93).

SOFA score	0	1	2	3	4
Respiratorio PaO2/FIO2	>400	<400	<300	<200	<100
Hematológico Plaquetas	>150	<150	<100	<50	<20
Hepático Bilirrubina (mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	>12
Hemodinámico Hipotensión	No hipotensión	MAP<70	Dopamina < 5 ug/kg/min o dobutamina.	Dopamina entre 5-15 ug/kg/min o noradrenalina < 0.1 ug/kg/min	Dopamina > 15 ug/kg/min o noradrenalina > 0.1 ug/kg/min
Neurológico Escala de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Creatinina (mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2-3.4	3.5-4.9	>5

Tabla 5: SOFA score. MAP: tensión arterial media.

En los últimos años, se han realizado varios estudios comparando el poder discriminatorio de los índices pronósticos de mortalidad en relación con los índices específicos de cirrosis (94). Todos acaban concluyendo que los índices utilizados en pacientes críticos inespecíficos tienen mejor capacidad discriminatoria que los específicamente diseñados para enfermedad hepática. De esta forma, la mortalidad se correlaciona mejor con una puntuación por encima de 9 en la escala SOFA (95).

La puntuación SOFA fue desarrollada a partir de los pacientes ingresados en UCI general y no de los pacientes con enfermedad hepática en fase terminal, y algunos componentes de la puntuación SOFA podrían estar influidos por la enfermedad hepática. Para mejorar la precisión de la predicción de la puntuación SOFA para los pacientes con cirrosis hospitalizados por descompensación aguda, la Asociación Europea para el Estudio del hígado (EASL-CLIF Consortium) ha modificado el índice SOFA, desarrollando una versión de este, el índice CLIF-SOFA. La puntuación CLIF-SOFA (tabla 6) evaluó los seis sistemas de órganos, pero también tuvo en cuenta algunas características específicas de la enfermedad hepática en fase terminal, reemplazando el recuento de plaquetas por la relación internacional de tiempo de protrombina, y la sustitución de la escala de coma de Glasgow (GCS) por el grado de EH como el parámetro de sistema nervioso central (SNC). Por otra parte, la puntuación CLIF-SOFA añadió SpO₂ / FiO₂ como una alternativa a valorar el funcionalismo respiratorio en los pacientes con ausencia de gasometría arterial (96).

El índice de CLIF-SOFA predice mejor la mortalidad en los pacientes cirróticos ingresados en las unidades de críticos, en comparación con el resto de índices (97).

CLIF-SOFA score	0	1	2	3	4
Respiratorio PaO2/FIO2	>400	<400	<300	<200	<100
Coagulación (INR)	<1.1	>1.1- <1.25	>1.25 - <1.5	>1.5 - < 2.5	> 2.5 o Plaquetas < 20
Bilirrubina (mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	>12
Hipotensión	No hipotensión	MAP<70	Dopamina < 5 ug/kg/min o dobutamina.	Dopamina entre 5-15 ug/kg/min o noradrenalina < 0.1 ug/kg/min	Dopamina > 15 ug/kg/min o noradrenalina > 0.1 ug/kg/min
Encefalopatía hepática	No	1	2	3	4
Creatinina (mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2-3.4	3.5-4.9	>5

Tabla 6: CLIF-SOFA score. MAP tensión arterial media.

II. HIPÓPTESIS Y OBJETIVOS

II.1 HIPÓPTESIS DEL TRABAJO

Tradicionalmente, los pacientes con cirrosis evolucionada no han sido considerados para ingreso en UCI cuando desarrollaban alguna complicación relacionada con su patología hepática. Esto era debido a la elevada mortalidad en UCI y en hospital alcanzada en estos pacientes, así como al deterioro de la calidad de vida en los supervivientes.

Nuestra hipótesis de trabajo es que los pacientes con enfermedad hepática crónica pueden y deben de ser admitidos en UCI cuando el proceso que motiva el ingreso es potencialmente reversible, y la calidad de vida del paciente, hasta ese momento, es al menos parcialmente independiente.

II.2 OBJETIVOS

Los objetivos planteados en este trabajo son:

- Establecer la prevalencia de los pacientes cirróticos que ingresan en la UCI.
- Analizar las características demográficas, clínicas y analíticas del paciente cirrótico ingresado en UCI
- Describir la evolución clínica, morbimortalidad, del paciente cirróticos crítico.
- Comparar los diferentes índices de gravedad para predecir la evolución.
- Analizar los factores de riesgo de mortalidad hospitalaria pacientes ingresados en UCI.
- Comparar la mortalidad en dos grupos de pacientes críticos con y sin cirrosis hepática.
- Analizar la mortalidad tanto hospitalaria como al año de los pacientes cirróticos.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio, observacional y prospectivo, ha sido realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario José María Morales Meseguer de Murcia en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2005 y 31 de diciembre del 2014. La UCI de este centro hospitalario, adscrito al Servicio Murciano de Salud, tiene capacidad para 18 camas donde se atiende a pacientes críticos en el ámbito de la patología médico-quirúrgica, coronaria y traumatológica.

III.1. SELECCIÓN DE PACIENTES

Todos los pacientes que de forma consecutiva ingresaron en UCI con el diagnóstico de cirrosis hepática independientemente de la causa de ingreso.

III.1.1. Criterios de Inclusión

- Pacientes que ingresan en la UCI con diagnóstico primario o secundario de cirrosis.
- Pacientes ingresados por otro motivo en la UCI que se diagnosticaran de cirrosis durante el ingreso.

III.1.2. Criterios de exclusión

La presencia de las siguientes situaciones supuso la exclusión de los pacientes del estudio:

- Pacientes que se ingresan en la UCI de forma transitoria para realización de técnicas diagnósticas invasivas o colocación de catéter venoso central.

- Pacientes que una vez ingresados en UCI son dados de alta a otros centros, con estancia menor 24 horas en nuestra unidad, por necesidad de atención especializada, no disponible en nuestro hospital.

III.1.3. Variables estudiadas.

Fueron recogidas variables de carácter demográfico, clínico, analítico y relacionadas con el proceso evolutivo de los pacientes, de tal forma que al ingreso y durante su estancia se registraron de forma horaria variables vitales como la frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica y diastólica.

Para la obtención de la puntuación correspondiente al índice SOFA se tuvieron en cuenta los peores resultados extraídos durante toda la estancia del paciente en la unidad de cuidados intensivos. Sin embargo, en el caso del SAPS II y el APACHE II se consideraron los peores resultados obtenidos en las primeras 24 horas de estancia en la unidad. Para la puntuación de los índices generales de la cirrosis se tuvieron en cuanto los valores analíticos en el momento del ingreso.

Desde el punto de vista analítico, se extrajeron a diario, o cuando la situación clínica del paciente lo requería, muestras para determinar tanto los parámetros de la gasometría, como los niveles de iones, glucosa, urea, creatinina, transaminasas, albúmina, bilirrubina, leucocitos, hematíes, hemoglobina, hematocrito, plaquetas, coagulación y enzimas miocárdicas (si eran necesarias), entre otras.

Finalmente, se registraron la duración de la estancia y la supervivencia tanto en UCI como en hospital, así como la mortalidad esperada, según el sistema SAPS II.

III.1.4. Definición de las variables estudiadas:

- **Año de ingreso:** Variable cualitativa ordenada. Definida como el año en que un paciente ingresa en UCI.
- **Mes de ingreso:** Variable cualitativa ordenada. Definida como el mes en que un paciente ingresa en UCI.
- **Etiología:** Variable cualitativa nominal. Definida por las diferentes causas que puede producir cirrosis.
 - **Alcohólica:** aparición de la cirrosis hepática secundaria al consumo de alcohol.
 - **Virus de la hepatitis B:** aparición de la cirrosis hepática tras contagiarse con este virus.
 - **Virus de la hepatitis C:** aparición de la cirrosis hepática tras contagiarse con este virus.
 - **Cirrosis biliar primaria:** aparición de la cirrosis hepática por destrucción de los conductos biliares.
 - **Hepatitis autoinmune:** aparición de cirrosis hepática por una alteración de la respuesta inmunológica.
 - **VHB + Alcohólica:** aparición de la cirrosis hepática secundaria al VHB y al consumo de alcohol.
 - **VH + Alcohólica:** aparición de la cirrosis hepática secundaria al VHC y al consumo de alcohol.
- **CHILD-PUGH:** Variable cualitativa ordenada. Definido por el valor obtenido al calcularlo, usado para evaluar el pronóstico de la cirrosis mediante la estadificación de la enfermedad.
- **MELD:** Variable cuantitativa discreta. Definido por el valor obtenido al calcularlo, usado para medir la mortalidad de los pacientes cirróticos.
- **Motivo de ingreso en la UCI:** Variable cualitativa nominal. Definida por las diferentes causas que originan el ingreso en la unidad.
 - **Postoperatorio urgente-infección abdominal:** cirugía urgente derivada de una infección abdominal.

- **Postoperatorio urgente-sangrado:** cirugía urgente derivada de un sangrado.
 - **Sangrado no quirúrgico-HDA:** forma de hemorragia que tiene su origen en la parte alta del tubo digestivo.
 - **Insuficiencia respiratoria aguda:** síndrome clínico agudo caracterizado por la incapacidad del organismo para mantener los niveles de oxígeno y de dióxido de carbono adecuados para el metabolismo celular.
 - **Infección no quirúrgica:** aparición de signos de infección de origen no quirúrgico.
 - **Sangrado no quirúrgico-otro:** aparición de signos de sangrado de origen no quirúrgico.
 - **Encefalopatía:** constituye un conjunto de alteraciones neuropsiquiátricas de origen metabólico.
 - **Síndrome hepatorrenal:** trastorno renal funcional que ocurre en pacientes con hepatopatía avanzada e hipertensión portal.
 - **Síndrome coronario agudo:** conjunto de alteraciones cardíacas que ocurren por un desequilibrio entre el flujo sanguíneo de las arterias coronarias y el requerimiento de oxígeno del músculo cardíaco o miocardio.
 - **Postoperatorio programado abdominal:** cirugía abdominal que se realiza de forma programa.
 - **Otros.**
-
- **Edad:** Variable cuantitativa continua. Definida como la edad, medida en años, de los pacientes ingresados en UCI.
 - **Género:** Variable categórica dicotómica definida por la condición masculina o femenina del paciente ingresado en UCI.
 - **Índice de masa corporal.** Variable cuantitativa continúa. Se calcula dividiendo el peso del paciente, en kilogramos, por la talla en metros cuadrados (kg/m^2).

- **APACHE II:** Variable cuantitativa discreta. Definido por el valor obtenido al calcular, mediante este sistema, el grado de severidad del paciente durante las primeras 24 horas de estancia en UCI.
- **SAPS II:** Variable cuantitativa discreta. Definido por el valor obtenido al calcular, mediante este índice, el grado de severidad del paciente durante las primeras 24 horas de estancia en UCI.
- **Diabetes Mellitus:** Variable categórica dicotómica. Definida por la presencia o no, de diagnóstico previo de diabetes mellitus, en los pacientes incluidos en el estudio.
- **Inmunosupresión:** Variable categórica dicotómica definida por la existencia o no, de cualquier causa que produzca una disminución de las defensas orgánicas ante la infección, previa al ingreso en UCI: tratamiento con inmunosupresores, radioterapia, esteroides durante un largo periodo de tiempo o a dosis elevadas, o una enfermedad suficientemente avanzada como para suprimir las defensas (enfermedad hematológica maligna o cáncer de órgano sólido diseminado) no ligado al síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida.
- **SIDA:** Variable categórica dicotómica definida por la presencia o no, de diagnóstico previo de síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida.
- **Cáncer:** Variable categórica definida por la presencia de proceso neofornativo “no curado” como cáncer de órgano sólido diseminado, linfoma, leucemia, mieloma múltiple y síndrome mielodisplásico.
- **EPOC:** Variable categórica dicotómica. Definida como la presencia o no, de enfermedad pulmonar obstructiva crónica según la definición de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (98).
- **Orden de no intubación:** Variable categórica definida por la presencia de orden de no intubación dada a un paciente, en el curso del ingreso en la UCI.
- **Índice de comorbilidad de Charlson.** Variable cuantitativa discreta. Se calcula el índice “clásico” valorándose las comorbilidades estudiadas en la publicación original (82).

- **Procedencia:** Variable categórica dicotómica definida por las diferentes ubicaciones desde las cuales los pacientes ingresaron en UCI como:
 - Urgencias.
 - Planta de medicina interna
 - Planta quirúrgica.
 - Reanimación/quirófano.
 - Otro hospital.
- **Foco infeccioso:** Variable cualitativa nominal. Definida por el origen primario del foco infeccioso antes del ingreso en la UCI. Según el origen de la infección, las variables pueden tener las siguientes opciones:
 - Infección respiratoria.
 - Peritonitis bacteriana espontánea.
 - Infección abdominal diferente a la PBE.
 - Infección urinaria.
 - Postoperatorio.
 - Otros.
- **Etiología de las infecciones:** Variable cualitativa nominal. Definida por la etiología de la infección desarrollada en la UCI.
 - Respiratoria.
 - Abdominal.
 - Urinaria.
 - Cutánea.
 - Bacteriemia relacionada con el catéter.
 - Otros.
- **Etiología de los eventos hemorrágicos:** Variable cualitativa nominal. Definida por el origen del sangrado.
 - Varices esofágicas.
 - Síndrome de Mallory Weis.
 - Sangrado postoperatorio.
 - Hematoma de la vaina de los rectos.
 - Sin causa objetivable.

- **Tratamiento del sangrado:** Variable cualitativa nominal. Definida por la necesidad del tratamiento del sangrado.
 - Técnica endoscópica.
 - Sonda balón.
- **Trasfusión de hemoderivados.** Variable categórica dicotómica. Definida por la necesidad de trasfusión de algún tipo de hemoderivado.
- **PH:** Variable cuantitativa continua. Definida como el logaritmo decimal de la concentración molar de los iones hidrógeno en sangre arterial. La medición se realiza en 3 momentos del estudio:
 - En el momento de ingreso.
 - El peor valor durante el ingreso.
 - En el momento del alta.
- **Bilirrubina:** Variable cuantitativa continua. Se define por lo niveles de bilirrubina en sangre medidos en mg/dl. La medición se realiza en 3 momentos del estudio:
 - En el momento de ingreso.
 - El peor valor durante el ingreso.
 - En el momento del alta.
- **Potasio:** Variable cuantitativa continua. Se define por lo niveles de potasio en sangre medidos en mEq/L. La medición se realiza en 3 momentos del estudio:
 - En el momento de ingreso.
 - El peor valor durante el ingreso.
 - En el momento del alta.
- **Sodio:** Variable cuantitativa continua. Se define por lo niveles de sodio en sangre medidos en mEq/L. La medición se realiza en 3 momentos del estudio:
 - En el momento de ingreso.
 - El peor valor durante el ingreso.
 - En el momento del alta.
- **Creatinina:** Variable cuantitativa continua. Se define por lo niveles de creatinina en sangre medidos en mg/dl. La medición se realiza en 3 momentos del estudio:

- En el momento de ingreso.
- El peor valor durante el ingreso.
- En el momento del alta.
- **INR:** Variable cuantitativa continua. Se define por el ratio de INR en sangre. La medición se realiza en 3 momentos del estudio:
 - En el momento de ingreso.
 - El peor valor durante el ingreso.
 - En el momento del alta.
- **Plaquetas:** Variable cuantitativa continua. Se define por lo niveles de plaquetas en sangre. La medición se realiza en 3 momentos del estudio:
 - En el momento de ingreso.
 - El peor valor durante el ingreso.
 - En el momento del alta.
- **Albúmina:** Variable cuantitativa continua. Se define por lo niveles de albúmina en sangre medido en mg/dl. La medición se realiza en 3 momentos del estudio:
 - En el momento de ingreso.
 - El peor valor durante el ingreso.
 - En el momento del alta.
- **Estancia UCI:** Variable cuantitativa continua. Definida como el número de días que el paciente permaneció ingresado en UCI.
- **Estancia hospitalaria:** Variable cuantitativa continua. Definida como el número de días que el paciente permaneció ingresado en el hospital.
- **Evolución en UCI:** Variable categórica dicotómica. Definida por el estado al alta de UCI:
 - Vivo
 - Muerto
- **Mortalidad hospitalaria:** Variable categórica dicotómica. Definida por el estado al alta del hospital:
 - Vivo
 - Muerto

- **Catéter venoso central:** Variable categórica dicotómica. Definida por la necesidad de llevar un catéter venoso central.
- **Sonda nasogástrica:** Variable categórica dicotómica. Definida por la necesidad de sonda nasogástrica.
- **Drogas vasoactivas:** Variable categórica dicotómica. Definida por la necesidad de drogas vasoactivas.
- **Hemodiafiltración:** Variable categórica dicotómica. Definida por la necesidad de hemodiafiltración.
- **Monitorización hemodinámica:** Variable categórica dicotómica. Definida por la necesidad de monitorización hemodinámica.
- **VMNI:** Variable categórica dicotómica. Definida por la necesidad de VMNI. Las principales causas de precisar VMNI:
 - Neumonía.
 - SDRA.
 - ICC.
 - Otras causas hipoxémicas.
 - Postextubación.
 - EPOC.
 - OM/SHA/SAO.
 - Otras causas.
- **Intubación orotraqueal:** Variable categórica dicotómica. Definida por la necesidad de intubación orotraqueal.
- **Motivo de la intubación orotraqueal:** Variable categórica definida por el desencadenante de la necesidad de intubación:
 - IRA.
 - HDA masiva.
 - HDA-profiláctica para endoscopia.
 - FMO.
 - Necesidad de cirugía.
 - Shock no hemorrágico HDA.
 - Coma.

- **Índice SOFA:** Variable cuantitativa discreta. Definida por el valor obtenido como sumatorio de la afectación de los diferentes sistemas orgánicos incluidos en este índice de fracaso multiorgánico. El índice SOFA analizado ha sido el máximo desarrollado durante su estancia en UCI.
- **Índice SOFA Delta:** Variable cuantitativa discreta. Definida por la diferencia entre el nivel máximo alcanzado durante el ingreso y el valor inicial del índice SOFA.
- **Afectación cardiovascular:** Variable categórica definida en el contexto del índice SOFA. Para cada paciente se registró la peor puntuación obtenida para el sistema cardiovascular durante su estancia en UCI. Se ha registrado el nivel de afectación orgánica tanto durante el periodo de VNI como durante la estancia en UCI.
- **Afectación hematológica:** Variable categórica definida en el contexto del índice SOFA. Para cada paciente se registró la peor puntuación obtenida para los parámetros hematológicos durante su estancia en UCI. Se ha registrado el nivel de afectación orgánica tanto durante el periodo de VNI como durante la estancia en UCI.
- **Afectación hepática:** Variable categórica definida en el contexto del índice SOFA. Para cada paciente se registró la peor puntuación obtenida para la función hepática durante su estancia en UCI. Se ha registrado el nivel de afectación orgánica tanto durante el periodo de VNI como durante la estancia en UCI.
- **Afectación neurológica:** Variable categórica definida en el contexto del índice SOFA. En cada paciente se registró el peor índice neurológico calculado durante su estancia en UCI. Se ha registrado el nivel de afectación orgánica tanto durante el periodo de VNI como durante la estancia en UCI.
- **Afectación renal:** Variable categórica definida en el contexto del índice SOFA. Para cada paciente se tuvo en consideración el peor índice de función renal obtenido durante su estancia en UCI. Se ha registrado el nivel de afectación orgánica tanto durante el periodo de VNI como durante la estancia en UCI.

