

UNIVERSITAT DE VALENCIA

FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA

**ANALISIS PREDICTIVO DE LA RESPUESTA AL
TRATAMIENTO CON DIURETICOS DE LA ASCITIS
EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPATICA**

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR:

D. ADOLFO DEL VAL ANTOÑANA

DIRIGIDA POR:

Dr. D. JULIO PONCE GARCIA

Dr. D. VICENTE GARRIGUES GIL

UMI Number: U607467

All rights reserved

INFORMATION TO ALL USERS

The quality of this reproduction is dependent upon the quality of the copy submitted.

In the unlikely event that the author did not send a complete manuscript and there are missing pages, these will be noted. Also, if material had to be removed, a note will indicate the deletion.



UMI U607467

Published by ProQuest LLC 2014. Copyright in the Dissertation held by the Author.
Microform Edition © ProQuest LLC.

All rights reserved. This work is protected against
unauthorized copying under Title 17, United States Code.



ProQuest LLC
789 East Eisenhower Parkway
P.O. Box 1346
Ann Arbor, MI 48106-1346

BID T 4179

FACULTAD MEDICINA
DEPARTAMENTO MEDICINA

Autor ADOLFO DEL VAL ANTONANA

Título completo de la tesis

ANÁLISIS PREDICTIVO DE LA RESPUESTA AL
TRATAMIENTO CON DIURÉTICOS DE LA ASCITIS
EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA

Calificación APTO CUM LAUDE

Fecha de lectura 27 DE MAYO DE 1983

Tribunal (Nombre y apellidos de los componentes)

ADOLFO BENAGES MARTINEZ

ESTEBAN MORCILLO SANCHEZ

JUAN I ARENAS MIRAVE

GONZALO MINGO PEÑAROLAS

MIGUEL BIXQUERT JIMENEZ

Director de la tesis

JULIO PONCE GARCIA

VICENTE CARRIGUES GIL

Dirección particular y teléf. del autor.

AV. BLASCO IBÁÑEZ, 64, ESC. 2, 5^ª

46021 VALENCIA

TNO. 96/3615339

D. Julio Ponce García, Doctor en Medicina, Médico Adjunto del Servicio de Medicina Digestiva del Hospital LA FE de Valencia y Profesor Asociado de la Facultat de Medicina i Odontologia de la Universitat de València, y

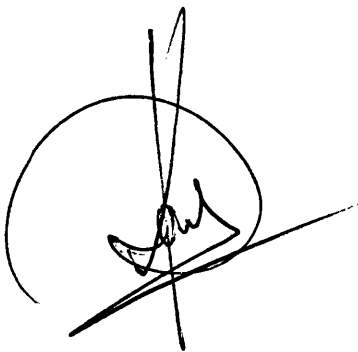
D. Vicente Garrigues Gil, Doctor en Medicina y Médico Adjunto del Servicio de Medicina Digestiva del Hospital LA FE de Valencia.

CERTIFICAN:

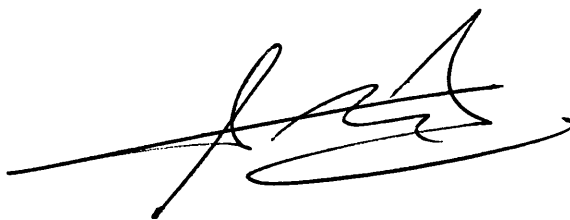
Que la Tesis Doctoral titulada "ANALISIS PREDICTIVO DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON DIURETICOS DE LA ASCITIS EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPATICA", ha sido realizada bajo nuestra dirección por el Licenciado en Medicina y Cirugía D. ADOLFO DEL VAL ANTOÑANA.

Y para que así conste a todos los efectos oportunos, se extiende la presente certificación en el lugar y fecha indicados.

Valencia, a 16 de Febrero de 1993



Fdo. Dr. D. J. Ponce García



Fdo. Dr. D. V. Garrigues Gil

R: 50774

A Amalia y Paula.

A mis padres.

AGRADECIMIENTOS

La realización de esta Tesis Doctoral ha sido posible gracias a la generosa colaboración de varias personas que han aportado, a las diferentes fases de este trabajo, lo mejor de ellas mismas. La inclusión de los pacientes en el protocolo de estudio se inicia en abril de 1987 y finaliza en marzo de 1991. Posteriormente, se han necesitado casi dos años para el procesamiento y análisis de los datos.

El Dr. D. Vicente Garrigues se viene interesando desde hace unos años por la informática aplicada a la Medicina. El ha proporcionado la concepción metodológica, una magistral orientación y una cariñosa motivación y todo lo ha hecho con tal dedicación y amabilidad que resulta ciertamente difícil encontrar palabras para el agradecimiento. El Dr. D. Julio Ponce ha tutelado toda mi formación especializada. A él deseo agradecerle muy sinceramente, además de la dirección de esta Tesis, todas sus enseñanzas y el afecto que siempre me ha demostrado. Ambos poseen una gran capacidad científica y unas cualidades humanas poco comunes. Mi mayor aspiración es continuar trabajando en el futuro junto a los dos, puesto que conocerlos, ha sido lo mejor que me ha ocurrido profesionalmente.

Al Dr. D. Joaquín Berenguer, Jefe del Servicio de Medicina Digestiva del Hospital LA FE, quiero testimoniarle mi respeto y gratitud por la confianza que siempre ha depositado en mí. Este trabajo es el fruto de su constante impulso a la investigación clínica en el Servicio que dirige.

El Dr. José Ramón Molés me acompañó a lo largo de muchas tardes ante la pantalla del ordenador en las tareas más monótonas de tratamiento informático de los datos, y lo hizo con gran interés y entusiasmo.

Además del Dr. Molés, la Dra. Pilar Nos me ayudó en la inclusión de pacientes y en su seguimiento, cumplimentando siempre los protocolos meticulosamente. A ambos les agradezco también su sincera amistad y afecto.

Al resto de miembros del Servicio deseo expresarles mi reconocimiento por su cooperación en la captación de los pacientes para su inclusión en el protocolo de estudio.

El personal de Enfermería me prestó asimismo toda la ayuda que le solicité. Especialmente importante ha sido la colaboración de la Diplomada en Enfermería D^a Concepción Castellano.

No quisiera olvidar a los 186 pacientes afectos de cirrosis hepática incluidos en el estudio, por la gran amabilidad que me dispensaron en la recogida de los datos en momentos realmente tristes para ellos.

Por último, este estudio ha sido financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (Beca FIIS 91/1092).

ABREVIATURAS

mEq: miliequivalentes

g: gramos

mg: miligramos

dl: decilitro

ml: mililitro

RPC: Reglas de Predicción Clínica

GPC: Guías para la Práctica Clínica

BUN: Nitrógeno ureico sérico

ROC: Receiver Operating Characteristic

INDICES

INDICE GENERAL

| | <u>PAGINA</u> |
|---|---------------|
| - INTRODUCCION | 1 |
| - REVISION BIBLIOGRAFICA | 6 |
| LA ASCITIS EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPATICA | 7 |
| 1. Etiopatogenia | 8 |
| 2. Fisiopatología | 12 |
| 3. Posibilidades terapéuticas | 15 |
| 4. Pronóstico de la ascitis en pacientes cirróticos | 33 |
| GUIAS PARA LA PRACTICA CLINICA | 42 |
| 1. Introducción | 43 |
| 2. Concepto y objetivos | 47 |
| 3. Métodos de obtención y aplicación | 50 |
| 4. Evaluación | 63 |
| - OBJETIVOS | 66 |
| - MATERIAL Y METODOS | 70 |
| PACIENTES | 71 |
| 1. Inclusión de los pacientes | 72 |
| 2. Manejo de los pacientes | 74 |
| PROTOCOLO DE ESTUDIO | 76 |
| ANALISIS DE LOS DATOS | 82 |
| 1. Análisis descriptivo de la muestra | 83 |
| 2. Análisis de la evolución de los pacientes . | 84 |
| 3. Obtención de la <i>regla de predicción</i> <i>clínica</i> | 84 |
| 4. Obtención del baremo pronóstico mediante la selección de las variables más predictivas .. | 90 |

| | <u>PAGINA</u> |
|---|---------------|
| - RESULTADOS | 97 |
| DESCRIPCION DE LA MUESTRA | 98 |
| EVOLUCION DE LOS PACIENTES | 105 |
| REGLA DE PREDICCION CLINICA | 125 |
| OBTENCION DEL BAREMO PRONOSTICO MEDIANTE LA SELECCION DE LAS VARIABLES MAS PREDICTIVAS | 135 |
| | |
| - DISCUSION | 143 |
| CONSIDERACIONES GENERALES | 144 |
| CONSIDERACIONES SOBRE LA METODOLOGIA | 148 |
| CONSIDERACIONES SOBRE LOS RESULTADOS | 155 |
| 1. Descripción de la muestra | 156 |
| 2. Evolución de los pacientes | 157 |
| 3. <i>Regla de predicción clínica</i> | 158 |
| 4. Obtención del baremo pronóstico mediante la selección de las variables más predictivas | 160 |
| | |
| - CONCLUSIONES | 164 |
| | |
| - RESUMEN | 168 |
| | |
| - BIBLIOGRAFIA | 173 |

INDICE DE FIGURAS

PAGINA

| | |
|---|-----|
| Figura 1. Estructura básica de las reglas de predicción clínica | 54 |
| Figura 2. Población de pacientes incluidos y excluidos en el estudio | 73 |
| Figura 3. <i>Box plots</i> que muestran la distribución de los valores individuales de las variables edad y última ascitis en los grupos con buena y mala evolución | 111 |
| Figura 4. <i>Box plots</i> que muestran la distribución de los valores individuales de las variables tensión arterial media y frecuencia cardiaca en los grupos con buena y mala evolución | 112 |
| Figura 5. <i>Box plots</i> que muestran la distribución de los valores individuales de las variables BUN y creatinina en los grupos con buena y mala evolución | 113 |
| Figura 6. <i>Box plots</i> que muestran la distribución de los valores individuales de las variables glucemia e índice de Quick en los grupos con buena y mala evolución | 114 |
| Figura 7. <i>Box plots</i> que muestran la distribución de los valores individuales de las variables sodio sérico y sodio en orina en los grupos con buena y mala evolución . | 115 |

PAGINA

Figura 8. *Box plots* que muestran la distribución de los valores individuales de las variables **albúmina** y **colesterol** en los grupos con buena y mala evolución 116

Figura 9. *Box plots* que muestran la distribución de los valores individuales de las variables **bilirrubina** y **hemoglobina** en los grupos con buena y mala evolución 117

Figura 10. *Box plots* que muestran la distribución de los valores individuales de las variables **GPT** y **fosfatasas alcalinas** en los grupos con buena y mala evolución 118

Figura 11. *Box plots* que muestran la distribución de los valores individuales de las variables **leucocitos** y **plaquetas** en los grupos con buena y mala evolución 119

Figura 12. *Box plots* que muestran la distribución de los valores individuales de las variables **proteínas líquido ascítico** y **polinucleares líquido ascítico** en los grupos con buena y mala evolución 120

Figura 13. Valores de riesgo relativo con sus límites de confianza al 95% de cada una de las 22 opciones de las **variables clínicas** 122

Figura 14. Valores de riesgo relativo con sus límites de confianza al 95% de cada una de las 18 opciones de las **variables analíticas** 123

PAGINA

Figura 15. Curva ROC que muestra los valores de sensibilidad y especificidad del Juicio por ordenador, considerando diferentes puntos de corte entre 10% y 90%, de la probabilidad emitida de mala evolución 130

Figura 16. Valores individuales de probabilidad de mala evolución de los 202 pacientes calculados con las diez variables más predictivas 138

INDICE DE TABLAS

| | <u>PAGINA</u> |
|--|---------------|
| TABLA I. Principales técnicas inferenciales de análisis multivariante | 56 |
| TABLAS II. Protocolo de recogida de datos clínicos y analíticos | 78 |
| TABLA III. Variables seleccionadas para la construcción de la base de datos | 85 |
| TABLA IV. Opciones consideradas para las variables clínicas incluidas en la base de datos | 87 |
| TABLA V. Opciones consideradas para las variables analíticas incluidas en la base de datos | 88 |
| TABLA VI. Resultados de las variables cualitativas de los 202 pacientes | 103 |
| TABLA VII. Resultados de las variables cuantitativas de los 202 pacientes | 104 |
| TABLA VIII. Causas de muerte de los 28 pacientes fallecidos | 108 |
| TABLA IX. Porcentajes de presentación en los grupos con buena y mala evolución de las diferentes opciones de las 37 variables y sus riesgos relativos | 109 |

PAGINA

TABLA X. Peores resultados analíticos durante la estancia de los 202 pacientes 124

TABLA XI. Valores porcentuales de los juicios correctos, incorrectos y dudosos 127

TABLA XII. Sensibilidad y especificidad de los juicios pronóstico 129

TABLA XIII. Tasas de clasificación errónea de los juicios pronósticos por ordenador según diferentes valores de probabilidad de buena o mala evolución 131

TABLA XIV. Tasas de mala evolución y mortalidad en cinco subgrupos de riesgo diferente según el juicio por ordenador 132

TABLA XV. Análisis del impacto del juicio pronóstico por ordenador sobre la fiabilidad del juicio pronóstico clínico 134

TABLA XVI. Valores de Q (según la regla de puntuación cuadrática) en orden decreciente de las 37 variables incluidas en la base de dato 137

TABLA XVII. Tasas reales porcentuales de mala evolución y mortalidad en cinco subgrupos de riesgo diferente según el juicio por ordenador calculado con las diez variables más predictivas 140

TABLA XVIII. Valores de peso para cada una de las opciones de las diez variables más predictivas 141

PAGINA

TABLA XIX. Tabla para el cálculo de la probabilidad
a partir de los pesos predictivos 142

INTRODUCCION

La ascitis es la complicación evolutiva más frecuente de la cirrosis hepática, desarrollándose, casi siempre, en pacientes con una hepatopatía avanzada. Por ello, es una causa habitual de ingreso hospitalario, condicionando estancias prolongadas, molestias para el paciente y un gasto económico no despreciable. Adicionalmente, se asocia a una tasa de mortalidad elevada.

El tratamiento de la ascitis ha experimentado importantes cambios a lo largo de los últimos cuarenta años. Hasta la década de los cincuenta se realizaban paracentesis evacuadoras. A finales de los cincuenta se comenzó a disponer de los diuréticos modernos, lo que unido a los datos disponibles a partir de estudios publicados que informaban de

los posibles efectos adversos de las paracentesis, tales como síndrome de depleción de sal, hiponatremia, insuficiencia renal, hipotensión, encefalopatía hepática y peritonitis bacteriana, condicionó el abandono de la paracentesis durante casi treinta años. Hasta bien entrados los ochenta, los diuréticos han sido el tratamiento de elección de la ascitis.

Estos fármacos poseen una gran eficacia y sus potenciales efectos indeseables son mínimos si, durante su administración, se practica un estricto control clínico y analítico del paciente. Sin embargo, durante los años que se vienen utilizando, se ha puesto de manifiesto que la terapia diurética no constituye un tratamiento plenamente satisfactorio. En efecto, la respuesta terapéutica suele ser lenta lo que con frecuencia condiciona estancias hospitalarias prolongadas para la reducción de la ascitis. Además un porcentaje no despreciable de pacientes no responden al tratamiento diurético o desarrollan complicaciones durante su administración.

La preocupación existente en los últimos años por el control del gasto sanitario y la necesidad de reducirlo ha estimulado la realización de ensayos clínicos con el objetivo de analizar el tratamiento más operativo de la ascitis del cirrótico, en el sentido de diseñar el modelo terapéutico que obtenga la mejor relación costo-beneficio-riesgo. Dentro de estos estudios, han resultado muy relevantes los que han evaluado la eficacia y seguridad de la paracentesis terapéutica.

A mediados de los años ochenta se informó por primera vez de la ausencia de efectos adversos de la paracentesis de gran volumen. En el último quinquenio, varios estudios han

demostrado que la paracentesis sería más eficaz y más rápida que los diuréticos en la eliminación de la ascitis, en particular porque reduciría la estancia hospitalaria y el costo del tratamiento. Los efectos secundarios de la paracentesis podrían minimizarse con la administración concomitante de albúmina humana, con el inconveniente de que incrementaría el costo global del tratamiento por el elevado precio de la albúmina. Este hecho ha inducido la búsqueda de expansores plasmáticos sintéticos (hemmacel, dextrano) de precio considerablemente inferior.

La comunicación peritoneovenosa es otra opción que se viene utilizando desde hace más de quince años en el tratamiento de la ascitis refractaria a las medidas terapéuticas convencionales. Sin embargo, la mayoría de los clínicos se mantienen escépticos respecto a su eficacia y preocupados por sus numerosas complicaciones, sobre todo, la elevada mortalidad, que puede alcanzar el 25% dentro del primer mes en pacientes de alto riesgo.

Considerando las diversas alternativas terapéuticas existentes, es fácil concluir que el tratamiento más racional de los pacientes cirróticos con ascitis conlleva la selección individualizada. Probablemente, en la mayoría, los diuréticos continúan siendo un buen tratamiento. En los pacientes refractarios a los diuréticos se debería desistir de su administración, al menos como medida terapéutica única, y podría recurrirse al tratamiento mediante paracentesis evacuadora. Otros pacientes refractarios a los diuréticos, pero que conservan una buena función hepática, podrían beneficiarse de la implantación de una comunicación peritoneovenosa.

Desafortunadamente, no disponemos en la actualidad de métodos fiables y de fácil aplicación que permitan seleccionar la terapia más apropiada para cada paciente de manera individualizada. Si consiguiéramos identificar precozmente, en el momento del ingreso hospitalario, a los pacientes con una previsible mala respuesta al tratamiento convencional, sería posible una aplicación jerarquizada, racional e individual de todos los recursos terapéuticos disponibles. De esta manera, las acciones terapéuticas individualizadas al ser seleccionadas serían más operativas, con efectos más rápidos y además se disminuiría el tiempo de estancia hospitalaria, se mejoraría la calidad de vida e incluso se podría evitar algún fallecimiento derivado de los efectos indeseables de cada modalidad terapéutica.

REVISION BIBLIOGRAFICA

LA ASCITIS EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPATICA

1. Etiopatogenia.

Los factores más importantes que intervienen en la formación de la ascitis en pacientes con cirrosis hepática son la hipertensión portal y los trastornos de la función renal.

La hipertensión portal puede condicionar la aparición de ascitis a través de dos mecanismos, la hiperproducción de linfa y la vasodilatación arterial esplácnica. La producción de linfa aumenta hasta un 60% por cada milímetro de mercurio que se eleva la presión sinusoidal. Este fenómeno tiene dos consecuencias, por un lado se produce un aumento muy importante del flujo linfático, a través del conducto torácico, como

válvula de escape para que su mayor parte retorne a la circulación sistémica, y por otro, se produce un paso directo de linfa desde la superficie hepática a la cavidad peritoneal lo que puede desempeñar un papel importante en la formación de la ascitis.

En la actualidad, se considera que al menos tres alteraciones en la función renal participan en la génesis de la ascitis en cirróticos, la retención renal de sodio, la disminución en la excreción renal de agua libre y la insuficiencia renal funcional o síndrome hepatorenal.

La retención renal de sodio es el trastorno más característico y frecuente de los pacientes cirróticos con ascitis. Se produce por un aumento de la reabsorción tubular de este ión, inicialmente en los segmentos distales de la nefrona mediado por activación del eje renina-angiotensina-aldosterona y, finalmente, en segmentos proximales por activación del sistema nervioso simpático y por disminución del factor natriurético hipotalámico. El grado de retención de sodio varía ampliamente de un paciente a otro, desde una excreción urinaria prácticamente ausente hasta una excreción relativamente elevada en los que puede conseguirse un balance negativo de sodio y la desaparición de la ascitis únicamente mediante su restricción dietética.

La disminución de la excreción renal de agua libre es variable de unos pacientes a otros. El agua no excretada queda retenida en el organismo y determina la aparición de hiponatremia dilucional e hipoosmolaridad plasmática.

Por fin, la insuficiencia renal funcional suele aparecer en pacientes con una hepatopatía muy avanzada y se caracteriza por: oliguria, aumento de urea y creatinina plasmática, en ausencia de lesiones histológicas que justifiquen el deterioro de la función renal. Se ha demostrado

que esta insuficiencia renal funcional es debida a una vasoconstricción activa de las arterias renales. Intervienen en su patogenia un aumento de la actividad de los sistemas vasoconstrictores renales, como el sistema renina-angiotensina y el sistema nervioso simpático, y una reducción de la actividad de los sistemas vasodilatadores, como las prostaglandinas renales y el sistema bradicinina-caliceína. Aunque puede aparecer espontáneamente, a menudo se puede reconocer un factor precipitante como una hemorragia digestiva, una intervención quirúrgica o una infección severa. La mayoría de los pacientes cirróticos con ascitis refractaria al tratamiento diurético son portadores de una insuficiencia renal funcional.

En definitiva, la formación de la ascitis es una consecuencia de la alteración en los complejos mecanismos neurohormonales, no completamente conocidos, destinados a controlar los cambios hemodinámicos que acontecen en estos enfermos. Las alteraciones en los sistemas neurohormonales endógenos afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, que se encuentra estimulado, provocando vasoconstricción y retención de sodio en el túbulo distal y colector; al sistema nervioso simpático, que también se encuentra activado estimulando la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, en el asa de Henle y en el túbulo distal y colector; a la hormona natriurética hipotalámica, que puede estar disminuida contribuyendo a la retención renal de sodio; a la hormona antidiurética (ADH), cuya concentración plasmática se encuentra también elevada por mecanismo no osmótico, ya que no disminuye tras sobrecarga acuosa, desempeñando un papel muy importante en la alteración de la capacidad de excretar agua libre; y, por último, a las prostaglandinas renales E₂ e I₂ (prostaciclina). Su síntesis está elevada en la mayoría de los pacientes cirróticos con ascitis sin insuficiencia renal, disminuyendo

notablemente cuando existe insuficiencia renal funcional. Estas sustancias son potentes antagonistas del efecto vasoconstrictor de la angiotensina II, del sistema nervioso simpático y del efecto tubular de la ADH por lo que su producción esta aumentada como un mecanismo homeostático dirigido a mantener el flujo sanguíneo renal, el filtrado glomerular y la excreción acuosa en sus límites normales.

2. Fisiopatología.

La secuencia de eventos que probablemente explique la fisiopatología de la ascitis en pacientes cirróticos comienza por la presencia de hipertensión portal, la cual, por mecanismos no completamente aclarados, provoca una vasodilatación esplácnica que tiende a producir un descenso de la tensión arterial. La hipotensión arterial activa, a través de los barorreceptores, los sistemas renina-angiotensina-aldosterona y nervioso simpático produciendo además una hiposecreción no osmótica de ADH. Como consecuencia, se produce una vasoconstricción y expansión del volumen plasmático, mediada por la retención de sodio y agua inducida por los dos sistemas, que retornan la presión arterial a sus límites

normales o casi normales. Si la hipertensión portal es poco intensa, la expansión del volumen plasmático suprimiría los estímulos que activan los sistemas vasoactivos endógenos normalizándose el metabolismo renal del sodio y del agua. Esto es lo que ocurre en aquellos pacientes cirróticos con hipertensión portal moderada que se mantienen compensados y libres de ascitis.

Si la hipertensión portal es más marcada, conforme avanza la hepatopatía, la retención renal de líquido no es capaz de normalizar el trastorno circulatorio probablemente en relación a dos hechos, en primer lugar la gravedad de la hipertensión portal produce una vasodilatación esplácnica más intensa y, en segundo lugar, debido a la mayor presión portal la mayor parte del líquido retenido por el riñón se extravasa a la cavidad peritoneal en forma de ascitis. Esto mantendría activados los sistemas renina-angiotensina y nervioso simpático así como la secreción de ADH, con la finalidad de mantener la presión arterial dentro de los límites normales, perpetuando la retención de sodio y de agua y la formación de ascitis (1). Al mismo tiempo, se produce un aumento de la síntesis de prostaglandinas y calicreínas renales, con acción vasodilatadora, con el fin de combatir el efecto vasoconstrictor de la angiotensina II y del sistema nervioso simpático con el fin de mantener así el flujo sanguíneo renal. A medida que avanza la enfermedad hepática y con ella la hipertensión portal, por mecanismos no conocidos, se produce una disminución de la síntesis renal de prostaglandinas y un descenso de la activación del sistema calicreína-cinina, dominando los efectos vasoconstrictores, con la consiguiente disminución del flujo sanguíneo renal y la aparición de insuficiencia renal funcional. Este esquema fisiopatológico constituye la teoría de la vasodilatación arterial (1) para explicar la formación de la ascitis en pacientes cirróticos.

3. Posibilidades terapéuticas.

El tratamiento de la ascitis en el cirrótico tiene como objetivos aliviar la sensación de distensión y disconfort abdominal, mejorar el apetito, evitar el dolor y la dificultad respiratoria que puede causar la ascitis a tensión, evitar el desarrollo de hernias de la pared abdominal que además pueden complicarse si ya existen (2), y evitar el desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea (3), de hemorragia por varices esofágicas y de insuficiencia renal funcional.

Las primeras medidas deben ser el reposo y la dieta hiposódica. El reposo en decúbito puede resultar beneficioso

puesto que se ha demostrado que en estos pacientes el paso de esta posición a la de bipedestación se acompaña de una activación marcada del sistema renina-angiotensina y del sistema nervioso simpático así como de una reducción del filtrado glomerular y de un aumento de la reabsorción tubular de sodio (4). Por lo tanto, es aconsejable que el paciente realice reposo en cama el mayor tiempo posible ya que esta medida aumenta el flujo sanguíneo renal y mejora la respuesta al tratamiento diurético.

El objetivo del tratamiento dietético de la ascitis es la consecución de un balance negativo de sodio por lo que a todos los pacientes se les debe aconsejar una restricción sódica en su dieta. En los países mediterráneos en los que la dieta contiene gran cantidad de sodio, los pacientes toleran mal las dietas muy pobres en sal, por ello resulta aconsejable una dieta de unos 40-60 mEq/día en lugar de la de 20 mEq/día, recomendada en los países anglosajones. Una restricción de sodio más drástica es difícil de mantener y puede empeorar la anorexia y el mal estado nutritivo de estos pacientes. Esta dieta de 40-60 mEq/día, puede conseguirse no añadiendo sal a los alimentos y prohibiendo aquellos ricos en sodio como conservas, embutidos, quesos y bebidas carbónicas. Simplemente con la dieta, un 20% de los pacientes pueden perder su ascitis por su capacidad para eliminar espontáneamente cantidades importantes de sodio por orina (5). En el resto de pacientes, la dieta pobre en sodio disminuye las dosis de diuréticos requeridas para controlar la ascitis, o bien, consigue su desaparición en un período más corto de tiempo (6). Una de las causas más importantes de ascitis refractaria a los diuréticos es el incumplimiento de la dieta hiposódica que debe sospecharse en aquellos pacientes cuya ascitis no disminuye a pesar de haberse objetivado una respuesta natriurética adecuada a los diuréticos.

Una vez eliminada la ascitis, la mayoría de pacientes cirróticos, continúan precisando una dieta hiposódica estricta y la ayuda de diuréticos. Sin embargo, otros pueden recuperar espontáneamente la capacidad excretora urinaria normal de sodio por lo que su restricción debe valorarse individualmente en cada momento de la evolución de la enfermedad.

Diuréticos.

La gran mayoría de los pacientes no responden a las medidas higiénico-dietéticas precisando tratamiento diurético para el control de la ascitis. Los más utilizados son la espironolactona entre los diuréticos distales y la furosemida entre los de asa.

La espironolactona provoca una buena respuesta natriurética en la mayoría de los pacientes cirróticos sin insuficiencia renal (7) y resulta más eficaz que la furosemida en el tratamiento de la ascitis de estos pacientes (8). Por este motivo, el tratamiento diurético debe basarse en la administración de espironolactona sola o asociada a furosemida (9). Si tras tres o cuatro días de tratamiento con reposo y dieta hiposódica no se ha obtenido una diuresis adecuada, se puede aplicar la primera estrategia terapéutica que consiste en la administración de espironolactona. Para algunos autores, este diurético a dosis de 150-300 miligramos por día es de elección como terapia inicial. El cociente sodio/potasio urinario puede resultar útil para decidir tanto la dosis inicial de espironolactona como las dosis futuras (7). Los pacientes con cocientes mayores de 1, suelen responder a dosis más bajas (100-150 mg/día), mientras que aquellos con cocientes menores de 1, suelen precisar dosis altas, superiores a 200 mg, que han demostrado ser efectivas y seguras (10). La dosis

eficaz de espironolactona depende de la concentración plasmática de aldosterona, los pacientes con niveles moderadamente altos requieren dosis bajas (100-150 mg/día), mientras que aquellos con hiperaldosteronismo intenso pueden requerir hasta 500 mg/día.

La administración simultánea de espironolactona y furosemida constituye la segunda alternativa. Es tan válida como la primera, consigue aumentar el efecto natriurético de ambos fármacos por separado y reduce la incidencia de hipokaliemia e hipercaliemia observada cuando se administran aisladamente. Por ello, la pauta terapéutica actualmente utilizada en muchos centros consiste en la asociación de 100 mg de espironolactona y 40 mg de furosemida. En caso de no obtenerse respuesta diurética a los cuatro o cinco días, las dosis se aumentan progresivamente hasta alcanzar un máximo de 400 mg de espironolactona o 160 mg de furosemida. Esta segunda alternativa no es recomendada de forma rutinaria por algunos autores (11) debido a la producción de un mayor número de complicaciones aunque aconsejan su empleo en aquellos pacientes que no responden a dosis altas de espironolactona antes de recurrir a otras alternativas terapéuticas.

El objetivo del tratamiento diurético debe ser la consecución de una pérdida de peso de 300-500 gr/día en pacientes sin edemas para evitar las complicaciones renales y electrolíticas derivadas de la hipovolemia inducida por los diuréticos. En pacientes con edema periférico, se pueden permitir pérdidas de 1000-2000 gr/día (12). Los portadores de edema periférico, pueden sufrir pérdidas de peso superiores a 2 Kilogramos/día porque estas se producen a expensas de la movilización del fluido no ascítico y, por lo tanto, sin depleción de volumen plasmático ni riesgo de insuficiencia renal (13).

Una vez conseguida la remisión de la ascitis, el tratamiento debe ser ajustado para mantener a los pacientes con ascitis mínima o sin ascitis. Muchos pacientes continúan precisando dieta hiposódica estricta y dosis altas de diuréticos para evitar la reaparición de ascitis. Por el contrario, otros se mantienen libres de ascitis con una moderada restricción de sodio y dosis bajas de diuréticos (50-200 mg/día de espironolactona). Como ya se ha referido previamente, algunos pacientes recuperan la capacidad excretora urinaria de sodio normal y se mantienen libres de ascitis realizando una dieta normosódica y sin la ayuda de diuréticos.

Entre un 10 y un 20% de pacientes cirróticos hospitalizados por ascitis no responden a dosis elevadas de diuréticos y deben considerarse como refractarios al tratamiento. La mayoría presentan insuficiencia renal funcional, que se manifiesta por cifras elevadas de creatinina y nitrógeno ureico séricos (6). Esta insuficiencia renal condiciona que los diuréticos sean incapaces de alcanzar los lugares de acción efectivos en la célula tubular y la reducción del substrato de la acción diurética, o sea, el aporte de sodio al asa de Henle y túbulo distal (14).

Las complicaciones de los diuréticos en pacientes cirróticos con ascitis son la insuficiencia renal; la hiponatremia (15); la acidosis metabólica; la hiperpotasemia asociada a la administración de diuréticos distales; la hipopotasemia asociada a diuréticos de asa; la encefalopatía hepática (16), probablemente por el aumento de la liberación de amonio desde el riñón a la sangre venosa (17); y los efectos antiandrogénicos.

