

Vanesa Bernal Monterde

Valoración global de la cardiomiopatía cirrótica y su evolución después del trasplante hepático

Departamento
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es
Simón Marco, Miguel Ángel
Pascual Calleja, Isaac

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

VALORACIÓN GLOBAL DE LA CARDIOMIOPATÍA
CIRRÓTICA Y SU EVOLUCIÓN DESPUÉS DEL
TRASPLANTE HEPÁTICO

Autor

Vanesa Bernal Monterde

Director/es

Simón Marco, Miguel Ángel
Pascual Calleja, Isaac

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2010



DEPARTAMENTO DE MEDICINA, PSIQUIATRÍA Y DERMATOLOGÍA

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Valoración global de la cardiomiopatía cirrótica y su evolución después del trasplante hepático

TESIS DOCTORAL

Vanesa Bernal Monterde

Zaragoza, 2009

Valoración global de la cardiomiopatía cirrótica y su evolución después del trasplante hepático

Tesis presentada por

Vanesa Bernal Monterde

para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía por la
Universidad de Zaragoza

DIRIGIDA POR LOS DOCTORES

MIGUEL ÁNGEL SIMÓN MARCO

MD, pHD

ISAAC PASCUAL CALLEJA

MD, pHD

Facultad de Medicina
Universidad de Zaragoza
Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Los doctores,

Miguel Ángel Simón Marco e Isaac Pascual Calleja,

CERTIFICAN:

Que la tesis doctoral **VALORACIÓN GLOBAL DE LA CARDIOMIOPATÍA CIRRÓTICA Y SU EVOLUCIÓN DESPUÉS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO**, presentada por Vanesa Bernal Monterde para optar al grado de Doctora de Medicina y Cirugía ha sido realizada bajo su dirección y cumple todos los requisitos necesarios para ser defendida ante el tribunal de evaluación correspondiente.

Dr Miguel Ángel Simón Marco
Director de la tesis

Dr Isaac Pascual Calleja
Director de la tesis

Zaragoza, 18 de Septiembre de 2009.

A Juan, por subirse a esta montaña rusa y estar conmigo en todo momento.

Mi esfuerzo y mis logros han sido también tuyos.

How wonderful life is...

Agradecimientos

A mis directores, Dr. Miguel Ángel Simón Marco y Dr Isaac Pascual Calleja, que no dudaron en involucrarse en este proyecto y en prestarme todo su apoyo, estímulo y dedicación. Gracias por creen en mí y sobre todo, gracias por vuestra amistad.

A todo el personal médico del Servicio de Aparato Digestivo, por la enseñanza aportada a lo largo de estos años, en especial, a la Unidad de Trasplante Hepático, y a Mónica Polo por su apoyo vital en el manejo estadístico.

A los doctores Mariano González e Isaac Lacambra, de la sección de Ecocardiografía, por mostrarme su apoyo permitiéndome la realización de este proyecto.

A todos los miembros del equipo de enfermería de los Servicios de Aparato Digestivo (planta, consultas y endoscopias) y de Ecocardiografía. Sin ellos, no me hubiera sido posible la realización de esta tesis doctoral. Especialmente quiero expresar mi agradecimiento a Begoña y a Pili Badillo que me dieron siempre su ayuda desinteresada con una sonrisa.

A mis compañeros de residencia y amigos, ellos saben quienes son. Muchas gracias por todos los buenos momentos dentro y fuera del hospital.

A mi familia por compartir las alegrías y ayudarme a soportar las penas, muy especialmente a mis padres y mi hermana, por seguir guiándome cada día en el viaje de la vida y enseñarme que la perseverancia y el esfuerzo son el camino para lograr los objetivos.

Por último, gracias a los pacientes que aceptaron en su día entrar a formar parte de los estudios que forman esta tesis y de otros que hacen posible que la ciencia siga avanzando y que todo esto tenga sentido.

Gracias a todos ellos.

ÍNDICE

ÍNDICE

1.- INTRODUCCIÓN	7
1.1.- CIRROSIS HEPÁTICA Y SUS COMPLICACIONES	9
1.1.1.- Patogénesis de la hipertensión portal	11
1.1.2.- Síndrome hiperdinámico en la cirrosis	13
1.1.3.- Síndrome hepatorenal	15
1.2.- TRASPLANTE HEPÁTICO	19
1.2.1.- Indicaciones y elección del momento	19
1.2.2.- Contraindicaciones al trasplante hepático	21
1.2.3.- Evaluación de los candidatos a trasplante hepático	24
1.2.4.- Riesgo cardiovascular en el trasplantado hepático	27
1.3.- CARDIOMIOPATÍA CIRRÓTICA	30
1.3.1.- Características de la cardiomiopatía cirrótica	31
1.3.2.- Mecanismos patogénicos	37
1.3.3.- Consecuencias clínicas de la cardiomiopatía cirrótica	39
1.3.4.- Manejo de la cardiomiopatía cirrótica	42
1.4.- EL PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL	43
1.4.1.- Fisiología	43
1.4.2.- Consideraciones analíticas	45
1.4.3.- NT-proBNP e insuficiencia cardiaca	48
1.4.4.- NT-proBNP y cirrosis hepática	52
1.5.- CISTATINA C	55
1.5.1.- Fisiología	55
1.5.2.- Consideraciones analíticas	57
1.5.3.- Aplicaciones clínicas	57
2.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	63
3.- MATERIAL Y MÉTODOS	67
3.1.- Población a estudio.	69
3.2.- Criterios de exclusión.	70

3.3.- Tamaño de la muestra.	71
3.4.- Diseño del estudio.	71
3.5.- Variables del estudio.	72
3.6.- Determinación de NT-proBNP y Cistatina C.	74
3.7.- Obtención de la muestra.	79
3.8.- Ecocardiograma.	79
3.9.- Análisis de los datos.	81
3.10.- Protocolo del estudio.	82
4.- RESULTADOS	85
4.1.- DESCRIPCIÓN INICIAL DE LA POBLACIÓN.	
4.1.1.- Datos sociodemográficos.	87
4.1.2.- Características de la enfermedad hepática.	90
4.1.3.- Factores de riesgo cardiovascular	92
4.1.4.- Datos analíticos.	93
4.1.5.- Datos hemodinámicos.	98
4.1.6.- Datos ecocardiográficos.	102
4.2.- DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO.	
4.2.1.- Datos clínicos.	106
4.2.2.- Datos analíticos.	107
4.2.3.- Datos ecocardiográficos.	110
4.2.4.- Factores de riesgo cardiovascular.	113
4.3.- COMPARACIÓN DE LA POBLACIÓN ANTES Y DESPUÉS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.	114
4.4.- ETIOLOGÍA DE LA CIRROSIS HEPÁTICA Y FUNCIÓN CARDIACA.	118
4.5.- FUNCIÓN HEPÁTICA Y CARDIOMIOPATÍA CIRRÓTICA.	
4.5.1.- Función hepática y estudio hemodinámico.	120
4.5.2.- Función hepática y estudio ecocardiográfico.	122
4.5.4.- Función hepática y marcadores cardiovasculares.	123
4.6.- MARCADORES CARDIOVASCULARES Y CARDIOMIOPATÍA CIRRÓTICA.	
4.6.1.- Marcadores cardiovasculares y hemodinámica.	132
4.6.2.- Marcadores cardiovasculares y ecocardiograma.	133

4.6.3.- NT-proBNP: análisis multivariable.	135
4.6.4.- Cistatina C: análisis multivariable.	136
4.7.- SÍNDROME HIPERDINÁMICO Y CARDIOMIOPATÍA CIRRÓTICA.	137
5.- DISCUSIÓN.	141
5.1.- DESCRIPCIÓN INICIAL DE LA POBLACIÓN.	143
5.1.1.- Datos sociodemográficos.	143
5.1.2.- Características de la enfermedad hepática	144
5.1.3.- Datos analíticos.	144
5.1.4.- Datos hemodinámicos	148
5.1.5.- Datos ecocardiográficos	151
5.2.- DESCRIPCIÓN DESPUES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO Y COMPARACIÓN CON LOS DATOS PREVIOS.	
5.2.1.- Factores de riesgo cardiovascular.	154
5.2.2.- Datos analíticos.	157
5.2.3.- Datos ecocardiográficos	161
5.3.- ETIOLOGÍA DE LA CIRROSIS Y FUNCIÓN CARDIACA.	165
5.4.- MARCADORES CARDIOVASCULARES Y CIRROSIS.	167
5.5.-MARCADORES CARDIOVASCULARES Y HEMODINÁMICA.	170
5.6.- MARCADORES CARDIOVASCULARES Y ECOCARDIOGRAMA	174
5.7.- SÍNDROME HIPERDINÁMICO Y CARDIOMIOPATÍA CIRRÓTICA	177
6.- RESUMEN Y CONCLUSIONES	179
7.- BIBLIOGRAFÍA	183
8.- ANEXOS	205
8.1.- ÍNDICE DE TABLAS	207
8.2.- ÍNDICE DE FIGURAS	210
8.3.- ABREVIATURAS	212
8.4.- CONSENTIMIENTO INFORMADO	215
8.5.- HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE	216

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- CIRROSIS HEPÁTICA Y SUS COMPLICACIONES

El concepto de cirrosis hepática (CH) es morfológico. Se define como una alteración difusa de la arquitectura del hígado por fibrosis y nódulos de regeneración. Estos cambios producen una alteración vascular intrahepática y una reducción de la masa funcional hepática, cuyas consecuencias son el desarrollo de hipertensión portal (HPO) y la aparición de insuficiencia hepática. Cualquier daño crónico en el hígado puede llevar al desarrollo de CH. Aunque existen numerosos mecanismos fisiopatológicos, todos ellos tienen una vía final común que es la aparición de fibrosis.

En la edad adulta las principales causas de CH son el consumo excesivo de alcohol, la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) y la esteatohepatitis no alcohólica. Causas menos frecuentes son el virus de la hepatitis B (VHB), la hemocromatosis idiopática, la enfermedad de Wilson y la hepatitis autoinmune. Causas excepcionales son las colestasis obstructivas crónicas, la obstrucción al drenaje venoso y la toxicidad por fármacos.

La historia natural de la CH se puede dividir en dos fases, preclínica y clínica. La fase preclínica se prolonga habitualmente durante muchos años, suele ser asintomática descubriéndose de manera fortuita en un examen clínico realizado por otro motivo o en el transcurso de una laparotomía. Otras pacientes se diagnostican cuando son explorados por síntomas inespecíficos como anorexia, astenia o adelgazamiento. La fase clínica, definida por la presencia de alguna complicación mayor como ascitis, peritonitis bacteriana espontánea (PBE), encefalopatía hepática (EH), hemorragia digestiva aguda (HDA), gastropatía y colopatía por HPO, trastornos de la función renal, síndrome hepatopulmonar y síndrome hepatorenal (SHR) entre otros, suele tener una evolución más rápida y fatal.

En el Consenso de Baveno IV sobre HPO (1), se propuso una nueva clasificación de la historia natural de la CH identificando cuatro estadios clínicos de la misma:

- El estadio 1 se caracteriza por la ausencia de varices esofágicas y ascitis. Presentan un 1% de mortalidad. Un 11,4% de estos pacientes pasará al estadio 2 cada año, un 7% debido al desarrollo de varices y 4,4% debido al desarrollo de ascitis.
- El estadio 2 se caracteriza por la presencia de varices esofágicas sin ascitis ni sangrado. La mortalidad en este estadio es del 3,4% al año. Un 6,6% cada año abandonará este estadio por el desarrollo de ascitis y un 4% por presentar sangrado variceal.
- El estadio 3 incluye el desarrollo de ascitis, con o sin varices, en un paciente que nunca ha presentado un sangrado variceal. La mortalidad alcanza el 20% al año, significativamente superior a los estadios previos. Un 7,6% de estos pacientes presentará sangrado variceal pasando al estadio 4.
- Finalmente el estadio 4, incluye a todo paciente cirrótico con sangrado gastrointestinal en presencia o no de ascitis. La mortalidad al año es de un 57%, aunque casi la mitad de los fallecimientos ocurren en las primeras 6 semanas del episodio inicial de sangrado.

Los estadios 1 y 2 se incluyen en el concepto de CH compensada y los estadios 3 y 4 en CH descompensada. Como hemos visto, la probabilidad de muerte se incrementa de un estadio a otro, siendo del 1% en el estadio 1 a un 57% en el estadio 4 (1, 2). Además, un 3% de los pacientes cirróticos presentarán un hepatocarcinoma celular (HCC) que empeora el pronóstico y puede acelerar la transición al siguiente estadio (2).

Las complicaciones mayores de la CH son consecuencia de la HPO representando la principal causa de muerte y de trasplante hepático (TH) en los pacientes cirróticos. El diagnóstico de HPO se establece a través de la determinación de la presión portal por el gradiente de presión venosa hepática y se obtiene mediante estudios invasivos

(cateterismo de venas suprahepáticas). La otra alternativa de diagnóstico de HPO es la demostración de la presencia de varices esofagogástricas y/o ascitis, que implica la existencia de un gradiente de presión venosa hepática mayor o igual a 10 mmHg. Este valor define lo que se denomina HPO significativa, es decir, el factor necesario para la aparición de complicaciones clínicas de la HPO.

En el momento del diagnóstico de CH un 55% de los pacientes tienen varices esofágicas; con una incidencia anual en aquellos que no las tenían inicialmente del 5 al 9%. Ambas estimaciones varían en función de la gravedad de la hepatopatía, considerándose que el 60% de los pacientes con CH descompensada presentarán varices en el momento del diagnóstico frente al 30% de los pacientes con enfermedad compensada (3).

1.1.1.- PATOGÉNESIS DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL

La patogenia de la HPO incluye la relación entre el flujo sanguíneo venoso portal y la resistencia presentada a este flujo en el interior del hígado (la resistencia portohepática) y dentro de los vasos colaterales portosistémicos (la resistencia portocolateral) que se forman durante la evolución de la enfermedad.

La patogenia de la resistencia sinusoidal aumentada en la CH no se conoce con exactitud. Son importantes la alteración arquitectónica secundaria al desarrollo de tabiques fibróticos y nódulos regenerativos así como los cambios patológicos en el interior de los sinusoides hepáticos. Estos cambios incluyen un aumento de tamaño de los hepatocitos como consecuencia de la acumulación de grasas y proteínas, con compresión de los sinusoides y obstrucción del flujo, así como depósito de colágeno en el espacio de Disse (4).

Es indudable que las alteraciones morfológicas que se producen en la enfermedad hepática crónica constituyen el factor de mayor importancia en el aumento de la resistencia intrahepática. Sin embargo, hay datos que sugieren la participación de factores contráctiles dinámicos capaces de ocasionar un aumento del tono vascular. Se han observado miofibroblastos en las cicatrices fibrosas y áreas perisinusoidales de los hígados cirróticos pero no en los hígados normales. Estas células parecen desarrollarse a partir de células estrelladas hepáticas activadas y muestran respuesta contráctil a los vasoconstrictores del tipo de la endotelina cuyos niveles están aumentados en la sangre y el tejido hepático de los pacientes con CH (5).

La afirmación de que el aumento del flujo sanguíneo portal contribuye a la patogenia de la HPO se basa en diferentes observaciones clínicas y experimentales. En el hígado sano la resistencia al flujo es mínima por lo que para que se produzca un aumento de la presión sinusoidal se debe producir un aumento exagerado del flujo portal. Sin embargo, en el caso de los pacientes con CH existe un incremento en la resistencia vascular y por ello, cambios mínimos en el flujo portal pueden producir grandes elevaciones de su presión. En la CH se producen cambios en el flujo portal, típicamente debido al desarrollo de colaterales, el aumento del gasto cardíaco y la vasodilatación esplácnica.

El desarrollo de colaterales portosistémicas durante la evolución de la HPO conduce a que la resistencia global que debe afrontar el flujo venoso portal sea determinada por las resistencias portohepáticas y portocolaterales. Cabría esperar que a medida que se fueran formando colaterales estas descomprimieran el sistema portal y disminuyeran su presión. Paradójicamente, la cantidad de colaterales que se forman muchas veces se correlaciona con el grado de presión portal y por ende se produce un aumento compensatorio del aflujo portal manteniendo la HPO, aun cuando todo el flujo se desvía por las colaterales (6).

En respuesta al incremento de la presión portal se produce el desarrollo de colaterales y una caída de la resistencia vascular en el lecho esplácnico lo que conlleva la aparición de circulación hiperdinámica. Esto produce un incremento del flujo esplácnico y portal que contribuye al mantenimiento de la HPO a pesar del desarrollo de colaterales.

1.1.2.- SÍNDROME HIPERDINÁMICO EN LA CIRROSIS

El gasto cardiaco viene determinado por el retorno venoso, la frecuencia cardiaca y la contractilidad miocárdica, todo ello bajo el control del sistema nervioso autónomo. Entre las causas de elevación del gasto cardiaco se encuentran el aumento de actividad del sistema nervioso simpático, la vasodilatación periférica, el aumento del volumen sanguíneo y la presencia de comunicaciones arteriovenosas. La mayoría de estos mecanismos fisiopatológicos los podemos ver en la CH (7, 8).

En los estadios iniciales de CH compensada, la presencia de circulación hiperdinámica no suele apreciarse. Conforme la enfermedad progresa, se produce una correlación entre la gravedad de la CH y el grado de circulación hiperdinámica que es más patente en posición supina (9).

Se desconoce el mecanismo exacto por el que se produce la vasodilatación periférica y esplácnica en la CH. Se ha postulado que los vasodilatadores endógenos podrían escapar de la degradación hepática ya sea gracias a la existencia de shunts portosistémicos o por una disminución de la función hepática. También podría existir un aumento en su producción. En 1988, Schrier propuso "la hipótesis de la vasodilatación arterial periférica" (10), según la cual la disminución de las resistencias periféricas y esplénicas produce una reducción del volumen arterial efectivo activando los sistemas vasoconstrictores y produciéndose un aumento del gasto cardiaco, la

frecuencia cardíaca y del volumen plasmático, con una disminución del flujo renal y la presión arterial, produciendo consecuentemente una retención hidrosalina (10-12).

Entre las sustancias vasodilatadoras las más estudiadas han sido el óxido nítrico (NO) (13), el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) (14) y la adrenomedulina (15). Otras sustancias vasodilatadoras como los péptidos natriuréticos, el factor de necrosis tumoral alfa, la sustancia P y los endocannabinoides se han visto implicados (16, 17). La producción de NO está aumentada en los pacientes con CH y precede el desarrollo de circulación hiperdinámica, jugando un papel principal en la vasodilatación arteriolar y esplácnica así como en la hiporreactividad vascular (13). El CGRP es el péptido vasodilatador más potente que se conoce y se encuentra elevado en los pacientes con CH, especialmente en aquellos con ascitis y SHR; además se correlaciona con el gasto cardíaco, la resistencia vascular sistémica, la compliance arterial y el volumen sanguíneo central (14). Por último, la adrenomedulina, un péptido que produce relajación de las células musculares lisas, se encuentra elevada en los pacientes con CH descompensada y se correlaciona con sustancias como endotelina, renina, vasopresina y catecolaminas (15).

Los pacientes con CH presentan un aumento generalizado del volumen sanguíneo, sin embargo, su distribución varía en los diferentes territorios y se relaciona con la gravedad de la enfermedad (tabla 1) (18). El volumen central efectivo se encuentra disminuido mientras que existe un aumento del volumen no central, principalmente en el territorio esplácnico. El tiempo de circulación central, es decir el volumen central en relación con el gasto cardíaco, se encuentra notablemente disminuido y presente una correlación significativa con la supervivencia en la CH avanzada(19).

Cuando realizamos una expansión de volumen, la mayoría de los pacientes cirróticos responden con una reducción de la resistencia vascular sistémica, en lugar de con una elevación de la presión arterial. Si valoramos este hecho en función de la gravedad de la enfermedad, observamos como a pesar de que siempre se produce un aumento del gasto cardiaco, la expansión es generalizada en la CH precoz y confinada a la circulación no central en la CH avanzada, con un incremento menos notable del gasto cardiaco. Probablemente esto se deba a la existencia de cardiomiopatía cirrótica y a una compliance vascular inadecuada (20, 21).

Tabla 1. Cambios circulatorios en pacientes con cirrosis

Circulación sistémica	
•	Volumen plasmático ↑
•	Volumen sanguíneo total ↑
•	Volumen sanguíneo no central ↑
•	Volumen central y arterial (↑)→↓
•	Gasto cardiaco (→)↑
•	Presión arterial →↓
•	Frecuencia cardiaca ↑
•	Resistencia vascular sistémica ↓
Corazón	
•	Volumen aurícula izquierda ↑
•	Volumen ventrículo izquierdo →(↓)
•	Volumen aurícula derecha →↑↓
•	Volumen ventrículo derecho →↓↑
•	Presión aurícula derecha →↑
•	Presión ventrículo derecho telediastólica →
•	Presión arteria pulmonar →↑
•	Presión capilar pulmonar enclavada →
•	Presión ventrículo izquierdo telediastólico →
Circulación pulmonar	
•	Flujo sanguíneo pulmonar ↑
•	Resistencia vascular pulmonar ↓(↑)
Circulación renal	
•	Flujo sanguíneo renal ↓
•	Resistencia vascular renal ↑
Circulación cerebral	
•	Flujo sanguíneo cerebral→↓
Circulación cutáneo y músculo-esquelética	
•	Flujo sanguíneo cutáneo →↑
•	Flujo músculo esquelético →↑

1.1.3.- SÍNDROME HEPATORRENAL

El SHR es una insuficiencia renal (IR) de carácter funcional y potencialmente reversible que se desarrolla fundamentalmente en pacientes con CH y ascitis o en aquellos que presentan hepatitis fulminante o alcohólica en ausencia de otras causas de fallo renal.

El SHR se observa en el 4-5% de pacientes con CH y ascitis. Además, un 20% de los pacientes descompensados con ascitis desarrollarán SHR al año y un 40% en los 5 años siguientes (22). La normalización de la función renal después del TH indica que el fallo hepático está directamente implicado en el origen del deterioro renal.

Como ya hemos comentado previamente, el SHR se desarrolla por una progresión de la disfunción circulatoria en el contexto de un gasto cardíaco bajo e insuficiente que conduce a una hipovolemia efectiva y a una máxima activación de los sistemas vasoconstrictores. A nivel renal se origina una intensa hipoperfusión resultado de una vasoconstricción y reducción en el flujo sanguíneo renal, con disminución en la síntesis de los vasodilatadores intrarrenales que caracterizan el SHR. Por otra parte, también se produce vasoconstricción a nivel de extremidades, hígado y cerebro. Se puede decir que el SHR es la expresión extrema de la disfunción circulatoria del paciente cirrótico y sucede en el contexto de una vasoconstricción que sobrepasa el efecto vasodilatador de diversas sustancias como las prostaglandias y el óxido nítrico. Ruiz del Arbol et al, demostraron como la progresión de la disfunción circulatoria se debía no sólo a la acentuación de la vasodilatación esplácnica sino también a la reducción del gasto cardíaco (23), siendo este último un factor predictivo independiente de desarrollo de SHR.

En cuanto al diagnóstico no existen marcadores específicos y se establece de acuerdo a los criterios propuestos por el Club Internacional de la Ascitis (22):

1. CH con ascitis
2. Creatinina sérica superior a 1,5 mg/dl en ausencia de tratamiento diurético.
3. Ausencia de enfermedad renal (proteinuria < 500 mg/dl, hematuria < 50 hematíes por campo y ecografía renal normal)
4. Ausencia de shock y agentes nefrotóxicos
5. No mejoría de la función renal a pesar de una correcta expansión del volumen plasmático con albúmina (1g/Kg de peso hasta un máximo de 100 gramos) en 48 horas.

El diagnóstico de SHR se puede establecer, según los nuevos criterios, cuando en el curso de una infección bacteriana, sin shock séptico, la IR no mejora con el tratamiento antibiótico y la expansión adecuada de volumen.

Existen dos tipos de SHR:

- El SHR tipo I suele aparecer en pacientes con insuficiencia hepática grave (ictericia, encefalopatía y coagulopatía) de forma espontánea o en relación con un factor precipitante como una infección bacteriana, principalmente PBE, HDA, intervención quirúrgica o hepatitis aguda. La supervivencia es inferior a 30 días.
- El SHR tipo II se produce habitualmente en pacientes con ascitis refractaria que presentan un fallo renal estable o lentamente progresivo, y surge con la progresión de la disfunción circulatoria en la CH. Suelen presentar una función hepática relativamente conservada. El pronóstico es más favorable, siendo el promedio de supervivencia entre 4-6 meses.

En general, el pronóstico de estos pacientes está en relación con el tipo de SHR y el grado de insuficiencia hepática, cuantificado por el sistema MELD (del inglés, Model for End-Stage Liver Disease).

En cuanto al tratamiento, se ha demostrado que el uso de vasoconstrictores sistémicos y espláncnicos, como la terlipresina, la midodrina o la noradrenalina, es beneficioso en el SHR tipo 1 (24-26). Además, existe evidencia de que el uso de albúmina potencia el efecto beneficioso de dichos fármacos (27). Respecto a los pacientes con SHR tipo 2, habitualmente son candidatos a TH y el objetivo debería ser optimizar la función renal hasta el momento del mismo, sin embargo no existe un tratamiento establecido para ello; parece que el uso de terlipresina durante 1-2 semanas mejora la función renal pero no existe información suficiente respecto a su seguridad y eficacia a largo plazo (28).

1.2.- TRASPLANTE HEPÁTICO

1.2.1.- INDICACIONES Y ELECCIÓN DEL MOMENTO

El TH ha evolucionado considerablemente desde su empleo por primera vez hace más de 40 años, y ha modificado la evolución desfavorable de los pacientes con enfermedad hepática terminal. El número de personas en lista de espera para un TH sigue creciendo de forma exponencial, mientras que la oferta de órganos cadavéricos se mantiene relativamente estable. Aunque ciertos enfoques novedosos como la división de injertos cadavéricos, el trasplante de órganos de donantes vivos y el uso de órganos marginales, es decir, aquellos de donantes de edad avanzada o en paro cardíaco, han disminuido el número de pacientes en lista de espera en diversos centros, la escasez de donantes sigue siendo el principal factor limitante que impide un incremento significativo de la cantidad de pacientes trasplantados.

La elección del momento de acceso a la lista de espera es uno de los aspectos del TH de mayor variabilidad en la práctica clínica. No se ha determinado con precisión el grado de disfunción hepática que justifica el riesgo de este procedimiento ni un límite máximo de deterioro que permita la exclusión de un potencial candidato. La clasificación de Child-Turcotte-Pugh (tabla 2) ha sido el método de referencia durante muchos años para establecer el pronóstico en los pacientes con CH. Inicialmente, se diseñó para estratificar el riesgo de la derivación portocava en pacientes con CH y hemorragia variceal. Nunca ha sido formalmente validado como herramienta pronóstica, sin embargo, resulta útil y sencilla para cuantificar el riesgo de muerte a corto plazo en pacientes con CH avanzada y/o en lista de espera de TH (29).

Tabla 2. Clasificación de Child-Pugh

Puntuación	1	2	3
Encefalopatía (grado)	Ausente	I / II	III / IV
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina (mg/dl)	1-2	2-3	> 3
Albúmina (g/dl)	3,5	2,8 – 3,5	< 2,8
Prolongación tiempo de protrombina (segundos)	< 4	4-6	> 6
INR	< 1,7	1,7 – 2,3	> 2,3

Clase A = 5-6 ptos; Clase B = 7-9 ptos; Clase C = > 10 ptos

El sistema MELD nació como herramienta pronóstica de supervivencia a corto plazo de aquellos pacientes que precisaban la inserción de un DPPI (derivación portosistémica percutánea intrahepática). En estos pacientes se observó como los niveles de bilirrubina sérica, creatinina e INR (del inglés, International Normalized Ratio) del tiempo de protrombina, eran los mejores predictores de supervivencia a los tres meses, según la fórmula:

$$\text{MELD} = 9,57 \times \ln \text{ creatinina} + 3,78 \times \ln \text{ bilirrubina} + 11,2 \times \ln \text{ INR} + 6,43$$

Con el índice MELD los pacientes reciben una puntuación entre 6 y 40, que equivale a una supervivencia a los tres meses del 90% y 7%, respectivamente (30). Posteriormente, diversos estudios han demostrado su utilidad para determinar el pronóstico en pacientes con enfermedad hepática crónica, incluidos o no en lista de espera de TH (31) así como el riesgo de mortalidad después del TH, aunque este último aspecto con menos eficiencia. La Asociación Americana para el Estudio del Hígado y la Sociedad Española de TH, recomiendan en sendos documentos de consenso que ambos modelos, con sus ventajas y limitaciones, se utilicen con objeto de poder decidir en el futuro qué método es el más conveniente (32, 33). Además,

aconsejan que sólo deberían incluirse en lista de espera los pacientes con CH descompensada y una puntuación Child ≥ 7 puntos o MELD ≥ 15 , o cuando sufran su primera complicación mayor (ascitis refractaria, HDA variceal, EH, SHR, PBE y/o síndrome hepatopulmonar).

1.2.2.- CONTRAINDICACIONES AL TRASPLANTE HEPÁTICO

En la época actual la escasez de donantes hace necesaria una selección cuidadosa de los candidatos de TH, evitándolo, por un lado, en aquellos pacientes en los que la expectativa de vida sin TH sea superior a la alcanzable con este procedimiento y, evitándolo en aquellos con escasas posibilidades de sobrevivir después del mismo, por la situación avanzada de la enfermedad hepática o por comorbilidad asociada.

Los aspectos claves de esta evaluación incluyen la gravedad de la enfermedad hepática y sus complicaciones, así como las comorbilidades que pueda presentar el paciente, su entorno socio-familiar y su capacidad de seguir el tratamiento médico postrasplante.

A continuación enumeramos los aspectos más importantes a tener en cuenta en el momento de indicar o contraindicar el TH:

- Edad: en cuanto a la edad del receptor, la mayoría de trabajos que analizan su efecto sobre la supervivencia, utilizan como límite de edad los 60 años. En los últimos años, el límite de edad para acceder al TH ha ido aumentando de forma progresiva. En la actualidad la mayoría de los centros usan como límite de edad aproximado los 65 años. A pesar de ello, la mayoría de unidades aceptan el TH en pacientes entre 65 y 70 años, en casos muy seleccionados, con poca o nula comorbilidad. Debe tenerse en cuenta que si bien la supervivencia a corto plazo no

suele verse afectada, los resultados a largo plazo (3-5 años) sí que ponen de manifiesto una menor supervivencia en los receptores mayores de 60 años, principalmente por desarrollo de neoplasias y complicaciones cardiovasculares (34).

- **Obesidad:** supone un aumento de la morbilidad y mortalidad perioperatoria, principalmente debido a su asociación con factores de riesgo cardiovascular y con enfermedad pulmonar restrictiva. Los pacientes con índice de masa corporal (IMC) superior a 40 kg/m^2 , tienen una mortalidad a los 5 años del 57% debido a complicaciones cardiovasculares, frente a un 44% en los pacientes con un IMC normal ($18\text{-}25 \text{ Kg/m}^2$). Sin embargo, aquellos pacientes con un IMC de $25\text{-}40$ tienen una supervivencia similar a la de los pacientes no obesos (35).

- **Desnutrición:** la desnutrición calórico-proteica es una de las complicaciones más frecuentes del paciente cirrótico aunque su prevalencia real es difícil de valorar. El estado nutricional preoperatorio se asocia con el desarrollo de complicaciones postoperatorias y con la mortalidad (36).

- **Enfermedad extrahepática:** la presencia de enfermedad extrahepática grave e invalidante no reversible con el TH, es una contraindicación absoluta para el TH. Las principales enfermedades a descartar son:

- **Cardiopatía:** la enfermedad coronaria conocida se asocia con una alta mortalidad perioperatoria y con una reducción de la supervivencia a largo plazo. En un estudio se evaluaron 32 pacientes con cardiopatía isquémica conocida a los que se les realizó TH, la mortalidad global fue del 50% y la morbilidad del 81%. La mitad de los fallecimientos ocurrieron en el período perioperatorio (37). Por otro lado, muchos pacientes con CH alcohólica presentan disfunción del ventrículo izquierdo (VI) relacionada con el alcohol que puede contraindicar el TH (38). La cardiomiopatía hipertrófica se considera una contraindicación relativa al TH, ya que los cambios

hemodinámicos asociados (disminución de la resistencia vascular sistémica, hipervolemia) exacerban los trastornos hemodinámicos de la cardiomiopatía subyacente (39).

- IR: la existencia de una creatinina sérica elevada pre-TH es un factor pronóstico independiente de la aparición de IR post-TH y se asocia con una reducción en la supervivencia post-TH. Los sujetos con nefropatía crónica preexistente, tienen una supervivencia reducida y un riesgo mayor de requerir hemodiálisis post-TH. El trasplante combinado hepático y renal es una opción terapéutica que cabe considerar en pacientes seleccionados con IR crónica preexistente y CH en estadio terminal (40).

- Neoplasias hepáticas y extrahepáticas: al aumento progresivo de la edad de los candidatos a TH ha hecho que el antecedente de neoplasias extrahepáticas sea un fenómeno cada vez más común. Hay dos razones para excluir a este tipo de pacientes. La primera es el impacto negativo del tratamiento inmunosupresor sobre la historia natural de la neoplasia y, en particular, sobre el riesgo de recidiva después del TH. La segunda es que no parece razonable ofrecer la opción del TH a alguien cuya expectativa de vida esté notablemente reducida por la neoplasia. Por todo ello, es prudente retrasar el TH un periodo razonable de tiempo después de que el tumor haya sido curado. Sin embargo, la duración óptima de este período libre de enfermedad no está bien establecida. La mayor parte de los centros exige un mínimo de dos años (41).

- Infecciones: la existencia de infección grave activa extrahepática es una contraindicación absoluta al TH y deben tratarse de forma agresiva. El VIH no es actualmente una contraindicación absoluta para el TH gracias al tratamiento antirretroviral de gran actividad (conocido como TARGA).

- Aspectos quirúrgicos: la contraindicación quirúrgica más frecuente al TH es la ausencia de un sistema venoso esplácnico viable bien por trombosis venosa portal o por transformación cavernomatosa de la porta. La trombosis aislada no tumoral de la vena porta puede resolverse quirúrgicamente mediante trombectomía o mediante la realización de derivaciones; pero si se acompaña de una trombosis extensa del eje esplenomesentérico, el TH se asocia con un riesgo elevado de pérdida del injerto y de mortalidad perioperatoria.
- Aspectos psicosociales: los aspectos psicosociales son, en la práctica clínica, una de las causas más frecuentes de que el TH no se acompañe de resultados satisfactorios (42). Los trastornos psiquiátricos graves deben ser valorados cuidadosamente y estar controlados médicamente con garantías de que el paciente va a comprender las exigencias del TH y a cumplir el tratamiento. Además, el TH requiere un soporte social y familiar adecuado que, de no estar presente, pueden comprometer gravemente sus posibilidades de éxito. Una conducta destructiva continuada resultante de la adicción a drogas y alcohol es una contraindicación absoluta para el TH. En los pacientes con historia de abuso alcohólico, el cumplimiento de un período mínimo de seis meses es una exigencia aceptada en la mayoría de los centros antes de poder ser incluidos en lista de espera.

1.2.3.- EVALUACIÓN DE LOS CANDIDATOS A TRASPLANTE HEPÁTICO

La evaluación preTH es un proceso multidisciplinar en el que participan fundamentalmente hepatólogos, cirujanos, anestesistas, radiólogos, cardiólogos, coordinadores de trasplante, asistentes sociales y psiquiatras con experiencia en el tratamiento de los pacientes con adicción o abuso de drogas.

A) Evaluación en relación con la hepatopatía

Se debe valorar la gravedad de la enfermedad hepática y la necesidad del TH con los modelos pronósticos comentados previamente. En cuanto al estudio de la HPO y de la permeabilidad del sistema venoso portal, se debe realizar una gastroscopia y una ecografía doppler. Si ésta sugiere trombosis portal o plantea dudas sobre su permeabilidad, se pueden realizar técnicas alternativas, como la resonancia magnética vascular (RM) o la angiotomografía computarizada (TC).

En los candidatos con HCC conocido preTH, la estadificación incluye la realización de ecografía, TC o RM; técnicas con fiabilidad diagnóstica alrededor del 80% (43).

B) Evaluación microbiológica

Se debe determinar el estado serológico del receptor frente a los virus hepatotropos: VHA, VHB y VHC. Los candidatos con serologías VHA y VHB negativos deben ser vacunados. La evaluación también incluye las serologías de virus con potencial para reactivarse después del TH como citomegalovirus, varicela, herpes, etc. También debe realizarse la prueba de la tuberculina y cribado de focos sépticos ocultos, sobre todo en la cavidad oral.