- **Afectación respiratoria:** Variable categórica definida como la afectación respiratoria calculada mediante el índice SOFA. En cada paciente se constató el peor índice respiratorio obtenido durante su estancia en UCI. Se ha registrado el nivel de afectación orgánica tanto durante el periodo de VNI como durante la estancia en UCI.
- **CLIF-SOFA:** Variable cuantitativa discreta. Definida por el valor obtenido como sumatorio de la afectación de los diferentes sistemas orgánicos incluidos en este índice de fracaso multiorgánico, de forma específica para enfermos cirróticos.

III.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas se expresan, según su distribución normal o no normal, como medias \pm desviación estándar, rango, mediana y primer y tercer cuartil. Las variables categóricas se expresan como frecuencias absolutas y relativas.

El análisis de la relación entre dos variables categóricas se realizó mediante la prueba J_i^2 de Pearson o el test exacto de Fisher, y el test J_i^2 de tendencia lineal si una de las variables estaba ordenada y presentaba más de dos opciones, mientras que la otra presentaba dos opciones.

La prueba de Kolmogorov-Smirnov fue utilizada para identificar variables con distribución normal. Si era así, la comparación entre una variable cualitativa de 2 opciones y una cuantitativa se realizaba mediante la prueba de la T de Student para datos independientes. Así mismo, era aplicada una prueba de comparación de medias apareadas para comparar las variables de los pacientes en dos momentos de su evolución. Las variables sin distribución normal fueron comparadas utilizando pruebas no paramétricas: prueba de Mann-Whitney para datos independientes y Wilcoxon para datos apareados.

La comparación entre una variable cuantitativa y una cualitativa de más de dos opciones se ha realizado mediante la prueba ANOVA de un factor o la prueba de Kruskal-Wallis, dependiendo de la distribución paramétrica o no paramétrica de la variable cuantitativa.

Por último, las variables que en el modelo univariante resultaron significativas, así como las consideradas fundamentales, o aquellas que habían sido detectadas en estudios previos como predictores independientes, tanto para la mortalidad, así como para la evolución hospitalaria de los pacientes, fueron incluidas en un modelo de regresión logística. De esta forma, fueron calculados los odds ratio con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

La capacidad de predicción de muerte, hospitalaria y al año, por los diferentes índices pronósticos se realizó mediante el cálculo del área bajo la curva con sus intervalos de confianza al 95% de las curvas ROC.

El impacto de la presencia de cirrosis en la mortalidad de los pacientes críticos se realizó comparándose dos grupos de pacientes, con y sin cirrosis. Para ello, se realizó un análisis de puntuación de propensión apareado, mediante el método emparejamiento exacto, controlado por las variables: edad, sexo, índice de Charlson, índice SAPS II e índice SOFA inicial. Los pacientes controles fueron los pacientes sin cirrosis ingresados durante el mismo periodo de tiempo.

Todos los análisis se realizaron mediante contraste bilateral, y se consideraron como significativos los valores de p igual o inferior a 0,05. El análisis ha sido realizado mediante el programa SPSS 22.0 (IBM, Armonk, NY) y R versión 3.4.0 (Copyright 2017 The R Foundation for Statistical Computing Platform).

IV. RESULTADOS

IV.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS

IV.1.1. Pacientes estudiados

Durante el periodo de estudio ingresaron 10.493 pacientes de los cuales 229 tenían el diagnóstico de cirrosis, lo que representa una prevalencia de enfermos cirróticos del 2,2%.

IV.1.2. Fecha del ingreso

La distribución de los pacientes estudiados según el momento, año y mes, de ingreso viene representada en la tabla 7.

Tabla 7. Año de ingreso en la unidad

<i>Año de ingreso</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n ingresos UCI</i>	<i>Prevalencia cirrosis</i>
2005	20	8,7	1086	1,84
2006	20	8,7	1094	1,82
2007	24	10,5	1015	2,36
2008	16	7	1048	1,52
2009	23	10	968	2,37
2010	21	9,2	1084	1,93
2011	21	9,2	1019	2,06
2012	28	12,7	1021	2,74
2013	29	12,7	1053	2,75
2014	27	11,8	1105	2,55

Aunque la prevalencia del diagnóstico cirrosis en la población ingresada es del 2,2%, en los últimos años la tendencia ha ido cambiando, con un aumento en el número de ingresos en UCI de pacientes con esta patología (tabla 7). En los últimos tres años de estudio se ingresaron un total de 84 pacientes (36,7%) de los 229 que incluye este estudio.

La relación entre el mes de ingreso de los pacientes analizados está representada en la tabla 8. Los meses con mayor prevalencia de pacientes ingresados con cirrosis son los de enero y mayo, mientras que noviembre es el de menor número de ingresos.

Tabla 8. Mes de ingreso en la unidad.

<i>Mes de ingreso</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
<i>Enero</i>	25	10,9
<i>Febrero</i>	20	8,7
<i>Marzo</i>	19	8,3
<i>Abril</i>	20	8,7
<i>Mayo</i>	24	10,5
<i>Junio</i>	19	8,3
<i>Julio</i>	18	7,9
<i>Agosto</i>	17	7,4
<i>Septiembre</i>	17	7,4
<i>Octubre</i>	17	7,4
<i>Noviembre</i>	12	5,2
<i>Diciembre</i>	21	9,2

IV.1.3. Etiología de la cirrosis hepática y gravedad de los pacientes

La causa de la cirrosis hepática en los pacientes que ingresan en la UCI ha sido muy variada, agrupándose en 8 categorías (tabla 9).

Tabla 9. Etiología de la cirrosis.

<i>Etiología</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
<i>Alcohólica</i>	149	65,1
<i>VHB</i>	12	5,2
<i>VHC</i>	36	15,7
<i>VHB+ Alcohólica</i>	2	0,9
<i>VHC + Alcohólica</i>	10	4,4
<i>CBP</i>	4	1,7
<i>Hepatitis autoinmune</i>	3	1,3
<i>Otros</i>	1,7	5,7

(VHB: virus de la hepatitis B, VHC: virus de a hepatitis C, CBP: cirrosis biliar primaria).

El alcohol como factor etiológico de la cirrosis estaba implicado en 161 pacientes, en 149 como factor único (70,4%) y en 12 casos asociado a una etiología vírica (5,3%). El segundo factor etiológico han sido los virus, 46 casos relacionados con el VHC (20,1%) y en 10 casos asociados a etiología alcohólica (4,4%). El VHB solo se presentan 14 casos (6,1%) y dos de ellos asociados a alcohol.

En el momento del ingreso de los pacientes en UCI, 104 pacientes (45,4%) presentaban un Child B, 40 casos (17,5%) presentaba un Child A y el resto, 85 casos (37%), Child C. El índice MELD al ingreso fue de 21 ± 9 . El índice de MELD mínimo fue de 6 y el máximo de 43.

IV.1.4. Motivo de ingreso en UCI

Los motivos de ingreso en UCI de los pacientes analizados están representados en la tabla 10.

Tabla 10. Motivo de Ingreso en UCI.

	<i>n</i>	%
<i>Postoperatorio urgente- infección abdominal</i>	5	2,2
<i>Postoperatorio urgente-sangrado</i>	8	3,5
<i>Sangrado no quirúrgico-HDA</i>	77	33,6
<i>IRA</i>	46	20,1
<i>Infección no quirúrgica</i>	26	11,4
<i>Sangrado no quirúrgico-otro</i>	9	3,9
<i>Encefalopatía</i>	3	1,3
<i>Síndrome hepatorenal</i>	20	8,7
<i>SCA</i>	7	3,1
<i>Postoperatorio programado abdominal</i>	16	7
<i>Otros</i>	12	5,2

(HDA: hemorragia digestiva alta. IRA: Insuficiencia respiratoria aguda. SCA: síndrome coronario agudo.)

Como se puede ver en la tabla 10 el principal motivo de ingreso en la UCI fue el sangrado no quirúrgico-HDA, que se presentó en 77 enfermos (33,6%). La segunda causa de ingreso fue la insuficiencia respiratoria aguda con un total de 46 casos (20,1%).

Presentaron episodio de sangrado al ingreso un total de 102 enfermos (44,5%). La mayoría de los enfermos presentaron sangrado secundario a varices esofágicas (28,4% de los enfermos cirróticos), síndrome de Mallory Weis 13

casos (12,7%), sangrado postoperatorio (10,8%), rectorragias 7 casos (6,9%) y, finalmente, el hematoma de la vaina de los rectos y la hemorragia sin causa clara con 3 casos cada uno (2,9%).

Aunque la encefalopatía hepática fue motivo de ingreso únicamente en tres pacientes (1,3%), durante el ingreso hospitalario la desarrollaron 48 (21%). Dentro de la clasificación de los diferentes grados de encefalopatía, el grado 2 es la más frecuente con un total de 29 casos (12,7%), seguido del grado 1 con 9 casos (3,9%). El resto son 8 casos con grado 3 (8,5%) y 2 casos de grado 4 (0,9%).

IV.1.5. Características demográficas: Edad, género, índice de masa corporal (IMC) y nivel de gravedad

La edad media de los pacientes estudiados era de $58,5 \pm 13,1$ años, mediana de 58 (48-68). Predominaba el género masculino con 180 (78,6%) hombres y 49 (21,4%) mujeres. El IMC medio de los pacientes ingresados era de $26,1 \pm 5,02$ kg/m², mediana de 25,6 (23,1-29,3).

El nivel de gravedad medido en las primeras 24 horas de estancia en UCI fue analizado mediante los índices APACHE II y SAPS II. El valor medio del índice APACHE II era de $24,7 \pm 8,6$. El valor medio del índice SAPS II era de $49,9 \pm 18,3$.

La relación entre las características sociodemográficas y la gravedad con el motivo de ingreso en UCI está representada en la tabla 11.

Tabla 11. Relación entre la gravedad de paciente y el diagnóstico.

<i>Motivo ingreso</i>	<i>Hombre</i>	<i>Edad</i>	<i>IMC</i>	<i>APACHE II</i>	<i>SAPS II</i>
<i>Postoperatorio Urgente- Infección</i>	5 (100%)	61 ± 12	26,6 ± 4,7	26,6 ± 11,3	60,2 ± 21,3
<i>Postoperatorio Urgente- Sangrado</i>	6 (75%)	56,7 ± 12	29,1 ± 4,7	22,2 ± 6,9	40,5 ± 13,9
<i>Sangrado No Quirúrgico- HDA</i>	60 (77,9%)	57,7 ± 13	25,6 ± 4,2	26,6 ± 11	56,6 ± 24,1
<i>IRA</i>	39 (84,8%)	61 ± 14,2	26,2 ± 4,3	26,4 ± 8,6	51,9 ± 21,8
<i>Infección No Quirúrgica</i>	20 (76,9%)	58,2 ± 11,5	26,2 ± 7,2	24,5 ± 8,3	47,23 ± 20,8
<i>Sangrado No Quirúrgico- Otro</i>	5 (55,5%)	52,7 ± 11	24,6 ± 5,8	18,7 ± 8,5	33 ± 15,7
<i>Encefalopatía</i>	1 (33,3%)	46,7 ± 7	24,1 ± 4,4	20,3 ± 7,2	38 ± 14,1
<i>Síndrome Hepatorrenal</i>	13 (65%)	62 ± 15,4	27,5 ± 4,4	29,3 ± 10,7	56,1 ± 23,3
<i>SCA</i>	7 (100%)	54,1 ± 8,5	25,6 ± 6,5	9,2 ± 4,6	22,8 ± 11,3
<i>Postoperatorio Programado abdominal</i>	13 (81,3%)	61,5 ± 10	24,5 ± 4,6	17,4 ± 9,1	35,8 ± 23,2
<i>Otros</i>	11 (91,7%)	56,7 ± 10,2	26,6 ± 6,2	19,4 ± 5,9	34,9 ± 9,5
<i>Valor p</i>	0,969	0,455	0,601	< 0,001	< 0,001

En relación con el género, hay predominio de varones en todas las causas de ingreso en UCI. La edad media se mantiene bastante uniforme en todos los grupos, con una edad más baja en los pacientes que ingresan por encefalopatía hepática. En cuanto al IMC, es similar en todos los grupos de pacientes, salvo en los enfermos que ingresan por HDA, que presentan un IMC mayor. Los índices de gravedad presentan mayor variabilidad entre los diferentes grupos de pacientes según la causa de ingreso. En cuanto al APACHE II, los enfermos que presentan las puntuaciones más bajas son los que ingresaron por síndrome coronario agudo. En el caso del SAPS II los pacientes que ingresaron tras cirugía urgente por alguna causa infecciosa, presentan una puntuación más alta en este índice.

IV.1.6. Antecedentes y comorbilidad

Con frecuencia los pacientes estudiados presentaban antecedentes y comorbilidades de interés. El diagnóstico previo de diabetes mellitus lo presentaban 77 pacientes (33,6%). Antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica 27 casos (11,8%). Treinta y cinco pacientes (9,3%) estaban diagnosticados de alguna forma de cáncer, 14 eran cáncer de órgano sólido diseminado (6,1%), 19 de cáncer curado en el momento del ingreso (8,3%), un caso de mieloma (0,4%) y otro de síndrome mielodisplásico (0,4%). Había 6 casos de SIDA (2,6%). En nuestra muestra 28 enfermos presentaban inmunosupresión (12,2%) y 29 (12,7%) tenían orden de no intubación.

El índice de Charlson en nuestros pacientes es de $3,5 \pm 1,8$, con una mediana de 3 puntos (2-4).

IV.1.7. Procedencia de los pacientes

La mayoría de los ingresos de la unidad procedían del servicio de urgencias con 91 casos (39,7%) y 73 de las plantas médicas (31,9%). El resto de los ingresos se repartían entre las plantas quirúrgicas, con 9 enfermos (3,9%), quirófano con 3 (16,6%) y otros hospitales con 18 (7,9%). Se ingresó de forma

urgente a 214 enfermos (93,4%) frente 18 ingresados de forma programada (15%).

IV.1.8 Infecciones: etiología y tratamiento

Una de las principales causas de ingreso en la unidad fue la presencia de infección, estando presente en 100 casos (43,7%).

Un total de 116 casos (50,7%) recibieron tratamiento antibiótico por presentar algún tipo de infección en el momento del ingreso o por desarrollar infección nosocomial durante su estancia.

En los pacientes con infección en el momento de ingreso en UCI, el origen del foco viene representado en la tabla 12. El foco respiratorio fue el más común con un total de 51 casos (22,3%).

Tabla 12. Clasificación del origen de la infección al ingreso.

<i>Foco infeccioso</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
<i>Infección respiratoria</i>	51	22,3
<i>PBE</i>	21	9,2
<i>Infección abdominal</i>	13	5,7
<i>Infección urinaria</i>	12	5,2
<i>Postoperatorio</i>	11	4,8
<i>Otras</i>	7	3,1

(PBE: peritonitis bacteriana espontánea)

Durante su estancia en la unidad desarrollaron infección nosocomial 12 enfermos (5,2%). En la tabla 13 aparece la clasificación de las infecciones, independientemente de lugar de adquisición, ya sean comunitarias o nosocomiales. El origen de la mayoría de las infecciones fue respiratorio con un total de 52 casos (22,7%), seguido de las infecciones abdominales con 44 casos (19,2%).

Tabla 13. Etiología de las infecciones.

<i>Etiología</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
<i>Respiratoria</i>	52	22.7
<i>Abdominal</i>	44	19.2
<i>Urinaria</i>	12	5.2
<i>Cutánea</i>	2	0.9
<i>BRC</i>	1	0.4
<i>Otros</i>	4	1.7

(BRC: bacteriemia relacionada con catéter.)

En 25 casos (11%) fue necesario el drenaje del foco infeccioso. El 3,1% (7 casos) requirió de cirugía para el drenaje del foco, mientras que el 7,9% (18 casos) restante precisó de la colocación del algún tipo de drenaje.

IV.1.9. Eventos hemorrágicos durante la estancia: etiología, tratamiento y necesidad de transfusión de hemoderivados

De los pacientes analizados presentaron algún tipo de evento hemorrágico un total de 102 (44,5%). La etiología de la mayoría de los sangrados fue secundaria a las varices esofágicas con un total de 65 casos (28,4%), 13 fueron debido a síndrome de Mallory Weis (5,7%), 11 de los casos se relacionó con algún tipo de sangrado postoperatorio (4,8%), hubo 3 casos de sangrado por hematoma de la vaina de los rectos (1,3%) y el resto de los pacientes no se evidenció una causa objetivable (1,3%).

Algunos de los pacientes que presentaron sangrado durante su ingreso precisaron tratamiento para control de éste. La mayoría que precisó tratamiento fue secundaria a las varices esofágicas. El tratamiento se realizó de dos maneras, la mayoría se trató mediante técnica endoscópica, un total de 59

pacientes (25,8% de los enfermos cirróticos y 57,8% de los pacientes que presentaron sangrado) y los otros seis se solucionaron mediante la colocación de una sonda-balón (2,6% de los pacientes cirróticos y 5,9% de los pacientes que presentaron sangrado).

La transfusión de hemoderivados fue frecuente en los pacientes ingresados en UCI. En 120 enfermos (52,4%) se transfundieron concentrados de hematíes. El 28,4% (65 pacientes) requirió transfusión de plasma fresco congelado y el 16,2% (37 pacientes) de concentrados de plaquetas.

Dentro del grupo de enfermos que ingresó en la unidad por algún tipo de sangrado, en 95 casos (93,1%) se requirió transfusión de hematíes, en 44 (43,1%) transfusión de plasma y en 22 (21,6%) transfusión de plaquetas.

IV.1.10. Análisis de los parámetros analíticos durante el ingreso

Se han analizado diferentes parámetros analíticos durante el estudio. Se obtuvieron diferentes valores para cada variable en función de la evolución del paciente. En casi todas las variables se obtuvieron valores en el momento del ingreso y del alta de la unidad pero también se obtuvo el peor valor durante su estancia.

Tabla 14. Valores analíticos durante el ingreso.