Todos los antiinflamatorios no esteroideos pueden inhibir la síntesis renal de prostaglandinas causando deterioro de la función renal cuando se administran a dosis suficientes, incluso el sulindac que fue propuesto hace unos años como menos

nefrotóxico (18). Por lo tanto, estos medicamentos deben ser evitados en pacientes cirróticos sobre todo si presentan ascitis. A través de los mecanismos descritos, disminuyen la respuesta diurética de la furosemida y espironolactona (19) por lo que debería investigarse si están siendo tomados en aquellos que no respondan a la restricción de sodio y a un tratamiento diurético adecuado.

Se requiere restricción de líquidos (1-1,5 litros/día) únicamente cuando el sodio sérico esté por debajo de 130 mEq/litro (20). También es recomendable la restricción hídrica en aquellos pacientes que ganan peso a pesar de una dieta hiposódica estricta y la toma de diuréticos. Estos pacientes con hiponatremia presentan, en realidad, un aumento del sodio corporal total lo que indica que su disminución en plasma se produce por una dilución del líquido corporal secundaria a una disminución de la capacidad renal para excretar agua libre (21). La mayoría de pacientes cirróticos con ascitis e hiponatremia responden satisfactoriamente a los diuréticos sin variar la concentración plasmática de sodio (22).

Comunicación peritoneovenosa.

Consiste en el establecimiento de una comunicación entre la cavidad peritoneal y la circulación venosa de retorno a través de un tubo de silicona multiperforado intraperitoneal que comunica, mediante una válvula unidireccional, con otro tubo de silicona que, por vía subcutánea, alcanza la vena cava superior a través de la vena yugular interna.

El objetivo de la comunicación es producir una expansión constante del volumen circulatorio efectivo por el paso de líquido ascítico desde la cavidad abdominal al torrente

circulatorio. La válvula, situada en la zona subcostal, se abre unidireccionalmente con la existencia de pequeños gradientes de presión (igual o superior a 3 cm de agua) entre la cavidad abdominal y la vena cava superior, permitiendo el paso del líquido ascítico hacia la circulación general, para cerrarse cuando este gradiente es inferior, lo que evita el reflujo de sangre a través de la prótesis.

La prótesis de LeVeen es la más frecuentemente utilizada por sus mejores resultados (23). La existencia de peritonitis bacteriana espontánea, hiperbilirrubinemia (>3-4 mg/dl) y derrame pleural son contraindicaciones para su inserción.

Las complicaciones inmediatas más frecuentes son la infección bacteriana aguda de la prótesis cuya incidencia disminuye con la administración profiláctica de antibióticos antiestafilocócicos (24); la coagulación intravascular diseminada (25) que es clínicamente expresiva solo en un tercio de los pacientes (26) y la desarrollan más frecuentemente los portadores de una hepatopatía avanzada (27); la expansión aguda del volumen circulatorio, que puede dar lugar a hemorragia digestiva por rotura de varices esofágicas (28), a edema agudo de pulmón (29) e infarto agudo de miocardio; la trombosis de la vena cava superior, que puede condicionar ascitis recurrente, síndrome de vena cava superior, embolismo pulmonar e incluso muerte (30).

La mortalidad postoperatoria, durante el primer mes después de la intervención, es considerablemente alta oscilando entre el 10 y el 26% (31).

Las complicaciones tardías son la obstrucción de la prótesis, que se observa en más del 30% de los casos (32), la bacteriemia y la obstrucción intestinal (33).

Las indicaciones de la comunicación peritoneovenosa en el tratamiento de la ascitis del cirrótico están por

establecer. Unicamente existe un estudio controlado en el que este procedimiento resultó más eficaz y con una menor estancia hospitalaria que el tratamiento diurético convencional (34). Sin embargo, estudios recientes no han conseguido demostrar esta mayor eficacia. Stanley et al (35), realizaron un estudio multicéntrico con un elevado número de pacientes con cirrosis alcohólica y ascitis persistente o recurrente tras aplicación de tratamiento médico convencional, comparando de forma aleatorizada el shunt y el tratamiento médico intensivo. La conclusión fue que el shunt de LeVeen eliminaba la ascitis más rápidamente que el tratamiento médico intensivo sin mejorar la supervivencia que estaba relacionada estrechamente con la severidad de la hepatopatía en el momento de la randomización. Bories et al (36), en un estudio multicéntrico francés, realizado en pacientes con ascitis refractaria, no obtuvieron diferencias en la supervivencia entre los tratados con la comunicación peritoneovenosa y los sometidos a paracentesis terapéuticas repetidas, además las complicaciones fueron significativamente más frecuentes en el grupo quirúrgico. Por todo ello, los autores concluyeron que no era aconsejable tratar la ascitis refractaria mediante un shunt peritoneovenoso.

Por otro lado, se han descrito casos aislados de remisión de síndrome hepatorenal tras la colocación de una comunicación peritoneovenosa (37).

En un estudio multicéntrico realizado en nuestro país en el que participó nuestro Servicio, se comprobó que las paracentesis terapéuticas repetidas tenían una eficacia similar a la del shunt de LeVeen en la remisión de la ascitis en pacientes que no respondían al tratamiento médico (38).

Los mejores resultados deben esperarse en aquel pequeño número de pacientes con ascitis refractaria al tratamiento diurético y buena función hepática en los que el

riesgo de la inserción de la comunicación es menor (39). Se estima en un máximo de un 5 a 10% la tasa de pacientes cirróticos hospitalizados por ascitis que serían candidatos a esta terapia (33).

En una reciente revisión de los estudios realizados en pacientes cirróticos con ascitis intratable (40), se informó que tras la implantación del shunt de LeVeen debe esperarse una mortalidad peroperatoria del 18%, una supervivencia del 46% a los 21 meses y un porcentaje de eliminación de la ascitis del 59% en los que sobreviven a los 18 meses.

Paracentesis.

La paracentesis fue abandonada, como método terapéutico, hace unos 30 años a raíz de la introducción de los diuréticos modernos. Las razones para este abandono fueron la eficacia de los nuevos diuréticos para eliminar la ascitis y la creencia de que la paracentesis podía provocar diversos efectos adversos como hipovolemia, insuficiencia renal, trastornos electrolíticos y encefalopatía hepática (41). Sin embargo, Kao et al. (42) en 1985 demostraron que las paracentesis de gran volumen (5 litros) no inducían cambios significativos en el sodio sérico, (BUN), hematocrito, tensión arterial sistólica así como tampoco precipitaban la aparición de encefalopatía. En un estudio posterior, Pinto et al (43), comprobaron que la paracentesis terapéutica no causó vértigo, hipotensión, taquicardia, encefalopatía, ni tampoco cambios en el sodio sérico, nitrógeno ureico o creatinina.

La publicación en los últimos años de varios estudios controlados encaminados a evaluar la eficacia de la paracentesis en pacientes cirróticos con ascitis a tensión, ha

modificado totalmente los esquemas terapéuticos existentes hasta el momento.

Quintero et al. (44), publicaron el primero de ellos en el que se trataron 72 pacientes cirróticos con ascitis a tensión de forma randomizada, a 38 se les realizaron paracentesis repetidas más infusión de albúmina y los 34 restantes recibieron diuréticos. La paracentesis fue eficaz en todos los pacientes y no indujo alteraciones significativas de la función renal. Por el contrario, los diuréticos eliminaron la ascitis sólo en 28 de los 34 pacientes tratados y provocaron un incremento significativo tanto del BUN como de la creatinina y un descenso de la natremia.

Posteriormente, se publicó otro interesante estudio controlado, realizado por Ginés et al. (45), en el que compararon, de forma aleatoria, la paracentesis terapéutica, 4-6 litros/día hasta la desaparición de la ascitis, asociada a la administración intravenosa de albúmina (40 gramos después de cada paracentesis) frente a la terapia diurética convencional (furosemida más espironolactona a dosis crecientes) en 117 pacientes cirróticos con ascitis a tensión. La paracentesis fue más eficaz (96,5%) que los diuréticos (72,7%) en la eliminación de la ascitis con una menor estancia hospitalaria. Sorprendentemente, la incidencia de complicaciones tales como hiponatremia, insuficiencia renal y encefalopatía hepática fue menor en los tratados con paracentesis que en los que recibieron diuréticos. No obstante, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos respecto a probabilidad de reingreso hospitalario, causas de rehospitalización, tasa de supervivencia y causas de muerte. Además, en el subgrupo de pacientes con insuficiencia renal funcional los resultados fueron similares, por lo que este estudio sugiere que la paracentesis puede ser una alternativa terapéutica en pacientes con ascitis refractaria.

Un tercer estudio, publicado por Salerno et al (46) se realizó en 41 pacientes cirróticos con ascitis a tensión que fueron aleatorizados para tratamiento con paracentesis repetidas, 4 litros/día hasta la desaparición de la ascitis, más albúmina intravenosa (20-60 gramos después de cada paracentesis), o bien, para tratamiento con diuréticos. La eficacia fue similar con ambos métodos pero la ascitis desapareció en tres a cuatro días con paracentesis y precisó quince días con diuréticos siendo la tasa de complicaciones y la mortalidad similar en ambos grupos.

Una vez demostrada la eficacia y seguridad de la paracentesis terapéutica, Ginés et al. (47), se propusieron como objetivo investigar la utilidad de la administración de seroalbúmina tras la realización de paracentesis terapéuticas. Para ello, se incluyeron 105 pacientes cirróticos con ascitis a tensión de los que 52 fueron tratados con paracentesis terapéuticas y administración de 40 gramos de albúmina y los 53 restantes con paracentesis sin infusión de albúmina. Los resultados de este estudio ratificaron que la no administración de albúmina condicionaba un aumento significativo de la urea y una disminución significativa del sodio sérico.

En otro estudio realizado por Simon et al.(48), en trece pacientes con ascitis a tensión a los que se realizaron paracentesis de 4 a 15 litros sin administración intravenosa de coloides, se observó un descenso significativo del aclaramiento de creatinina y de la concentración de sodio sérico.

Existen varios interesantes estudios en los que se ha modificado la metodología de la paracentesis. El primero, realizado por Titó et al.(49), tuvo como objetivo evaluar si la ascitis podía ser extraída mediante una única paracentesis (paracentesis total) que se practicó, a 38 pacientes cirróticos con ascitis a tensión, con infusión concomitante de seroalbúmina intravenosa (6-8 gramos por litro de ascitis

extraída). La paracentesis total resultó eficaz en la movilización de la ascitis en todos los pacientes excepto en uno, no empeorando ninguno de los parámetros estudiados. Unicamente un paciente, desarrolló hiponatremia pero en ninguno se detectó insuficiencia renal.

Salerno et al. (50), analizaron si la albúmina podía ser sustituida por otros expansores plasmáticos menos caros. Un total de 59 pacientes cirróticos con ascitis refractaria sometidos a paracentesis total, fueron clasificados de forma aleatorizada en dos grupos, al primero se le administró albúmina humana, y al segundo un expansor plasmático sintético (*hemmacel*). La incidencia de complicaciones relacionadas con la paracentesis, la probabilidad de reingreso hospitalario y la probabilidad de supervivencia fueron idénticas en ambos grupos. Un análisis multivariado de 16 parámetros, incluyendo la modalidad de tratamiento, identificó a la refractariedad a los diuréticos como el único predictor independientemente de mortalidad. Estos resultados sugieren que este expansor plasmático es tan efectivo como la albúmina humana, en la prevención del deterioro de la hemodinámica sistémica y función renal, en pacientes cirróticos con ascitis refractaria tratados con paracentesis total.

El grupo de Barcelona (51), han comparado el dextrano-70 con la albúmina humana en 88 pacientes cirróticos sometidos a paracentesis total. La incidencia de deterioro de la función renal, hiponatremia y encefalopatía hepática fueron similares en ambos grupos por lo que se concluyó que el dextrano-70 era capaz de prevenir estas complicaciones tan eficazmente como la albúmina humana.

En un estudio abierto publicado este mismo año (52), 20 pacientes cirróticos con ascitis fueron tratados con paracentesis diarias de 5 litros. En los diez primeros en quienes no se asoció ningún expansor plasmático se objetivaron

alteraciones hemodinámicas y humorales, compatibles con disminución del volumen intravascular, que desaparecieron tras administración de dextrano-70. Por el contrario, los diez pacientes siguientes recibieron dextrano-70, tras cada paracentesis, sin control hemodinámico. Al final del estudio no se observaron alteraciones en la función hepática o renal. Los autores del estudio concluyen que el dextrano 70 evita los cambios hipovolémicos tras las paracentesis terapéuticas con una reducción de 30 veces en el coste con respecto a la albúmina.

Recientemente, se ha realizado un estudio para probar la eficacia del dextrano-40 como expansor plasmático en 49 pacientes cirróticos sometidos a paracentesis total, observándose un descenso del volumen plasmático eficaz en el 70% de los casos y complicaciones como hiponatremia y/o deterioro de la función renal en un 14% de los pacientes incluidos (53). Según los autores de este estudio, la ineficacia del dextrano-40 en la prevención de complicaciones renales y/o electrolíticas después de la paracentesis total podría estar relacionada con su corta vida media (9 horas) comparada con la del *hemacel* (16 horas), dextrano-70 (24-48 horas) y albúmina (21 días).

Sin embargo, en un estudio publicado muy recientemente por Acharya y cols (54), se incluyeron 40 pacientes cirróticos con ascitis, 20 fueron tratados con paracentesis repetidas más infusión de dextrano-40 y los 20 restantes con tratamiento diurético de forma aleatorizada. No se observaron alteraciones en la función renal o hepática ni trastornos electrolíticos ni signos de hipovolemia en los tratados con paracentesis más dextrano-40.

En otro estudio controlado, llevado a cabo en nuestro país por Vila y cols (55), para investigar la incidencia de complicaciones de las paracentesis evacuadora y los diuréticos,

fueron tratados, de forma aleatoria, 40 pacientes con paracentesis total asociadas a infusión de dextrano-40 y otros 40 con tratamiento diurético. La incidencia de insuficiencia renal, trastornos electrolíticos y otras complicaciones como encefalopatía hepática, hemorragia digestiva o infecciones graves fue muy baja en el grupo tratado con paracentesis más dextrano-40 e inferior a la del grupo tratado con diuréticos.

Estos estudios sugieren que el dextrano-70, el dextrano-40 y el hemacel, son tan eficaces como la albúmina en la prevención de las complicaciones renales y electrolíticas tras las paracentesis terapéuticas. Asimismo, la paracentesis total asociada a la infusión de albúmina o dextrano 70 no tiene repercusión a largo plazo sobre el estado nutricional energético-proteico (56).

Muy recientemente, se ha publicado un estudio no controlado (57) en el que se asoció a la paracentesis total la infusión de suero fisiológico sin que se detectaran complicaciones clínicas ni alteraciones en la función renal. Por tanto, también la paracentesis de gran volumen asociada a la administración de suero salino podría constituir una alternativa terapéutica menos costosa en pacientes cirróticos con ascitis a tensión.

En definitiva, todos estos estudios han demostrado que la paracentesis terapéutica, tanto la paracentesis repetida como la paracentesis total, asociada a un expansor del volumen plasmático, constituye un procedimiento seguro (58) y eficaz para el tratamiento de la ascitis a tensión de los pacientes con cirrosis hepática. Se ha sugerido que la paracentesis, realizada con una asepsia estricta y monitorizando cuidadosamente la función renal y hemodinámica, debería ser considerada como la terapia inicial en el tratamiento de la ascitis (59).

Los defensores de la utilización sistemática de la paracentesis terapéutica en sustitución de los diuréticos, no dudan en afirmar que estos producen frecuentes complicaciones, tales como hiponatremia, hipokaliemia, insuficiencia renal, encefalopatía hepática, calambres musculares o ginecomastia. Aducen además, que los tratados con diuréticos precisan hospitalizaciones prolongadas y que un 10-20% de los pacientes cirróticos hospitalizados, lo son por ascitis refractaria a estos medicamentos (60).

Este estado de opinión sobre la paracentesis terapéutica no es unánime a pesar de los estudios realizados avalando su gran eficacia. En efecto, para otros autores el uso racional de los diuréticos continua siendo el mejor tratamiento para la ascitis del paciente cirrótico (61,62), dado el escaso número de complicaciones cuando se utilizan diuréticos distales, en lugar de diuréticos de asa, y cuando se limita la diuresis a una pérdida de peso no superior a 0,5 Kilogramos por día. Adicionalmente, se pueden evitar las hospitalizaciones prolongadas ya que los pacientes que responden favorablemente a los diuréticos no tienen porque ser retenidos en el hospital hasta que la ascitis desaparezca por completo pudiendo ser tratados como pacientes ambulatorios. Para los defensores de los diuréticos, la paracentesis únicamente sería necesaria cuando la ascitis produce dificultad respiratoria, dolor abdominal, ruptura de la piel o bien existe una hernia umbilical o inguinal (62). Además, los diuréticos tendrían la ventaja teórica de prevenir la peritonitis bacteriana espontánea por su capacidad de incrementar el complemento sérico y la capacidad opsonizante del líquido ascítico (63).

Con respecto a la paracentesis existen varios interrogantes. Sería interesante conocer si el control de la ascitis con tratamiento diurético es más fácil después de haber realizado paracentesis. Se deberían evaluar las complicaciones

tras paracentesis repetidas. Por último, habría que esperar que ocurrirá cuando las paracentesis se realicen rutinariamente en todos los centros y de forma ambulatoria. Esta fue la situación hace treinta años cuando las complicaciones fueron altas.

La paracentesis constituye un tratamiento de la ascitis pero no de la retención renal de sodio por lo que, una vez los pacientes son dados de alta del hospital, deben seguir un tratamiento diurético para evitar la reacumulación de líquido en la cavidad peritoneal. Por lo tanto, los pacientes refractarios a los diuréticos desarrollan de nuevo ascitis importante a las pocas semanas de abandonar el hospital por lo que requieren frecuentes paracentesis (64). No se ha publicado ningún estudio prospectivo comparando la paracentesis terapéutica con diuréticos en el que ambos grupos reciban albúmina. Este estudio sería muy interesante ya que las mayores complicaciones de los diuréticos (hiponatremia e insuficiencia renal) están causadas por la depleción del volumen intravascular.

Actualmente uno de los mayores interrogantes es si los pacientes con ascitis verdaderamente refractaria deben tratarse mediante paracentesis repetidas o bien, dado que éstas no suelen ser eficaces, debe ser considerada la inserción de una prótesis de LeVeen (65).

En una revisión publicada recientemente (66), se proponen como alternativas terapéuticas en pacientes con ascitis refractaria la paracentesis terapéutica repetida asociada a la infusión de albúmina sérica humana o bien a otros expansores plasmáticos (67); ensayar inhibidores de la tromboxano-sintetasa o antagonistas del tromboxano para intentar el bloqueo de los vasoconstrictores intrarrenales y mejorar la respuesta natriurética a los diuréticos; colocar un shunt de LeVeen; y administrar vasoconstrictores periféricos

y/o vasodilatadores intrarrenales como ornitina, vasopresina o dopamina.

Otros métodos terapéuticos.

En la década de los setenta Levy et al. (68) diseñaron una máquina (Rhodiascit) mediante la cual el líquido ascítico es concentrado por ultrafiltración a presión, el concentrado de proteínas se reinfunde al sistema venoso central y el ultrafiltrado es desechado. Actualmente, prácticamente no se utiliza porque puede dar lugar a complicaciones similares a las de la comunicación peritoneovenosa tales como coagulación intravascular, edema pulmonar y hemorragia digestiva.

Triger y Smart (69), realizaron un estudio aleatorizado comparando el método estándar de recirculación de la ascitis (Rhodiascit) con la paracentesis terapéutica e infusión intravenosa de seroalbúmina en 40 pacientes con ascitis refractaria al tratamiento diurético. La tasa de complicaciones, la duración de la estancia hospitalaria y el coste fueron inferiores con el primer método terapéutico.

La infusión intravenosa de albúmina puede mejorar la hemodinámica renal, la retención de sodio y la respuesta a los diuréticos (70), sin embargo esta medida terapéutica tiene poco valor porque su efecto es transitorio y su coste elevado.

La anastomosis porto-cava latero-lateral es un método terapéutico que puede resultar eficaz para el tratamiento de la ascitis refractaria en pacientes cirróticos con una función hepática relativamente conservada (71). Desafortunadamente, la mayoría de los pacientes con ascitis refractaria tienen una insuficiencia hepática avanzada que dificultará la realización

de una intervención quirúrgica de tal envergadura y, adicionalmente, limitará de forma importante su eficacia.

Franco et al (72), realizaron un shunt portosistémico en 57 pacientes con ascitis intratable consiguiendo la remisión de la ascitis en 53 de los 54 pacientes que sobrevivieron tras la intervención. No obstante, la mitad de estos pacientes presentaron encefalopatía postoperatoria. Esta complicación incapacitante limita la aplicación rutinaria de la cirugía en el tratamiento de la ascitis refractaria.

El trasplante hepático debería ser evaluado en el tratamiento de estos pacientes dado el mal pronóstico de la enfermedad a corto plazo (73). Por lo tanto, el trasplante es el tratamiento de elección en pacientes con ascitis refractaria e insuficiencia hepática avanzada capaces de tolerar una intervención quirúrgica mayor (74) pero debería indicarse antes de la aparición de la insuficiencia renal funcional. Su existencia, previa al trasplante, esta gravada con una mortalidad superior al 50% en el postoperatorio inmediato (75).

La ultrafiltración por diálisis del líquido ascítico con reinfusión del concentrado en la cavidad peritoneal resultó eficaz en un estudio realizado en 9 pacientes cirróticos con ascitis refractaria no presentándose efectos adversos (76).

Muy recientemente se ha observado en pacientes tratados con prótesis intrahepática porto-sistémica (PIP) vía transyugular por hemorragia varicosa la mejoría de la ascitis. Cinco pacientes cirróticos con ascitis refractaria fueron tratados con este dispositivo. Al mes de su colocación la ascitis desapareció o disminuyó, controlándose en todos los casos con dosis bajas de diuréticos (77).

Desafortunadamente, la disponibilidad de diuréticos más eficaces y seguros, la aplicación de paracentesis terapéuticas y los progresos en la utilización de los shunts peritoneovenosos, permiten una movilización más rápida del líquido ascítico pero sin conseguir una mejoría significativa de la supervivencia (78).

4. Pronóstico de la ascitis en pacientes cirróticos.

La complicación más frecuente que desarrollan los pacientes con cirrosis hepática es la aparición de ascitis. En un estudio realizado sobre la historia natural de 293 pacientes con cirrosis hepática compensada a los que se realizó un seguimiento durante diez años, la descompensación más frecuentemente observada fue la ascitis seguida, en este orden, por la ictericia, encefalopatía hepática y hemorragia gastrointestinal (79). La aparición de ascitis en pacientes cirróticos implica un marcado deterioro de la hemodinámica sistémica y esplácnica así como una grave alteración de las funciones hepática y renal.

Dos aspectos bien diferenciados deben considerarse en el análisis de la evolución de pacientes cirróticos con ascitis. Por un lado, debe valorarse qué impacto posee la presencia de ascitis en el pronóstico vital del paciente con cirrosis hepática. Como se verá, la mayor parte de estudios publicados han valorado este aspecto. Por otro lado, deberá analizarse qué factores se asocian a un buen o mal pronóstico en pacientes cirróticos que presentan una descompensación hídrica. Ciertamente son pocos los estudios que han evaluado este aspecto.

Impacto pronóstico de la presencia de ascitis.

La alteración de la hemodinámica y de la función hepática y renal en pacientes con cirrosis hepática es habitualmente progresiva, ello explica que la mayoría de pacientes presenten episodios repetidos de descompensación hídrica a pesar de haber realizado un escrupuloso cumplimiento del tratamiento prescrito. En el estudio previamente comentado (79), la probabilidad de permanecer con vida pasados 1 y 5 años desde la aparición del primer episodio de ascitis fue del 48% y 18% respectivamente.

Poynard et al (80), realizaron un estudio para estimar el pronóstico a corto plazo de pacientes cirróticos, que ingresaron por hemorragia digestiva, mediante la valoración de 17 variables clínicas y de laboratorio. El análisis univariado demostró que los pacientes fallecidos dentro de los primeros 30 días tenían una mayor incidencia de ascitis, una bilirrubina sérica más alta y un tiempo de protrombina más prolongado que los pacientes que sobrevivían. En el análisis

multivariado, la ascitis fue la única variable con valor pronóstico independiente desfavorable.

El Grupo Cooperativo Escandinavo para el estudio de las enfermedades del hígado llevó a cabo un estudio (81) con el fin de evaluar el valor pronóstico de la clasificación de Child-Turcotte en 245 pacientes cirróticos tratados médicamente que fueron controlados durante 16 años. El valor de la albúmina sérica tuvo la influencia pronóstica más marcada y, en segundo lugar, el grado de ascitis. En efecto, la ascitis importante se asoció a un descenso de la supervivencia en comparación con la ausencia de ascitis o con la ascitis fácilmente controlable, que se relacionaron entre sí con tasas de supervivencia similares. La conclusión más importante de este estudio fue que la clasificación de Child-Turcotte aporta una información pronóstica muy valiosa y de fácil obtención, pero resulta de un valor inferior al índice pronóstico basado en el análisis multivariado de los 5 factores pronósticos utilizados en la clasificación, la albúmina, la ascitis, la bilirrubina, los trastornos neurológicos y el estado nutricional.

En otro trabajo posterior de este mismo Grupo Cooperativo Escandinavo (82) con 415 pacientes cirróticos, se realizó un análisis multivariado de Cox (83) utilizando parámetros susceptibles de variar a lo largo del tiempo. De modo que el pronóstico pudiese ser en todo momento actualizado a lo largo del curso de la enfermedad, siempre que el paciente experimentase cambios clínicos. Los resultados de este estudio indicaron que los factores asociados a un mal pronóstico eran el índice de protrombina bajo, la presencia de ascitis marcada, la hemorragia gastrointestinal, la edad avanzada, el consumo alto de alcohol, las cifras altas de bilirrubina o de fosfatasas alcalinas, la albúmina sérica baja, la poca

inflamación del tejido conectivo hepático y el pobre estado nutricional.

En otro estudio controlado (84) se incluyeron 488 pacientes con hepatopatía crónica tratados con prednisona o placebo. Se realizó un análisis de Cox utilizando 162 variables para valorar separadamente su valor pronóstico y/o terapéutico. La presencia de ascitis tuvo valor pronóstico significativo en el grupo tratado con prednisona pero careció de valor en el grupo placebo.

En una publicación canadiense (85), se analizó el riesgo de mortalidad en un año, de 253 pacientes con cirrosis hepática alcohólica, de los cuales 51 murieron en ese período de tiempo, mediante la valoración del significado pronóstico de una batería de parámetros clínicos, biológicos e histológicos. Entre las variables clínicas asociadas estadísticamente con alto riesgo de muerte se encontraban la presencia de ascitis, la existencia de edema periférico, la circulación colateral, la encefalopatía, las arañas vasculares, la anorexia y la debilidad.

En otro estudio (86), realizado en 93 pacientes consecutivos que fueron sometidos a un trasplante hepático ortotópico por diversas hepatopatías crónicas avanzadas, se analizaron retrospectivamente 27 datos clínicos y de laboratorio con el fin de valorar los factores de riesgo de infección bacteriana mayor y de muerte precoces después de la intervención. Siete variables, entre las que se encontraba la presencia de ascitis, la encefalopatía, la elevación de los leucocitos polimorfonucleares, la disminución del cociente linfocitos T cooperadores/supresores, la bilirrubina y la creatinina plasmáticas estaban asociadas, de forma

significativa, con un riesgo de muerte más elevado. La creatinina sérica preoperatoria constituyó el mejor indicador del pronóstico a corto plazo después del trasplante hepático, superior a cualquier otro parámetro preoperatorio sobre el estado del paciente.

En un nuevo estudio escandinavo (87), 81 pacientes con cirrosis hepática alcohólica fueron seguidos durante un período superior a 8 años para valorar el efecto sobre la supervivencia de un gran número de parámetros hemodinámicos, clínicos y bioquímicos. El análisis univariado evidenció que la concentración plasmática de adrenalina y noradrenalina, la presión portal, el aclaramiento de verde-indocianina, el sodio sérico, la bilirrubina sérica, la albúmina sérica, la presencia de ascitis y de enfermedad cardiovascular, tenían valor pronóstico significativo. En el análisis multivariado (modelo de Cox), la presencia de ascitis permanecía como factor predictivo independiente de supervivencia así como también la concentración de noradrenalina plasmática, la presión portal y la bilirrubina sérica.

Un estudio reciente, realizado por Adler et al (88), tuvo por objetivo seleccionar entre diversas variables clínicas y funcionales, aquellas que pudiesen predecir mejor la supervivencia a un año. Los datos de 91 pacientes consecutivos con cirrosis hepática no biliar se sometieron a un análisis de regresión logística durante un período de 24 meses. De las 19 variables que entraron en el análisis, solo dos tuvieron valor significativo, la presencia de ascitis y la prueba del aliento espirado con aminopirina. Mediante estas dos variables, se elaboró una ecuación logística para el cálculo de la probabilidad de supervivencia a un año. Esta ecuación podría

ser utilizada en la valoración del riesgo de mortalidad en pacientes cirróticos candidatos a trasplante hepático.

Otro estudio reciente realizado por Christensen et al (89), en 284 pacientes cirróticos fue llevado a cabo para valorar la supervivencia después del primer episodio de hemorragia digestiva o de coma. Mediante un análisis de regresión múltiple de Cox, la presencia de ascitis mostraba una asociación significativa con una supervivencia corta. Otros factores fueron la presencia de coma en el episodio de hemorragia digestiva, un índice de protrombina bajo y una creatinina sérica baja.

Chedid et al (90), estudiaron prospectivamente a 281 pacientes con hepatopatía alcohólica para evaluar su pronóstico mediante parámetros clínicos, bioquímicos e histológicos durante un período de 4 años. En el grupo con hepatitis alcohólica, los factores correlacionados significativamente con la supervivencia fueron la ascitis, los niveles de alanina aminotransferasa, los gramos de alcohol consumidos, la persistencia de la ingesta etílica y la severidad clínica de la enfermedad.

Merkel et al (91), realizaron un seguimiento de 78 pacientes cirróticos durante un período de 20 meses. El análisis univariado mediante el método de Kaplan-Meier demostró que los tests de función hepática (capacidad de eliminación de galactosa, test respiratorio con aminopirina y aclaramiento de ICG) y las siguientes variables clínicas y bioquímicas (encefalopatía, ascitis, bilirrubina sérica, albúmina sérica y tiempo de protrombina) eran buenos predictores de supervivencia.

De todos los estudios comentados previamente, se puede concluir que la aparición de ascitis en el paciente cirrótico constituye una complicación de gran trascendencia pronóstica ya que anuncia una corta supervivencia.

Pronóstico en pacientes cirróticos con ascitis.

La aparición de ascitis anuncia una corta supervivencia para el paciente cirrótico pero es de gran importancia conocer si existe algún dato de la anamnesis o del examen físico, algún parámetro de la función hepatocelular o renal, o bien, alguna variable relacionada con la hemodinámica sistémica o esplácnica o con los sistemas vasoactivos endógenos (sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema simpático) que tenga valor pronóstico con el fin de identificar, de forma precoz, cuál va a ser la respuesta de los pacientes al tratamiento.

Los estudios publicados han analizado exclusivamente qué factores poseen un valor predictivo sobre las tasas de supervivencia en pacientes con cirrosis hepática y ascitis. Por el contrario, existe poca información sobre la predicción de la respuesta al tratamiento de la ascitis mediante diuréticos u otros métodos terapéuticos. En una revisión reciente, Schölmerich (92) afirma que no podemos realizar actualmente una valoración pronóstica inicial de nuestras modalidades terapéuticas.

Schölmerich et al (93) realizaron un estudio con el objetivo de predecir la respuesta de la ascitis al tratamiento diurético. Tras comparar grupos de pacientes respondedores y no respondedores al tratamiento diurético encontraron que la excreción urinaria de sodio, el balance de los efectos hormonales sobre la excreción de sodio y la hormona

antidiurética, mostraban las mayores diferencias entre los dos grupos. La excreción fraccional de sodio fue el parámetro de mayor valor en la predicción de la respuesta a los diuréticos con un valor predictivo positivo del 92% y un valor predictivo negativo del 86%.