C) Evaluación cardiológica

La valoración cardiológica preTH sirve para excluir la presencia de cardiopatía isquémica, valvulopatías e insuficiencia cardíaca de otras etiologías. Debe ser especialmente cuidadosa en pacientes con CH alcohólica y hemocromatosis. Incluye la realización de una radiografía de tórax, electrocardiograma y ecocardiografía que es

la prueba de elección del cribado de la hipertensión portopulmonar, aunque su valor predictivo positivo (VPP) es bajo (44) y por ello, se debe confirmar mediante un cateterismo de cavidades derechas. Por otro lado, se debe descartar coronariopatía en los candidatos que presenten una LVEF reducida y/o dos o más de los siguientes factores de riesgo: edad superior a 50 años, tabaquismo, diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA) o historia familiar o clínica de cardiopatía isquémica. Carey et al (45) documentaron una incidencia de cardiopatía isquémica moderada o grave en el 27% de los candidatos de más de 50 años, y la DM era el factor de riesgo más importante. La ecocardiografía de estrés con dobutamina parece ser en algunos estudios una técnica útil en el cribado en la enfermedad coronaria oculta en los pacientes cirróticos (46). Su resultado positivo se debe confirmar mediante una coronariografía.

D) Evaluación respiratoria

La evaluación respiratoria incluye una radiografía de tórax y una espirometría con gasometría arterial en bipedestación. Se debe sospechar la presencia de un síndrome hepatopulmonar en los candidatos que presenten disnea o una $pO_2 < 80$ mmHg o un gradiente alvéolo-arterial de $O_2 > 15$ mmHg. La ecocardiografía transtorácica con contraste salino es la técnica de elección para confirmar su presencia (44).

E) Evaluación renal

La valoración renal básica incluye la realización de una función renal de 24 horas con urea, creatinina, iones, aclaramiento de creatinina, proteinuria y sedimento urinario.

F) Otros aspectos a evaluar

La evaluación neurológica es especialmente importante y no debería omitirse en los candidatos de edad superior a los 60 años, pacientes con hepatopatía alcohólica y/o encefalopatía recurrente o crónica. La valoración básica en la mayoría de los centros incluye la realización de un TC cerebral, aunque la correlación entre la estructura y función cerebral es pobre.

Respecto a las neoplasias extrahepáticas, se debe realizar cribado del cáncer endocervical, de mama, colorrectal y próstata, siguiendo las recomendaciones establecidas en la población general.

1.2.4.- RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL TRASPLANTADO HEPÁTICO

Determinar el riesgo cardiovascular a largo plazo en los pacientes trasplantados hepáticos es muy importante. Un 62% y un 77% presentarán hiperlipemia e HTA, respectivamente (47). Esto se traduce en un aumento de eventos cardiovasculares (48), siendo una de las principales causas de muerte post-TH (49). El riesgo cardiovascular en este tipo de pacientes triplica al una persona sana de su misma edad y sexo. Además, la existencia de una cardiomiopatía cirrótica silente y enmascarada por el perfil hemodinámico característico de la HPO, puede complicar la evolución posterior del TH debido a una disfunción ventricular (21).

A) Hipertensión

El desarrollo de HTA es frecuente en los pacientes trasplantados hepáticos y se asocia a múltiples factores, incluyendo el efecto directo de la inmunosupresión, IR y obesidad. En ocasiones la existencia de HTA previa al TH puede estar encubierta por

el síndrome hiperdinámico frecuente en el paciente cirrótico. La incidencia de HTA en pacientes en tratamiento con ciclosporina varía entre 65-85%. El tacrólimus también produce HTA pero en menor frecuencia. Se debe tratar la HTA en el paciente trasplantado para evitar el desarrollo de complicaciones. Habitualmente se comienza con antagonistas de los canales del calcio.

B) Hiperlipidemia

La incidencia de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia se encuentra elevada en los pacientes trasplantados hepáticos, llegando a cifras de un 16-43% y 40% respectivamente (47). Nuevamente los fármacos inmunosupresores están muy relacionados con el desarrollo de hiperlipidemia, incluyendo los corticoides. El uso de estatinas ha demostrado ser seguro y eficaz en la reducción de los niveles de colesterol.

C) Diabetes

La incidencia de DM en los pacientes trasplantados hepáticos varía entre 13 y 25%. La presencia de DM tipo 1 previa al TH se asocia a un peor pronóstico; sin embargo, un subgrupo pequeño de estos pacientes puede perder sus necesidades de insulina por causas no conocidas. El desarrollo de DM post-TH es multifactorial, pero principalmente se relaciona con los fármacos inmunosupresores, incluyendo los inhibidores de la calcineurina y los glucocorticoides. El tacrólimus parece ser más diabetógeno que la ciclosporina.

D) Obesidad

La incidencia de obesidad ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) post-TH se sitúa en torno al 30%. Su etiología es multifactorial, influyendo nuevamente los fármacos inmunosupresores, pero también la presencia de obesidad pre-TH, el sedentarismo, etc.

E) Insuficiencia renal

Aproximadamente un 25% de pacientes presentan IR a los 5 años del TH y de ellos, un 10% requerirá diálisis a los 10 años del mismo. Factores asociados con el desarrollo de enfermedad renal terminal son la presencia de una creatinina sérica muy elevada pre-TH, el síndrome hepatorenal, necesidad de diálisis en los 3 meses posteriores al TH, y creatinina elevada al año del mismo (40). Ambos inhibidores de la calcineurina son nefrotóxicos pudiendo producir tanto IR aguda como crónica. En el caso de la enfermedad renal crónica suele existir daño parenquimatoso renal y se puede producir con niveles adecuados de inmunosupresión. En estos casos, otros agentes inmunosupresores como mofetil micofenolato o rapamicina pueden ser utilizados como alternativa.

1.3.- CARDIOMIOPATÍA CIRRÓTICA

Desde 1950, con el estudio de Kowalski y Abelmann (50), ya se observó como no sólo el fallo del corazón podía producir daño y disfunción hepática sino que también la insuficiencia hepática era capaz de producir alteraciones cardiovasculares, al objetivar en pacientes cirróticos un incremento del gasto cardiaco y una disminución de la presión arterial. Esta situación se conoce actualmente como circulación hiperdinámica (51).

Teóricamente, un aumento en la resistencia vascular debería corregir la hipotensión secundaria a este estado hiperdinámico. Sin embargo, Regan ya demostró en la década de los 60, mediante la infusión de angiotensina a pacientes cirróticos, una respuesta contráctil ventricular significativamente menor respecto a los controles (52).

A partir de este estudio, surgieron otros valorando la respuesta del corazón del paciente cirrótico a estímulos farmacológicos o fisiológicos, objetivando en todos ellos una disfunción cardíaca que en aquel entonces se atribuía al efecto tóxico del alcohol (52, 53).

En 1986, Caramelo estudió la respuesta del corazón de ratas cirróticas tras la infusión de suero salino y objetivó un descenso del gasto cardiaco a pesar de un incremento en las resistencias sistémicas (54). Este hecho demostraba la presencia de un fallo en la contractilidad cardíaca asociado a la CH per se y no al efecto del alcohol. Posteriormente, diferentes estudios han confirmado estos resultados, tanto en humanos como en animales de experimentación (54-57), sugiriendo una nueva entidad, la cardiomiopatía cirrótica. Este síndrome consiste en una disfunción cardíaca propia del paciente cirrótico caracterizada por una contractilidad débil como respuesta al estrés y/o una alteración en la relajación diastólica en reposo, en ausencia de otra enfermedad cardíaca conocida.

1.3.1.- CARACTERÍSTICAS DE LA CARDIOMIOPATÍA CIRRÓTICA

Actualmente no existe consenso para esta entidad pero se puede definir por los criterios que se muestran en la tabla 3 (58).

a) Disfunción sistólica

La sístole ventricular está determinada por tres componentes: precarga, postcarga y contractilidad. La precarga está definida por la Ley de Frank-Starling por la cual, a mayor precarga, mayor volumen telediastólico del ventrículo y mayor elasticidad de sus fibras musculares, lo que se traduce en una mayor contractilidad y mayor volumen de sangre expulsado en la sístole. La postcarga representa la resistencia que el ventrículo debe superar para expulsar su llenado en la sístole. A menor postcarga, menor acortamiento de las fibras musculares y mayor potencia contráctil. La contractilidad es una propiedad intrínseca de las fibras cardíacas. A valores fijos de precarga y postcarga, aumentos de la contractilidad se traducen en un mayor gasto cardíaco.

El gasto cardíaco elevado es parte del síndrome hiperdinámico de la CH, y se cree que es secundario a un aumento de la frecuencia cardíaca y del volumen ventricular. Se podría pensar que la función del corazón permanece inalterada, sin embargo, numerosos estudios han demostrado como la respuesta cardíaca al estrés está notablemente afectada.

Gould examinó la respuesta al ejercicio del corazón en pacientes cirróticos, objetivando un descenso del índice cardíaco a pesar del incremento en la presión telediastólica del VI (52). De forma parecida, Kelbaek comprobó una menor elevación de la LVEF en respuesta al ejercicio, en pacientes cirróticos versus controles sanos

(6% versus 14%, $p < 0,05$) (59) y Grose mediante ventriculografía ni siquiera observó una mínima elevación de la LVEF (60).

Tabla 3. Criterios propuestos para el diagnóstico de cardiomiopatía cirrótica

1. Disfunción sistólica
a. Menor elevación del gasto cardiaco ante estímulos como el ejercicio, la sobrecarga de volumen o fármacos vasoactivos.
b. LVEF en reposo inferior al 55%
2. Disfunción diastólica
a. Cociente E/A inferior a 1 (corregido con la edad)
b. Tiempo de deceleración prolongado (> 200ms)
c. Tiempo de relajación isovolumétrica prolongado (> 80ms)
3. Criterios secundarios (apoyan diagnóstico pero no confirman)
a. Alteraciones electrofisiológicas
b. Respuesta cronotrópica alterada
c. Disincronía electromecánica
d. Intervalo QT prolongado
e. Crecimiento de la aurícula izquierda
f. Incremento de la masa miocárdica
g. Valores de BNP y pro-BNP elevados
h. Valores de Troponina I elevados

Este defecto en la respuesta cardiaca también se ha observado con otros estímulos fisiológicos como comer, maniobra de Valsalva, el estímulo de frío en la piel o el estrés mental (55, 61, 62); y ante estímulos farmacológicos, como la angiotensina, ouabaina, isoproterenol y dobutamina (55). En sujetos sanos, el estímulo de los receptores beta-adrenérgicos del miocardio produce una respuesta cronotrópica e inotrópica. En pacientes cirróticos, Mikulic observó como el aumento del gasto cardiaco con la administración de dobutamina no era el esperado respecto a la frecuencia cardiaca (63). Ramond en 1986, también demostró una respuesta cronotrópica reducida tras la administración de isoproterenol (64). Estos estudios sugerían una disminución de la sensibilidad de los receptores adrenérgicos en el paciente cirrótico, lo cual fue demostrado posteriormente en ratas cirróticas por Lee

(65). Observó como dichos animales precisaban más dosis de isoproterenol para aumentar su frecuencia cardíaca, alcanzando frecuencias cardíacas máximas más bajas y objetivando una menor densidad de receptores beta1 en el miocardio de dichas ratas cirróticas.

Recientemente Krag y Henriksen han demostrado como la Terlipresina, un vasoconstrictor muy utilizado en los pacientes cirróticos, deprime la función cardíaca sin alterar la perfusión coronaria (66). Esta respuesta podría ser muy útil para diagnosticar la cardiomiopatía cirrótica.

Tras la inserción de una DPPI se ha obtenido una respuesta similar pero transitoria (67) y se ha observado como un porcentaje nada desdeñable de estos pacientes (12%) pueden llegar a desarrollar insuficiencia cardíaca aguda (68).

Entre los pacientes cirróticos aquellos que presentan una vasodilatación más avanzada, con activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, deterioro de la función renal y de la función sistólica (descenso en el gasto cardíaco) presentan mayor frecuencia de SHR (23). Por otro lado, la PBE es un factor de riesgo reconocido para el desarrollo de SHR, y después de la resolución de la infección, la disfunción sistólica es más acusada en aquellos pacientes que presentan fallo renal. Por ello, se puede sugerir que el mantenimiento de una buena contractilidad cardíaca puede ser un factor determinante en la prevención del SHR (69).

b) Disfunción diastólica

El paciente cirrótico puede presentar diferentes grados de disfunción diastólica cuyas alteraciones sobre el miocardio puede afectar al llenado ventricular izquierdo. Fisiológicamente, el llenado diastólico se divide en dos partes: la relajación

isovolumétrica (inicial y activa) y la fase de llenado ventricular (tardía y pasiva), la cual a su vez, se subdivide en llenado rápido, diastasis y contracción auricular (figura 1)

La fase de relajación isovolumétrica y llenado rápido está determinada por la relajación de la fibras miocárdicas, los fenómenos elásticos y la succión ventricular.

Las fases tardías están determinadas en mayor parte por la distensibilidad del músculo cardíaco, el pericardio y el grado final de relajación ventricular (70). Una función diastólica ventricular normal permite el llenado ventricular durante el reposo y el ejercicio, sin elevación concomitante de la presión diastólica

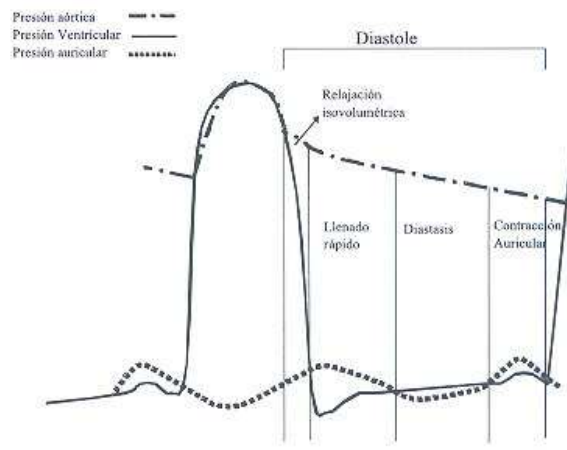


Figura 1. Ciclo cardíaco y Fases del llenado diastólico

La disfunción diastólica sucede cuando se reducen las propiedades elásticas del miocardio ya sea por un incremento de la masa miocárdica o por cambios en la estructura de colágeno (71). Esto produce una rigidez e hipertrofia del VI con una disminución de su compliance y un aumento de las presiones diastólicas con cada llenado ventricular. Por lo tanto, aumentos mínimos del volumen intravascular se transforma en aumentos significativos de la presión diastólica que se transmite retrógradamente a la aurícula izquierda (AI) y al sistema venoso pulmonar pudiendo

desencadenar un edema pulmonar (71). Diferentes estudios han demostrado fibrosis e hipertrofia ventricular en el paciente cirrótico (55, 59-62).

Mediante el ecocardiograma con doppler, se puede calcular la velocidad del flujo sanguíneo de la aurícula al VI en la diástole precoz (onda E) y tardía (onda A) y con ello calcular el cociente E/A. Un valor inferior a 1 es indicativo de disfunción diastólica. Varios estudios han demostrado cocientes bajos en cirróticos e incluso, su correlación con el grado de fallo hepático sugiriendo que la cardiomiopatía cirrótica progresa junto con la enfermedad hepática (72, 73).

Esta disfunción diastólica puede mejorar tras la realización de una paracentesis evacuadora en el paciente con ascitis y agravarse tras la inserción de un DPPI (67, 72, 73). Teóricamente la disfunción diastólica precede la disfunción sistólica en la cardiopatía precoz y el tratamiento antialdosterona mejora dicha función. Pozzi demostró como el tratamiento con K-Canrenoato (inhibidor de la aldosterona) disminuía el grosor y volumen del septo ventricular izquierdo, sin embargo, no se observó beneficio en la función sistólica y diastólica (74). En la insuficiencia cardiaca se ha demostrado como el tratamiento con estos fármacos mejora la fibrosis inducida por las catecolaminas (75), es posible que este efecto también pueda ocurrir en los pacientes cirróticos.

El significado clínico de la disfunción diastólica así como su importancia dentro de la cardiomiopatía cirrótica ha sido cuestionado, sobretodo porque la insuficiencia cardiaca no se considera una complicación típica de la CH. Sin embargo, diferentes estudios han demostrado un aumento de la mortalidad de causa cardiaca en los pacientes cirróticos sometidos a TH, shunts portocava quirúrgicos o inserción de DPPI (68, 76). Estos procedimientos se caracterizan por producir un rápido incremento de la precarga que en un corazón con una distensibilidad reducida puede llevar a edema

pulmonar y fallo cardíaco. Este hecho fue observado por Huonker tras la colocación de un DPPI (67).

c) Alteraciones electromecánicas

El sistema nervioso simpático determina la frecuencia cardíaca y el funcionamiento electromecánico del corazón gracias a diferentes mecanismos: la unión de noradrenalina a los receptores beta, interacción con los receptores mediados por la proteína G y, consecuentemente, estímulo de la adenilciclasa y activación de la fosfoquinasa A.

En los pacientes cirróticos de cualquier etiología, se han descrito tres alteraciones en la conducción cardíaca (58):

1. Intervalo QT prolongado
2. Incompetencia cronotrópica
3. Disincronía electromecánica

Además, se ha descrito una disminución en la densidad y en la sensibilidad de los receptores beta, alteración de las proteínas G y disfunción de los canales de calcio (77)

El intervalo QT prolongado se produce por una alteración en la repolarización miocárdica y puede desencadenar una arritmia ventricular potencialmente mortal, la torsade de pointes. Diferentes estudios han confirmado la presencia de un intervalo QT prolongado en hasta un 30-50% de los pacientes con CH (78), e incluso su relación con la gravedad de la CH (79) y su desaparición tras el TH (80). Como ya hemos explicado previamente, el corazón cirrótico no responde adecuadamente a

determinados estímulos fisiológicos y/o farmacológicos. Esta incapacidad del corazón para responder con la correspondiente taquicardia se denomina incompetencia cronotrópica. Múltiples estudios han demostrado este fenómeno (59, 60).

La disincronía electromecánica sistólica ocurre cuando se anticipa la sístole electrocardiográfica a la sístole hemodinámica o física. Henriksen encontró una correlación directa entre la presencia de esta disincronía y el alargamiento del intervalo QT así como la duración de dichos periodos (81).

1.3.2.- MECANISMOS PATOGENICOS

a) Sistema beta-adrenérgico

El sistema beta-adrenérgico es uno de los principales reguladores de la contractilidad cardiaca que implica la activación de la adenilciclase a través de la subunidad estimuladora de la proteína G. Esto produce un incremento en la expresión del AMPc lo cual estimula a la proteinquinasa A fosforilando diferentes proteínas intracelulares como los canales de calcio, fosfolamban, troponina I, receptores de rianodina, miosina y la inhibidora de la fosfatasa, que son esenciales para la función cardiaca. Todo ello conlleva a un aumento del calcio intracelular y así se produce la contracción cardiaca .

Este sistema se ha estudiado exhaustivamente en la CH demostrándose diferentes alteraciones como una disminución de la subunidad estimuladora de la proteína G así como del AMPc (82, 83). Además se ha observado una respuesta muscarínica defectuosa en el miocardio cirrótico sugiriéndose que el fallo podría encontrarse en el sistema beta-adrenérgico (84).

b) Fluidez de la membrana

Tanto los lípidos como las proteínas tienen la capacidad de moverse a través de la membrana plasmática, el grado de libertad con que lo hagan depende de la fluidez transmembrana y esto a su vez determina el correcto funcionamiento de los receptores transmembrana incluyendo los beta-adrenérgicos (34). Diferentes trabajos han demostrado un descenso en la fluidez de las membranas celulares en los pacientes cirróticos y no sólo eso, en ratas cirróticas se ha demostrado como esto produce una alteración en el receptor beta y en la producción de AMPc (85, 86).

c) Endocannabinoides

Los cannabinoides endógenos son ligandos capaces de activar los receptores cannabinoides asociados a las proteínas G activando una cascada de señales intracelulares. En los últimos años se han ido descubriendo diferentes endocannabinoides implicados en una amplia variedad de procesos fisiopatológicos. Batkai y Ros en diferentes estudios demostraron su papel en la hipotensión arterial observada en ratas cirróticas (87, 88) y, más recientemente, Domenicali comprobó el efecto vasodilatador esplácnico de la anandamida (89), mientras que Lee y Gaskary demostraron su efecto en el miocardio ventricular (90).

d) Calcio

La estimulación del sistema beta-adrenérgico conduce a la activación de numerosas vías relacionadas con el calcio que son fundamentales para la contracción. Una alteración en la entrada inicial de calcio al interior de la célula o su salida desde el retículo sarcoplásmico podría explicar el defecto en la respuesta contráctil del miocardio cirrótico. En un estudio llevado a cabo por Ward se sugiere que la alteración podría encontrarse fundamentalmente en la membrana plasmática objetivando una disminución de los canales de calcio tipo L (91).

e) Óxido nítrico

En la última década, se han publicado numerosos estudios sobre el papel fisiopatológico del NO. Este vasodilatador se sintetiza por la vía L-arginina gracias a la sintetasa del NO (NOS), la cual tiene tres isoformas: neuronal (nNOS o NOS1), inducible (iNOS o NOS2) y endotelial (eNOS o NOS3).

En 1991, Vallance y Moncada sugirieron que un aumento de los niveles de citocinas en los pacientes cirróticos podría estimular la producción de NO a través de la iNOS (92). Más tarde, Balligand observó como la inhibición de la iNOS mediante la N-omega-monometil-L-arginina (L-NMMA) aumentaba la respuesta contráctil al isoproterenol en ratas cirróticas sin alterar la contractilidad basal (93).

f) Monóxido de carbono

El monóxido de carbono (CO) se produce gracias a la hemoxigenasa (HO) que cataliza la oxidación del grupo hemo en hierro, biliverdina y CO. El CO presenta diferentes acciones en el sistema cardiovascular, nervioso e inmune. El aumento de los niveles de cGMP se ha relacionado con la producción de CO (94). Lee en sus ratas cirróticas demostró como la activación de la vía HO-CO en cirróticos tenía un efecto cardiodepresor (95).

1.3.3.- CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LA CARDIOMIOPATÍA CIRRÓTICA

Entre las situaciones que potencialmente pueden desencadenar una insuficiencia cardíaca se encuentran la colocación de un DPPI, infecciones (principalmente, PBE), cirugía mayor (incluido el TH), depleción de volumen y hemorragia. En estos casos se debe monitorizar estrictamente la función cardíaca.

1.- DPPI. La inserción de un DPPI produce una descompresión del sistema portal mediante el envío de todo el flujo venoso a la circulación sistémica con el consiguiente aumento de la precarga. Este hecho podría precipitar una disfunción cardíaca (68).

2.- SÍNDROME HEPATORRENAL. Como ya hemos comentado previamente, el grupo de Ruiz del Arbol realizó un estudio en pacientes con PBE, objetivando un menor gasto cardíaco y una elevación de las resistencias vasculares sistémicas en el grupo con IR en el momento del diagnóstico. Es más, tras el tratamiento de la PBE, el gasto cardíaco cayó significativamente en los pacientes con fallo renal manteniéndose en el resto. Las resistencias vasculares sistémicas no cambiaron en ninguno de los dos grupos, sin embargo, la presión arterial media disminuyó significativamente en el grupo con IR (69).

La presión arterial es el resultado del producto del gasto cardíaco y de la resistencia periférica, por lo que la hipotensión arterial observada podría considerarse como secundaria a la caída del gasto cardíaco. Esta caída se sugirió que podría deberse a la existencia de una cardiomiopatía cirrótica que produjera hipoperfusión renal, vasoconstricción renal arteriolar y consecuentemente, SHR (23, 96). El mismo grupo, estudió a 27 pacientes cirróticos con ascitis a tensión valorando parámetros hemodinámicos y neurohormonales, antes y después del desarrollo de SHR (23). Comprobaron la existencia de gastos cardíacos más bajos antes y disminuciones significativas en la presión arterial medial y del gasto cardíaco posteriormente. Además se objetivó el estímulo del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema simpático. Siguiendo la teoría de la vasodilatación arterial periférica, el gasto cardíaco debería elevarse con el empeoramiento de la vasodilatación esplácnica. Estos hallazgos apoyan el papel del descenso del gasto cardíaco en el desarrollo del

síndrome SHR y, además, avala una posible contribución de la cardiomiopatía cirrótica.

3.- TRASPLANTE HEPÁTICO. El TH supone un estrés muy importante sobre el corazón cirrótico. Las complicaciones cardíacas que pueden aparecer en el postoperatorio incluyen síndrome de reperfusión, arritmias, muerte súbita, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca (76, 97). Los cambios hemodinámicos y metabólicos que se producen durante y posteriormente a la intervención pueden explicar muchas de estas complicaciones. La pérdida de volumen (principalmente por hemorragia, pérdidas a tercer espacio y formación continua de ascitis) así como el clampaje de vasos principales puede contribuir a disminuir el retorno venoso y, consecuentemente, la precarga ventricular. Por el contrario, esta puede aumentar por la administración excesiva de líquidos durante la operación.

Después del TH, la normalización de la presión portal y de la función hepática, junto con el efecto hipertensivo de algunos de los inmunosupresores, puede incrementar la resistencia vascular sistémica produciendo HTA y aumento de la postcarga (97-100). En ese momento, una cardiomiopatía cirrótica latente puede manifestarse con insuficiencia ventricular izquierda aguda y edema pulmonar secundario.

Diferentes estudios, han demostrado como esto puede ocurrir hasta en un 56% de pacientes (97-100). Donovan además observó una disfunción sistólica en 4 de 71 trasplantados hepáticos (5,6%); todos ellos presentaban una función cardíaca normal previa a la intervención (101). Las complicaciones cardíacas pueden ser causa directa o asociada de mortalidad perioperatoria en un 7-21% de casos (76). Desgraciadamente, valorar el grado en que la cardiomiopatía cirrótica contribuye al

desarrollo de insuficiencia cardíaca después del trasplante es complicado. Esto se debe principalmente a que la mayoría de casos permanecen infradiagnosticados.

1.3.4.- MANEJO DE LA CARDIOMIOPATÍA CIRRÓTICA

La posibilidad de provocar una disfunción cardíaca en el paciente cirrótico sometido a estrés debe ser siempre tenida en cuenta. Es más, el empeoramiento clínico bajo condiciones que afectan al sistema cardiovascular puede deberse, al menos en parte, a la cardiomiopatía cirrótica. Debido a la marcada vasodilatación periférica del paciente cirrótico, la postcarga está reducida “protegiéndose” del desarrollo de fallo cardíaco al menos en situación basal. Cuando la insuficiencia cardíaca se manifiesta, el tratamiento es similar al de aquellos pacientes no cirróticos con alguna limitación.

La vasodilatación periférica limita el uso de fármacos que disminuyen la postcarga como los inhibidores de la enzima convertidora del angiotensinógeno (IECAS). Por otro lado, parece existir una desensibilización al efecto de ciertos fármacos como la dobutamina (60) y los nitritos. El uso de betabloqueantes ha demostrado una disminución del intervalo QT (102) aunque se precisan más estudios.

Ya hemos comentado previamente como el canrenoato, un antagonista de la aldosterona, podía disminuir la hipertrofia ventricular izquierda en pacientes cirróticos (74). Se necesitan más estudios con fármacos antifibróticos.

Finalmente, aunque existe un mayor riesgo de fallo cardíaco durante y en el postoperatorio inmediato, parecer ser que a lo largo plazo la función cardíaca mejora. Torregrosa demostró una mejoría del cociente E/A, disminución de la hipertrofia ventricular y normalización del intervalo QT en 15 pacientes tras el TH (103). Por el contrario, Acosta observó el mantenimiento de la disfunción diastólica incluso 21 meses después del TH (104).

1.4.- EL PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL

En los últimos años, los biomarcadores han surgido como una importante herramienta para el diagnóstico, la estratificación del riesgo y la toma de decisiones terapéuticas en las enfermedades cardiovasculares. Se están investigando numerosos biomarcadores para la insuficiencia cardíaca, sin embargo, la mayoría no están disponibles en la práctica clínica, con la excepción del péptido natriurético cerebral (BNP) y su fragmento N-terminal (NT-proBNP). Ambos marcadores han demostrado su utilidad diagnóstica en múltiples estudios (105).

1.4.1.- FISIOLÓGÍA

El BNP pertenece a la familia de los péptidos natriuréticos junto con el péptido natriurético auricular (ANP, del inglés atrial natriuretic peptide), el péptido natriurético tipo C, el tipo D, el tipo V y la urodilatina. Existen más de tres tipos de receptores de péptidos natriuréticos, incluyendo el receptor A, el B y el acoplado a la guanililciclase, responsables de los efectos biológicos; y el receptor C, responsable del aclaramiento plasmático del péptido y posiblemente de la regulación de la proliferación celular.

El corazón secreta péptidos natriuréticos como respuesta homeostática para mantener estable la presión arterial sanguínea y el volumen plasmático y para prevenir el exceso salino y la retención de agua. Más recientemente, se ha demostrado como regulan de forma autocrina y paracrina la estructura y la función del miocardio (106, 107).

Mientras que el ANP fue identificado por primera vez en la aurícula de las ratas (108), el BNP se aisló inicialmente en el cerebro de un porcino, en 1988 (109). Sin embargo, poco tiempo después se descubrió que su lugar de origen era el corazón.

Aunque todos los péptidos natriuréticos tienen efectos comunes, el balance relativo de estos efectos varía de unos a otros; las acciones comunes son:

1. Inhibir al sistema nervioso simpático y al sistema renina-angiotensina-aldosterona.
2. Facilitar la natriuresis y la diuresis a través de variaciones hemodinámicas aferentes y eferentes así como a nivel tubular distal.
3. Disminuir las resistencias vasculares periféricas
4. Aumentar la relajación del músculo liso

Además, el BNP puede inhibir la proliferación miocárdica y la hipertrofia, interaccionando sobre la mitogénesis responsable del remodelado miocárdico con un efecto antifibrótico en el músculo cardiaco, y tiene propiedades prolusitrópicas (110).

El BNP es más abundante en la aurícula que en los ventrículos. Debido a su mayor volumen, proporcionalmente es el miocardio ventricular el que secreta el 70% del BNP en condiciones normales y hasta un 88% en condiciones patológicas. Otras fuentes de BNP en humanos son el cerebro, pulmones, riñones, aorta y glándulas adrenales.

Mientras que el ANP se almacena en gránulos y se libera inmediatamente tras un estímulo, el BNP se almacena en mínimas cantidades y se sintetiza de novo en gran parte. El BNP se sintetiza como una prehormona (pre-proBNP) que rápidamente se convierte en el proBNP, una molécula compuesta por 108 aminoácidos. Una vez liberada a la circulación se fragmenta en dos moléculas, una biológicamente activa compuesta por 32 aminoácidos, el BNP₁₋₃₂ y otra inactiva formada por 76 aminoácidos, el NT-proBNP. Ambas moléculas se liberan de forma constante y pueden ser detectadas en sangre.

El principal estímulo para la síntesis y secreción de BNP y NT-proBNP es el estrés miocárdico o la tensión de la pared ventricular, influyendo presión y volumen (111). Sólo se libera tras un periodo prolongado de sobrecarga de volumen. Otros factores como la isquemia miocárdica y la regulación endocrina son también importantes.

El BNP se elimina del plasma mediante su unión al receptor del péptido natriurético tipo C y su proteólisis por las endopeptidasas; además también se elimina mediante excreción pasiva en órganos con flujo plasmático alto, incluyendo a nivel renal. Por el contrario, la excreción del NT-proBNP es principalmente pasiva. Este hecho hizo pensar que la eliminación del NT-proBNP presentaba una alta dependencia de la función renal, sin embargo estudios recientes han objetivado una tasa de excreción similar de ambas moléculas, aproximadamente un 15-20% (112, 113). La vida media del BNP es 20 minutos mientras que la del NT-proBNP es 120 minutos, lo que explica que los valores séricos de este último sean aproximadamente 6 veces más elevados que los del BNP (105).

1.4.2.- CONSIDERACIONES ANALÍTICAS

Existen métodos totalmente automatizados para la determinación de BNP y NT-proBNP (AxSYM BNP, Abbot; ADVIA centaur BNP, Bayer; Elecsys NT-proBNP, Roche Diagnostics) que han demostrado una excelente precisión. Las concentraciones se expresan en pg/ml o pmol/l. Como podemos ver en la siguiente tabla, presentan factores de conversión diferentes:

Tabla 4. Factores de conversión

BNP	1pg/ml = 0,289 pmol/l
NT-proBNP	1 pg/ml = 0,118 pmol/l

Los valores de BNP obtenidos con los diferentes ensayos no son comparables. Por otro lado, no existe un factor de conversión entre los valores de BNP y de NT-proBNP, siendo totalmente independientes.

La molécula de BNP es estable en sangre completa a temperatura ambiente durante al menos 24 horas y requiere la adición de EDTA, mientras que el NT-proBNP es estable bajo diferentes condiciones (7 días a temperatura ambiente, 10 días a 4º, varios meses a -20º, etc) y no requiere aditivos. Ambas son estables tras la congelación admitiendo varios ciclos.

La determinación de NT-proBNP es más aconsejable en la práctica clínica debido a que se trata de una molécula mucho más estable y a la posibilidad de utilizar diferentes muestras (sangre, orina, saliva, etc.). Además, a pesar de que existen diferentes ensayos comercializados, todos usan los mismos anticuerpos, lo que elimina discrepancias entre los diferentes laboratorios (114).

Diferentes factores pueden hacer variar las concentraciones de BNP y NT-proBNP y las condiciones aconsejables en las que tiene que estar el paciente al que se le va a practicar la medición no están bien establecidas.

Se ha demostrado que el ejercicio físico influye en sus valores; sin embargo la posición del paciente no modifica dichos valores. Habitualmente se aconseja realizar la extracción sanguínea tras 10-15 minutos de reposo (114). Varios estudios han demostrado que las mujeres y las personas de edad avanzada presentan valores más elevados (tabla 5) (115). Se piensa que esto puede deberse a un metabolismo diferente en el caso del sexo y a un reflejo de alteraciones estructurales y funcionales miocárdicas preclínicas, todavía no detectables por las otras técnicas.

En el contexto de disnea aguda, no es necesario ajustar los niveles según el sexo pero sí según la edad. La raza no parece influir según los diferentes estudios (115).

Los niveles de BNP son más bajos en sujetos obesos, este hecho se explica por la presencia de receptores tipo C en los adipocitos; sin embargo, estudios recientes han mostrado los mismos resultados respecto al NT-proBNP, el cual no se elimina mediante dicho receptor. El IMC puede influir en la síntesis y liberación de ambas moléculas, más que en su aclaramiento (114).

Tabla 5. Valores de referencia de NT-proBNP en sujetos sanos según edad y sexo

Edad (años)	Hombres			Mujeres		
	Mediana (ng/ml)	Percentil 97.5 (ng/L)	95% IC (ng/mL)	Mediana (ng/ml)	Percentil 97.5 (ng/L)	95% IC (ng/mL)
40-65	54	184	162-206	79	268	228-314
45-59	20	100	78-173	49	164	150-281
> 60	40	172	144-173	78	225	180-254
66-76	79	269	223-306	115	391	339-446

En pacientes con IR, los valores de BNP y NT-proBNP son más elevados y se correlacionan de forma negativa con el aclaramiento de creatinina. Además de la disminución de su aclaramiento, en estos pacientes existe una alta prevalencia de alteraciones del VI, como hipertrofia, disfunción sistólica y diastólica y sobrecarga de volumen, contribuyendo a la elevación de sus valores. Sin embargo, estudios recientes demuestran un valor diagnóstico similar de ambos marcadores en pacientes con fallo renal (116). Es más su valor pronóstico se podría ver incluso incrementado, principalmente si se realiza una estratificación del riesgo en función de los cambios dinámicos de la función renal tras el tratamiento del fallo cardiaco (116).

Galasko (117) y colaboradores publicaron los valores normales esperados de NT-proBNP. Se basaron en una muestra de 734 sujetos mayores de 45 años

pertenecientes a la población general a los que se les había realizado un ecocardiograma el cual, no mostraba alteraciones significativas. Como criterios de exclusión aplicaron la presencia actual o previa de: isquemia coronaria, enfermedad vascular periférica, ictus cerebral, HTA, DM, insuficiencia cardíaca y/o consumo de diuréticos. El rango normal (n = 397) lo podemos observar en la tabla 5. Resultados similares fueron publicados por Costello (118).

1.4.3.- NT-PROBNP E INSUFICIENCIA CARDIACA

1.- Detección de enfermedad cardiovascular en la población general.

La capacidad del NT-proBNP y el BNP para detectar disfunción sistólica del VI fue demostrado por primera vez, en la población de Minnesota por Costello-Boerrigter, siendo mejores los resultados en el caso de disfunción grave (118). Galasko demostró su utilidad como herramienta capaz de detectar enfermedad cardiovascular asintomática, observando un valor predictivo negativo (VPN) del 99% y positivo del 56%. Es más, el 95% de los pacientes que presentaban niveles de NT-proBNP 4 veces por encima de lo normal, presentaban al menos una alteración cardiovascular significativa. (117).

Además, diferentes estudios han demostrado el valor del NT-proBNP como herramienta pronóstica de muerte o de desarrollo de enfermedad cardiovascular mayor (incluyendo insuficiencia cardíaca o infarto agudo de miocardio) en la población general, demostrando mayor sensibilidad que la proteína C reactiva (119).

2.- Pacientes ambulatorios con síntomas compatibles con Insuficiencia cardiaca.

