**Cirugía en el paciente cirrótico: características clínicas y complicaciones en una cohorte de pacientes chilenos**

Abraham IJ Gajardo1,2, Rafael Poniachik3, Alejandro Freundlich3, Daniela B. Vera1, Caterina Chesta2, Jaime Rappoport4, Juan Carlos Díaz4, Alexandre Saure4, Jaime Castillo4, Hans Lembach4, Katherine González3, César Navea1, Jaime Poniachik1.

1Sección de Gastroenterología, 2Departamento de Medicina Interna, 3Facultad de Medicina, Universidad de Chile, 4 Departamento de Cirugía, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile.

**Autor para correspondencia**: Jaime Poniachik Teller, correo electrónico: jaime\_poniachik@yahoo.es, Santos Dumont 999, Independencia, Santiago, Chile. Código Postal 8380456, Teléfono +56229788350.

**RESUMEN**

**INTRODUCCIÓN**: El paciente cirrótico presenta un riesgo quirúrgico aumentado debido a potenciales complicaciones intra y post-operatorias. Sin embargo, son escasos los reportes de complicaciones quirúrgicas en cirróticos latinoamericanos. **OBJETIVO**: Describir las características clínicas y complicaciones quirúrgicas de cirróticos sometidos a cirugía en un hospital universitario chileno. **PACIENTES Y** **MÉTODOS**: Estudio de cohorte retrospectivo. Se incluyeron los cirróticos sometidos a cirugías digestivas y/o de urgencia en un hospital universitario (2010-2016). Desde la historia clínica se obtuvieron características generales, pre-quirúrgicas, quirúrgicas y complicaciones post-quirúrgicas reportadas con estadística descriptiva. **RESULTADOS**: se encontraron 102 casos de pacientes cirróticos. Se observó 31% de cirróticos mayores a 65 años, 52% sexo masculino. Las principales etiologías de cirrosis fueron esteatohepatitis no alcohólica (31%) y cirrosis alcohólica (28%). La severidad de la cirrosis según Child-Pugh fue 50% A, 28% B y 22% C, con mediana de MELD de 11 (rango intercuartil: 10 – 15). La cirugía fue electiva en 71% de los casos, con predominio de cirugía abdominal (86%) y ASA 3 o más en 50% de los pacientes. El 62% de los cirróticos presentó alguna complicación, observándose una mayor frecuencia a mayor severidad de la cirrosis y en quienes requirieron cirugía de urgencia. Las complicaciones más frecuentes fueron la falla renal aguda (24%), aumento de la ascitis (23%) y encefalopatía (22%). El 26% de los pacientes ingresó a unidad de paciente crítico, registrándose seis muertes intra-hospitalarias (5,9%). **CONCLUSIÓN**: La complicación quirúrgica en nuestra cohorte fue frecuente, aunque con baja mortalidad. Una adecuada estratificación del riesgo operatorio permitiría conseguir mejores resultados.

**PALABRAS CLAVES: Cirróticos operados, cirugía, complicaciones quirúrgicas**

**ABSTRACT**

**INTRODUCTION**: The cirrhotic patients present an increased surgical risk due to potential intra and post - operative complications. However, there are few reports of surgical complications on cirrhotics from Latin América. **AIM**: To describe the clinical characteristics and surgical complications of cirrhotic patients undergoing surgery in a Chilean university hospital. **PATIENTS AND** **METHODS**: Retrospective cohort study. Cirrhotic patients who underwent digestive or urgency surgery at an university hospital between 2010 and 2016 were included. From the clinical history were obtained general, pre-surgical, surgical and post-surgical complications and were reported with descriptive statistics. **RESULTS**: 102 cirrhotic patients were found. We observed 31% of cirrhotic patients older than 65 years, 52% males. The main etiologies of cirrhosis were non-alcoholic steatohepatitis (31%), and alcoholic cirrhosis (28%). Cirrhosis severity according to Child-Pugh score was 50% A, 28% B and 22% C, with MELD median of 11 (interquartile range: 10 - 15). The surgery was elective in 71% of cases, with predominance of abdominal surgery (86%), and ASA 3 or more in 52% of patients. The frequency of any adverse outcome was 62%, being higher in in more severe cirrhosis and in those with urgency surgery. The most frequent outcomes were acute renal failure (24%), increased ascites (23%) and encephalopathy (22%). Admission to intensive care unit occurred on 26% of patients, with 6 intra-hospital deaths. **CONCLUSION**: The surgical complication in our cohort of cirrhotic patients was frequent, although with low mortality. An adequate stratification of operative risk would allow achieving better results.