Desde hace algunos años se sabe que los pacientes cirróticos que desarrollan insuficiencia renal suelen fallecer a corto plazo mientras que los pacientes sin insuficiencia renal tienen una mayor supervivencia (94). Por lo tanto, la insuficiencia renal funcional constituye un marcador pronóstico muy importante en pacientes cirróticos ingresados por ascitis.

Existen dos estudios que han realizado un análisis predictivo de supervivencia. Arroyo et al (95), han evaluado los indicadores pronósticos de supervivencia en 75 pacientes cirróticos con ascitis sin insuficiencia renal. Los resultados de este estudio indican que la actividad renina plasmática y la excreción urinaria de sodio son los parámetros de mayor valor pronóstico. En efecto, aquellos pacientes con actividad renina plasmática normal o excreción urinaria de sodio mayor de 10 mEq/día, tuvieron una supervivencia más prolongada que los que presentaban una actividad renina plasmática elevada o una excreción urinaria de sodio inferior a 10 mEq/día. La medida del sodio urinario se puede realizar fácilmente en la mayoría de los hospitales por lo que puede constituir un índice pronóstico simple y muy útil en estos pacientes.

Un segundo estudio publicado por Llach et al (96), fue realizado en 139 pacientes hospitalizados para tratamiento de su ascitis. De 38 parámetros de la anamnesis, exploración física, bioquímica hepática, función renal y sistemas vasoactivos endógenos, solo 18 demostraron tener valor pronóstico en el análisis univariado. En el análisis

multivariado (modelo de Cox), de estas 18 variables solo 7 tuvieron un valor pronóstico independiente para la supervivencia. De estas 7, la presión arterial media y la concentración de norepinefrina plasmática fueron las de mayor valor pronóstico. Las otras 5 fueron el estado nutricional, la existencia de hepatomegalia, la albúmina sérica, la excreción urinaria de sodio y la tasa de filtración glomerular. Este importante estudio sugiere que es probable que la presión arterial media, la actividad renina plasmática y la concentración de norepinefrina plasmática hayan mostrado un significado pronóstico en estos pacientes porque reflejan el grado de alteración de la circulación esplácnica y portal.

En el estudio de Tage-Jensen et al (87), comentado previamente, realizado en 81 pacientes cirróticos alcohólicos con y sin ascitis, entre las variables con valor pronóstico independiente de supervivencia se encontraban la presión portal y la concentración de norepinefrina plasmática.

Los resultados de ambos estudios (87,96), inducen a pensar que las variables relacionadas con la hemodinámica sistémica y portal pueden tener más importancia desde el punto de vista pronóstico que aquellos parámetros clínicos o biológicos habitualmente utilizados para valorar el funcionalismo hepatocelular.

La determinación de parámetros analíticos tales como actividad renina plasmática, la aldosterona o las catecolaminas séricas está al alcance de muy pocos hospitales con alto grado de especialización. Por este motivo, parece necesaria la búsqueda de parámetros clínicos (procedentes de la anamnesis o de la exploración física) o analíticos (bioquímica hepática, excreción urinaria de sodio, bioquímica del líquido ascítico), que puedan ser determinados en la totalidad de los hospitales.

GUIAS PARA LA PRACTICA CLINICA

1. Introducción.

La explosión en tecnología que se ha generado en las últimas décadas y los cambios socioeconómicos que a diario se viven han modificado sustancialmente el escenario en el que se desarrolla en la actualidad la práctica médica.

Del progreso en tecnología básica, se han derivado múltiples cambios, aunque no todos de signo positivo (97). Se dispone de un mayor número de métodos diagnósticos, que a su vez son cada vez más fiables. El arsenal terapéutico también se ha multiplicado, a la vez que se han descubierto nuevos usos para viejos remedios. Estrategias terapéuticas agresivas han sido sustituidas por otras más conservadoras. Por contra, en el

otro plato de la balanza, se puede observar que la nueva tecnología ha generado un incremento sustancial del coste económico de la práctica clínica y, en algunos casos, un aumento de la yatrogenia. En fin, ha supuesto un reto a la capacitación profesional de los médicos, que no siempre es superado de forma airosa.

Los cambios socioeconómicos están, asimismo, condicionando y modificando la actuación del sistema sanitario en igual o mayor magnitud que los tecnológicos. De un lado, la sociedad en general y cada paciente en particular, demandan una mejor y más amplia atención sanitaria y no están dispuestos a que ésta se limite bajo ningún concepto. En ocasiones incluso, subyace bajo su mayor demanda una amenaza legal más o menos implícita. Por otro lado, existe una importante presión de los diferentes órganos económicos para que se ejerza un control estricto del vertiginoso incremento del gasto monetario. Esta presión está siendo ejercida, tanto por las instituciones privadas, como por las compañías de seguro, y, sobre todo, por las instituciones públicas representadas por los diferentes gobiernos nacionales que, cada vez más, se ven impotentes para hacer frente a los crecientes presupuestos que se necesitan. Un buen ejemplo de las complejas presiones socioeconómicas que se están generando en nuestro país puede observarse analizando las reacciones provocadas por el informe emitido sobre la situación sanitaria por la Comisión de Análisis y Evaluación del Sistema Nacional de Salud delegada por el Parlamento a tal efecto. Podría decirse que ningún estamento de nuestra sociedad ha dejado de opinar al respecto, frecuentemente sin suficiente conocimiento de causa.

En el centro de este cúmulo de presiones se encuentra el médico, que es en definitiva quien debe tomar las decisiones. Es justamente el proceso de toma de decisiones

médicas lo que nos interesa analizar, ya que de él se deriva la mayor parte de la conflictividad existente. La decisión médica, tal y como la conocemos en la actualidad, tiene la propiedad intrínseca de ser variable (98). No es ésta una afirmación gratuita derivada de una situación irreal, sino que se fundamenta en la observación y en el análisis de lo que ocurre en la práctica médica diaria. Es evidente que, a menudo, idénticos problemas clínicos son abordados en su vertiente diagnóstica y terapéutica de manera distinta por médicos diferentes.

Hay motivos que justifican esta variabilidad, todos ellos relacionados finalmente con la obligada subjetividad del médico y el diferente grado de incertidumbre que caracteriza su práctica profesional. En primer lugar, debe considerarse el grado desigual de conocimientos de cada médico y la diferente respuesta adoptada frente al reto que genera la explosión tecnológica y la aparición de nuevas alternativas diagnósticas y terapéuticas, cuya eficacia y seguridad no siempre han sido convenientemente analizadas e incluso pueden ser absolutamente desconocidas. En ocasiones, la ganancia diagnóstica o terapéutica que se obtiene con una determinada técnica o en un determinado paciente es escasa y/o genera un coste económico o un riesgo excesivos (99, 100) y ello no es valorado convenientemente. Este grado de variabilidad, inherente al propio médico y al proceso patológico en cuestión, se magnifica en buena medida cuando entran en juego los factores socioeconómicos y el médico responde a ellos en función de su propia personalidad.

No es de extrañar que la variabilidad y la incertidumbre de una actuación tan trascendente como es el proceso de toma de decisiones médicas hayan motivado que

diversas asociaciones e instituciones demuestren un creciente interés en el desarrollo y puesta en práctica de las llamadas *Guías para la Práctica Médica (101-105)*. En efecto, en diversos países de nuestro entorno geopolítico y tanto más cuanto mayor es su desarrollo socioeconómico, diferentes asociaciones médicas, de consumidores y financieras, así como instituciones públicas, han aconsejado e incluso puesto en práctica el desarrollo de dichas guías. Sirva como ejemplo la actitud del Congreso de los Estados Unidos de América que en 1989 encargó dicha tarea al Servicio Público de Salud.

En las páginas siguientes se analizarán los objetivos y los métodos de desarrollo y de evaluación de las Guías para la Práctica Clínica, realizando especial hincapié en aquellos aspectos que han sido utilizados en el estudio objeto de la presente Tesis.

2. Concepto y objetivos.

Cada interesado, individuo o grupo, en la Asistencia Sanitaria podría dar una definición distinta de las *Guías para la Práctica Clínica*, en función de sus intereses particulares. De una manera global se podrían considerar como un conjunto de normas o consejos desarrolladas sistemáticamente para asistir al médico y al paciente en la toma de decisiones sobre las actuaciones más apropiadas para situaciones clínicas específicas.

Como se verá, su desarrollo resulta de la aplicación de métodos científicos a la práctica de la medicina (97), impregnándola de objetividad. Por ello, pueden ser útiles para ayudar en la interpretación de la información clínica (106). Esta utilidad es especialmente interesante en la actualidad y se proyecta como imprescindible en el futuro, si consideramos la enorme cantidad de información obtenida mediante la aplicación de los diferentes métodos diagnósticos disponibles, que habitualmente se manejan en cada situación clínica concreta. La interpretación de esta información clínica debe ser más adecuada si se utilizan métodos de análisis objetivos.

Los objetivos de las Guías para la Práctica Clínica son múltiples (101). El prioritario sería probablemente la mejora de la eficiencia clínica y de la calidad del cuidado prestado al paciente. El intento de reducir los efectos secundarios derivados de la actuación médica, mediante la elección de las pautas diagnósticas y terapéuticas más adecuadas, sería asimismo primordial.

La contención de los costes económicos, consiguiendo la mejor relación coste-beneficio posible es también un objetivo importante, considerado primordial por las instituciones económicas privadas y los organismos gubernamentales. Mediante el desarrollo de las Guías se podría modificar la política de gastos, de forma que los recursos, habitualmente limitados, pudieran destinarse a aquellos puntos más necesitados, cuya potenciación pudiera generar una mejora significativa de la calidad de la asistencia sanitaria.

Otro objetivo no menos trascendente sería su aplicación en la docencia, tanto en la enseñanza pre como postgraduada. No cabe la menor duda que el aprendizaje es mayor

y más productivo si se basa en normas objetivas de actuación, sancionadas por el análisis metódico de la información clínica.

Finalmente, se ha sugerido el empleo de las *Guías para la Práctica Clínica* para su uso en casos de litigación por supuesta mala práctica médica, de forma que pudieran existir puntos concretos para un peritaje adecuado.

3. Métodos de obtención y aplicación.

Existen múltiples métodos para el desarrollo de las *Guías para la Práctica Médica*. Clásicamente, se solicitaba la opinión de médicos expertos en el tema para esclarecer las dudas existentes en el proceso de toma de decisiones. Si bien en la actualidad sigue utilizándose este método, se ha detectado que, frecuentemente, es incapaz de resolver la variabilidad e incertidumbre inherentes a la práctica clínica (106).

En la actualidad, existen diferentes grupos interesados en el tema y cada uno emplea sus propios métodos de desarrollo. No disponemos de datos objetivos que nos informen de la bondad de cada uno de ellos. Así el Colegio Americano de Médicos, a través de su Proyecto de Valoración de la Eficacia Clínica realiza una revisión cuantitativa y formal de la literatura publicada sobre el tema en cuestión. De la revisión, realizada por expertos, se genera una toma de postura que se publica en la revista *Annals of Internal Medicine*, su órgano oficial, donde es sometida al análisis, crítica y sugerencias de la comunidad médica internacional (101).

Una aproximación diferente al problema se realiza en el Plan de Salud de la Comunidad de Harvard (104, 107). Se crea un grupo local de consenso, cuyo director realiza una revisión somera de la literatura y propone al grupo un algoritmo preliminar para su discusión y eventual modificación.

Una consideración especial merecen las llamadas *Reglas de Predicción Clínica (RPC)*, ya que son la base metodológica del trabajo que se presenta. En realidad, pueden considerarse como un tipo de Guía cuyo objetivo es reducir el grado de incertidumbre inherente a la práctica médica definiendo el uso más apropiado de los hallazgos clínicos para realizar predicciones (106). Se derivan de observaciones clínicas sistemáticas obtenidas en un grupo suficientemente numeroso de pacientes reales y sometidas a un análisis matemático complejo. Su utilidad se concreta en la asistencia para la toma de decisiones médicas en relación con los juicios diagnósticos, pronósticos y terapéuticos.

Existe una serie de condiciones que deben ser cumplidas escrupulosamente antes de aconsejar el uso

generalizado de las RPC. Unas son de carácter preliminar, previas a su desarrollo, otras se refieren a los métodos empleados para su obtención, y las últimas a su aplicabilidad clínica.

Requisitos preliminares

Antes de iniciar la recogida de los datos clínicos debe emitirse una definición lo más concreta posible de los fenómenos a predecir, que serán preferiblemente de tipo biológico, por ser más objetivos que los de tipo sociológico, habitualmente más susceptibles de múltiples tipos de sesgo.

Asimismo, debe emitirse una relación de hallazgos predictivos o variables clínicas que necesariamente deberán ser recogidas de forma protocolizada mediante un formato definido previamente. Ningún hallazgo utilizado como dato predictivo debe ser empleado como criterio diagnóstico, ya que de lo contrario se le aseguraría un poder pronóstico máximo.

Por fin, debe asegurarse el carácter ciego de la asignación de cada paciente a un grupo determinado, respecto a los hallazgos clínicos obtenidos, lo cual no puede ser garantizado en estudios retrospectivos.

Métodos empleados para el desarrollo de las RPC.

A partir de las variables clínicas que presenta un paciente, el objetivo final de las RPC es predecir su diagnóstico, su curso evolutivo o la respuesta a un determinado tratamiento. Para ello existen diferentes métodos matemáticos que determinan qué variables predicen con mayor seguridad a qué grupo pertenece el paciente, así como la probabilidad de que pertenezca a uno o más de los diferentes grupos posibles.

Los métodos más frecuentemente utilizados pertenecen a alguno de los siguientes grupos: métodos multivariantes, métodos probabilísticos y métodos de inteligencia artificial.

La estructura básica, común a todos los sistemas existentes, está constituida por dos componentes (108), la *base de datos* y el *mecanismo de inferencia* (FIGURA 1).

La base de datos es un conjunto de conocimientos obtenidos a partir de pacientes reales. Esta información es recogida e incorporada por los autores de la base de datos. El *mecanismo de inferencia* es un sistema de análisis, generalmente lógico o aritmético, que valora la información obtenida del paciente problema, comparándola con la contenida en la base de datos, para generar una nueva información acerca del caso problema.

Ambos componentes pueden ser codificados para su incorporación e interrelación en un programa de ordenador, lo que permite una utilización sencilla y rápida.

En esquema, esta estructura remeda el método diagnóstico empleado por el médico. La base de datos supone el conjunto de conocimientos médicos y el mecanismo de inferencia la comparación que el médico realiza entre sus conocimientos y los datos obtenidos del paciente problema.

Métodos multivariantes.

La necesidad de aplicar métodos matemáticos multivariantes en las Ciencias de la Salud surge del gran número de variables clínicas que habitualmente es necesario analizar, de forma que en la comparación entre dos o más grupos, los métodos uni o bivariados, que generalmente se emplean, presentan algunos problemas metodológicos que los hacen inservibles. Entre ellos, cabe destacar dos, la

SISTEMAS EXPERTOS

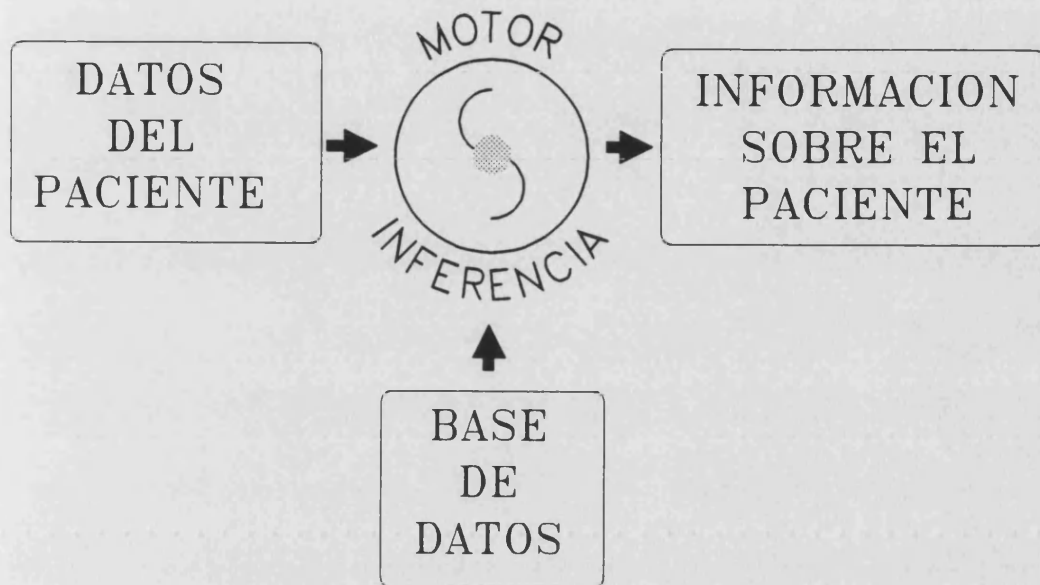


Figura 1. Estructura básica de las reglas de predicción clínica.



CALCO

PARCHEMIN

interrelación que suele existir entre las variables clínicas y la necesidad de realizar múltiples comparaciones lo que incrementa el error alfa o tipo I, que evalúa la probabilidad de encontrar diferencias entre dos o más muestras, cuando en realidad pertenecen a la misma población.

Los métodos multivariantes son capaces de describir adecuadamente las diferencias entre muestras cuando se analizan múltiples variables y de determinar *a priori* a qué muestra o grupo pertenece un determinado paciente (109).

Las variables pueden pertenecer a dos tipos. Por un lado, existen variables independientes, también llamadas explicativas o predictores que, como su nombre indica, no están determinadas por ninguna otra, sino que, por el contrario, condicionan a las variables dependientes, también denominadas explicadas o criterios. Imaginemos, por ejemplo, que se pretende evaluar el riesgo de un paciente para padecer un infarto agudo de miocardio. Para ello, consideramos su sexo, edad, número de cigarrillos que fuma, cifras de tensión arterial y nivel plasmático de colesterol. Estas variables clínicas son independientes, mientras que la posibilidad de presentar un infarto de miocardio es la variable dependiente.

Según el número y la naturaleza cuantitativa o cualitativa de las variables dependientes e independientes que se deban relacionar, podrá utilizarse un determinado método multivariante (TABLA I). Las más frecuentemente utilizadas son el análisis de regresión logística y el análisis discriminante. Cada una se basa en principios estadísticos diferentes, pero ambas producen ecuaciones útiles para el cálculo de la probabilidad que presenta un paciente concreto de pertenecer a un determinado grupo, en función de las variables predictivas presentes.

**TABLA I. PRINCIPALES TECNICAS INFERENCIALES DE ANALISIS
MULTIVARIANTE.**

| VARIABLE (S) DEPENDIENTES (S) | VARIABLES INDEPENDIENTES | |
|--|---|---|
| | CUALITATIVAS | CUANTITATIVAS |
| UNA CUANTITATIVA | Análisis de Varianza (ANOVA) | Regresión múltiple Regresión de Cox |
| UNA CUALITATIVA | Modelo logit (Modelos log-lineales) | - Análisis discriminante - Regresión logística |
| VARIAS CUANTITATIVAS | Análisis multivariante de la varianza (MANOVA) | Correlación canónica |

El análisis discriminante es un método paramétrico pues requiere que la distribución de los datos sea normal y la varianza de las poblaciones iguales para poder ser aplicada. Por contra, el análisis de regresión logística es un método no paramétrico pues no exige el cumplimiento de estos supuestos. En general, la regresión logística exige menos condiciones para su aplicación, pero cuando éstas se cumplen, el análisis discriminante es más poderoso y presenta la ventaja adicional de que puede ser utilizado para más de dos grupos.

Métodos probabilísticos.

Estos métodos se basan en el teorema de Bayes. Tal y como fue enunciado por el reverendo Thomas Bayes (1702-1761), el teorema establece que para un determinado suceso, la probabilidad posterior es igual a la probabilidad previa por el llamado factor de Bayes, cociente de probabilidad o probabilidad condicional. Aplicado a la Medicina, el teorema podría enunciarse de la siguiente forma: la probabilidad de que un paciente padezca una determinada enfermedad, dado que presenta un determinado síntoma o conjunto de síntomas es igual a la probabilidad de dicha enfermedad en la población a la que pertenece el paciente, multiplicada por la probabilidad de dicho síntoma o conjunto de síntomas en la enfermedad en cuestión. Del mismo modo puede aplicarse no sólo para la predicción diagnóstica, sino también para la predicción pronóstica.

La formulación del teorema tomaría la siguiente fórmula:

$$P(D|S) = P(D) \times P(S|D); \quad \text{donde}$$

$P(D|S)$ es la probabilidad de la enfermedad D en un paciente con el síntoma S.

$P(D)$ es la probabilidad o prevalencia de la enfermedad D en la población.

$P(S|D)$ es la probabilidad del síntoma S en la enfermedad D.

Las incómodas fórmulas matemáticas para la aplicación de los métodos probabilísticos basados en el teorema de Bayes, se facilitan mediante su cálculo mediante programas de ordenador (110-116).

Su principal aplicación médica ha sido en la emisión de juicios diagnósticos y pronósticos, habiéndose utilizado en el diagnóstico diferencial del dolor abdominal (117), las cardiopatías congénitas (118), los accidentes vasculares cerebrales (119), los nódulos pulmonares solitarios (120) etc.; y para el establecimiento de un juicio pronóstico en la hemorragia digestiva alta (121, 122).

La aplicación adecuada de este método exige el cumplimiento de varios requisitos. Los diagnósticos o pronósticos teóricamente posibles deben ser mutuamente excluyentes. Cada síntoma tiene que ser independiente de los demás. Por fin, la base de datos utilizada se tiene que adaptar al área geográfica donde se utiliza.

Métodos de inteligencia artificial.

Los métodos existentes, englobados bajo el capítulo de inteligencia artificial, se basan en sistemas deductivos o en modelos cognoscitivos.

Sistemas deductivos.

Pertenecen al campo de la inteligencia artificial, que es la rama de la informática que pretende la construcción de sistemas que simulan la inteligencia humana, generalmente a través del tratamiento de símbolos no numéricos.

El mecanismo de inferencia en estos sistemas intenta aplicar a la base de datos una deducción lógica (123, 124), creando unas ramificaciones deductivas, que se realizan de forma general siguiendo una lógica que podemos expresar con la frase:

SI antecedentes ENTONCES consecuencias

que significa que si ciertos antecedentes son verdaderos, entonces las consecuencias también lo son.

Estos sistemas son utilizados en un gran número de problemas médicos, como la selección de antibacterianos para el tratamiento de infecciones (125), localización de una lesión neurológica (126), predicción de interacciones medicamentosas (127), etc. Están limitados por el sistema de expresión utilizado, que es difícil de aplicar en Medicina, y por la dificultad existente para encontrar los datos más importantes en cada paciente.

- Modelos cognoscitivos.

Estos sistemas, también basados en la inteligencia artificial, son un intento de reproducir el modelo de razonamiento empleado por el médico.

Según estos modelos el razonamiento diagnóstico es un proceso secuencial durante el cual, el médico construye un **modelo o hipótesis** del paciente, basado en las manifestaciones de su enfermedad. Este tipo de inferencia recibe el nombre de razonamiento hipotético-deductivo, que consta de tres fases: la evocación de la hipótesis, su evaluación y la generación de nuevas cuestiones.

El mecanismo de inferencia se guía por una aproximación a la toma de decisiones, del tipo hipótesis-prueba. Dado uno o más signos o síntomas, se genera para un determinado paciente un conjunto de hipótesis, que pueden teóricamente explicar la sintomatología. Estas hipótesis son probadas mediante procedimientos de puntuación, repitiéndose secuencialmente todo el proceso, añadiéndose cada vez información nueva.

Estos modelos se han utilizado para problemas de Medicina Interna como el análisis de estados de hiperhidratación (128), el diagnóstico de la colestasis (129), etc. Son los menos evolucionados de entre todos los métodos comentados, por ello al estar poco contrastados presentan múltiples problemas por resolver, como por ejemplo, el manejo de situaciones en las que existen múltiples enfermedades simultáneamente.

Aplicabilidad clínica de las RPC.

Una vez obtenida la RPC, ésta debe ser difundida a la comunidad médica, cuyos miembros en disposición de utilizarla deben ser entrenados a tal fin. Deben aportarse los medios materiales necesarios para su aplicación y para la detección y solución de posibles problemas (101). Sin embargo, antes de todo ello es prioritario garantizar su seguridad en el medio donde ha de ser empleada.

El objetivo final de la aplicación clínica de una Regla de Predicción es dirigir los recursos disponibles, habitualmente limitados, hacia aquellos pacientes catalogados de alto riesgo (106), que tienen una mayor necesidad de una determinada prueba diagnóstica o de una alternativa

terapéutica. Sin embargo, una RPC con poca fiabilidad podría provocar que pacientes de alto riesgo fueran clasificados en grupos de bajo riesgo y dejaran de recibir cuidados médicos necesarios, y viceversa, que pacientes de bajo riesgo se vieran sometidos a pruebas diagnósticas o tratamientos innecesarios. Es por ello imprescindible conocer la tasa de error esperada para ella, mediante el cálculo de la tasa de clasificación errónea o proporción de pacientes que son clasificados de forma inadecuada.

La bondad de la RPC cuando es evaluada en el mismo grupo de pacientes que se emplearon para su obtención es habitualmente superior a la real. Por ello, es necesario que sea valorada en un grupo independiente de pacientes. Existen para ello diversos métodos. En algunos, la muestra inicial es dividida en dos grupos, de forma que uno de ellos se utiliza para la obtención y el otro para la validación de la RPC. Otra técnica de análisis que utiliza la muestra original de pacientes es la conocida como *jackknife* o *one-left-out* (130, 131). En ella, las RPC son recalculadas tantas veces como número de pacientes constituyen la muestra. Para cada paciente, sus datos son retirados de la muestra total y la RPC se deriva a partir de los restantes pacientes. Estos métodos, si bien se consideran adecuados, no eliminan el efecto del sesgo existente en la selección de los pacientes o en la recogida de los datos.

Para evitar este problema se ha aconsejado (106) que la tasa de clasificación errónea sea calculada, con carácter prospectivo, en una nueva muestra de pacientes. El diseño empleado en la segunda muestra debe ser idéntico al que se usó en la muestra original. Esta técnica es la más ampliamente aceptada, pero es costosa y requiere tiempo. Su bondad desaparece, sin embargo, cuando se pretende analizar la

fiabilidad del juicio emitido por el médico, ya que es esperable en éste, un cierto grado de aprendizaje tras haber finalizado la recogida de la primera muestra, lo que puede sesgar los resultados al analizar la segunda muestra.

No sólo la cantidad sino también la calidad de los posibles errores tiene su importancia. Una RPC puede ser muy fiable, pero provocar errores serios, con mucha trascendencia clínica. Este es un dato que debe ser tenido en cuenta y minimizado en la medida de lo posible.

Por fin, debe considerarse el medio donde la RPC fue obtenida. Frecuentemente, una Regla que es eficaz en su lugar de origen puede no serlo en otro medio, donde los pacientes evaluados presenten características diferentes. Por ello, es necesario definir el sexo, la edad y las peculiaridades clínicas de la muestra evaluada y, en especial, las características del Centro Médico en relación con el tipo de pacientes que habitualmente son admitidos. Es bien conocido que un Centro terciario puede manejar enfermos bien diferentes a los de un Hospital comunitario. Un buen sistema de control sería el análisis de la aplicabilidad de la RPC en un medio geográfico diferente al de su obtención.

4. Evaluación.

Del análisis de los objetivos de las *Guías para la Práctica Clínica* (GPC) se derivan los logros que previsiblemente se podrían alcanzar con su aplicación generalizada. Como se comentó, se podría modificar la política sanitaria, de forma que los recursos disponibles se dirigieran hacia las áreas más necesitadas, mejorando la calidad de los cuidados médicos prestados y reduciendo el gasto económico. La información disponible podría ser utilizada como mecanismo de formación médica pre o postgraduada y para el reciclaje. Las sociedades profesionales, los organismos públicos y las entidades financieras privadas podrían utilizar las Guías para

dirigir de forma más adecuada su política de funcionamiento. Las decisiones legales por casos de supuesta mala práctica médica podrían asimismo controlarse mediante las GPC.

Existen, por contra, ciertas limitaciones inherentes a las GPC, que conviene tener presentes (98, 132, 133). Con frecuencia se trata de normas excesivamente rígidas, impersonales, que consideran situaciones clínicas teóricas. En la práctica diaria pueden existir matices, en ocasiones trascendentes, que son difíciles de considerar en las Guías. Cuando se difunden para su aplicación pueden ser obsoletas, dado el vertiginoso desarrollo tecnológico que posibilita la disponibilidad de nuevos métodos diagnósticos y terapéuticos que pueden modificar la práctica clínica. Coartan la libertad en el proceso de la toma de decisiones y por ello pueden irritar y desincentivar a los médicos disminuyendo el atractivo de su profesión. Finalmente, pueden enfrentar a grupos interesados en la asistencia sanitaria con intereses diferentes, como podría ocurrir entre grupos profesionales, compañías de seguros, asociaciones de pacientes y organismos gubernamentales.

Un aspecto importante a considerar en la evaluación de las GPC es su impacto sobre la práctica médica. Ciertamente, el análisis de dicho impacto es escaso (101) y muy pocos autores que han trabajado en el desarrollo de las Guías realizan alguna mención del efecto de su uso clínico (106).

El primer requisito para que las GPC puedan demostrar su utilidad es que sean aceptadas por la comunidad médica y que generen una modificación de sus pautas de actuación cuando se juzguen incorrectas. Diferentes estudios (134-137) han demostrado que, si bien gran parte de la comunidad médica

conoce las GPC y muchos coinciden con sus recomendaciones, son menos los que se muestran dispuestos a modificar sus pautas de actuación y entre ellos, muy pocos los que finalmente las modifican. Se ha sugerido que para conseguir mejores logros a este respecto se necesitaría aumentar los incentivos o disminuir los desincentivos (134).

En la actualidad, se desconoce el impacto real de las GPC en la práctica médica. No existe información definitiva sobre los cambios que pueden producir en la calidad del cuidado médico prestado al paciente ni sobre la contención del gasto económico que podrían generar, si bien se han puesto en marcha diversos estudios a tal fin (100, 101).

Es mucho el camino que queda por recorrer en el análisis de las GPC, pero éste debe realizarse ya que las expectativas existentes son importantes y no pueden desperdiciarse. Es imprescindible realizar los esfuerzos necesarios para detectar las limitaciones existentes en su estado actual y sus posibles correcciones y es asimismo trascendente estimular su aplicación clínica para conseguir cambios en el comportamiento de los profesionales que generen mejoras en el cuidado de los pacientes y en los costes sanitarios.

OBJETIVOS

El establecimiento de un juicio pronóstico es de gran importancia en el manejo terapéutico de cualquier paciente ingresado en un hospital y, particularmente, lo es aún más si el paciente padece una patología que, como la cirrosis hepática descompensada, pone en peligro su vida. De un juicio pronóstico precoz y adecuado se podría derivar una elección terapéutica más racional.

La hipótesis de trabajo de esta Tesis fue que, sería posible predecir precozmente la evolución de los pacientes cirróticos ingresados por ascitis mediante la recogida protocolizada de datos clínicos básicos y su análisis objetivo. Esta información podría ser utilizada para seleccionar el modelo terapéuticos más adecuado.

Para verificar la veracidad de esta hipótesis, el objetivo del estudio fue desarrollar y validar un modelo clínico para predecir la evolución de los pacientes cirróticos ingresados por ascitis y tratados mediante la terapia diurética convencional que es el tratamiento aplicado en el Servicio de Medicina Digestiva del Hospital La Fe para este tipo de pacientes.

Mediante esta *Regla de Predicción Clínica* se pretendía la identificación precoz, mediante una serie de parámetros clínicos y bioquímicos sencillos, de aquellos pacientes que iban a responder mal al tratamiento diurético (respuesta insidiosa o fallecimiento). En este grupo se podrían aplicar otras alternativas terapéuticas encaminadas a una reducción de la ascitis más rápida y eficaz.