	VALOR INICIAL	PEOR VALOR DURANTE EL INGRESO	VALOR AL ALTA	p
PH	7,29 ± 0,11	7,20 ± 0,15	7,28 ± 0,16	< 0,001
BILIRRUBINA	3,4 ± 5,1	3,9 ± 5,6	3,8 ± 4,9	< 0,001
POTASIO	4,5 ± 1,08	4,6 ± 1,5	4,8 ± 3,2	0,370
SODIO	136 ± 5	138 ± 8	138 ± 6	0,042
CREATININA	1,4 ± 1,2	1,9 ± 1,4	1,4 ± 0,9	< 0,001
INR	1,5 ± 0,5	1,85 ± 0,87	1,7 ± 1,3	< 0,001
PLAQUETAS	133 ± 95	114 ± 122	130 ± 106	< 0,001
ALBÚMINA	25,1 ± 6,12	23,1 ± 5,8	24,2 ± 5,5	< 0,001

IV. 1.11. Análisis de la estancia hospitalaria

La estancia media de los pacientes en la UCI era de $5,2 \pm 6.9$ días, mediana 3 días (primer cuartil 2 y tercer cuartil 6) y la estancia hospitalaria es de $15,4 \pm 13,6$ días, mediana de 11 (primer cuartil 5 y tercer cuartil 23).

Fueron dados de alta vivos de UCI 134 casos (58,5%) y fallecieron durante algún momento del ingreso 95 casos (41,5%). De los pacientes dados de alta vivos, 8 (6%) presentaron orden de no reingreso, pese a lo cual 3 casos (2,2%) se produjo el reingreso en la unidad.

De los pacientes que fueron dados de alta vivos de UCI, 14 fallecieron en planta y 120 pacientes (52,4%) fueron dados de alta vivos a su domicilio. Durante el seguimiento de un año, hubo 86 reingresos hospitalarios (71,7%). La supervivencia al año tras el ingreso en UCI fue del 39,3% (90 pacientes).

IV. 1.12 Análisis de las medidas de soporte orgánico

La instrumentalización y medidas de soporte orgánico fueron frecuentes en los pacientes analizados. Ciento diecinueve pacientes (51%) precisó de la cateterización de un catéter venoso central (CVC), precisando 9 de ellos, la colocación de dos catéteres centrales. En la mayoría de pacientes, 91 casos (39,7%), el CVC elegido fue una vía central de acceso periférico.

Precisaron sonda nasogástrica 161 pacientes (70,3%). Recibieron nutrición enteral 51 pacientes (22,3%) y parenteral 27 casos (11,8%).

En 130 casos (66,8%) se requirió iniciar drogas vasoactivas para estabilizar la situación hemodinámica y en 52 casos (22,7%) se requirió la canalización de un catéter arterial. Se precisó monitorización hemodinámica invasiva en 10 pacientes (4,4%). Únicamente en 22 casos (9,6%) se realizó terapia de depuración renal.

La necesidad de apoyo ventilatorio fue frecuente. Cuarenta y cinco pacientes (19,7%) precisaron ventilación mecánica no invasiva (VMNI) por insuficiencia respiratoria aguda de etiología diversa y en 108 casos (47,2%) se precisó la instauración de ventilación mecánica invasiva. Los pacientes que recibieron VMNI tuvieron un elevado porcentaje de fracasos, 27 casos (60%): de ellos, 16 fueron intubados y conectados a ventilación mecánica y 11 murieron sin intubar al presentar orden de no intubación. Se realizó traqueostomía en 10 enfermos (4,4% del total de pacientes y 9,2% del total de intubados).

Tabla 15. Causas para la necesidad de VMNI.

<i>Etiología</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
<i>Neumonía</i>	9	3,9
<i>SDRA</i>	2	0,9
<i>ICC</i>	5	2,2
<i>Otras causas hipoxémicas</i>	16	7
<i>Postextubación</i>	6	2,6
<i>EPOC</i>	4	1,7
<i>OM/SHA/SAO</i>	1	0,4
<i>Otras causas</i>	2	0,9

(SDRA: síndrome de distress respiratorio del adulto. ICC: insuficiencia cardiaca congestiva. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, OM/SHA/SAO; síndrome de apnea obstructiva del sueño.)

En la tabla 15 se muestra las diferentes causas que motivaron la necesidad de VMNI. El grupo más importante fue la etiología hipoxémica, sobre todo neumonía con 9 casos y una amplia variedad de etiologías hipoxémicas (atelectasias, derrame, sepsis/shock) en 16 casos.

Un total de 108 enfermos (47,2%) requirió durante el ingreso intubación endotraqueal y ventilación mecánica invasiva. En la tabla 16 están representados los motivos que llevaron a la intubación endotraqueal. La causa más común de ventilación invasiva fue la HDA masiva con 40 casos (17,5%), y la insuficiencia respiratoria aguda con 27 (11,8%).

Tabla 16. Motivo de la intubación orotraqueal.

<i>Etiología</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
<i>IRA</i>	27	11,8
<i>HDA masiva</i>	40	17,5
<i>HDA-profiláctica para endoscopia</i>	4	1,7
<i>FMO</i>	22	9,6
<i>Necesidad de cirugía</i>	11	4,8
<i>Shock no hemorrágico HDA</i>	1	0,4
<i>Coma</i>	3	1,3

(IRA: insuficiencia respiratoria aguda. HDA: hemorragia digestiva.
FMO: fallo multiorgánico).

IV.1.13. Análisis de la disfuncion multiorgánica

La gravedad de los pacientes en el momento de ingreso en UCI, medido por diferentes índices de gravedad, muestran niveles elevados. El índice SOFA al ingreso y máximo fue de 7 ± 4 y 11 ± 4 , respectivamente, con un valor del SOFA delta de 3 ± 2 . La determinación del índice CLIF SOFA mostró un valor máximo de $10,9 \pm 4,8$. La disfunción de los diferentes órganos evaluados mediante el índice SOFA estan representados en la tabla 17.

Tabla 17. Afectación multiorgánica según índice SOFA.

	0		1		2		3		4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Respiratoria inicial</i>	52	22,7	94	41	37	16,2	43	18,8	3	1,3
<i>Respiratorio máximo</i>	34	14,8	57	24,9	37	16,2	95	41,5	6	2,6
<i>Hemodinámico inicial</i>	49	21,4	44	19,2	8	3,5	7,9	7,9	48	48
<i>Hemodinámico máximo</i>	36	15,7	38	16,6	18	7,9	7	3,1	130	56,8
<i>Renal inicial</i>	122	53,3	52	22,7	36	15,7	4	1,7	15	6,6
<i>Renal máximo</i>	82	35,8	55	24	62	27,1	9	3,9	21	9,2
<i>Hepático inicial</i>	95	41,5	38	16,6	61	26,6	20	8,7	15	6,6
<i>Hepático máximo</i>	8	36,7	29	12,7	82	35,8	15	6,6	19	8,3
<i>Hematológico inicial</i>	72	31,4	64	27,9	65	28,4	24	10,5	4	1,7
<i>Hematológico máximo</i>	43	18,8	28	12,2	90	39,3	52	22,7	16	7
<i>Neurológico inicial</i>	179	78,2	33	14,4	11	4,8	4	1,7	2	0,9
<i>Neurológico máximo</i>	136	59,4	26	1,4	31	13,5	20	8,7	16	7

IV. 1.14 Análisis de los índices de gravedad

La mortalidad hospitalaria y al año fue de 47,6% y 60,7%, respectivamente. La relación, mediante el cálculo del área bajo la curva y sus intervalos de confianza al 95% en las curvas ROC, entre los diferentes índices de gravedad analizados y la mortalidad hospitalaria y al año se presenta en la tabla 18.

Tabla 18. Análisis de la mortalidad hospitalaria y anual.

	MORTALIDAD HOSPITALARIA		MORTALIDAD ANUAL	
	ABC	IC-95%	ABC	IC-95%
APACHE II	0,836	0,782-0,882	0,769	0,709-0,822
SAPS II	0,853	0,801-0,896	0,796	0,738-0,846
MELD	0,871	0,820-0,911	0,799	0,741-0,841
SOFA INICIAL	0,827	0,772-0,874	0,744	0,715-0,827
SOFA DELTA	0,727	0,664-0,774	0,723	0,660-0,779
SOFA MAXIMO	0,912	0,868-0,945	0,856	0,803-0,898
CLIF SOFA	0,903	0,861-0,933	0,846	0,800-0,871

(ABC: área bajo la curva. IC-95%: intervalo de confianza al 95%).

Todos los índices pronósticos evaluados muestran un ABC mayor de 0,8, excepto el SOFA delta para predecir la mortalidad hospitalaria. El mayor valor predictor lo muestra el SOFA máximo y el CLIF SOFA con una ABC mayor de 0,9. Sin embargo, la mortalidad al año no se predice de forma adecuada por la mayoría de los índices utilizados. Sólo el SOFA máximo y el CLIF SOFA presentan valores mayores de 0,8, pero menor que los obtenido para predecir la mortalidad hospitalaria. Las diferencias en el área bajo la curva entre el índice SOFA máximo y CLIF-SOFA no muestra significación estadística, el

valor de la diferencia entre las áreas es de 0,022 (IC-95% = -0,003 a 0,048, $p = 0,087$). En las siguientes figuras se representa la relación de la mortalidad al año de índice de SOFA máximo (figura 3) y el CLIF-SOFA (figura 4).

Figura 3. Relación del índice de SOFA máximo con la mortalidad.

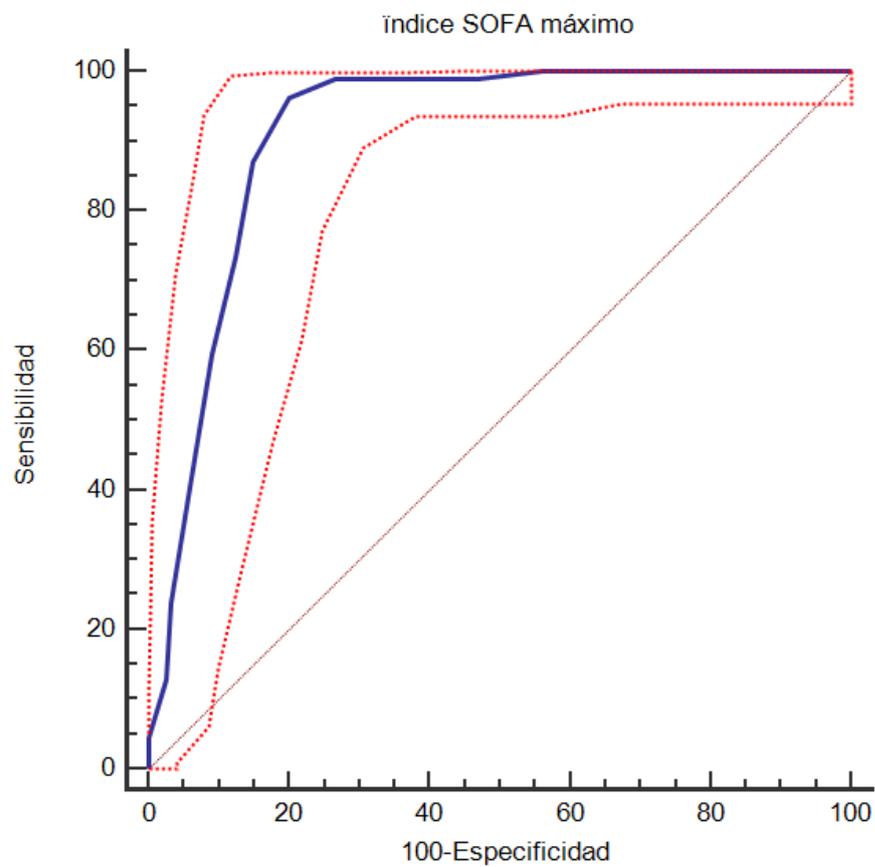
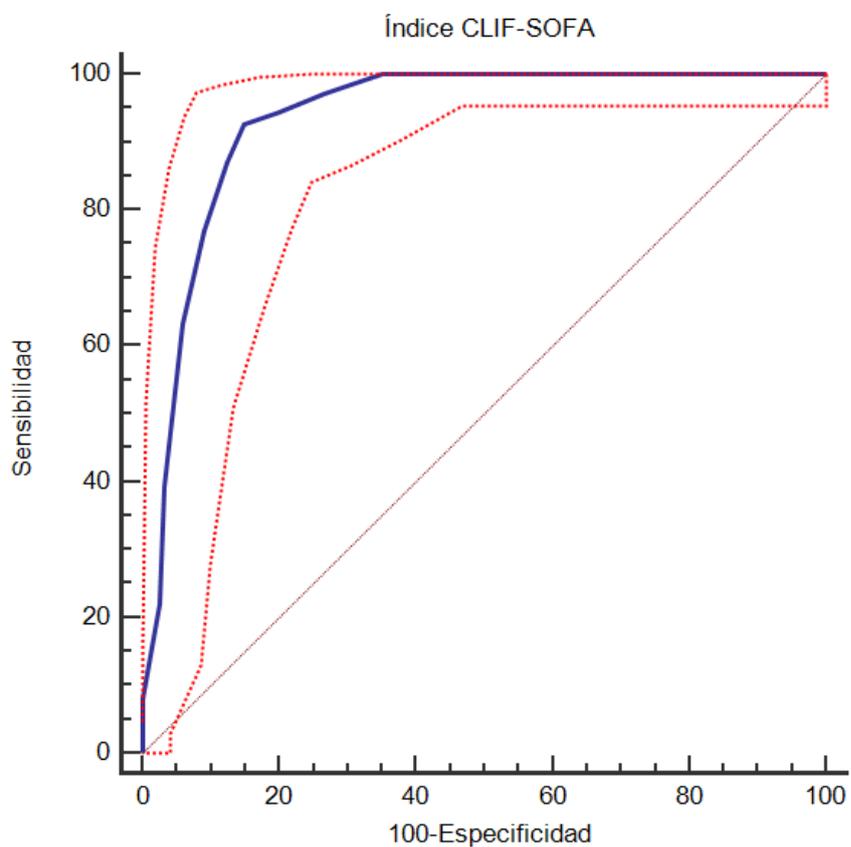
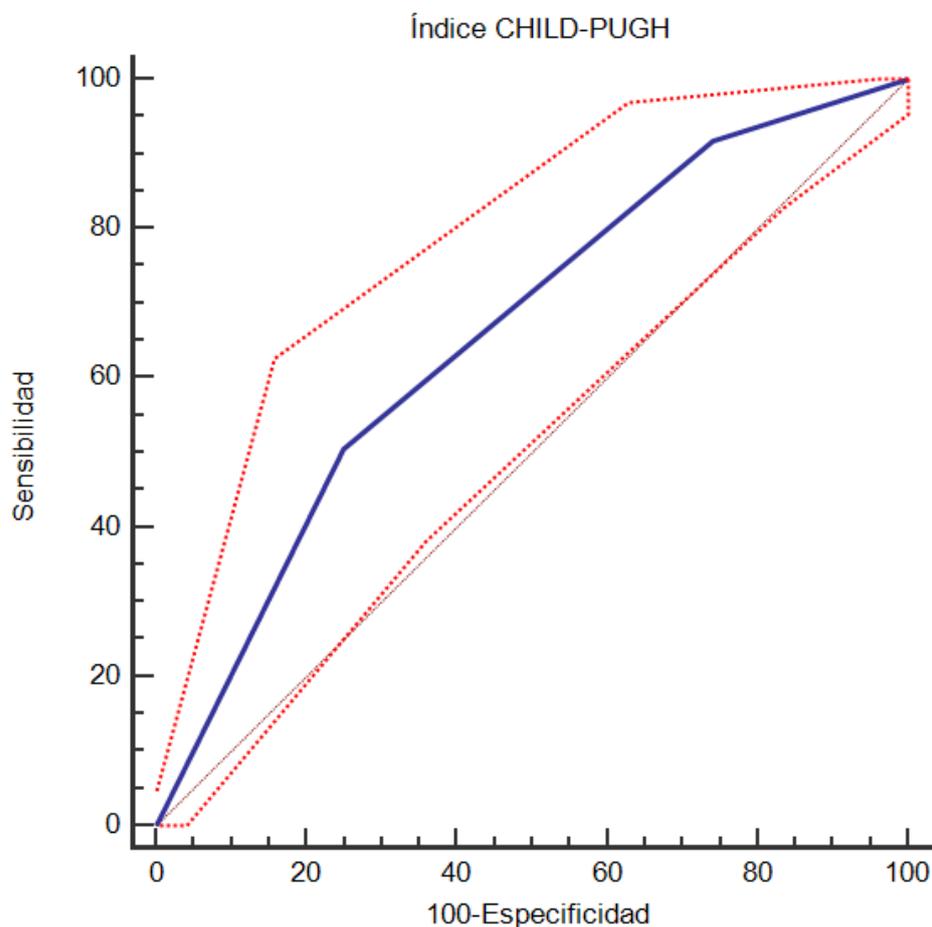


Figura 4. Relación del índice de CLIF-SOFA máximo con la mortalidad.



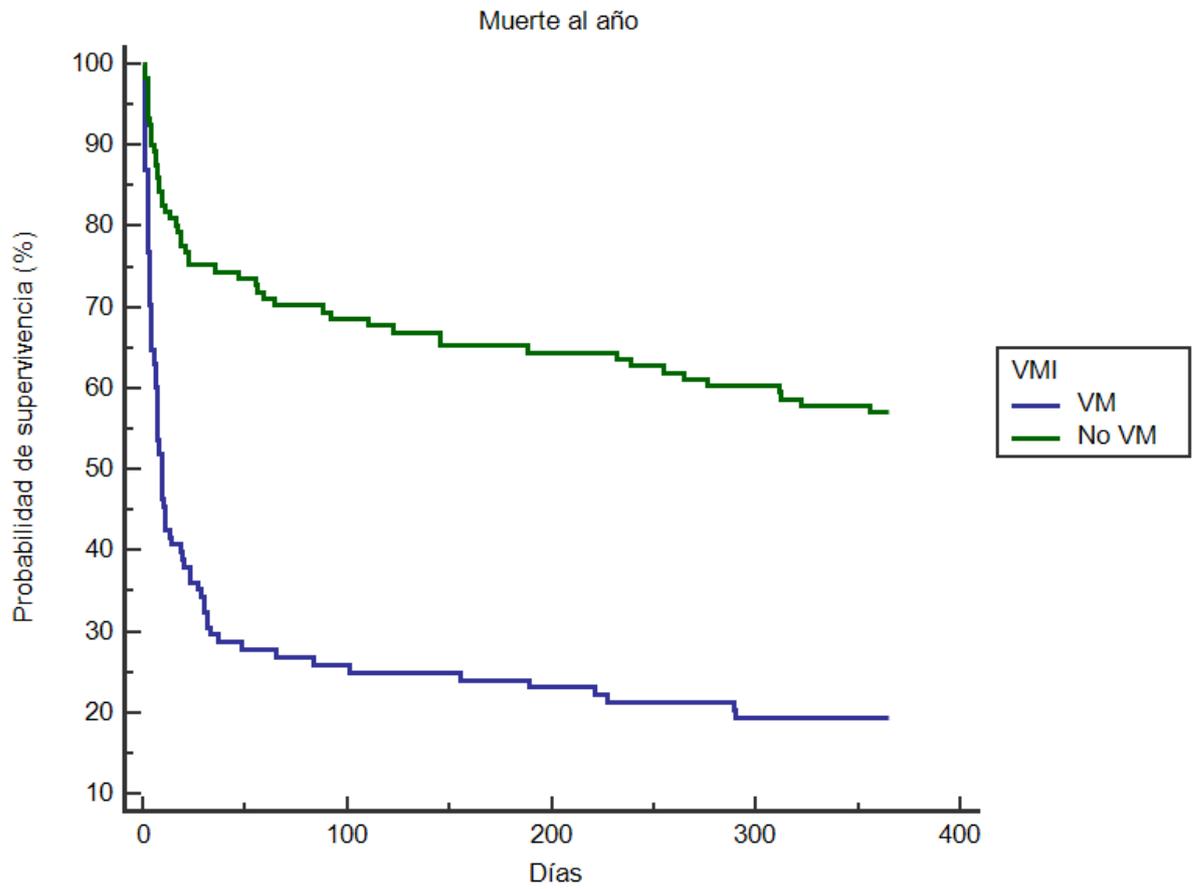
Algunas variables se relacionan claramente con la mortalidad al año. De los más importantes, la clasificación mediante el índice Child Pugh, con una mortalidad del 32,5% en el Child A, 52,9% en el B y 83,5% en el C ($p < 0,001$) (figura 5).