**KEYWORDS**: Surgery in Cirrhotic, surgery, surgical complications

**INTRODUCCIÓN**

El paciente cirrótico presenta un riesgo quirúrgico aumentado por las potenciales complicaciones intra y post - operatorias [1–4]. Las razones para una mayor proporción de desenlaces adversos son múltiples y se han relacionado con condiciones inherentes a la cirrosis, reflejo de un equilibrio inestable ante el daño quirúrgico como: hipertensión portal, circulación hiperdinámica, disfunción diastólica, hipoperfusión hepática, riesgo aumentado de infecciones y sangrado, disminución del metabolismo hepático de los fármacos, entre otras [2,5].

El riesgo quirúrgico de los cirróticos depende del grado de disfunción hepática, hipertensión portal , tipo de procedimiento a realizar y presencia de comorbilidades [2,4,6–9]. Así, constituye un desafío para el equipo médico definir cuáles son los mejores candidatos para ser intervenidos y quiénes son adecuados para intervenciones menos invasivas y/o cuidados post-operatorios especiales por el elevado riesgo quirúrgico [2,4].

Las escalas MELD y Child-Pugh, junto con cuantificar la severidad de la enfermedad hepática, pueden ser útiles para definir quienes podrían acceder a cirugía electiva [2–4,7,9,10]. De esta forma, pacientes con Child-Pugh A o MELD menor a 10 puntos en general no tienen contraindicación quirúrgica; aquellos con Child-Pugh B o MELD entre 10 y 15 puntos tienen contraindicación relativa; y finalmente aquellos con Child-Pugh C o MELD mayor a 15 tienen contraindicación para cirugía electiva, por lo que deben acceder sólo en caso de urgencia vital [3].

La cantidad de pacientes con enfermedad hepática se ha incrementado sostenidamente en la última década, tanto en Latinoamérica como en el mundo [11], cada día son más los cirróticos sometidos a procedimientos quirúrgicos. Particularmente en Latinoamérica, el restringido acceso a trasplante hepático [12], condicionaría una mayor prevalencia de cirróticos con enfermedad avanzada y comorbilidades [13], quienes tendrían alto riesgo quirúrgico y de mortalidad [14]. Sin embargo, son escasos los estudios realizados en países latinoamericanos en los que se evalúe la frecuencia de complicaciones post-operatorias de los cirróticos.

El objetivo primario del estudio es describir las complicaciones quirúrgicas y características clínicas de cirróticos sometidos a cirugía en un hospital universitario de Santiago, Chile en el período entre 2010 y 2016. El objetivo secundario es comparar exploratoriamente la frecuencia de desenlaces adversos de acuerdo a la severidad de la cirrosis y tipo de cirugía.

**METODOS**

*Diseño del estudio*

Estudio de cohorte retrospectivo, en el cual se incluyeron los pacientes con antecedente de cirrosis que fueron sometidos a cirugía digestiva o de urgencia en el Hospital Clínico Universidad de Chile (Santiago, Chile), en el periodo 2010-2016. Se excluyeron sujetos cuya primera cirugía fue trasplante de órgano sólido, aquellos sometidos a cirugías de urgencias urológicas, gineco-obstétricas, otorrinológicas, traumatológicas y oftalmológicas, como también los pacientes diagnosticados como cirróticos luego de la cirugía índice.