Esta identificación tendría implicaciones pronósticas puesto que se sabe que la refractariedad al tratamiento diurético coincide en muchos casos con una cirrosis hepática avanzada y una corta expectativa de vida.

Este objetivo general se concretó en una serie de objetivos concretos:

1. Describir las características demográficas y patológicas fundamentales de los pacientes cirróticos que ingresan por ascitis en esta Unidad.

2. Analizar la evolución clínica de este tipo de pacientes, así como los factores que se asocian a una mala evolución.

3. Desarrollar una *Regla de Predicción Clínica* útil para predecir de manera individual qué pacientes van a presentar una evolución insidiosa o mala.

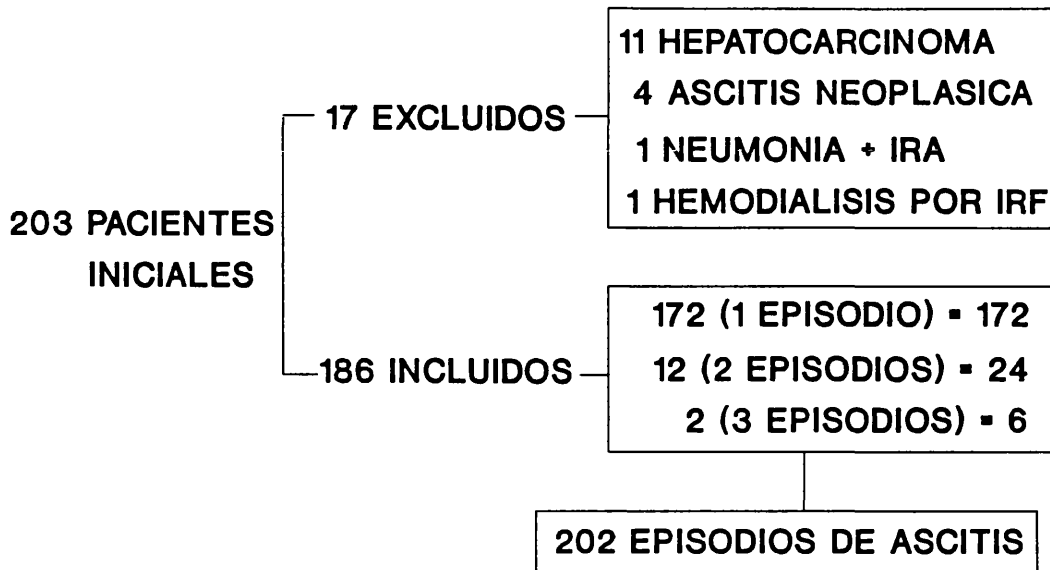
4. Adecuar la *Regla de Predicción Clínica* obtenida, para facilitar su empleo en la práctica clínica diaria, mediante la selección de las variables más discriminativas y el uso de un baremo pronóstico.

MATERIAL Y METODOS

PACIENTES

1. Inclusión de los pacientes.

En el período comprendido entre Mayo de 1987 y Marzo de 1991 se incluyeron prospectivamente en el estudio 203 pacientes con ascitis que habían ingresado en nuestro Servicio con el diagnóstico probable de descompensación hidrópica secundaria a cirrosis hepática. De ellos, fueron excluidos 17 pacientes, 11 por presentar datos clínicos y/o bioquímicos compatibles con la existencia de un hepatocarcinoma, 4 en los que se demostró la etiología neoplásica de la ascitis, 1 por presentar una neumonía acompañada de insuficiencia respiratoria y 1 por haber sido sometido a hemodiálisis tras desarrollar una insuficiencia renal funcional (FIGURA 2).



IRA.- Insuficiencia respiratoria aguda IRF= Insuficiencia renal funcional

Figura 2. Población de pacientes incluidos y excluidos en el estudio.

Los 186 pacientes finalmente incluidos en el estudio fueron ingresados por ascitis en 202 ocasiones. En todos, el motivo fundamental del ingreso hospitalario fue la existencia de descompensación hidrópica acompañada o no de otras complicaciones de la hepatopatía.

2. Manejo de los pacientes.

Durante los 3 primeros días de estancia hospitalaria se realizó una determinación analítica de sangre (hemograma, V.S.G., bioquímica sérica mediante autoanализador SMAC, hemostasia completa, proteinograma y alfa-fetoproteína), de orina (sedimento, análisis bioquímico, determinación de iones y cultivo) y de líquido ascítico (análisis bioquímico, citológico, recuento celular y cultivo).

Todos los pacientes ingresados por su primera descompensación ascítica fueron sometidos a reposo absoluto y dieta hiposódica (40 mEq/día). En aquéllos en quienes se instauró tratamiento diurético, bien a su ingreso o tras no haber obtenido respuesta mediante el reposo y la dieta hiposódica, se comenzó con la administración de espironolactona. Se empleó una dosis inicial de 100-200 mg/día incrementándola en 100 mg si después de tres días no se obtenía una respuesta diurética adecuada, hasta alcanzar una dosis máxima de 400 mg/día. Si persistía la mala respuesta al tratamiento, se asociaba furosemida (40 mg/día) cuya dosis se incrementaba 40 mg cada tres días si no se alcanzaba una respuesta diurética adecuada, hasta alcanzar una dosis máxima de 160 mg/día.

Unicamente se realizaron paracentesis terapéuticas (extracción de 4 litros/día con administración posterior de 40 g de albúmina humana intravenosa) en aquellas situaciones clínicas en las que se consideró absolutamente indicada, tales como dificultad respiratoria y dolor abdominal condicionados por la ascitis y presencia de hernias a tensión. Las paracentesis terapéuticas se suspendieron una vez desaparecieron las manifestaciones anteriormente descritas y, en ningún caso, se modificó el tratamiento diurético durante su realización.

PROTOCOLO DE ESTUDIO

Durante las primeras 72 horas tras el ingreso, se recogió en cada paciente un total de 84 datos clínicos y analíticos mediante un protocolo previamente diseñado (TABLA II). El diseño del protocolo se había realizado por tres miembros de la plantilla de nuestra Unidad. Uno de ellos hizo una propuesta inicial de los datos que parecían más apropiados. Tras una discusión profunda, los tres decidieron por unanimidad un protocolo provisional, el cual fue comentado y discutido con los restantes miembros del Servicio para obtener el protocolo definitivo.

TABLA II. PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS CLINICOS Y ANALITICOS

Nombre: H₂C
Dirección: Teléfono
Sexo: **Edad:** **Fecha ingreso:**

ANTECEDENTES PERSONALES:
Etiología de la cirrosis:
Método diagnóstico:
Alcohol previo: NO/SOCIAL/IMPORTANTE ... gr/día ... años
Alcohol actual: SI/NO (¿Desde cuando?)
ADVP: SI/NO ¿Persiste el hábito? SI/NO
¿Conocía su enfermedad?: NO/SI (tiempo)
Descompensaciones previas: NO
 SI: Encefalopatía nº
 HDA ... Varices .. nº
 Ascitis nº
 Infección L.A.... nº
¿Cual fue la última? ¿Cuándo?
¿Cuándo último episodio de ascitis?
Tratamiento inicial NO DIURET/D PROX/D DIST/PARACENTESIS
Respuesta BUENA/INSIDIOSA/MALA
Trat. mantenimiento NO DIURET/D PROX/D DISTALES
¿Hepatocarcinoma? SI/NO/INCIERTO
Enfermedades asociadas
¿Cirugía mayor previa? SI/NO
 +++++
INGRESO ACTUAL:
Causa principal del ingreso
Otras descomp de su cirrosis
Otras enferm intercurrentes
Episodio actual ascitis: Duración
 Tratamiento NINGUNO/DIETA/D PROX/D DIST/OTRO
 Factor desencadenante

TABLA II. CONTINUACION.**EXPLORACION FISICA:**

Aspecto general BUENO/REGULAR/MALO
Estado mental CONSCIENTE/OBNUBILADO/COMA
Estado nutrición NORMAL/DESNUTRIDO/CAQUECTICO
Estado hidratación NORMAL/DESHIDRATADO
Ictericia SI/NO
T.A. **Pulso** **Temperatura**
Estigmas hepatopatía ... SPIDERS RECIENTES .../OTROS
Edemas NO/MALEOLAR/MEDIOS/ANASARCA/D PLEURAL
Ascitis ESCASA/MODERADA/A TENSION
Aspecto macroscópico líquido ascítico:.....
Hepatomegalia NO/SI ...cm **Esplenomegalia NO/SI** ...cm
Circulación colateral NO/MINIMA/MODERADA/IMPORTANTE

ANALITICA:**Sangre:**

Glucemia: **BUN:** **Creatinina:** **Na:** **K:**
Colesterol: **LDH:** **Proteinas totales:**
Bilirrubina: **GOT:** **GPT:** **F.Alcalinas:** **Leucocitos:**
Plaquetas: **Hematocrito:** **Hemoglobina:** **Albúmina:**
Hematies: **I Quick:** **GGT:**

Orina: **Na** **K** **Cultivo**

L. Ascítico: **Prot T:** **Albúmina:** **Colesterol:** **LDH:**
Celularidad: **Cultivo:**

JUICIO PRONOSTICO SOBRE RESPUESTA DE LA ASCITIS A DIURETICOS:**BUENA/MALA**

EVOLUCION REAL: **BUENA/MALA**

Diuréticos al ingreso **Máximos diuréticos**.....

Diuréticos al alta **Otros tratamientos**.....

Fecha inclusión: **Fecha alta:**

Si estancia >15 días, indicar por qué

Controles semanales de Peso/Na/K/Creatinina:

Tras 1 semana **Tras 2 semanas**

Tras 3 semanas **Tras 4 semanas**

Cambios en el tratamiento diurético (motivo y fecha):

Tras el conocimiento de todos los parámetros clínicos y analíticos de cada paciente, el médico encargado de su recogida predijo un juicio pronóstico, eligiendo entre las alternativas de *buena y mala evolución*. Los criterios que se iban a considerar para definir la evolución de los pacientes, que se describen a continuación, eran conocidos perfectamente al inicio del estudio, por el médico emisor del juicio clínico. Este juicio pronóstico fue denominado **juicio pronóstico clínico** y fue emitido siempre por el mismo médico.

Durante toda la estancia hospitalaria hasta el día del alta o del fallecimiento, el mismo médico realizó un seguimiento diario de cada uno de los pacientes, recogiendo todos los datos clínicos relativos a su evolución: cambios realizados en el tratamiento diurético y motivo, determinaciones analíticas (BUN, creatinina y electrólitos séricos), al menos una vez por semana, y aparición de complicaciones evolutivas, tanto de la propia hepatopatía como del tratamiento diurético.

La recogida de los datos clínicos, la emisión del juicio pronóstico clínico y el control evolutivo de los pacientes fueron realizados siempre por el mismo médico, habitualmente distinto al responsable del manejo del paciente.

No se intervino en ningún momento en la toma de decisiones terapéuticas, de modo que el médico responsable del paciente eligió la pauta diurética que consideró más apropiada en cada momento de la estancia hospitalaria. Así se aseguró que los pacientes seguían el régimen terapéutico convencional de esta Unidad.

En el momento del alta hospitalaria se estableció la evolución real de la descompensación ascítica que fue

calificada como **buena** o **mala**. Se calificó como **buena** en todos aquellos pacientes con estancia hospitalaria igual o inferior a 15 días en quienes se objetivó una respuesta diurética rápida capaz de conseguir una pérdida de peso óptima (al menos 300 gramos por día) y una paulatina disminución de la ascitis. Por el contrario, la evolución fue calificada como **mala** en aquellos pacientes en quienes no se obtuvo una respuesta diurética suficiente para una adecuada pérdida de peso, lo que obligó a una estancia hospitalaria más prolongada (siempre superior a 15 días) para la remisión o reducción de la ascitis. También se calificó como **mala** en todos los pacientes que fallecieron durante su estancia hospitalaria.

ANALISIS DE LOS DATOS

El análisis de los datos fue múltiple para poder cumplir con cada uno de los objetivos planteados en el estudio. Para facilitar la descripción se expondrán independientemente, dadas las peculiaridades de la metodología aplicada en cada caso.

1. Análisis descriptivo de la muestra.

Mediante este análisis convencional se evaluó la distribución de los pacientes por sexo y edad, determinados factores relativos a la hepatopatía (etiología, procedimiento diagnóstico, tiempo de evolución) y a la descompensación

ascítica, la analítica sérica, urinaria y del líquido ascítico, y el tratamiento diurético recibido.

2. Análisis de la evolución de los pacientes.

La evolución de los pacientes incluidos en el protocolo es la base del estudio. Por ello, mereció un análisis convencional preliminar individualizado. En este análisis pormenorizado se evaluaron todas las circunstancias que pudieran estar relacionadas con la buena o mala evolución de los pacientes, considerando especialmente las variables recogidas, su distribución y analizando el riesgo relativo inherente a cada una de ellas.

3. Obtención de la regla de predicción clínica.

Los pacientes se clasificaron en dos grupos, *buena y mala evolución*, según los criterios previamente descritos.

De las 84 variables clínicas y analíticas inicialmente incluidas en el protocolo de recogida de datos, se eligieron 37 de ellas para la constitución de la base de datos (TABLA III), diez porque habían demostrado diferencias significativas en el análisis univariado y las 27 restantes por consenso entre tres miembros de nuestra Unidad al considerar su importancia en la valoración clinicoevolutiva de este tipo de pacientes. De las 37, 21 eran clínicas (11 obtenidas durante la anamnesis y 10 durante la exploración física) y 16 eran de laboratorio.

**TABLA III.- VARIABLES SELECCIONADAS PARA LA CONSTRUCCION DE LA
BASE DE DATOS.**

| | |
|----------------------------------|----------------------------|
| * SEXO | ASCITIS A TENSION |
| EDAD | HEPATOMEGALIA |
| ETIOLOGIA | ESPLENOMEGALIA |
| ENCEFALOPATIA PREVIA | * GLUCEMIA |
| HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA PREVIA | * BUN |
| ASCITIS PREVIA | CREATININA |
| ULTIMA ASCITIS | SODIO |
| RESPUESTA DE LA ULTIMA ASCITIS | * I. QUICK |
| DIURETICOS | ALBUMINA |
| OTRAS DESCOMPENSACIONES | * BILIRRUBINA |
| DESENCADENANTE CONOCIDO | COLESTEROL |
| * ESTADO GENERAL | GPT |
| * ESTADO MENTAL | FOSFATASAS ALCALINAS |
| ESTADO NUTRICION | * LEUCOCITOS |
| HIDRATAACION | * PLAQUETAS |
| T. ARTERIAL MEDIA | HEMOGLOBINA |
| PULSO | * SODIO EN ORINA |
| EDEMA PERIFERICO | PROTEINAS LIQUIDO ASCITICO |
| | POLINUCLEARES LIQ ASCITICO |

(*) Variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariado.

Para cada variable se consideraron varias opciones, 2 en 32 variables y 3 en las cinco restantes configurando un total de 79 opciones (TABLAS IV y V). Para definir las opciones, en las variables cualitativas se consideraron las distintas categorías posibles (por ejemplo, hombre y mujer en la variable sexo). En las variables cuantitativas, las opciones se eligieron mediante su transformación en variables cualitativas. Para cada una de ellas se definieron unos puntos de corte mediante un análisis tipo ROC (Receiver Operating Characteristic) (138), que eran los que mejor discriminaban entre los grupos con buena y mala evolución.

Finalmente, cada paciente presentaba un máximo de 37 opciones, una por cada variable, de un total de 79. Estas opciones se introdujeron en una base de datos (DBASE III PLUS Ashton Tate 1987) y considerando la separación de los pacientes en los subgrupos de buena y mala evolución se calculó el porcentaje en el que cada opción estaba presente en cada uno de los dos subgrupos.

Estos valores se introdujeron en un programa informático escrito en lenguaje BASIC, con el que se obtuvo para cada paciente un nuevo juicio pronóstico de la respuesta al tratamiento diurético. Para ello, los datos correspondientes a cada uno de los pacientes se compararon con la ayuda de un ordenador (IBM 8580-111) con la base de datos previamente obtenida. El método empleado para realizar esta comparación (motor de inferencia) se basó en el teorema de Bayes.

Para minimizar al máximo los sesgos de la Regla de Predicción Clínica, dado que los pacientes en quienes se obtenía el juicio pronóstico eran los mismos que constituían la base de datos, se empleó el método conocido como *jackknife* o

TABLA IV. OPCIONES CONSIDERADAS PARA LAS VARIABLES CLINICAS INCLUIDAS EN LA BASE DE DATOS.

| | |
|--|--|
| SEXO: HOMBRE MUJER | EDAD: \leq 45 46-65 > 65 |
| ETIOLOGIA: ALCOHOL OTRAS | ENCEFALOPATIA PREVIA: SI NO |
| HDA PREVIA: SI NO | ASCITIS PREVIA: SI NO |
| ULTIMA ASCITIS: \leq 6 MESES > 6 MESES | RESPUESTA ULTIMA ASCITIS: BUENA / MALA |
| DIURETICOS ULTIMA ASCITIS: NINGUNO DISTALES DISTALES + PROXIMALES | OTRAS DESCOMPENSACIONES: SI NO |
| DESENCADENANTE CONOCIDO: SI NO | ESTADO GENERAL: BUENO MALO |
| ESTADO MENTAL: CONSCIENTE OBNUBILADO | ESTADO DE NUTRICION: NORMAL DESNUTRIDO |
| HIDRATAACION: NORMAL DESHIDRATADO | T.ARTERIAL MEDIA: \leq 95 > 95 |
| PULSO: \leq 80 > 80 | EDEMA PERIFERICO: SI NO |
| ASCITIS A TENSION: SI NO | HEPATOMEGALIA: SI NO |
| ESPLENOMEGALIA: SI NO | |

**TABLA V. OPCIONES CONSIDERADAS PARA LAS VARIABLES ANALITICAS
INCLUIDAS EN LA BASE DE DATOS.**

| | |
|---|---|
| GLUCEMIA: ≤ 140 > 140 | BUN: ≤ 20 21-40 > 40 |
| CREATININA: ≤ 1.2 > 1.2 | SODIO: ≤ 125 > 125 |
| INDICE DE QUICK: $\leq 60\%$ $> 60\%$ | ALBUMINA: ≤ 3 > 3 |
| BILIRRUBINA: ≤ 2 > 2 | COLESTEROL: ≤ 150 > 150 |
| GPT: ≤ 100 > 100 | F.ALCALINAS: ≤ 120 > 120 |
| LEUCOCITOS: ≤ 10.000 > 10.000 | PLAQUETAS: ≤ 150.000 > 150.000 |
| HEMOGLOBINA: ≤ 10 > 10 | SODIO ORINA: ≤ 20 21-50 > 50 |
| PROTEINAS LIQUIDO ASCITICO: ≤ 2.5 > 2.5 | POLINUCLEARES LIQ ASCITICO: ≤ 250 > 250 |

one-left-out (106), que consiste en excluir de la base aquellos datos correspondientes al paciente que en cada momento se está comparando con dicha base para obtener la predicción pronóstica. De esta manera, los datos de cada paciente eran comparados con los obtenidos de los 201 restantes. Este proceso se repitió sistemáticamente para cada uno de los 202 casos.

Mediante este método se obtuvo el juicio por ordenador, que emitía la probabilidad de mala respuesta de la ascitis al tratamiento diurético. Cuando esta probabilidad era superior al 50% se consideró que el juicio por ordenador era de mala evolución. Siempre que resultó igual o inferior al 50% se estimó que era de buena evolución.

Una vez disponibles los juicios clínico y por ordenador, se calculó para cada paciente un juicio conjunto, que consideraba simultáneamente a los dos anteriores. Cuando ambos coincidían en la predicción de la evolución, buena o mala, se consideraba que el juicio conjunto era de buena o de mala evolución, respectivamente. Por contra, cuando ambos juicios no coincidían, el juicio conjunto se consideraba dudoso.

Así pues, en cada paciente se dispuso de tres juicios pronósticos. Uno de ellos era clínico, emitido por el médico que recogía los datos en los primeros días tras el ingreso. El segundo se obtuvo aplicando el teorema de Bayes con la ayuda de un ordenador. El último correspondía al juicio conjunto.

Comparando todos los juicios pronósticos con la evolución real de cada paciente, se calculó su sensibilidad, especificidad y porcentaje de juicios correctos. Para evaluar la utilidad pronóstica de los diferentes juicios, se compararon

entre sí las tasas obtenidas por cada uno de ellos. Además, se analizó cual era la utilidad pronóstica real del juicio por ordenador al considerar varios puntos de corte, entre el 10% y el 90%, para calificarlo como juicio de buena o mala evolución.

Adicionalmente, y con el objetivo de obtener una información más discriminativa, los pacientes fueron clasificados en cinco *grupos de riesgo* diferentes, según el juicio por ordenador, verificándose para cada grupo las tasas reales de mala evolución y de fallecimiento. Los 5 grupos fueron, riesgo muy bajo para una probabilidad de mala evolución entre 0% y 10%; bajo, entre 11% y 30%; medio, entre 31% y 70%; alto, entre 71% y 90%; y muy alto, entre 91% y 100%.

La información adicional aportada por el juicio por ordenador se evaluó analizando en qué medida modificaba la fiabilidad pronóstica del juicio clínico. Para ello, las opciones de buena y mala evolución del juicio clínico eran matizadas por el juicio por ordenador, cuando éste ofrecía una probabilidad de mala evolución baja ($\leq 30\%$) o alta ($>70\%$), verificándose para cada caso las tasas reales de mala evolución y de mortalidad.

4. Obtención del baremo pronóstico mediante la selección de las variables más discriminativas.

El análisis de las 37 variables para obtener un juicio pronóstico en un determinado paciente precisa la ayuda de un ordenador para realizar los cálculos necesarios. Por ello, es una herramienta de trabajo difícilmente aplicable a la

cabecera del paciente, donde habitualmente se requiere disponer de este tipo de información.

Para obviar este problema se decidió calificar el valor predictivo de cada una de las variables, de forma que se pudieran seleccionar las más discriminativas, para simplificar su manejo.

Para ello, se calculó para cada variable una **regla de puntuación cuadrática Q (139)**, que mide el grado de acuerdo entre la predicción pronóstica obtenida a partir de esa variable y la evolución real de cada paciente. La fórmula para la obtención del valor de Q en un paciente i es la siguiente:

$$Q_i = P_{i,final} - \frac{1}{2} E (P_{ij})^2 + \frac{1}{2} , \text{ donde}$$

$P_{i,final}$ es la probabilidad prevista para la evolución final real del paciente i.

$E (P_{ij})^2$ es el sumatorio del cuadrado de las probabilidades previstas para todas las posibilidades evolutivas.

Una vez calculado el valor de Q en cada paciente se obtuvo la media aritmética del valor en todos los pacientes para cada una de las variables. Estas fueron clasificadas según el valor medio de Q obtenido, eligiéndose las 10 con mejor puntuación.

De este modo, Q mide la desviación de la situación de habilidad pronóstica perfecta, en cuyo caso Q sería 1. El peor valor posible para Q sería 0, en cuyo caso la variable induciría a un error máximo en el juicio pronóstico. Para situaciones como la presente en la que existen dos categorías diferentes a predecir (buena y mala evolución), un valor de Q igual a 0.75 indicaría que la frecuencia de presentación de la variable en ambas categorías es la misma y por ello carece de

utilidad pronóstica, pero a la vez no induce a un juicio pronóstico erróneo.

Para el cálculo de las probabilidades previstas para las dos posibilidades evolutivas a partir de cada variable ($(P_{ij})^2$ en la fórmula de Q) se utilizó una forma simple del teorema de Bayes, mediante el cálculo de los pesos predictivos de cada variable (140). De este modo, se simplificaban las operaciones aritméticas necesarias y a la vez, se disponía de un valor predictivo para cada variable que fuera posible utilizar a la cabecera del paciente. Es posible calcular los pesos predictivos de los resultados positivo y negativo de la variable, según las siguientes fórmulas:

$$P+ = \ln \frac{\text{Sensibilidad}}{1-\text{Especificidad}}$$

$$P- = \ln \frac{1-\text{Sensibilidad}}{\text{Especificidad}}$$

donde P+ y P- son los pesos predictivos para un resultado positivo y negativo respectivamente de la variable.

Finalmente, el teorema de Bayes era de nuevo aplicado, considerando exclusivamente las 10 variables con mayor peso predictivo, obteniendo un juicio pronóstico por ordenador para cada paciente, siguiendo la misma metodología previamente descrita (comparación de los datos obtenidos en cada paciente con la base de datos, aplicando el método *jackknife* o *one-left-out* para evitar sesgos en la validación de la regla). El juicio obtenido se comparaba con la evolución real y a partir de él se clasificaba a los pacientes en cinco grupos de riesgo diferente, calculando la tasa real de mala evolución y de mortalidad para cada grupo.

5. Análisis estadístico.

Para la descripción de los datos de carácter cuantitativo obtenidos se eligió la mediana como medida de centrado y los límites extremos y el intervalo intercuartil como medidas de dispersión (141,142). Se consideró que estos parámetros eran los más adecuados, ya que no precisan que los datos individuales presenten una distribución normal.

Para representar gráficamente los valores individuales obtenidos para cada variable cuantitativa se han utilizado los llamados *box-plots* (dibujos de cajones) (143). Mediante este método es posible resumir y comparar grupos de datos visualmente. Para su construcción se emplean los valores relativos a la mediana, los cuartiles superior e inferior (valores que incluyen la mitad de los datos, al dejar por arriba y por debajo la cuarta parte de los datos respectivamente) y los límites extremos.

El análisis estadístico comparativo se realizó mediante la prueba de Mann-Whitney (142) para las variables cuantitativas y mediante la prueba de Chi-cuadrado, con la corrección de Yates para un grado de libertad, para las variables cualitativas.

Los valores de sensibilidad se obtuvieron mediante el cálculo de la tasa de resultados positivos verdaderos en los pacientes con mala evolución. Los de especificidad mediante la tasa de resultados negativos verdaderos en los pacientes con buena evolución. La tasa de juicios correctos se calculó en relación con todos los juicios emitidos y la tasa de clasificación errónea mediante el cociente entre juicios erróneos y la totalidad de juicios emitidos.

Los valores de sensibilidad, especificidad, los valores porcentuales y los relativos a los riesgos relativos se expresan con sus correspondientes límites de confianza al 95%. Estos límites asumen los valores en la población total a partir de los obtenidos en la muestra analizada con una seguridad del 95% y se calcularon mediante el programa de ordenador *Confidence Interval Analysis (CIA)* (Versión 1.1. BMJ & Martín Gardner. Londres. 1991).

Los riesgos relativos para cada variable se calcularon a partir de su frecuencia de presentación en los subgrupos de mala y buena evolución mediante el programa de ordenador *Confidence Interval Analysis (CIA)*.

El análisis ROC (Receiver Operating Characteristic) (144) se empleó para obtener los puntos de corte más discriminativos a la hora de cualitivar las variables cuantitativas y para el cálculo de la sensibilidad y especificidad del juicio por ordenador para diferentes puntos de corte.

El teorema de Bayes se utilizó como base o motor de inferencia en la construcción del programa informático empleado en el proceso pronóstico, asumiéndose el principio de independencia condicional entre las variables. Para cada paciente, se calculó la probabilidad de mala evolución utilizando las probabilidades condicionales de cada dato clínico presente o ausente.

CONSIDERACIONES ETICAS

La inclusión de los enfermos en este protocolo de estudio no modificó el manejo terapéutico de los pacientes cirróticos que ingresaron en el Servicio de Medicina Digestiva del Hospital La Fe para tratamiento de su ascitis. Como se refiere en el apartado *manejo de los pacientes*, se aplicó el tratamiento diurético según las pautas habitualmente utilizadas en la ascitis secundaria a cirrosis hepática y no se intervino en ningún momento en la toma de decisiones terapéuticas por parte del médico responsable del paciente. Asimismo, las paracentesis terapéuticas fueron indicadas únicamente en aquellas situaciones en las que se consideraron absolutamente indicadas. Por todo ello, la inclusión de cada uno de los pacientes en este estudio no los expuso a ningún tipo de riesgo adicional.

RESULTADOS

DESCRIPCION DE LA MUESTRA

De los 202 episodios de ascitis incluidos, 147 (73%) se produjeron en varones y 55 (27%) en mujeres. La mediana de edad de los pacientes fue 58 años, límites extremos 28-88 años.

La etiología de la cirrosis fue alcohólica en 117 casos (58 %), posthepatítica en 10 (5 %), criptogénica en 73 (36 %) y de otra causa en 2 (1 %) (una cirrosis biliar primaria y una hemocromatosis). En el momento de la inclusión no estaba disponible la determinación de anticuerpos del virus C.

El diagnóstico de la cirrosis hepática había sido realizado mediante biopsia en 72 de los casos, por laparoscopia sin biopsia en 7 y exclusivamente por criterios clínico-biológicos en 123.

De los 202 episodios de ascitis, 172 correspondían a otros tantos pacientes que fueron incluidos una sola vez en el estudio y los 30 episodios restantes correspondían a 14 pacientes cirróticos que fueron incluidos en más de una ocasión en el protocolo, 12 de ellos en dos ocasiones y los otros 2 en tres. En 102 pacientes se trataba de la primera descompensación de cualquier tipo de la hepatopatía y los 100 restantes referían alguna descompensación previa. Estos pacientes habían presentado previamente un total de 147 descompensaciones distribuidas de la siguiente manera, 87 descompensaciones ascíticas, 29 hemorragias digestivas altas no varicosas, 16 hemorragias digestivas por rotura de varices, 14 encefalopatías hepáticas y 1 peritonitis bacteriana espontánea.

Los 87 episodios de ascitis previos, habían sido tratados de la siguiente manera: 4 únicamente con reposo y dieta hiposódica, 60 con diuréticos distales, 13 con diuréticos distales y proximales y en los diez restantes no se consiguió averiguar el tratamiento diurético recibido. La respuesta al tratamiento se había calificado de buena en 72 y como mala en los 15 restantes.

Fue requisito de este estudio que en todos los pacientes incluidos el motivo fundamental del ingreso hospitalario fuera la existencia de la descompensación ascítica. El día de la admisión, 150 de los 202 pacientes no presentaban ningún otro tipo de descompensación. Los 52 restantes presentaban alguna complicación diferente de la hepatopatía, en 20 se objetivaban además signos de encefalopatía hepática, 24 mostraban ictericia marcada, 5 hemorragia digestiva alta y 3 signos clínico-biológicos de peritonitis bacteriana espontánea.

En los días previos al ingreso hospitalario, 98 de los 202 pacientes no habían recibido tratamiento diurético, 58 tomaban diuréticos distales, 13 diuréticos proximales y 33 la asociación de diuréticos distales y proximales.

En los primeros días de estancia tras el ingreso, el tratamiento indicado fue reposo más dieta hiposódica, en 22 pacientes; diuréticos distales, -espironolactona-, en 148 casos; diuréticos distales asociados a proximales (furosemida), en 28; y furosemida en 4 pacientes.

La terapia diurética máxima que precisaron los 202 pacientes a lo largo de toda la estancia hospitalaria fue la siguiente: 3 no necesitaron diuréticos, 107 espironolactona, 92 espironolactona asociada a furosemida.

Se realizaron paracentesis terapéuticas en algún momento de la estancia hospitalaria, por considerar que estaban formalmente indicadas, según los criterios previamente establecidos, en 44 pacientes. Las paracentesis se suspendieron una vez desaparecieron las manifestaciones por las que fueron indicadas.

Se identificó un factor desencadenante de la descompensación hidrópica en 93 de los episodios, en la mayoría de casos incumplimiento de la dieta hiposódica. En los 109 restantes no se pudo identificar factor desencadenante alguno.

Los datos más relevantes al examen físico vienen expresados en la TABLA VI donde se reflejan los resultados de todas las variables cualitativas. Resulta destacable que de los 202 pacientes en 144 existía ascitis a tensión y en 58 la ascitis era moderada o voluminosa pero no a tensión. En 130 se

asociaba a la ascitis la existencia de edemas periféricos que no existían en los 72 restantes. Asimismo, se detectó hepatomegalia en 144 y esplenomegalia en 23 de los 202 pacientes.