Figura 5. Relación del índice de CHILG-PUGH con la mortalidad.



Así mismo, la necesidad de VMI durante la estancia en UCI es un predictor de muerte al año (figura 6), los pacientes que son intubados en UCI al año presentan una mortalidad del 80,6% mientras que los que no la reciben es de 42,9% ($p < 0,001$).

Figura 6. Relación de la ventilación mecánica con la mortalidad.



IV.2. Variables relacionadas con la supervivencia hospitalaria. Análisis univariante

IV. 2.1. Fecha de ingreso

La relación de los pacientes ingresados en la unidad con la fecha de ingreso se representa en la siguiente tabla 19.

Tabla 19. Año de ingreso en la UCI.

AÑO DE INGRESO	VIVO		MUERTO		p
	n	%	n	%	
2005	11	55	9	45	
2006	12	60	8	40	
2007	11	45,8	13	52,4	
2008	10	62,5	6	37,5	
2009	9	39,1	14	60,9	
2010	8	38,1	13	61,9	
2011	10	47,6	11	52,4	
2012	12	42,9	16	57,1	
2013	21	72,4	8	27,6	
2014	16	59,3	11	40,7	

No se objetiva una relación entre el momento de ingreso en UCI y la supervivencia de los pacientes, manteniéndose en niveles muy elevados, con una tendencia a disminuir en los últimos dos años. El año 2013 es el que muestra menor mortalidad, falleciendo 1 de cada 4 pacientes ingresados (27,6%).

IV.2.2. Etiología de la cirrosis

La relación entre etiología de la cirrosis hepática y la supervivencia es mostrada en la tabla 20. No existen diferencias significativas entre ambas variables, aunque si existe una amplia variabilidad en la evolución según la causa de cirrosis, observándose una mayor mortalidad en los pacientes con VHB y los de etiología autoinmune.

Tabla 20. Etiología de la cirrosis.

<i>Etiología de la cirrosis</i>	<i>Vivo</i>		<i>Muerto</i>		<i>p</i>
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	
<i>Alcohólica</i>	81	54,4	68	45,6	0,326
<i>VHB</i>	2	16,7	10	83,3	
<i>VHC</i>	19	52,8	17	47,2	
<i>VHB + Alcohólica</i>	1	50	1	50	
<i>VHC + Alcohólica</i>	7	70	3	30	
<i>Cirrosis biliar primaria</i>	2	50	2	50	
<i>Hepatitis autoinmune</i>	1	33,3	2	66,7	
<i>Otros</i>	7	53,8	6	46,2	

Si se observan diferencias significativas al analizar la mortalidad mediante el índice de MELD. Los enfermos que fallecieron durante su estancia en la unidad presentaban menor valor en el índice ($26,1 \pm 8,5$) en comparación con los que sobrevivieron (17 ± 8 [$p < 0,001$]).

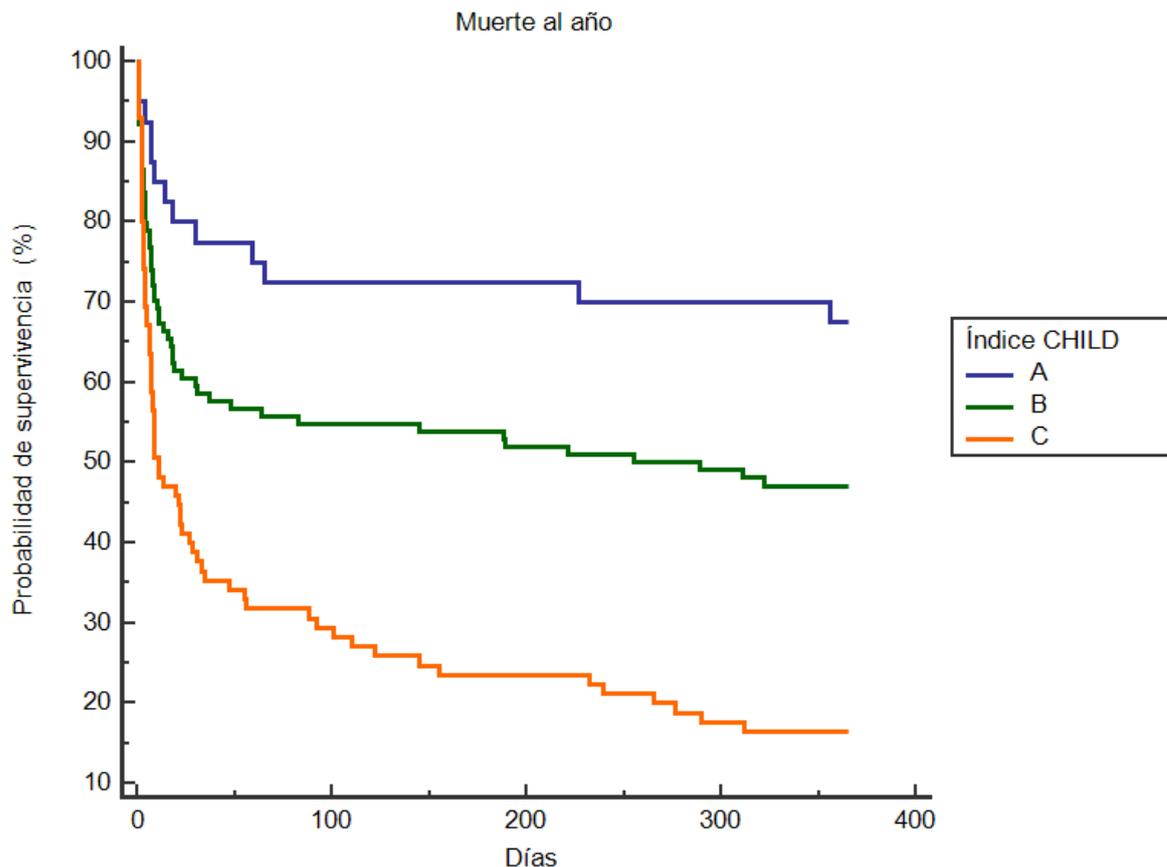
Al clasificar nuestros enfermos según la escala de CHILD-PUGH, podemos observar que los enfermos que tienen mayor puntuación también presentan mayor mortalidad (tabla 21).

Tabla 21. Clasificación de CHILD-PUGH.

	<i>Vivos</i>		<i>Muertos</i>		<i>p</i>
	n	%	n	%	
CHILD A	31	77,5	9	22,5	< 0,001
CHILD B	59	26,7	45	43,3	
CHILD C	30	30,3	55	64,7	

En la figura 8 podremos apreciar la mortalidad de los pacientes cirróticos al año según la clasificación de CHILD-PUGH. Como se puede apreciar los pacientes con mayor severidad según la escala de CHILD-PUGH, presentan mayor mortalidad, durante el ingreso y durante el seguimiento anual.

Figura 8: Mortalidad al año según la clasificación de CHILD-PUGH.



IV.2.3. Diagnóstico al ingreso

Existe una relación significativa entre la mortalidad de los pacientes que ingresan en la unidad y el diagnóstico al ingreso (tabla 22). Los pacientes que ingresan debido a síndrome coronario agudo presentan una muy buena evolución, siendo dados de alta vivos el 100%, seguido de los que ingresan tras cirugía programada. Por otro lado, los pacientes ingresados tras intervención quirúrgica urgente presentan una mortalidad muy elevada, así como los ingresados por insuficiencia respiratoria aguda. Los pacientes con insuficiencia renal aguda por síndrome hepatorenal son los que presentan peor evolución.

Tabla 22. Diagnóstico ingreso.

Diagnóstico al ingreso	Vivos		Muertos		p
	n	%	n	%	
Post. urgente-infección.	2	40	3	60	0,013
Postoperatorio urgente-sangrado	3	37.5	5	62.5	
Sangrado no quirúrgico-HDA	40	51.9	37	48.1	
IRA	19	41.3	27	58.7	
Infección no quirúrgica	13	50	13	50	
Sangrado no quirúrgico	6	66.7	3	33.3	
Encefalopatía	2	66.7	1	33.3	
Síndrome hepatorenal	6	30	14	70	
SCA	7	100			
Postoperatorio programado abdominal	13	81.3	3	18.8	
Otros	9	75	3	25	

HDA: hemorragia digestiva alta. IRA: insuficiencia respiratoria aguda. SCA: síndrome coronario agudo.

IV.2.4. Características demográficas: Edad, género, IMC y nivel de gravedad

La relación entre mortalidad y género no muestra diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,236$). De los 182 hombres sobrevivieron 98 (54,4%) y de las 49 mujeres sobrevivieron 22 (44,9%). La edad media de los pacientes vivos es de $59,4 \pm 12,4$ en comparación con los pacientes fallecidos, $57,7 \pm 13,6$ años ($p = 0,307$). EL valor medio de IMC era prácticamente similar en los dos grupos de pacientes, $26,1 \pm 5$ en los que fallecen y $25,8 \pm 5$ en los vivos ($p = 0,726$). Los índices de APACHE II y SAPS II muestran diferencias

estadísticamente significativas entre los pacientes vivos y los fallecidos. El APACHE II y el SAPS II de los pacientes vivos es $18,9 \pm 7,6$ y $30,6 \pm 9,6$, respectivamente, en comparación con los fallecidos $36,1 \pm 14$ y $63,8 \pm 22,6$ ($p < 0,001$ para ambas comparaciones).

IV.2.5. Antecedentes y comorbilidad

Entre los antecedentes y comorbilidades analizadas, ninguna de las variables mostraba relación significativa con la evolución hospitalaria (tabla 23).

De los pacientes que mueren en el hospital, 14 (51,9%) tenían antecedentes de EPOC mientras que en los que son dados de alta vivos del hospital, 13 (48,1%) no tenían este antecedente ($p = 0,632$). De los que murieron, 15 (42,9%) pacientes presentaban cáncer mientras que, de los vivos, 20 (57,1%) lo presentaba ($p = 0,34$). Finalmente, de los 77 paciente que presentaban DM, 32 (41.6%) fallecieron durante su estancia hospitalaria y 45 (58.4%) pacientes fueron dados de alta ($p = 0,54$).

Tabla 23. Relación entre comorbilidad y evolución hospitalaria.

	Vivos		Muertos		p
	n	%	N	%	
EPOC	13	48.1	14	59.1	0.637
Sida	2	33.3	4	66.7	0.343
Cáncer	20	57.1	15	42.9	0.542
DM	45	58.4	32	41.6	0.193
Inmunosupresión	11	39,3	17	60,7	0,138
ONI	10	34,5	19	65,5	0,039

ONI: orden de no intubación.

Tampoco existían diferencias en el valor del índice Charlson entre vivos y muertos. El valor medio era de $3,4 \pm 1,8$ frente a $3,6 \pm 1,7$ ($p = 0.447$), respectivamente.

IV.2.6. Procedencia de los pacientes

La procedencia de los pacientes cirróticos, antes de ingresar en la UCI, no se relaciona con la supervivencia hospitalaria ($p = 0,106$). Del total de exitus en el hospital, 44 (40,4%) proceden de urgencias, 42 (38,5%) de planta de medicina interna, 3 (2,8%) de la planta quirúrgica, 12 (11%) del quirófano/reanimación y 8 (7,3%) de otro hospital; mientras que de los que son dados de alta vivos, de urgencias proceden 47 (39,2%), 31 (25,8%) de planta de medicina interna, 6 (5%) de la planta quirúrgica, 28 (21,6%) del quirófano/reanimación y de otro hospital 1 (8,3%).

IV.2.7. Infecciones: etiología y tratamiento

En nuestro estudio hemos analizado tanto las infecciones que presentaron los pacientes en el momento del ingreso como las que desarrollaron durante su estancia en la unidad.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con el tipo de infección que presentaban en el momento del ingreso (tabla 24). La etiología infecciosa que presentan una mortalidad mayor son la respiratoria (64,7%) y abdominal (61,5%).

Tabla 24. Relación entre el origen de la infección y la evolución de los pacientes.

Foco infeccioso	Vivos		Muertos		p
	N	%	n	%	
PBE	12	57,1	9	42,9	0,650
Infección respiratoria	18	35,3	33	64,7	
Infección urinaria	6	50	6	50	
Infección abdominal	5	38,5	8	61,5	
Postoperatorio	5	45,5	6	54,5	
Otras	3	42,9	4	57,1	

PBE: peritonitis bacteriana espontánea.

Algunos enfermos desarrollaron algún tipo de infección durante su estancia, sin relacionarse la presencia de infección nosocomial con la mortalidad ($p = 0.792$).

La comparación entre infección nosocomial respiratoria y pronóstico muestra que 19 pacientes (36,5%) fueron dados de alta vivos del hospital frente a 33 (63,5%) que fallecieron durante su estancia. Al analizar las infecciones abdominales 23 pacientes (52,3%) fallecieron durante su estancia frente a 21 pacientes (47,7%) que fueron dados de alta hospitalaria (tabla 25).

Tabla 25. Infección durante el ingreso.

Etiología	Vivos		Muertos		p
	n	%	n	%	
Abdominal	21	47,7	23	52,3	0,792
Cutánea	1	50	1	50	
Respiratoria	19	36,5	33	63,5	
BRC	0	0	1	100	
Urinaria	6	50	6	50	
Otras	2	50	2	50	

BRC: Bacteriemia por catéter.

IV.2.8. Eventos hemorrágicos durante la estancia en la UCI: etiología, tratamiento y necesidad de transfusión de hemoderivados

En la tabla 26 se muestran los diferentes eventos hemorrágicos y su relación con la supervivencia de los pacientes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad en función de los diferentes tipos de eventos hemorrágicos, aunque existía una amplia variabilidad en los resultados. Así, la presencia de rectorragia es la que menor mortalidad presentaba, mientras que, por el contrario, la mayor mortalidad se evidenciaba si el sangrado se debía a varices esofágicas.

Tabla 26. Relación entre causa del sangrado y evolución de los pacientes.

Causa del sangrado	Vivos		Muertos		p
	n	%	n	%	
Varices esofágicas	30	46,2	35	58,8	0,278
Rectorragia	6	85,7	1	14,3	
Sangrado postoperatorio	5	45,5	6	54,5	
Hematoma de la vaina de los rectos	2	66,7	1	33,3	
Sin causa clara	2	66,7	1	33,3	
Mallory Weiss	9	69,2	4	30,8	

La relación entre la necesidad de hemoderivados y la evolución de los pacientes se muestra en la tabla 27. Aunque la necesidad de transfusión de concentrados de hematíes no difirió en ambos grupos, la transfusión de plasma o plaquetas fue más frecuente en pacientes que murieron en el hospital.

Tabla 27. transfusión de hemoderivados.

Hemoderivados	Vivos		Muertos		p
	n	%	n	%	
Hematíes	63	52,5	57	47,5	0,970
Plasma	22	33,8	43	66,2	0,001
Plaquetas	15	40,5	22	59,5	0,016

IV.2.9. Relación entre mortalidad hospitalaria y parámetros analíticos durante la evolución clínica

La relación entre los diferentes parámetros analíticos estudiados, al ingreso y al alta de UCI así como el nivel más alterado de cada parámetro, y la supervivencia de los pacientes se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 28. Análisis de los diferentes parámetros analíticos según la evolución de los pacientes.

		VIVOS	MUERTOS	P
pH	Inicial	7,3 ± 0,1	7,3 ± 0,13	0,121
	Peor valor en ingreso	7,26 ± 0,12	7,13 ± 0,15	< 0,001
	Alta	7,35 ± 0,1	7,19 ± 0,17	< 0,001
BILIRRUBINA	Inicial	2,2 ± 3	4,7 ± 6,4	< 0,001
	Peor valor en ingreso	2,6 ± 4	5,2 ± 6,8	0,010
	Alta	2,6 ± 4,4	5,2 ± 5,5	0,020
SODIO	Inicial	136 ± 4,9	136 ± 6,2	0,390
	Peor valor en ingreso	137 ± 7,2	139 ± 9,2	0,350
	Alta	137 ± 4,3	140 ± 6,5	< 0,001
POTASIO	Inicial	4,5 ± 1	4,4 ± 1,1	0,560
	Peor valor en ingreso	4,6 ± 1,5	4,6 ± 1,6	0,870
	Alta	4,9 ± 4,3	4,7 ± 1,1	0,530
CREATININA	Inicial	1,4 ± 1,2	1,5 ± 1,1	0,40
	Peor valor en ingreso	1,6 ± 1,3	2,2 ± 1,4	0,010
	Alta	1,1 ± 0,8	1,7 ± 1	< 0,001
INR	Inicial	1,4 ± 0,4	1,6 ± 0,6	< 0,001
	Peor valor en ingreso	1,5 ± 0,6	2,1 ± 1	< 0,001
	Alta	1,3 ± 0,5	2,1 ± 1,8	< 0,001
PLAQUETAS	Inicial	150 ± 112	115 ± 68	0,050
	Peor valor en ingreso	136 ± 139	91 ± 96	0,050
	Alta	142 ± 111	115 ± 98	0,050
ALBÚMINA	Inicial	25 ± 6	25 ± 6	0,840
	Peor valor en ingreso	24 ± 6	22 ± 5	0,190
	Alta	25 ± 6	22 ± 5	0,002

De todos los valores analizados en el momento del ingreso, los únicos valores que muestran relación significativa con el pronóstico son el nivel de bilirrubina, el número de plaquetas y el INR. En los valores medidos durante el ingreso todos los valores son estadísticamente significativos exceptuando sodio, potasio y albúmina. Por último, se presentan los valores de los parámetros al alta, el único valor que no es estadísticamente significativo en este caso, es el sodio sérico.