La utilidad del BNP como herramienta diagnóstica de insuficiencia cardiaca en pacientes con síntomas compatibles ha sido confirmada por múltiples estudios (120, 121). El valor óptimo para descartar insuficiencia cardiaca en este tipo de pacientes, según los diferentes estudios es 100-160 ng/L, obteniendo un VPN del 92-100% y un VPP del 15-76%, dependiendo de la prevalencia de insuficiencia cardiaca en las diferentes poblaciones (122). Su utilidad se basa en su VPN.

Si bien el punto de corte de 125 ng/L, como valor único independiente de la edad, ha demostrado tener un excelente VPN. Con la edad se aprecian variaciones que deben ser tenidas en cuenta, en pacientes con edad inferior a 50 años, se debería utilizar un punto de corte inferior, aproximadamente 50 ng/L; y en pacientes con edades comprendidas entre los 50 y 75 años, 75-100 ng/l; por último en pacientes con edad superior a 75 años, la FDA (del inglés, US Food and Drug Administration) aprobó el valor de 450 ng/L, sin embargo, valores de 250-300 ng/l parecer ser más útiles (117).

Una proporción importante de pacientes con insuficiencia cardiaca presentan función sistólica conservada, incluyendo la disfunción diastólica. El valor del NT-proBNP en estos pacientes ha sido menos estudiado. Sin embargo, diferentes trabajos publicados avalan su utilidad (123), mostrando valores inferiores respecto a los pacientes con disfunción sistólica.

Además, el NT-proBNP también ha demostrado su valor pronóstico en pacientes en ambulatorios con clínica compatible (124). Valores muy elevados obligan a realizar exploraciones avanzadas para identificar una causa reversible de insuficiencia cardiaca e intensificar el tratamiento.

3.- Pacientes con disnea aguda.

En un amplio número de estudios se ha confirmado que los valores de BNP y NT-proBNP están elevados en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda y se correlacionan con la gravedad de la enfermedad según la clase funcional de la New York Heart Association (NYHA), la LVEF y la disfunción diastólica del VI (105).

En general, es improbable la existencia de insuficiencia cardiaca en pacientes con valores de BNP inferiores a 100 pg/ml y es muy probable con valores superiores a 500 pg/ml; del mismo modo, es improbable con valores de NT-proBNP inferiores a 300 pg/ml y muy probable con valores superiores a 450 pg/ml (o a 900 pg/ml en pacientes con edad superior a 50 años) (tabla 6) (121).

El International Collaborative of NT-proBNP Study (ICON) (125) fue el primero en demostrar de forma fiable la utilidad del NT-proBNP para valorar el riesgo de mortalidad a corto plazo en los pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada.

Tabla 6. Valores de corte del BNP (del “BNP Study”)y NT-proBNP (del “PRIDE e ICON Study) para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca en disnea aguda

	IC improbable	IC probable
NT-proBNP (pg/ml) Edad > 50 años	300	900
NT-proBNP (pg/ml) Edad < 50 años	300	450
BNP (pg/ml)	100	500

Origen: Datos BNP del BNP Study¹²¹ y datos NT-proBNP del PRIDE¹²⁵ e ICON Study¹²⁶
IC, Insuficiencia Cardiaca

La curva ROC mostró un valor óptimo de 5180 ng/L (OR: 5.2; IC (95%): 2,2-8,1; p< 0,001) con una sensibilidad del 68%, una especificidad del 72% y un VPN del 96%. La mortalidad a largo plazo se investigó en el estudio PRIDE (del inglés, ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) (126) donde se evaluaron 599

pacientes con disnea, con o sin fallo cardiaco. El valor de 1000 ng/L se consideró el punto de corte óptimo a partir del cual la mortalidad al año e incrementaba de forma significativa (tabla 6). Este valor pronóstico se mantiene en el análisis multivariable si bien es cierto que la unión de diferentes variables clínicas y bioquímicas puede mejorar su eficacia, como así se ha demostrado con el “PRIDE-Score de la disnea aguda” (126).

4.- Insuficiencia cardiaca crónica.

Independientemente de su valor diagnóstico, diferentes estudios han demostrado que tanto el BNP como el NT-proBNP aportan una excelente información sobre el pronóstico (riesgo de muerte en general, riesgo de muerte de causa cardiovascular, de reingresos o de complicaciones cardiacas) del paciente con insuficiencia cardiaca crónica o con disfunción ventricular asintomática (127).

El primero de estos estudios fue el realizado por el Grupo de Insuficiencia Cardiaca de Nueva Zelanda (128). En aproximadamente 300 pacientes con diagnóstico firme de insuficiencia cardiaca crónica de etiología isquémica (LVEF < 0,45) y randomizados para recibir tratamiento con Carvedilol o placebo, los niveles de NT-proBNP elevados se asociaron con un aumento del riesgo de desarrollar descompensaciones cardiacas (RR = 4,7; 95%IC = 2,2-10,3) y mortalidad de cualquier causa (RR = 4,7; IC95% = 2-10,9) en los siguientes 18 meses, independientemente de la edad, la clase funcional según la NYHA, LVEF, antecedente de infarto de miocardio o ingresos previos por insuficiencia cardiaca descompensada. Este hecho se confirmó posteriormente en el estudio Val-HeFT (del inglés, Valsartan Heart Failure Trial) (129) con una muestra de 5010 pacientes con insuficiencia cardiaca leve o moderada, El valor pronóstico del NT-proBNP también se ha observado en pacientes evaluados para trasplante cardiaco e incluso después del mismo (130).

Se ha estudiado como los valores de ambos biomarcadores pueden disminuir tras tratamiento con betabloqueantes o inhibidores de los receptores de angiotensina e incluso varios estudios han demostrado cambios favorables en dichos valores durante la recuperación de un fallo cardiaco agudo y en relación con la mejora de los parámetros hemodinámicos (131). Consiguientemente se puede deducir que un descenso inicial en sus valores podría ser predictivo de una evolución clínica favorable mientras que el mantenimiento o incluso su ascenso podría ser indicativo de mala evolución.

Los niveles de NT-proBNP se correlacionan con alteraciones ecocardiográficas propias tanto de la función sistólica como de la diastólica (132). En un estudio prospectivo se demostró su valor pronóstico a largo plazo en ambos tipos de pacientes (133). Del mismo modo, Bettencourt demostró como su valor al alta o la variación tras el tratamiento suponía un factor pronóstico potente a los 6 meses (134).

Existe suficiente evidencia como para utilizar cualquiera de los dos marcadores en el diagnóstico de la insuficiencia cardiaca crónica y de hecho en el año 2005, se incluyeron como criterio diagnóstico en las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (121).

1.4.4.- NT-PROBNP Y CIRROSIS HEPÁTICA

La utilidad de los biomarcadores para el diagnóstico de fallo cardiaco incipiente en pacientes cirróticos y como factor predictivo en pacientes cirróticos está por determinar ya que hasta la fecha son escasos los estudios realizados a este respecto.

Uno de los primeros estudios donde se lleva a cabo la determinación del BNP en pacientes cirróticos fue realizado por La Villa en el año 1992 (135). Seleccionó 48 sujetos (11 sanos y el resto con CH, de los cuales: 13 no presentaban ascitis, 18

presentaban ascitis sin fallo renal y 6 ascitis con fallo renal). La Villa observó una correlación inversa entre el BNP y la actividad de protrombina ($r = - 0,38$; $p < 0,05$) y el aclaramiento de creatinina ($r = - 0,44$; $p < 0,01$), como marcadores de fallo hepático y renal, respectivamente. Por otro lado, se observó como los cirróticos con ascitis, presentaban niveles más elevados de BNP ($16 \pm 1,91$ y $19,56 \pm 1,37$ fmol/ml, $p > 0,05$) independientemente de la función renal. Sin embargo, esto no se traducía en un aumento de la natriuresis como cabría esperar. Este hecho es concordante con la teoría de la vasodilatación arteriolar periférica. Según esta teoría, el evento inicial en la retención de sodio es la vasodilatación arteriolar periférica, que produce una hipovolemia efectiva que activa el eje renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático. Además, produce un aumento del retorno venoso, de la precarga, que induciría la liberación de ANP y BNP. Por otro lado, no se apreciaron diferencias en cuanto a la elevación del BNP entre los sujetos sanos y los cirróticos compensados ($5,56 \pm 0,65$ y $7,6 \pm 0,68$ fmol/ml, $p > 0,05$).

Hasta pasada casi una década no se realizó un nuevo estudio valorando el BNP en los pacientes cirróticos. En efecto, Wong en el año 2001 estudió la presencia de cardiopatía estructural y/o funcional mediante ecocardiograma en 36 pacientes con CH (17 sin ascitis y 19 con ascitis) y en 8 controles (136). Confirmó la existencia de una cardiomiopatía estructural y funcional en el paciente cirrótico observando un aumento significativo del grosor del tabique interventricular, del tamaño de la AI, del periodo de relajación isovolumétrico, de la LVEF y una disminución significativa del diámetro telediastólico del VI (esto sólo en los pacientes con ascitis) en el grupo de pacientes con CH respecto a los controles. En cuanto a los niveles de BNP, se encontraban elevados en los pacientes cirróticos con ascitis respecto a los controles. Si se analizaban los resultados del BNP en el grupo de cirróticos sin ascitis, se observaba un subgrupo con niveles elevados respecto a los controles. Los valores de este subgrupo y del grupo con ascitis se correlacionaban significativamente con parámetros

estructurales y funcionales cardiacos (grosor del septo ($r = 0,44$; $p < 0,01$), diámetro telediastólico del VI ($r = 0,55$; $p < 0,01$) y tiempo de deceleración ($r = 0,55$; $p < 0,01$)).

Un año después, Therapondos realizó el único estudio publicado hasta la fecha relacionando los niveles de BNP y la función cardiaca en pacientes trasplantados hepáticos por CH (100). Los niveles de BNP después del TH fueron significativamente superiores a los previos al TH alcanzando un pico máximo entre la primera y la segunda semana posterior. De igual modo se observaba como los parámetros ecocardiográficos de disfunción diastólica empeoraban paralelamente en los primeros 3 meses después del TH. No hubo diferencias significativas entre los niveles basales de BNP y al año del TH. Lo que resulta más interesante de este estudio es que los niveles preoperatorios de BNP se encontraban más elevados en aquellos pacientes que desarrollaron edema agudo de pulmón como complicación postrasplante; así mismo, dicha diferencia se mantenía después del TH. Este hallazgo podría confirmar la utilidad del BNP como predictor de evento cardiovascular en pacientes trasplantados hepáticos.

Posteriormente, Henriksen y Yildiz han realizado sendos estudios donde demuestran la correlación del BNP con la progresión de la enfermedad hepática y la aparición de descompensaciones, como ascitis, PBE y EH (137, 138). Henriksen además estudió su correlación con la disfunción cardiaca valorada mediante estudio hemodinámico observando una correlación positiva con los valores que determinan fallo cardiaco (intervalo QT, frecuencia cardiaca, volumen plasmático) y ninguna correlación con las variables que estiman la circulación hiperdinámica (gasto cardiaco, resistencia vascular sistémica). Además confirmaron que no existe una disminución de la degradación hepática del proBNP y el BNP en los pacientes con CH.

1.5.- CISTATINA C

1.5.1.- FISIOLÓGÍA

La detección precoz de la IR permite ralentizar su deterioro. Por otro lado, resultados de múltiples estudios han demostrado cómo la disfunción renal es un importante factor de riesgo cardiovascular, incluida la insuficiencia cardiaca, el infarto agudo de miocardio, el ictus o la enfermedad arterial periférica. También se considera un factor de riesgo de mortalidad de cualquier causa (139, 140).

La tasa de filtrado glomerular (TFG) se define como el volumen de plasma que puede ser completamente depurado de una particular sustancia a nivel renal por unidad de tiempo. El "gold standard" para determinar la TFG consiste en determinar el aclaramiento de sustancias exógenas como la inulina, el iohexol, el $^{51}\text{Cr-EDTA}$, el $\text{Tc}^{99\text{m}}$ marcado con ácido pentaacético dietileno-triamina (DTPA) o yodo-125 marcado con iotalamato. Sin embargo, estas técnicas resultan demasiado laboriosas y costosas y requieren la administración de sustancias exógenas. Por ello, en la práctica clínica, la TFG se calcula midiendo sustancias endógenas como la urea o la creatinina. Ambos marcadores presentan ciertas limitaciones al verse influenciadas por la dieta, la función hepática, el sexo, el estado nutricional y muscular, etc. En la tabla 7 podemos ver recogidas las características fundamentales de los diferentes métodos establecidos para valorar la función renal. En los últimos años, la Cistatina C se ha erigido como un nuevo marcador endógeno que estima la función renal de una forma precisa y sin las limitaciones de los anteriores (141-144).

La cistatina C es un inhibidor de la proteinasa de la cisteína producida por todas las células nucleadas de forma constante independientemente de diferentes patologías. Gracias a su bajo peso molecular se filtra libremente a nivel glomerular y se reabsorbe y cataboliza de forma casi completa a nivel tubular. Sin embargo, nunca

es secretada. Estas peculiaridades convierten a la cistatina en un marcador más fiable de enfermedad renal aguda y crónica (145, 146).

Tabla 7. Características de los métodos establecidos para valorar función renal

Método	Ventajas	Desventajas
Creatinina sérica	Muy disponible	Alta E pero baja S. Muy influenciada por diferentes factores no relacionados con la función renal. No detecta de forma precoz. No válida en grupos como los cirróticos. Muy influenciada por los niveles de bilirrubina. No existe un método estándar de análisis.
Aclaramiento marcador exógeno	“Gold standard”	Técnica dificultosa y cara. No disponible en todos los centros. No válida en pacientes con edema, ascitis o derrame pleural.
Aclaramiento marcador endógeno (24h)	Más preciso que la creatinina	Infravalora la TFG en niños. Sobrevalora la TFG en proteinuria y disfunción renal. Influenciado por metabolismo muscular y dieta, inflamación y desnutrición. 25% de variación por recogida incompleta y errores de medida.
Fórmula basada en Creatinina	Método fácil	No validada en cirróticos. No válida en IR aguda y miopatías. No supera a la determinación de creatinina.
Fórmula C-G	Sólo precisa el sexo, la edad y el peso	No tiene en cuenta la raza
Fórmula MDRD	No precisa del peso. Tiene en cuenta la edad, el sexo y la raza	No validada extensamente en pacientes con IR crónica. Precisa de albúmina y urea.

TFG: tasa de filtrado glomerular; C-G: Cockcroft-Gault; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; IR: Insuficiencia Renal; E = especificidad; S = sensibilidad

La Cistatina C interviene en numerosos procesos fisiológicos, como la degradación de proteínas celulares y la regulación enzimática; pero también interviene en procesos patológicos. Está presente en todos los fluidos corporales e interviene en el remodelado arterial y en la aterogénesis (147).

Los valores de Cistatina C no parecen afectarse por el sexo, la edad, el IMC o la dieta, pudiendo ser por ello uno de los mejores marcadores de función renal (148, 149).

1.5.2.- CONSIDERACIONES ANALÍTICAS

La cistatina se puede determinar en suero y en plasma. El primer inmunoensayo creado para cuantificar la cistatina fue un radioinmunoensayo (límite de detección de 30 mg/l) (150). Posteriormente se desarrollaron otros métodos basados en fluorescente- y enzimoimmunoensayos (151). Los límites de detección de estos dos últimos ensayos se encuentran entre 0,13 a 1,9 µg/L. Más recientemente se han desarrollado diferentes inmunoensayos automatizados aprobados por la FDA para su uso clínico. Se puede determinar mediante turbidimetría (“particle-enhanced turbidimetric immunoassay (PETIA)”) o nefelometría (“particle-enhanced nephelometric immunoassay (PENIA)”). Con unos límites de detección de 0,8-1,03 mg/l. Estos ensayos son más precisos y poseen valores de referencia más consistentes que los anteriores. El método PETIA generalmente produce valores de referencia un 20-30% superiores a los del método PENIA (152, 153).

1.5.3.- APLICACIONES CLÍNICAS

a) Insuficiencia renal

Diferentes estudios han validado el uso de la cistatina como marcador renal en pacientes adultos (154-156). Grubb fue el primero en demostrar que los valores de cistatina y creatinina en suero se correlacionaban ($r = 0,77$ y $0,75$, respectivamente) con el aclaramiento de $^{51}\text{Cr-EDTA}$ en pacientes con diferentes patologías renales (glomerulonefritis secundaria, enfermedades reumáticas y nefropatía diabética) (157). Posteriormente, este hecho se ha confirmado comparándolo con el aclaramiento de $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ ($r = 0,91$ y $0,89$, respectivamente) y de iohexol ($r = 0,87$) (158).

La cistatina ha demostrado poseer una mayor sensibilidad y especificidad (88% y 86%, respectivamente) que la creatinina (53% y 100%) para detectar TFG inferiores a

82 ml/min (152). La curva ROC del estudio de Kyhse-Andersen demostró como la precisión diagnóstica de la cistatina era superior a la de la creatinina ($p < 0,001$) (Figura 2) (159). Posteriormente, Newman observó como además la cistatina no sólo era un estimador de la TFG mejor que la creatinina, sino que además se mostraba más sensible a pequeños cambios en la función renal (145, 154).

La cistatina se podría convertir en una herramienta fundamental para diagnosticar precozmente la IR en pacientes de riesgo. Se han realizado varios estudios a este respecto, principalmente en niños con o sin enfermedad renal (160), pacientes en tratamiento con quimioterapia (161), trasplantados renales (162), artritis reumatoide (163), diabéticos tipo 1 y 2 (164), hipo o hipertiroidismo (165) y preeclampsia (166).

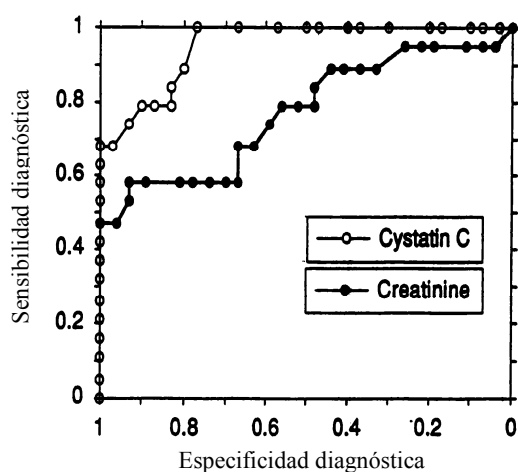


Figura 2. Curva ROC comparativa entre la Cistatina C y la creatinina para el diagnóstico de TFG normal o reducida (< 80 mL/min/1,73m) en 51 pacientes con diferentes enfermedades renales (159).

Como hemos podido comprobar son numerosos los estudios que avalan la utilidad de la cistatina para el diagnóstico de IR; sin embargo resulta difícil extraer conclusiones generales de ellos debido, principalmente, a los diferentes puntos de corte utilizados, variando la cifra de tasa de filtrado glomerular de 60 a 90 mL x min⁻¹ x 1,73 m². Además, se han considerado diferentes métodos como el “gold standard”. Laterza et al realizaron una revisión de la literatura en el año 2002 resumiendo los

resultados de 20 estudios en una curva ROC plot. El área bajo la curva de la cistatina era superior respecto a la de la creatinina sérica, con diferencias estadísticamente significativas (cistatina = 0.95, SCr = 0,91; $p = 0,003$). Estas diferencias se incrementaban cuando se seleccionaban los estudios realizados en adultos (cistatina = 0,96, SCr = 0,91; $p = 0,024$) (167).

b) Cirrosis hepática

El impacto pronóstico de la función renal está bien establecido en los pacientes cirróticos y de hecho, el valor de la creatinina sérica se incluye en el MELD score (del inglés, Model for End-stage Liver Disease), que predice la probabilidad de muerte a los 3 meses y actualmente, se utiliza para establecer la prioridad en la lista de espera de TH en la mayoría de los centros (31). Debido a la importancia pronóstica de la función renal debemos valorarla de una forma fiable en el paciente cirrótico, principalmente en el candidato a TH. La concentración sérica de creatinina y/o urea presenta ciertas limitaciones debido a la disminución de la masa muscular, la interacción con la bilirrubina sérica y el aumento en la secreción tubular de creatinina en el paciente cirrótico (168, 169). Por otro lado, está demostrado que el análisis de la creatinina muestra valores inferiores en el sexo femenino, esto puede derivar en un pronóstico peor al de los hombres para un valor de MELD equivalente, debido a que en realidad su función renal es peor (170). Recientemente se ha publicado un artículo basado en los datos de la United Network for Organ Sharing (UNOS) donde se observa como, desde la introducción del sistema MELD de priorización, el porcentaje de hombres trasplantados es significativamente superior al de mujeres, posiblemente por la obtención de valores MELD más elevados (171).

Woitas et al. fueron los primeros en comparar las concentraciones séricas de Creatinina y Cistatina C con la TFG determinada mediante el aclaramiento de inulina

en 44 pacientes cirróticos sin evidencia de enfermedad renal (172). Pese a que ambos marcadores mostraban una correlación razonable entre sí ($r = 0,662$), al compararla con la TFG, la Cistatina poseía una mejor correlación que la creatinina ($r = 0,661$; $p < 0,0001$ vs $r = 0,279$; $p < 0,066$ respectivamente). Posteriormente, se han publicado diferentes estudios que confirman este hecho y además, lo relacionan con la progresión de la enfermedad y el desarrollo de fibrosis (173), lo valoran como marcador precoz de IR y SHR (174-177) e incluso se han desarrollado diferentes ecuaciones basadas en la cistatina que han sido validadas en el paciente cirrótico (178-180).

En la tabla 8 podemos observar una relación de los estudios que analizan los diferentes métodos existentes para valorar la función renal en el paciente cirrótico.

Tabla 8. Estudios comparativos de los diferentes métodos para valorar la función renal en cirrosis

Autor	N	"Gold Standard"	Hallazgos
Proulx et al ¹⁸¹ (metanálisis)	193	Inulina	CI Cr sobrevalora la TFG, principalmente cuando este es bajo
Woitas et al ¹⁷²	44	Inulina	CysC es más sensible que Cr
Orlando et al ¹⁷⁶	36 CH + 56 controles	Inulina	CysC es más sensible que Cr y CI Cr en ambos grupos
Demitras et al ¹⁷⁷	26 (SHR)	⁹⁹ Tcm-DTPA	CysC se correlaciona mejor con TFG que Cr y CI Cr
Samyn et al ¹⁸²	62 niños	Cr-EDTA	CysC mejor correlación con TFG que Cr
Poge et al ¹⁸⁰	44	Inulina	Cr y CysC sobrevaloran TFG
Skruzacek et al ¹⁸³		¹²⁵ I-lothalamato	MDRD y C-G sobrevaloran TFG
MacAulay et al ¹⁸⁴	57	⁹⁹ Tcm-DTPA	MDRD mejor correlación con TFG que C-G.

CI Cr, aclaramiento de creatinina; CysC, Cistatina C.

Por otro lado, en los pacientes trasplantados hepáticos, el desarrollo de IR constituye una de las complicaciones más frecuentes, principalmente debido al uso de los inhibidores de la calcineurina. Diferentes estudios han demostrado la utilidad de la cistatina en estos pacientes para la monitorización de la función renal demostrando su

superioridad frente a la determinación de creatinina en suero y las fórmulas de Cockcroft-Gault o Schwartz (182, 185).

Como consecuencia, se puede pensar que el uso de este nuevo marcador podría ayudar a descubrir los falsos negativos de la creatinina. Unos niveles de cistatina C inferiores a 1,2 mg/L indica con una alta probabilidad que la TFG está por encima de 80 ml/min/1.73m² (185). Al intentar aplicar estos datos a la práctica clínica, veremos como una elevación de creatinina en un individuo trasplantado hepático, sugiere un descenso en la TFG porque la especificidad de la creatinina es alta. Por el contrario, si los niveles de creatinina son normales (y sobretodo en pacientes con ictericia) no podemos excluir un descenso en la TFG. En estos pacientes es en los que resultaría especialmente útil la determinación de la Cistatina C como diagnóstico de confirmación.

c) Insuficiencia cardiaca

La asociación de IR y aumento de la mortalidad ha sido descrita tanto en la insuficiencia cardiaca aguda como crónica (186, 187). Este hecho ha llevado a la hipótesis de que el diagnóstico precoz de la enfermedad renal y su eficaz tratamiento podría mejorar la evolución posterior de la enfermedad cardiovascular.

Se desconoce el mecanismo por el cual el deterioro renal empeora el pronóstico de la insuficiencia cardiaca. Es más, no se puede asegurar que el tratamiento de la IR mejore el pronóstico de la insuficiencia cardiaca. La inflamación podría ser el nexo común entre ambas entidades junto con las alteraciones metabólicas y hormonales observadas en la IR.

En el “Cardiovascular Health Study” se incluyó una cohorte adulta de 4637 pacientes con el objetivo de evaluar el desarrollo y progresión de factores de riesgo

cardiovascular en las personas mayores de 65 años. En este estudio se observó como valores elevados de Cistatina C constituían un factor de riesgo independiente de mortalidad por causas cardiovasculares y por cualquier otra causa. Así mismo, niveles elevados podían predecir el desarrollo de infarto de miocardio o ictus. Sin embargo, los niveles de creatinina o la estimación del filtrado mediante la ecuación MDRD sólo se mostraban, y débilmente, como factor de riesgo de mortalidad de cualquier etiología. Otros estudios han confirmado el valor predictivo y pronóstico de la Cistatina C en la insuficiencia cardiaca crónica (188).

En cuanto a su valor en la insuficiencia cardiaca aguda existen menos estudios. Lassus et al en su estudio demostró la utilidad de la Cistatina C como predictor de supervivencia en pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca. El riesgo de muerte a corto y largo plazo, se veía incrementado por 3 en los pacientes con niveles elevados. Este hecho se confirmaba en pacientes que presentaban niveles de creatinina en suero normales con niveles elevados de Cistatina C. En este estudio, Lassus sugiere la posibilidad de combinar la determinación de Cistatina C y NT-proBNP para estratificar el riesgo de muerte (189).

En cuanto al tipo de insuficiencia cardiaca, estudios previos muestran una prevalencia más elevada de insuficiencia cardiaca diastólica en pacientes con IR y asintomáticos, sin embargo recientemente se ha publicado un subanálisis del “Cardiovascular Health Study” donde se observa una correlación lineal entre los niveles de Cistatina C y el riesgo de presentar insuficiencia cardiaca sistólica, mientras que sólo los niveles más altos de Cistatina C (> 1,2 mg/L) se asociaban con el riesgo de presentar insuficiencia cardiaca diastólica (190).

Por otro lado, se ha demostrado que en pacientes con enfermedad coronaria establecida, la existencia concomitante de enfermedad renal puede predecir el desarrollo de eventos cardiovasculares tanto como la DM o la HTA (191).

2.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

1. En el paciente afecto de una hepatopatía en fase de CH existen unos cambios hemodinámicos y cardiológicos, que se caracterizan principalmente por la presencia de síndrome hiperdinámico y disfunción diastólica en reposo. Estas alteraciones se correlacionarán con el estadio de la hepatopatía.
2. La sustitución del hígado cirrótico por uno sano comportará una normalización de las alteraciones hemodinámicas y cardiológicas.

OBJETIVOS

1. Determinar la prevalencia, el grado y las características del trastorno cardiaco en la CH.
 - a. Descripción de la hemodinámica basal sistémica de los pacientes cirróticos.
 - b. Descripción de las alteraciones cardiacas diagnosticadas mediante ecocardiograma transtorácico.
 - c. Determinación del valor en plasma de NTproBNP, como marcador de insuficiencia cardiaca, y de Cistatina C, como marcador de función renal.
 - d. Determinar la prevalencia de cardiomiopatía cirrótica según los criterios mayores aceptados.
2. Determinar la prevalencia, el grado y las características del trastorno cardiaco en los pacientes trasplantados hepáticos.
 - a. Descripción de las alteraciones cardiacas diagnosticadas mediante ecocardiograma transtorácico.

- b. Determinación del valor en plasma de NTproBNP, como marcador de insuficiencia cardíaca, y de Cistatina C, como marcador de función renal.
 - c. Determinar la incidencia de factores de riesgo y eventos cardiovasculares.
3. Averiguar si el trastorno cardíaco es reversible y desaparece tras el TH comparando el estudio ecocardiográfico y los valores de NTproBNP y Cistatina C.
4. Investigar si dichas alteraciones cardíacas se correlacionan con el grado de insuficiencia hepática.
 - a. Valores de la hemodinámica sistémica basal versus grado de hepatopatía según Clasificación de Child-Pugh e índice MELD y MELD-Sodio.
 - b. Variables del estudio ecocardiográfico versus grado de hepatopatía según Clasificación de Child-Pugh e índice MELD y MELD-Sodio.
 - c. Valores de NTproBNP y de Cistatina C en plasma versus grado de hepatopatía según Clasificación de Child-Pugh e índice MELD y MELD-Sodio.
5. Investigar si la presencia de síndrome hiperdinámico comporta un mayor trastorno cardíaco.
6. Evaluar la utilidad del NT-proBNP y la Cistatina C en la cardiomiopatía cirrótica.

3.- MATERIAL Y MÉTODOS

3.1.- POBLACIÓN DE ESTUDIO.

El Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa es el centro de referencia de Aragón para la evaluación, realización y seguimiento del TH. El primer trasplante se realizó el 14 de Diciembre de 1998. Desde entonces hasta Julio del 2008, se han trasplantado 311 pacientes.

Para nuestro estudio hemos incluido los pacientes trasplantados hepáticos desde Enero del 2002 hasta Diciembre del 2007, seleccionando aquellos de los cuales disponíamos de plasma congelado previamente al TH. Desde el año 2002, el servicio de Hematología almacenaba el plasma sobrante de la muestra extraída al inicio del TH, por lo que la disponibilidad de la muestra no se basaba en ningún criterio de selección específico.

La CH se diagnosticó en todos los pacientes con parámetros clínicos, analíticos y ecográficos, en algunos de ellos el diagnóstico se confirmó con biopsia hepática. La etiología de la CH se clasificó como alcohólica, vírica (VHB y VHC) y otras (autoinmune, cirrosis biliar secundaria y colangitis esclerosante primaria, principalmente). La CH alcohólica se definió por la ingesta crónica de alcohol (>80 g/día en varones, >60g/día en mujeres) y la exclusión de otras etiologías.

Sólo se incluyeron aquellos pacientes trasplantados hepáticos por CH dado que era la población en la que queríamos valorar la presencia de patología cardíaca. Por lo tanto, no se incluyeron los pacientes trasplantados por insuficiencia hepática aguda grave, enfermedad poliquística hepatorenal complicada, metástasis hepáticas de tumor carcinoide, etc. Tampoco se incluyeron a los pacientes con más de un TH fuera cual fuera la causa del mismo, debido a los factores de confusión múltiples que podrían producirse.

Respecto a la edad, no exigimos límites de edad como criterio de inclusión ya que la propia indicación del trasplante nos proporciona un límite máximo de edad, variable en dependencia del centro, pero siempre en torno a los 65-70 años. En nuestro centro esta edad límite se sitúa en 68 años aproximadamente. Por otro lado, si bien no existe edad mínima para la realización del TH sí que se deben cumplir unos criterios mínimos de insuficiencia hepática o de presencia de HCC, que requieren tiempo para su aparición, siendo infrecuente antes de los 40 años.

3.2.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron a aquellos pacientes que no aceptaron participar en el estudio y aquellos con los que no se pudo contactar telefónicamente tras realizar un mínimo de 3 intentos a cada uno de los teléfonos que figuraban en los archivos informáticos del hospital. También se excluyeron aquellos pacientes que, a pesar de haber sido diagnosticados en el hospital, su historia clínica no estuviera disponible, aquellos con diagnóstico y evaluación pretrasplante realizado en otro centro de cuyos datos no dispusiéramos y aquellos cuyo ecocardiograma pretrasplante no incluyera el mínimo exigido de medidas.

Por otro lado, se excluyeron a aquellos pacientes cuya comorbilidad pudiera producir alteraciones cardiacas como enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave, antecedente de tromboembolismo pulmonar, IR crónica, enfermedad cardiovascular mayor (incluyendo insuficiencia cardiaca o cardiomiopatía de cualquier etiología, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica y arritmias), anemia grave (hemoglobina < 8 g/dl) y hemocromatosis.

3.3.- TAMAÑO DE LA MUESTRA

La prevalencia exacta de la cardiomiopatía cirrótica se desconoce, debido principalmente a que todavía no existen unos criterios diagnósticos firmes ni suficientes estudios observacionales. Su estimación resulta difícil debido a que se trata de una enfermedad clínicamente silente manifestándose únicamente cuando el paciente se somete a un estrés. La recogida inicial de los datos es retrospectiva y nuestros objetivos incluyen la descripción de la muestra antes y después del trasplante.

Por todo ello, el presente estudio no precisa del cálculo de un tamaño muestral ni del planteamiento de un diseño de muestra, puesto que se analizará al total de la población.

3.4.- DISEÑO DEL ESTUDIO

Este estudio consta de dos partes. En la primera parte se trata de un estudio observacional descriptivo y retrospectivo, donde se trata de realizar una descripción de las alteraciones cardíacas en los pacientes candidatos a TH. Además, esta población fue dividida en dos grupos según la presencia de síndrome hiperdinámico, el cual fue definido por un gasto cardíaco superior a 4 L/min/m² obtenido en el estudio hemodinámico. Dentro de los pacientes con síndrome hiperdinámico, se evaluó un subgrupo con insuficiencia cardíaca de alto gasto cardíaco, definido por una presión capilar pulmonar superior a 12 mmHg.

La segunda parte se trata de un estudio de cohorte única (antes y después) analítico y longitudinal, donde se pretende comparar las alteraciones cardíacas antes y después del TH en la misma muestra de pacientes.

El inicio del periodo de seguimiento consideramos que comienza en el día que se realizó el TH. El seguimiento termina cuando el paciente fallece, o bien en el momento de realización del ecocardiograma.

3.5.- VARIABLES DEL ESTUDIO

En todos los pacientes, a través del informe de la ecocardiografía, la historia clínica y los informes de alta se ha recogido información sobre:

- Datos sociodemográficos: sexo, edad en el momento del trasplante y en el momento del seguimiento, nº de historia clínica, nº de ingresos con cuadros clínicos relacionados con el proceso a estudiar en el periodo de seguimiento, fecha del ecocardiograma previo al trasplante, fecha del fin de la observación, causa del fin de la observación, causa en caso de muerte, duración del seguimiento.

- Antecedentes patológicos: factores de riesgo cardiovascular y hábitos tóxicos: tabaquismo, hábito enólico, HTA, DM, hipercolesterolemia, obesidad (peso y talla e IMC), enfermedad vascular periférica o cerebral, tromboembolismo pulmonar, arritmia, valvulopatía mitral o aórtica, cirugía cardíaca, portador de prótesis valvular, portador de marcapasos, sedentarismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, síndrome de apnea obstructiva del sueño, HPO, cardiopatía isquémica, VIH, otras cardiopatías (cardiomiopatías, endocarditis, congénitas...)

- Variables ecocardiográficas. Se descartaron aquellos pacientes cuyos ecocardiogramas resultaban insuficientes en cuanto a las medidas realizadas. Las variables mínimas eran: diámetro telediastólico de VI, diámetro telesistólico del VI, tabique interventricular, pared posterior, AI, diámetro de la raíz aórtica, fracción de acortamiento, LVEF Teichold, índice de masa VI (IMVI), derrame pericárdico, onda E,

onda A, índice E/A, gradiente ventrículo derecho-aurícula derecha, presión en la arteria pulmonar, tiempo de aceleración pulmonar.

- Antecedentes patológicos propios de la hepatopatía: etiología de la CH, estadio de Child-Pugh y valor MELD y MELD-Na preTH. Antecedentes de ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal, sangrado variceal y/o encefalopatía. Presencia de HPO significativa mediante la objetivación de varices o gastropatía por HPO en la gastroscopia preTH.

- Variables analíticas determinantes de función hepática: albúmina, actividad de protrombina, INR, bilirrubina total, creatinina.

- Otras variables analíticas: hemoglobina, recuento plaquetario, perfil lipídico (colesterol total, colesterol HDL y LDL y triglicéridos).

- Variables analíticas determinantes de función renal: aclaramiento creatinina en orina de 24 horas, excreción fraccional de sodio en orina 24 horas, sodio plasmático, urea y creatinina en plasma.

- Valor basal de cistatina y NT-proBNP realizada en alícuotas de plasma citrato congeladas previamente al TH, según el procedimiento que posteriormente explicaremos.

- Variables del estudio hemodinámico realizado mediante cateterismo de cavidades derechas con catéter de Swan-Ganz en el momento inicial del TH: frecuencia cardíaca, presión arterial media, presión arterial diastólica, presión arterial sistólica, presión arterial pulmonar (PAP) media, PAP diastólica, PAP sistólica, índice de resistencia vascular sistémica, índice de resistencia vascular pulmonar, presión venosa central, presión capilar pulmonar (PCP), gasto cardíaco, índice cardíaco, gradiente transpulmonar de oxígeno, transporte arterial de oxígeno, consumo de oxígeno, coeficiente de extracción de oxígeno y saturación venosa mixta de oxígeno.