Los resultados correspondientes a las 17 variables clínicas cualitativas quedan reflejados en la TABLA VI. En la TABLA VII se expresan los resultados de las 20 variables cuantitativas (las 16 analíticas más edad, tensión arterial media, frecuencia cardíaca y período de tiempo transcurrido desde la última ascitis) con sus medianas e intervalos intercuartiles para el grupo total de 202 pacientes.

TABLA VI. RESULTADOS DE LAS VARIABLES CUALITATIVAS DE LOS 202 PACIENTES.

| | | | |
|-------------------------------------|---------------------------|--|------------------------|
| SEXO: | HOMBRES 147 MUJERES 55 | ETIOLOGIA: | ALCOHOL 117 OTRA 85 |
| ENCEFALOPATIA PREVIA: | SI 14 NO 188 | HDA PREVIA: | SI 29 NO 173 |
| ASCITIS PREVIA: | SI 87 NO 115 | RESPUESTA ASCITIS PREVIA: | BUENA 72 MALA 15 |
| TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO | | OTRAS DESCOMPENSACIONES AL INGRESO: | |
| NINGUNO | 98 | | |
| DISTALES | 58 | SI | 65 |
| DISTALES + PROXIMALES | 33 | NO | 137 |
| PROXIMALES | 13 | | |
| DESENCADENANTE CONOCIDO: | | ESTADO GENERAL: | |
| SI | 93 | BUENO | 41 |
| NO | 109 | MALO | 161 |
| ESTADO MENTAL: | | ESTADO DE NUTRICION: | |
| CONSCIENTE | 188 | NORMAL | 190 |
| OBNUBILADO | 14 | DESNUTRIDO | 73 |
| ESTADO DE HIDRATACION: | | EDEMA PERIFERICO: | |
| NORMAL | 190 | SI | 130 |
| DESHIDRATADO | 12 | NO | 72 |
| ASCITIS A TENSION: | SI 144 NO 58 | HEPATOMEGALIA: | SI 144 NO 58 |
| ESPLENOMEGALIA: | SI 23 NO 179 | | |

TABLA VII. VARIABLES CUANTITATIVAS DE LOS 202 PACIENTES.

| <u>VARIABLE</u> | <u>MEDIANA</u> | <u>INTERVALO INTERCUARTIL</u> |
|---|----------------|-----------------------------------|
| EDAD | 58 | 49-66 |
| ULTIMA ASCITIS | 5 | 2-21 |
| T.ARTERIAL MEDIA | 98 | 90-100 |
| PULSO (lat/min) | 84 | 80-90 |
| GLUCEMIA (mg/dl) | 90 | 81-104 |
| BUN (mg/dl) | 14 | 11-24 |
| CREATININA (mg/dl) | 1 | 0,85-1,3 |
| SODIO (mmol/L) | 136 | 133-139 |
| INDICE DE QUICK | 58 | 47-70 |
| ALBUMINA (g/dl) | 2,6 | 2,3-3 |
| BILIRRUBINA (mg/dl) | 2,5 | 1,5-4,85 |
| COLESTEROL (mg/dl) | 118 | 96-149 |
| GPT (U/l) | 40 | 28-68 |
| FOSF. ALCALI. (U/L) | 146 | 111-196 |
| LEUCOCITOS | 6600 | 4665-8410 |
| PLAQUETAS | 116 | 73-152 |
| HEMOGLOBINA (g/dl) | 11,4 | 10-12,8 |
| SODIO EN ORINA | 57 | 27-93 |
| PROT.LIQ.ASCITICO | 1.3 | 0,8-1,8 |
| POLINUCLEARES LIQ. ASCITICO (cel/ml) | 0 | 0-100 |

EVOLUCION DE LOS PACIENTES

En 101 (50%) de los 202 pacientes la evolución fue **buena** al obtenerse una óptima respuesta diurética y una remisión de la ascitis suficiente para permitir una estancia hospitalaria igual o inferior a 15 días. La mediana de estancia de estos 101 casos fue de 12 días (mínima de 4 y máxima de 15 días, intervalo intercuartil 10-14 días).

En 73 episodios (36%) la evolución fue calificada como **mala** porque no se objetivó una respuesta adecuada a los diuréticos lo que obligó a una estancia hospitalaria superior a los 15 días para la disminución o remisión de la ascitis. La mediana de estancia de estos 73 episodios fue 22 días (mínima de 16 y máxima de 50 días, intervalo intercuartil 18-28 días).

No se determinó cuántos de estos 73 episodios "no respondedores" se comportaron como absolutamente refractarios a los diuréticos.

Los 28 pacientes (14%) restantes fallecieron durante el ingreso sin objetivar respuesta diurética satisfactoria en ninguno de ellos, por lo que su evolución fue también calificada como mala. En la TABLA VIII se reflejan las causas de muerte de estos 28 pacientes. La mediana de estancia hasta el fallecimiento fue de 16 días (mínima de 3 y máxima de 53 días, intervalo intercuartil 9,5 y 24,5 días).

Los 174 episodios que sobrevivieron fueron dados de alta con el siguiente tratamiento: 6 sin diuréticos, 133 con espironolactona, 34 con la asociación de espironolactona más furosemida y 1 con furosemida.

El total de los 202 episodios de ascitis fueron divididos en dos grandes grupos: grupo con buena evolución integrado por los 101 con buena respuesta diurética y grupo con mala evolución integrado por los 101 restantes, es decir los 73 que mala respuesta diurética más los 28 que fallecieron. Tras comparar las 84 variables clínico-analíticas en los dos grupos, se eligieron 37 de ellas (TABLA III) para constituir la base de datos. De estas 37 variables, 21 eran clínicas y 16 analíticas.

En la TABLA IX se observan los porcentajes de presentación en los grupos con buena y mala evolución de las opciones de las 37 variables y sus respectivos riesgos relativos (con sus límites de confianza al 95%). En esta tabla las variables cuantitativas se expresan en forma cualitativa utilizando los puntos de corte elegidos previamente. Los resultados correspondientes a estas variables cuantitativas se representan adicionalmente en forma de Box Plot en las FIGURAS 3-12.

TABLA VIII. CAUSAS DE MUERTE DE LOS 28 PACIENTES FALLECIDOS

| CAUSA | Nº DE PACIENTES |
|--|------------------------|
| INSUFICIENCIA HEPATICA | 15 |
| INSUFICIENCIA HEPATICA + INSUFICIENCIA RENAL FUNCIONAL | 5 |
| HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA | 3 |
| INSUFICIENCIA CARDIACA | 1 |
| CAUSA DESCONOCIDA | 4 |

TABLA IX. PORCENTAJES DE PRESENTACION EN LOS GRUPOS CON BUENA Y MALA EVOLUCION DE LAS DIFERENTES OPCIONES DE LAS 37 VARIABLES Y SUS RIESGOS RELATIVOS.

| <u>VARIABLE</u> | <u>BUENA EVOLUCION</u> | <u>MALA EVOLUCION</u> | <u>RIESGO RELATIVO</u> |
|--------------------------------------|----------------------------|---------------------------|------------------------|
| SEXO MUJER | 21 (13-29) | 34 (25-43) | 1.9 (1.0-3.6) |
| EDAD > 45 AÑOS | 81 (74-88) | 84 (77-91) | 1.2 (0.5-2.5) |
| ETIOLOG ALCOHOLICA | 56 (46-66) | 59 (49-69) | 1.1 (0.6-1.9) |
| ENCEFALOPAT PREVIA | 5 (1-9) | 9 (3-15) | 1.8 (0.6-5.8) |
| HDA PREVIA | 17 (10-24) | 12 (6-18) | 0.6 (0.3-1.4) |
| ASCITIS PREVIA | 40 (30-50) | 47 (37-57) | 1.3 (0.7-2.3) |
| ULTIMA ASCITIS EN 6 MESES PREVIOS | 50 (34-66) | 66 (52-80) | 1.9 (0.8-4.6) |
| MALA RESPUESTA | 13 (4-27) | 21 (9-33) | 1.8 (0.5-6.0) |
| DIURETICOS DISTAL | 28 (19-37) | 32 (23-41) | 1.2 (0.6-2.2) |
| DISTALES+PROXIMAL | 34 (25-43) | 39 (29-49) | 1.2 (0.7-2.2) |
| OTRAS DESCOMP | 28 (19-37) | 32 (23-41) | 1.5 (0.8-2.7) |
| NO DEENC CONOCIDO | 50 (40-60) | 58 (48-68) | 1.4 (0.8-2.5) |
| MAL ESTADO GENERAL | 69 (60-78) | 90 (84-96) | 4.0 (1.8-8.7) |
| OBNUBILADO | 3 (0-8) | 11 (5-17) | 3.9 (1.0-14.8) |
| DESNUTRIDO | 32 (23-41) | 41 (31-51) | 1.4 (0.8-2.6) |
| DESHIDRATADO | 3 (0-8) | 9 (4-16) | 3.2 (0.8-12.2) |
| T.A < 95 mmHg | 53 (43-63) | 47 (37-57) | 0.8 (0.4-1.4) |
| PULSO > 81 lat/min | 50 (40-60) | 57 (47-67) | 1.3 (0.7-2.4) |
| EDEMA PERIFERICO | 61 (51-71) | 67 (58-76) | 1.3 (0.7-2.3) |

Entre paréntesis límites de confianza al 95%.

.../...

TABLA IX. CONTINUACION.

| <u>VARIABLE</u> | <u>BUENA EVOLUCION</u> | <u>MALA EVOLUCION</u> | <u>RIESGO RELATIVO</u> |
|-------------------------------------|----------------------------|---------------------------|------------------------|
| ASCITIS A TENSION | 65 (54-73) | 77 (69-85) | 1.8 (0.9-3.3) |
| HEPATOMEGALIA | 23 (15-31) | 27 (18-36) | 1.2 (0.6-2.3) |
| ESPLENOMEGALIA | 8 (2-14) | 15 (8-22) | 2.0 (0.8-5.0) |
| GLUCEMIA > 140 | 5 (1-11) | 15 (8-22) | 3.3 (1.1-9.6) |
| BUN 21-40 mg/dl | 22 (14-30) | 41 (31-51) | 2.5 (1.3-4.8) |
| BUN > 20 | 5 (1-11) | 15 (8-22) | 4.5 (1.4-14.1) |
| CREATININA > 1.2 | 20 (12-28) | 32 (23-41) | 1.8 (0.9-3.5) |
| SODIO < 125 | 3 (0-8) | 8 (3-15) | 2.7 (0.7-10.8) |
| INDICE QUICK < 60% | 50 (40-60) | 68 (59-77) | 2.1 (1.1-3.8) |
| ALBUMINA < 3 | 80 (72-88) | 73 (64-82) | 0.6 (0.3-1.3) |
| BILIRRUBINA > 2 | 49 (39-59) | 68 (59-77) | 2.2 (1.2-3.9) |
| COLESTEROL < 150 | 79 (71-87) | 76 (67-85) | 0.8 (0.4-1.6) |
| GPT > 100 | 13 (6-20) | 14 (7-21) | 1.0 (0.4-2.4) |
| F ALCALINAS > 121 | 69 (60-78) | 68 (59-77) | 0.9 (0.5-1.7) |
| LEUCOCITOS > 10000 | 5 (1-11) | 30 (21-40) | 8.3 (3.0-22.6) |
| PLAQUETAS > 150.000 | 79 (71-87) | 76 (67-85) | 0.5 (0.2-0.9) |
| HEMOGLOBINA < 10 | 24 (16-32) | 33 (24-42) | 1.5 (0.8-2.8) |
| SODIO ORINA < 20 | 12 (5-19) | 25 (17-33) | 2.4 (1.1-5.3) |
| SODIO ORINA 21-50 | 32 (22-42) | 57 (47-67) | 2.7 (1.5-5.0) |
| PROT LIQ ASC > 2.5 | 8 (2-14) | 12 (5-19) | 1.5 (0.5-4.2) |
| POLINUCLEARES LIQ ASCITICO > 250 | 13 (5-21) | 20 (12-28) | 1.7 (1.7-4.0) |

Entre paréntesis límites de confianza al 95%.

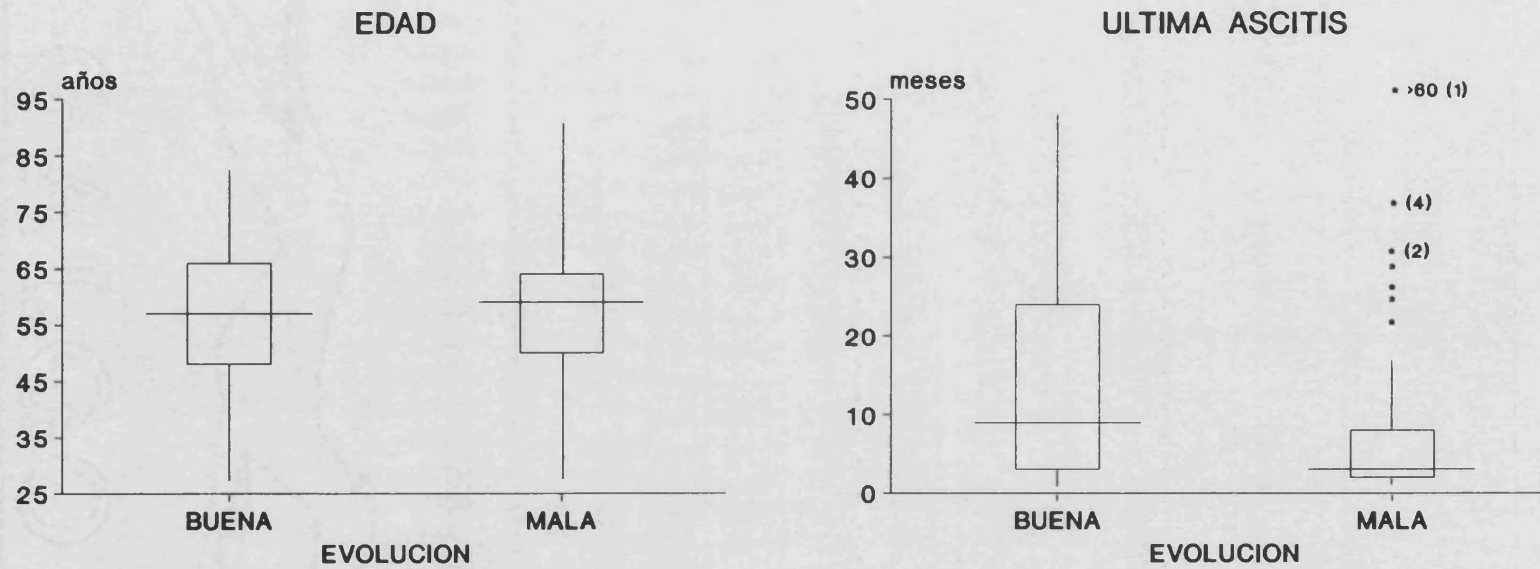


Figura 3. Box plots que muestran la distribución de los valores individuales de las variables **edad** y **última ascitis** en los grupos con buena y mala evolución.

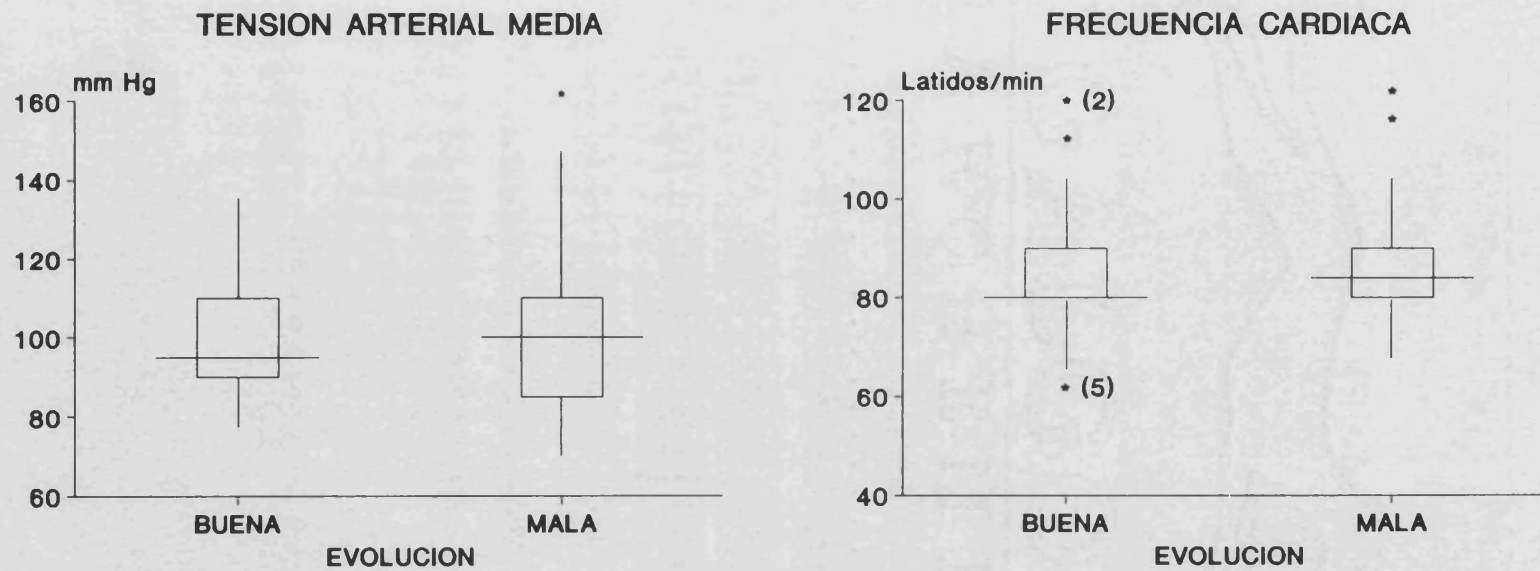


Figura 4. Box plots que muestran la distribución de los valores individuales de las variables **tensión arterial media** y **frecuencia cardiaca** en los grupos con buena y mala evolución.

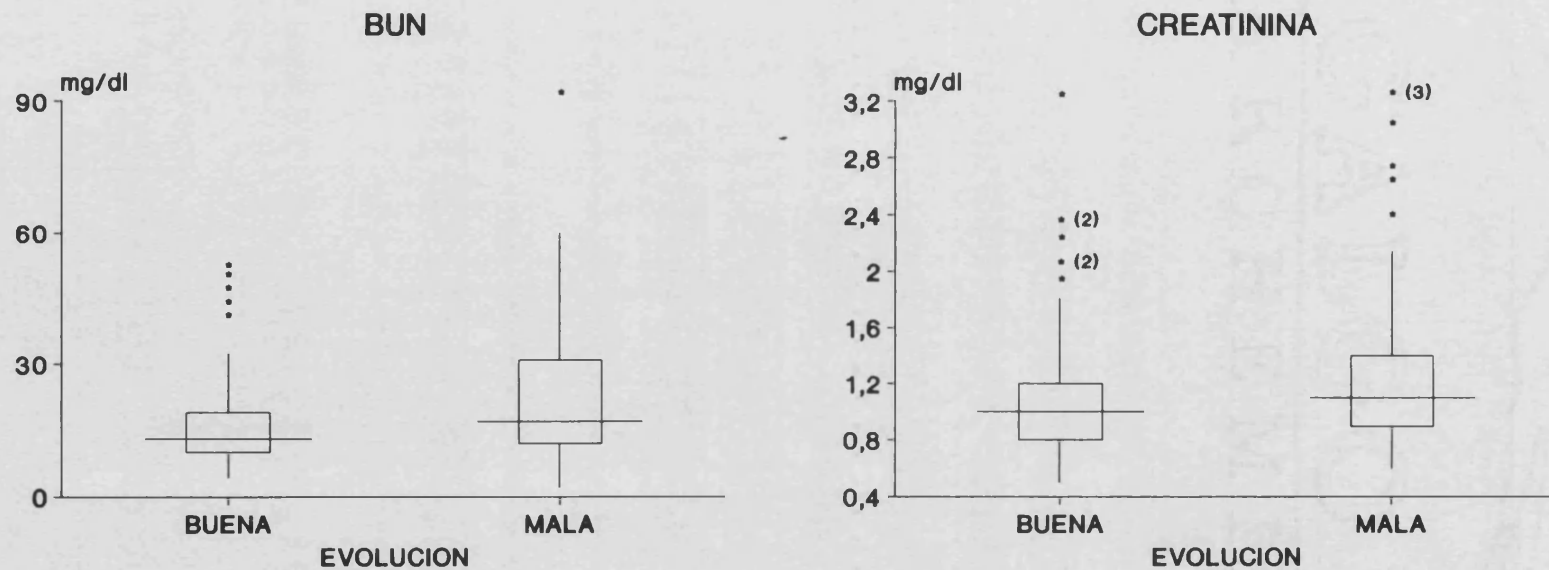


Figura 5. Box plots que muestran la distribución de los valores individuales de las variables **BUN** y **creatinina** en los grupos con buena y mala evolución.

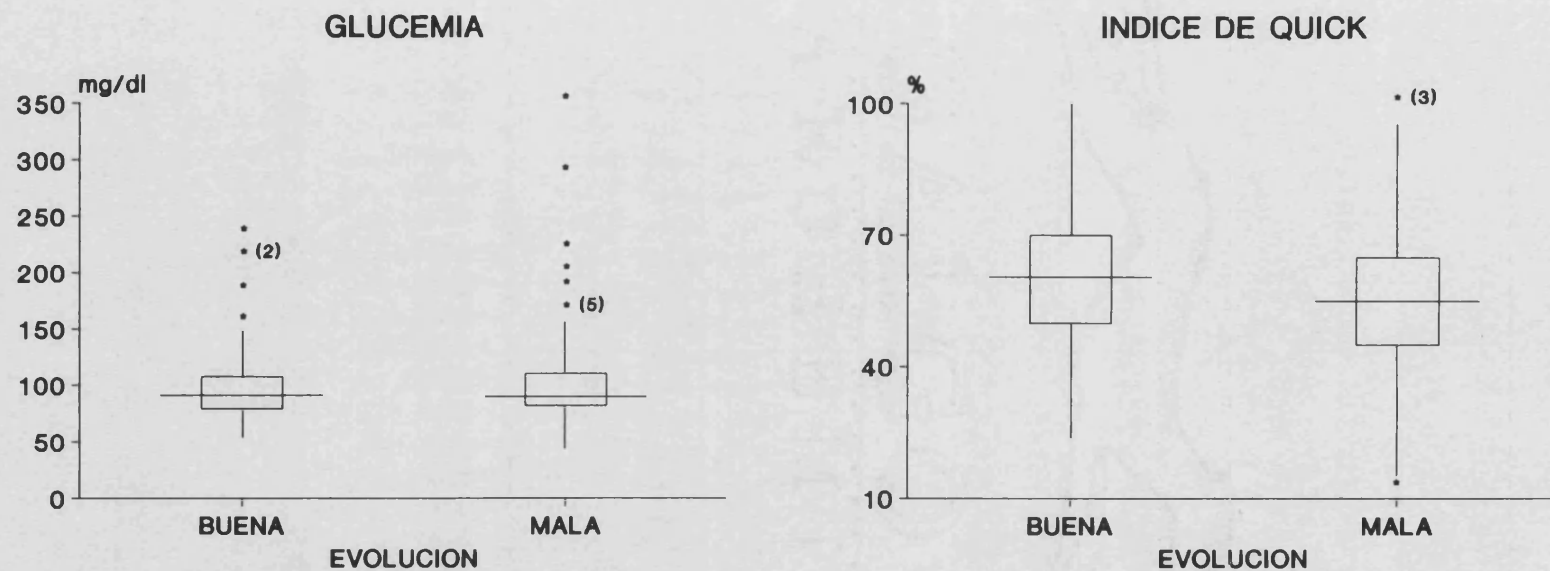


Figura 6. Box plots que muestran la distribución de los valores individuales de las variables **glucemia** e **índice de Quick** en los grupos con buena y mala evolución.

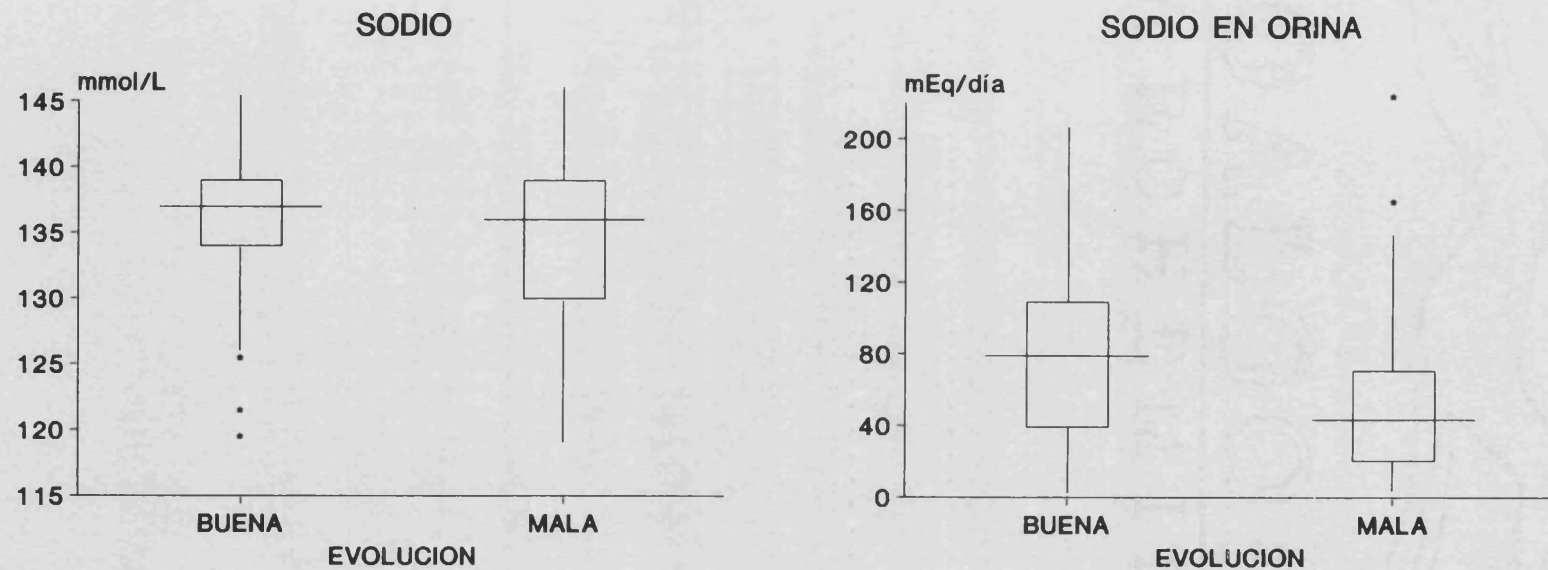


Figura 7. Box plots que muestran la distribución de los valores individuales de las variables **sodio sérico** y **sodio en orina** en los grupos con buena y mala evolución.

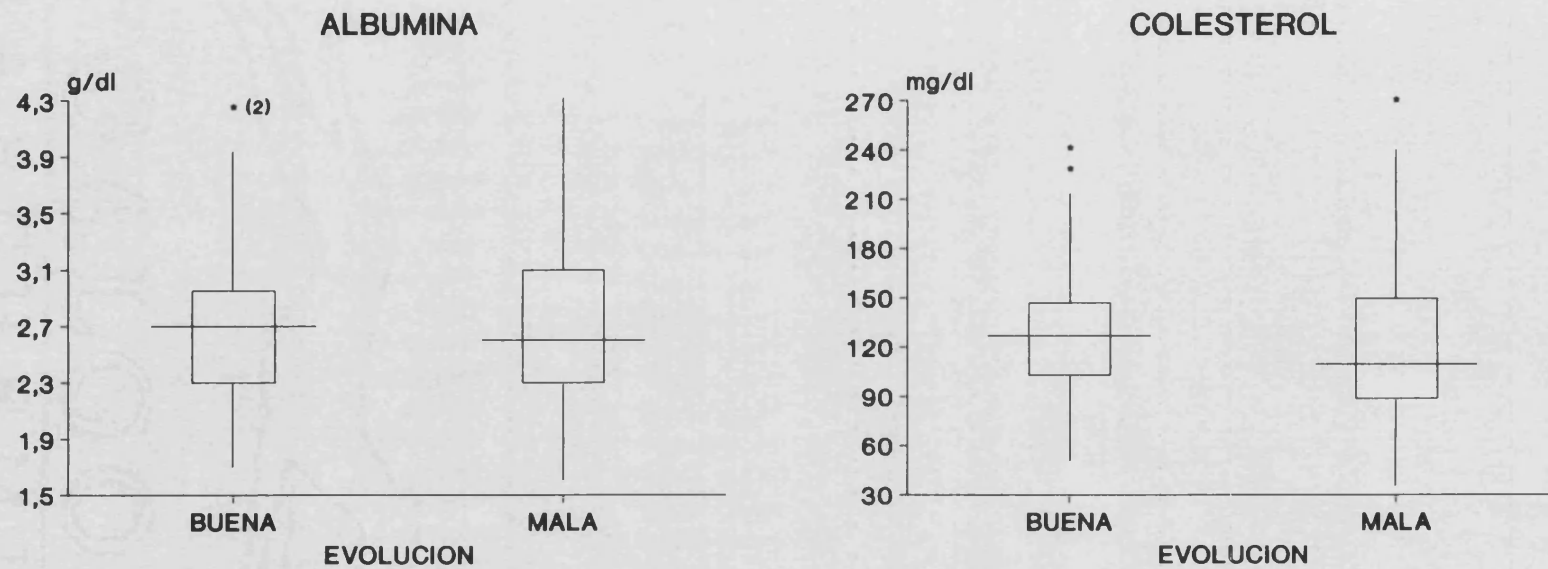


Figura 8. Box plots que muestran la distribución de los valores individuales de las variables **albúmina** y **colesterol** en los grupos con buena y mala evolución.

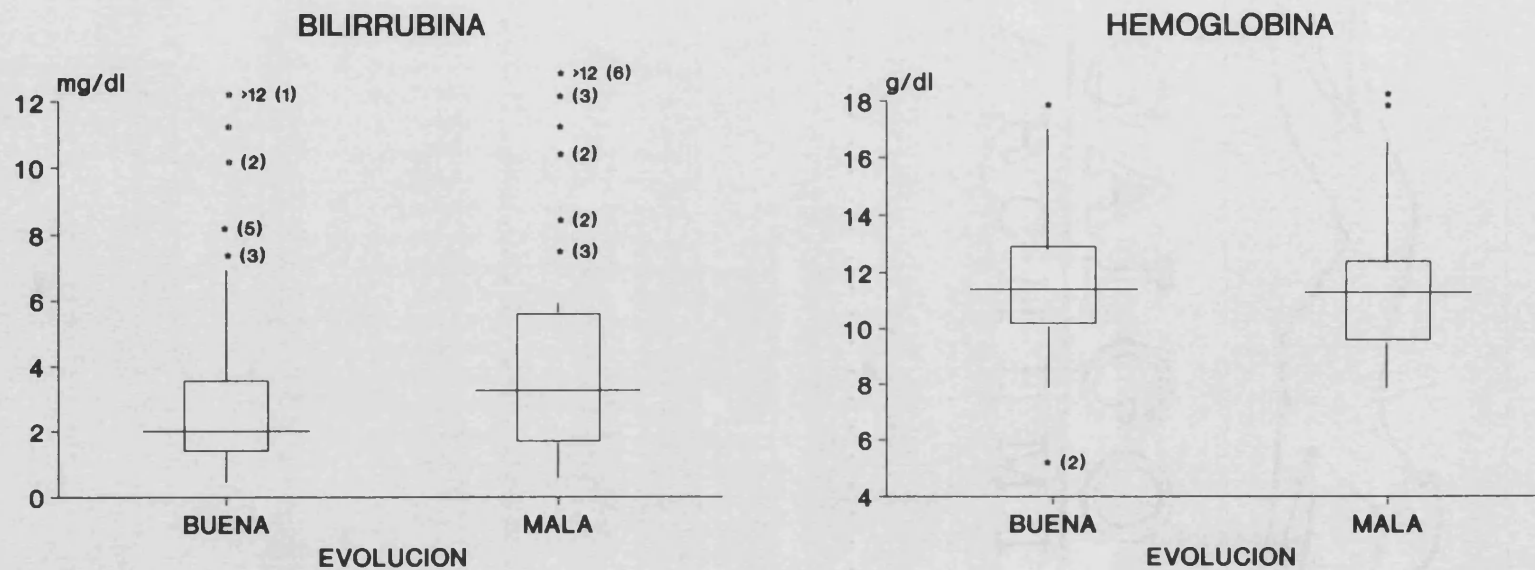


Figura 9. Box plots que muestran la distribución de los valores individuales de las variables **bilirrubina** y **hemoglobina** en los grupos con buena y mala evolución.