IV. 2.10 Análisis de las medidas de soporte

La relación entre las medidas de soporte y evolución de los pacientes está representada en la tabla 29.

Tabla 29. Medidas de soporte y evolución de los pacientes.

	Vivos		Muertos		p
	N	%	n	%	
CVC	39	33,6	77	66,4	< 0,001
SNG	62	38,5	99	61,5	< 0,001
NE	19	37,3	32	62,7	0,014
NPT	12	44,4	15	55,6	0,378
Swan Ganz	1	10	9	90	0,007
Catéter arterial	15	28,8	37	71,2	<0,001
Terapias continuas de depuración extrarenal	2	9,1	20	90,9	<0,001
Drogas vasoactivas	33	25,4	97	74,6	<0,001
VM	30	27,8	78	72,2	<0,001
VMNI	21	46,7	24	53,3	0,390

(CVC: catéter venoso central; SNG: sonda nasogástrica; NE: nutrición enteral; NPT: nutrición parenteral; VM: ventilación mecánica; VMNI: ventilación mecánica no invasiva)

La utilización de medidas de soporte son más frecuentes en los pacientes con una peor evolución.

IV.2.11. Relación de la disfunción multiorgánica y la evolución de los pacientes

En la tabla 30 se muestran los valores del índice de disfunción orgánica según el estado al alta hospitalaria.

Tabla 30. Relación entre las diferentes escalas del índice SOFA y el pronóstico de los pacientes.

	VIVOS	MUERTOS	P
SOFA 24 HORAS	5,3 ± 3,4	9,7 ± 3	< 0,001
SOFA MÁXIMO	7,5 ± 3,8	12,8 ± 2,9	< 0,001
DELTA SOFA	2,2 ± 1,9	4,2 ± 2,8	0,001
CLIF SOFA	7,5 ± 3,8	14,8 ± 2,1	0,001

Los valores de la disfunción orgánica medida mediante las diferentes modalidades del índice SOFA difieren claramente entre los pacientes. Los que finalmente fallecen en UCI, muestran valores más elevados en los niveles de disfunción orgánica.

IV. 2.12. Análisis de la estancia hospitalaria y la evolución de los pacientes

La estancia en la UCI no mostró diferencias entre los pacientes según su evolución. Los pacientes dados de alta vivos presentaron una estancia media de 5.1 ± 4.9 días frente a 5.2 ± 7.9 días en los fallecidos ($p = 0.911$), siendo la mediana de estancia 3 días (primer cuartil 2 y tercer cuartil 3 días) y 2 días (primer cuartil 1 y tercer cuartil 7 días), respectivamente. Sin embargo, sí que encontramos diferencias en los días de estancia hospitalaria, con una estancia media de 21 ± 14.2 para los vivos, frente a 11.5 ± 11 en los muertos ($p < 0,001$), mediana de 17 días (primer cuartil 11 y tercer cuartil 26 días) y 6 días (primer cuartil 2 y tercer cuartil 11 días), respectivamente.

IV.3. Variables relacionadas con la supervivencia hospitalaria. Análisis multivariante

Mediante análisis multivariante las variables relacionadas con mortalidad hospitalaria están representadas en la tabla 31.

Tabla 31.

Variable	Coficiente Beta	OR	IC-95%	p
SAPS II	0,063	1,065	1,039-1,091	< 0,001
MELD	0,080	1,083	1,032-1,137	0,001
SOFA maximo	0,252	1,287	1,143-1,448	<0,001

(prueba de Hosmer Lemeshow = 0,715; ABC = 0,921; IC-95% = 0,901-0,942)

En el subgrupo de pacientes con VM invasiva, se ha realizado un análisis multivariante para determinar los factores predictivos independientes relacionado con la mortalidad hospitalaria. Los dos únicos factores significativas han sido, la puntuación del índice de SAPS II (OR = 1,04, IC-95% = 1,00-1,08) y la puntuación del índice MELD (OR = 1,30, IC-95% = 1,16-1,45).

IV.4. Presencia de cirrosis y evolución hospitalaria

La contribución de la cirrosis en la mortalidad de los pacientes ingresados en UCI se ha realizado comparando la evolución de los pacientes cirróticos con un grupo control, no cirrótico, seleccionado mediante puntuación de propensión.

La presencia en los pacientes de orden de no intubación (ONI) difiere significativamente en los dos grupos analizados. En el grupo de cirrosis la presentaban 29 pacientes (12,7%) frente a 12 (5,2%) en los no cirróticos ($p = 0,005$). De igual forma, la presencia de orden de no reingreso en UCI, en los pacientes dados de alta vivos a planta, fue más frecuente en pacientes cirróticos (8 casos, 6%) frente a 2 casos (1,1%) en grupo no cirrótico ($p = 0,021$).

La afectación multiorgánica al ingreso en UCI se mostró similar en los dos grupos analizados. Sin embargo, la desarrollada en UCI, medida por el índice SOFA máximo, es mayor en los pacientes cirróticos. Pese a ello, la necesidad de VM y técnicas continuas de depuración renal (TCDR) no difieren entre los dos grupos, con una menor necesidad de VNI en el grupo cirrosis.

Aunque las complicaciones infecciosas desarrolladas durante la estancia en UCI fueron más frecuentes en los pacientes cirróticos, estas no alcanzaron la significación estadística.

Encontramos diferencias significativas en relación con la supervivencia tanto en la estancia en UCI ($p = 0,008$), como en la estancia hospitalaria ($p = 0,002$). En

el grupo de cirrosis, la mediana de estancia en UCI es de 3 días (primer cuartil 2 y tercer cuartil 6), y en hospital de 11 días (primer cuartil 5 y tercer cuartil 23), mientras que en el grupo control 3 días de estancia en UCI (primer cuartil 2 y tercer cuartil 7) y en hospital 12 días (primer cuartil 6 y tercer cuartil 28). La mortalidad tanto en UCI como en hospital es mayor en el grupo de cirrosis. El diagnóstico de cirrosis presenta un incremento de muerte hospitalaria con una Odds Ratio (OR) de 2,151 (IC-95% = 1,465 a 3,158).

Tabla 25: Cirrosis y evolución hospitalaria.

	CIRROSIS		P
	Si	No	
EDAD, MEDIA ± DE	58,6 ± 13	58,6 ± 12,9	0,997
HOMBRE, N (%)	180 (50)	180 (50)	1,000
CHARLSON, MEDIANA (RIQ)	3 (2,4)	3 (2,4)	0,769
ONI, N (%)	29 (12,7)	12 (5,2)	0,005
SOFA INICIAL, MEDIA ± DE	7,41 ± 34	7,40 ± 4,4	0,780
SAPS II, MEDIA ± DE	49,3 ± 23,2	49,1 ± 22,3	0,913
INFECCIÓN NOSOCOMIAL, N (%)	32 (8,7)	20 (14)	0,077
VNI, N (%)	45 (19,7)	68 (29,7)	0,013
VM, N (%)	108 (47,2)	117 (51,1)	0,401
TCDR, N (%)	22 (9,6)	16 (7)	0,309
SOFA MÁXIMO, MEDIA ± DE	10,6 ± 4,5	8,45 ± 5,3	< 0,001
ESTANCIA UCI, MEDIA ± DE	5,1 ± 6,9	7,9 ± 13,9	0,008
ONR, N (%)	8 (6)	2 (1,1)	0,021
ESTANCIA HOSPITAL, MEDIA ± DE	15,3 ± 13,6	22,2 ± 30,7	0,002
MORTALIDAD UCI, N (%)	95 (41,5)	54 (23,6)	< 0,001
MORTALIDAD HOSPITAL, N (%)	109 (47,6)	68 (29,8)	< 0,001

(ONI: orden de no intubación, ONR: orden de no reingreso, VM: ventilación mecánica, VMNI: ventilación mecánica no invasiva, TCDR: técnicas continuas de depuración renal, RIQ: rango intercuartil).

V. DISCUSIÓN

V.1 Prevalencia de la enfermedad cirrótica en la UCI

La evaluación y el tratamiento de los pacientes con cirrosis, así como de las complicaciones graves de la enfermedad, están evolucionando de forma muy rápida en los últimos años. La generalización del trasplante hepático, no sólo para los pacientes con cirrosis «estable» sino también para aquellos que presentan complicaciones graves de la enfermedad, la mayor eficacia de las terapias intensivas empleadas en las unidades de críticos y la detección y tratamiento precoces de las complicaciones graves de la cirrosis, entre otros factores, han motivado una mejoría sustancial del pronóstico de los pacientes cirróticos críticos. No obstante, existen todavía muchos aspectos susceptibles de mejora relacionados tanto con entidades para las que aún no existe tratamiento específico (como el fallo hepático agudo sobre crónico), o en las que el tratamiento actual es solo moderadamente eficaz (encefalopatía hepática o síndrome hepatorenal), como con las limitaciones que existen en la actualidad para el ingreso de pacientes cirróticos en unidades de cuidados intensivos (99).

Un punto esencial es el reconocimiento de que el equipo médico (digestólogos, internistas, intensivistas, cirujanos) y de enfermería que atiende a estos pacientes tenga un conocimiento adecuado de las complicaciones graves que ocurren en la cirrosis. Los pacientes cirróticos presentan frecuentemente complicaciones graves de su enfermedad que requieren ingreso en la UCI (88) al precisar de soporte orgánico. La encefalopatía hepática grado III-IV, el shock séptico, el fracaso agudo sobre crónico y la hemorragia varicosa son descompensaciones que precisan un tratamiento intensivo específico en el paciente cirrótico. La mayor eficacia de los tratamientos empleados en cuidados intensivos y la generalización de los programas de trasplante hepático

han mejorado de manera sustancial el pronóstico del paciente cirrótico crítico, hecho que ha facilitado su ingreso en las unidades de terapia intensiva. Sin embargo, el conocimiento de digestólogos e intensivistas sobre la patogenia, diagnóstico y tratamiento de estas complicaciones y sobre la evaluación pronóstica del paciente cirrótico crítico es limitado. Las alteraciones hemodinámicas y de la coagulación características de estos pacientes y la disfunción inmune que presentan aumentan la complejidad del tratamiento, el riesgo de presentar nuevas complicaciones y, finalmente, la mortalidad en comparación con la población general (99).

Aproximadamente 29 millones de personas en Europa padecen una enfermedad hepática crónica (100). En las guías NICE del año 2016 se hace referencia al aumento del número de ingresos de este tipo de enfermos en los hospitales ingleses, de 3783 ingresos en 2005/2006 a 5621 en 2014/2015, lo que supone un aumento del 48,6% de los ingresos. Entre 1990 y 2003, los ingresos por enfermedad hepática crónica aumentaron en un 71% en hombres y en un 43% en mujeres, en los hospitales del Reino Unido (101), aumentando la prevalencia de 0,65 a 1,35% (102). Entre 1996 y 2005, el porcentaje de admisiones en las UCIs en Inglaterra y Gales aumentó de 0,65 a 1,35%, el número estimado de días de estancias aumentó de 3100 a más de 10.000 (102). Un estudio del Centro Nacional de Auditoría e Investigación de Cuidados Intensivos (ICNARC UK) informó de un aumento en prevalencia de pacientes de UCI con diagnóstico de cirrosis entre los dos tramos, de 2003-2005 y 2006-2008, de 2,8 a 5,4% (103). En un artículo publicado en Nueva Zelanda en el año 2018, se hace referencia a la prevalencia de los enfermos cirróticos en las unidades de cuidados intensivos, siendo esta de un 2,2% (104). Como se ha descrito anteriormente, el número de paciente ingresados en los hospitales y en las unidades de cuidados intensivos en los últimos años está aumentando de forma exponencial.

En un estudio publicado en el año 2017 por Warren y cols, se describe la prevalencia de los ingresos de pacientes cirróticos en las UCIs del Reino Unido, del 2,6% a 15% de los ingresos (105). En nuestro estudio la prevalencia es similar, en torno al 2,8% de los ingresos anuales. Lo que sí hemos podido constatar es un incremento del número de ingresos durante los tres últimos

años de este trabajo. Así, en el año 2012 fueron el %2,6, en 2013 el 2,7% y en el 2014 del 2,5%. Aunque en otras Unidades este hecho puede estar relacionado con una mejoría de las medidas de soporte y a la mayor facilidad para realizar un trasplante hepático, en nuestra serie de casos está íntimamente relacionado con una modificación de los criterios de admisión de pacientes en UCI, donde la utilización de la terapia intensiva y medidas agresivas deben de individualizarse, debiendo tener en mente que se deben de ingresar pacientes y no enfermedades. En este sentido, el ingreso de un paciente cirrótico en UCI debe de basarse en la gravedad del proceso actual, la reversibilidad, al menos parcial, del proceso que motiva el ingreso en UCI y la calidad de vida del paciente.

La cirrosis presenta una morbi-mortalidad elevada, siendo la 14^a causa de muerte más frecuente en todo el mundo y la cuarta en Europa central. La mortalidad hospitalaria en el primer año tras el diagnóstico de cirrosis hepática varía ampliamente del 1% a 57% de acuerdo con las complicaciones (106) Aunque la supervivencia en este grupo de pacientes ha sido históricamente muy pobre, con mortalidad hospitalaria reportada tan alta como 89% (8-10), recientemente se ha demostrado que la supervivencia a corto plazo está mejorando (96). En general, en los principales estudios publicados, existe una tendencia a disminuir la mortalidad de los pacientes cirróticos hospitalizados en la UCI en los últimos años. Sin embargo, es difícil comparar estos estudios por diversas razones, principalmente diferencias en los criterios de selección para admisión de pacientes entre centros, diferencias en las estrategias terapéuticas a lo largo del tiempo y también la mayor influencia de la presencia de un centro o programa de trasplante dentro del hospital (107).

V.2 Características generales de los enfermos ingresados en la UCI

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 (4). En la serie publicada por Sagnelli y cols. (108) en Italia, el 50% de los pacientes cirróticos estudiados

eran por VHC. En los estudios realizados en Estados Unidos los resultados son dispares. Said y cols. (109) muestran la ingesta de alcohol como primera causa etiológica de la enfermedad (30% de los pacientes), seguido por el VHC (22% de los pacientes). En el estudio realizado por Wiesner y cols. (110), la primera causa es la infección por VHC (34%) seguido por el alcohol (27%). En las series que han analizado a pacientes cirróticos ingresados en unidades de cuidados intensivos, la mayoría de los admitidos son de origen alcohólico seguido por los virus hepatotropos (111). En nuestro trabajo la cirrosis secundaria al alcohol ocupó el primer lugar, seguido por el VHC, VHB y el resto con porcentajes mucho más bajos. Estos resultados están de acuerdo con las diferentes series publicadas hasta la fecha, siendo la cirrosis secundaria al alcohol la más frecuente en el ámbito del paciente crítico. El consumo de alcohol y enfermedad hepática alcohólica predomina en hombres nivel mundial (5). En un estudio realizado en Italia, Bellentani y cols. (112) reportan una proporción de 9 hombres por cada mujer con cirrosis alcohólica. Sin embargo, se está observando 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 (67,71). En nuestra serie de pacientes predomina el género masculino, habiendo ingresado casi 4 veces más hombres que mujeres, lo que también coincide con el resto de los estudios publicados (115).

La edad de los pacientes cirróticos ingresados en UCI no se muestra elevada. La edad media en nuestra serie de casos es de 58 años, por debajo de la media de los pacientes críticos ingresados en nuestra unidad. Esta edad es bastante parecida a la de otras series de cirróticos ingresados en UCI. En el trabajo de Fu y cols, la edad media de los pacientes cirróticos ingresados es de 65 años (116) y de 55 años en la de Lee y cols (97).

El motivo de ingreso de los pacientes cirróticos en UCI es muy diverso. En nuestro estudio la causa más frecuente de ingreso en la unidad fue la HDA debida a varices esofágicas, seguido de la insuficiencia respiratoria aguda. Existe una amplia variabilidad en los trabajos en relación con la causa que

provoca la admisión en UCI. En la serie publicada por Peeraphatdit y cols (111), donde se analizaron un total de 830 enfermos cirróticos la primera causa de ingreso fue el fallo renal agudo (37,6%) seguido por la encefalopatía hepática (35,3%) y la HDA (15,4%). Pero este trabajo estaba enfocado a analizar la relación de la insuficiencia renal aguda sobre la escala MELD. Sin embargo, otras series encuentran resultados similares a nuestro trabajo. La serie publicada por E. Theocharidou y cols (96), analizaron 635 enfermos donde la principal causa de ingreso en cuidados intensivos fue la HDA (39,4%). Otros estudios obtienen resultados consistentes, mostrando la HDA alta secundaria a rotura de varices como la primera causa de ingreso en UCI (93,94).

Existen diferentes causas por las que este tipo de pacientes pueden ingresar en las UCIs. De igual forma, la gravedad asociada al proceso agudo motivo de la admisión también difiere ampliamente. En nuestro estudio hemos analizado los diferentes motivos de ingreso relacionándolos con la gravedad del proceso, medido mediante diferentes índices de gravedad de tipo general (APACHE II y SAPS II). Las dos patologías que presentan una mayor gravedad son la HDA y el postoperatorio urgente por causa infecciosa. En estos dos grupos de pacientes tanto la edad como los índices pronósticos son más elevados que en el resto de las patologías. La patología asociada, en este estudio, con una menor gravedad, es el SCA, dado que en estos casos el motivo de ingreso no es una descompensación hidrópica, ni existe complicación infecciosa, con lo cual sus índices también son menores. Aunque actualmente no se dispone de trabajos que hayan relacionado el motivo de ingreso con la gravedad en los pacientes cirróticos, nuestros hallazgos son comparables a los de estudios de población general heterogénea ingresada en UCI (117).

La comorbilidad es frecuente en pacientes cirróticos. Esto puede estar relacionado con la afectación de otros sistemas orgánicos por la causa etiológica de la afectación hepática (alcohol, infección vírica, enfermedad autoinmune, etc.). Las comparaciones de nuestros hallazgos con otras series de cirróticos ingresados en UCI es difícil, debido a que la mayoría de las series publicadas hasta la fecha no se describen las principales comorbilidades de los pacientes analizados.

En nuestro estudio, muchos de los pacientes presentan comorbilidades tales como EPOC, DM, cáncer, VIH, síndrome mielodisplásico e inmunosupresión del algún tipo. En la serie publicada por Das y cols. donde se analizaron 138 pacientes ingresados en la UCI en Francia, en el período entre 2005 y 2008, presentaban un índice de Charlson de $1,02 \pm 1,4$ (90). En nuestro estudio el índice de Charlson es mayor ($3,5 \pm 1,8$). La razón de este hallazgo puede estar relacionado con el estado de evolución de la cirrosis. La mayoría de los pacientes en el estudio francés presentaban un estadio Child A, mientras que en nuestro estudio casi todos los pacientes se encuentran con una Child B (45,4%) ó Child C (37%). Por este motivo se podría explicar que el índice de Charlson sea mayor en nuestros pacientes, ya que la enfermedad se encuentra más desarrollada, asociando este hecho con mayor probabilidad para el desarrollo de comorbilidades.