En todos los pacientes se realizó el seguimiento mínimo seis meses después del TH, siendo un período muy variable limitado por la fecha de intervención (media 31 ± 22 , rango: 6-66 meses). Se les realizó una historia clínica detallada y una exploración física, toma de tensión arterial, así como una analítica de sangre y un ecocardiograma. Se recogieron las siguientes variables:

- Estado del paciente, si fallecido: meses de supervivencia y causa del fallecimiento (complicaciones quirúrgicas, cardiovasculares u otras)
- Aparición de factores de riesgo cardiovascular y eventos cardiovasculares mayores: edema agudo de pulmón, infarto agudo de miocardio, isquemia miocárdica reversible, fibrilación auricular y otras arritmias mayores.
- Variables analíticas recogidas previas al TH y clasificadas en: generales, de función hepática y de función renal. Esta analítica se llevó a cabo el mismo día del ecocardiograma, y, además incluye la determinación de cistatina C y NT-proBNP según el procedimiento explicado en el apartado siguiente.
- Variables ecocardiográficas: las mismas que en el periodo pretrasplante y además, se aplicó un protocolo que posteriormente comentaremos.

3.6.- DETERMINACIÓN DE NT-proBNP Y CISTATINA

3.6.1.- NT-proBNP

Se determinó el propéptido natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP) mediante enzimoimmunoensayo (EIA) competitivo disponible comercialmente (BNP fragment EIA de Biomedica Gruppe). Este test no requiere pretratamiento de la muestra y se ha utilizado en varios estudios (192-195). Incorpora un anticuerpo policlonal ovino purificado específico para el péptido NT-proBNP (aminoácidos 8-29).

Las características y precisión de este ensayo se muestran en las tablas 9 y 10, respectivamente.

Tabla 9. Características del enzoinmunoensayo de NT-proBNP (Biomedica®)

Método	EIA competitivo
Tipo de muestra	Suero, plasma
Tamaño muestra	200 µl / test
Rango estándar	0-1000 fmol/ml
Límite detección	5 fmol/ml = 12 pg/ml
Tiempo incubación	24 horas / 20 minutos

Tabla 10. Precisión del ensayo para la determinación de NT-proBNP (Biomedica®)

	Intraensayo (n=16)	Interensayo (n=3)
Media (fmol/ml)	320-66	320-666
SD (fmol/ml)	20.8-26.6	14.08-25.3
CV%	6.5%- 4.0 %	4.4 % - 3.8 %

Este ensayo no está validado en plasma citrato. Sin embargo, existen múltiples estudios que avalan su uso en este espécimen (193-195). En nuestro caso, además, realizamos previamente una validación interna EDTA plasma / citrato plasma en 12 pacientes, con el siguiente planteamiento:

Si la concordancia entre ambos sistemas de medida es perfecta, siempre darían resultados iguales, la relación entre ambas variables se ajustaría a la siguiente recta de regresión: $y = \beta_0 + \beta_1 \cdot x$, con $\beta_0 = 0$ y $\beta_1 = 1$. En consecuencia, la forma de contrastar la concordancia, se basará en ajustar la siguiente recta de regresión: $y = \beta_1 \cdot x$, y llevar a cabo el contraste de si $\beta_1 = 1$, para lo cual se ha estimado el valor de β_1 y del intervalo de confianza para el 95%.

En la figura 3 se representa la nube de puntos que enfrenta a ambas variables, y además se ha trazado la recta de regresión teórica que daría la concordancia perfecta. Como podemos comprobar en la tabla 11, ajustando la recta de regresión $\text{BNP-Citrato} = \beta_1 \cdot \text{BNP-Edta}$, se obtiene una estimación de $\beta_1 = 0,979$, con un intervalo de confianza al 95%: (0,841 - 1,117), que contiene al 1, y por tanto se puede aceptar la hipótesis de que existe concordancia entre ambas variables.

Figura 3. Regresión lineal para la determinación de NT-proBNP en plasma citrato y en plasma EDTA

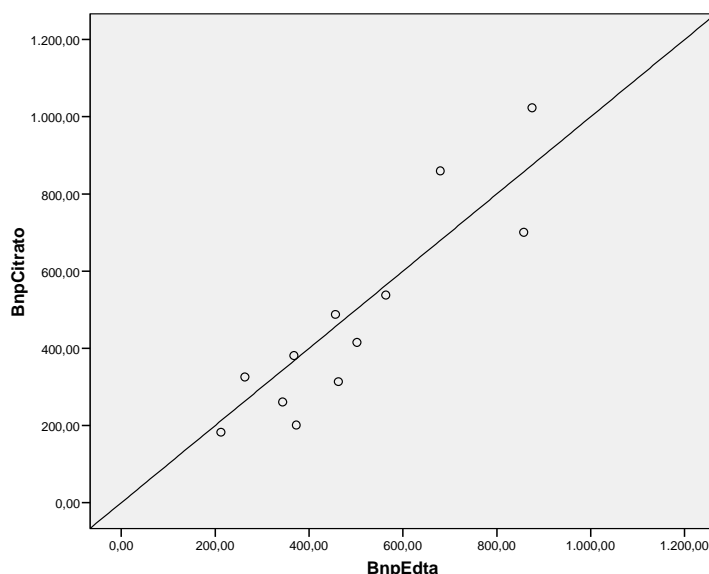


Tabla 11. Regresión lineal entre la determinación de NT-proBNP en plasma-citrato y plasma-EDTA.

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	IC para B al 95%	
	Beta	Error típ.	Beta	Lim inf	Lim sup
1 BnpEdta	,979	,063	,978	,841	1,117

a Variable dependiente: BnpCitrato
 b Regresión lineal a través del origen

3.6.2.- CISTATINA.

Se utilizó el test *Quantikine Human Cystatin C* de R&D®. Se trata de un inmunoensayo tipo ELISA de fase sólida diseñado que permite la medición de Cistatina C en cultivos celulares, suero, plasma, saliva, orina y leche materna. Utiliza la técnica cuantitativa tipo sándwich, con un anticuerpo específico monoclonal pretratado para Cistatina C. Todas las determinaciones fueron realizadas por duplicado.

En las tablas 12 y 13, se pueden observar la precisión de este test, intra e interensayo, y las características del mismo, respectivamente.

Tabla 12. Precisión del ensayo para la determinación de Cistatina C (R&D®)

Muestra	Intraensayo (n=3)			Interensayo (n=3)		
	1	2	3	1	2	4
N	20	20	20	40	40	40
Media (ng/ml)	16.2	29.9	52.6	17.2	30.8	60.9
SD	1.07	0.92	2.41	1.21	1.53	3.60
CV%	6.6	3.1	4.6	7.0	5.0	5.9

Tabla 13. Características del enzimoimmunoensayo de Cistatina C (R&D®)

Tipo de muestra	Suero, plasma
Tamaño muestra	20 µl / test
Rango estándar	560 – 1173 ng/ml
Límite detección	0.102 ng/ml
Tiempo incubación	30 minutos

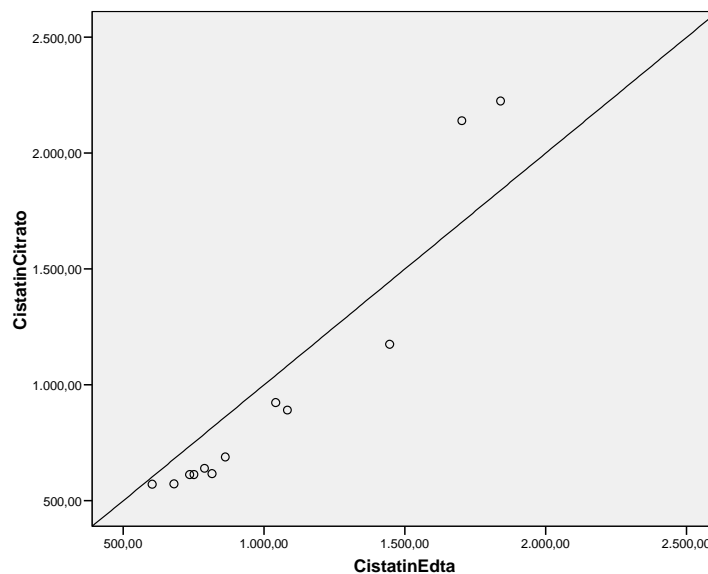
Este ensayo no está validado en plasma citrato. Sin embargo, existen múltiples estudios que avalan su uso en este espécimen (193-195). En nuestro caso, además, realizamos previamente una validación interna Cistatina C plasma EDTA / citrato plasma en 12 pacientes, con el siguiente planteamiento:

Si la concordancia entre ambos sistemas de medida es perfecta, siempre darían resultados iguales, la relación entre ambas variables se ajustaría a la siguiente

recta de regresión: $y = \beta_0 + \beta_1 \cdot x$, con $\beta_0 = 0$ y $\beta_1 = 1$. En consecuencia, la forma de contrastar la concordancia, se basará en ajustar la siguiente recta de regresión: $y = \beta_1 \cdot x$, y llevar a cabo el contraste de si $\beta_1 = 1$, para lo cual se ha estimado el valor de β_1 y del intervalo de confianza para el 95%.

En la figura 4 se representa la nube de puntos que enfrenta a ambas variables, y además se ha trazado la recta de regresión teórica que daría la concordancia perfecta:

Figura 4. Regresión lineal para la determinación de Cistatina en plasma citrato y en plasma EDTA



Ajustando la recta de regresión $CistatinCitrato = \beta_1 \cdot CistatinEdta$, se llega a la estimación de $\beta_1 = 0,980$, que con un intervalo de confianza al 95%: $(0,866 - 1,136)$, contiene al 1, y por tanto podemos aceptar la hipótesis de que hay una concordancia entre ambas variables.

Tabla 14. Regresión lineal: determinación de Cistatina en plasma-citrato y plasma-EDTA.

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	Intervalo de confianza para B al 95%	
	Beta	Error típ.		Lim inf	Lim sup.
CistatinEdta	1,001	,061	,980	,866	1,136

a Variable dependiente: CistatinCitrato

b Regresión lineal a través del origen

3.7.- OBTENCIÓN DE LA MUESTRA

- La extracción se realizó en tubo de plasma con citrato, mínimo 4 ml. Se procedió a su centrifugación inmediata (siempre antes de dos horas) a 3000 rpm durante 10 minutos y a temperatura ambiente. Las muestras con hemólisis evidente fueron descartadas procediendo a contactar nuevamente con el paciente, en el caso del seguimiento, para la realización de nueva extracción.

- Después de la centrifugación, se realizaron alícuotas en ependorfs de un mililitro debidamente etiquetados. Posteriormente se almacenaron en un congelador a -70°C .

- Se realizó siempre primero la determinación de cistatina C ya que este ensayo no permite varias descongelaciones de las muestras. Por el contrario, la determinación de NT-proBNP, permite hasta 5 ciclos de congelación/descongelación sin alterarse los resultados.

- Todos los análisis se realizaron por duplicado siguiendo los protocolos correspondientes.

3.8.- ECOCARDIOGRAMA

Se realizó un ecocardiograma transtorácico completo utilizando un aparato de ecocardiografía comercial (Philips HDI 4000). Se realizó un ecocardiograma estándar

en modo M, 2D o bidimensional y Doppler, mientras el paciente permanecía en decúbito lateral izquierdo en reposo, con el tronco elevado unos 30°, aplicándose el transductor sobre la piel en las ventanas acústicas, paraesternal, apical y subxifoidea.

Mediante el modo M se obtuvieron determinaciones de las dimensiones de las cavidades ventriculares izquierdas en sístole y diástole y de la AI, los grosores del tabique interventricular, de la pared posterior del VI y el IMVI. La LVEF se calculó mediante el ecocardiograma bidimensional utilizando el método de Simpson. El cálculo del índice del volumen latido o sistólico se realizó mediante el producto de la integral de la velocidad tiempo por el área en el tracto de salida del VI ajustado a la superficie corporal.

El doppler permite obtener la velocidad de llenado ventricular de manera precisa. La onda de llenado ventricular protodiastólico o precoz se denomina onda E y la onda de contracción auricular o tardía, onda A. La relación entre las ondas de llenado ventricular precoz y tardía se expresa como relación E/A y permite evaluar la función diastólica mediante el ecocardiograma Doppler, puesto que refleja el grado de deterioro de la relajación diastólica ventricular. El tiempo requerido para la desaceleración del flujo precoz diastólico, esto es, desde el pico máximo de la onda E hasta 0, es el tiempo de desaceleración del llenado protodiastólico o deflexión de la onda E. La relación E/A normal es superior a 1. El patrón de relajación lenta se caracteriza por una relación E/A inferior a 1, un tiempo de desaceleración de la onda E superior a 240 ms y un mayor tamaño de la AI.

El criterio que utilizamos para valorar la presencia de hipertrofia ventricular izquierda fue: IMVI > 125 g/m² en los varones y > 110 g/m² en las mujeres.

Todos los ecocardiogramas fueron realizados por el mismo observador e interpretados con la ayuda de un segundo observador. El coeficiente de variabilidad interobservador en el Laboratorio de Ecocardiografía es del 5% para los parámetros

obtenidos mediante el modo M y de un 10% para los valores obtenidos mediante el modo bidimensional y el Doppler.

3.9.- ANÁLISIS DE LOS DATOS

Para el análisis estadístico se ha utilizado el programa estadístico SPSS 15.0.

Inicialmente se realizó una estadística descriptiva de los datos, basales y los posteriores al TH, obteniendo los siguientes parámetros estadísticos de cada variable: medidas de tendencia central (media aritmética), medidas de dispersión (desviación estándar, rango y varianza), valores máximo y mínimo de distribución de frecuencias (agrupando las variables cualitativas en función de las categorías existentes para cada una de ellas).

Las representaciones gráficas de los datos se hacen mediante histogramas y diagramas (de barras, de cajas, de sectores y de dispersión).

En general, expresaremos los valores se expresan con la media y la desviación estándar. Todos los valores de la p son bilaterales, y la significación estadística utilizada fue de $p < 0,05$.

Las variables cualitativas fueron analizados con el test de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, según correspondiera. En el caso de las variables cuantitativas, si cumplían las condiciones de normalidad y homocedasticidad (igualdad de varianzas) se utilizó el test de la t de Student para comparar las medias, y si no era así, se usó la U de Mann-Whitney. En el caso de más de dos grupos se utilizó el test de Análisis de la Varianza (ANOVA) y de Kruskal-Wallis, respectivamente.

Para estimar la asociación entre variables continuas se estimó el coeficiente de correlación de Pearson cuando los datos seguían una distribución normal, y el de Spearman cuando no lo eran.

Como medida de la eficacia diagnóstica se utilizó el área bajo la curva ROC construida mediante el método no paramétrico empírico que consiste en representar todos los pares (1-especificidad, sensibilidad), para todos los posibles valores de corte que se puedan considerar con la muestra.

En un segundo paso, realizamos un estudio analítico comparando las mismas variables antes y después del TH. Para ello se utilizó el test de la t de Student para datos apareados.

Por último, realizamos un análisis multivariante, mediante una regresión logística binaria, por el método de introducir, para determinar las variables que influyen en los niveles de NT-proBNP y Cistatina C.

3.10.- PROTOCOLO DEL ESTUDIO

1. Inicialmente se seleccionaron los pacientes ya trasplantados en nuestro hospital que cumplían los criterios de inclusión y de los que se disponía de plasma congelado previo al TH. A los pacientes que cumplían los criterios de inclusión se les proporcionó:
 - a. Documento de consentimiento informado por escrito (anexo 8.4)
 - b. Documento informativo del estudio (anexo 8.5)
2. En los pacientes que aceptaron participar en el estudio, se procedió a la recogida de datos demográficos y clínicos en su historia clínica y a concederle una cita para la realización de un ecocardiograma y una analítica posterior al trasplante.

3. Detección de fallecidos, obteniendo los datos demográficos y clínicos previos al trasplante, incluidos datos ecocardiográficos, función renal y determinación del péptido natriurético. Así mismo se recogieron datos del seguimiento, concretando causa de la muerte, cardiológica o no, y los meses de supervivencia.
4. Detección de los futuros candidatos a TH que cumplían los criterios de inclusión. A estos pacientes se les proporcionó:
 - a. Documento de consentimiento informado por escrito (anexo 8.4)
 - b. Documento informativo del estudio (anexo 8.5)
5. En caso de aceptación se procedió a la recogida de datos demográficos y clínicos de su historia clínica. Se realizó el estudio preTH habitual añadiendo la determinación del NT-proBNP y la Cistatina.
6. En el caso de los futuros candidatos a TH, el seguimiento se realizó como mínimo seis meses después del trasplante, concediéndoles una cita para la realización de un nuevo ecocardiograma y una extracción analítica.
7. Fin del estudio: cuando el último de los pacientes incluidos en el estudio alcanzó un seguimiento de mínimo 6 meses.

Este proyecto de investigación fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) en la reunión del día 10 de Octubre de 2007 (según consta en acta CP10/10/2007).

4.- RESULTADOS

4.1.- DESCRIPCIÓN INICIAL DE LA POBLACIÓN

4.1.1.- DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS.

Tamaño de la muestra: Entre Enero del año 2002 y Diciembre 2007, se trasplantaron en nuestro centro 204 pacientes. De 120 pacientes disponíamos de plasma congelado previo al TH. Nuestra población de estudio fueron 99 pacientes, una vez excluidos 21 pacientes que no cumplían los criterios de inclusión (4 por presentar insuficiencia hepática aguda grave como indicación al trasplante, 9 por realización de más de un TH, 3 por rechazo a participar en el estudio, 5 por ilocalizables).

Edad: La edad media de nuestra población fue de 55 ± 8 años (figura 5), con una edad mínima de 39 y un máximo de 69 años. Recordemos que la edad máxima que permite el TH está entre los 65 y los 70 años, según los centros.

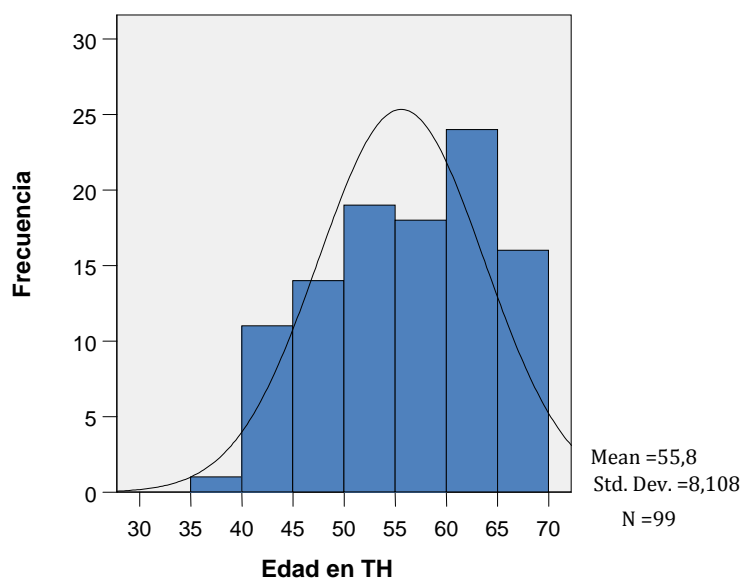


Figura 5.- Histograma de la edad de la población de estudio.

Sexo: 20 mujeres (20,2%) y 79 hombres (79,8%). (Figura 6).

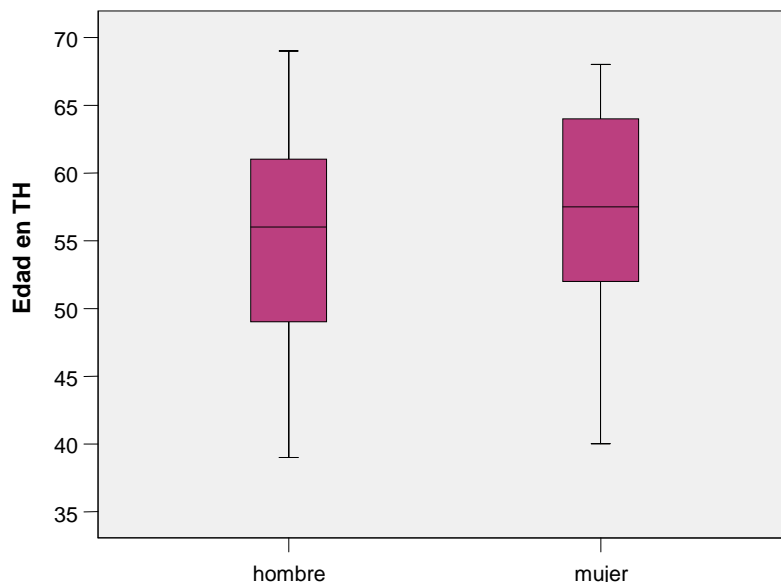


Figura 6.- Diagrama de cajas: edad de la población de estudio según sexo.

Mortalidad: 69 vivos (69%) y 30 fallecidos (31%). (Figura 7). De los fallecidos, 4 (13%) lo hicieron en el periodo intra o perioperatorio (igual o inferior a un mes tras la intervención). El resto, presentaban una media de supervivencia de 17 meses (mínimo: 2 meses y máximo: 60 meses).

La principal causa de mortalidad fueron las infecciones (n=7), seguida muy de cerca por la patología cardiovascular (n = 6). La recidiva de la enfermedad primaria y las complicaciones quirúrgicas fueron otra causa de mortalidad importante (n = 5, en ambos casos). Seis pacientes fallecieron por causas diferentes a los grupos etiológicos más importante y en otros seis pacientes no se ha logrado establecer la causa del fallecimiento por no disponer de los datos (figura 8).

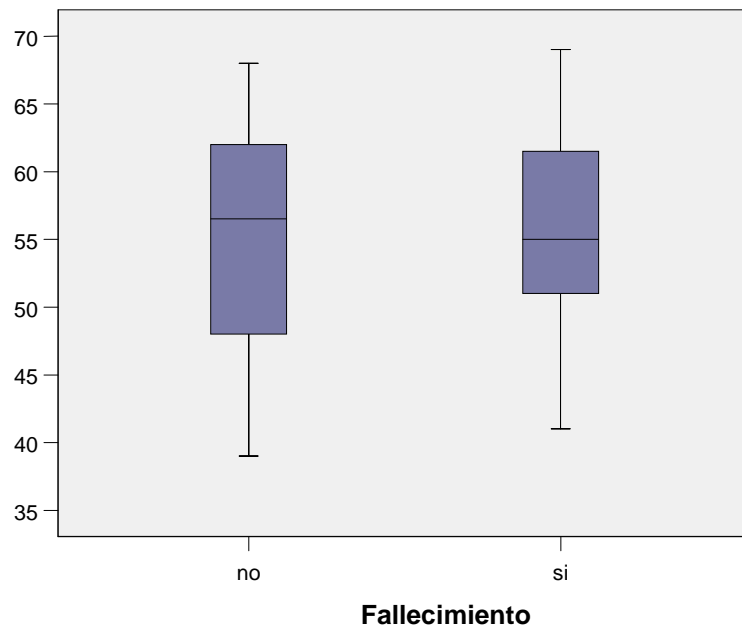


Figura 7.- Diagrama de cajas: edad (años) en el trasplante según mortalidad.

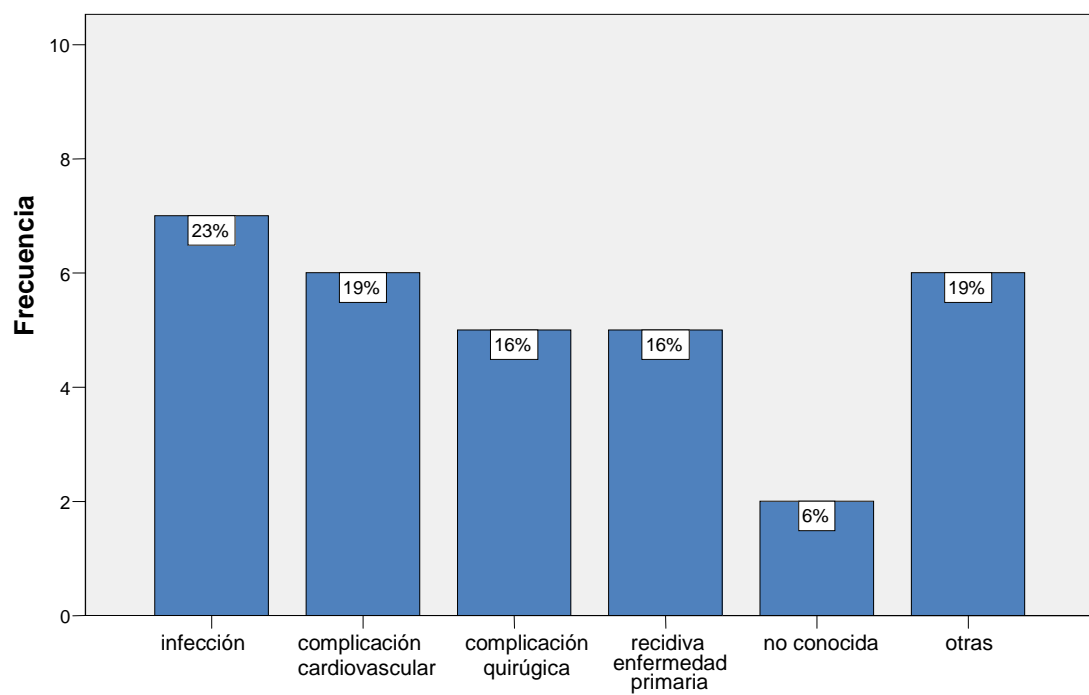


Figura 8.- Diagrama de barras referente a las causas de fallecimiento.

4.1.2.- CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA.

A/ ETIOLOGÍA DE LA CIRROSIS HEPÁTICA

Todos los pacientes presentaban CH de diferentes etiologías: 51 (51%) de origen alcohólico, 31 (31%) por VHC, 7 (7%) por VHB y 10 (10%) de otras etiologías (incluyendo: autoinmune, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria y criptogénica) (Figura 9).

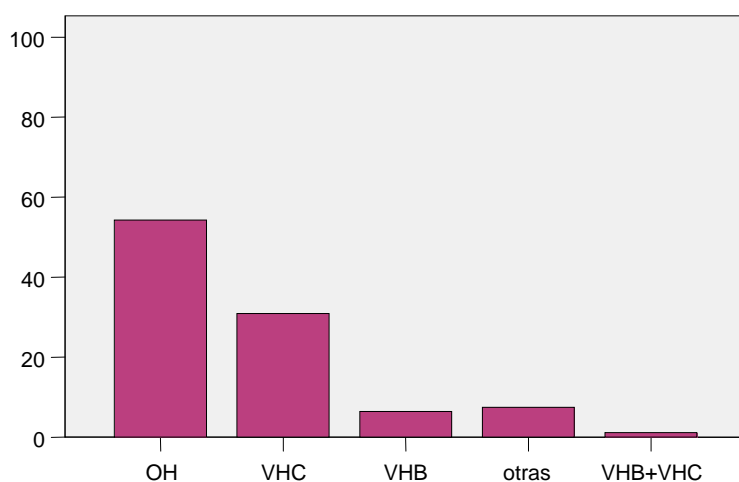


Figura 9.- Etiología de la cirrosis hepática

B/ COMPLICACIONES PREVIAS DE LA CIRROSIS HEPÁTICA.

- **Hemorragia digestiva variceal:** el 26% de la población estudiada había presentado algún episodio de HDA variceal. Un 84% presentaba HPO clínicamente significativa definida por la presencia de varices esofágicas en la gastroscopia realizada previa al TH.

- **Encefalopatía hepática:** el 50,5% de los pacientes había presentado algún episodio de EH.

- **Ascitis:** un 62% de los pacientes había presentado algún episodio de descompensación edematoascítica moderado o grave.
- **Peritonitis bacteriana espontánea:** un 21% de los pacientes presentó algún episodio de peritonitis bacteriana espontánea previo al TH.
- **Síndrome hepatorenal:** la presencia de síndrome hepatorenal, tipo 1 o 2, se confirmó en un 3% de la población estudiada.
- **Hepatocarcinoma:** un 29% de los pacientes estaba diagnosticado de HCC en el momento del TH, siendo en la mayoría de ellos la indicación fundamental para el mismo.

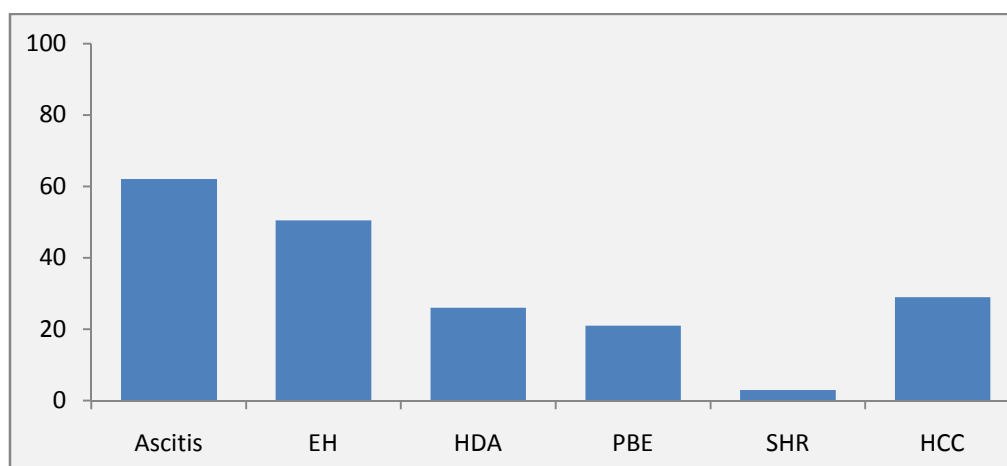


Figura 10. Complicaciones de la cirrosis hepática

C/ GRAVEDAD DE LA CIRROSIS HEPÁTICA

Se utilizó el valor MELD y MELD-Sodio, así como la clasificación de Child-Pugh, para valorar el pronóstico de nuestros pacientes en lista de espera para TH. En la tabla 15 y en la figura 1194 podemos ver los resultados obtenidos.

Tabla 15. Valores MELD y MELD-Sodio de los pacientes

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Valor Meld Na	6	54	16,77	7,935
Valor Meld	6	28	14,73	5,158

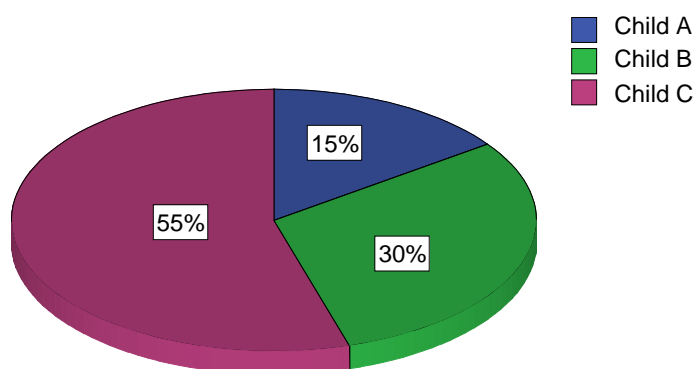


Figura 11. Clasificación Child-Pugh de la cirrosis hepática

4.1.3.- FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.

- Tabaco: Fumaban el 41,5% de los pacientes.
- DM: El 18% de la población era diabética.
- HTA: Eran hipertensos el 8,2%.
- Dislipemia: El 4,9% tomaba tratamiento hipolipemiante, sin embargo, en la evaluación para el TH se objetivó cifras elevadas de colesterol total (> 200 mg/dl) en un 17,9% (14/78) y de triglicéridos (> 200 mg/dl) en un 2,6% (2/77). La determinación de colesterol HDL y LDL sólo fue realizada en 41 pacientes, objetivando cifras elevadas de LDL (> 100 mg/dl) en un 30% y disminución del HDL (< 40 mg/dl) en un

39% de los pacientes. El colesterol total medio fue de 161 ± 72 mgr/dL, y el de triglicéridos 91 ± 59 mgr/dL.

- Sobrepeso y obesidad: El IMC medio de nuestra población fue de $26 \pm 3,5$. Un 53% tenía sobrepeso y un 15,7% obesidad.

4.1.4.- DATOS ANALÍTICOS.

En la tabla 16 podemos observar un resumen de los datos analíticos básicos obtenidos.

Se objetivó anemia (Hemoglobina < 12 g/dl) en el 56,4% de los pacientes, de ellos 38 eran hombres y 14 mujeres, lo que supone que el 74% de las mujeres presentaba anemia frente al 51% de los hombres ($p = 0,08$). Se objetivó trombopenia significativa (recuento plaquetario < 100000 plaquetas/mm³) en el 66% de los pacientes.

Los niveles de bilirrubina se encontraron elevados de forma significativa (bilirrubina total > 2 mg/dl) en el 60% de los pacientes.

Respecto a la coagulación, el 24% presentaba disminución significativa (inferior al 50%) de la actividad de protrombina, mientras que el 14% presentaba un alargamiento del INR.

Respecto a la valoración analítica de la función cardiaca, se determinó el NTproBNP en todos los pacientes observándose valores compatibles con el diagnóstico de insuficiencia cardiaca probable (NTproBNP > 950 pg/ml, en pacientes con edad comprendida entre 50 y 75 años) en el 67,4% de pacientes.

Tabla 16. Resultados analíticos de los pacientes

Parámetro	Media ± desviación típica	Mínimo	Máximo
Hemoglobina (g/dl)	11,7 ± 2,0	7,8	17,6
Plaquetas (mil/m3)	97442 ± 48553	24000	250000
Actividad protrombina (%)	65,9± 20,3	22	115
INR	1,46 ± 0,43	0,92	3,62
Albúmina	3,23 ± 0,61	1,70	5,02
Bilirrubina (mg/dl)	3,47 ± 3,07	0,54	19,78
Creatinina (mg/dl)	0,91 ± 0,28	0,5	2,4
Urea (mg/dl)	33,27 ± 15,79	0	84
Sodio (mEq/l)	136,58 ± 5,23	114,30	150
Colesterol total (mg/dl)	160,6±71,9	47	455
Triglicéridos (mg/dl)	90,9±58,9	33	521
NTproBNP (pg/ml)	1573,28 ± 1078,28	146,57	5029,29

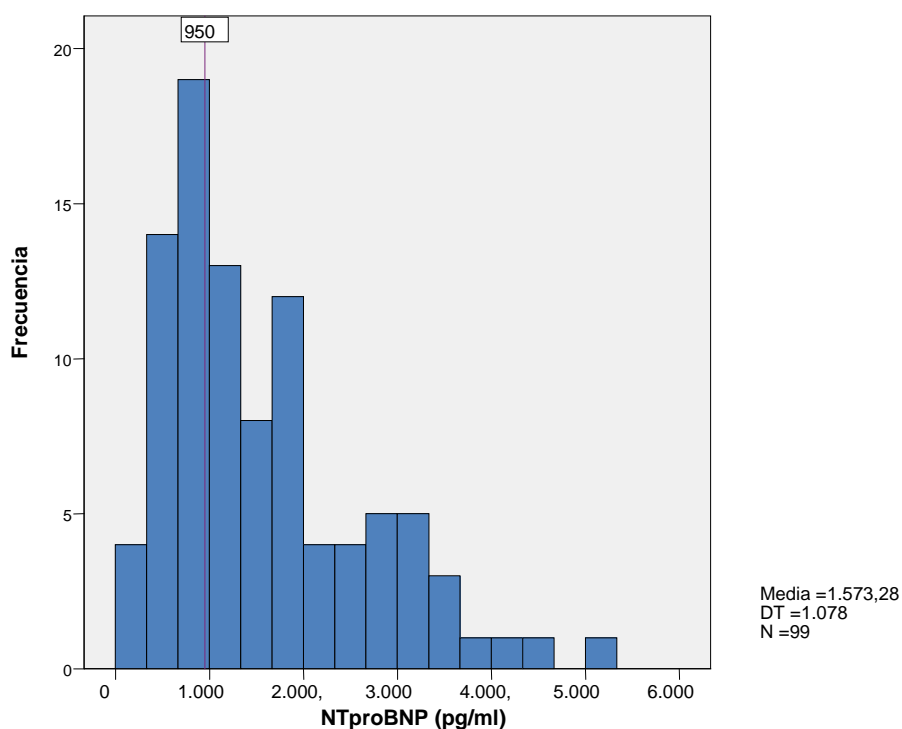


Figura 12. Histograma de los valores de NT-proBNP en la población a estudio.

En la figura 12 podemos observar la distribución de los valores de NT-proBNP en la población estudiada.

En cuanto a la función renal, se objetivó IR, definida por la presencia de un aclaramiento de creatinina inferior a 80 mg/dl en orina de 24 horas, en un 38,2% mientras que únicamente se detectaron cifras de creatinina patológicas (creatinina > 1,3 mg/dl) en el 9% de los pacientes. Si atendemos a la clasificación de la National Kidney Foundation (196), observamos como un 54.4% de nuestros pacientes presentaba una función renal normal mientras que un 25% presentaba una disminución leve del aclaramiento de creatinina, un 19.3% moderada y un 2.3% grave. Ningún paciente se encontraba en estadio terminal. Se realizó el cálculo de la tasa de filtrado glomerular según la fórmula de Crockcroft y Gault, observando disminución del filtrado glomerular inferior a 80 ml/min en el 38,9% de pacientes. En la tabla 17 podemos observar los valores medios obtenidos en los diferentes parámetros utilizados para valorar la función renal.