De acuerdo a la práctica habitual de nuestro centro, las cirugías electivas fueron realizadas por equipos quirúrgicos de sub-especialidad, mientras que las de urgencia fueron realizadas por el equipo quirúrgico de turno (compuesto por un cirujano subespecialista, un cirujano general y residentes de cirugía).

*Características registradas*

Para construir la cohorte se accedió al registro electrónico de las cirugías mencionadas, identificando a los pacientes que cumplían los criterios de inclusión/exclusión. Médicos y estudiantes de medicina entrenados revisaron los sistemas electrónicos institucionales con el fin de registrar para cada sujeto sus características generales, clínicas pre, intra y post-operatorias.

Las características generales consideradas fueron demográficas, presencia de comorbilidades y etiología de la cirrosis. Como características pre-quirúrgicas se incluyeron presencia de ascitis, encefalopatía hepática, falla renal (creatinina >1,5 mg/dL al ingreso o diálisis), parámetros de laboratorio pre-operatorio, puntaje Child-Pugh y MELD y clasificación de riesgo anestésico según la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA, *American Society of Anesthesiologists*).

Las características intra-operatorias registradas fueron tipo de cirugía, diagnóstico pre-quirúrgico, necesidad de cirugía de urgencia o electiva, tipo de anestesia, sangrado intra-operatorio y requerimiento de transfusión de hemocomponentes. Como características post-operatorias se contemplaron el requerimiento de manejo en Unidad de Paciente Crítico (UPC), falla ventilatoria grave (definida por la necesidad de soporte ventilatorio), indicación de diálisis, y otras complicaciones post-operatorias como: sangrado mayor (variceal y no variceal), infección, hepatitis isquémica, deterioro de ascitis, deterioro de encefalopatía, falla renal (aumento de creatinina sérica en 0,3mg/dL o más), necesidad de re-intervención quirúrgica, trasplante hepático, muerte y su causa.

*Análisis estadístico*

La determinación de la distribución de los datos fue realizado mediante test de Shapiro-Wilk. Las estadísticas descriptivas se expresaron como valor absoluto y porcentaje para las variables categóricas, mientras que las variables continuas fueron expresadas como media ± desviación estándar o mediana (p25 - p75) según distribución normal. Los registros con datos faltantes o incompletos fueron excluidos en el análisis de la característica donde no se poseía información (análisis de casos disponibles), tanto por la naturaleza descriptiva del estudio, tipo de información faltante, como por la falta de una relación causal entre el determinante de los datos perdidos (pérdida por omisión accidental en registro clínico) con las respectivas características de interés [15,16]. Debido al tipo y tamaño de la muestra, para comparar la frecuencia de desenlaces adversos según la severidad de la cirrosis y tipo de cirugía (urgencia/electiva), se utilizó un criterio de importancia clínico (no estadístico) y se reportó gráficamente, sin “p-values” [17,18]. Los análisis fueron realizados en el programa Stata versión 12.0 (StataCorp 2011, Texas, Estados Unidos).

*Aspectos éticos*

El estudio fue aprobado por el comité de ética-científico del Hospital Clínico Universidad de Chile el cual sigue la declaración de Helsinki*.*

**RESULTADOS**

Durante el periodo de estudio se sometieron a cirugía 102 pacientes cirróticos en nuestro centro. Entre las características clínicas de los cirróticos previo a la cirugía destaca una media de edad 59,6 ± 11,3 años, 32 de ellos mayores de 65 años (31%), con predominio masculino (52%). Las principales etiologías del daño hepático fueron esteatohepatitis no alcohólica (31%), cirrosis alcohólica (28%), hepatitis autoinmune (14%) y etiología no identificada en el 8% (Tabla 1).