La mayoría de los ingresos procedían del servicio de urgencias seguido por las plantas médicas. Las principales causas de ingreso en UCI, los procesos hemorrágicos y sépticos son patologías predominantemente médicas, más que quirúrgicas.

La patología infecciosa es frecuente en la cirrosis hepática. En la hepatopatía crónica existe una predisposición a padecer mayor número de infecciones. De hecho, una de las causas de ingreso hospitalario es la peritonitis bacteriana espontánea. En el artículo publicado por Levesque y cols, donde se analizan un total de 377 enfermos entre mayo de 2005 y marzo de 2009, una de las principales causas de ingreso en la UCI fue infecciosa (19%) (95). En la serie publicada por Pan y cols. el 19% de los enfermos que ingresaron en la UCI fue por alguna causa infecciosa (118). En nuestra serie, el 13,6% de los enfermos ingresaron por algún tipo de infección. Un hecho destacable es que casi la mitad de los enfermos desarrollaron algún tipo de infección durante su estancia en la unidad, por lo que precisaron tratamiento antibiótico.

Otro de los principales motivos de ingreso en UCI fueron los eventos hemorrágicos. En el trabajo de Peeraphatdit y cols. (111) se analizaron un total de 830 enfermos, el 15.4% ingresa por algún tipo de sangrado. En la serie de Warren donde se analizaron 84 pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos entre junio de 2012 y diciembre de 2013, el motivo de

ingreso en el 13,1% fue consecuencia de algún evento hemorrágico. En la mayoría de los casos se realizó tratamiento endoscópico para controlar la HDA, 59 casos (25,8% de los enfermos cirróticos y 57,8% de los pacientes que presentaron sangrado) y los otros seis casos de varices se solucionó con una Sonda-balón (2,6% de los pacientes cirróticos y 5,9% de los pacientes que presentaron sangrado). No se ha publicado ningún artículo que referencie el tratamiento de la HDA en los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos. Actualmente, el tratamiento de elección de la HDA en los pacientes no críticos es la terapia endoscópica. En nuestro estudio la mitad de los eventos hemorrágicos se trató mediante endoscopia, coincidiendo con los que se ha publicado hasta ahora en la población general (119).

Durante años, los pacientes con diagnóstico de cirrosis no fueron considerados candidatos adecuados para ser ingresados en la unidad de críticos. Por diferentes motivos, se consideraba que esta enfermedad, progresiva e irreversible, no era subsidiaria de recibir terapias invasivas y agresivas, considerándose que la calidad de vida en los supervivientes era tan deficiente que se consideraba fútil la admisión en UCI. Sin embargo, de igual forma que está ocurriendo con el paciente oncohematológico, este pensamiento está cambiado en los últimos años. Las nuevas terapias, los dispositivos menos invasivos para tratar la insuficiencia respiratoria y la posibilidad de trasplante hepático han confirmado una mejoría en la supervivencia del paciente cirrótico crítico. De esta forma, los trasplantes hepáticos de pacientes cirróticos ingresados en UCI han proliferado en los últimos años. Uno de los puntos fundamentales del paciente crítico es el análisis de la gravedad mediante los índices de predicción pronóstica. Los índices utilizados en estos pacientes son de dos tipos, generales de UCI y los específicos de hepatopatía. Las series analizadas muestran una amplia variabilidad de los niveles de gravedad, relacionados con la selección de los pacientes y el estado evolutivo de la enfermedad. En nuestra serie, los niveles de gravedad analizados por los índices generales muestran unos valores elevados. El valor medio del índice APACHE II es de 24,7 y del SAPS II de 49,9. Estos valores son bastante similares a los descritos en las diferentes series analizadas. En el estudio de Cambell y cols. donde se analizan un total de 84 pacientes ingresados en la

UCI de la Royal Infirmary de Glasgow entre junio de 2012 y diciembre de 2013, presentan un valor medio APACHE II de 23.5 (115). En la serie publicada por H.Pan y cols. los pacientes ingresado en la UCI con cirrosis presentaban un APACHE II de 25.3 (118). En el estudio publicado por Levesque y cols. los pacientes presentaban un índice de SAPS II de 45.6 (95). Dentro de los índices generales, en los últimos años se utiliza de forma generalizada la cuantificación de la disfunción multiorgánica mediante el índice SOFA. Sin embargo, en los pacientes cirróticos se viene utilizando un índice más específico de este tipo de enfermos para cuantificar la disfunción multiorgánica que se denomina CLIF-SOFA. En la serie publicada de Levesque y cols. los enfermos cirróticos ingresados en la UCI presentan un SOFA de 9.4 (95). En el estudio publicado por Pan y cols. el índice SOFA es de 10,6 y CLIF-SOFA de 13.3 (118). En el estudio realizado por Fu y cols. el valor medio del índice SOFA fue 10 (116). En la serie publicada por Peeraphatdit y cols. el valor del índice SOFA y del CLIF-SOFA de 8 puntos en ambos casos (111). En nuestra serie los enfermos presentan un índice de SOFA de 11 y un CLIF SOFA de 10,9. Los resultados de nuestro estudio coinciden con los datos publicados por el resto de los autores.

V.3 Análisis de los factores independientes de la mortalidad

El conocimiento de los factores predictivos de mortalidad de una población de pacientes afectos de enfermedad crónica hepática es esencial para delimitar de forma más correcta la indicación de ingreso en UCI, al seleccionar de forma adecuada a los pacientes en los que la necesidad de admisión en cuidados críticos tiene mayor probabilidad de ser éxito. Con ello, podríamos acotar de forma más segura qué pacientes podrían beneficiarse mejor de una terapia agresiva de los que la futilidad sería más probable. El estudio de los factores predictivos de la supervivencia de los pacientes cirróticos se ha realizado abordando la relación entre variables mediante análisis univariante y multivariante.

Los pacientes con cirrosis requieren con frecuencia cuidados intensivos por descompensaciones graves de su enfermedad hepática. Independientemente del motivo de ingreso, la cirrosis añade complejidad y un mal pronóstico al paciente crítico, pronóstico que en cualquier caso ha mejorado en los últimos años (88). Datos recientes muestran una disminución de la mortalidad en la UCI, que actualmente se mantiene alrededor del 35-48% (99).

En nuestro estudio hemos analizado el momento del ingreso hospitalario, tanto el año como el mes de ingreso en la unidad, y su relación con el pronóstico. Aunque en los trabajos disponibles no se ha analizado la relación entre año de ingreso y mortalidad, el hecho de que en los últimos años se haya evidenciado una menor mortalidad, podría hacer pensar que podría encontrarse un descenso de mortalidad en los pacientes analizados. Sin embargo, este hecho no se demuestra. En esta serie de pacientes, la mayor tasa de mortalidad se produce en el año 2008, con un 37,5% de mortalidad, y en el 2013 con un 57,1%.

Un punto importante es la relación de la etiología de la cirrosis y su relación con el pronóstico. En el artículo publicado por Lee y cols se comparan las diferentes etiologías de la cirrosis como factor independiente de mortalidad, no encontrando diferencia estadísticamente significativas entre ambas variables (97). En nuestra serie de pacientes tampoco hemos encontrado diferencias entre las diferentes etiologías de la cirrosis y la mortalidad final. Este hecho podría significar que el pronóstico del paciente podría estar relacionado más con el proceso evolutivo que con la causa que produce la cirrosis. Esto viene reforzado por el hallazgo de una relación entre la mortalidad y las diferentes clasificaciones de gravedad de este proceso patológico. Tanto el nivel de la clasificación de CHILD-PUGH como en la escala de MELD se relacionan claramente con el pronóstico hospitalario del paciente. Estos datos concuerdan con los publicados por estudios previos. Tanto en el trabajo de Levesque y cols. (95) como en el estudio de Pan y cols. (118) muestran una mayor

puntuación en ambas escalas en los pacientes que finalmente fallecen en el hospital.

Un segundo factor que claramente se puede relacionar con el pronóstico es el proceso agudo que desarrolla el paciente crónico, en este caso afecto de cirrosis. El motivo de ingreso hospitalario o en UCI muestra diferente evolución dependiendo de las causa del mismo (95). En nuestro trabajo los pacientes que ingresan con síndrome coronario agudo muestran un pronóstico excelente. Sin embargo, la presencia de proceso infeccioso en el momento de ingreso se relaciona claramente con una mayor mortalidad. El estado séptico es el factor, por sí mismo, relacionado con una peor evolución, mientras que el origen de la sepsis es menos importante. En nuestros pacientes, la mortalidad no se relaciona con los diferentes focos de infección analizados. De forma similar, cuando el motivo de ingreso del paciente es el sangrado, la mortalidad no varía entre los diferentes focos de hemorragia analizados. Aunque los pacientes con sangrado procedente de varices esofágicas y la presencia de un sangrado postoperatorio presentan mayor mortalidad que el resto de las etiologías, estas diferencias no alcanzan significación estadística. Pese a ello, la presencia de rectorragias como causa de ingreso de un paciente cirrótico es la que menos se asocia a mortalidad. Únicamente un 14,3% de los pacientes con rectorragias fallecen en contraposición con el 53,8% de los fallecidos por hemorragia por varices y el 54% de los que ingresan por hemorragia en el periodo postoperatorio. La ausencia de relación entre sangrado y origen de sangrado con un peor pronóstico, también se ve apoyado por la ausencia de relación entre necesidad de transfusión de concentrados de hematíes y una peor evolución. Sin embargo, sí que evidenciamos una mayor mortalidad entre los pacientes que durante el ingreso en UCI precisan transfusión de concentrados de plaquetas o plasma fresco congelado. La necesidad de aporte de plasma o plaquetas durante el proceso agudo del paciente cirrótico podría estar más en relación con la mayor afectación crónica de la cirrosis que con la causa que motiva el ingreso hospitalario.

En relación con las variables sociodemográficas analizadas, la mortalidad hospitalaria de los pacientes cirróticos no se relaciona ni con la edad de los pacientes ni con el género. Aunque la mayor edad es un factor que frecuentemente se relaciona con un peor pronóstico en el paciente crítico en general, probablemente este hallazgo sí que pueda relacionarse sobre todo en los pacientes muy ancianos. Los pacientes cirróticos ingresados en UCI suelen ser más jóvenes que los pacientes críticos con otras comorbilidades. Posiblemente por este motivo, la edad no se relaciona con la mortalidad en estos pacientes. De hecho, diferentes estudios realizados en pacientes cirróticos críticos encuentran estos mismos resultados (74,96). La relación del género con el pronóstico del paciente crítico ha sido motivo de controversia en algunos tipos de enfermedades, sobre todo en la patología coronaria aguda donde algunos estudios han mostrado una mayor mortalidad en mujeres (112-113). Sin embargo, en el paciente cirrótico no se ha evidenciado un peor pronóstico relacionado con el género del paciente (74,96). De acuerdo con los hallazgos previos, en los pacientes analizados en este trabajo, no se encuentra una asociación entre género y peor evolución clínica en los pacientes cirróticos. De igual modo, durante años se ha generado polémica sobre la relación del IMC y la mortalidad de los pacientes críticos. Inicialmente, se relacionó la obesidad con un exceso de mortalidad, que en los últimos años no ha sido claramente demostrada (122). Aunque menos estudiado, la presencia de un IMC bajo parece tener un efecto perjudicial en el pronóstico de los pacientes críticos (123). En los pacientes cirróticos, algunos estudios apuntan a un peor pronóstico en los que presentan un IMC alto (124). En este estudio publicado por Kok y cols. se analiza la mortalidad en relación con los pacientes cirróticos con un cuadro séptico ingresado en las UCIs en relación con el IMC, siendo la mortalidad más alta en los pacientes con mayor IMC. Sin embargo, en nuestros pacientes no se evidencian diferencias en el IMC entre los pacientes dados de alta vivos del hospital con respecto a los que fallecen.

Unos de los factores relacionado con un incremento de la mortalidad es la presencia de comorbilidades que influyan en un peor pronóstico en los pacientes (82). De hecho, en los índices pronósticos más utilizados en medicina intensiva, además de los parámetros fisiológicos y la edad, se valoran diferentes enfermedades concomitantes que juegan un papel importante en la evolución del paciente (81-80). Sin embargo, en nuestros pacientes no evidenciamos un incremento de la mortalidad relacionada con la presencia de diferentes patologías crónicas previas, ni con la presencia de una mayor comorbilidad, valorada mediante el índice de Charlson. Estos hallazgos, la ausencia de relación entre comorbilidades y pronóstico hospitalario, habían sido previamente comunicados por otros autores (63,93).

La procedencia de los pacientes, antes de ingresar en UCI, no se ha analizado en ninguno de los artículos publicados hasta el momento con este tipo de paciente, por lo que no se puede comparar los datos de nuestro estudio. Podría hipotetizarse que los pacientes ingresados en UCI desde urgencias podrían tener mejor pronóstico al beneficiarse de una terapia intensiva más precoz, con respecto a los pacientes que ingresan inicialmente en planta. Sin embargo, en nuestra serie, la evolución clínica no se relaciona con la procedencia del paciente antes de ser admitido en UCI.

En este estudio se han analizado diferentes parámetros analíticos, bioquímicos y hematológicos, y su relación con la evolución de los pacientes. En el momento de ingreso, únicamente los niveles de bilirrubina, plaquetas e INR se asociaron a un incremento de mortalidad. Estos tres parámetros están íntimamente ligados al funcionalismo hepático o a algunas de sus complicaciones como puede ser la hipertensión portal, y su mayor alteración se relaciona con un mayor grado de afectación del hígado. Lógicamente, la alteración más importante de los parámetros analíticos analizados, peor valor alcanzado en todos los parámetros bioquímicos y hematológicos, que al fin y al cabo traduce una mayor afectación orgánica tanto del hígado como de otros órganos disfuncionantes, se relacionan con una mayor mortalidad. Los estudios que relacionan la mortalidad de estos pacientes con valores analíticos lo hacen con los valores basales en el momento del ingreso en UCI. Los parámetros relacionados con mayor mortalidad son los niveles disminuidos de albúmina y

plaquetas, pero en el caso de la bilirrubina y la creatinina ocurre lo contrario, relacionándose con niveles elevados (93).

Las medidas de soporte orgánico utilizadas en la UCI indican afectación severa del órgano afecto. Los pacientes con fracaso respiratorio pueden tratarse con diferentes medidas de soporte, desde la oxigenoterapia simple hasta la intubación endotraqueal y ventilación mecánica con sedorelajación (125). De forma similar, la alteración del funcionalismo hemodinámico precisa de tratamiento con drogas vasoactivas que mejoren la hemodinámica del paciente y el aporte de oxígeno a los tejidos. La clasificación del fracaso multiorgánico mediante el índice SOFA clasifica el grado de disfunción orgánica y la presencia de un peor pronóstico (93). Debido a ello no es de extrañar que tanto el mayor grado de disfunción multiorgánica así como la necesidad de medidas farmacológicas o mediante dispositivos médicos para mejorar el funcionalismo orgánico del paciente se relacionen con un peor pronóstico. En este trabajo, la necesidad de cualquier medida de soporte orgánico utilizado se relaciona con un peor pronóstico, excepto la necesidad de nutrición parenteral total. Estos hallazgos han sido descritos por otros autores en pacientes afectados de cirrosis hepática (87,97). Dentro de las medidas de soporte orgánico más utilizadas en la UCI se encuentra el soporte ventilatorio. Los pacientes con cirrosis hepática presentan con frecuencia diferentes complicaciones que pueden llevar al fracaso respiratorio o hemodinámico, que condicionen la necesidad de ventilación mecánica. La presencia de una complicación que condicione la necesidad de intubación endotraqueal y ventilación mecánica en los pacientes cirróticos eleva la mortalidad de forma muy importante. Juneja y cols. (126) analiza una serie retrospectiva de 145 pacientes cirróticos, 73 (50,3%) de los cuales son intubados y ventilados mecánicamente. El 92% de los pacientes precisó de soporte vasoactivo y el 38% soporte renal, y únicamente 6 pacientes (8%) en VM ni requirieron soporte hemodinámico ni renal. La mortalidad en UCI y a los 30 días fue del 75,3% y 87,7%, respectivamente, elevándose al 93% cuando, además de la VM, se precisa soporte de cualquiera de los otros dos sistemas orgánicos. Estos datos están de acuerdo con nuestros resultados. En nuestra serie de cirróticos, la necesidad de VM y drogas vasoactivas se

acompañan de una mortalidad en UCI del 68,9%, mientras que ésta se eleva al 94,7% si se asocia la necesidad de técnicas continuas de depuración renal.

Los sistemas de predicción pronóstica fueron introducidos en la UCI hace unos 30 años, usando variables fisiológicas de los pacientes en el momento de ingreso en cuidados intensivos, con el fin de predecir el pronóstico de los pacientes (127). Aunque estos sistemas de predicción tienen poca utilidad para el manejo individual del paciente, de hecho no sirve para tomar decisiones sobre ingreso o no ingreso en UCI de un paciente determinado, es una herramienta muy útil para analizar el funcionalismo de un servicio de medicina intensiva. La función fundamental de estos índices es el poder comparar el pronóstico de la población analizada con la observada en una población de referencia, donde se desarrolló el algoritmo de predicción (128). Los índices pronósticos se han clasificado en generales (donde permite evaluar la predicción en poblaciones con amplia heterogeneidad de diagnósticos) o específicos (para determinadas patologías). Ambos tipos de índices han sido aplicados en pacientes con cirrosis hepática, bien de forma individual o comparándose los diferentes índices entre sí para analizar y determinar cuál predice de forma más precisa el pronóstico de estos pacientes.

Levesque y cols. (95) diseñaron un estudio para evaluar el desempeño de estos índices como herramientas predictivas de supervivencia en pacientes con cirrosis ingresados en UCI. Se compararon la clasificación de Child-Pugh, el modelo MELD y su modificación en la que se añade el nivel de sodio sérico, y dos índices pronósticos del paciente crítico, el índice SAPS II y el índice SOFA. Se incluyeron en el estudio 367 pacientes cirróticos ingresados en una UCI de patología hepática, entre mayo de 2005 y marzo de 2009. El análisis de las curvas ROC demostró una mejor predicción de la mortalidad en las primeras 24 horas con el índice SOFA (área bajo la curva = 0,92) y el SAPS II (área bajo la curva = 0,89), en comparación con la puntuación de Child-Pugh (área bajo la curva = 0,79) o MELD con incorporación de los niveles de sodio (área bajo la curva = 0,79) o sin ellos (área bajo la curva = 0,82). Las conclusiones del estudio muestran que el pronóstico del paciente cirrótico ingresado en una UCI depende de la severidad de las disfunciones de órganos hepáticos y extrahepáticos y el diagnóstico primario en la admisión.