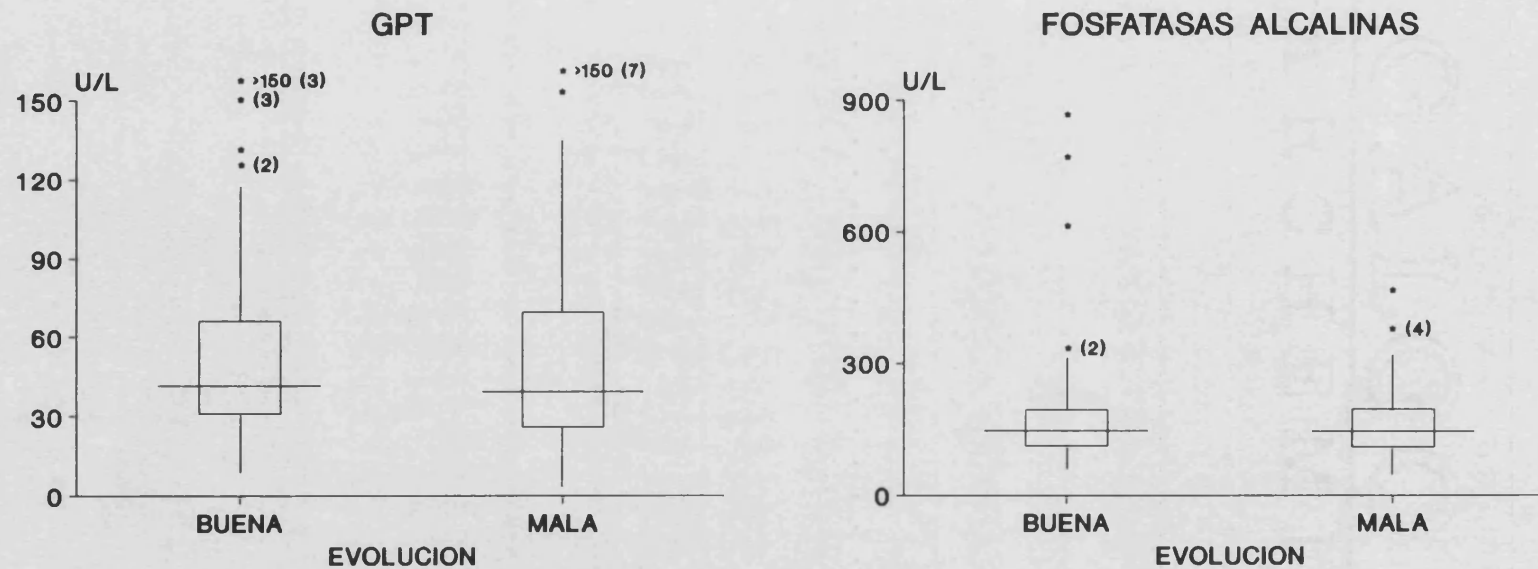


Figura 10. Box plots que muestran la distribución de los valores individuales de las variables **GPT** y **fosfatasas alcalinas** en los grupos con buena y mala evolución.

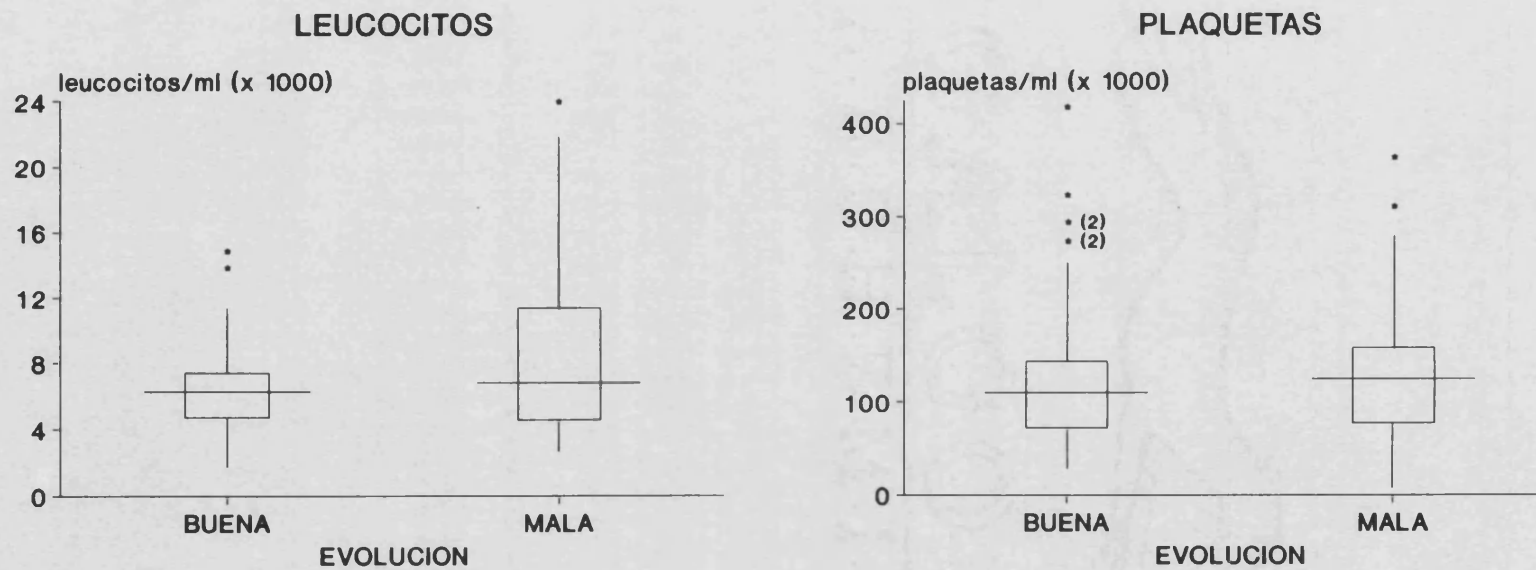


Figura 11. Box plots que muestran la distribución de los valores individuales de las variables **leucocitos** y **plaquetas** en los grupos con buena y mala evolución.

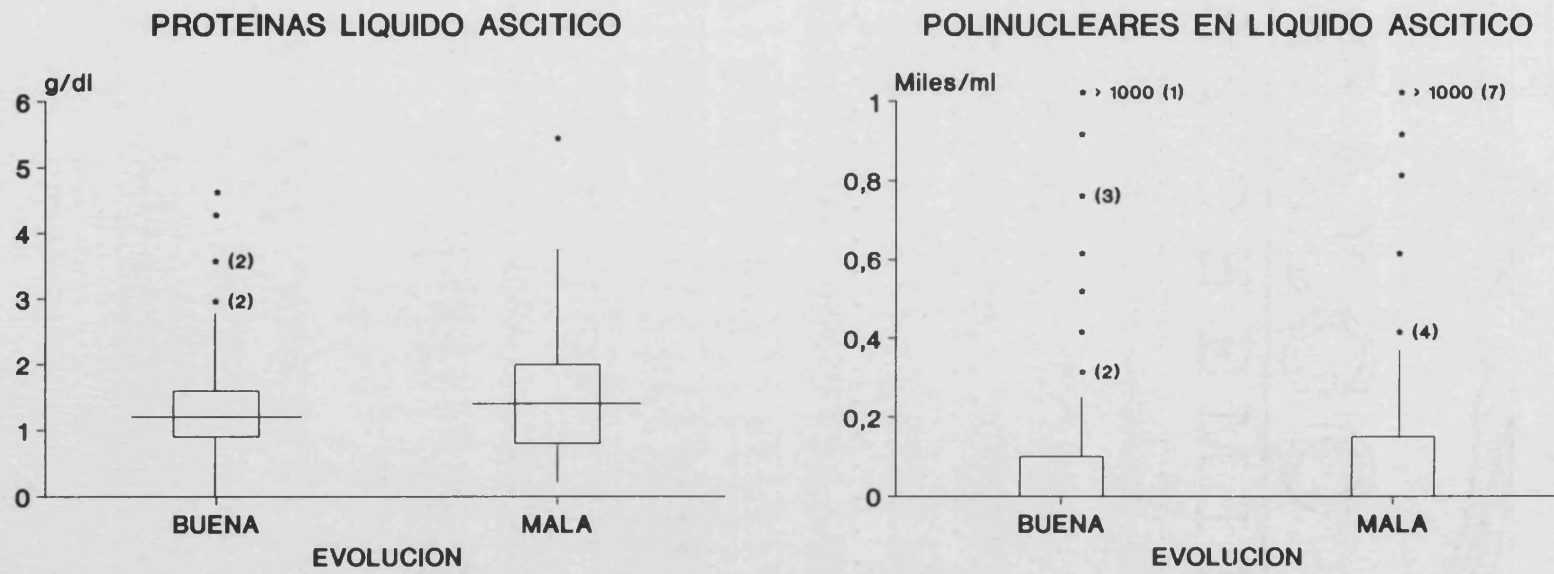


Figura 12. Box plots que muestran la distribución de los valores individuales de las variables **proteínas en líquido ascítico** y **polinucleares en líquido ascítico** en los grupos con buena y mala evolución.

En las FIGURAS 13 y 14 se representan los riesgos relativos correspondientes a todas las opciones de las variables cualitativas y cuantitativas respectivamente.

Como se describió en el apartado de material y métodos, se realizaron controles analíticos a todos los pacientes al menos una vez por semana. En el momento del alta o fallecimiento del paciente se recogieron en el protocolo los valores analíticos más desfavorables registrados durante la estancia hospitalaria entendiendo como tales los valores máximos de BUN, creatinina y potasio y la cifra más baja de sodio. En la TABLA X se expresan estos valores analíticos con su distribución para los 202 episodios.

RIESGO RELATIVO DE LAS VARIABLES CLINICAS

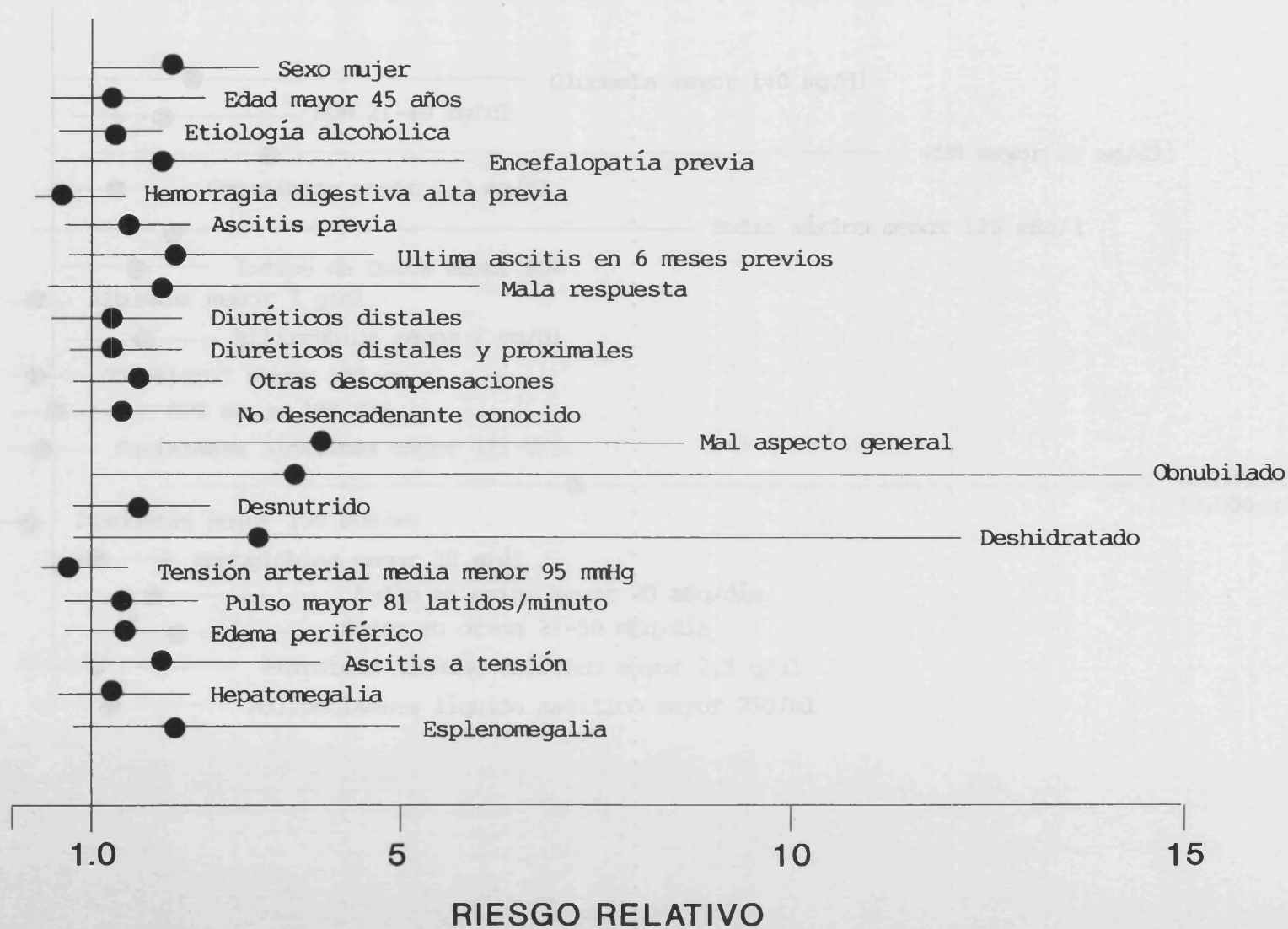


Figura 13. Valores de riesgo relativo con sus límites de confianza al 95% de cada una de las 22 opciones de las variables clínicas.

RIESGO RELATIVO DE LAS VARIABLES ANALITICAS

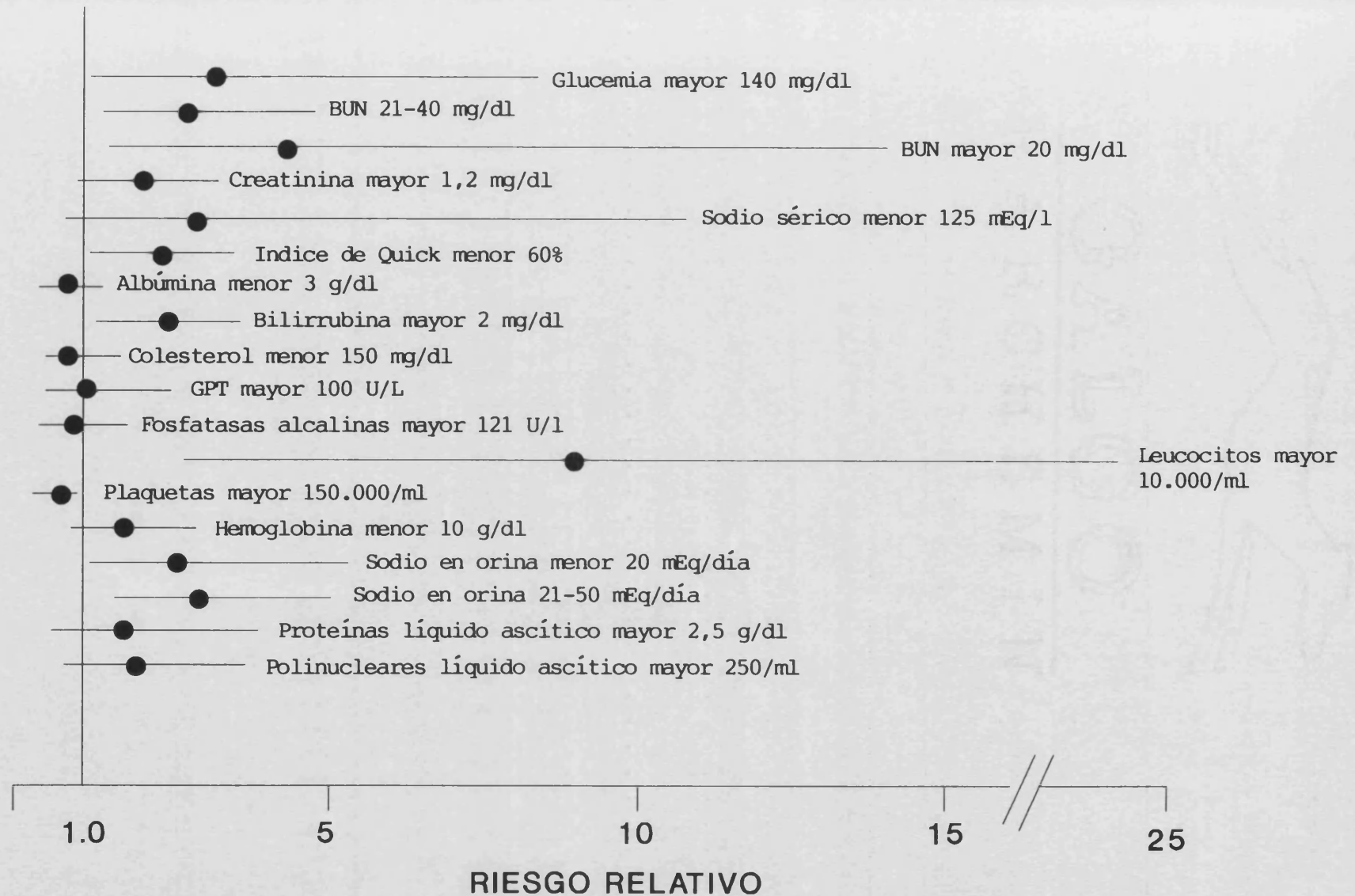


Figura 14. Valores de riesgo relativo con sus límites de confianza al 95% de cada una de las 18 opciones de las **variables analíticas**.

**TABLA X. PEORES RESULTADOS ANALITICOS DURANTE LA ESTANCIA EN
LOS 202 PACIENTES**

| PARAMETRO | VALORES | NUMERO DE EPISODIOS |
|-------------------------------------|-------------------|----------------------------|
| BUN (mg/dl) | MENOR O IGUAL 20 | 127 |
| | 21-40 | 42 |
| | MAYOR 40 | 33 |
| CREATININA (mg/dl) | MENOR O IGUAL 1.2 | 130 |
| | MAYOR 1.2 | 72 |
| SODIO (mmol/L) | MAYOR 145 | 2 |
| | MAYOR O IGUAL 135 | 80 |
| | 125-134 | 74 |
| | MENOR 125 | 46 |
| POTASIO (mmol/L) | MENOR O IGUAL 3 | 3 |
| | 3.1-3.5 | 4 |
| | 3.6-5.0 | 111 |
| | 5.1-6.0 | 30 |
| | 6.1-7.0 | 15 |
| | 7.1-8.0 | 5 |
| | MAYOR 8.0 | 1 |

REGLA DE PREDICCIÓN CLÍNICA

Tras el análisis de la distribución de las 84 variables en los grupos con buena y mala evolución, se seleccionaron 37 para la constitución de la base de datos y posterior aplicación del Teorema de Bayes.

En la TABLA XI se refieren las tasas de juicios correctos, la tasa de clasificación errónea (juicios incorrectos) y el número de juicios dudosos para los tres pronósticos emitidos. La tasa de clasificación errónea fue significativamente inferior para el juicio conjunto que para el clínico y el emitido por el ordenador. Sin embargo, el juicio conjunto se vió limitado por la existencia de casos dudosos que no pudieron ser clasificados, lo que condicionó una disminución también en su tasa de juicios correctos.

TABLA XI. VALORES PORCENTUALES DE LOS JUICIOS CORRECTOS, INCORRECTOS Y DUDOSOS

| | CLINICO | ORDENADOR | CONJUNTO |
|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| CORRECTOS | 74.3 (68.2-80.3) | 71.8 (65.6-78.0) | 57.9 (51.1-64.7) |
| INCORRECTOS | 25.7 (19.7-31.8) | 28.2 (22.0-34.4) | 11.9 (7.4-16.3) |
| DUDOSOS | -- | -- | 30.2 (23.9-36.5) |

Entre paréntesis límites de confianza al 95%

En la **TABLA XII** se expresan las tasas de sensibilidad y especificidad del juicio pronóstico clínico, emitido por el médico tras el conocimiento de las variables clínico-biológicas, del juicio por ordenador, obtenido aplicando el teorema de Bayes, y del juicio conjunto derivado del análisis de los dos anteriores.

No se encontraron diferencias significativas al comparar el juicio clínico con el juicio por ordenador, si bien es cierto que la especificidad fue discretamente superior para el juicio clínico. Las mejores tasas las ofreció el juicio pronóstico conjunto.

El valor de probabilidad de mala evolución de 50% fue una cifra elegida arbitrariamente para considerar el pronóstico del juicio por ordenador como de buena o mala evolución. Para sacar un mayor provecho del carácter cuantitativo de este juicio y mejorar su capacidad discriminativa, se consideraron diferentes puntos de corte entre el 10 y el 90%. Para cada uno de ellos se calculó el valor de sensibilidad y especificidad que se representan en una curva ROC (**FIGURA 15**).

Al mismo tiempo, se calculó la tasa de clasificación errónea o porcentaje de pacientes que hubiesen sido mal clasificados para los diferentes puntos de discriminación entre el 10 y el 90% (**TABLA XIII**).

Por último, en función del valor del juicio por ordenador se clasificaron los 202 pacientes con ascitis en cinco subgrupos de riesgo diferente. En la **TABLA XIV** se refieren las tasas reales de mala evolución y de muerte correspondientes a cada uno de estos subgrupos. Estas tasas son claramente diferentes entre los subgrupos de riesgo bajo y muy bajo frente a los de riesgo alto y muy alto.

**TABLA XII. SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS JUICIOS
PRONOSTICOS.**

| | CLINICO | ORDENADOR | CONJUNTO |
|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| SENSIBILIDAD | 65.3 (56.1-74.6) | 67.3 (58.2-76.5) | 75.4 (63.1-85.2) |
| ESPECIFICIDAD | 83.2 (75.9-90.5) | 76.2 (67.9-84.5) | 89.5 (80.3-95.3) |

Entre paréntesis límites de confianza al 95%

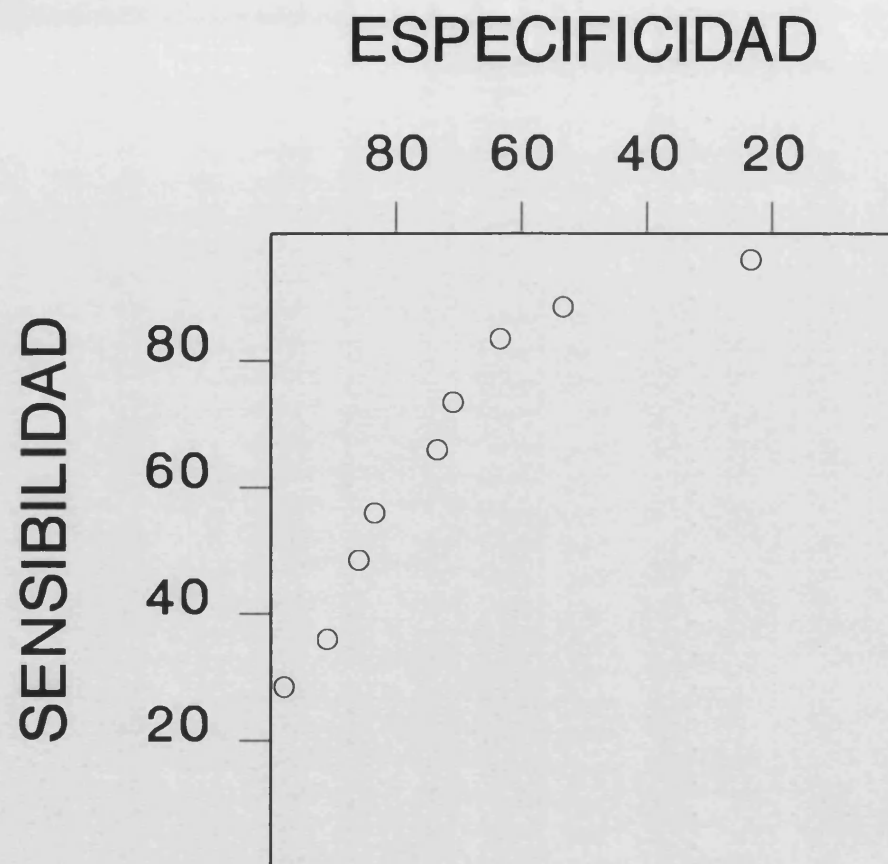


Figura 15. Curva ROC que muestra los valores de sensibilidad y especificidad del **Juicio por ordenador** considerando diferentes puntos de corte entre 10 y 90% de la probabilidad emitida de mala evolución.

TABLA XIII. TASAS DE CLASIFICACION ERRONEA DEL JUICIO PRONOSTICO POR ORDENADOR SEGUN DIFERENTES VALORES DE PROBABILIDAD DE BUENA O MALA EVOLUCION

| PUNTO DISCRIMINACION | TASA (%) |
|-----------------------------|-----------------|
| 10 | 33 |
| 20 | 28 |
| 30 | 25 |
| 40 | 26 |
| 50 | 28 |
| 60 | 28 |
| 70 | 31 |
| 80 | 34 |
| 90 | 36 |

TABLA XIV. TASAS DE MALA EVOLUCION Y MORTALIDAD EN CINCO SUBGRUPOS DE RIESGO DIFERENTE SEGUN EL JUICIO POR ORDENADOR.

| J ORDENADOR | RIESGO | NUMERO DE PACIENTES | MALA EVOLUCION (%) | MORTALIDAD (%) |
|--------------------|---------------|----------------------------|---------------------------|-----------------------|
| 0-10% | Muy bajo | 29 | 10 (2-27) | 0 (0-12) |
| 11-30% | Bajo | 54 | 24 (13-38) | 0 (0-7) |
| 31-70% | Medio | 56 | 61 (47-73) | 11 (4-22) |
| 71-90% | Alto | 33 | 67 (48-82) | 24 (11-42) |
| 91-100% | Muy alto | 30 | 97 (83-100) | 47 (28-66) |

Entre paréntesis límites de confianza al 95%

Esta misma clasificación en subgrupos con riesgo diferente se utilizó para analizar en qué medida el juicio por ordenador matizaba el juicio emitido por el clínico. En la **TABLA XV** se observa como las tasas reales de mala evolución y de mortalidad en el grupo de pacientes en quienes el clínico había predicho una buena evolución disminuían cuando este juicio clínico coincidía con un juicio por ordenador de muy buena o buena evolución (Probabilidad de mala evolución $\leq 30\%$) y, por contra, aumentaban cuando coincidía con un juicio por ordenador de mala o muy mala evolución (Probabilidad de mala evolución $> 70\%$). Algo similar ocurría en aquellos pacientes en quienes el clínico predecía una mala evolución. Las tasas reales de mala evolución y de mortalidad se modificaban en función del juicio por ordenador. De esta manera, se verificó que el impacto del juicio por ordenador sobre el juicio pronóstico clínico acercaba al clínico hacia un pronóstico más fiable.

TABLA XV. ANALISIS DEL IMPACTO DEL JUICIO PRONOSTICO
POR ORDENADOR SOBRE LA FIABILIDAD DEL JUICIO
PRONOSTICO CLINICO.

| | MALA EVOLUCION % | MORTALIDAD % |
|---|---------------------------------|-------------------------|
| JUICIO CLINICO BUENA EVOLUCION | 29 | 3 |
| JUICIO CLINICO BUENA EVOLUCION + JUICIO ORDENADOR < 31% | 14 | 0 |
| JUICIO CLINICO BUENA EVOLUCION + JUICIO ORDENADOR > 70% | 60 | 10 |
| JUICIO CLINICO MALA EVOLUCION | 79 | 28 |
| JUICIO CLINICO MALA EVOLUCION + JUICIO ORDENADOR < 31% | 42 | 0 |
| JUICIO CLINICO MALA EVOLUCION + JUICIO ORDENADOR > 70% | 90 | 46 |

**OBTENCION DEL BAREMO PRONOSTICO MEDIANTE LA
SELECCION DE LAS VARIABLES MAS PREDICTIVAS**

El cálculo de la regla de puntuación cuadrática (Q) para las 37 variables incluidas en la base de datos ofreció los resultados que pueden observarse en la **TABLA XVI**.