Se observa una alta proporción de pacientes con daño hepático avanzado (Tabla 2): 50% con Child-Pugh B o C, MELD con mediana de 11, 25% de los pacientes con MELD igual o mayor a 15, presencia de ascitis en el 29% de los casos, plaquetopenia menor a 100.000 mm3 en el 67,4%, bilirrubina mayor a 1,5 mg/dL en el 53%, hipoalbuminemia menor a 3 mg/dL en el 38,5% de ellos e INR mayor a 1,5 en el 36,6%. Las comorbilidad frecuentes fueron hipertensión arterial y diabetes mellitus (35,3% y 21,3% respectivamente; Tabla 1). La Tabla Suplementaria 1 muestra las variables con datos faltantes.

Respecto a la cirugía practicada, correspondió a cirugía electiva en el 71% de los casos, siendo más frecuente la cirugía abdominal (86,3% del total), en particular la de hernia y patología biliar, en concordancia con los diagnósticos pre-quirúrgicos más frecuentes que motivaron estas cirugías (hernias y litiasis biliar, Tabla 3). De las 30 cirugías de urgencia, las principales fueron hernioplastía (23,3%), resección intestinal (23,3%) y laparotomía exploradora (16,7%). El riesgo anestésico fue elevado, con una mediana de 3 en la escala de ASA, y 52% de los pacientes con ASA 3 o mayor, recibiendo casi la totalidad (98%) anestesia general durante la cirugía (Tabla 3).

El desarrollo de complicaciones luego de la cirugía fue una condición frecuente, observada en el 61,8% de los sujetos cirróticos. La Tabla 4 detalla la frecuencia de cada desenlace adverso asociado a las cirugías practicadas, agrupándolos en complicaciones mayores o con disfunción orgánica (37,3%), asociados al hígado o cirrosis (39,2%), o misceláneos (33,3%). A nivel particular, las complicaciones más frecuentes fueron el ingreso a UPC (25,5%), aumento de la ascitis (22,6%), aumento de la encefalopatía hepática (21,6%), y la falla renal aguda (23,5%). Por otra parte, la frecuencia de infecciones fue de 13,7%, siendo más de la mitad de los casos de foco abdominal.

La necesidad de segunda cirugía fue un evento infrecuente (3,9%), sin embargo en dos de ellos se realizó trasplante hepático. La muerte intra-hospitalaria ocurrió en seis pacientes (5,9%), tres de ellos en relación a sangramiento y tres asociados a infecciones. En la tabla 5 se detallan las características y causa de muerte de los pacientes fallecidos.

Al comparar exploratoriamente la frecuencia de desenlaces adversos según la severidad de la cirrosis o tipo de cirugía (Figura 1), los pacientes con Child-Pugh C comparados con aquellos Child-Pugh A y B presentaron mayor morbimortalidad global, mayor frecuencia de complicaciones graves, y mayor frecuencia de complicaciones misceláneas (Figura 1A). A su vez, se observó un aumento en la morbimortalidad global, complicaciones mayores, y misceláneas en relación al aumento del MELD, mostrando peores desenlaces aquellos pacientes con MELD >15 (Figura 1B). Finalmente, en la Figura 1C se observa que los cirróticos sometidos a cirugía de urgencia desarrollaron más complicaciones quirúrgicas que los sometidos a cirugías electivas, en términos de morbi-mortalidad global, complicaciones mayores y desenlaces misceláneos. No hubo diferencias clínicas significativas en el desarrollo de complicaciones hepáticas al comparar por Child-Pugh, MELD o tipo de cirugía.

**DISCUSION**

Este trabajo reporta las características y desenlaces clínicos asociados a la cirugía en cirróticos de un centro de salud terciario en Chile, lo que constituye una información relevante y escasamente informada a nivel nacional y en Latinoamérica.

En nuestra experiencia como centro, destaca la alta carga de morbilidad de los pacientes, previo a la cirugía y la severidad de la enfermedad hepática, gran parte de ellos en etapa avanzada. Por otro lado, las cirugías practicadas fueron en su mayor parte electivas, relacionadas al abdomen o digestiva, y con un riesgo anestésico considerable. En concordancia, en esta cohorte de pacientes cirróticos se reporta una alta morbimortalidad operatoria global (61,8%), con una elevada frecuencia de complicaciones graves (representadas en un 37,3% de complicaciones mayores y 25% de ingresos a UPC), pero con una baja mortalidad intra-hospitalaria (5,9%).