Tabla 17. Valoración de la función renal en los pacientes antes del trasplante

Parámetro	Media \pm DT	Mínimo	Máximo
Aclaramiento creatinina (mg/dl)	97,42 \pm 39,34	15,75	190,2
Excreción fraccional de sodio (mEq/24h)	107,18 \pm 87,6	1,5	415,6
Creatinina (mg/dl)	0,91 \pm 0,28	0,5	2,4
Tasa de filtrado glomerular (ml/min)	98,41 \pm 37,22	35,59	229,2
Cistatina C (ng/ml)	1681,65 \pm 740,05	407,68	4371,5

A continuación se muestra la correlación existente entre los valores de aclaramiento de creatinina calculado en orina de 24 horas y la cistatina C, la creatinina sérica y la tasa de filtrado glomerular obtenida mediante la fórmula de Crockoft-Gault (tabla 17). Como podemos observar, si tomamos como “gold-standard” el aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas, observamos como los tres parámetros se correlacionan de forma significativa, siendo la fórmula de Crockoft-Gault el que más correlación muestra. A destacar la buena correlación de la creatinina sérica.

Tabla 18. Correlación entre los marcadores de función renal.

		Aclaramiento creatinina (ml/min/1.73m²)	Creatinina (mg/dl)	Cistatina (ng/ml)	TFG.C-G (ml/min)
Aclaramiento creatinina	Pearson	1	-,498(**)	-,358(**)	,561(**)
	Sig.		,000	,001	,000
Creatinina sérica	Pearson	-,498(**)	1	,516(**)	-,653(**)
	Sig.	,000		,000	,000
Cistatina plasma	Pearson	-,358(**)	,516(**)	1	-,427(**)
	Sig.	,001	,000		,000
TFG C-G	Pearson	,561(**)	-,653(**)	-,427(**)	1
	Sig.	,000	,000	,000	

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

En la figura 13 mostramos las curvas ROC para los tres parámetros, así como sus C-estadísticos en la tabla 19, para el diagnóstico de IR moderada. La creatinina sérica es la que mayor área bajo la curva presenta siendo su valor muy próxima a la de la Cistatina C. No obstante, en el caso de la creatinina necesitamos disminuir el punto de corte habitual para aumentar la sensibilidad de forma significativa, por ejemplo, para un valor de corte de 0,75 mg/dl tendríamos una sensibilidad del 91% y una especificidad del 39%. Si utilizamos el valor de corte habitual, es decir 1,3 mg/dl, la sensibilidad disminuye a un 13% si bien aumenta notablemente la especificidad a un

98%. En el caso de la Cistatina C, para un valor de corte de 1137 ng/ml se observa una sensibilidad del 88% y una especificidad del 30%.

Tabla 19. Áreas bajo la curva para el diagnóstico de insuficiencia renal.

Variables contraste	Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica (b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite superior	Límite inferior
Creatinina (mg/dl)	,797	,050	,000	,699	,894
Cistatina (ng/ml)	,689	,063	,004	,565	,812
TFG C-G (ml/min)	,799	,05	,000	,701	,897

a Bajo el supuesto no paramétrico

b Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

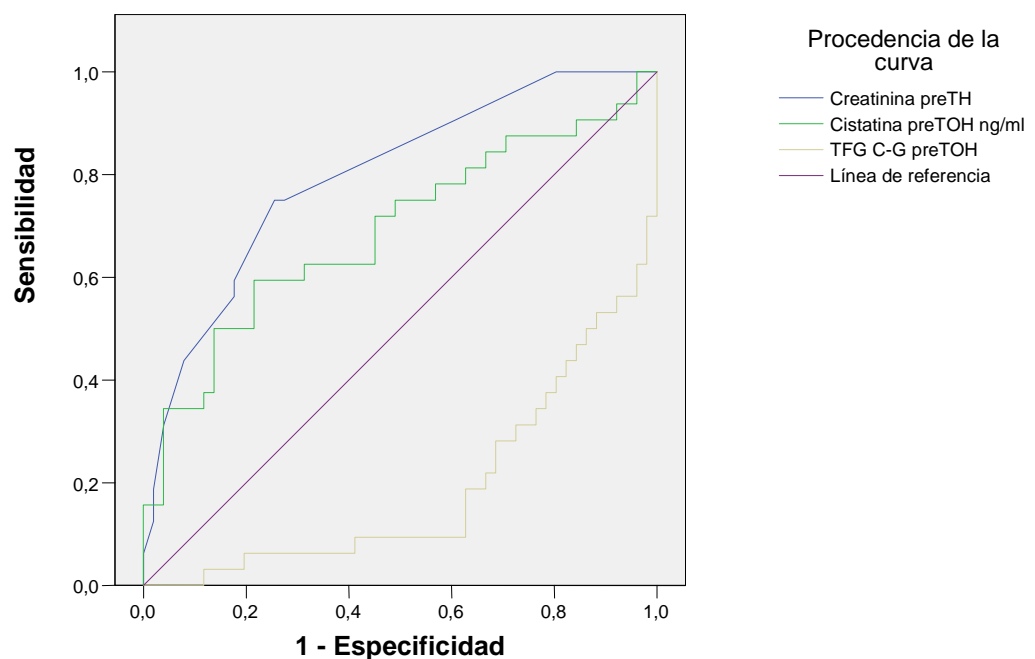


Figura 13. Curvas COR para el diagnóstico de insuficiencia renal.

Como se ha observado en diferentes estudios, la importancia de la Cistatina C se basa en aumentar la sensibilidad de la creatinina ya que esta última no detecta la IR leve o moderada. En nuestro estudio la Cistatina C, presentaba mayor sensibilidad según aumentaba la gravedad de la IR y en todos los estadios se mostró superior a la creatinina (tabla 20)

Tabla 20.- Sensibilidad Creatinina y Cistatina en la detección de insuficiencia renal.

Estadio	Descripción	TFG (ml/min/1.73m ²)	Creatinina	Cistatina
-/1	Normal	≥ 90	2.2%	48.9%
2	Leve	60-89	9.1%	40.9%
3	Moderada	30-59	23.5%	82.4%
4	Grave	15-29	0%	100%

4.1.5.- DATOS HEMODINÁMICOS.

En la tabla 21 podemos observar las características hemodinámicas de los pacientes estudiados.

La frecuencia cardiaca media se sitúa dentro de los límites de la normalidad. Sin embargo, tanto la presión arterial media como las presiones sistólicas y diastólicas muestran una situación de hipotensión arterial generalizada.

El 55% de los pacientes presentaba un gasto cardiaco elevado. Esta medida presenta una enorme variabilidad siendo más objetivo el índice cardiaco, es decir, el gasto cardiaco por metro cuadrado de superficie corporal. Un 48% de los pacientes presentaba un índice cardiaco superior a 4 litros/min/m², valor considerado como límite superior de la normalidad. El valor medio fue de 4,3 litros/min/m².

Tabla 21. Características hemodinámicas de los pacientes estudiados

Parámetros	Medía ± DT	Mínimo	Máximo
Frecuencia cardiaca (latidos/min)	74,26±17,68	47	142
Presión arterial sistólica (mmHg)	112,11±20,45	75	170
Presión arterial diastólica (mmHg)	57,13±10,49	35	97
Presión arterial media (mmHg)	75,77±11,79	50	111
Presión venosa central (mmHg)	13,14±4,84	10	27
PAP sistólica (mmHg)	27,89±8,79	13	76
PAP diastólica (mmHg)	16,86±5,65	3	35
PAP media (mmHg)	21,64±6,83	8	51
PCP (mmHg)	15,31±5,63	3	34
Gasto cardiaco (l/min)	7,77±3,12	3	17
Índice cardiaco (l/min/m ²)	4,33±1,65	1,6	9,5
Índice resistencia vascular sistémica (din/seg/cm ⁵)	1296,12±543,31	403	3926
Índice resistencia vascular pulmonar (din/seg/cm ⁵)	131,22±89,63	17	575
Entrega de oxígeno (DO ₂) (ml/min/m ²)	593,99±225,46	67	1407
Consumo de O ₂ (VO ₂) (ml/min/m ²)	94,76±40,07	24	331
Saturación venosa mixta de O ₂ (%)	85,88±5,98	59	100
Coefficiente de extracción de O ₂ (%)	16,14±4,44	7	39
Índice volumen sistólico (ml/m ²)	58,46±21,67	12	163
Índice de trabajo sistólico VI (g/m ²)	47,47±18,26	8	111
Índice de trabajo sistólico VD (g/m ²)	6,89±487	2	29

Por otro lado, a nivel sistémico la presión venosa central (extrapolable a la presión en las venas suprahepáticas) fue de 13,14±4,84 mmHg, superior a la normalidad. Este parámetro fluctúa mucho con el manejo de la infusión de líquido, pues refleja la presión de llenado de la aurícula derecha e indirectamente, la precarga.

En cuanto al índice de las resistencias vasculares sistémicas, el valor medio obtenido fue de $1296 \text{ dinas/seg/m}^2/\text{cm}^{-5}$, inferior a los valores considerados como fisiológicos ($1760\text{-}2600 \text{ dinas/seg/m}^2/\text{cm}^{-5}$). Este hecho junto con la presencia de un gasto/índice cardíaco elevado reflejan la presencia de un estado hiperdinámico en la mayoría de nuestros pacientes.

Un 30% de los pacientes presentaba un valor de PAP media superior a 25 mmHg. De todos ellos, sólo un paciente cumplía estrictamente los criterios de hipertensión portopulmonar. El resto presentaba valores de presión capilar pulmonar superiores a 15 mmHg, por lo que se trataba de pacientes con aumento del volumen central. Sin embargo, un 28% de los mismos presentaba índices de resistencia vascular pulmonar elevados (superiores a $240 \text{ dinas/seg/cm}^{-5}$) pudiendo indicar una etiología mixta de la hipertensión pulmonar (elevación de presión capilar pulmonar y aumento de las resistencias vasculares), tal y como se discute posteriormente. Si atendemos al gradiente de presión transpulmonar (PAP media - PCP) observamos como un 40% de los pacientes con PAPM superior a 25 mmHg, presentaba un gradiente superior a 10 mmHg apoyando el diagnóstico de verdadera hipertensión pulmonar.

En general los valores referentes al índice de resistencia vascular pulmonar mostraron una resistencia pulmonar disminuída, siendo de $131,22 \pm 89,63 \text{ mmHg}$ (valores normales = $150\text{-}200 \text{ mmHg}$) a pesar del hecho de que la PAP media se mantuvo dentro del rango considerado como fisiológico.

El transporte arterial de oxígeno (DO_2) es la cantidad de oxígeno (ml) transportada por minuto y depende directamente del gasto cardíaco y del contenido arterial de oxígeno. El consumo de oxígeno (VO_2) refleja la cantidad de oxígeno extraída por los tejidos de la circulación sistémica. Es función por tanto del índice cardíaco y de la diferencia de la concentración de oxígeno entre la sangre arterial y la venosa. El coeficiente de extracción de oxígeno (CEO_2) es la fracción de extracción de

oxígeno por parte de los tejidos, es decir, la relación entre el consumo y el aporte de oxígeno: $CE\ O_2 = VO_2 / DO_2 (x\ 100)$. El valor normal es de 0.2 a 0.3 (20-30%); es decir, que el 20-30% del oxígeno entregado a los capilares llega al interior de los tejidos. Sólo se utiliza una pequeña parte del oxígeno disponible a nivel capilar. La extracción de oxígeno puede variar, dentro de unos límites, en función tanto de las necesidades tisulares (puede aumentar hasta un 50-60%) como del aporte de oxígeno (la extracción aumenta si el aporte disminuye. Cuando un descenso del aporte se acompaña de un aumento proporcional de la extracción, el consumo permanecerá constante. Sin embargo, si en esta situación el CEO_2 se mantiene fija, disminuirá el consumo.

En nuestros pacientes tanto los valores de transporte de oxígeno como de consumo de oxígeno se encontraban ligeramente disminuídos respecto a los límites considerados normales ($593,99 \pm 225,46$ y $94,76 \pm 40,07$ respectivamente, frente a 600-1000 ml/O₂/min y 110-150 ml/min/m²). El coeficiente de extracción de oxígeno también se encontraba disminuido ($16,14 \pm 4,44\%$), reflejando que el 16% del oxígeno entregado a los capilares llegaba al interior de los tejidos. Observamos como a pesar de que existe un ligero descenso del aporte de oxígeno en nuestros pacientes, no se objetiva un aumento proporcional de su extracción, explicando la disminución en el consumo de oxígeno.

En condiciones normales, la sangre procedente de un órgano contiene una cantidad de oxígeno muy variable de un tejido a otro (35% en el miocardio, 90% en el riñón). La saturación venosa medida a nivel de la arteria pulmonar (valores normales alrededor del 75%) se denomina saturación venosa mixta, y es un parámetro que refleja la funcionalidad global del sistema cardiovascular. Constituye un dato de gran relevancia, pues se relaciona directa y precozmente con estados de bajo gasto. En nuestros pacientes los valores de saturación venosa mixta de oxígeno se encontraban

elevados ($85,88\% \pm 5,98$, valor normal en torno al 75%), probablemente en relación con la presencia de un gasto cardiaco elevado, aunque también podría influir la presencia de shunts intravenosos en algunos de nuestros pacientes.

4.1.6.- DATOS ECOCARDIOGRÁFICOS.

En la tabla 22 podemos observar las características ecocardiográficas de los pacientes estudiados. Todos los pacientes se encontraban en ritmo sinusal y ninguno presentaba derrame pericárdico en el momento de la realización de la prueba.

En relación a las dimensiones de las cámaras cardiacas, observamos valores anormales en el grosor del septo interventricular ($10,02 \pm 5,11$ mm; normal inferior a 10 mm) y en el diámetro transversal de la AI ($41,78 \pm 5,64$ mm). El resto de parámetros se encontraban dentro de los límites de la normalidad.

En cuanto a resultados patológicos tenemos:

- Un 52,1% de nuestros pacientes presentaba un diámetro transversal de AI superior a 40 mm.
- Un 33% presentaba un diámetro telediastólico del VI superior a 55 mm.
- Un 31,3% presentaba un grosor del tabique interventricular superior a 10 mm.
- Un 18,8% presentaba un diámetro del ventrículo derecho superior a 30 mm
- Un 21,9% presentaba un IMVI superior a 125 mm en el caso de los hombres y a 110 mm en mujeres medidos en modo M, diagnósticos de hipertrofia ventricular izquierda.
- Un 7,2% presentaba un diámetro telesistólico del VI superior a 40 mm.

- Un 30% presentaba un grosor de la pared posterior del VI superior a 30 mm.

Tabla 22. Características ecocardiográficas de los pacientes estudiados

Parámetros	Medía ± DT	Mínimo	Máximo
Diámetro diastólico VI (mm)	52,43±7,09	38	70
Diámetro sistólico VI (mm)	31,38±6,72	17	50
Tracto interventricular (mm)	10,02±5,11	6	52
Pared posterior VI (mm)	9,86±3,41	5	35
Diámetro transversal AI (mm)	41,78±5,64	30	56
Diámetro VD (mm)	25,16±6,55	10	47
LVEF (%)	65,51±8,70	46	83
IMVI (g/m ²)	106,16±34,39	38	244
Raíz aórtica (mm)	31,82±4,74	18	41
Fracción Acortamiento VI (%)	40,66±7,06	26	57
Espesor parietal relativo (%)	35,97±10,25	0	60
Onda E (m/s)	0,87±0,22	0,4	1,7
Onda A (m/s)	0,76±0,20	0,4	1,38
Ratio E/A	1,19±0,41	0,55	3,25
Velocidad máx regurgitación (m/s)	2,35±0,60	1	4,13
Gradiente VD-AD (mmHg)	24,21±11,37	4	68
PAP sistólica (mmHg)	34,24±13,01	14	78
Tiempo aceleración pulmonar (ms)	132,38±36,33	70	250

Por lo que respecta a la función cardíaca, como grupo nuestros pacientes presentaban una función sistólica y diastólica normal. Un 13,3% presentaba una LVEF inferior al 55%, siendo el valor mínimo de 47%. Un 35,5% presentaba una relación onda E / A inferior a 1, siendo diagnóstico de disfunción diastólica. En la figura 14

podemos observar la distribución de los valores del índice E/A de la muestra. En total un 38,2% presentaba insuficiencia cardiaca sistólica o diastólica pudiendo ser diagnosticados de cardiomiopatía cirrótica. Cuatro pacientes (de 89), es decir, un 4,49% presentaba ambos procesos.

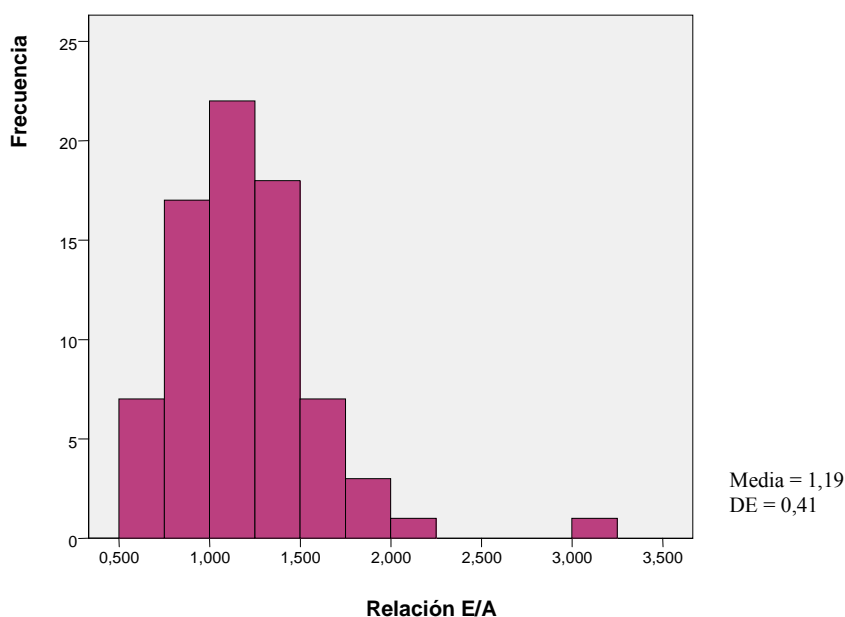


Figura 14. Histograma del índice E/A en la muestra.

Los parámetros de PAP se encontraban dentro de los límites de la normalidad. Un 43,9% presentaba una PAP sistólica superior a 40 mmHg; mientras que tan solo un 9,8% de los pacientes presentaba un tiempo de aceleración pulmonar inferior a 100 ms. A continuación se muestra la correlación entre la PAP sistólica medida en ecocardiografía y la PAP media medida por estudio hemodinámico. Ambas variables presentaban una correlación positiva significativa.

Tabla 23. Correlación presión pulmonar por ecocardiograma y hemodinámica.

		PAP media hemodinámica (mmHg)
PAP sistólica ecocardiograma (mmHg)	Correlación de Pearson	,287(*)
	Sig. (uni)	,034

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (unilateral).

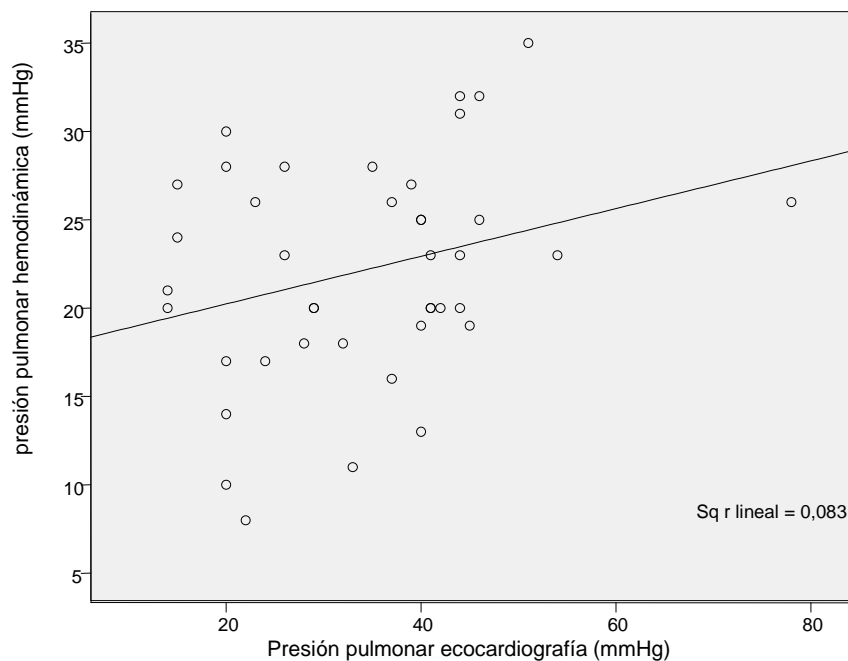


Figura 15. Correlación presión pulmonar valorada por ecocardiograma y hemodinámica.

Respecto al test salino, este test fue realizado en 70 pacientes resultado positivo en un 41,4% de los mismos (22,9% leve, 11,4% moderado y 7,1% grave).

4.2.- DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DESPUÉS DEL TRASPLANTE.

Después del TH, tras un período de mínimo seis meses, se citó de nuevo a los pacientes para valorar los cambios clínicos, la aparición de factores de riesgo cardiovascular o complicaciones cardiovasculares, el tratamiento inmunosupresor recibido, así como para realizar un nuevo control analítico, con determinación de NT-proBNP y de cistatina C, y un ecocardiograma doppler con test salino. Se valoraron un total de 60 pacientes (15 mujeres y 45 hombres) con una edad media de 57,74±8 años.

4.2.1. DATOS CLÍNICOS.

Respecto al tratamiento inmunosupresor recibido en el momento del seguimiento, un 63% de pacientes recibía tacrólimus, un 33% ciclosporina y un 4% otros inmunosupresores. El 26,3% tomaba mofetil micofenolato solo o asociado a otro inmunosupresor.

En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular después del trasplante, tenemos un 19% de fumadores, un 29,6% de DM, un 50,9% de HTA y un 14,5% de pacientes diagnosticados de dislipemia y recibiendo tratamiento para la misma. Sin embargo, si atendemos a la analítica de control realizada observamos como un 36,5% de los pacientes presentaba cifras de colesterol total superiores a 200 mg/dl (22/60), un 13,3% cifras de triglicéridos superiores a 200 mg/dl (8/60), un 11,1% un HDL inferior a 40 mg/dl (5/45) y un 48,8% cifras de LDL superiores a 100 mg/dl (21/43). Un 58,9% de los pacientes presentaba un IMC superior a 25 kg/m² y un 28,1% superior a 30, siendo diagnóstico de obesidad.

4.2.2. DATOS ANALÍTICOS.

En la tabla 24 reflejamos los principales parámetros analíticos determinados tras el TH. Como podemos observar existe una normalización de los parámetros determinantes de función hepática prueba del éxito del tratamiento realizado.

Tabla 24. Variables analíticas tras el trasplante hepático.

Parámetro	Media \pm DT	Mínimo	Máximo
Hemoglobina (g/dl)	13,54 \pm 1,98	8,3	17,7
Plaquetas (mil/m3)	166.366,67 \pm 57.757	45000	323000
Actividad protrombina (%)	95,04 \pm 20,12	15	120
INR (ratio)	1,08 \pm 0,45	0,83	4,14
Albúmina (g/dl)	4,4 \pm 0,4	3,4	5,4
Bilirrubina (mg/dl)	0,93 \pm 0,48	0,28	2,5
Creatinina (mg/dl)	1,27 \pm 0,34	0,7	2,3
Urea (mg/dl)	57,13 \pm 20,54	19	118
Sodio (mEq/l)	140,92 \pm 3,44	133	148
Colesterol total (mg/dl)	189,62 \pm 47,45	104	317
Triglicéridos (mg/dl)	147,63 \pm 121,01	53	817
NTproBNP (pg/ml)	1151,39 \pm 584,26	444	2915,7

Como podemos observar en la tabla, los valores medios de NTproBNP después del TH continúan siendo elevados (1151,39 \pm 584,26 pg/ml) y de hecho, un 54,1% de los pacientes presentaba un valor de NTproBNP superior a 950 pg/ml.

Respecto a la función renal, en la tabla 25, podemos observar los resultados de las principales variables determinadas. En cuanto a la presencia de IR, podemos decir que un 51,7% de los pacientes presentaba valores de creatinina superiores a 1,3 mg/dl, un 78,7% valores de Cistatina C superiores a 1200 ng/ml y un 75% valores de tasa de filtración glomerular según la fórmula de Crockcroft y Gault inferiores a 80 ml/h.

Tabla 25. Valoración de la función renal después del trasplante.

Parámetro	Media±DT	Mínimo	Máximo
Creatinina (md/dl)	1,27±0,34	0,7	2,3
Cistatina C (ng/ml)	1916,7±904,7	200,8	5542,3
TFG C-G	69,06±31	4,19	187,7

A continuación se muestra la correlación existente entre la tasa de filtrado glomerular obtenida mediante la fórmula de Crockoft-Gault con la cistatina C y la creatinina sérica (tabla 26). Como podemos observar, si tomamos como “gold-standard” la fórmula de Crockoft-Gault, observamos como los dos parámetros se correlacionan de forma significativa, siendo la creatinina sérica la que más correlación muestra.

Tabla 26. Correlación: marcadores de función renal después del trasplante hepático.

		Cistatina (ng/ml)	TFG.C-G (ml/min)	Creatinina (mg/dl)
Cistatina (ng/ml)	Pearson	1	-,419(**)	,570(**)
	Sig. (bilateral)		,001	,000
TFG C-G (ml/min)	Pearson	-,419(**)	1	-,620(**)
	Sig. (bilateral)	,001		,000

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

A continuación mostramos las curvas ROC para los dos parámetros (tabla 27 y gráfico 14). Observamos como la creatinina sérica es la que mayor área bajo la curva presenta siendo su valor muy próximo al de la Cistatina C. No obstante, en el caso de la creatinina necesitamos disminuir el punto de corte habitual para aumentar la sensibilidad de forma significativa, por ejemplo, para un valor de corte de 1,05 mg/dl

tendríamos una sensibilidad del 83% y una especificidad del 71%. Si utilizamos el valor de corte habitual, es decir 1,3 mg/dl, la sensibilidad disminuye a un 54% si bien aumenta notablemente la especificidad a un 93%. En el caso de la Cistatina C, para un valor de corte de 1127 ng/ml se observa una sensibilidad del 88% y una especificidad del 36%.

Tabla 27. Área bajo la curva para el diagnóstico de insuficiencia renal

Variables	Área	ET (a)	Sig. asint	IC asintótico al 95%
Cistatina (ng/ml)	,763	,067	,004	,631
Creatinina (mg/dl)	,845	,061	,000	,726

ET, error típico; IC, intervalo de confianza

a Bajo el supuesto no paramétrico

b Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

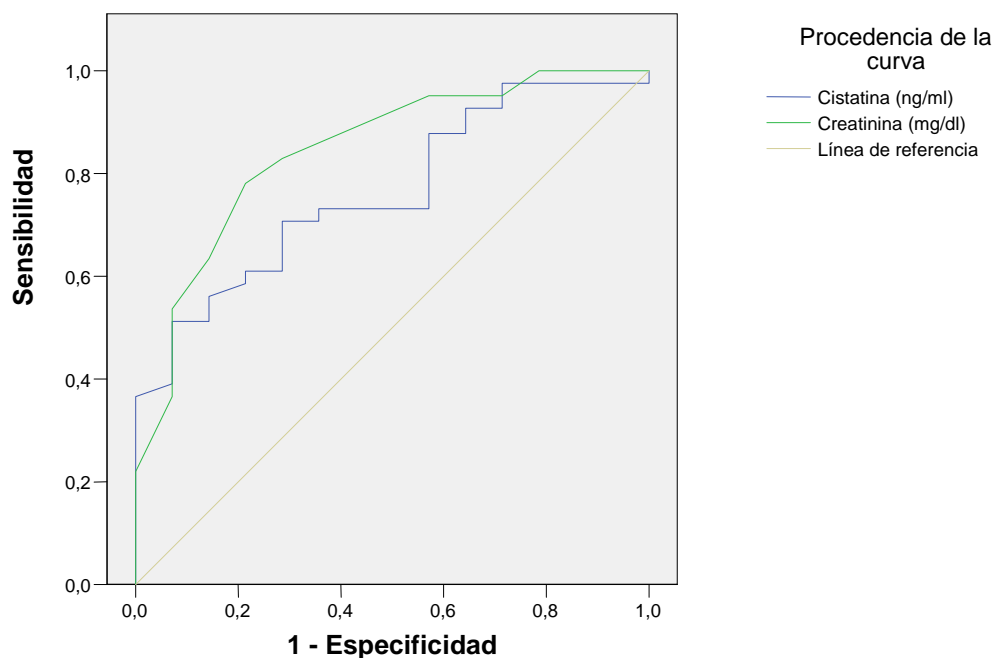


Figura 17. Curvas COR para el diagnóstico de insuficiencia renal

4.2.3.- DATOS ECOCARDIOGRÁFICOS

En la siguiente tabla podemos observar los valores medios obtenidos en las diferentes variables ecocardiográficas (tabla 28). Ningún paciente presentaba derrame pericárdico y todos ellos se encontraban en ritmo sinusal en el momento de la realización de la prueba.

Tabla 28. Resultados ecocardiográficos después del trasplante.

Parámetros	Media±DT	Mínimo	Máximo
Frecuencia cardiaca (lat/min)	72±11	55	100
Diámetro diastólico VI (mm)	52,19±5,66	40	66
Grosos septo interventricular (mm)	11,26±1,48	7	16
AI transversal (mm)	39,9±3,5	32	47
AI longitudinal (mm)	49,8±4,9	40	62
Aurícula derecha transversal (mm)	36,4±4,6	28	49
Aurícula derecha longitudinal (mm)	45,6±4,6	33	55
Diámetro ventrículo derecho (mm)	28,3±2,4	21	35
LVEF Teichholz (%)	62,79±7,14	44	76
IMVI (g/m ²)	121,69±35,6	43	260
Diámetro sistólico VI (mm)	21,93±4,62	22	44
Grosor pared posterior (mm)	10,66±1,30	7	15
Raiz aórtica (mm)	31,23±3,12	25	38
Fracción de acortamiento VI (%)	38,78±5,75	24	50
Espesor parietal relativo (%)	42,41±6,10	32	60
Onda E mitral (m/s)	0,66±0,19	0,2	1,3
Onda A mitral (m/s)	0,99±1,17	0,4	9,7
Relación E/A	0,80±0,25	0,22	1,44
Velocidad máx regurgitación (m/s)	1,67±0,52	0,5	2,6
Gradiente VD-AD (mmHg)	12,34±7,11	1	27
Presión pulmonar sistólica (mmHg)	22,22±7,30	10	38

Tiempo aceleración pulmonar (ms)	104,27±20,91	70	169
Onda E tricuspídea (m/s)	0,54±0,18	0,2	1,5
Onda A tricuspídea (m/s)	0,56±0,18	0,2	1,2
Onda E' tricuspídea (m/s)	10,86±2,98	0,1	21
Onda A' tricuspídea (m/s)	17,3±4,71	0,1	29
TAPSE (ms)	319,41±75,61	33	405
Desplazamiento anillo derecho (mm)	42,19±58,5	19	313
Índice TAPSE (mm/ms)	0,1623±0,22	0,06	0,91
Índice de Tei Ventrículo dcho	0,139±0,044	0,10	0,25
Tiempo relajación isovolumétrico (ms)	101,66±12,63	80	128
Onda A' mitral (cm/s)	15,12±4,91	6	33
Onda E' mitral (cm/s)	10,66±2,44	5	20
Relación E'A'	0,784±0,329	0,36	1,82
Índice de Tei VI	0,215±0,042	0,10	0,30
Pendiente de deceleración (cm/s²)	295,65±99,11	44	593

En relación a las dimensiones de las cámaras cardiacas, observamos valores anormales en el grosor del septo interventricular (11,26±1,48 mm; normal inferior a 10 mm) y de la pared posterior del VI (10,66±1,30 mm, normal inferior a 10 mm). El resto de parámetros se encontraban dentro de los límites de la normalidad.

En cuanto a resultados patológicos tenemos:

- Un 50,8% de nuestros pacientes presentaba un diámetro transversal de AI superior a 40 mm.
- Un 25,4% presentaba un diámetro telediastólico del VI superior a 55 mm.
- Un 69,5% presentaba un grosor del tabique interventricular superior a 10 mm.
- Un 16,1% presentaba un diámetro del ventrículo derecho superior a 30 mm

- Un 33,9% presentaba un IMVI elevado (superior a 125 mm en el caso de los hombres y a 110 mm en las mujeres, medido en Modo M)
- Un 5,1% presentaba un diámetro telesistólico del VI superior a 40 mm.
- Un 59,3% presentaba un grosor de la pared posterior del VI superior a 30 mm.

Por lo que respecta a la función cardíaca, como grupo nuestros pacientes presentaban una función sistólica normal con una función diastólica patológica (relación onda E / onda A = $0,80 \pm 0,25$). Un 10,5% presentaba una LVEF inferior al 55%, siendo el valor mínimo de 44%. Un 75,9% presentaba una relación onda E/A inferior a 1, siendo diagnóstico de disfunción diastólica. Un 75,9% presentaba valores de DTI E'/A' inferiores a 1 y un 82,8% tiempo de relajación isovolumétrica superior a 90 ms. En la figura 18 podemos observar la distribución de los valores del índice E/A de la muestra.

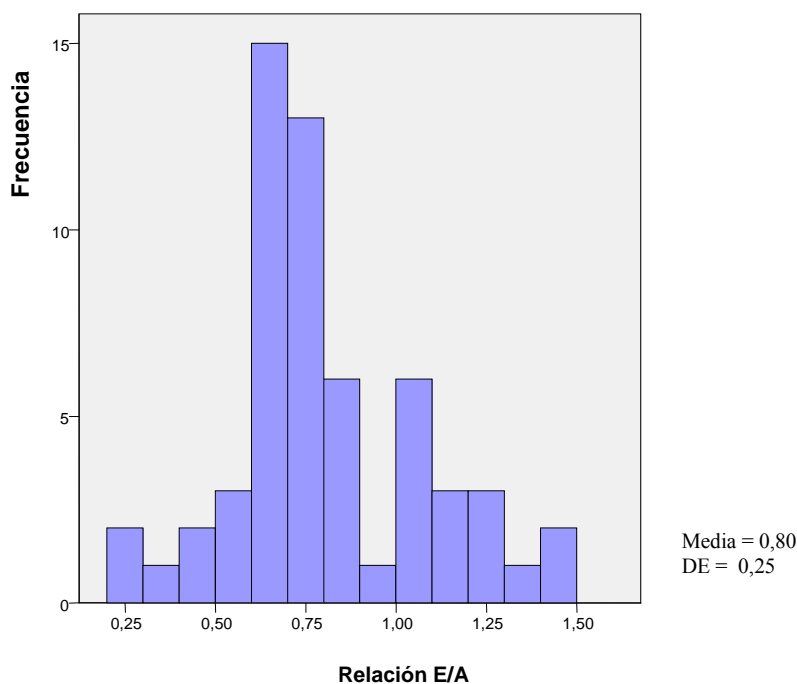


Figura 18. Distribución del cociente E/A después del trasplante

Los parámetros de PAP como grupo, se encontraban dentro de los límites de la normalidad. Ningún paciente presentaba una PAP sistólica superior a 40 mmHg; mientras que un 55,9% de los pacientes presentaba un tiempo de aceleración pulmonar inferior a 100 ms y un 11,9% inferior a 80 ms.

Respecto al test salino, se observó positividad en un 13,6% de los pacientes, siendo en todos ellos leve.

4.2.4.- EVENTOS CARDIOVASCULARES.

Se produjeron complicaciones cardiovasculares en 14 pacientes (15%), siendo predominantemente arritmias mayores (n=7), insuficiencia cardiaca grado III-IV de la NYHA (n=5) y enfermedad cerebrovascular (n=2).