Previamente, se había decidido seleccionar las 10 variables más predictivas elegidas por tener el valor más alto de Q. Al aplicar el teorema de Bayes, utilizando exclusivamente estas variables, se obtuvo un nuevo juicio por ordenador en cada uno de los pacientes incluidos en el estudio. La distribución de los valores de este juicio en función de la evolución real de cada caso se representa en la **FIGURA 16**. En esta figura se puede observar que aún existiendo una importante superposición de los valores individuales, se evidencia una tendencia a que éstos se acumulen en la franja correspondiente

TABLA XVI. VALORES DE Q (SEGUN REGLA DE PUNTUACION CUADRATICA)
EN ORDEN DECRECIENTE DE LAS 37 VARIABLES
INCLUIDAS EN LA BASE DE DATOS.

| | |
|-------------------------------------|--------------------------------------|
| BUN 78.6 | ETIOLOGIA 75.23 |
| LEUCOCITOS 78.09 | T. ARTERIAL MEDIA 75.20 |
| RESPUESTA ULT ASCITIS 77.91 | HEMOGLOBINA 75.20 |
| CREATININA 77.8 | DESENCADENANTE CONOCIDO 75.18 |
| SEXO 77.68 | ESTADO DE NUTRICION 75.18 |
| GLUCEMIA 76.15 | FOSFATASAS ALCALINAS 75.14 |
| ASPECTO GENERAL 76.07 | RESPUESTA ULT ASCITIS 75.11 |
| EDAD 76.01 | PROTEINAS LIQ ASCITICO 75.10 |
| DIURETICOS ULT ASCITIS 76.00 | INDICE DE QUICK 75.09 |
| SODIO EN ORINA 75.97 | HDA PREVIA 75.08 |
| EDEMA PERIFERICO 75.71 | GPT 75.02 |
| SODIO 75.69 | HEPATOMEGALIA 75 |
| ESTADO GENERAL 75.67 | COLESTEROL 75 |
| BILIRRUBINA 75.56 | ALBUMINA 75 |
| PLAQUETAS 75.54 | ENCEFALOPATIA PREVIA 74.80 |
| ESTADO HIDRATAACION 75.42 | PULSO 74.76 |
| ASCITIS PREVIA 75.30 | OTRAS DESCOMPENSACIONES 74.70 |
| ESPLENOMEGALIA 75.30 | POLINUC LIQ ASCITICO 74.63 |
| ESTADO MENTAL 75.29 | |

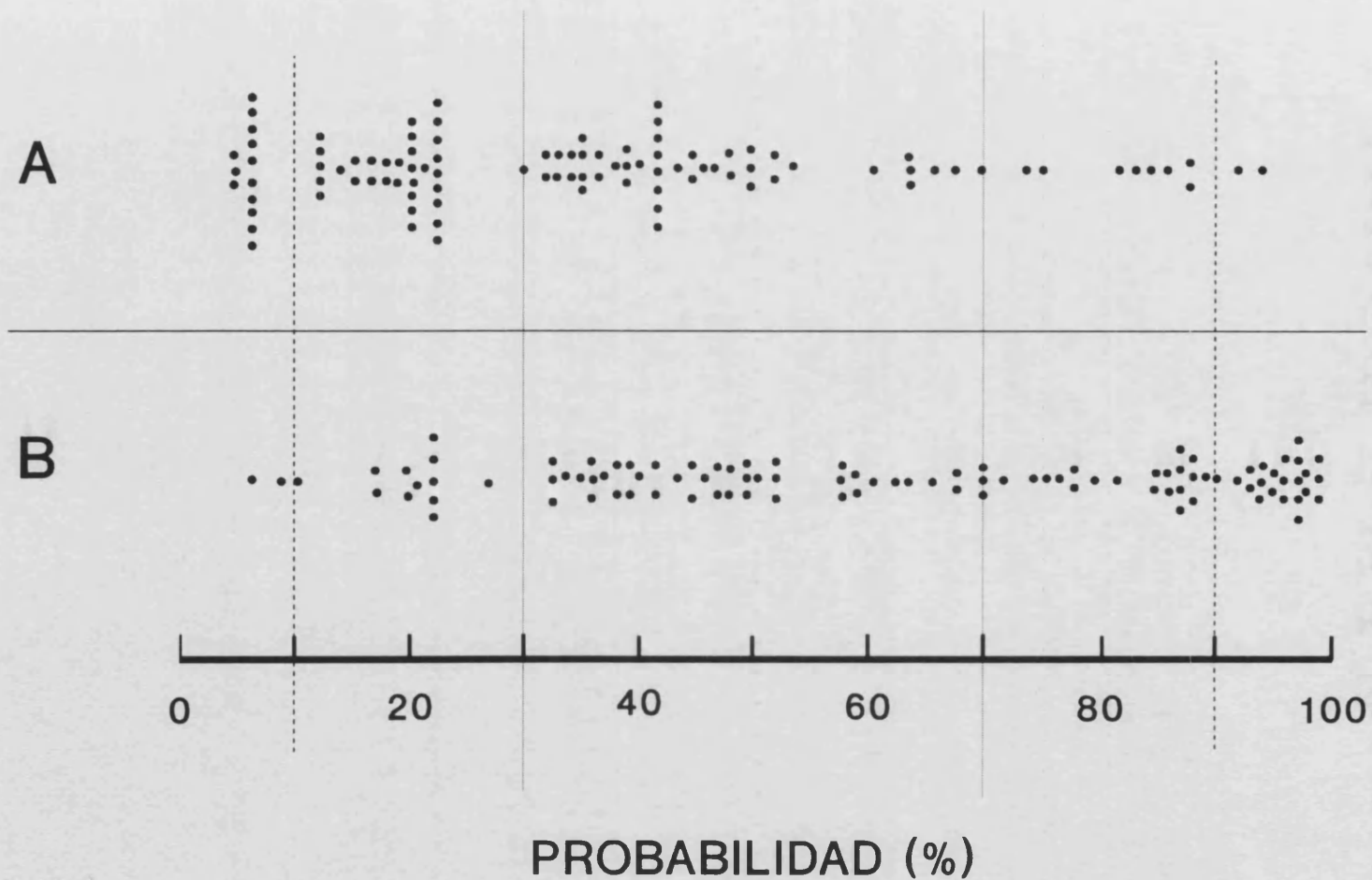


Figura 16. Valores individuales de probabilidad de mala evolución de los 202 pacientes calculados con las diez variables más predictivas.
 (A) Grupo de BUENA EVOLUCION (B) Grupo de MALA EVOLUCION.

a una baja o muy baja probabilidad de mala evolución en los pacientes cuya evolución real fue buena, mientras que los relativos a los pacientes con evolución real mala tienden a acumularse en la franja correspondiente a una probabilidad de mala evolución alta o muy alta.

Al dividir la población total en subgrupos de riesgo diferente de mala evolución (TABLA XVII) puede observarse como las tasas reales de mala evolución y de mortalidad son claramente diferentes entre los subgrupos, de forma similar a lo que se observaba cuando todas las variables eran tenidas en cuenta. De este modo, se confirmó que la selección de variables había sido adecuada.

La utilización de estas variables en el cálculo del juicio pronóstico debería poder realizarse, preferiblemente, a la cabecera del paciente. Para ello y con el fin de evitar la necesidad de disponer de un ordenador para la realización de los cálculos matemáticos, se obtuvo el *peso predictivo* para cada una de las opciones de las 10 variables (TABLA XVIII). Con sólo realizar una suma algebraica de los valores correspondientes a cada paciente y con la ayuda de una tabla de fácil manejo (TABLA XIX), mediante la que se calcula fácilmente la probabilidad a partir del peso (140), puede obtenerse la probabilidad de mala evolución en un paciente cirrótico ingresado por ascitis.

TABLA XVII. TASAS REALES PORCENTUALES DE MALA EVOLUCION Y MORTALIDAD EN CINCO SUBGRUPOS DE RIESGO DIFERENTE SEGUN EL JUICIO POR ORDENADOR CALCULADO CON LAS DIEZ VARIABLES MAS PREDICTIVAS.

| GRUPO | MALA EVOLUCION | MORTALIDAD |
|--------------|-----------------------|-------------------|
| 0-10% | 18 (4-45) | 0 |
| 11-30% | 25 (13-40) | 0 |
| 31-70% | 50 (39-60) | 10 (4-18) |
| 71-90% | 72 (52-87) | 20 (7-39) |
| 91-100% | 91 (72-98) | 56 (34-76) |

Entre paréntesis límites de confianza al 95%

**TABLA XVIII. VALORES DE PESO PARA CADA UNA DE LAS OPCIONES
DE LAS DIEZ VARIABLES MAS PREDICTIVAS.**

| VARIABLE | OPCIONES | PESO |
|--------------------------------------|---------------------|-------------|
| BUN | ≤ 20 | -0.45 |
| | 21-40 | +1.19 |
| | >40 | +2.25 |
| LEUCOCITOS | ≤ 10.000 | -0.29 |
| | >10.000 | +2.60 |
| RESPUESTA ULTIMA ASCITIS | BUENA | -0.29 |
| | MALA | +3.26 |
| CREATININA | ≤ 1.2 | -0.36 |
| | >1.2 | +1.61 |
| SEXO | VARON | -0.34 |
| | MUJER | +1.36 |
| GLUCEMIA | ≤ 140 | -0.18 |
| | >140 | +1.61 |
| ASPECTO GENERAL | BUENO | -0.93 |
| | MALO | +0.21 |
| EDAD | ≤ 45 | -0.86 |
| | 46-65 | +0.03 |
| | >65 | +0.57 |
| DIURETICOS ULTIMA ASCITIS | NO | -0.21 |
| | DISTALES | +0.31 |
| | DISTALES+PROXIMALES | +1.94 |
| SODIO EN ORINA | ≤ 20 | +0.81 |
| | 21-50 | +0.14 |
| | >50 | -0.37 |

**TABLA XIX. TABLA PARA EL CALCULO DE LA PROBABILIDAD A PARTIR
DE LOS PESOS PREDICTIVOS.**

| PROBABILIDAD | PESO |
|---------------------|-------------|
| 1.00 | + ∞ |
| 0.99 | +4.6 |
| 0.98 | +3.9 |
| 0.95 | +2.9 |
| 0.90 | +2.2 |
| 0.85 | +1.7 |
| 0.80 | +1.4 |
| 0.75 | +1.1 |
| 0.70 | +0.8 |
| 0.65 | +0.6 |
| 0.60 | +0.4 |
| 0.55 | +0.2 |
| 0.50 | 0 |
| 0.45 | -0.2 |
| 0.40 | -0.4 |
| 0.35 | -0.6 |
| 0.30 | -0.8 |
| 0.25 | -1.1 |
| 0.20 | -1.4 |
| 0.15 | -1.7 |
| 0.10 | -2.2 |
| 0.05 | -2.9 |
| 0.02 | -3.9 |
| 0.01 | -4.6 |
| 0 | - ∞ |

Tomada de Rembold CM (140).

DISCUSSION

CONSIDERACIONES GENERALES

Actualmente se dispone de tres grandes alternativas terapéuticas para la ascitis del paciente con cirrosis hepática, dieta hiposódica más diuréticos, paracentesis terapéutica y anastomosis peritoneovenosa.

A pesar de la utilización de los diuréticos desde hace más de treinta años y de su eficacia demostrada en muchos pacientes cirróticos, se continúa desconociendo cual es el mejor medicamento o combinación de medicamentos aunque parece evidente que la espironolactona es más eficaz que la furosemida (8). La eficacia y seguridad de la paracentesis terapéutica, tanto la paracentesis repetida como la paracentesis total, en el control inicial de la ascitis es incuestionable, por lo que debe ser considerada como la gran alternativa al tratamiento

diurético. En opinión de Arroyo (145), la paracentesis debe considerarse el tratamiento de elección en los pacientes cirróticos que ingresan en el hospital por ascitis a tensión.

La comunicación peritoneovenosa o shunt de LeVeen es la tercera modalidad terapéutica y debe ser considerada en aquellos pacientes que no responden a los diuréticos y en los que presentan ascitis recidivante. En estos, continuamos sin saber si deben tratarse con paracentesis o con shunt de LeVeen.

En este Servicio, como en otros grupos (61,62), se piensa que los diuréticos continúan siendo el mejor tratamiento de la ascitis del cirrótico. Por ello, son el tratamiento inicialmente indicado, reservando la paracentesis terapéutica a demanda, para situaciones clínicas tales como dificultad respiratoria, dolor abdominal y presencia de hernias a tensión, y para aquellos pacientes que no responden a dosis altas de diuréticos. Por todo lo expuesto, parecía interesante realizar un análisis predictivo de la respuesta a diuréticos para tratar de identificar a los no respondedores. En ellos, se podría cambiar la estrategia y tratarlos con paracentesis (repetidas o total) asociada a expansores plasmáticos. Esta identificación precoz de los pacientes que no responderán a diuréticos podría tener al menos dos consecuencias muy trascendentes. Por un lado, se acortarían las estancias hospitalarias, ya que son precisamente los no respondedores los que precisan ingresos hospitalarios muy prolongados. Asimismo, se podría conseguir la disminución de los costes derivados de la atención a estos pacientes y evitar la penosidad que supone, tanto para el paciente como para sus familiares, una prolongada hospitalización. Por otra parte, se evitarían los efectos adversos de los diuréticos que se presentan con mayor

frecuencia en el grupo de pacientes que requieren dosis altas por una pobre respuesta a estos fármacos.

CONSIDERACIONES SOBRE LA METODOLOGIA

Determinados aspectos relacionados con la metodología del estudio merecen un comentario dado que son focos de posible conflicto, tanto a la hora de realizar el análisis de los resultados obtenidos, como para poder aplicarlos en un medio diferente al de origen. Algunos se refieren a las características de la población evaluada, mientras que otros lo hacen a los métodos de análisis propiamente dichos.

Respecto a la población incluida en el estudio debe remarcarse que se trataba de pacientes con cirrosis hepática que habían sido hospitalizados por presentar ascitis, recibiendo por dicho motivo un tratamiento diurético considerado estándar, consistente en espironolactona asociada o no a furosemina. Por ello, los resultados y conclusiones no

son aplicables a otras causas de ascitis, como la neoplásica o la hipertensión portal sin cirrosis hepática, ni a pacientes con ascitis por cirrosis tratados con otros modelos terapéuticos, como la paracentesis.

También, debe considerarse que a pesar de su carácter terciario, nuestro Centro Hospitalario presta asistencia sanitaria secundaria a un amplio sector de la población. La mayor parte, sino todos los pacientes incluidos en el estudio, acudieron remitidos desde sus Centros de Asistencia Primaria o por voluntad propia, sin que existiera ningún tipo de filtro hospitalario previo. Por ello, se trata de enfermos cuyas características pueden ser asimilables a las de los asistidos en otros hospitales calificados como de menor rango en el organigrama asistencial.

Respecto a la metodología, los datos clínicos fueron adquiridos y analizados con el fin de obtener una *regla de predicción clínica*. Estas reglas son herramientas útiles para conseguir que la práctica clínica sea lo más objetiva posible. Su obtención obliga a la protocolización de la asistencia clínica, nos dan una estimación cuantitativa respecto a la información clínica disponible y permiten realizar predicciones objetivas respecto al diagnóstico, el pronóstico, la evolución o el tratamiento de los pacientes reales (106). De todo ello, se deriva la conveniencia de estimular la obtención de estas reglas de predicción en aquellas entidades clínicas que por su frecuencia de presentación y trascendencia médica sean susceptibles de ser mejoradas en su manejo.

Los métodos para la obtención de una *regla de predicción clínica* han sido comentados en el apartado de revisión bibliográfica. Los más frecuentemente empleados son el

análisis discriminante, la regresión logística, los métodos probabilísticos basados en el teorema de Bayes y los métodos relacionados con la inteligencia artificial. Todos pueden ser igualmente válidos a condición de que se cumplan determinadas circunstancias, tanto en la selección de las variables como en su recogida y análisis.

En esta Unidad existe experiencia en el uso del teorema de Bayes que ya se aplicó para el análisis de la hemorragia digestiva alta (146, 147). Se dispone pues de la infraestructura informática necesaria para su desarrollo. Todo ello, hizo que fuera el teorema de Bayes el método elegido para valorar la evolución de la ascitis del cirrótico y, por las mismas razones, está siendo aplicado actualmente en el estudio de otros temas de nuestra especialidad.

Para que un estudio como el que se presenta sea válido deben cumplirse varias condiciones. Son imprescindibles, la selección adecuada de la variable dependiente o criterio, el carácter independiente de las variables predictoras seleccionadas, la inclusión de un número suficiente de pacientes y la validación de la regla obtenida en un grupo de pacientes diferente al empleado para su obtención.

La *variable criterio o variable dependiente*, es la que se utiliza para clasificar a los pacientes incluidos en el estudio en una de las diferentes categorías posibles. Esta variable no debe formar parte del grupo de *variables independientes o predictores* (106). Dados los objetivos de nuestro estudio, se consideró que la duración de la estancia hospitalaria era un dato útil a tal efecto. Es un dato cuantitativo, fácilmente mesurable, no relacionado directamente con las variables independientes seleccionadas y refleja fielmente la respuesta al tratamiento diurético. Es notorio que

los pacientes cirróticos ingresados por ascitis suelen requerir ingresos prolongados, que afectan seriamente tanto a su estado de bienestar como al adecuado funcionamiento de un servicio clínico hospitalario. Además, la prolongación de la estancia hospitalaria incrementa los gastos asistenciales. En función de la experiencia previa de nuestro Servicio, avalada por más de veinte años de funcionamiento, se consideró que una duración de estancia hospitalaria de quince días era un punto de corte adecuado. La bondad de esta elección se vio posteriormente confirmada al comprobar que coincidía con la mediana de estancia del grupo total de pacientes incluidos en el estudio.

Otros autores han seleccionado otras variables dependientes en estudios similares. Así, Knauf et al (92) eligieron la pérdida de peso como variable criterio para valorar la eficacia del tratamiento diurético, considerando a un paciente como respondedor o no respondedor según la pérdida de peso fuese mayor o menor de 1,6 kilogramos cada 4 días respectivamente. En el estudio que se presenta, la selección del tiempo de estancia hospitalaria consideró de modo indirecto la pérdida de peso conseguida ya que ambos están íntimamente relacionados.

A través de las variables independientes, se intentó identificar un subgrupo de pacientes con buena evolución determinada por una estancia hospitalaria corta (igual o inferior a 15 días) en quienes el tratamiento convencional con diuréticos podría considerarse adecuado y no susceptible de revisión. Por el contrario, en el subgrupo de larga estancia (superior a los 15 días) se debería valorar la instauración de tratamientos alternativos (paracentesis terapéuticas, comunicación peritoneovenosa...), tal vez más eficaces que los diuréticos. Se consideró adecuado incluir a los pacientes que fallecieron en el subgrupo de mala evolución. Sin embargo, podría haber constituido un factor de sesgo en el análisis

final del estudio cuyo objetivo fue analizar la respuesta diurética y no la evolución general de los pacientes. Es posible que alguno de los pacientes fallecidos hubiera mostrado una buena respuesta al tratamiento diurético. Sin embargo, como han observado otros (45) y se ha confirmado en este estudio, todos los pacientes que fallecieron lo hicieron sin haber respondido a los diuréticos. Finalmente, se tomó la decisión de incluirlos en el subgrupo mala evolución ya que de esta manera quedaba individualizado perfectamente un subgrupo de buena evolución, con buena respuesta diurética y remitidos a su domicilio tras una breve estancia hospitalaria, siendo posible realizar su detección precozmente, tras el ingreso en el hospital.

Las variables predictoras seleccionadas en este estudio pueden considerarse que eran independientes entre sí. Solo el BUN y la creatinina muestran una relación clara pero con ello no pierden su carácter independiente ya que el BUN es una medida imperfecta de la función renal, que depende de otros factores como el aporte de proteínas en la dieta, el catabolismo proteico y el volumen de la diuresis. Los niveles séricos de BUN no aumentan de manera notable hasta que el filtrado glomerular no se reduce en más del 50% (148). Por el contrario, la creatinina es un índice más fiable de la retención nitrogenada, que depende mucho menos de la ingesta proteica y del catabolismo de la urea. Por todo ello, ambas han sido finalmente incluidas por su trascendencia en el tipo de investigación realizada. En un estudio que tuvo por objetivo la predicción del desarrollo de insuficiencia renal funcional en pacientes cirróticos con ascitis, tanto el BUN como la creatinina alcanzaron valor predictivo en el análisis univariado (149). Además otros estudios similares a éste (92,93) han incluido tanto el BUN como la creatinina como

variables independientes. Sólo Tage-Jensen et al han incluido únicamente la creatinina (87).

Existen diferentes métodos para calcular el *número de pacientes* que deben ser incluidos en un estudio predictivo. Cuando se emplea el teorema de Bayes se ha considerado que se precisan un mínimo de 50 pacientes por categoría, aunque es aconsejable incluir 100 (138). En este estudio, donde existen dos categorías, buena y mala evolución, se decidió pues incluir un mínimo de 200 casos, condición que puede considerarse cumplida.

La *validación de la regla de predicción clínica* es, por fin, otra condición que debe cumplirse (106). Para que la regla sea eficaz en alcanzar sus objetivos, esta validación debe realizarse en un grupo independiente de pacientes, diferentes a los utilizados para su obtención. Si bien se ha sugerido que el grupo de validación debe ser preferiblemente prospectivo, existen otros métodos asimismo útiles. Uno de ellos ha sido el utilizado en este estudio, el método *jackknife* o *one-left-out*. Por un lado, cumple la exigencia de que cada caso empleado para validar la regla, no ha sido utilizado en su obtención, y por otro, permite realizar el estudio incluyendo un número menor de pacientes, y por ello, en menor tiempo.

CONSIDERACIONES SOBRE LOS RESULTADOS.

1. Descripción de la muestra.

El grupo de pacientes analizado en este estudio es muy similar a los de otros (96) en cuanto a edad, sexo y etiología de la hepatopatía.

Respecto a la severidad de la cirrosis, resulta destacable el elevado número de pacientes de esta serie (50%) que no habían presentado descompensaciones previas de su hepatopatía, por lo que presumiblemente no presentaban una cirrosis hepática muy avanzada. Por el contrario, en el grupo de Llach et al. (96) un 75% de sus pacientes habían presentado descompensaciones previas. A diferencia de otras series

(95,96), se incluyeron pacientes con descompensaciones asociadas a la ascitis, tales como hemorragia digestiva o encefalopatía hepática, porque se asumió que son factores que pueden interferir la respuesta al tratamiento diurético y, en definitiva, son complicaciones que frecuentemente suelen estar presentes en estos pacientes, no pareciendo existir ningún motivo claro que justifique su exclusión.

Los hallazgos al examen físico, como la hepatomegalia, la esplenomegalia, los edemas periféricos y el estado nutricional, son muy similares a los comunicados en alguno de los estudios en los que se realizaron análisis predictivos en cirróticos (96).

2. Evolución de los pacientes.

En cuanto a la evolución, 174 de los 202 (86%) pacientes fueron dados de alta libres de ascitis, o presentando un volumen adecuado de diuresis con una disminución progresiva del volumen de la ascitis, aunque sólo 101 (50%) de ellos mostraron una respuesta rápida a los diuréticos. Fallecieron durante el período de hospitalización sin respuesta a los diuréticos y, por tanto, sin compensar su ascitis 28 de los 202 episodios (13%). Curiosamente estos resultados, en cuanto a la mortalidad, son idénticos a los comunicados por Arroyo et al. (95) y por Llach et al. (96). Por el contrario, en el estudio de Arroyo et al (95), un 86% de los pacientes compensaron su ascitis con diuréticos pero quedaron excluidos aquellos que presentaban insuficiencia renal, hemorragia digestiva o encefalopatía hepática. En la serie de Llach et al (96), no se precisa la tasa de respondedores.

En el estudio de Salerno et al. (46), un 90% de los pacientes incluidos, quedaron libres de ascitis con diuréticos. Sin embargo, los criterios de selección excluyeron a los pacientes con cirrosis hepática más avanzada, lo que justificaría las diferencias existentes con este estudio respecto a la tasa de buena respuesta. A pesar de ello, la estancia hospitalaria, 19 días, fue algo superior a la observada en nuestro grupo y el porcentaje de pacientes fallecidos (16%) muy similar. En el estudio de Ginés et al. (45), se observó una respuesta satisfactoria a los diuréticos en el 72% que también pudo estar relacionada con la exclusión de pacientes con hepatopatías presumiblemente más avanzadas. No se precisa la duración del ingreso hospitalario en este subgrupo de respondedores pero la duración en el grupo total, 31 días, fue considerablemente más prolongada a la de nuestra serie. Paradójicamente, la tasa de fallecimientos, un 22%, fue discretamente superior. Ambos estudios (45,46) tuvieron como objetivo comparar la eficacia de los diuréticos frente a las paracentesis repetidas.

3. Regla de predicción clínica.

La regla de predicción clínica se obtuvo tras seleccionar 37 variables clínicas de entre todas las recogidas. De estas, 10 habían mostrado en el análisis estadístico univariado diferencias significativas entre los subgrupos de buena y mala evolución, las restantes se eligieron de forma consensuada por considerarlas de trascendencia en la valoración clinicoevolutiva de estos pacientes. A este respecto, debe indicarse que en el análisis Bayesiano no es imprescindible incluir variables que hayan mostrado diferencias significativas en el análisis estadístico univariado (150) y, de hecho, la

ausencia de diferencias estadísticas significativas no equivale a falta de valor predictivo de la variable. Esta afirmación se pudo comprobar cuando al identificar las diez variables más predictivas, mediante la regla de puntuación cuadrática, no fueron las mismas que las diez que presentaron diferencias significativas en el análisis univariado.

La *regla de predicción clínica* obtenida clasificó adecuadamente en los grupos de buena y mala evolución a más de dos terceras partes de los pacientes. Sin embargo, su grado de fiabilidad fue similar al conseguido mediante el **juicio clínico**.

La verdadera utilidad del **juicio por ordenador** residió en su capacidad de confirmar el emitido por el médico, de forma que cuando ambos coincidían en predecir una buena o una mala evolución, la tasa de pacientes bien clasificados fue máxima. La sensibilidad del **juicio clínico** fue muy similar a la del **juicio por ordenador**, si bien, la especificidad fue discretamente superior para el primero. Las mejores tasas las ofreció el **juicio conjunto**.

Una utilidad adicional de la *regla de predicción clínica* se deriva de la explotación de su carácter cuantitativo, de modo que puede permitir establecer grupos de pacientes con riesgo diferente. En efecto, en este estudio se pudo observar que cuando la probabilidad de mala evolución, según el **juicio por ordenador**, era igual o inferior al 30%, la tasa de mala respuesta al tratamiento era baja y la mortalidad ausente. De la misma manera, cuando esta probabilidad se situaba entre el 31% y el 90%, se observó un aumento de las tasas de mala respuesta al tratamiento y de mortalidad, que fueron aún mayores en aquellos pacientes con probabilidad de mala evolución superior al 90%.

El carácter cuantitativo de la predicción realizada mediante la regla obtenida se mostró asimismo útil para confirmar el **juicio clínico** previamente establecido o, por contra, como dato de alarma cuando no coincidía con dicho **juicio clínico**.

En resumen, la *regla de predicción clínica* permite al médico confirmar en un número considerable de casos su juicio clínico inicial, de forma que en ellos su fiabilidad pronóstica sea mayor. Por el contrario, cuando no coincida obligará al clínico a reconsiderar el pronóstico que haya emitido. En ningún caso debe entenderse que la regla pueda sustituir al juicio clínico como elemento pronóstico básico.

4. Obtención del baremo pronóstico mediante la selección de las variables más predictivas.

Si bien la *regla de predicción clínica* había demostrado su utilidad pronóstica, en especial, como elemento de ayuda al juicio clínico, no es menos cierto que los cálculos necesarios para su obtención son complejos y se precisa necesariamente del empleo de un ordenador. Esta circunstancia limita parcialmente su utilidad en la práctica diaria y en el manejo de los pacientes cirróticos con ascitis.

Con el fin de simplificar los cálculos se decidió en un primer lugar reducir significativamente el número de variables a valorar, seleccionando aquellas con mayor *peso predictivo*. Como se puede observar, la mitad de las diez variables elegidas están en relación con la función renal (BUN, creatinina, natriuria) o con episodios previos de ascitis (respuesta diurética en ascitis previa, diuréticos de

mantenimiento). De las otras cinco, tres son puramente clínicas (edad, sexo, aspecto general) y dos analíticas (glucemia y leucocitos).

Knauf et al (92), realizando un estudio controlado para comparar la eficacia de la xipamida frente a la asociación espironolactona más furosemida, demostraron que la excreción fraccional de sodio, antes del inicio del tratamiento, constituía el mejor predictor de la respuesta diurética. En el estudio más parecido a este, Scholmerich et al (93), compararon diversos parámetros analíticos previos al tratamiento entre el grupo de pacientes respondedores y no respondedores a los diuréticos, alcanzando significación estadística: la angiotensina II, la adrenalina, el cociente péptico natriurético atrial/aldosterona plasmática, la excreción urinaria de sodio y la excreción fraccional de sodio. De todos ellos, este último fue el mejor factor predictivo de la respuesta diurética.

Dos estudios (95,96) que han sido repetidamente citados en esta Tesis, tuvieron por objetivo la predicción de la supervivencia de pacientes cirróticos ingresados por ascitis a través de los parámetros clinicoanalíticos registrados durante la estancia hospitalaria. En el estudio de Arroyo et al (95), realizado en pacientes sin insuficiencia renal, la actividad renina plasmática y la excreción urinaria de sodio constituyeron importantes marcadores pronósticos. En el estudio de Llach et al (96), tras una análisis multivariado, 7 variables mostraron valor pronóstico independiente, asociándose a un mal pronóstico: la hipotensión arterial, el aumento de la concentración plasmática de norepinefrina, la excreción urinaria de sodio muy disminuida, la existencia de

insuficiencia renal, el mal estado de nutrición, la ausencia de hepatomegalia y la hipoalbuminemia.

Del análisis de los resultados de estos estudios, parece evidente que los parámetros relacionados con las alteraciones de la hemodinámica sistémica y de la función renal son de mayor utilidad en la predicción de la supervivencia que los que habitualmente valoran el funcionalismo hepatocelular. Muy probablemente, estos parámetros puedan estar también íntimamente relacionados con la predicción de la respuesta diurética. En efecto, en este estudio las variables relacionadas con la función renal mostraron mayor peso predictivo que las que miden la función hepática (albúmina, tiempo de protrombina, colesterol).

Desafortunadamente, la medida de parámetros como la actividad renina plasmática o la norepinefrina plasmática son excesivamente complejos para su realización sistemática en la mayoría de hospitales. Por contra, de las diez variables más predictivas de nuestro estudio, las cinco variables analíticas pueden ser fácilmente determinadas en la mayoría, si no en todos los hospitales.

Aplicando el teorema de Bayes mediante el empleo de las diez variables más discriminativas, se reprodujeron resultados similares a los obtenidos con el uso de todas las variables. De este modo se pudieron simplificar ostensiblemente los cálculos necesarios.

En un intento de simplificar aún más el procedimiento matemático y a través de la regla de puntuación cuadrática se calculó el valor predictivo de cada una de estas variables y, en concreto, de cada una de sus opciones. Este valor de predicción se deriva de la sensibilidad y especificidad de cada variable y supone un método sencillo para aplicar el teorema de Bayes, requiriendo exclusivamente de la suma algebraica de los

valores obtenidos para cada paciente. La suma total puede ser convertida en una probabilidad de mala evolución con la ayuda de una sencilla tabla y, en definitiva, lo que es más importante en la práctica, puede obviarse el uso de un ordenador. Tanto es así, que puede calcularse la probabilidad de mala evolución de un episodio de descompensación hidrópica, sometido a tratamiento diurético, dentro de las primeras setenta y dos horas de ingreso hospitalario. En efecto, tras la recepción del resultado de los cinco parámetros analíticos, puede realizarse el cálculo en pocos minutos en la misma sala de hospitalización, incluso en la propia cabecera del enfermo.

CONCLUSIONES

1. La descompensación ascítica en los pacientes con cirrosis hepática constituye una complicación de mal pronóstico a corto plazo con una tasa de mortalidad en torno al 15% durante la estancia hospitalaria.

2. Los costes derivados de la asistencia a este tipo de pacientes son muy elevados ya que requieren estancias hospitalarias superiores a la media en un Servicio de Aparato Digestivo.

3. El tratamiento diurético no siempre constituye una terapia plenamente satisfactoria de la ascitis secundaria a cirrosis hepática ya que la respuesta obtenida es lenta o insidiosa en un considerable número de pacientes.

4. Los siguientes datos clínicos se relacionaron con un mayor riesgo de mala evolución: sexo mujer, mal aspecto general al ingreso y obnubilación en el examen físico inicial.

5. Los siguientes datos de laboratorio se relacionaron con una tasa elevada de mala evolución: glucemia elevada (> 140 mg/dl), BUN elevado (> 20 mg/dl), índice de Quick bajo ($< 60\%$), bilirrubina elevada (> 2 mg/dl), leucocitosis ($> 10.000/mm^3$), plaquetopenia ($< 150.000/mm^3$) y sodio en orina bajo (< 20 mEq/día).

6. Si bien la *regla de predicción clínica* obtenida demostró poseer una fiabilidad pronóstica óptima no mejoró la del clínico. Por ello, el análisis conjunto de ambos juicios pronósticos fue el más adecuado, de modo que el emitido por el clínico debe ser considerado como el juicio pronóstico básico y el calculado con la ayuda del ordenador como información adicional útil para matizar el anterior.

7. Una utilidad adicional de este modelo predictivo fue clasificar a los pacientes en grupos de riesgo con diferentes tasas de mala evolución y mortalidad para cada uno de ellos.

8. Del análisis conjunto de las diez variables con mayor peso predictivo: BUN, leucocitos, respuesta última ascitis, creatinina, sexo, glucemia, aspecto general, edad, diuréticos en última ascitis y sodio en orina, se pudo calcular precozmente un baremo pronóstico objetivo y de fácil obtención. Este baremo demostró poseer una elevada fiabilidad en la predicción de la respuesta al tratamiento diurético de la ascitis en pacientes con cirrosis hepática.

9. Las variables relacionadas con la función renal (BUN, creatinina, sodio en orina), resultaron de mayor utilidad en la predicción de la respuesta a diuréticos, que aquellas habitualmente relacionadas con el funcionalismo hepatocelular.

10. En definitiva, se puede concluir que el análisis objetivo de determinados datos clínicos y analíticos de fácil obtención aporta una información eficaz para mejorar la predicción de la evolución de los pacientes cirróticos ingresados por ascitis. De esta mejoría en el juicio pronóstico cabría esperar que se puedan derivar ventajas para la selección de tratamientos más adecuados.

RESUMEN

La ascitis es la descompensación más frecuente de la cirrosis hepática. Esta complicación evolutiva se desarrolla, casi siempre, en pacientes con una hepatopatía avanzada y se asocia a una tasa de mortalidad elevada. Por ello, es una causa frecuente de ingreso que condiciona estancias hospitalarias prolongadas y genera costes no despreciables.