*Características basales, severidad del daño hepático y complicaciones quirúrgicas*

Dentro de las características basales destaca una alta prevalencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus, y otras comorbilidades no relacionadas a la cirrosis (Tabla 1). En la literatura se menciona que hasta el 40% de los cirróticos tienen alguna comorbilidad, que aumentarían la mortalidad [13]. Un estudio danés sobre comorbilidades en cerca de 13.000 pacientes con daño hepático crónico [19], señala como principal comorbilidad a la diabetes mellitus, con una baja prevalencia de hipertensión arterial, la que se consideró en caso de complicaciones asociadas. Por otra parte, la prevalencia de Limitación Crónica del Flujo Aéreo (LCFA) y cáncer son similares a nuestro registro [13,19].

En términos de la severidad del daño hepático crónico, los pacientes incluidos en nuestro estudio presentaron puntajes de Child-Pugh A (50%), seguido de B (28,4%) y C (21,6%) y una mediana de MELD de 11, con un 25% de pacientes con puntaje > 15, lo que representa una severidad mayor a lo reportado en estudios previos [8,20,21] . Lo anterior, es relevante ya que una de las herramientas utilizada para valorar el riesgo quirúrgico en el cirrótico han sido los puntajes de Child-Pugh y MELD [1–4]. Incluso en pacientes con Child-Pugh A, la morbilidad perioperatoria está aumentada y tendría relación con el grado de hipertensión portal [3]. En concordancia, la elevada morbimortalidad observada en nuestro estudio (Tabla 4) podría deberse en parte a la severidad del daño hepático de los pacientes estudiados y su comorbilidad asociada.

Corroborando lo reportado en otras cohortes [6–8,10], en el análisis exploratorio se observaron peores desenlaces quirúrgicos en pacientes con enfermedad hepática más avanzada, determinados por las escalas de Child-Pugh y MELD (Figura 1A y 1B), no siendo ninguno de los pacientes fallecidos Child A (Tabla 5). A pesar de esta asociación, cabe destacar que la mayoría de las complicaciones peri-operatorios observadas en nuestro estudio están relacionadas con el sangrado y con complicaciones hepáticas o asociadas a la cirrosis (Tabla 4), complicaciones que no mostraron asociación con la severidad de la enfermedad ni con el tipo de cirugía (Figura 1).

*Tipos de cirugías, riesgo anestésico y desenlaces adversos*

Del total de cirugías realizadas, se observó un 29,4% de cirugías de urgencia, casi el triple de lo reportado por otros estudios [6,8,9]. Es sabido que la cirugía de urgencia se asocia a mayor mortalidad tanto en el paciente cirrótico como en el no cirrótico [1–4]. En particular en nuestra muestra, cinco de los seis pacientes fallecidos correspondían a pacientes intervenidos de urgencia, lo que representa una mortalidad de 16,6% en este grupo, casi tres veces la mortalidad de la cohorte total, y más de 10 veces la mortalidad observada en el grupo de cirugía electiva (1/72). Además se evidenció una mayor morbimortalidad global, complicaciones mayores y misceláneas en los pacientes con cirugía de urgencia versus electiva (Figura 1C). Esto se observa también en otras series como Neeff y cols. [20], quienes describieron una mortalidad total de 27,5% en cirugías no hepáticas, donde la mayor mortalidad se concentraba en el grupo de pacientes de urgencia (8,7% versus 47%) y Kim y cols. [21], quienes reportaron una mortalidad de 35,8% en paciente que fueron sometidos a cirugía de urgencia.