Unos años más tarde, Pan y cols. (118) publicaron un estudio prospectivo de 250 pacientes cirróticos ingresados en una UCI especializada en patología hepática, entre septiembre de 2010 y el agosto 2013. La tasa de mortalidad hospitalaria y global a los 6 meses fue del 58,8% y 78,0%, respectivamente. Se realizó el análisis estadístico mediante la realización de curvas ROC. El índice que mejor discriminaba el pronóstico fue el CLIF-SOFA (área bajo la curva = 0.9), seguido del índice SOFA (área bajo la curva = 0,87), MELD (área bajo la curva = 0,86), APACHE III (área bajo la curva = 0,86), APACHE II (área bajo la curva = 0,78) y Child-Pugh (área bajo la curva = 0.67). Este estudio concluye que una puntuación CLIF-SOFA mayor de 11 en el primer día de ingreso en la UCI se asoció con una pobre tasa de supervivencia a los 6 meses (50%). La precisión de la predicción de la CLIF-SOFA fue incluso superior a la de la puntuación SOFA. Se confirmó que el índice de CLIF-SOFA es preciso y capaz de proporcionar una mejor predicción del pronóstico junto con información objetiva para la toma de decisiones clínicas para el tratamiento de este subgrupo de pacientes.

Lee y cols. (97) publicaron un artículo de 345 pacientes diagnosticados de cirrosis alcohólica entre enero de 2004 y junio de 2013. El estudio tenía como objetivo validar el índice CLIF-SOFA como herramienta de predicción de la mortalidad, en una población con insuficiencia hepática crónica reagudizada (IHCA). En el estudio se comparó la capacidad de predicción de mortalidad, mediante el análisis del área bajo la curva del índice CLIF-SOFA con otros sistemas de puntuación existentes para la enfermedad hepática (MELD score, MELD-Na, Montar-MELD, Montar-MELD-Na y Child-Turcotte-Pugh). El índice CLIF-SOFA presentó un adecuado poder discriminante de mortalidad a las 4 semanas (área bajo la curva = 0.943), superando significativamente a los cinco métodos de referencia. En el subgrupo de 262 pacientes que sólo recibieron medidas de soporte, la capacidad de CLIF-SOFA para predecir la mortalidad a corto plazo fue también muy alta (área bajo la curva = 0.952 en la primera semana y 0.959 en la cuarta semana), superando a los otros métodos. En los 83 pacientes que recibieron trasplante hepático, el índice CLIF-SOFA también sobresalió en la predicción de la mortalidad a las doce semanas (área bajo la

curva = 0.97). Las conclusiones de este trabajo fue que el índice CLIF-SOFA permite una predicción más precisa de la mortalidad a corto plazo en pacientes con cirrosis, en comparación con el resto de los sistemas disponibles de puntuación y es útil para predecir tanto la mortalidad a las 12 semanas y la necesidad de soporte después del trasplante hepático.

Nuestros resultados coinciden claramente con los de los diferentes autores. La capacidad predictiva de mortalidad hospitalaria difiere ampliamente entre los diferentes índices analizados. El que muestra mejor poder discriminante, en nuestros pacientes, son el SOFA máximo alcanzado durante la estancia en UCI, así como el CLIF SOFA (área bajo la curva mayor de 0,9 en ambos casos). El que peor resultado tiene es el SOFA delta, la diferencia entre el SOFA máximo y el de ingreso. Así mismo hemos determinado la capacidad de predicción de mortalidad al año del ingreso en UCI. De nuevo, los mejores predictores son los índices SOFA máximo y CLIF SOFA. Además, se evidencia una pérdida de capacidad discriminante, con un menor nivel del área bajo la curva, en todos los índices. Por tanto, para la predicción de la evolución hospitalaria del paciente cirrótico podría utilizarse tanto el SOFA “clásico” como el CLIF SOFA.

El análisis de la estancia, tanto en UCI como en hospital, se ha relacionado con la evolución de los pacientes. En nuestra serie, la estancia en cuidados intensivos no difiere entre los pacientes vivos y muertos, con un valor medio similar de 5 días. Sin embargo, tanto en el estudio de Pan y cols. (118), donde si que encuentran diferencias estadísticamente significativa entre ambos grupos (estancia media grupo vivo 6 ± 6 días mientras que en el otro grupo es de 9 ± 9 días [$p < 0,001$]), como en el estudio de Juneja y cols. (126) también encontramos diferencias en la estancia [7 ± 3 días frente a 2 ± 2 días ($p < 0,001$)]. En el estudio de Levesque y cols. (129) no se encontraron diferencias [11 ± 10 días, frente a 13 ± 10 días ($p 0,31$)].

Sin embargo, la estancia hospitalaria si difiere entre los dos grupos de pacientes según la evolución, siendo menor en los pacientes fallecidos en el hospital, probablemente en relación con la presencia de una mortalidad precoz

en los pacientes cirróticos. La diferencia en la estancia hospitalaria entre vivos y muertos se ha evidenciado en el estudio de Juneja y cols. (126) [14 ± 8 frente a 6 ± 7 ($p = 0,003$)], pero no en el Levesque y cols. (129) [37 ± 35 , 31 ± 25 ($p = 0,65$)], ni en el estudio de Pan y cols (118) [28 ± 33 , 25 ± 25 ($p = \text{NS}$)].

Los factores, mediante análisis univariante, que se relaciona con el pronóstico en el paciente cirrótico son múltiples. Pero mediante una aproximación multivariante, en nuestra serie de pacientes cirróticos ingresados en UCI, solo el nivel de gravedad medido mediante el índice SAPS II en las primeras 24 horas de estancia en UCI, el grado de afectación hepática medida mediante el índice MELD y, sobre todo, el grado de disfunción multiorgánica que desarrolla el paciente durante su estancia en UCI, medida mediante el índice SOFA, se relacionan con la mortalidad. En las diferentes series analizadas, los factores predictivos independientes varían de forma importante. En la serie de Juneja y cols. (126) en pacientes cirróticos bajo ventilación mecánica, la duración de la VM es el único factor que se relaciona con un peor pronóstico. En nuestra serie, 108 pacientes fueron ventilados mecánicamente de forma invasiva. En éstos, la mortalidad hospitalaria fue del 72,2%. Mediante análisis multivariante, los factores relacionados con mortalidad fueron el nivel del SAPS ($\text{OR} = 1,04$; $\text{IC-95\%} = 1,00-1,08$) y el nivel del MELD ($\text{OR} = 1,30$; $\text{IC-95\%} = 1,16-1,45$), mientras que la duración de la VMI no se comportó como un predictor independiente para mortalidad hospitalaria. En el estudio de Lee y cols. (97) donde se analiza la mortalidad de los pacientes cirróticos en la UCI tanto la ventilación mecánica como la terapia continua de sustitución renal se asocia con peor pronóstico. En el estudio de T. Peeraphatdit y cols. (111) también se analizó la mortalidad de los pacientes cirróticos en la UCI, pero en esta ocasión se relacionó con peor pronóstico la ventilación mecánica, las terapias continuas de sustitución renal y el uso de drogas vasoactivas.

V.4. Análisis de la evolución clínica de los pacientes según la presencia de cirrosis hepática

La repercusión de la cirrosis en el paciente crítico se ha analizado mediante la comparación de dos grupos de pacientes, unos afectados de la enfermedad y otros sin ella. La comparabilidad de los grupos se ha garantizado mediante un análisis mediante puntuación de propensión apareado. El emparejamiento por Puntajes de Propensión o Propensity Score Matching tiene el propósito de fortalecer los argumentos sobre la causalidad de las relaciones entre variables, debido a que esta técnica reduce el sesgo de selección, es decir, el sesgo que se genera porque no se pueden asignar de forma aleatoria los individuos a una intervención o a un grupo control, para balancear todas aquellas características que pueden afectar la estimación del efecto (130). Las variables utilizadas para el apareamiento de los grupos de análisis han sido la edad y género, y otras relacionadas claramente con el pronóstico del paciente, como es la comorbilidad y la gravedad inicial de los pacientes.

En este trabajo, comparamos la repercusión de la presencia de cirrosis en un grupo de pacientes comparándola con otro grupo sin la enfermedad, seleccionando 229 enfermos ingresados en el mismo periodo de tiempo, emparejados por variables importantes en el pronóstico. Aunque se han publicado algún estudio realizando esta misma comparación, no se ha utilizado el análisis de propensión (74). El emparejamiento se realizó utilizando las variables edad y género, lo que explica que los valores de ambas variables, así como los índices de gravedad al ingreso, SAPS II, SOFA inicial y Charlson sean similares. En el trabajo de Fu y cols. (74), los pacientes cirróticos son más jóvenes y con predominio de hombres.

En los pacientes cirróticos existía una mayor proporción de pacientes con orden de no intubación. La limitación de esfuerzo terapéutico es frecuente en las unidades de cuidados intensivos, y dentro de ella, una de las medidas más utilizadas es la orden de no intubación. En un estudio publicado en el año 2016 por J. Velaverde García y cols. (130) se estimó que el 50% de los pacientes

que fallecieron en su unidad recibió algún tipo de medida para la limitación del esfuerzo terapéutico. En población general de UCI, esta directriz de no tratamiento puede alcanzar al 21% de los pacientes ingresados, pudiendo elevarse hasta el 79% en determinados grupos de pacientes, como son los pacientes crónicos con insuficiencia respiratoria aguda (131). La cirrosis es una enfermedad crónica que conlleva un deterioro progresivo de la calidad de vida y donde es frecuente la presencia de limitación de esfuerzo terapéutico como es la negación del ingreso en UCI, o la orden de no intubación. En los diferentes trabajos analizados, no se hace mención de la presencia o no de orden de no intubación en los pacientes con cirrosis hepática.

La gravedad inicial de los pacientes cirróticos analizados en este trabajo es elevada. Los valores tanto del índice SAPS II como SOFA en las primeras 24 horas de estancia en la unidad son altos. Pero durante la evolución de los pacientes en UCI la situación clínica empeora. De hecho, el nivel de SOFA máximo, el grado de disfunción multiorgánica desarrollado por los pacientes durante su estancia en UCI, va aumentando. Este deterioro del funcionalismo orgánico es mayor en los pacientes cirróticos. El valor del índice SOFA aumenta una media de 3 puntos en el grupo de cirrosis mientras que el incremento es de únicamente 1 punto en los no cirróticos. Esta diferencia podría indicar una predisposición a un mayor deterioro orgánico y clínico en los pacientes cirróticos probablemente relacionado con una menor reserva orgánica funcional. Los pacientes cirróticos, con frecuentes episodios de descompensación, con una calidad de vida mermada y con mayor fragilidad de los sistemas vitales, responden con mayor afectación ante la lesión inicial, y el síndrome de disfunción orgánica múltiple presenta mayor intensidad que en otros pacientes con comorbilidades.

La necesidad de medidas de soporte orgánico, fundamentalmente respiratorio y renal, no difieren claramente entre los dos grupos analizados. Aunque la presencia de orden de no intubación es más frecuente en los cirróticos, la utilización de la VM invasiva es similar en ambos grupos. Sin embargo, si difiere la utilización de VMNI. En los pacientes cirróticos, aunque se utiliza en un porcentaje elevado (19,7%), es bastante menor que en los pacientes sin

cirrosis (29,7%). Este hecho está claramente relacionado con la etiología de la descompensación de la cirrosis que, en el caso de la hemorragia digestiva alta, fundamentalmente por varices esofágicas, hacen que el paciente afecto de esta patología no sea considerado un candidato óptimo para soporte ventilatorio no invasivo (132). El soporte renal, mediante técnicas continuas de reemplazo renal, no difiere entre los dos grupos de pacientes. Aproximadamente el 10% de los pacientes lo precisan y el 7% de los no cirróticos. Esta diferencia, aun sin significación estadística, apuntan a un sistema renal más vulnerable en el paciente cirrótico (133).

La estancia tanto en UCI como en hospital claramente difiere entre los dos grupos de pacientes. Los pacientes sin cirrosis presentan estancias medias claramente menores, con diferencias de 2 días y medio en UCI y de 7 en el hospital. Este hallazgo podría estar motivado por un más rápido desenlace en los pacientes cirróticos. El mayor número de exitus en UCI y la mayor precocidad de estos, explicarían la menor estancia de estos pacientes. Esta diferencia en la estancia en UCI del grupo de pacientes cirróticos también explicaría la menor tasa de infección nosocomial de estos pacientes. El 14% de los pacientes sin cirrosis y el 8,7% de los cirróticos desarrollan infección nosocomial en la UCI. La aparición de infección nosocomial está claramente relacionada con el tiempo de estancia en la UCI y el tiempo de mantenimiento de los dispositivos externos, tubo endotraqueal, catéter, sondas ..etc, lo que explicaría las diferencias encontradas entre los dos grupos de pacientes. Otro hallazgo importante en nuestro trabajo es la diferencia claramente significativa en la presencia de otra limitación de esfuerzo terapéutico. Entre los pacientes dados de alta vivos de la UCI, la presencia de orden de no reingreso en UCI fue claramente mayor en los pacientes con cirrosis.

La mortalidad tanto en UCI como en hospital es muy elevada en los pacientes cirróticos, próxima al 50%. Muy por encima de la mortalidad de los pacientes no cirróticos emparejados por, entre otras variables, un mismo nivel de gravedad al ingreso y una similar comorbilidad. Esto hace pensar que las diferentes comorbilidades no juegan un mismo papel en la evolución final de los pacientes, y unas son más susceptibles a una peor evolución durante la estancia hospitalaria. En el trabajo de Fu y cols (116), la mortalidad de los

pacientes cirróticos es claramente superior a los no cirróticos, en ambos casos una mortalidad más elevada que en nuestro trabajo. La cirrosis añade complejidad y un mal pronóstico al paciente crítico, pronóstico que, en cualquier caso, ha mejorado en los últimos años (88). Así datos recientes muestran una mortalidad en la UCI del 35-48% (99).

V.4. Limitaciones del estudio

Nuestro trabajo presenta las siguientes limitaciones:

- En primer lugar, la naturaleza retrospectiva de este trabajo es una limitación importante a la hora de asegurar su validez. Aunque muchos de los datos y valores analizados han sido extraídos de una base de datos prospectiva de realización propia por parte del servicio de Medicina Intensiva, otros datos, sobre todo relacionados con las características sociodemográficas y epidemiológicas de los pacientes cirróticos, han sido extraídos de forma retrospectiva.
- En segundo lugar, debido a los recursos y cartera de servicio de nuestra unidad y del hospital, los pacientes susceptibles a recibir trasplante hepático se trasladaban al hospital de referencia. Estos pacientes normalmente presentaban la cirrosis en fase más iniciales, con un nivel de gravedad menor en muchos casos, asociado todo ello a un mejor pronóstico.
- En tercer lugar, la medición de la gravedad y de la disfunción orgánica la hemos realizado mediante determinados índices de gravedad, generales y específicos de enfermedad hepática, que utilizamos en el día a día en la unidad, pero evidentemente existen más índices que no han sido utilizados.
- Finalmente, el análisis de los factores predictivos para predecir la supervivencia hospitalaria debe de contemplarse con cierta consideración crítica. Es casi seguro que algunas variables importantes no hayan sido estudiadas bien por desconocimiento o porque no son fáciles de medir en la clínica diaria en el paciente crítico. Sin embargo, las variables halladas como factores relacionados con el pronóstico son plausibles y están en consonancia con lo descrito en la literatura.

VI. CONCLUSIONES

- La prevalencia de la enfermedad cirrótica en los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos es baja. Sin embargo, en los últimos años está aumentando el número de pacientes admitidos.
- La presencia de limitación de esfuerzo terapéutico, tanto la orden de no intubación como la orden de no reingreso en UCI son frecuentes en los pacientes con cirrosis hepática.
- Los pacientes cirróticos ingresados en cuidados intensivos presentan una muy elevada mortalidad, muy por encima de la mortalidad de pacientes no cirróticos con el mismo nivel de gravedad inicial.
- Múltiples variables se asocian con una peor evolución de los pacientes cirróticos. Mediante análisis multivariante, la gravedad inicial, medida mediante el índice SAPS II, la puntuación de la afectación hepática mediante el sistema MELD y la disfunción orgánica desarrollada durante la estancia en UCI, medida mediante el índice SOFA, son los factores predictivos independientes que se asocian a mayor mortalidad hospitalaria.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Sarin SK, Valla DC, Franchis R De. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno v Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in Portal Hypertension. *J Hepatol*. 2011;54(5):1082–3.
2. Hatzakis A, Wait S, Bruix J, Buti M, Carballo M, Cavaleri M, et al. The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference*. *J Viral Hepat*. 2011;18 Suppl 1:1–16.
3. Olson JC, Kamath PS. Acute-on-chronic liver failure: concept, natural history, and prognosis. *Curr Opin Crit Care*. 2011;17(2):165–9.
4. Dehesa-Violante M, Nuñez-Nateras R. Epidemiology of hepatitis virus B and C. *Arch Med Res*. 2007;38(6):606–11.
5. Mandayam S, Jamal MM, Morgan TR. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis*. 2004;24(3):217–32.
6. García Buey L, González Mateos F, Moreno-Otero R. Cirrosis hepática. *Med*. 2012;11(11):625–33.
7. Murray CJL, Ortblad KF, Guinovart C, Lim SS, Wolock TM, Roberts DA, et al. Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014 13;384(9947):1005–70.
8. McPhail MJW, Parrott F, Wendon JA, Harrison DA, Rowan KA, Bernal W. Incidence and Outcomes for Patients With Cirrhosis Admitted to the United Kingdom Critical Care Units. *Crit Care Med*. 2018;46(5):705–12.
9. Lefton HB, Rosa A, Cohen M. Diagnosis and epidemiology of cirrhosis. *Med Clin North Am*. 2009;93(4):787–99.
10. Kanwal F, Hoang T, Kramer JR, Asch SM, Goetz MB, Zeringue A, et al. Increasing Prevalence of HCC and Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology*. 2011;140(4):1182–1188.
11. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol*. 2008;48(2):335–52.
12. Weisberg IS, Brown RS, Sigal SH. Hepatitis B and end-stage liver disease. *Clin Liver Dis*. 2007;11(4):893–916.
13. O’Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ, Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2010;51(1):307–28.
14. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology*. 2006 ;43(4):682–9.
15. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010;51(6):2193–213.
16. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med*. 2006 5;354(1):54–66.
17. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune

- Hepatitis Group. *Hepatology*. 1993;18(4):998–1005.
18. Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25(2):195–206.
 19. Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology*. 2008;134(6):1655–69.
 20. Zamora Nava LE, Aguirre Valadez J, Chávez-Tapia NC, Torre A. Acute-on-chronic liver failure: a review. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10(6):295–303.
 21. Perelló A, Escorsell A, Bru C, Gilabert R, Moitinho E, García-Pagán JC, et al. Wedged hepatic venous pressure adequately reflects portal pressure in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology*. 1999 Dec;30(6):1393–7.
 22. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology*. 2006;43(Suppl):S121-31.
 23. Kroeger RJ, Groszmann RJ. Increased portal venous resistance hinders portal pressure reduction during the administration of beta-adrenergic blocking agents in a portal hypertensive model. *Hepatology*. 2002 5(1):97–101.
 24. Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology*. 2002 ;35(2):478–91.
 25. Abrams GA, Concato J, Fallon MB. Muscle cramps in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(7):1363–6.
 26. Kalaitzakis E. Gastrointestinal dysfunction in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(40):14686–95.
 27. Mehta SS, Fallon MB. Muscle cramps in liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(11):1385–91.
 28. Burra P, Germani G, Masier A, De Martin E, Gambato M, Salonia A, et al. Sexual dysfunction in chronic liver disease: is liver transplantation an effective cure. *Transplantation*. 2010;89(12):1425–9.
 29. Kelly TM, Edwards CQ, Meikle AW, Kushner JP. Hypogonadism in hemochromatosis: reversal with iron depletion. *Ann Intern Med*. 1984 ;101(5):629–32.
 30. Van Thiel DH, Gavalier JS, Spero JA, Egler KM, Wright C, Sanghvi AT, et al. Patterns of hypothalamic-pituitary-gonadal dysfunction in men with liver disease due to differing etiologies. *Hepatology*. 2004 1(1):39–46.
 31. Pirovino M, Linder R, Boss C, Köchli HP, Mahler F. Cutaneous spider nevi in liver cirrhosis: capillary microscopical and hormonal investigations. *Klin Wochenschr*. 1988;66(7):298–302.
 32. Ellis G, Goldberg DM, Spooner RJ, Ward AM. Serum enzyme tests in diseases of the liver and biliary tree. *Am J Clin Pathol*. 1978;70(2):248–58.
 33. Giorgio A, Amoroso P, Lettieri G, Fico P, de Stefano G, Finelli L, et al. Cirrhosis: value of caudate to right lobe ratio in diagnosis with US. *Radiology*. 1986;161(2):443–5.
 34. Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, Sotoudeh F, Richter S, Bojunga J, et al. Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. *Radiology*. 2009 ;252(2):595–604.
 35. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001

- 15;344(7):495–500.
36. Biancofiore G, Auzinger G, Mandell S, Della Rocca G. Liver cirrhosis in the medical critical care patient. *Minerva Anestesiol.* 2012;78(6):693–703.
 37. Karvellas CJ, Bagshaw SM. Advances in management and prognostication in critically ill cirrhotic patients. *Curr Opin Crit Care.* 2014;20(2):210–7.
 38. Smith JL, Graham DY. Variceal hemorrhage: a critical evaluation of survival analysis. *Gastroenterology.* 1982; 82 :968–73.
 39. Jutabha R, Jensen DM. Management of upper gastrointestinal bleeding in the patient with chronic liver disease. *Med Clin North Am.* 1996 ;80(5):1035–68.
 40. Dave P, Romeu J, Messer J. Upper gastrointestinal bleeding in patients with portal hypertension: a reappraisal. *J Clin Gastroenterol.* 1983 ;5(2):113–5.
 41. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W, Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology.* 2007 ;46(3):922–38.
 42. Sutton FM. Upper gastrointestinal bleeding in patients with esophageal varices. What is the most common source? *Am J Med.* 1987 ;83(2):273–5.
 43. Chojkier M, Conn HO. Esophageal tamponade in the treatment of bleeding varices. A decadel progress report. *Dig Dis Sci.* 1980 ;25(4):267–72.
 44. Hunt PS, Korman MG, Hansky J, Parkin WG. An 8-year prospective experience with balloon tamponade in emergency control of bleeding esophageal varices. *Dig Dis Sci.* 1982;27(5):413–6.
 45. Fort E, Sautereau D, Silvain C, Ingrand P, Pillegand B, Beauchant M. A randomized trial of terlipressin plus nitroglycerin vs. balloon tamponade in the control of acute variceal hemorrhage. *Hepatology.* 1990;11(4):678–81.
 46. Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA, Purdum PP, Shiffman ML, Tisnado J, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts for patients with active variceal hemorrhage unresponsive to sclerotherapy. *Gastroenterology.* 1996;111(1):138–46.
 47. Rikkers LF, Jin G. Emergency shunt. Role in the present management of variceal bleeding. *Arch Surg.* 1995;130(5):472–7.
 48. Primignani M, Carpinelli L, Preatoni P, Battaglia G, Carta A, Prada A, et al. Natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis. The New Italian Endoscopic Club for the study and treatment of esophageal varices (NIEC). *Gastroenterology.* 2000;119(1):181–7.
 49. Sarin SK, Sreenivas D V, Lahoti D, Saraya A. Factors influencing development of portal hypertensive gastropathy in patients with portal hypertension. *Gastroenterology.* 1992;102(3):994–9.
 50. D’Amico G, Montalbano L, Traina M, Pisa R, Menozzi M, Spanò C, et al. Natural history of congestive gastropathy in cirrhosis. The Liver Study Group of V. Cervello Hospital. *Gastroenterology.* 1990;99(6):1558–64.
 51. De Franchis R, Baveno V Faculty. Revising consensus in portal

- hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*. 2010;53(4):762–8.
52. Patwardhan VR, Cardenas A. Review article: the management of portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(4):354–62.
 53. Sherlock S, Shaldon S. The aetiology and management of ascites in patients with hepatic cirrhosis: a review. *Gut*. 1963;4 (4):95–105.
 54. Runyon BA, AASLD. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology*. 2013 ;57(4):1651–3.
 55. Ginès P, Fernández-Esparrach G, Arroyo V, Rodés J. Pathogenesis of ascites in cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 1997;17(3):175–89.
 56. Berzigotti A, Ashkenazi E, Reverter E, Abraldes JG, Bosch J. Non-invasive diagnostic and prognostic evaluation of liver cirrhosis and portal hypertension. *Dis Markers*. 2011;31(3):129–38.
 57. Runyon BA, AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology*. 2009 ;49(6):2087–107.
 58. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: An update. Vol. 50, *Hepatology*. 2009.
 59. Runyon BA. Historical aspects of treatment of patients with cirrhosis and ascites. *Semin Liver Dis*. 1997;17(3):163–73.
 60. Bellot P, Welker M-W, Soriano G, von Schaewen M, Appenrodt B, Wiest R, et al. Automated low flow pump system for the treatment of refractory ascites: a multi-center safety and efficacy study. *J Hepatol*. 2013;58(5):922–7.
 61. Galbois A, Aegerter P, Martel-Samb P, Housset C, Thabut D, Offenstadt G, et al. Improved prognosis of septic shock in patients with cirrhosis: a multicenter study*. *Crit Care Med*. 2014;42(7):1666–75.
 62. Such J, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis*. 1998;27(4):669-74-6.
 63. Koulaouzidis A. Diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis: an update on leucocyte esterase reagent strips. *World J Gastroenterol*. 2011 7;17(9):1091–4.
 64. Soares-Weiser K, Paul M, Brezis M, Leibovici L. Evidence based case report. Antibiotic treatment for spontaneous bacterial peritonitis. *BMJ*. 2002 12;324(7329):100–2.
 65. Belcher JM, Parikh CR G-TG. Acute kidney injury in patients with cirrhosis: perils and promise. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;72(2):181–204.
 66. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology*. 1996;23(1):164–76.
 67. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown R, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology*. 2014;59(3):1144–65.

68. Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Terlipressin for hepatorenal syndrome. *Cochrane database Syst Rev.* 2012;45(9): 145-65.
69. Guevara M, Ginès P, Bandi JC, Gilabert R, Sort P, Jiménez W, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology.* 1998;28(2):416–22.
70. Romero-Gómez M, Boza F, García-Valdecasas MS, García E, Aguilar-Reina J. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(9):2718–23.
71. Mumtaz K, Ahmed US, Abid S, Baig N, Hamid S, Jafri W. Precipitating factors and the outcome of hepatic encephalopathy in liver cirrhosis. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2010;20(8):514–8.
72. Cadranel JF, Lebiez E, Di Martino V, Bernard B, El Koury S, Tourbah A, et al. Focal neurological signs in hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: an underestimated entity? *Am J Gastroenterol.* 2001;96(2):515–8.
73. Khungar V, Poordad F. Hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis.* 2012;16(2):301–20.
74. Quero JC, Hartmann IJ, Meulstee J, Hop WC, Schalm SW. The diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis using neuropsychological tests and automated electroencephalogram analysis. *Hepatology.* 1996;24(3):556–60.
75. Amodio P, Marchetti P, Del Piccolo F, de Tourtchaninoff M, Varghese P, Zuliani C, et al. Spectral versus visual EEG analysis in mild hepatic encephalopathy. *Clin Neurophysiol.* 1999;110(8):1334–44.
76. Krieger S, Jaus M, Jansen O, Theilmann L, Geissler M, Krieger D. Neuropsychiatric profile and hyperintense globus pallidus on T1-weighted magnetic resonance images in liver cirrhosis. *Gastroenterology.* 1996; 111(1):147–55.
77. Stahl J. Studies of the blood ammonia in liver disease. Its diagnostic, prognostic, and therapeutic significance. *Ann Intern Med.* 1963 ;58:1–24.
78. Kramer L, Tribl B, Gendo A, Zauner C, Schneider B, Ferenci P, et al. Partial pressure of ammonia versus ammonia in hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2000;31(1):30–4.
79. Sundaram V, Shaikh OS. Hepatic encephalopathy: pathophysiology and emerging therapies. *Med Clin North Am.* 2009;93(4):819–36.
80. Khungar V, Poordad F. Management of overt hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis.* 2012;16(1):73–89.
81. D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006;44(1):217–31.
82. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–83.
83. Ginès P, Fernández J, Durand F, Saliba F. Management of critically-ill cirrhotic patients. *J Hepatol.* 2012;56(SUPPL. 1): 145-66
84. Alizadeh AM, Hassanian-Moghaddam H, Shadnia S, Zamani N, Mehrpour O. Simplified Acute Physiology Score II/Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Prediction of the Mortality and Later

- Development of Complications in Poisoned Patients Admitted to Intensive Care Unit. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;115(3):297–300.
85. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 2008 ;270(24):2957–63.
 86. Das V, Boelle P-Y, Galbois A, Guidet B, Maury E, Carbonell N, et al. Cirrhotic patients in the medical intensive care unit: early prognosis and long-term survival. *Crit Care Med*. 2010;38(11):2108–16.
 87. Galbois A, Das V, Carbonell N, Guidet B. Prognostic scores for cirrhotic patients admitted to an intensive care unit: Which consequences for liver transplantation. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013;37(5):455–66.
 88. Gines P, Fernandez J, Durand F, Saliba F. Management of critically-ill cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2012;56(SUPPL. 1): 352-147
 89. Fernández J, Aracil C, Solà E, Soriano G, Cinta Cardona M, Coll S, et al. Evaluation and treatment of the critically ill cirrhotic patient. *Gastroenterol Hepatol*. 2015 (vol 2); 124-55.
 90. Das V, Boelle PY, Galbois A, Guidet B, Maury E, Carbonell N, et al. Cirrhotic patients in the medical intensive care unit: early prognosis and long-term survival. *Crit Care Med*. 2010;38(11):2108–16.
 91. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):646–9.
 92. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, Williams LM, Stravitz RT, Sanyal AJ, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology*. 2004 Oct;40(4):802–10.
 93. Arts DGT, de Keizer NF, Vroom MB, de Jonge E. Reliability and accuracy of Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scoring. *Crit Care Med*. 2005;33(9):1988–93.
 94. Emerson P, McPeake J, O'Neill A, Gilmour H, Forrest E, Puxty A, et al. The utility of scoring systems in critically ill cirrhotic patients admitted to a general intensive care unit. *J Crit Care*. 2014;29(6):1131-854.
 95. Levesque E, Hoti E, Azoulay D, Ichaï P, Habouchi H, Castaing D, et al. Prospective evaluation of the prognostic scores for cirrhotic patients admitted to an Intensive Care Unit. *J Hepatol*. 2012;56(1):95–102.
 96. Theocharidou E, Pieri G, Mohammad AO, Cheung M. The Royal Free Hospital Score : A Calibrated Prognostic Model for Patients With Cirrhosis Admitted to Intensive Care Unit . Comparison With Current Models and CLIF-SOFA Score. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(4):554–62.
 97. Lee M, Lee JH, Oh S, Jang Y, Lee W, Lee HJ, et al. CLIF-SOFA scoring system accurately predicts short-term mortality in acutely decompensated patients with alcoholic cirrhosis: A retrospective analysis. *Liver Int*. 2015;35(1):46–57.
 98. Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. [Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: joint guidelines of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Latin American Thoracic Society (ALAT)]. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(5):271–81.
 99. Fernández J, Aracil C, Solà E, Soriano G, Cinta Cardona M, Coll S, et al. Evaluación y tratamiento del paciente cirrótico crítico. *Gastroenterol*

- Hepatol. 2016;39:607–26.
100. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D-C, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *J Hepatol.* 2013;58(3):593–608.
 101. Thomson SJ, Westlake S, Rahman TM, Cowan ML, Majeed A, Maxwell JD, et al. Chronic liver disease - An increasing problem: A study of hospital admission and mortality rates in England, 1979-2005, with particular reference to alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol.* 2008;43(4):416–22.
 102. Welch C, Harrison D, Short A, Rowan K. The increasing burden of alcoholic liver disease on United Kingdom critical care units: secondary analysis of a high quality clinical database. *J Health Serv Res Policy.* 2008 1;13 Suppl 2:40–4.
 103. O'Brien AJ, Welch CA, Singer M, Harrison DA. Prevalence and outcome of cirrhosis patients admitted to UK intensive care: a comparison against dialysis-dependent chronic renal failure patients. *Intensive Care Med.* 2012;38(6):991–1000.
 104. Majumdar A, Bailey M, Kemp WM, Bellomo R, Roberts SK, Pilcher D, et al. Declining mortality in critically ill patients with cirrhosis in Australia and New Zealand between 2000 and 2015 Australia and New Zealand between 2000 and 2015. *J Hepatol.* 2018;67(6):1185–93.
 105. Warren A, Soulsby CR, Puxty A, Campbell J, Shaw M, Quasim T, et al. Long-term outcome of patients with liver cirrhosis admitted to a general intensive care unit. *Ann Intensive Care.* 2017;7(1); 214-145.
 106. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(8):28-77.
 107. Saliba F, Ichai P, Levesque E, Samuel D. Cirrhotic patients in the ICU: prognostic markers and outcome. *Curr Opin Crit Care.* 2013;19(2):154–60.
 108. 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. *J Med Virol.* 2005;75(4):522–7.
 109. SAID A, Williams J, Holden J, Remington P, Gangnon R, Musat A, et al. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol.* 2004;40(6):897–903.
 110. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology.* 2003;124(1):91–6.
 111. Peeraphatdit T, Naksuk N, Thongprayoon C, Harmsen WS, Therneau TM, Ricci P, et al. Prognostic Value of Model for End-Stage Liver Disease Score Measurements on a Daily Basis in Critically Ill Patients with Cirrhosis. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(9):1196–206.
 112. 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 Dec;41(6):845–50.
 113. 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

- ;295(6590):80–2.
114. Schenker S. Medical consequences of alcohol abuse: is gender a factor? *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 1997 Feb [cited 2017];21(1):179–81.
 115. Campbell J, McPeake J, Shaw M, Puxty A, Forrest E, Soulsby C, et al. Validation and analysis of prognostic scoring systems for critically ill patients with cirrhosis admitted to ICU. *Crit Care*. 2015;19(1):364.
 116. Fu CM, Chang CH, Fan PC, Tsai MH, Lin SM, Kao KC, et al. Prognosis of critically ill cirrhotic versus non-cirrhotic patients: a comprehensive score-matched study. *BMC Anesth*. 2014(4);14:123.
 117. Morland M, Haagensen R, Dahl FA, Berdal J-E. Epidemiology and prognoses in a medical intermediate care unit. *Tidsskr Den Nor legeförening*. 2018(8); 352-145.
 118. Pan HC, Jenq CC, Tsai MH, Fan PC, Chang CH, Chang MY, et al. Scoring systems for 6-month mortality in critically ill cirrhotic patients: A prospective analysis of chronic liver failure - Sequential organ failure assessment score (CLIF-SOFA). *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(9):1056–65.
 119. Tayyem O, Bilal M, Samuel R, Merwat SK. Evaluation and management of variceal bleeding. *Disease-a-Month*. 2018;(2): 28-9.
 120. Fowler RA, Sabur N, Li P, Juurlink DN, Pinto R, Hladunewich MA, et al. Sex-and age-based differences in the delivery and outcomes of critical care. *Can Med Assoc J*. 2007;177(12):1513–9.
 121. Santana Cabrera L, Sánchez-Palacios M, Hernández Medina E, Lorenzo Torrent R, Martínez Cuéllar S, Villanueva Ortiz A. [Outcome of the critical patient according to the sex and the age]. *Med intensiva*. 2009;33(4):161–5.
 122. Akinnusi ME, Pineda LA, El Solh AA. Effect of obesity on intensive care morbidity and mortality: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2008 ;36(1):151–8.
 123. Ma Y, Huang L, Zhang L, Yu H, Liu B. Association between body mass index and clinical outcomes of patients after cardiac arrest and resuscitation: A meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2018;36(7):1270–9.
 124. Kok B, Karvellas CJ, Abraldes JG, Jalan R, Sundaram V, Gurka D, et al. The impact of obesity in cirrhotic patients with septic shock: A retrospective cohort study. 2018; 24(3):1230–41.
 125. Allen P, Lawrence VN. Intubation, Tracheal Medications. *StatPearls*. 2018.
 126. Juneja D, Gopal PB, Kapoor D, Raya R, Sathyanarayanan M. Profile and Outcome of Patients With Liver Cirrhosis Requiring Mechanical Ventilation. *J Intensive Care Med*. 2012;27(6):373–8.
 127. Al-Khafaji A, Angus DC, Knaus WA. The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II article of Knaus et al with expert commentary by Dr Derek Angus. *J Crit Care*. 2007;22(1):85–8.
 128. Breslow MJ, Badawi O. Severity Scoring in the Critically Ill. *Chest*. 2012;141(1):245–52.
 129. Levesque E, Saliba F, Ichaï P, Samuel D. Outcome of patients with cirrhosis requiring mechanical ventilation in ICU. *J Hepatol*. 2014;60(3):570–8.
 130. Ramírez Ovalle C. Sobre la Técnica de Puntajes de Propensión (Propensity Score Matching) y sus usos en la investigación en Educación.

- Educ y Cienc. 2015;4(43):81–9.
131. Vilaça M, Aragão I, Cardoso T, Dias C, Cabral-Campello G. The role of noninvasive ventilation in patients with “do not intubate” order in the emergency setting. *PLoS One*. 2016;11(2):1–9.
 132. Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet*. 2009 18;374(9685):250–9.
 133. Angeli P, Merkel C. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2008;48 (Suppl 1):93-103.