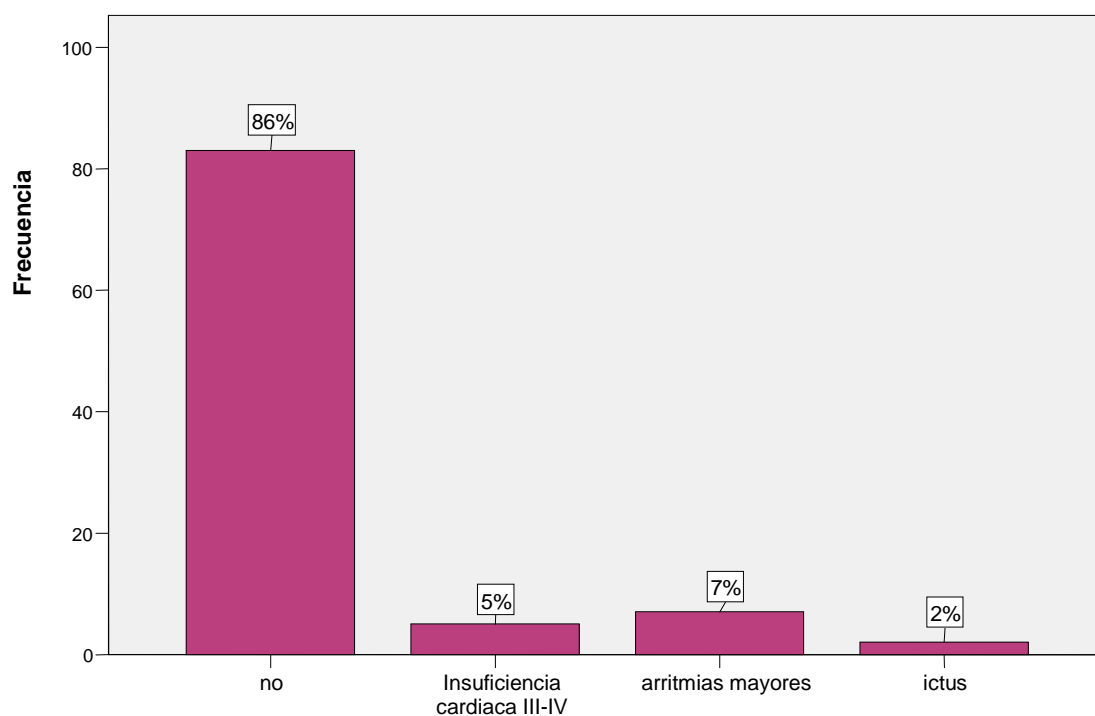


Figura 19. Eventos cardiovasculares después del trasplante hepático.

4.3.- COMPARACIÓN DE LA POBLACIÓN ANTES Y DESPUÉS DEL TRASPLANTE

Los parámetros analíticos generales obtenidos antes y después del trasplante mostraron diferencias significativas en cuanto al valor de NTproBNP, observándose valores más altos en el preTH (Tabla 29, Figura 20). Se observan diferencias significativas respecto a las variables correspondientes a la función renal, creatinina y TFG estimada mediante la ecuación de Crockoft-Gault; sin embargo, no se observaron diferencias en los valores de Cistatina C (tabla 29 y figura 20).

Tabla 29. Resultados analíticos. Comparación antes y después del trasplante.

	Media	Desviación típica	Error típico de media	p valor
NTproBNPpre (pg/ml)	1745,3418	1154,62791	149,06182	0,001
NTproBNPpost (pg/ml)	1150,1862	589,11746	76,05474	
Cistatina pre (ng/ml)	1658,9100	833,19241	108,47241	0,109
Cistatina post (ng/ml)	1876,5837	872,63074	113,60685	
TFG C-G pre (ml/min)	98,3744	37,91517	5,25789	0,000
TFG C-G post (ml/min)	69,3642	31,76333	4,40478	
Creatinina pre (mg/dl)	,9085	,28544	,03716	0,000
Creatinina post (mg/dl)	1,2800	,34453	,04485	
Colesterol total pre (mg/dl)	159,77	65,408	9,070	0,001
Colesterol total post (mg/dl)	190,42	45,384	6,294	
Triglicéridos pre (mg/dl)	85,88	32,562	4,560	0,001
Triglicéridos post (mg/dl)	145,76	121,467	17,009	
Hemoglobina pre (g/dl)	11,4759	1,97371	,25916	0,000
Hemoglobina post (g/dl)	13,5586	2,00613	,26342	

Además, se observaron diferencias significativas en cuanto al valor de colesterol total y triglicéridos totales antes y después del trasplante, observándose valores más elevados después del mismo. También se observó una elevación significativa de los niveles de hemoglobina.

No se observaron diferencias significativas en cuanto al peso, el IMC o la superficie corporal.

Los parámetros ecocardiográficos obtenidos antes y después del trasplante, muestran como en el posTH se observa un aumento del diámetro del ventrículo derecho con diferencias estadísticamente significativas (tabla 30).

En cuanto al grado de hipertrofia ventricular, tras el trasplante observamos un aumento significativa de la masa del VI valorado por el IMVI. Además, se observa un aumento de la pared posterior del VI y del tabique interventricular, alcanzando ambas variables significación estadística (Figura 21). Se observa una tendencia a la disminución de la LVEF en el postrasplante, manteniéndose en los límites de la normalidad, sin alcanzar significación estadística. La función diastólica empeoró tras al TH, observándose una disminución significativa de la onda E y de la relación E/A. Respecto a la presión sistólica de la arteria pulmonar se observa una disminución significativa de su valor en el posTH.

Las variables hemodinámicas, frecuencia cardiaca, gasto cardiaco e índice cardiaco, se calcularon mediante el ecocardiograma doppler en el posTH. No se observaron diferencias significativas respecto a la frecuencia cardiaca. Sí se observó una notable disminución del gasto e índice cardiaco alcanzando significación estadística.

Tabla 30. Resultados ecocardiográficos antes y después del trasplante.

	Media	Desviación típ.	Error típ. media	Sig. (bilat)
Frecuencia cardiaca pre (lat/min)	76,54	18,566	2,481	0,169
Frecuencia cardiaca post (lat/min)	72,54	11,060	1,478	
Gasto cardiaco pre (l/min)	7,521	2,6611	,3525	0,000
Gasto cardiaco post (l/min)	3,1281	,89927	,11911	
Índice cardiaco pre (l/min/m ²)	4,240	1,4584	,2003	0,000
Índice cardiaco post (l/min/m ²)	1,7643	,49953	,06862	
Diámetro diastólico VI pre (mm)	52,28	7,398	1,007	0,611
Diámetro diastólico VI post (mm)	51,85	5,751	,783	
Tracto interventricular pre (mm)	9,57	1,784	,252	0,000
Tracto interventricular post (mm)	11,23	1,569	,222	
Diámetro transversal AI pre (mm)	40,95	4,816	,710	0,094
Diámetro transversal AI post (mm)	39,74	3,511	,518	
Diámetro VD pre (mm)	24,73	7,282	1,330	0,023
Diámetro VD post (mm)	28,13	2,596	,474	
Fracción eyección pre (%)	65,82	8,710	1,220	0,057
Fracción eyección post (%)	62,88	6,671	,934	
IMVI pre (g/m ²)	106,54	37,018	5,343	0,018
IMVI post (g/m ²)	123,31	34,577	4,991	
Diámetro sistólico VI pre (mm)	31,31	6,570	,911	0,293
Diámetro sistólico VI post (mm)	32,15	4,684	,650	
Pared posterior pre (mm)	9,58	1,871	,262	0,000
Pared posterior post (mm)	10,75	1,324	,185	
Onda E mitral pre (m/s)	,8770	,19396	,02829	0,000
Onda E mitral post (m/s)	,663	,1957	,0285	
Onda A mitral pre (m/s)	,8159	,19990	,02947	0,229
Onda A mitral post (m/s)	1,054	1,3167	,1941	
Relación E/A pre	1,10933	,272056	,040113	0,000
Relación E/A post	,7823	,24507	,03613	
Presión pulmonar sistólica pre (mmHg)	33,32	11,528	2,306	0,002
Presión pulmonar sistólica post (mmHg)	24,24	7,339	1,468	
Tiempo aceleración pulmonar pre (ms)	131,11	33,652	5,459	0,000
Tiempo aceleración pulmonar post (ms)	101,87	19,178	3,111	

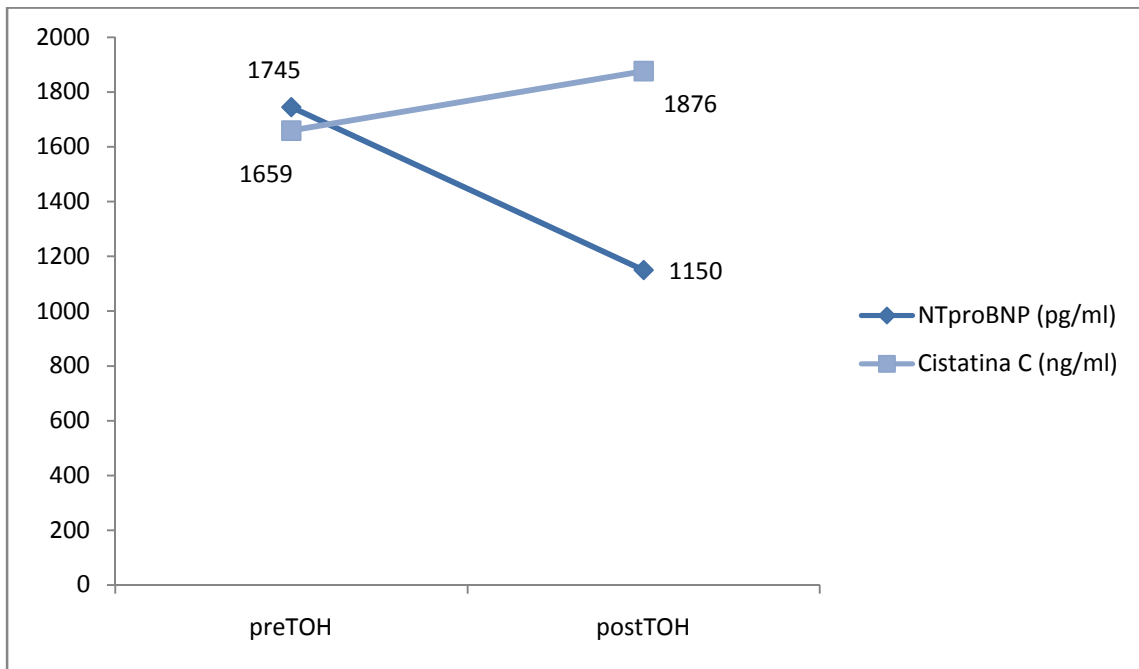


Figura 20. Comparación de NT-proBNP y Cistatina C antes y después del TH

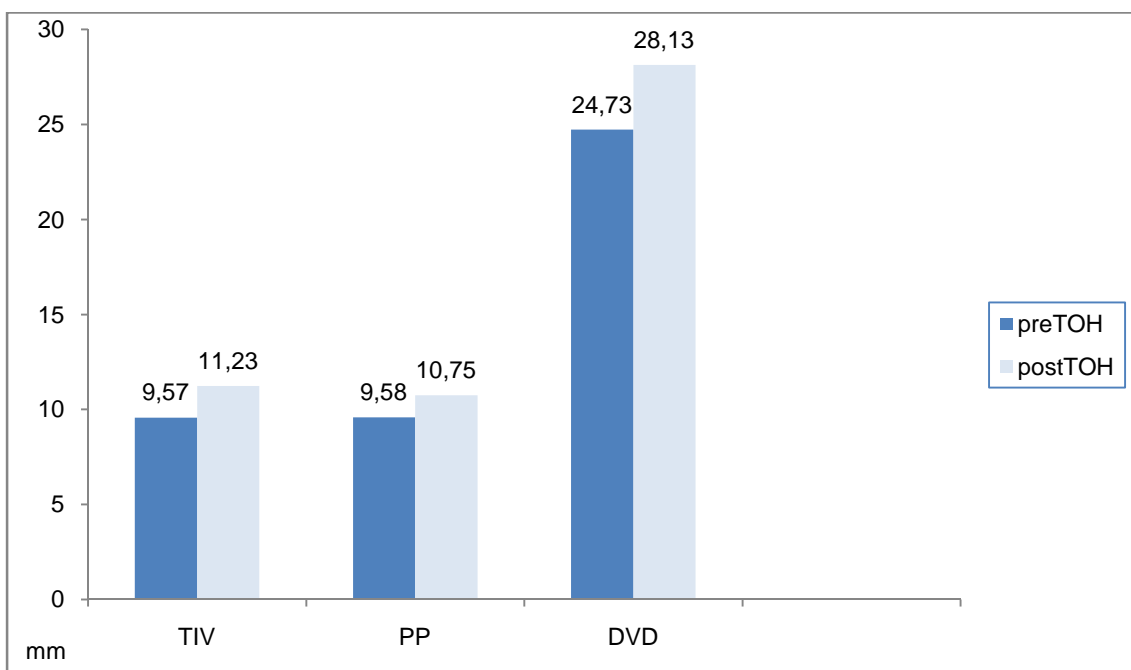


Figura 21. Parámetros ecocardiográficos antes y después del trasplante hepático

4.4.- ETIOLOGÍA DE LA CIRROSIS HEPÁTICA Y FUNCIÓN CARDIACA.

A continuación realizamos un análisis comparativo entre los pacientes con CH de etiología alcohólica y no alcohólica. En cuanto a los valores de los marcadores cardiovasculares, en la tabla 31 podemos observar como la etiología alcohólica no influía en los niveles de cistatina C y NT-proBNP, si bien en el caso de este último marcador podríamos decir que los pacientes con etiología alcohólica presentan niveles más elevados con una tendencia a la significación estadística.

Tabla 31. NT-proBNP y Cistatina C según etiología de la cirrosis hepática.

		Media	DT	Error típico	IC para la media al 95%		t	gl	Sig (bilat)
					Límite inf	Límite sup			
Cistatina (ng/ml)	OH	1798,19	788,42	110,40	-131,04	508,59	1,172	96	0,244
	otras	1609,41	805,88	117,55					
NT-ProBNP (pg/ml)	OH	1749,58	1213,58	171,63	-16,26	834,01	1,911	89,18	0.059
	otras	1340,71	875,98	127,77					

* La diferencia de medias es significativa al nivel .05.

Respecto al estudio hemodinámico, como podemos observar en la tabla 32, se observaron diferencias significativas en cuanto a la presión arterial sistólica en los pacientes con etiología alcohólica respecto al grupo de pacientes de etiología no alcohólica, presentando cifras más elevadas. Además, estos pacientes presentaban un mayor gasto e índice cardiaco, con diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 32. Estudio hemodinámico según etiología de la cirrosis hepática.

		Media	DT	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		t	gl	Sig (bilat)
					Límite inf	Límite sup			
PAS (mmHg)	OH	117,84	20,79	2,91	4,35	20,11	3,083	95	0.003
	Otras	105,61	17,99	2,65					
GC (l/min)	OH	8,65	3,39	,47	0,64	3,07	3,03	94	0.003
	Otras	6,79	2,48	0,37					
IC (l/min/1.73m ²)	OH	4,67	1,72	,24	0,27	1,51	2,82	94	0.005
	Otras	3,78	1,31	,19					

Respecto a las variables ecocardiográficas, en la tabla 33, podemos observar como los pacientes con etiología alcohólica presentaban valores significativamente superiores en el diámetro diastólico del VI y en el IMVI, respecto al resto de pacientes. No se observaron diferencias en cuanto a la función sistólica y diastólica valorada por la LVEF y la relación onda E/onda A, respectivamente.

Tabla 33. Estudio ecocardiográfico según etiología.

		Media	DT	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		t	gl	Sig (bilat)
					Límite inf	Límite sup			
Diámetro diastólico VI	OH	53,96	7,486	1,116	,296	6,249	2,187	84	,032
	Otras	50,68	6,267	,979					
IMVI	OH	114,41	31,912	4,984	7,079	34,599	3,019	72	,004
	Otras	93,58	26,213	4,563					
LVEF	OH	64,53	8,469	1,292	-6,001	1,217	-1,318	82	,191
	Otras	66,93	8,144	1,272					
Ratio E/A	OH	1,18	,324	,051	-,170111	,204019	,181	75	,857
	Otras	1,16	,488	,080					

4.5.- FUNCIÓN HEPÁTICA Y CARDIOMIOPATÍA CIRRÓTICA.

4.5.1.- FUNCIÓN HEPÁTICA Y ESTUDIO HEMODINÁMICO.

A continuación estudiamos la correlación existente entre la gravedad de la insuficiencia hepática valorada por el Índice MELD y la clasificación de Child-Pugh, y las alteraciones observadas en el estudio hemodinámico.

Como podemos observar existe una correlación directa significativa del índice MELD con la presión arterial sistólica ($r = 0,337$; $p < 0,01$), la presión venosa central ($r = 0,289$; $p < 0,01$), la PAP sistólica ($r = 0,258$; $p < 0,05$), la PAP diastólica ($r = 0,307$; $p < 0,01$), la PAP media ($r = 0,310$; $p < 0,01$) y la presión capilar pulmonar ($r = 0,245$; $p < 0,05$). Además, existe una correlación inversa significativa con el consumo de oxígeno ($r = -0,255$; $p < 0,05$). El resto de variables no mostraban correlación significativa con el Índice MELD. Si asumimos una significación unilateral, observamos como el índice MELD también se correlaciona de forma significativa con la frecuencia cardiaca ($r = 0,192$; $p < 0,05$), con el gasto cardiaco ($r = 0,2$; $p < 0,05$) y con el índice cardiaco ($r = 0,203$; $p < 0,05$).

Tabla 34. Correlación índice MELD con variables hemodinámicas

		PA Sistémica	Presión venosa central	PAP Sistólica	PAP diastólica	PCP	PAP Media	VO2	CEO2
Valor Meld	Correlación de Pearson	,337(**)	,289(**)	,258(*)	,307(**)	,245(*)	,310(**)	-,255(*)	-
	Sig. (bilateral)	,001	,006	,014	,003	,020	,003	,016	,015

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

Respecto al índice MELD-Sodio, únicamente observamos una correlación significativa bilateral con la frecuencia cardiaca ($r = 0,235$; $p < 0,05$) y unilateral con la

presión arterial sistólica ($r = 0,194$; $p < 0,05$), como podemos observar en las siguientes tablas.

Tabla 35.- Correlación Índice MELD-Sodio con las diferentes variables hemodinámicas

	Valor Meld Na preTH	Frecuencia cardiaca preTH
Valor Meld Na preTH	1	,235(*)
Correlación de Pearson Sig. (bilateral)		,026

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

Posteriormente, estudiamos la correlación existente entre la puntuación obtenida en la Clasificación de Child-Pugh y las diferentes variables hemodinámicas. Observamos una correlación directa significativa con la PAP sistólica ($r = 0,225$; $p < 0,05$), la PAP media ($r = 0,222$; $p < 0,05$), el gasto cardiaco ($r = 0,215$; $p < 0,05$) y el índice cardiaco ($r = 0,248$; $p < 0,05$). La puntuación de Child presentaba una correlación significativa inversa con el índice de resistencia vascular sistémica ($r = -0,247$; $p < 0,05$). Si asumimos una significación unilateral, observamos como la puntuación total del Child también se correlaciona significativamente de forma inversa con el coeficiente de extracción de oxígeno ($r = -0,186$; $p < 0,05$).

Tabla 36.- Correlación entre puntuación Child-Pugh y variables hemodinámicas

	PAPS	PAPD	PAPM	GC	IC	IRVS
Puntuación Child	,225(*)	,191	,222(*)	,215(*)	,248(*)	-,247(*)
Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,038	,079	,040	,049	,022	,023

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

4.5.2.- FUNCIÓN HEPÁTICA Y ECOCARDIOGRAFÍA.

A continuación estudiamos la correlación existente entre el Índice MELD y las diferentes variables del estudio ecocardiográfico. Observamos una correlación significativa entre el Índice MELD y el diámetro del ventrículo derecho ($r = 0,305$; $p < 0,05$), la velocidad máxima de regurgitación tricuspídea ($r = 0,275$; $p < 0,05$) y el gradiente de presiones transtricuspídeo ($r = 0,274$; $p < 0,05$). El índice MELD-Sodio no se correlacionó con ninguna variable del estudio ecocardiográfico. Si asumimos una significación unilateral, observamos con el índice MELD también se correlaciona con el espesor parietal relativo del VI ($r = 0,320$; $p < 0,05$)

Tabla 37.- Correlación MELD y MELD-Sodio con variables ecocardiográficas

		Valor Meld	Valor Meld	DVD (mm)	VMR (m/s)	VD-AD (mmHg)
Valor Meld	Correlación de Pearson	1	,726(**)	,305(*)	,275(*)	,274(*)
	Sig. (bilateral)		,000	,044	,046	,039
Valor Meld Na	Correlación de Pearson	,726(**)	1	,115	,038	,019
	Sig. (bilateral)	,000		,457	,787	,890

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* La correlación es significante al nivel 0,05 (bilateral).

Posteriormente, estudiamos la correlación existente entre la puntuación total obtenida en la Clasificación de Child-Pugh y las variables estudiadas en el ecocardiograma. Únicamente se observó una correlación significativa del valor Child con el diámetro transversal de la AI ($r = 0,217$; $p < 0,05$).

Tabla 38.- Correlación ecocardiograma-puntuación Child-Pugh

		Puntuación Child	DAIT (mm)
Puntuación Child	Correlación de Pearson	1	,217(*)
	Sig. (unilateral)		,043
Diámetro aurícula izda transversal (mm)	Correlación de Pearson	,217(*)	1
	Sig. (unilateral)	,043	

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (unilateral).

4.5.3.- FUNCIÓN HEPÁTICA Y MARCADORES CARDIOVASCULARES.

Realizamos la comparación de las medidas obtenidas de los marcadores de riesgo cardiovascular estudiados en los diferentes estadios de la Clasificación de Child-Pugh. Como podemos observar a continuación las medias difieren según el Child, encontrándose valores crecientes de Cistatina C y NTproBNP en función de la gravedad del Child.

Tabla 39.- NT-proBNP y Cistatina C según clasificación de Child-Pugh

		Media	DT	Error típico	IC para la media al 95%		Mín	Máx
					Límite inf	Límite sup		
Cistatina (ng/ml)	Child A	1294,20	416,68	115,56	1042,40	1545,99	407,68	2084,6
	Child B	1647,43	781,33	156,26	1324,91	1969,94	834,98	3894,2
	Child C	1860,03	799,74	116,65	1625,22	2094,85	789,10	4371,5
	Total	1710,96	768,11	83,31	1545,28	1876,64 39	407,68	4371,5
	Model	Efectos fijos		750,25	81,37	1549,08	1872,84	
	Efectos aleatorios			160,25	1021,45	2400,48		
NTproBNP (pg/ml)	Child A	964,19	671,82	186,32	558,22	1370,17	189,60	2470,17
	Child B	1259,30	853,60	167,40	914,52	1604,07	280,83	4239,29
	Child C	2027,42	1182,28	174,31	1676,33	2378,52	192,51	5029,29
	Total	1629,85	1108,05	120,18	1390,85	1868,86	189,60	5029,29
	Model	Efectos fijos		1027,26	111,42	1408,20	1851,51	
	Efectos aleatorios			361,66	73,75	3185,95		

A continuación podemos observar la variabilidad existente en los valores de Cistatina C y NTproBNP en los diferentes grupos (Figuras 22 y 23, tabla 43). La Cistatina C no alcanza un valor F significativamente estadístico, si bien muestra una tendencia clara ($F = 3,023$; $p = 0,054$). En el caso del NTproBNP, la variabilidad intergrupos alcanzaba significación estadística ($F = 7,866$; $p = 0,001$).

Figura 22.- Niveles de Cistatina según clase Child

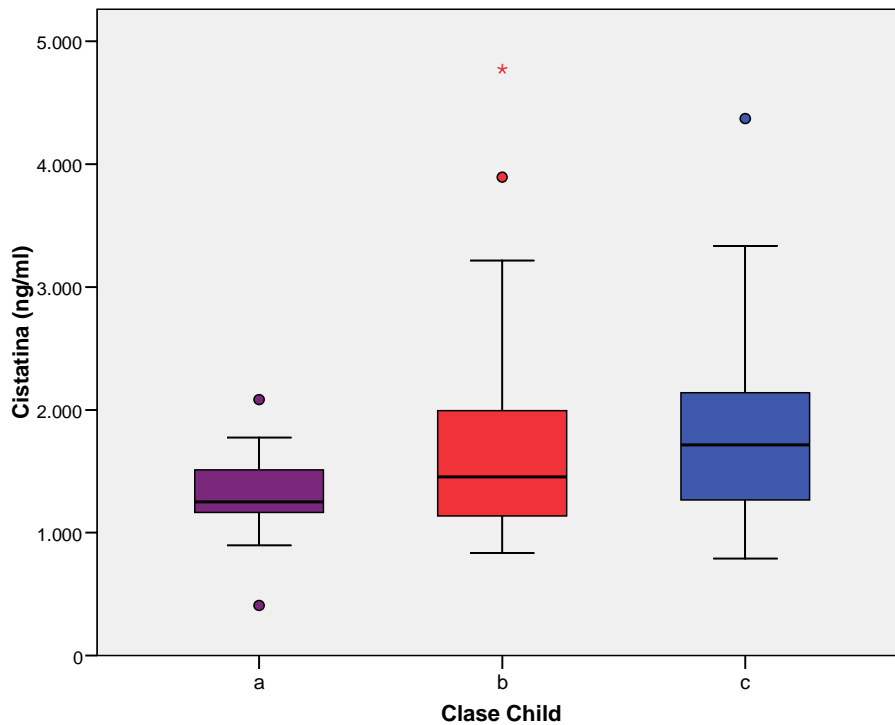


Figura 23.- Niveles de NT-proBNP según clase Child

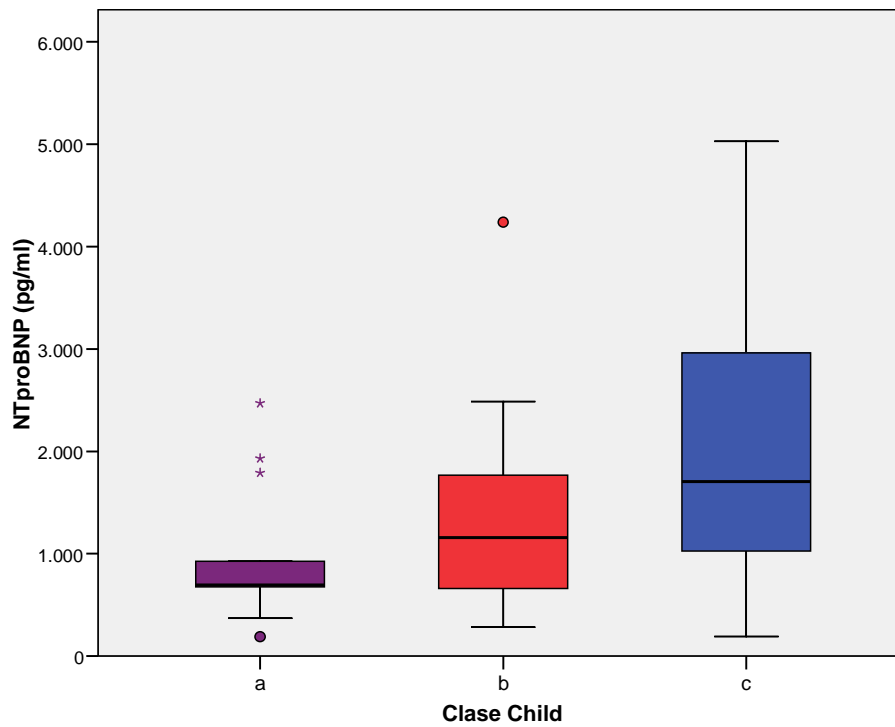


Tabla 40.- Variabilidad NT-proBNP y Cistatina C según clase Child

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	
Cistatina (ng/ml)	Inter-grupos (Combinados)	3403389,0	2	1701694,5	3,023	,054	
	Término lineal	No ponderado	3260422,3	1	3260422,3	5,792	,018
		Ponderado	3326799,1	1	3326799,1	5,910	,017
		Desviación	76589,9	1	76589,9	,136	,713
	Intra-grupos	46156314,6	82	562881,8			
Total	49559703,6	84					
NTproBNP (pg/ml)	Inter-grupos (Combinados)	16601231,9	2	8300615,9	7,866	,001	
	Término lineal	No ponderado	11457822,9	1	11457822,9	10,858	,001
		Ponderado	15715128,6	1	15715128,6	14,892	,000
		Desviación	886103,3	1	886103,3	,840	,362
	Intra-grupos	86532480,6	82	1055274,1			
Total	103133712,6	84					

Si realizamos el análisis intergrupos posthoc (tabla 41), observamos como, en el caso de la Cistatina C, los pacientes grupo A de Child muestran diferencias significativas con los del grupo C ($p = 0,023$), mientras que no se observan diferencias con los pacientes en grupo B de Child. En el caso del NTproBNP, utilizamos la prueba de Tamhane ya que no podemos asumir que las varianzas sean iguales, mediante esta prueba observamos diferencias significativas en el grupo C de Child respecto al A y el B, no se observan diferencias entre los grupos A y B. Si utilizamos la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis para muestras de diferente tamaño y varianzas desiguales, observamos como sigue existiendo diferencias significativas entre los grupos ($p = 0,002$).

Tabla 41.- Analisis post-hoc. Cistatina y NT-proBNP según clasificación de Child-Pugh

Variable dependiente		(I) Valor Child	(J) Valor Child	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
							Límite superior	Límite inferior
Cistatina (ng/ml)	DMS	a	B	-374,22577	263,30411	,159	-898,0215	149,5700
			C	-543,8439(*)	234,32587	,023	-1009,9928	-77,6952
		b	A	374,22577	263,30411	,159	-149,5700	898,0215
			C	-169,61820	192,56464	,381	-552,6906	213,4542
		c	A	543,84397(*)	234,32587	,023	77,6952	1009,9928
			B	169,61820	192,56464	,381	-213,4542	552,6906
NT-proBNP (pg/ml)	Tamhane	a	B	169,61820	207,54972	,804	-348,4318	687,6682
			C	-353,83967	262,71081	,464	-1016,9056	309,2262
		b	A	353,83967	262,71081	,464	-309,2262	1016,9056
			C	-634,7905(*)	250,78475	,042	-1252,0005	-17,5806
		c	A	988,63021(*)	251,62165	,001	356,8930	1620,3674
			B	634,79054(*)	250,78475	,042	17,5806	1252,0005

* La diferencia de medias es significativa al nivel .05.

Tabla 42.- Test de Kruskal-Wallis. Niveles de NT-proBNP según clase Child.

	Valor Child	Rango promedio	Sig asintot
NTproBNP	A	26,31	0.003
	B	36,74	
	C	50,37	
	Total		

En cuanto al índice MELD, los valores de Cistatina C y de NTproBNP se correlacionan de forma significativa con este índice, tal y como podemos observar a continuación (tabla 47 y figuras 24 y 25).

Tabla 43.- Correlación de cistatina C y NTproBNP con el índice MELD

		Cistatina (ng/ml)	NTproBNP (pg/ml)
Valor Meld	Pearson Correlation	,340(**)	,311(**)
	Sig. (2-tailed)	,001	,003

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Hemos comprobado como tanto el NTproBNP como la Cistatina C, se correlacionan de forma significativa con el índice MELD. Este índice reúne diferentes variables analíticas que han demostrado tener un importante impacto pronóstico en el paciente cirrótico. Estas variables son la creatinina, el INR y la bilirrubina. Si estudiamos la correlación de los marcadores con estas y otras variables, observamos como el NTproBNP se correlaciona de forma significativa con la bilirrubina ($r = 0,263$; p

< 0,05) y con la actividad de protrombina ($r = - 0,337$; $p < 0,01$). Sin embargo, no se observó correlación con el INR y la creatinina sérica (tabla 44).

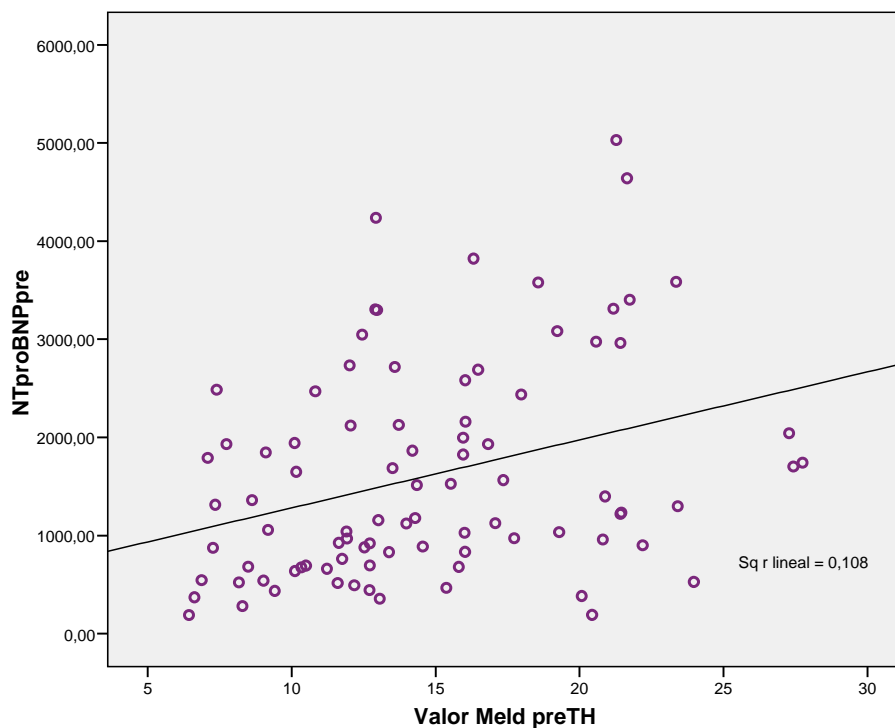


Figura 24. Correlación MELD y NTproBNP

La hemoglobina ha demostrado ser un buen factor pronóstico tanto en los pacientes cirróticos como en la insuficiencia cardiaca, observamos una correlación negativa significativa entre el valor de NTproBNP y el de hemoglobina en los pacientes de nuestra muestra ($r = - 0,309$; $p < 0,01$). Por otro lado, la trombopenia es un marcador de HPO. Estudiamos su correlación con el valor de NTproBNP observando una correlación negativa significativa ($r = - 0,304$; $p < 0,01$) (tabla 44).

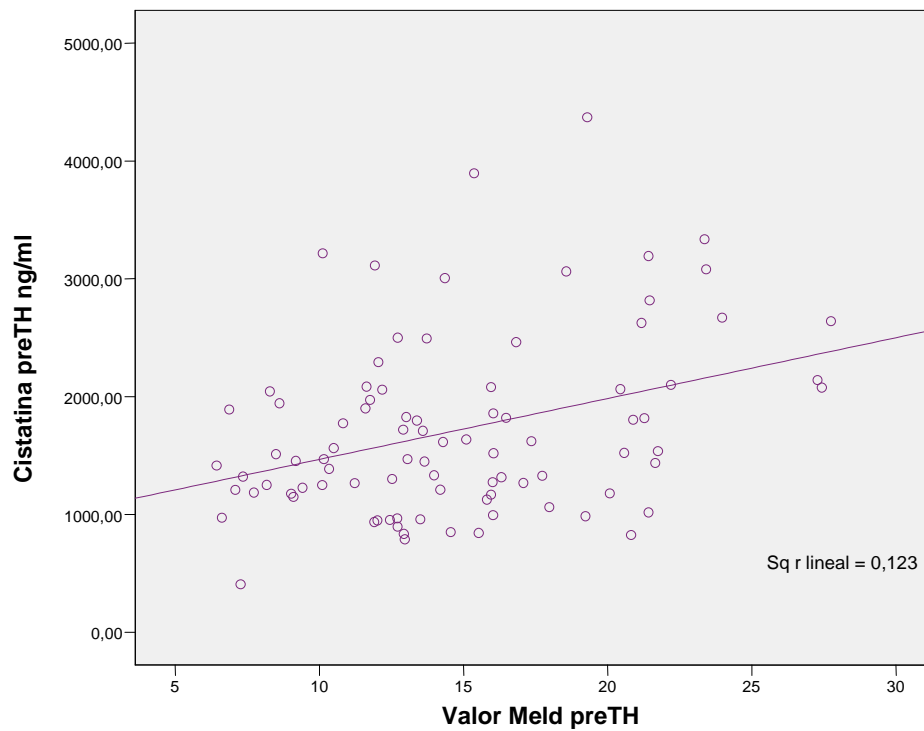


Figura 25.- Correlación MELD y Cistatina C.

Tabla 44. Correlación del NTproBNP con las diferentes variables analíticas.

		Bilirrubina	Actividad protrombina	Plaquetas	Hemoglobina
NTproBNP (pg/ml)	Pearson	,263(*)	-,337(**)	-,304(**)	-,309(**)
	Sig. (bi)	,013	,001	,004	,003

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

En cuanto a la Cistatina C, observamos en la tabla 45, una correlación significativa con la actividad de protrombina ($r = -0,268$; $p < 0,01$), el INR ($r = 0,257$; $p < 0,05$) y la hemoglobina ($r = -0,248$; $p < 0,05$).

Tabla 45. Correlación de la Cistatina con las diferentes variables analíticas.

		Actividad protrombina	INR	Hemoglobina
Cistatina (ng/ml)	Correlación de Pearson	-,268(**)	,257(*)	-,248(*)
	Sig. (bilateral)	,009	,013	,017

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

A continuación estudiamos los niveles de NT-proBNP y Cistatina C en función de las descompensaciones de la cirrosis hepática que los pacientes habían presentado o presentaban. Como podemos observar en las figuras 26 y 27, los pacientes con antecedente de ascitis, ascitis asociada a IR o síndrome hepatorenal, presentaban niveles de NT-proBNP y Cistatina C significativamente superiores respecto a los pacientes que no presentaban dichas complicaciones.