El riesgo anestésico objetivado con la escala ASA es un buen predictor de complicaciones post-operatorias. En nuestra muestra la mitad de los pacientes presentaron ASA 3 ó mayor, lo que es bastante similar a lo reportado en estudios previos en cirróticos sometidos a cirugía abdominal [7,10].

En relación a los diagnósticos pre-operatorios, los pacientes con daño hepático crónico se caracterizan generalmente por presentar mayor riesgo de hernias de la pared abdominal y colelitiasis [21]. Esta última condición además presenta una alta prevalencia en la población chilena [22,23]. Es así como podemos ver en esta cohorte que más del 50% de las indicaciones quirúrgicas correspondía a patología herniaria o de la vía biliar. En este contexto es importante evaluar la vía de abordaje quirúrgico en cirugías abdominales ya que se ha reportado una menor morbimortalidad con el abordaje laparoscópico [24]. En nuestro centro, la laparoscopía representa el estándar de cuidado, falleciendo sólo un paciente que fue sometido a cirugía laparoscópica (Tabla 5).

Finalmente, si bien la frecuencia de complicaciones no fatales fue similar a lo reportado por otros estudios, la mortalidad observada en nuestro estudio (5,9%) fue menor que lo informado en estudios de cirugía general [9]. Esto podría explicarse en parte porque los principales motivos quirúrgicos fueron la patología herniaria y biliar, las que han mostrado tener mortalidades más bajas que otras cirugías, y cercanas a las observadas en nuestra cohorte [9,25,26].

*Limitaciones del estudio*

La principal limitación de nuestro estudio deriva de su diseño, basado en un registro histórico, que no incluye todos los tipos de cirugía, con presencia de algunos datos faltantes por paciente, un muestro no aleatorio y con datos de un único centro. Además, al no ser un estudio longitudinal, no es posible estimar la incidencia de ocurrencia de los eventos ni su comportamiento en el tiempo. A su vez, nuestra experiencia incluye un alto porcentaje de cirugía abdominal (86%), por lo que otros tipos de cirugía y sus desenlaces se encuentran pobremente representadas.

Todo lo anterior, impide la extrapolación de los datos y el análisis inferencial, por lo que la información presentada debe tomarse como una referencia descriptiva, importante para la realidad local, pero que debe ser confirmada en futuros estudios longitudinales, multicéntricos y con mayor tamaño muestral.

**CONCLUSIÓN**

Los cirróticos sometidos a cirugía presentan una alta carga de morbilidad y elevada tasa de complicaciones post-quirúrgicas, a pesar de la baja mortalidad de nuestra serie. Es necesario ampliar la evidencia disponible en Latinoamérica sobre la cirugía en el paciente cirrótico, en la que una adecuada estratificación del riesgo operatorio es de suma importancia para conseguir mejores resultados.

FUENTE DE FINANCIACIÓN

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

**REFERENCIAS**

1. Nicoll A. Surgical risk in patients with cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol. 2012 Oct 1;27(10):1569–75.

2. Friedman LS. Surgery in the patient with liver disease. Trans Am Clin Climatol Assoc. 2010;121:192–204; discussion 205.

3. Hackl C, Schlitt HJ, Renner P, Lang SA. Liver surgery in cirrhosis and portal hypertension. World J Gastroenterol. 2016 Mar 7;22(9):2725–35.

4. Prenner S, Ganger D. Risk Stratification and Preoperative Evaluation of the Patient With Known or Suspected Liver Disease.

5. Gelman S. General anesthesia and hepatic circulation. Can J Physiol Pharmacol. 1987 Aug;65(8):1762–79.

6. Teh SH, Nagorney DM, Stevens SR, Offord KP, Therneau TM, Plevak DJ, et al. Risk Factors for Mortality After Surgery in Patients With Cirrhosis. Gastroenterology. 2007 Apr;132(4):1261–9.

7. Telem DA, Schiano T, Goldstone R, Han DK, Buch KE, Chin EH, et al. Factors That Predict Outcome of Abdominal Operations in Patients With Advanced Cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010 May;8(5):451–7.