Para el tratamiento de la ascitis de los pacientes cirróticos se dispone de tres grandes líneas terapéuticas, los diuréticos, la paracentesis terapéutica y la comunicación peritoneovenosa (shunt de LeVeen). En la actualidad no existen métodos fiables y de fácil aplicación que permitan seleccionar la terapia más apropiada para cada paciente de manera individualizada.

El objetivo de esta Tesis fue desarrollar y validar una *regla de predicción clínica* para prever la evolución de los pacientes cirróticos ingresados por ascitis y tratados mediante la terapia diurética convencional. De este modo, se pretendía la identificación precoz de aquellos pacientes que iban a responder mal al tratamiento diurético. Este objetivo general se concretó en unos objetivos concretos que fueron: conocer las características demográficas de los pacientes cirróticos ingresados por ascitis en nuestra Unidad; analizar su evolución clínica y, especialmente, los factores asociados a una mala evolución; desarrollar una *regla de predicción clínica* para el cálculo de la probabilidad individual de mala respuesta al tratamiento; y adecuar esta *regla de predicción clínica*, mediante la selección de las variables más discriminativas y el uso de un baremo pronóstico, para facilitar su empleo en la práctica clínica diaria.

Se incluyeron prospectivamente 186 pacientes cirróticos que presentaron 202 episodios de ascitis. Todos fueron tratados con diuréticos, realizándose paracentesis terapéuticas únicamente en situaciones en las que se consideró formalmente indicadas. Durante las primeras 72 horas de estancia hospitalaria, se recogieron de forma protocolizada 84 datos clínicos y analíticos en cada paciente. Tras su conocimiento, el médico emitió un juicio pronóstico (*juicio pronóstico clínico*) de la respuesta de la ascitis a los diuréticos, eligiendo entre *buena* y *mala evolución*. El día del alta se estableció la evolución real que se calificó como *buena*, en aquellos pacientes con estancia hospitalaria igual o inferior a 15 días y, como *mala*, en los que precisaron hospitalizaciones de más de 15 días y en todos los fallecidos.

De las 84 variables se seleccionaron 37 para la constitución de una base de datos. Se obtuvo para cada paciente un nuevo juicio pronóstico de la respuesta al tratamiento diurético (**juicio por ordenador**), comparando sus datos con los del grupo representados en la base, mediante un programa informático, y aplicando el teorema de Bayes. Mediante esta comparación se calculó la probabilidad individual de mala evolución. Se consideró que el **juicio por ordenador** preveía una evolución mala cuando esta probabilidad era superior al 50% y una evolución buena cuando era igual o inferior al 50%. Asimismo, se calculó para cada paciente un **juicio conjunto**, que consideraba simultáneamente a los dos anteriores. Todos los juicios pronósticos se compararon con la evolución real y entre sí. Para la obtención del baremo pronóstico se decidió calcular el valor predictivo de cada una de las variables, eligiéndose las diez con valor más alto. En cada paciente se obtuvo una puntuación individual, mediante la suma del peso predictivo de cada una de las diez variables seleccionadas, de la que se derivó la probabilidad de mala evolución.

De los 202 pacientes incluidos, 147 (73%) fueron hombres y 55 (27%) mujeres. La mediana de edad fue de 58 años, límites extremos 28-88 años. La evolución fue calificada como **buena** en 101 casos (50%). En los 101 restantes se calificó como **mala**, en 73 por pobre respuesta a los diuréticos con una estancia superior a 15 días y, en los 28 restantes por fallecimiento sin respuesta diurética. Se asociaron a una tasa elevada de mala evolución, el sexo mujer, el mal aspecto general, el estado de obnubilación al ingreso, la glucemia basal elevada, el BUN sérico elevado, el índice de Quick bajo, la bilirrubina elevada, la leucocitosis, la plaquetopenia y el sodio en orina bajo.

El juicio pronóstico clínico y el juicio por ordenador mostraron una sensibilidad y especificidad similares, ofreciendo el juicio conjunto las mejores tasas. La utilidad predictiva del juicio por ordenador se incrementó al permitir la clasificación de los 202 pacientes en cinco subgrupos de riesgo con diferentes tasas de mala evolución y mortalidad para cada uno de ellos. Adicionalmente, este juicio se empleó para matizar el juicio pronóstico clínico, consiguiendo mejorar la fiabilidad de la predicción emitida por el médico.

Asimismo, el baremo pronóstico demostró poseer una elevada fiabilidad en la predicción de la respuesta de la ascitis a los diuréticos. Las diez variables más predictivas fueron el BUN, el recuento leucocitario, la respuesta diurética de la última ascitis, la creatinina sérica, el sexo, la glucemia basal, el aspecto general al ingreso, la edad, los diuréticos precisados para la remisión de la última ascitis y el sodio en orina. El juicio por ordenador, obtenido para cada paciente con estas variables demostró la misma fiabilidad predictiva que cuando se utilizaban todas las variables y permitió también la clasificación de los 202 pacientes en cinco subgrupos de riesgo con tasas de mala evolución y mortalidad claramente diferentes para cada uno de ellos.

En definitiva, se puede concluir que el análisis objetivo de determinados datos clínicos y analíticos de fácil obtención aporta una información útil para mejorar la fiabilidad de la predicción de la evolución de los pacientes cirróticos ingresados por ascitis y tratados con diuréticos. De los resultados obtenidos se deduce que el juicio emitido por el médico debe ser considerado como el juicio pronóstico básico y el calculado con la ayuda del ordenador o con el baremo pronóstico, como información adicional útil para matizar el anterior.

BIBLIOGRAFIA

1. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral vasodilatation hypothesis. A proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8: 1151-1157.
2. Levinsky NG. Refractory ascites in cirrhosis. *Kidney Int* 1978; 14: 93-102.
3. Crossley IR, Williams R. Spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 1985; 26 325-331.

4. Bernardi M, Santini C, Trevisani F, Baraldini M, Ligabue A, Gasbarrini G. Renal function impairment induced by change in posture in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 1985; 26: 629-635.

5. Arroyo V, Rodés J. A rational approach to the treatment of ascites. *Postgrad Med J* 1975; 51: 629-635.

6. Gauthier A, Levy VG, Quinton A, Michel H, Rueff B, Descos L et al. Salt o no salt in the treatment of cirrhotic ascites: a randomized study. *Gut* 1986; 27: 705-709.

7. Eggert RC. Spironolactone diuresis in patients with cirrhosis and ascites. *Br Med J* 1970; 4: 401-403.

8. Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, Gaya J, Bory F, Rimola A et al. Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. Relationship between the diuretic response and the activity of the renin-aldosterone system. *Gastroenterology* 1983; 84: 961-968.

9. Veldhuyzen Van Zaten SJO, Hunt RH. Review randomized controlled trials of the medical treatment of cirrhotic ascites. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991;3: 351-359.

10. Campra JL, Reynold TB. Effectiveness of high-dose spironolactone therapy in patients with chronic liver disease and relatively refractory ascites. *Dig Dis* 1978; 23: 1025-1030.

11. Rocco VK, Ware AJ. Cirrhotic ascites. Pathophysiology, diagnosis and management. *Ann Intern Med* 1986; 105: 573-585.

12. Shear L, Ching S, Gabuzda GJ. Compartmentalization of ascites and edema in patients with hepatic cirrhosis. *N Eng J Med* 1970; 282: 1391-1396.

13. Pockros PJ, Reynolds TB. Rapid diuresis in patients with ascites from chronic liver disease: the importance of peripheral edema. *Gastroenterology* 1986; 90: 1827-1833.

14. Llach J, Ginés P, Arroyo V. Ascitis refractaria en la cirrosis hepática. Patogénia y tratamiento. *Med Clin* 1989; 625-636.

15. Sherlock S. Ascites formation and its management. *Scand J Gastroenterol* 1970; 7 (suppl): 9-15.

16. Fessel JM, Conn HO. An analysis of the causes and prevention of hepatic coma [abstract]. *Gastroenterology* 1972; 61: 191A.

17. Baertl JM, Sancetta SM, Gabuzda GJ. Relation of acute potassium depletion of renal ammonium metabolism in patients with cirrhosis. *J Clin Invest* 1963; 42: 696-707.

18. Brater DC, Anderson S, Baird B, Campbell WB. Effects of ibuprofen, naproxen and sulindac on prostaglandins in men. *Kidney Int* 1985; 27: 66-73.

19. Mirouze D, Zipser RD, Reynolds TB. Effects of inhibitors of prostaglandin synthesis on induced diuresis in cirrhosis with ascites. *Hepatology* 1983; 84: 247-252.

20. Linas SL, Anderson RJ, Miller PD, Schrier RW. The rational use of diuretics in cirrhosis. En: Epstein M ed. **The kidney in liver disease**. New York, Elsevier science publishing Co 1983: 555-567.

21. Leaf A. The clinical and physiologic significance of the serum sodium concentration. **N Eng J Med** 1962; 267: 77-84.

22. Arroyo V, Ginés P, Rodés J. Treatment of ascites in patients with cirrhosis of the liver. **J Hepatol** 1986; 2: 504-512.

23. LeVeen HH, Christoudias G, Isp M, Luft R, Falk G, Grosberg S. Peritoneo-venous shunting for ascites. **Ann Surg** 1974; 180: 580-591.

24. Smajda C, Franco D. The LeVeen shunt in the elective treatment of intractable ascites in cirrhosis. A prospective study on 140 patients. **Ann Surg** 1985; 201: 488-493.

25. Lerner RG, Nelson JC, Corines P, del Guercio LRM. Disseminated intravascular coagulation. Complication of LeVeen peritoneovenous shunts. **JAMA** 1978; 240: 2064-2066.

26. Tawes RL, Sydorak GR, Kennedy PA, Brown WK, Scribner RG, Beare JP et al. Coagulopathy associated with peritoneovenous shunting. **Am J Surg** 1981; 142: 51-55.

27. Fulenwider JT, Smith RB, Redd SC, Ansley JD, Henderson JM, Millikan WF et al. Peritoneovenous shunts: lessons learned from an eight-year experience with 70 patients. **Arch Surg** 1984; 119: 1133-1137.

28. Markey W, Payne JA, Straus A. Hemorrhage from esophageal varices after placement of the LeVeen shunt. **Gastroenterology** 1979; 77: 341-343.

29. Darsee JR, Fulenwider JT, Rikkers LF, Ansley JD, Henderson JM, Millikan WF et al. Hemodynamics of Leveen shunt pulmonary edema. **Ann Surg** 1981; 194: 189-192.

30. Dupas JL, Remond A, Vermynck JP, Capron JP, Lorriaux A. Superior vena cava thrombosis as a complication of peritoneovenous shunt. **Gastroenterology** 1978; 75: 899-900.

31. Greig PD, Langer B, Blendis LM, Taylor BR, Glynn MF. Complications after peritoneovenous shunting for ascites. **Am J Surg** 1980; 139: 125-131.

32. LeVeen HH, Vujic I, D'Ovidio NG, Hutto RB. Peritoneovenous shunt occlusion. Etiology, diagnosis, therapy. **Ann Surg** 1984; 200: 212-223.

33. Greenlee HB, Stanley MM, Reinhardt GF. Intractable ascites treated with peritoneovenous shunts (LeVeen). A 24 to 64 month follow-up of results in 52 alcoholic cirrhotics. **Arch Surg** 1981; 116: 518-524.

34. Wapnick S, Grosberg SJ, Evans MI. Randomized prospective matched pair study comparing peritoneovenous shunt and conventional therapy in massive ascites. **Br J Surg** 1979; 66: 667-670.

35. Stanley MM , Ochi S, Lee KK, Nemchausky BA, Greenlee HB, Allen JI et al. Peritoneovenous shunting as compared with medical treatment in patients with alcoholic cirrhosis and massive ascites. *N Eng J Med* 1989; 321: 1632-1638.

36. Bories P, García Compean D, Michel H, Bourel M, Capron JP, Gauthier A et al. The treatment of refractory ascites by the LeVeen shunt. A multi-center controlled trial (57 patients). *J Hepatol* 1986; 3: 212-218.

37. Pladson TR, Parrish RM. Hepatorenal syndrome. Recovery after peritoneovenous shunt. *Arch Intern Med* 1977; 137: 1248-1249.

38. Ginés P, Arroyo V, Vargas V, Planas R, Casafont F, Panés J et al. Paracentesis with intravenous infusion of albumin as compared with peritoneovenous shunting in cirrhosis with refractory ascites. *N Eng J Med* 1991; 325: 829-835.

39. Rector WG. Are mechanical shunting options viable for the management of intractable ascites?. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 1085.

40. Moskovitz M. The peritoneovenous shunt. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 917-929.

41. Liebowitz HR. Hazards of abdominal paracentesis in the cirrhotic patient (Part III). *N Y ST J Med* 1962; 2223-2229.

42. Kao HW, Rakov NE, Savage E, Reynolds TB. The effect of large volume paracentesis on plasma volume a cause of hypovolemia?. *Hepatology* 1985; 5: 403-407.

43. Pinto PC, Amerian J, Reynolds TB. Large-volume paracentesis in nonedematous patients with tense ascites: its effect on intravascular volume. *Hepatology* 1988; 8: 207-210.

44. Quintero E, Ginés P, Arroyo V, Rimola A, Bory F, Planas R. Paracentesis versus diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. *The Lancet* 1985; i: 611-612.

45. Ginés P, Arroyo V, Quintero E, Planas R, Bory F, Cabrera J et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotic with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1987; 93: 234-241.

46. Salerno F, Badalamenti S, Incerti P, Tempini S, Restelli B, Bruno S et al. Repeated paracentesis and i.v. albumin infusion to treat tense ascites in cirrhotic patients. A safe alternative therapy. *J Hepatol* 1987; 5: 102-108.

47. Ginés P, Titó Ll, Arroyo V, Planas R, Panés J, Viver J et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 94: 1493-1502.

48. Simon DM, Mc Cain JR, Bonkovsky HL, Wells JO, Hartle DK, Galambos JT. Effects of therapeutic paracentesis on systemic and hepatic hemodynamics and on renal and hormonal function. *Hepatology* 1987; 7: 423-429.

49. Titó Ll, Ginés P, Arroyo V, Planas R, Panés J, Rimola A et al. Total paracentesis associated with intravenous albumin management of patients with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1990; 98: 146-151.

50. Salerno F, Badalamenti S, Lorenzano E, Moser P, Incerti P. Randomized comparative study of hemacel vs. albumin infusion after total paracentesis in cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology* 1991; 13: 707-713.

51. Planas R, Ginés P, Arroyo V, Llach J, Panés J, Vargas V et al. Dextran-70 versus albumin in cirrhotic patients with tense ascites treated with total paracentesis. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1990; 99: 1736-1744.

52. Terg R, Berreta J, Abecasis R, Romero G, Boerr L. Dextran administration avoids hemodynamic changes following paracentesis in cirrhotic patients. A safe and inexpensive option. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 79-83.

53. Ginés P, Arroyo V. Medical treatment of ascites. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991; 3: 730-734.

54. Acharya SK, Balwinder S, Padhee AK, Nijhawan S, Tandon BN. Large volume paracentesis and intravenous dextran to treat tense paracentesis. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14: 31-35.

55. Vila MC, Solá R, Gana J, Andreu M, Coll S, Ledesma S. Incidencia de complicaciones en el tratamiento de la ascitis tensa del enfermo cirrótico mediante paracentesis evacuadora o diuréticos: estudio controlado [abstract]. *Gastroenterol Hepatol* 1992; 15: 250.

56. Bertrán X, Fernández-Bañares F, Planas R, Cabré E, Morillas R, De León R. Repercusión sobre el estado nutricional energético-proteico de la paracentesis total asociada a la infusión de albúmina o dextran-70 en el tratamiento de la ascitis a tensión en la cirrosis hepática. *Rev Esp Enf Digest* 1991; 79: 320-324.

57. Cabrera J, Inglada L, Quintero E, Jimenez W, Losada A, Mayor J et al. Large-volume paracentesis and intravenous saline: effects on the renin-angiotensin system. *Hepatology* 1991; 14: 1025-1028.

58. Runyon BA. Paracentesis of ascitic fluid. A safe procedure. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2259-2261.

59. Kellerman PS. Large-volume paracentesis in treatment of ascites. *Ann Intern Med* 1990; 112: 889-891.

60. Rodés J. The demise and resurrection of large paracentesis. *Hepatology* 1988; 8: 1167-1168.

61. Panos M, Westaby D, Williams R. Treating the ascites of cirrhosis. Diuretics are usually better than paracentesis. *Br Med J* 1988; 297: 698-699.

62. Wright TL, Boyer TD. Diagnosis and management of cirrhotic ascites. En: Zakim & Boyer, ed. *Hepatology. A textbook of liver disease*. Philadelphia, WB Saunders 1990; 616-634.

63. Runyon BA, Antillon MR, Montano AA. Effect of diuresis versus therapeutic paracentesis on ascitic fluid opsonic activity and serum complement. *Gastroenterology* 1989; 97: 158-162.

64. Arroyo V, Ginés P. Tratamiento de la ascitis cirrótica. ¿Otra vez la paracentesis?. *Med Clin* 1987; 89: 112-115.

65. Schiff ER. Paracentesis: a safe and effective form of therapy. *Hepatology* 1987; 7: 591-592.

66. Gentilini P, Laffi G, La Villa G, Romanelli RG. Experimental therapy of refractory ascites. *Gastroenterol Int* 1991; 4: 114-119.

67. Epstein M. Treatment of refractory ascites. *N Eng J Med* 1989; 321: 1675-1677.

68. Levy VG, Opolon P, Parlean N, Caroli J. Treatment of ascites by reinfusion of concentrated peritoneal fluid. Review of 318 procedures in 210 patients. *Postgrad Med J* 1975; 51: 544-546.

69. Smart HL, Triger DR. A randomized prospective trial comparing daily paracentesis and intravenous albumin with recirculation in diuretic refractory ascites. *J Hepatol* 1990; 10: 191-197.

70. Reynolds TB, Lieberman FL, Redeker AG. Functional renal failure with cirrhosis: the effect of plasma expansion therapy. *Medicine (Balt)* 1967; 46: 191-196.

71. Franco D. Traitement de l'ascite irréductible du cirrhotique par la dérivation portale. *Gastroenterol Clin Biol* 1983; 7: 533-539.

72. Franco D, Vons C, Traynor O, de Smajda C. Should portosystemic shunt be reconsidered in the treatment of intractable ascites in cirrhosis?. *Arch Surg* 1988; 123: 987-991.

73. Simon D. A bat with paracentesis: home runs o singles?. *Am J Gastroenterol* 1990; 86: 110.

74. Maddrey WC, Van Thiel DH. Liver transplantation: an overview. *Hepatology* 1988; 8: 948-959.

75. Rimola A, Gavaler JS, Schade RR, El-Lankany S, Starzl E, Van Thiel DH. Effects of renal impairment on liver transplantation. *Gastroenterology* 1987; 93: 148-156.

76. Hwang ER, Sherman RA, Mehta S, Walker JA, Goodling KA, Hariprasad MK et al. Dialytic ascitic ultrafiltration in refractory ascites. *Am J Gastroenterol* 1982; 77: 652-654.

77. García-Villarreal L, Zozaya JM, Quiroga J, Sangro B, Corella C, Nuñez M et al. Tratamiento de ascitis refractaria a diuréticos con prótesis intrahepática portosistémica: PIP ("TIPSS"). Resultados preliminares [abstract]. *Gastroenterol Hepatol* 1992; 15: 275.

78. Conn HO. Breakthroughs in ascites: effects on bottom lines. *Am J Intern Med* 1991; 229: 1-3.

79. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; 7: 122-128.

80. Poynard I, Chaput JC, Mary JY, Scolaro M, Buffet C, Etienne JP. Analyse critique des facteurs liés a la mortalité au trentième jour dans les hémorragies digestives hautes du cirrhotique. *Gastroenterol Clin Biol* 1980; 4: 655-665.

81. Christensen E, Schlichting P, Fauerholdt L, Gluud C, Andersen PK, Juhl E et al. Prognostic value of Child-Turcotte criteria in medically treated cirrhosis. *Hepatology* 1984; 4: 430-435.

82. Christensen E, Schlichting P, Andersen PK, Fauerholdt L, Schou G, Pedersen V et al. Updating prognosis and therapeutic effect evaluation in cirrhosis with Cox's multiple regression model for time-dependent variables. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 163-174.

83. Christensen E. Multivariate survival analysis using Cox's regression model. *Hepatology* 1987; 7: 1346-1358.

84. Schlichting P, Christensen E, Andersen PK, Fauerholdt L, Juhl E, Poulsen H et al. Prognostic factors in cirrhosis identified by Cox's regression model. *Hepatology* 1983; 3: 889-895.

85. Orrego H, Israel Y, Blake JE, Medline A. Assessment of prognostic factors in alcoholic liver disease: toward a global quantitative expression of severity. *Hepatology* 1983; 3: 896-905.

86. Cuevas-Mons V, Millan I, Gavaler JS, Starzl TE, Van Thiel DH. Prognostic value of preoperatively obtained clinical and laboratory data in predicting survival following orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1986; 6: 922-927.

87. Tage-Jensen U, Henriksen JH, Christensen E, Widding A, Ring-Larsen H, Christensen NJ. Plasma catecholamine level and portal venous pressure as guides to prognosis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1988; 6: 350-358.

88. Adler M, Van Laethem J, Glibert A, Gelin M, Bourgeois N, Vereerstraeten P et al. Factors influencing survival at one year in patients with nonbiliary hepatic parenchymal cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 1-5.

89. Christensen E, Krintel JJ, Harsen SM, Johansen JK, Juhl E. Prognosis after the first episode of gastrointestinal bleeding or coma in cirrhosis. Survival and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 999-1006.

90. Chedid A, Mendenhall CL, Gartside P, French SW, Chen T, Rabin L. Prognostic factors in alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 210-216.

91. Merkel C, Gatta A, Zoli M, Bolognesi M, Angeli P, Iervese T et al. Prognostic value of galactose elimination capacity, aminopyrine breath test, and ICG clearance in patients with cirrhosis. Comparison with the Pugh score. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1197-1203.

92. Schölmerich J. Strategies in the treatment of ascites. *Hepato-Gastroenterol* 1991; 38: 365-370.

93. Knauf H, Wenk E, Schölmerich J, Goerg KJ, Gerok W, Leser HG, Mutschler E. Prediction of diuretic mobilization of cirrhotic ascites by pretreatment fractional sodium excretion. *Klin Wochenschr* 1990; 68: 545-551.

94. Rodés J, Bosch J, Arroyo V. Clinical types and drug therapy of renal impairment in cirrhosis. *Postgrad Med J* 1975; 51: 492-497.

95. Arroyo V, Bosch J, Gaya-Beltran J, Kravetz D, Estrada L, Rivera F et al. Plasma renin activity and urinary sodium excretion as prognostic indicators in nonazotemic cirrhosis with ascites. *Ann Intern Med* 1981; 94: 198-201.

96. Llach J, Ginés P, Arroyo V, Rimola A, Titó Ll, Badalamenti S et al. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology* 1988; 94: 482-487.

97. Brook RH. Practice guidelines and practicing medicine. Are they compatible? *JAMA* 1989; 262: 3027-3030.

98. Fletcher RH, Fletcher SW. Clinical practice guidelines. *Ann Intern Med* 1990; 113: 645-646.

99. McGuire LB. A long run for a short jump: Understanding clinical guidelines. *Ann Intern Med* 1990; 113: 705-708.

100. Epstein PE. Cassandra and the clinician: Are clinical prediction rules changing the practice of medicine? *Ann Intern Med* 1990; 113: 646-647.

101. Audet AM, Greenfield S, Field M. Medical practice guidelines: Current activities and future directions. *Ann Intern Med* 1990; 113: 709-714.

102. Roper WL, Winkenwerder W, Hackbarth GM, Krakauer H. Effectiveness in health care. An initiative to evaluate and improve medical practice. *N Engl J Med* 1988; 319: 1197-1202.

103. Eddy DM. Guidelines for policy statements: the explicit approach. *JAMA* 1990; 263: 2239-2243.

104. Gottlieb LK, Margolis CZ, Schoenbaum SC. Clinical practice guidelines at an HMO: development and implementation in a quality improvement model. *Quality Rev Bull* 1990; 16: 80-86.

105. Chassin MR. Standards of care in medicine. *Inquiry* 1988; 25: 437-453.

106. Wasson JH, Sox HC, Neff RK, Goldman L. Clinical prediction rules. Applications and methodological standards. *N Engl J Med* 1985; 313: 793-799.

107. Margolis CZ. Evolution and use of clinical algorithms. En: Margolis CZ, ed. *Solving common pediatric problems: An algorithm approach*. New York. The Solomon press; 1988: 5-140.

108. Epstein M, Kaplan E. Criteria for clinical decision making. En: Schneider W, Sagvall-Hein A, eds. *Computational linguistics in medicine*. North Holland, 1977; 3: 79-86.

109. Cupples LA, Heeren T, Schatzkin A, Colton T. Multiple testing of hypotheses in comparing two groups. **Ann Intern Med** 1984; 100: 122-129.

110. Greenes RA. Interactive microcomputer-based graphical tools for use of Bayes Theorem. **Med Decis Making** 1983; 3: 15-21.

111. Vecchio TJ. Predictive value of a single diagnostic test in unselected populations. **N Eng J Med** 1966; 274: 1171-1173.

112. Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P. **Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine**. Brown and Company, Boston, 1985.

113. Gray R, Begg CB, Greenes RA. Construction of receiver operating characteristic curves when disease verification is subject to selection bias. **Med Decis Making** 1984; 151-164.

114. Norusis MJ, Jacques JA. Diagnosis; symptom nonindependence in mathematical models for diagnosis. **Comp Biomed Res** 1975; 8: 156-172.

115. Schwartz WB, Wolfe HJ, Pauker SJ. Pathology and probabilities. A new approach to interpreting and reporting biopsies. **N Engl J Med** 1981; 305: 917-923.

116. Van der Helm MJ, Hische EAH. Application of Baye's theorem to results of quantitative clinical chemical determinations. **Clin Chem** 1979; 25: 985-988.

117. Dombal FT, Leaper DJ, Staniland JR, Mc Cann AP, Horrocks JC. Computer-aided diagnosis of acute abdominal pain. **Br Med J** 1972; 2: 9-13.

118. Warner H, Toronto A, Veasy L, Stephenson R. A mathematical approach to medical diagnosis-application to congenital heart disease. **JAMA** 1961; 177: 177-183.

119. Zagoria R, Reggia J. Transferability of medical decision support systems based on Bayesian classification. **Med Decis Making** 1983; 3: 501-509.

120. Templeton A, Jansen C, Lehr J, Hufft R. Solitary pulmonary lesions. **Radiology** 1967; 89: 513-605.

121. Dombal FT, Clarke J, Susan E et al. Prognostic factors in upper gastrointestinal bleeding. **Endoscopy** 1986; 18 (suppl 2): 2-10.

122. Morgan AG, Clamp SE. OMGE International upper gastrointestinal bleeding survey 1978-1982. **Scand J Gastroenterol** 1984; 19: 41-58.

123. Davis R, King J. An overview of production systems. En: Elcock E, Michie D, eds. **Machine Intelligence**, 8, Wiley, 1976; 300-332.

124. Waterman D, Hayes Roth F. An overview of pattern-directed inference systems. **Academic Press** 1978; 3-22.

125. Davis R, Buchanan B, Shortliffe E. Production rules as a representation for a knowledge-based consultation program. **Art Intel** 1977; 8: 15-45.

126. Reggia J. A production rule system for neurological localization. En: **Proc Second Ann Symp Como Applic Med Car IEEE** 1978; 254-260.

127. Futo I, Darvas F, Szeredi P. The application of "prolog" to the development of QA and DRM systems. En: Gallaire H, Minker J eds. **Logic and databases**. Plemin Press 1978; 347-376.

128. Pauker S, Gorry G, Kassirer J, Shwartz W. Towards the simulation of clinical cognition. **Am J Med** 1976; 60: 981-996.

129. Mittal S, Chandrasekaran B, Smith J. Overview of MDX a system for medical diagnosis. En: **Proc Third Symp Comp Applic in Med Care IEEE** 1979; 34-36.

130. Lachenbruch PA, Mickey RM. Estimation of error rates in discriminant analysis. **Technometrics** 1968; 10: 1-11.

131. Efron B. Bootstrap methods: another look at the jackknife. **Ann Stat** 1979; 7: 1-26.

132. Morreim EH. Stratified scarcity: redefining the standard of care. **Law, Medicine and Health Care** 1989; 17: 356-367.

133. Levine S. Professional responsibility. **J Gen Intern Med** 1989; 4: 172-173.

134. Lomas J, Anderson GM, Domnick-Pierre K, Vayda E, Enkin MW, Hannah WJ. Do practice guidelines guide practice? The effect of a consensus statement on the practice of physicians. *N Engl J Med* 1989; 321: 1306-1311.

135. Kosecoff J, Kanouse DE, Rogers WH, McCloskey L, Winslow CM, Brook RH. Effects of the National Institutes of Health Consensus Development Program on physician practice. *JAMA* 1987; 258: 2708-2713.

136. Hill MN, Levine DM, Whelton PK. Awareness, use, and impact of the 1984 Joint National Committee consensus report on high blood pressure. *Am J Public Health* 1988; 78: 1190-1194.

137. Fowler G, Mant D, Fuller A, Jones L. The "Help Your Patient Stop" initiative: evaluation of smoking prevalence and dissemination of WHO/UICC guidelines in UK general practice. *Lancet* 1989; 1: 1253-1255.

138. Dombal FT, Horrocks JC. Use of receiver operating characteristic (ROC) curves to evaluate computer confidence. Threshold and clinical performance in the diagnosis of appendicitis. *Meth Inform Med* 1978; 17: 157-161.

139. Hilden J, Habbema JDF, Bjerregaard B. The measurement of performance in probabilistic diagnosis - III. Methods based on continuous functions of the diagnostic probabilities. *Meth Inform Med* 1978; 17: 238-246.

140. Rembold CM, Watson D. Posttest probability calculation by weights. A simple form of Bayes' theorem. *Ann Intern Med* 1988; 108: 115-120.

141. Colton T. **Estadística en Medicina**. Barcelona, Salvat Editores S.A. 1979.

142. Conover WJ. **Practical nonparametric statistics**. New York. John Wiley & Sons. 1980.

143. Williamson DF, Parker RA, Kendrick JS. The Box Plot: a simple visual method to interpret data. **Ann Intern Med** 1989; 110: 916-921.

144. Meth CE. Basic principles of ROC analysis. **Semin Nucl Med** 1978; 8: 283-298.

145. Arroyo V. Tratamiento de la ascitis ¿paracentesis o diuréticos?. En: Rodés J ed. **Controversias en Gastroenterología**. Barcelona, Doyma SA 1992; 17-20.

146. Garrigues V, Ponce J, Martinez F, Pertejo V, Sala T, Berenguer J. Análisis asistido por ordenador del juicio pronóstico en pacientes con hemorragia digestiva alta. **Rev Esp Enf Dig** 1990; 78: 272-277.

147. Garrigues V, Ponce J, Martinez F, Sala T, Pertejo V, Berenguer J. Does endoscopy improve prediction of the prognosis in upper gastrointestinal bleeding?. **J Clin Gastroenterol** 1992; 15: 8-11.

148. Marín Soria JL. Urea. **7DM** 1992; 138: 52-53.

149. Ginés A, Escorsell A, Ginés P, Saló J, Salmerón JM, Jimenez W et al. Factores predictivos del desarrollo de insuficiencia renal en la cirrosis hepática con ascitis [abstract] . **Gastroenterol Hepatol** 1992; 15: 22.

150. Malchow-Moller A, Thomsen C, Matzen P, Mindeholm L, Bjerregaard B, Bryant S et al. Computer diagnosis in jaundice. Bayes' rule founded in 1002 consecutive cases. **J Hepatol** 1986; 3: 154-163.