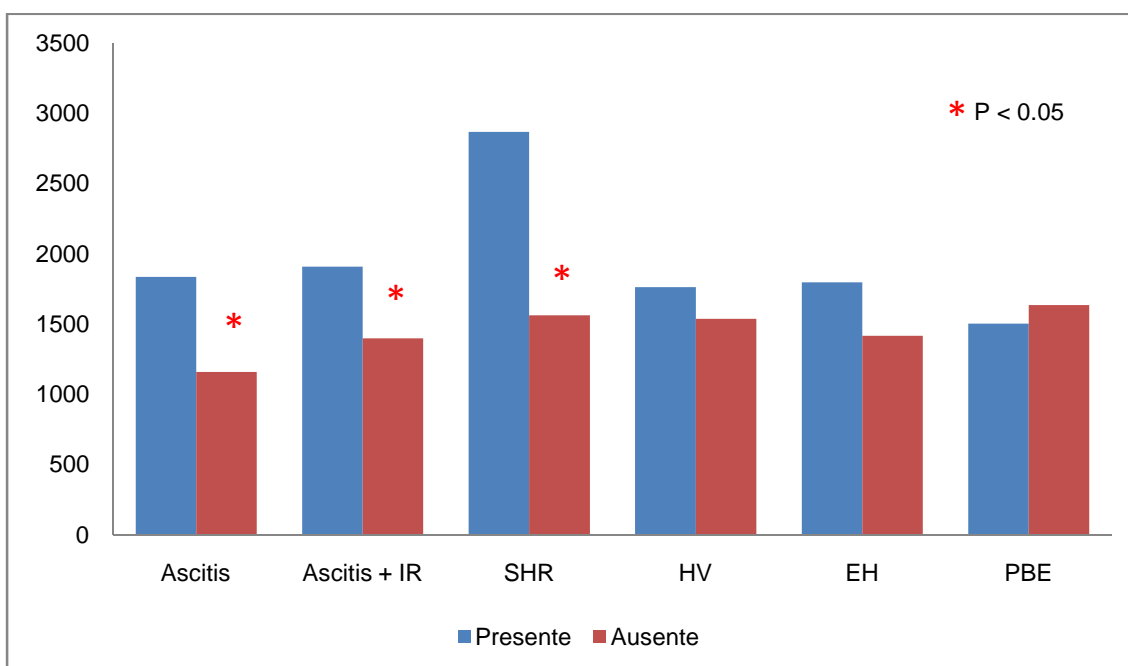


Figura 26. Niveles de NT-proBNP (pg/ml) según complicaciones de la cirrosis hepática.

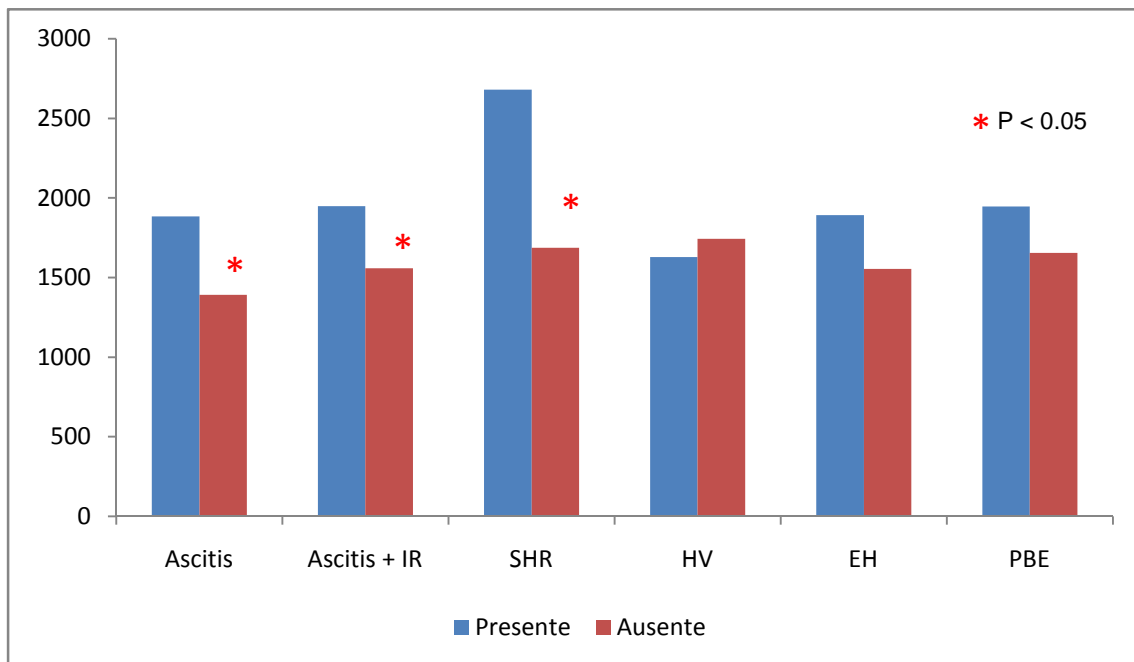


Figura 27. Niveles de Cistatina C (ng/ml) según complicaciones de la cirrosis hepática.

4.6.- MARCADORES CARDIOVASCULARES Y CARDIOMIOPATÍA CIRRÓTICA.

4.6.1.- MARCADORES CARDIOVASCULARES Y HEMODINÁMICA.

Se estudió la correlación del NTproBNP con las diferentes variables obtenidas en el estudio hemodinámico (tabla 46). Observamos una correlación positiva con la presión venosa central ($r = 0,230$; $p < 0,05$), la PAP diastólica ($r = 0,232$; $0 < 0,05$), la PAP media ($r = 0,272$; $p < 0,01$), la PCP ($r = 0,310$; $p < 0,01$). Por otro lado, también se observó una correlación significativa positiva con el gasto cardiaco (GC, $r = 0,324$; $p < 0,01$) y el índice cardiaco (IC, $r = 0,379$; $p < 0,01$) (figura 28) y una correlación inversa con el índice de resistencia vascular sistémica (IRVS, $r = -0,246$; $p < 0,05$) y el coeficiente de extracción de oxígeno (CEO2, $r = -0,246$; $p < 0,05$),

Tabla 46. Correlación del NT-proBNP con las diferentes variables hemodinámicas.

	PVC	PAPD	PCP	PAPM	GC	IC	IRVS	CEO2
NTproBNP (pg/ml)								
Pearson	,230(*)	,232(*)	,301(**)	,272(**)	,324(**)	,379(**)	-,246(*)	-,246(*)
Sig. (bi)	,026	,024	,003	,008	,002	,000	,018	,018

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

La cistatina C no se correlacionó de forma significativa con ninguna variable del estudio hemodinámico.

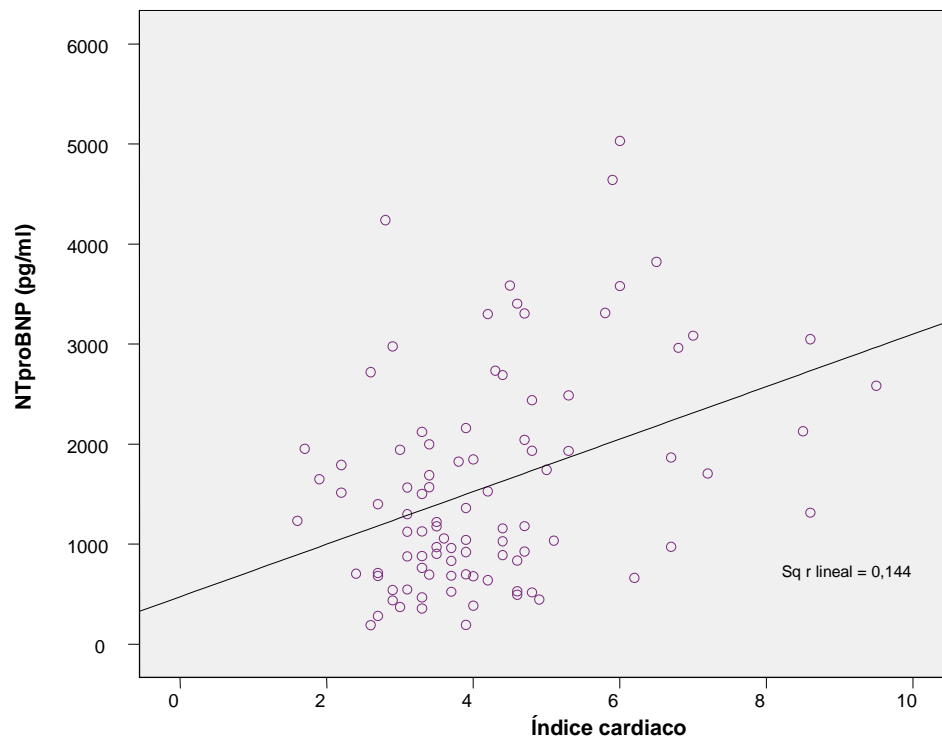


Figura 28. Correlación entre los niveles de NTproBNP y el índice cardiaco

4.6.2.- MARCADORES CARDIOVASCULARES Y ECOCARDIOGRAMA.

De todas las variables ecocardiográficas estudiadas, observamos como únicamente el IMVI mostró una correlación significativa con el NTproBNP ($r = 0,296$; $p < 0,05$) (tabla 47, figura 29).

Tabla 47. Correlación del NT-proBNP con las diferentes variables ecocardiográficas.

		IMVI (g/m ²)
NTproBNP (pg/ml)	Correlación de Pearson	,296(*)
	Sig. (bilateral)	,012

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

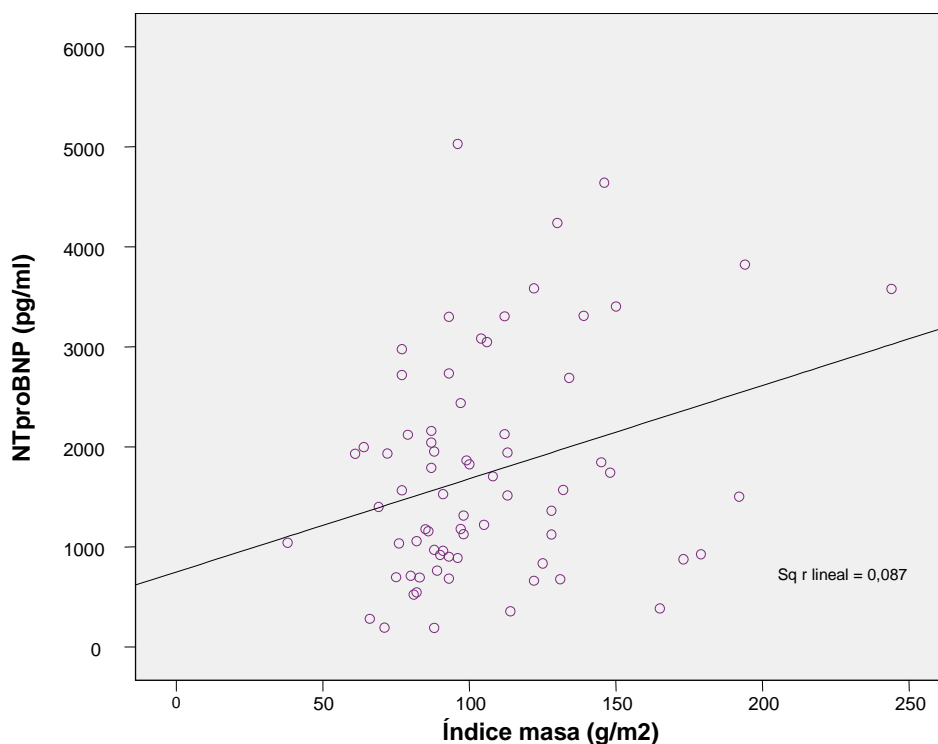


Figura 29. Correlación entre los niveles de NTproBNP y el índice de masa ventricular izquierdo

En cuanto a la Cistatina C, como podemos observar en la tabla 48, se objetivó una correlación significativa con la LVEF ($r = 0,274$; $p < 0,05$), con el diámetro telesistólico del VI (DTSVI, $r = -0,250$; $p < 0,05$) y con la fracción de acortamiento del VI (FAVI, $r = 0.321$; $p < 0,01$). El resto de variables no alcanzaron significación estadística.

Tabla 48. Correlación de la Cistatina C con las diferentes variables ecocardiográficas.

		Fracción eyección (%)	Diámetro sistólico VI (mm)	Fracción acortamiento VI (%)
Cistatina (ng/ml)	Correlación de Pearson	,274(*)	-,250(*)	,321(**)
	Sig. (bilateral)	,013	,025	,003

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral). ** al nivel 0.01 (bilateral)

4.6.3.- NT-PROBNP: ANÁLISIS MULTIVARIABLE.

Para estudiar la relación del NT-proBNP con el resto de las variables del estudio, se realizó un análisis multivariable incluyendo aquellas variables con un p valor menor o igual a 0.05 en el análisis univariable. Como podemos observar en la tabla 49, la puntuación total Child, el índice cardiaco y el IMVI se correlacionan de forma independiente con el NT-proBNP.

Tabla 49. Análisis multivariable: NT-proBNP y variables del estudio.

	r	p uni	beta	p multi
Valor Child	0.331	<0.005	0.299	< 0.05
Índice MELD	0.311	<0.005		
Plaquetas	-0.304	< 0.01		
GC	0.324	< 0.01		
IC	0.379	< 0.01	0.243	< 0.05
IRVS	-0.25	< 0.05		
PCP	0.310	< 0.01		
PAPM	0.27	< 0.01		
IMVI	0.29	< 0.05	0.232	< 0.05

4.6.4.- CISTATINA C: ANÁLISIS MULTIVARIABLE.

Para estudiar la relación de la Cistatina C con el resto de las variables del estudio, se realizó un análisis multivariable incluyendo aquellas variables con un p valor menor o igual a 0.05 en el análisis univariable. Como podemos observar en la tabla 50, la creatinina, el valor total Child y la fracción de acortamiento del VI, se correlacionan de forma independiente con la Cistatina C.

Tabla 50. Análisis multivariable: Cistatina C y variables del estudio.

	r	p uni	beta	p multi
TFGE(ml/min)	-0.403	<0.001		
Creatinina (mg/dl)	0.453	<0.001	0.384	0.001
Aclaramiento creatinina (ml/min/1.73m ²)	-0.264	0.017		
Hemoglobina (g/dl)	-0.233	0.031		
Valor Child	0.260	0.018	0.237	0.029
Índice MELD	0.196	0.059		
Fracción acortamiento VI (%)	0.332	0.003	0.288	0.009
Diametro sistólico VI (mm)	-0.261	0.018		
Fracción eyección VI (%)	0.333	0.003		

4.7.- SÍNDROME HIPERDINÁMICO Y CARDIOMIOPATÍA CIRRÓTICA

De los 99 pacientes con cirrosis hepática candidatos a trasplante hepático, 47 tenían síndrome hiperdinámico, definido por un índice cardiaco superior a 4 L/min/m².

En la table 51 podemos observar como se trataba de pacientes con cirrosis hepática más avanzada, con diferencias estadísticamente superiores en la puntuación total Child y en el índice MELD, comparado con los pacientes cirróticos sin síndrome hiperdinámico. Sin embargo, no se observa una relación significativa entre el desarrollo de síndrome hiperdinámico y la función renal o la presencia de ascitis.

Tabla 51. Características clínicas y síndrome hiperdinámico

	Pacientes (n=99)	Con síndrome hiperdinámico (n=47)	Sin síndrome hiperdinámico (n=52)	p
Edad (años)	55±8	55±8	56±8	NS
Sexo (masculino)	79	35	44	NS
Child score	10±3	10±2	9±2	0.007
MELD score	17±8	16±5	13±5	0.013
Ascitis	64	34	30	NS
EH	46	27	19	0.015
PBE	21	12	9	NS
SHR	3	3	0	NS
HDA	24	11	13	NS
HCC	28	8	20	0.034
Bilirrubina sérica (mg/dl)	3.5±3.1	4.4±3.8	2.7±2.0	0.012
Albumina sérica (g/dl)	3.2±0.6	3.1±0.6	3.3±0.6	NS
Actividad protrombina (%)	66±20	60±22	70±18	0.027
Sodio sérico (mEq/l)	137±5	137±5	136±6	NS
Creatinina sérica (mg/dl)	0.91±0.28	0.94±0.33	0.87±0.23	NS
Aclaramiento creatinina (ml/min)	97±40	90±41	102±38	NS
Hemoglobina (g/dl)	11.7±2.0	10.9±1.9	12.3±1.8	< 0.001

En la tabla 52 podemos observar las características hemodinámicas de estos pacientes. En general, aquellos con síndrome hiperdinámico presentaban una frecuencia cardiaca, presión pulmonar, índice de trabajo ventricular, consumo y transporte de oxígeno, saturación venosa de oxígeno y gradiente transpulmonar, significativamente superior respecto a los pacientes sin síndrome hiperdinámico. Además, estos pacientes presentan significativamente un menor índice de resistencia vascular sistémica y pulmonar así como un menor coeficiente de extracción.

	Pacientes (n=99)	Con Síndrome Hiperdinámico (n=47)	Sin Síndrome Hiperdinámico (n=52)	p
Frecuencia cardiaca (lat/min)	74±18	79±16	71±19	0.02
Presión arterial sistólica (mmHg)	112±20	115±24	109±16	NS
Presión arterial diastólica (mmHg)	57±10	57±12	57±10	NS
Presión arterial media (mmHg)	76±12	76±13	76±11	NS
Índice Resistencia vascular sistémica (din*seg*cm ⁻⁵)	1296±543	942±276	1642±514	< 0.001
Presión venosa central (mmHg)	13±5	14±4	13±5	NS
PAP sistólica (mmHg)	28±9	30±10	26±8	0.04
PAP diastólica (mmHg)	17±6	18±5	16±6	NS
PAP media (mmHg)	22±7	23±7	20±6	0.023
PCP (mmHg)	15±6	16±6	15±6	NS
Índice Resistencia vascular pulmonar (din*seg*cm ⁻⁵)	131±90	115±86	153±88	0.03
Índice trabajo VI (g/m ² /beat)	47±18	58±20	39±11	< 0.001
Índice trabajo VD (g/m ² /beat)	7±5	9±6	5±2	< 0.001
Transporte (DO ₂) (ml/min/m ²)	594±225	690±238	504±139	< 0.001
Consumo (VO ₂) (ml/min/m ²)	95±40	99±33	87±43	NS
CEO ₂ (%)	16±4	15±4	17±5	0.01
SVO ₂ (%)	86±6	87±5	85±6	0.04
ΔP Transpulmonar (TPG) (mmHg)	6±3	7±5	6±3	0.04

Tabla 52. Características hemodinámicas y Síndrome hiperdinámico

En la tabla 53 podemos observar las características ecocardiográficas. Comparado con el grupo de pacientes sin síndrome hiperdinámico, los pacientes con esta condición presentaban un tabique interventricular y un índice de masa ventricular izquierda significativamente superior. Sin embargo, no se observa relación entre la presencia de esta condición y el desarrollo de insuficiencia cardiaca sistólica o diastólica, evaluadas mediante la fracción de eyección y la ratio E/A, respectivamente.

	Pacientes (N = 99)	Con Síndrome Hiperdinámico (n=47)	Sin Síndrome Hiperdinámico (n=52)	p valor
Diámetro transversal AI (mm)	41.7±5.6	42±5	41±6	NS
Diámetro diastólico VI (mm)	52±7	53±7	51±7	NS
Diámetro sistólico VI (mm)	31±7	32±7	31±6	NS
Septo interventricular (mm)	10.2±5.1	10±2	9±2	0.04
Pared posterior VI (mm)	9.8±3.4	10±4	9±2	NS
Fracción acortamiento VI (%)	40.6±7.0	40±8	41±6	NS
IMVI (g/m ²)	106.2±34.4	117±31	95±29	0.003
LVEF (%)	65.5±8.7	65±10	66±7	NS
E/A ratio	1.17±0.40	1.2±0.3	1.2±0.5	NS
E (m/s)	0.87±0.22	0.89±0.17	0.86±0.26	NS
A (m/s)	0.76±0.20	0.79±0.22	0.77±0.18	NS

Tabla 53. Características hemodinámicas y Síndrome hiperdinámico

En cuanto a los niveles de NT-proBNP, los pacientes con síndrome hiperdinámico presentaban niveles significativamente superiores respecto a los pacientes sin esta entidad (1978±1224 vs. 1209±770 pg/ml, $p < 0.001$).

Treinta y seis pacientes con síndrome hiperdinámico (77%) presentaban una PCP superior a 12 mmHg y fueron diagnosticados de insuficiencia cardiaca de alto gasto cardiaco. La curva ROC del NT-proBNP para la detección de esta entidad fue de 0.72 (IC 95%: 0.61 - 0.83; $p < 0.001$) (figure 30). Un valor de NT-proBNP de 2000 pg/ml, establecido por la Sociedad Europea para el diagnóstico de Insuficiencia cardiaca, mostró una especificidad del 87%, una sensibilidad del 50%, un VPP del 68% y VPN del 76% para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca. Un valor de corte de 833 pg/ml

presentaba mayor sensibilidad (85%) pero a expensas de una menor especificidad (36%).

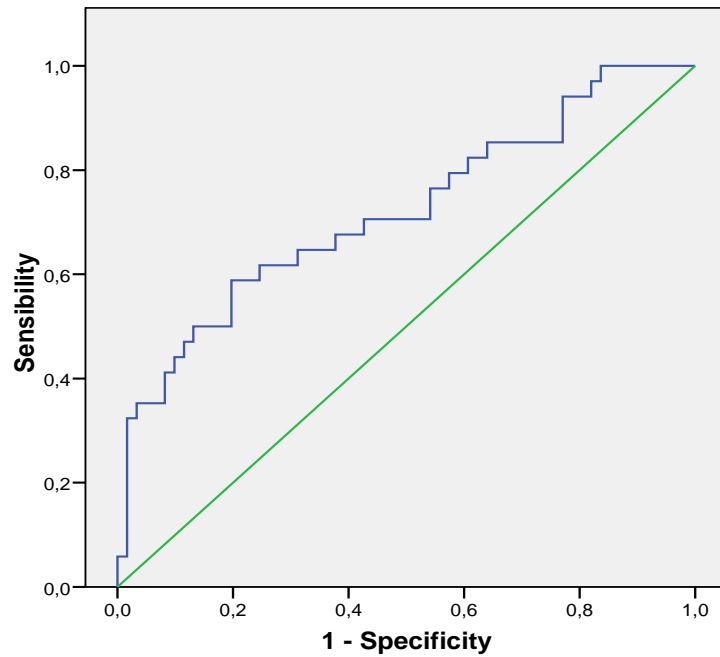


Figura 30. Curva ROC: NT-proBNP e insuficiencia cardiaca de alto gasto cardiaco

5.- DISCUSIÓN

5.1.- DESCRIPCIÓN INICIAL DE LA POBLACIÓN

5.1.1.- DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

La CH es una enfermedad de etiología variable. Existen algunos estudios donde la incidencia varía entre el 7-10 % de la población general; sin embargo, existe un periodo asintomático que hace que estas cifras estén infraestimadas.

A continuación discutiremos sobre los resultados obtenidos en nuestro estudio en las diferentes variables sociodemográficas.

- **Edad:** como ya hemos comentado previamente la distribución de la edad en nuestros pacientes viene condicionada por la existencia de un límite máximo de edad para acceder al TH, que en nuestro centro es siempre inferior a los 70 años. Si bien no existe límite inferior de edad, es cierto que la incidencia de CH aumenta con la edad siendo máxima entre los 50 y 60 años. El desarrollo posterior de complicaciones que requieran la indicación de un TH también necesita tiempo, por lo que es poco frecuente la realización de un TH por CH en pacientes de menos de 40 años. Nuestros pacientes presentaban una edad media de 55 ± 8 años coincidente con la de otros estudios realizados en pacientes trasplantados hepáticos, haremos especial énfasis en los datos aportados por Torregrosa (103) en su estudio sobre la cardiomiopatía cirrótica, donde se observa una edad media de 55 ± 7 años.
- **Sexo:** datos epidemiológicos han demostrado que la CH es más frecuente en el sexo masculino, por ello no es de extrañar que el porcentaje de varones trasplantados en nuestro estudio sea notablemente superior al de mujeres (78,6% versus 21,3%). Estos datos son similares a los recogidos en el Registro Español de Trasplante Hepático (RETH) (198). Cholongitas et al demostraron en su estudio la influencia del sexo en el índice MELD y obtuvieron valores

inferiores en mujeres que en varones (171). Tal y como apunta este grupo, esta podría ser la causa del menor número de trasplantes en mujeres en EEUU. Estos datos son concordantes con los de nuestro estudio, si bien dado que en nuestro medio la prioridad no se basa de una forma tan estricta en el índice MELD, consideramos que la explicación únicamente se basa en la diferente incidencia por sexos.

5.1.2.- CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

La distribución de la etiología de la CH en nuestro medio es similar a la de otros estudios realizados en España, siendo el alcohol la causa predominante, seguida por el VHC (198). En nuestros pacientes la ascitis fue la complicación derivada de la HPO más frecuente. Respecto a la gravedad de la CH podemos observar como más de la mitad de nuestros pacientes se encontraban en el estadio C de Child-Pugh y el valor medio de MELD fue de 15, lo que significa que en general se trataban de pacientes con CH avanzada candidatos por ello a TH. Estos datos son similares a los obtenidos por el Registro Español de Trasplante Hepático (198).

5.1.3.- DATOS ANALÍTICOS

- **ANEMIA.**

Respecto a los datos analíticos habituales únicamente vamos a comentar los datos relativos a la anemia. La anemia es una complicación frecuente en la cirrosis hepática siendo de etiología multifactorial. Sin embargo, la anemia en el paciente cirrótico ha sido poco estudiada. En el estudio de Pignon, en el que se valoraban diferentes factores predictivos de supervivencia en los pacientes con cirrosis

alcohólica, la anemia demostró ser un factor pronóstico independiente en el análisis multivariante (199).

Por otro lado, la anemia podría influir en la evolución de la cardiomiopatía cirrótica ya que existe evidencia de que la anemia es un factor desencadenante y pronóstico en la insuficiencia cardiaca de cualquier etiología (200). Por ello, es un dato a tener en cuenta y posteriormente veremos su repercusión en nuestros pacientes.

Más de la mitad de nuestros pacientes presentaba anemia (56,4%) y este porcentaje era todavía superior en las mujeres (74%). La presencia de anemia está bien establecida en el paciente cirrótico, observándose un hematocrito del orden de 20-30%. Factores que contribuyen a la existencia de este bajo hematocrito son la esplenomegalia con hiperesplenismo debida a la HPO, el antecedente de hemorragias gastrointestinales agudas o crónicas por varices esofágicas o úlcera gástrica que puede ser agravada por la presencia de coagulopatía, el déficit de ácido fólico y vitamina B12 por dieta escasa y alcoholismo, una defectuosa producción de hematíes debido a la supresión directa del alcohol sobre los precursores de los glóbulos rojos en la médula ósea o la presencia de anemia hemolítica adquirida en pacientes con CH en fase muy avanzada. Por otro lado, un estudio realizado por Bruno, observó como los pacientes cirróticos con anemia tenían una respuesta parcial e inadecuada de elevación de sus niveles de eritropoyetina respecto a los pacientes no cirróticos con anemia (201).

- **NTproBNP**

Nuestros pacientes presentaron como grupo niveles muy elevados de NTproBNP (1573 ± 1078 pg/ml) y un 67% presentaba niveles superiores a 950 pg/ml, que es el

valor diagnóstico de insuficiencia cardíaca probable para una edad comprendida entre los 50 y los 75 años (126). Hasta la fecha, únicamente el estudio de Henriksen ha evaluado los niveles de NTproBNP en pacientes cirróticos confirmando que estos pacientes presentan niveles más elevados que los sujetos sanos e incluso que los pacientes con CH descompensada presentan niveles diagnósticos de insuficiencia cardíaca (138).

Existen más trabajos acerca del BNP en los pacientes cirróticos que también confirman niveles más elevados, principalmente en los pacientes con ascitis y con EH (135-137). En nuestros pacientes los niveles elevados de NTproBNP se pueden explicar por la severidad de su CH (55% en estadio C de Child-Pugh, 62% descompensación edematoascítica y 51% encefalopatía). Debe destacarse la homogeneidad de nuestro grupo en la severidad de la cirrosis, hecho este no siempre bien especificado en otros trabajos.

- **FUNCIÓN RENAL**

Sabemos que la CH se asocia con frecuencia a IR. Habitualmente se trata de una IR funcional, sin alteraciones morfológicas, y reversible con tratamiento médico, exceptuando en su estadio final, el denominado síndrome hepatorenal, el cual rara vez es reversible siendo el TH el único tratamiento efectivo.

Los pacientes cirróticos con IR son particularmente sensibles a las disminuciones de volumen plasmático por lo que precisan de un control estricto de la función renal. Además constituye un factor pronóstico fundamental, como demuestra la inclusión de la creatinina sérica en el índice MELD. En nuestra serie, un 38% de los pacientes

presentaba un aclaramiento de creatinina inferior a 80 ml/min y un 19,4% inferior a 60 ml/min.

En la práctica clínica para valorar la función renal en los pacientes cirróticos se utiliza la creatinina sérica de forma rutinaria y, como herramienta más fiable, su aclaramiento en orina de 24 horas. Por un lado, la creatinina sérica muestra muchas limitaciones en este tipo de pacientes, ya que se ve afectada por la masa muscular, la bilirrubina, la desnutrición, etc. Por otro lado, el aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas resulta un procedimiento demasiado laborioso para el paciente ambulatorio. Diferentes estudios han demostrado la utilidad de la cistatina C como un marcador de función renal precoz y más sensible que la creatinina sérica (141-146).

En nuestro estudio hemos demostrado este hecho, observando como la cistatina C es más sensible para detectar IR en cualquier estadio, con una sensibilidad y especificidad creciente según el empeoramiento del aclaramiento de creatinina (sensibilidad 41% para CICr inferior a 90 ml/min, 82% para CICr inferior a 60 ml/min y 100% para aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) (tabla 20). Por el contrario, la creatinina sérica presentaba una escasa sensibilidad para cualquier grado de IR (sensibilidad máxima del 24% obtenida para un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/h) con una especificidad muy elevada.

A la luz de nuestros resultados, con la única determinación de creatinina se infradiagnostica la IR en un porcentaje elevado de pacientes con la implicación pronóstica que esto conlleva. El cribado de la IR en el paciente cirrótico debería replantearse, introduciendo la determinación de Cistatina C, para aumentar la sensibilidad en aquellos pacientes con creatinina normal. Posteriormente, la determinación del aclaramiento de creatinina resultaría de utilidad para confirmar el diagnóstico y filiar el tipo de IR.

Respecto al estudio mediante curvas ROC, observamos que para un valor de filtrado glomerular inferior a 80 ml/min, Cistatina C, creatinina y TFGE muestran valores muy similares de área bajo la curva (0,698, 0,787 y 0,799).

El estudio de la correlación de Pearson y de las curvas ROC de los parámetros de función renal en nuestros pacientes, mostró una superioridad clara de la creatinina para cualquier grado de IR. Así la correlación obtenida del aclaramiento de creatinina con la cistatina C, la creatinina y la estimación del filtrado glomerular por la fórmula de Cockcroft-Gault ha sido de -0,358, -0,498 y 0,561, respectivamente, todas ellas significativas a un nivel de 0,01 bilateral. Así mismo, la Cistatina también ha mostrado una correlación significativa razonable con la creatinina sérica (0,516) y la tasa de filtrado glomerular estimada (-0,427). Las correlaciones obtenidas en nuestro estudio son modestas si las comparamos con las mostradas en un reciente metaanálisis donde la cistatina C obtuvo una correlación de -0,82 con la tasa de filtrado glomerular y la creatinina de 0,74 (202).

5.1.4.- DATOS HEMODINÁMICOS

La CH avanzada se caracteriza por un estado de hiperdinamia, donde el factor desencadenante es el desarrollo de vasodilatación sistémica secundaria a la HPO. En nuestros pacientes hemos observado una alta prevalencia de síndrome hiperdinámico (48%), objetivando una situación de hipotensión generalizada con un índice de resistencia vascular sistémica disminuido y un gasto e índice cardiaco elevados.

En condiciones fisiológicas, para un adulto de 55 años el IC se estima en 3 L/min/m², por lo que se puede objetivar un incremento mínimo de 1,5 L/min/m² en nuestros pacientes, que supone un incremento del 50% de las cifras basales en

condiciones fisiológicas. Un 48% de los pacientes presentaba valores superiores a 4 L/min/m². Acorde con estos datos, el índice de volumen sistólico también fue superior al esperado en situación basal. Estos hallazgos son similares a los descritos con anterioridad en la literatura y definen la hiperdinamia de estos pacientes (203).

En cuanto al índice de trabajo sistólico, tanto del ventrículo derecho como del VI, los valores medios estaban comprendidos dentro del rango de la normalidad y ello a pesar de la existencia de síndrome hiperdinámico. Como ya han apuntado otros autores, probablemente este síndrome esté atenuado por las bajas resistencias sistémicas periféricas facilitando que el corazón no tenga que realizar un trabajo mecánico extra (21, 56, 57).

No obstante, el dato hemodinámico principal en cuanto a la fisiopatología sistémica es el Índice de las Resistencias Vasculares Sistémicas que expresa el grado de vasodilatación periférica existente, y que es el primer eslabón en todo el complejo síndrome hiperdinámico de estos pacientes. El valor medio para el IRVS fue de 1298 din/seg/m²/cm⁵, que es notablemente inferior a lo considerado como normal (1600-2400 din/seg/m²/cm⁵).

La PVC es un indicador de volumen de llenado de las cavidades derechas (precarga) y en pacientes con CH avanzada se encuentra elevada por incremento del volumen plasmático. Los valores de presión venosa central se encontraban elevados respecto a lo considerado como normal (13.1±4.8 vs 5-10 mmHg).

Respecto al territorio pulmonar, los cambios asociados a la CH son bien conocidos. Existen dos grandes patologías: el síndrome hepatopulmonar y la hipertensión portopulmonar. En ambas la fisiopatología se basa en una alteración en la regulación del tono vascular secundario a la HPO. Mientras en el síndrome hepatopulmonar predomina la vasodilatación precapilar y capilar, en la hipertensión

portopulmonar predomina la vasoconstricción, con hipertrofia intimal, fibrosis y arteriopatía plexogénica. La presión media de la arteria pulmonar en nuestros pacientes fue de 21 mmHg, valor comprendido dentro del rango de normalidad; no obstante el índice de resistencias vasculares pulmonares fue notablemente inferior ($130 \text{ din/m}^2/\text{cm}^5$) al considerado normal de manera que corrobora la existencia de vasodilatación sistémica e incluso en el territorio pulmonar, pudiendo mezclarse ambos síndromes. Es más sabemos que el síndrome hepatopulmonar es frecuente, pero aun es más frecuente la aparición subclínica de vasodilatación sin hipoxemia.

De todos los pacientes que presentaban una PAP media superior a 25 mmHg, sólo uno cumplía estrictamente los criterios de hipertensión portopulmonar. El resto presentaba valores de presión capilar pulmonar superiores a 15 mmHg, por lo que podemos decir que la presencia de PAP elevada se debía a un aumento del volumen central. Sin embargo, un 28% de los mismos presentaba índices de resistencia vascular pulmonar elevados pudiendo indicar una etiología mixta de la PAP (verdadera hipertensión portopulmonar y aumento de volumen) o bien, un estadio inicial de una futura hipertensión portopulmonar, tratándose de un subgrupo de pacientes con un patrón hemodinámico diferente donde el aumento de volumen y de PAP hubiera podido tener repercusión, sostenida o no, sobre las resistencias vasculares pulmonares. Si atendemos al gradiente de presión transpulmonar observamos como un 40% de los pacientes con PAP media superior a 25 mmHg, presentaba un gradiente superior a 10 mmHg, apoyando el diagnóstico de verdadera hipertensión pulmonar. Como vemos los resultados son contradictorios y se necesitan más estudios al respecto para dilucidar la verdadera fisiopatología de esta entidad en la CH. Nuestros resultados son concordantes con el estudio de Krowka, la serie más grande presentada hasta la fecha (197). En este estudio se caracterizan diferentes patrones hemodinámicos pulmonares en los pacientes con CH, observando, entre los pacientes con PAP media elevada, un 33% de pacientes con aumento de volumen

central y resistencias vasculares pulmonares normales; sin embargo, estos pacientes presentaban alteraciones ecocardiográficas, principalmente aumento del diámetro de la AI y disfunción diastólica. Por otro lado, tanto en nuestra serie como en la de Krowka existe un elevado porcentaje de pacientes con incremento de la PAP y de las resistencias vasculares pulmonares a expensas de un aumento del volumen central y a pesar del mismo, como bien refleja el cálculo del gradiente de presión transpulmonar. Esto podría suponer un empeoramiento de la hipertensión pulmonar arterial existente por adición de una hipertensión venosa pulmonar secundaria a hipervolemia. Como bien sabemos, esto no ocurre en sujetos sanos ya que se produce un reclutamiento de pequeños capilares pulmonares que podrían no existir o responder de manera defectuosa en los pacientes cirróticos. Por ello, Krowka propone considerar a este grupo de pacientes como una entidad más dentro del síndrome de hipertensión portopulmonar debiendo reconsiderar los criterios diagnósticos con la eliminación de la presión capilar pulmonar y la inclusión del gradiente transpulmonar.