8. Kim SY, Yim HJ, Park SM, Kim JH, Jung SW, Kim JH, et al. Validation of a Mayo post-operative mortality risk prediction model in Korean cirrhotic patients. Liver Int. 2011 Feb;31(2):222–8.

9. de Goede B, Klitsie PJ, Lange JF, Metselaar HJ, Kazemier G. Morbidity and mortality related to non-hepatic surgery in patients with liver cirrhosis; A systematic review. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2012 Feb;26(1):47–59.

10. Costa BP, Castro Sousa F, Serôdio M, Carvalho C. Value of MELD and MELD-Based Indices in Surgical Risk Evaluation of Cirrhotic Patients: Retrospective Analysis of 190 Cases. World J Surg. 2009 Aug 10;33(8):1711–9.

11. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. Lancet. 2014 May 17;383(9930):1749–61.

12. Salvalaggio PR, Caicedo JC, de Albuquerque LC, Contreras A, Garcia VD, Felga GE, et al. Liver Transplantation in Latin America. Transplantation. 2014 Aug 15;98(3):241–6.

13. Jepsen P. Comorbidity in cirrhosis. World J Gastroenterol. 2014 Jun 21;20(23):7223–30.

14. Mokdad AA, Lopez AD, Shahraz S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. BMC Med. 2014 Sep 18;12:145.

15. Ibrahim JG, Chu H, Chen M-H. Missing data in clinical studies: issues and methods. J Clin Oncol. 2012 Sep 10;30(26):3297–303.

16. Daniel RM, Kenward MG, Cousens SN, De Stavola BL. Using causal diagrams to guide analysis in missing data problems. Stat Methods Med Res. 2012 Jun 9;21(3):243–56.

17. Bangdiwala SI. To P or not to P. Int J Inj Contr Saf Promot. 2013 Dec;20(4):394–6.

18. Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA’s Statement on *p* -Values: Context, Process, and Purpose. Am Stat. 2016 Apr 2;70(2):129–33.

19. Jepsen P, Vilstrup H, Lash TL. Development and Validation of a Comorbidity Scoring System for Patients With Cirrhosis. Gastroenterology. 2014 Jan;146(1):147–56.

20. Neeff HP, Streule GC, Drognitz O, Tittelbach-Helmrich D, Spangenberg H-C, Hopt UT, et al. Early mortality and long-term survival after abdominal surgery in patients with liver cirrhosis. Surgery. 2014 Apr;155(4):623–32.

21. Kim SH, Han YD, Lee JG, Kim DY, Choi SB, Choi GH, et al. MELD-Based Indices as Predictors of Mortality in Chronic Liver Disease Patients Who Undergo Emergency Surgery with General Anesthesia. J Gastrointest Surg. 2011 Nov 13;15(11):2029–35.

22. Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, Miquel J-F, Méndez-Sánchez N, Portincasa P, et al. Gallstones. Nat Rev Dis Prim. 2016 Apr 28;2:16024.

23. Latorre S G, Ivanovic-Zuvic s D, Corsi S Ó, Valdivia C G, Margozzini M P, Olea O R, et al. Cobertura de la estrategia preventiva de cáncer de vesícula biliar en Chile: Resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. Rev Med Chil. 2015 Feb;143(2):158–67.

24. Rai R, Nagral S, Nagral A. Surgery in a Patient with Liver Disease. J Clin Exp Hepatol. 2012 Sep;2(3):238–46.

25. Pandey CK, Karna ST, Pandey VK, Tandon M, Singhal A, Mangla V. Perioperative risk factors in patients with liver disease undergoing non-hepatic surgery. World J Gastrointest Surg. 2012 Dec 27;4(12):267–74.

26. Lopez-Delgado JC, Ballus J, Esteve F, Betancur-Zambrano NL, Corral-Velez V, Mañez R, et al. Outcomes of abdominal surgery in patients with liver cirrhosis. World J Gastroenterol. 2016 Mar 7;22(9):2657–67.