5.1.5.- DATOS ECOCARDIOGRÁFICOS

El test salino resultó positivo en un 41,4% de los pacientes (22,9% leve, 11,4% moderado y 7,1% grave) acorde a las series publicadas en las que la incidencia varía desde un 10 a un 47% (44).

Como ya hemos comentado previamente, todavía no existen unos criterios diagnósticos de consenso para la cardiomiopatía cirrótica, por lo que habitualmente se define por la presencia de disfunción sistólica (LVEF inferior al 55% o menor elevación del gasto cardiaco ante ciertos estímulos) y/o disfunción diastólica (cociente E/A inferior a 1, tiempo de deceleración superior a 200 ms y/o tiempo de relajación isovolumétrico superior a 80 ms). Además existen una serie de criterios secundarios

que apoyan el diagnóstico pero no lo confirman, como son la presencia de un intervalo QT prolongado, el crecimiento de AI, el incremento de la masa miocárdica o valores elevados de BNP, proBNP y/o troponina I (58).

Nuestros pacientes, como grupo, presentaban un diámetro de AI y un grosor de tabique interventricular ligeramente superior al límite de la normalidad. Estos resultados coinciden con los obtenidos por Wong al comparar 36 pacientes cirróticos con 8 controles sanos (136). Torregrosa no observó diferencias en cuanto al diámetro de la AI pero sí en cuanto al grosor de la pared posterior del VI y la suma del tabique interventricular con la pared posterior (103). Pozzi en 1996, observó un incremento del diámetro de la AI en los pacientes cirróticos y cuatro años después, Valeriano confirmó estos resultados (73, 204).

Pese a que el resto de parámetros se encontraban dentro de la normalidad, valorando las alteraciones de los parámetros estructurales cardiacos pudimos observar como más de la mitad de nuestros pacientes presentaba crecimiento de la AI (52,1%). Aproximadamente un 30% presentaba incremento de la pared posterior del VI y un 31,3% del septo interventricular. Un tercio presentaba aumento del diámetro telediastólico del VI y un 21,9% hipertrofia ventricular izquierda definida por un IMVI superior a 110 g/m² en mujeres y 125 g/m² en hombres. Torregrosa en su estudio observó un 25% de hipertrofia de VI en el grupo de pacientes cirróticos, cifra muy similar a la obtenida en nuestro estudio (103).

En cuanto a la función sistólica, en nuestro estudio un 13% de los pacientes presentó insuficiencia cardiaca sistólica definida por la presencia de una LVEF inferior al 55%, siendo el valor mínimo de 47%. Como media, nuestro grupo obtuvo una LVEF del 66%, resultado muy próximo al obtenido por Wong (64%) y Valeriano (61%) (136, 198). Mientras que Wong obtuvo un valor significativamente superior en el grupo de cirróticos al compararlo con el grupo control, Valeriano obtuvo una menor LVEF sin

observar diferencias significativas. Pozzi, observó una menor LVEF en los pacientes cirróticos con ascitis respecto a los que no tenían ascitis y a los controles sanos (73).

Respecto a la disfunción diastólica, al atender al cociente E/A, observamos como un 35,5% de pacientes presentaban disfunción diastólica. Tanto Pozzi como Valeriano demostraron como los pacientes con ascitis presentaban un menor cociente E/A que los cirróticos sin ascitis y los controles; sin embargo, más recientemente Torregrosa no confirmó estas diferencias (73, 198, 103).

Como resumen, podemos decir que un 38,2% de nuestros pacientes cumplían criterios primarios de cardiomiopatía cirrótica probable, sea por disfunción diastólica o sistólica. Dentro de estos, el 4,5% presentaba la asociación de ambos patrones. Dado que se trata de unos criterios diagnósticos todavía no firmemente establecidos, no existen estudios en la literatura con los cuales comparar nuestros resultados.

Aplicando un límite de PAP sistólica valorada por ecocardiografía de 40 mmHg, observamos una incidencia de hipertensión pulmonar del 44%, valor superior a la que habíamos detectado hemodinámicamente (30%). El hecho de no haber hallado diferencias significativas entre los grupos de diagnóstico y que ambas determinaciones presenten correlación positiva estadísticamente significativa aboga a favor de la robustez de estas medidas. Estos resultados son concordantes con los obtenidos por Krowka (197).

5.2.- DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO Y COMPARACIÓN CON LOS DATOS PREVIOS.

Se valoraron a un total de 60 pacientes que habían sido sometidos a un TH en un período comprendido entre 6 Y 66 meses antes (media de seguimiento = 31 ± 22 meses). La edad media fue de $57,74\pm 8$ años.

5.2.1.- FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Los factores de riesgo cardiovascular bien definidos incluyen: la edad avanzada, el género masculino, tabaco, HTA, DM, sedentarismo, obesidad, consumo excesivo de alcohol, elevación del colesterol-LDL o disminución del HDL y la hipertrigliceridemia.

La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en los pacientes trasplantados hepáticos es elevada, incluso el triple que el de una persona sana de su misma edad y sexo, y puede condicionar la evolución posterior del trasplante. Investigadores de la Universidad de Baylor realizaron un estudio descriptivo prospectivo de las causas de muerte después del primer año del trasplante en 884 pacientes (49). Encontraron que la causa más frecuente, después de la recidiva de la enfermedad primaria, fueron los eventos cardiovasculares o el ictus, con un 24% de casos. Por ello, en el seguimiento de estos pacientes se debe prestar especial atención a dichos factores e iniciar el tratamiento precoz de los mismos si procede.

No existe ninguna duda respecto al aumento de la prevalencia de dislipemia en los pacientes trasplantados hepáticos. Realmente, es un hecho común a todos los trasplantes de órgano sólido, aunque la prevalencia varía y es superior en el trasplante cardiaco e inferior en el hepático (35, 41). En estos últimos la prevalencia se sitúa

entre un 16 y un 43% de pacientes con hipercolesterolemia y un 40% de hipertrigliceridemia, siendo habitualmente una dislipemia mixta.

Como grupo, nuestros pacientes, presentaron una elevación significativa de los niveles de colesterol total y de triglicéridos después del trasplante (159,77 mg/dl vs 190,42; $p = 0,001$ y 85,88 mg/dl vs 145,76 mg/dl; $p = 0,001$, respectivamente). A pesar de ello, tan sólo existía un 14,5% de pacientes que recibían tratamiento para la dislipemia. En realidad, y teniendo en cuenta que los resultados son de una única analítica aislada, observamos como un 36,5% de nuestros pacientes presentaba cifras de colesterol superiores a 200 mg/dl, incluyendo un 11,1% con C-HDL inferior a 40 mg/dl y un 48,8% con C-LDL superior a 100 mg/dl. Por lo que nuestros resultados son muy similares a los presentados en otras series (35, 47-49), si bien estas series datan de más de 10 años de realización y utilizan unos límites para el diagnóstico de dislipemia variables. Se precisan nuevos estudios con la utilización de los nuevos criterios diagnósticos de Síndrome metabólico propuestos por la American Heart Association en los que el valor del colesterol total no tiene ninguna relevancia siendo determinante la valoración del colesterol HDL. A este respecto, y posiblemente muy influenciado por la mejora nutricional, los pacientes presentaban una notable mejoría de sus niveles de HDL, descendiendo el porcentaje de pacientes con cifras de riesgo, de un 39% a un 11,1%. Como ya hemos comentado, la influencia del estado nutricional en estos parámetros puede ser altísima, pese a que el C-HDL está cobrando una enorme importancia en los últimos años para valorar el riesgo cardiovascular, se precisan marcadores menos influenciados por la masa muscular y grasa y, por lo tanto, más fiables en este tipo de pacientes. Respecto a los triglicéridos, observamos una elevación de las cifras probablemente en relación con el aumento de la masa corporal y con el tratamiento farmacológico aplicado.

En nuestra población existía un 29,6% de pacientes diabéticos. La prevalencia de DM en las diferentes series publicadas varía de un 4,5% a un 13,8% (35, 41). En un estudio más reciente, observamos, después del trasplante hepático, un 29% de pacientes con intolerancia oral a la glucosa y un 37% de pacientes diabéticos (205). Como vemos, esta cifra no varía notablemente respecto a nuestros resultados, si bien es cierto que los criterios diagnósticos pueden variar en los diferentes estudios como sucedía en la dislipemia.

Por otro lado, en nuestro estudio existía un periodo de seguimiento variable que debe ser tenido en cuenta ya que la prevalencia de DM de novo disminuye progresivamente con el paso de los años, pudiendo observarse un 26% al primer año, un 9% a los dos años y un 1% a los 3 años. Tampoco se han tenido en cuenta el uso de diferentes inmunosupresores y los cambios que se han podido producir ya que la sustitución de tacrólimus por ciclosporina puede revertir la DM en algunas ocasiones. Diferentes estudios han demostrado como la presencia de DM posttrasplante es más probable en los pacientes con DM previa al TH (35, 41, 205). Este resultado se confirma en nuestro estudio, existiendo un 90% de pacientes que seguían siendo diabéticos después del trasplante frente a un 16,7% de DM de novo ($p < 0,001$).

En cuanto a la prevalencia de obesidad en los pacientes trasplantados hepáticos un análisis realizado en 800 pacientes muestra como un 21,6% de pacientes no obesos se volvían obesos a los 2 años del trasplante (35). Como factores predictivos se encontraron el IMC pretrasplante, el IMC del donante, el estar casado/a, la ausencia de rechazo agudo y la dosis acumulativa de corticoides elevada. Entre nuestros pacientes existía un 58,9% con sobrepeso y un 28,1% con obesidad, siendo diagnóstico de novo en un 45,5% y un 16,7%, respectivamente.

5.2.2.- DATOS ANALÍTICOS

Resulta obvio que los parámetros determinantes de función hepática se normalicen después del TH. En nuestro estudio únicamente cabe destacar la existencia de una minoría de pacientes con trombopenia (15%). Debido a que la HPO tarda en resolverse después del TH, es normal que una consecuencia directa de la misma, como es la trombopenia, persista a lo largo del tiempo. Estos resultados son acordes con un estudio reciente realizado en niños trasplantados, en el que se observó como un 46% presentaba diferentes estigmas de HPO al año de seguimiento (206).

- **ANEMIA.**

Existe mejoría significativa en el valor medio de hemoglobina obtenido antes y después del trasplante (11,47 mg/dl vs 13,55 mg/dl; $p < 0,001$). Si recordamos, la prevalencia de anemia en nuestros pacientes cirróticos antes del trasplante era bastante elevada (56,4%). Después del trasplante, los valores medios de hemoglobina presentan una clara mejoría pero, no obstante, existen un 28% de pacientes con hemoglobina inferior a 12 mg/dl.

La repercusión de la anemia en la calidad de vida del paciente cirrótico y del trasplantado no ha sido directamente estudiada. Falta por evaluar la influencia que ésta puede tener como factor desencadenante de complicaciones como la insuficiencia cardiaca y renal, el coste socio sanitario que conlleva y los mecanismos que la generan. Únicamente podemos observar como, tras el trasplante, más de la mitad de los pacientes dejan de tener anemia, sin poder saber si los que la siguen padeciendo arrastran consecuencias de su enfermedad previa o son sus nuevas condiciones las que perpetúan este hecho.

- **FUNCIÓN RENAL.**

La prevalencia de IR en los pacientes trasplantados hepáticos varía en las diferentes series publicadas, de hecho, se estima que el 50% de los receptores presenta disfunción renal en grado variable, mientras que el 8-28% presenta IR grave, cifras que se incrementan cuando el período de seguimiento postrasplante es mayor (207, 208). Los estudios publicados muestran porcentajes de prevalencia muy diferentes, esto se debe a la utilización de pruebas diagnósticas y valores límites variables. Así, en el estudio de Aberg (209) de los 277 pacientes trasplantados por enfermedad hepática crónica un 46% presentaban una TFG inferior a 60 ml/min/1,73m² a los 5 años, calculada por la fórmula de Crockcroft; mientras que en el estudio de Cohen (210) utilizando el aclaramiento de iotalamato, observó un 27,5% de pacientes con aclaramiento inferior a 40 ml/min/m².

En nuestros pacientes existía una alta prevalencia de IR, variable según la prueba diagnóstica utilizada, observando un 51,7% de pacientes con creatinina superior a 1,3 mg/dl, un 78,7% con valores de Cistatina C superiores a 1200 ng/ml y un 75% con una tasa de filtración glomerular según la fórmula de Crockcroft inferior a 80 ml/min/1.73m². Comparando las cifras de sensibilidad y especificidad de ambas determinaciones respecto a la TFG C-G, volvemos a encontrarnos con la misma situación que antes del TH, la cistatina presenta una sensibilidad significativamente más elevada que la creatinina (85% vs 64%), mientras que la creatinina es más específica (85% vs 43%).

Nuevamente podría resultar más interesante detectar disfunción renal lo más precozmente posible al mayor número de pacientes. Para ello, podría ser más útil la determinación sistemática de Cistatina. Si estudiamos el área bajo la curva observamos que ambas determinaciones presentan un valor elevado considerándose buenas pruebas diagnósticas (ABC Cis = 0,763; ABC Cr = 0,845).

Si comparamos el estudio renal antes y después del trasplante, observamos diferencias significativas en cuanto al valor medio de creatinina y de TFG C-G (0,90 mg/dl vs 1,28 mg/dl; $p= 0,000$ y $98,37 \text{ ml/min/1,73m}^2$ vs $69,36 \text{ ml/min/1,73m}^2$, respectivamente; $p= 0,000$). Los valores de cistatina C antes y después del trasplante también empeoran con una clara tendencia pero sin alcanzar significación estadística (1658 ng/ml vs 1876 ng/ml ; $p = 0,109$).

Por otro lado, el desarrollo de disfunción renal grave en el período postrasplante se asocia con un descenso significativo de la supervivencia del receptor. De hecho, la tasa de mortalidad global estimada alcanza el 50% si la IR ocurre en el postoperatorio inmediato. Además, la IR crónica supone el 15% de las causas de mortalidad tardía en este tipo de pacientes (207-210).

- **NT-proBNP**

Los niveles de NTproBNP después del trasplante muestran unas cifras elevadas ($1151\pm 584,28 \text{ pg/ml}$ de media), de hecho un 54% de nuestros pacientes presentaba un valor superior a 950 pg/ml , límite aceptado para diagnóstico de probable insuficiencia cardiaca en pacientes de entre 50 y 75 años (125, 126). Ningún estudio ha determinado los niveles de NTproBNP en pacientes trasplantados hepáticos y hasta la fecha, únicamente existe un estudio publicado que ha determinado los niveles de BNP (100). Por ello no podemos comparar nuestros resultados con otras series.

Sin embargo, Zbròg realizó un estudio similar al nuestro en pacientes trasplantados renales observando un valor medio a los 6 meses de $1580\pm 572 \text{ pg/ml}$ (211). Estos pacientes también se caracterizan por una alta prevalencia de enfermedad cardiovascular siendo la principal causa de muerte en pacientes con IR

crónica. Además, también presentan sobrecarga de volumen y valores elevados de BNP y NT-proBNP previos al trasplante renal, siendo más elevados en aquellos que asocian cardiopatía. Si bien nuestros pacientes presentan unos niveles altos de NT-proBNP, el descenso significativo respecto a los valores previos al trasplante es evidente. Como ya hemos comentado previamente, no existe ningún estudio que determine los valores de NT-proBNP en pacientes trasplantados hepáticos. Respecto a los niveles de BNP, los resultados son contradictorios; tres estudios (100, 212, 213) demuestran como los niveles del péptido aumentan después del trasplante. En el caso de Therapondos lo atribuye a la hipertrofia de VI observada, y apunta una probable relación con el uso de tacrólimus y el desarrollo de HTA. Sin embargo, la repercusión clínica de este hecho queda por demostrar. Por otro lado, debemos señalar que el estudio de Therapondos realiza un seguimiento de sólo 3 meses, período en el cual la existencia aún de HPO es más que probable con la repercusión que ello conlleva en el corazón del paciente trasplantado. Además, si observamos la evolución de los niveles de BNP en los pacientes que no desarrollaron edema agudo de pulmón, comprobamos un descenso respecto a sus cifras basales. Este mismo hecho lo observamos en los pacientes en tratamiento con ciclosporina. Únicamente los pacientes que se encontraban en tratamiento con tacrólimus y aquellos que habían desarrollado un edema agudo de pulmón después del trasplante, presentaban valores de BNP superiores a los basales (100).

El estudio de Shirakami, realizado en niños, observó un aumento de los niveles de BNP determinados en el periodo inmediatamente posterior al TH (máximo tres días). Resulta obvio pensar que todos los cambios producidos en la volemia durante el período de reperfusión y asociados a la intensa carga de corticoides intravenosos, puede repercutir en los niveles de BNP y que es su persistencia en el tiempo lo que aporta relevancia a esta determinación, debido a las implicaciones pronósticas que pudiera tener (212). Shalev no realizó determinación del BNP previa al trasplante, y,

aunque observó niveles del péptido superiores en los niños trasplantados respecto a los controles, las diferencias no llegaron a alcanzar significación estadística (213).

5.2.3.- DATOS ECOCARDIOGRÁFICOS

Después del TH, desaparecen la mayor parte de las alteraciones hemodinámicas observadas en los pacientes cirróticos. Existen varios trabajos publicados en la literatura, realizados en pacientes trasplantados hepáticos, que tratan de describir los cambios hemodinámicos que se producen en este periodo (99, 214, 215). Después del trasplante, tanto la presión arterial como las resistencias vasculares periféricas aumentan hasta alcanzar valores normales debido al restablecimiento de la función hepática y a la disminución de la presión portal. Respecto al gasto cardiaco existen resultados contradictorios. Así, mientras Henderson (214) y Hadengue (215) mostraron una persistencia del gasto cardiaco elevado a los seis meses. Piscaglia (99) demostró lo contrario.

En cuanto a la valoración ecocardiográfica, existen muy pocos estudios que valoren los cambios producidos en el corazón tras el TH. Therapondos en 2005, realizó un estudio prospectivo de la evolución de la función cardiaca en los tres primeros meses postrasplante mediante la realización de ecocardiogramas seriados (100). El estudio se basaba en la comparación con la situación basal sin ofrecer una descripción de los parámetros ecocardiográficos postrasplante dificultando, por lo tanto, la comparación con nuestros pacientes en este apartado. Únicamente el estudio de Torregrosa publicado ese mismo año, realiza una comparación con controles sanos no observando diferencias en ningún parámetro ecocardiográfico ni en la ventriculografía isotópica si bien se trataba de un estudio con un tamaño muestral muy reducido (N = 15) (103). En niños existen un estudio que valora la función cardiaca después del TH. Fue publicado en el año 2005 por Shalev, observó como ningún

paciente presentaba disfunción sistólica ni diastólica; sin embargo, los niveles de endotelina y de BNP eran superiores respecto a los controles sanos, pudiendo indicar un daño cardíaco incipiente (213).

En nuestros pacientes, se observó un aumento del grosor del septo interventricular y de la pared posterior del VI respecto a lo considerado como fisiológico. Además, existe una elevada prevalencia de alteraciones estructurales, aumento del diámetro transversal de la AI (51%), grosor del tabique interventricular elevado (69,5%), hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada por el IMVI (33,9%) y grosor de la pared posterior del VI elevado (59,3%). Estas alteraciones no podemos determinar a qué se deben. Diversos estudios relacionan el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda, arritmias y prolongación del intervalo QT, con el consumo de fármacos inmunosupresores, principalmente el tacrólimus, aunque los resultados son contradictorios no pudiendo confirmar la relación causa efecto en ninguno de ellos. Por otro lado, en el caso concreto de los pacientes cirróticos en los que previamente al trasplante, la prevalencia de alteraciones cardíacas es elevada, resulta difícil demostrar la causa de esta cardiopatía estructural después del trasplante.

Después del trasplante, nuestros pacientes no sólo presentan importantes alteraciones estructurales cardíacas sino que además se puede observar una importante prevalencia de disfunción diastólica, hasta un 75,9%, la mayoría con función sistólica conservada ya que tan solo el 10,5% presentaba una LVEF inferior al 55%. Nuevamente no podemos explicar la causa de estas alteraciones ya que existen numerosos factores de confusión al tratarse de un estudio retrospectivo.

Por otro lado, si comparamos estos resultados con la situación cardíaca de nuestros pacientes antes del trasplante, observaremos como existe un aumento significativo del diámetro del ventrículo derecho, del IMVI, del grosor de su pared posterior y del tabique interventricular; es decir, nos encontramos con un corazón “más

grande” con una disminución significativa de la LVEF y un empeoramiento de la función diastólica.

Antes del trasplante existían diversas condiciones inherentes al paciente cirrótico que ayudaban a explicar en parte la cardiomiopatía observada, como eran la existencia de una PAP más elevada o de un alto índice cardiaco. Sin embargo, después del trasplante observamos una disminución significativa de ambas variables, alcanzando valores normales. Así mismo, el NT-proBNP también disminuye de forma significativa aunque no alcanza niveles normales. Podemos intentar explicar este hecho diciendo que en parte el corazón de nuestro paciente ha mejorado, ya no tiene que manejar altos volúmenes con alta PAP; sin embargo, no ha alcanzado la normalidad y ello se puede deber a la existencia de nuevas patologías, principalmente consecuencia de la inmunosupresión, como son la HTA y la DM, que perpetúan una serie de alteraciones estructurales y funcionales previas produciendo un deterioro de la función diastólica e incluso de la función sistólica.

La presencia de una disfunción diastólica mantenida como fase inicial del desarrollo de una probable cardiopatía con función sistólica alterada posterior, nos hace pensar en la importancia de la detección precoz de esta condición, incluso previa al trasplante, y del tratamiento de las causas coadyuvantes. Es obvio que el trasplante ayuda al tratamiento de parte de las causas, pero los fármacos inmunosupresores, la HTA y el resto de factores de riesgo cardiovascular, producen una serie de cambios cuya detección precoz y tratamiento resulta fundamental si queremos disminuir la mortalidad asociada a problemas cardiovasculares en el postrasplante.

Recientemente, han surgido nuevos parámetros realizado mediante doppler tisular que valoran la disfunción diastólica de una forma más precoz que la relación de la onda E y la onda A. Se trata del DTI de la onda E' y A' y de tiempo de relajación isovolumétrico. Estas medidas fueron determinadas en nuestros pacientes en el

período postrasplante, detectándose un 79,3% de pacientes con DTI E'/A' inferior a 1 y un 82,8% con TRIV superior a 90 ms, ambas medidas diagnósticas de insuficiencia cardíaca diastólica.

La realización de ecocardiograma en el paciente trasplantado hepático, con la aplicación de estas nuevas medidas y junto con la determinación de NT-proBNP debería incluirse en la práctica clínica habitual para iniciar de forma precoz el tratamiento de la insuficiencia cardíaca si fuese necesario.

5.3.- ETIOLOGÍA DE LA CIRROSIS HEPÁTICA Y FUNCIÓN CARDIACA

La presencia de disfunción cardíaca en los pacientes cirróticos fue inicialmente descrita hace más de 30 años. Se asumió que el alcohol era la causa de estas alteraciones originando una cardiomiopatía alcohólica latente. Sin embargo, durante las dos últimas décadas, se ha demostrado la presencia de cardiomiopatía en pacientes cirróticos no alcohólicos y en modelos de CH en animales. En los años 90, numerosos estudios demostraron de forma contundente como existía una respuesta contráctil deprimida frente a ciertos estímulos en pacientes cirróticos de cualquier etiología (21).

En nuestro estudio dividimos a los pacientes según presentaran etiología alcohólica o no. Respecto al estudio hemodinámico pudimos observar como los pacientes con etiología alcohólica presentaban mayor presión arterial sistólica, índice y gasto cardíaco, con diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,01$, en todos ellos).

Tras realizar una exhaustiva revisión de la bibliografía publicada hasta la fecha, únicamente hemos encontrado un estudio donde se valorara las diferencias a nivel hemodinámico según la etiología de la cirrosis. Se trata del estudio de Torregrosa, mencionado previamente (103). En este estudio no se encontraron diferencias a nivel de frecuencia cardíaca, tensión arterial media, índice volumen latido, índice cardíaco e índice de resistencias vasculares sistémicas. Todos estos parámetros fueron obtenidos mediante el estudio ecocardiográfico, lo cual resulta una medida indirecta de los mismos. Estudios previos han demostrado que la correlación entre el gasto cardíaco obtenido mediante doppler y el obtenido mediante la técnica de temodilución con el cateterismo derecho, es elevada aunque con una tendencia clara a obtener valores inferiores a los obtenidos con el "gold standard". Este hecho podría explicar las diferencias obtenidas en los resultados. Por otro lado, en nuestro grupo de pacientes

con etiología alcohólica existía un mayor porcentaje de pacientes en estadio C de Child y, por lo tanto, con mayor síndrome hiperdinámico según nuestros resultados previos.

En cuanto al estudio ecocardiográfico, observamos como los pacientes con etiología alcohólica presentaban un mayor diámetro diastólico y sistólico del VI y un mayor IMVI, con diferencias estadísticamente significativas. El diámetro de la AI también presentaba valores superiores en el grupo de pacientes alcohólicos y aunque no llegaba a alcanzar significación estadística, mostraba una clara tendencia ($42,66 \pm 5$ mm vs $40,48 \pm 5$ mm; $p = 0,09$). En el estudio de Torregrosa no se obtuvieron diferencias significativas en estas variables, si bien en el caso del diámetro transversal de la AI, los pacientes presentaban unos valores idénticos a los nuestras con un p-valor de 0,05; probablemente, el menor tamaño muestral sea la causa de estas diferencias de resultados (103). Como ya hemos comentado previamente, el hecho de que en el grupo de etiología alcohólica existiera un mayor porcentaje de pacientes en estadio C de Child puede explicar nuestros resultados.

5.4.- MARCADORES CARDIOVASCULARES Y FUNCIÓN HEPÁTICA.

En nuestro estudio hemos observado una correlación significativa de los niveles de NT-proBNP y Cistatina con el índice MELD, con una potencia similar ($r = 0,340$ y $r = 0,311$, respectivamente; $p < 0,05$). Así mismo, el NT-proBNP también se correlaciona significativamente con la bilirrubina y con la actividad de protrombina.

Respecto a la clasificación de Child-Pugh observamos por un lado una correlación significativa del NT-proBNP con la puntuación numérica total y, si realizamos el estudio por grupos, según estadio A, B o C, observamos valores significativamente más elevados según empeora la clase Child; lo mismo sucede con la Cistatina C.

Es decir, ambos marcadores se correlacionan de forma significativa con el grado de función hepática, pudiendo considerarse un factor pronóstico más.

Los estudios de Henriksen y Yildiz confirman nuestros resultados (137, 138). En el caso de Yildiz demostró como los niveles de BNP eran significativamente superiores en los pacientes en clase Child B y C comparados con los de clase A y también confirmó una correlación significativa con la puntuación total Child ($r = 0,42$; $p = 0,002$). Henriksen por su parte, observó niveles significativamente superiores de BNP y proBNP en los pacientes en clase B y C respecto a los pacientes en clase A y los controles ($p < 0,05$) y en los pacientes en clase A respecto a los controles ($p < 0,02$). Henriksen además demostró una correlación significativa del proBNP y el BNP con los factores de coagulación 2, 7 y 10 y con los niveles de albúmina, corroborando la correlación del BNP/proBNP con la gravedad de la enfermedad hepática. Estos hallazgos se confirmaron en el análisis multivariable en el que, además de la existencia de correlación entre la gravedad de la enfermedad y los marcadores de disfunción cardíaca, sugería la existencia de una posible relación con la presión baja de oxígeno y la hiperventilación, marcadores de enfermedad avanzada.

Estudios como el de Bernardi, ya demostraron con anterioridad como la presencia de disfunción cardíaca era más frecuente y más acusada en aquellos pacientes con enfermedad hepática avanzada respecto a los que presentaban una forma más leve (79). En el caso de Bernardi, la disfunción cardíaca fue valorada mediante el intervalo QT, observando un QT prolongado en el 44% de los pacientes cirróticos y una correlación significativa del mismo con la puntuación de Child-Pugh ($r = 0,5$; $p > 0,05$) en el análisis multivariable. Además, en un periodo de seguimiento de 19 meses, observó una tasa de supervivencia significativamente inferior en el grupo de pacientes con QT prolongado.

Por otro lado, sabemos como la presencia de ascitis otorga un pronóstico peor, y además, puede asociarse a la presencia de síndrome hepatorenal y peritonitis bacteriana espontánea, cuya aparición per se puede ser utilizado como criterio para incluir a un paciente cirrótico en lista de espera de TH. En nuestro estudio, se observó una correlación significativa del NT-proBNP con la ascitis ($p = 0,001$) y el síndrome hepatorenal ($p = 0,04$), si bien en este último caso, sólo contábamos con tres pacientes que habían sufrido un SHR tipo 1, por lo que la diferencia del tamaño muestral resta fiabilidad a los resultados. No se observó relación con la peritonitis bacteriana espontánea ($p = 0,59$), con la HDA variceal ni con la EH, aunque en este caso se apreció cierta tendencia a la significación ($p = 0,07$). Los pacientes con diagnóstico de HCC presentaban niveles significativamente inferiores que el resto ($p = 0,001$). Este último hallazgo no ha sido estudiado previamente, pero resulta fácil de entender si tenemos en cuenta que la mayoría de los pacientes con HCC que se incluyen en lista de TH se encuentran en un estadio inicial de la enfermedad. En nuestro estudio, existían diferencias significativas en cuanto al índice MELD en los pacientes con y sin HCC, siendo superior en estos últimos (11,7 vs 15,8; $p = 0,001$). Respecto a los pacientes con ascitis, en nuestro estudio, observamos un subgrupo de pacientes que presentan IR asociada, como un paso más avanzado de su

enfermedad, que presentan niveles de NT-proBNP y Cistatina significativamente superiores que en los pacientes que presentan ascitis o IR de forma aislada (1089 vs 1412 pg/ml, $p = 0,031$ y 1872 vs 1557 ng/ml, $p = 0,05$; respectivamente).

La correlación de los niveles de BNP con las diferentes formas de descompensación del paciente cirrótico ha sido previamente estudiada por La Villa en 1992, observando como los cirróticos con ascitis, asociada o no a fallo renal, presentaban niveles más elevados de BNP ($16 \pm 1,91$ y $19,56 \pm 1,37$ fmol/ml; $p > 0,05$) (135). Wong y Yildiz confirmaron posteriormente esta asociación. En el caso de Wong también confirmó que los cirróticos con ascitis presentaban niveles más elevados de BNP que los controles, pero además, observó un subgrupo de pacientes cirróticos sin ascitis con niveles de BNP más elevados que presentaban una correlación significativa con el grosor del septo interventricular, el diámetro telediastólico del VI y el tiempo de deceleración (136). Yildiz por su parte, demostró en su estudio una relación significativa entre el BNP y la ascitis, el antecedente de peritonitis bacteriana espontánea y de EH, demostrando la importancia pronóstica del BNP en los pacientes cirróticos (137).

5.5.- MARCADORES CARDIOVASCULARES Y HEMODINÁMICA.

Diferentes estudios han demostrado como la presencia de alteraciones hemodinámicas se correlaciona con el grado de hepatopatía establecida mediante la clasificación de Child-Pugh, aunque la mayoría de ellos se limitan a una valoración de la hemodinámica sistémica basadas en medidas ecocardiográficas, prestando atención únicamente al gasto cardíaco, la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Uno de los estudios que analizó datos obtenidos mediante la colocación de un catéter Swan-Ganz fue el de Henriksen (138). Observó como los pacientes en clase B y C de Child tenían una circulación hiperdinámica con elevado gasto cardíaco y baja presión arterial y resistencia vascular sistémica. Además observó un aumento de la volemia y una disminución del tiempo de circulación central. Entre los pacientes en clase Child A y los controles no existían diferencias significativas en ninguna de las variables hemodinámicas, sin embargo, sí existían diferencias entre los pacientes en clase B y C y los controles (en las variables anteriormente mencionadas) y estos mismos pacientes con respecto a los pertenecientes a la clase A.

La tesis del Dr Hidalgo, dirigida por el Dr Margarit, confirmó posteriormente estos resultados también mediante la inserción de un catéter de Swan-Ganz a un grupo de cirróticos candidatos a TH (203). En general, se pudo evidenciar una gradación progresiva de las alteraciones según la clase funcional de Child, pero sin adquirir una clara significación estadística. Los datos más representativos como eran el IRVS y el insuficiencia cardíaca, se alteraban progresivamente en los tres grupos, dejando entrever que los pacientes del grupo A tenían registros hemodinámicos prácticamente normales. Posteriormente, Margarit, agrupó a los pacientes en categoría B y C, observando como este grupo presentaba un IRVS significativamente inferior respecto al grupo A y un IC significativamente superior.

En nuestro estudio estudiamos la correlación de las alteraciones hemodinámicas con dos índices de gravedad hepática, el índice MELD y la puntuación total de Child-Pugh. Respecto a esta última, observamos una correlación significativa con la PAP sistólica y media y con el gasto y el índice cardiaco, e inversamente con el índice de resistencia vascular sistémica, confirmando los resultados de los estudios previos y observando como la puntuación total de Child se correlaciona con el síndrome hiperdinámico y la hipertensión portopulmonar pero no con medidas de volemia. Si atendemos a la clasificación por grupos de Child-Pugh, observamos diferencias significativas entre los grupos B y C en el caso de la presión venosa central, la presión capilar pulmonar, PAP sistólica, media y diastólica; y entre los grupos A y C en el caso del gasto y el índice cardiaco. Es decir, los pacientes compensados (Child A) no suelen presentar síndrome hiperdinámico, mientras que sí lo presentan los pacientes con CH más avanzada (Child C) junto con presiones pulmonares más elevadas.

Respecto al índice MELD, pudimos observar una correlación directa significativa con la presión arterial sistólica, la presión venosa central, la presión capilar pulmonar y la PAP sistólica, diastólica y media. Además, existía una correlación inversa significativa con el consumo de oxígeno. No se observó una correlación significativa bilateral con la frecuencia cardiaca, el índice cardiaco y el gasto cardiaco, por lo que podemos decir que el índice MELD no se correlacionaba con el síndrome hiperdinámico y sí se correlacionaba con medias de PAP y de volumen, ambas posibles desencadenantes de patología cardiaca.

Como conclusión y basándonos en nuestro estudio, podemos decir que mientras que la puntuación total de Child-Pugh muestra una clara correlación con la presencia de síndrome hiperdinámico y el índice MELD con medidas de volumen y de PAP, la clasificación de Child-Pugh no parece establecer una clara diferencia a este respecto, si bien podemos decir que las alteraciones propias del síndrome hiperdinámico son

menos frecuentes en los pacientes compensados, y las alteraciones de volemia y PAP son más frecuentes en los pacientes con peor estado funcional (clase C).

En el estudio de la correlación del NT-proBNP con las diferentes variables del estudio hemodinámico, hemos observado una correlación significativa con la presión venosa central, la PAP diastólica y media y la presión capilar pulmonar. Por otro lado, también se observó una correlación significativa con el gasto e índice cardiaco y con la resistencia vascular sistémica y el coeficiente de extracción de oxígeno.

La correlación del NTproBNP con los parámetros hemodinámicos es débil. Este hecho ya había sido confirmado por estudios previos realizados en pacientes no cirróticos con insuficiencia cardiaca. Por ejemplo, en el estudio de Knebel realizado en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica descompensada, de cualquier origen, se observó como la correlación más potente sucedía con el índice volumen latido ($r = 0,6$; $p = 0,04$) y con el índice cardiaco. En cuanto a la correlación del NT-proBNP y el estudio hemodinámico en pacientes cirróticos, únicamente contamos como referencia con el estudio de Henriksen en el cual se observó una correlación significativa con el volumen plasmático y el volumen latido minuto, si bien el número de variables hemodinámicas estudiadas fue muy limitado, obviando todos los parámetros de cavidades derechas tan importantes en los pacientes con cirrosis (138). Además, diferentes estudios han demostrado como la concentración de NTproBNP se encuentra notablemente elevada en pacientes con presiones de cavidades derechas cardiacas aumentadas, como en ciertas cardiopatías congénitas, el tromboembolismo pulmonar y la hipertensión arterial pulmonar (216). Esto no es de extrañar si pensamos que todos los miocitos son capaces de producir NT-proBNP bajo ciertos estímulos, aunque es cierto que las concentraciones son inferiores cuando la afección ocurre en el ventrículo derecho. En nuestro estudio observamos una correlación significativa con la PAP pero también con la presión capilar pulmonar y la presión venosa central no

existiendo estudios previos con los que comparar nuestros resultados. Lo que resulta definitorio es que el paciente cirrótico puede tener diferentes causas de elevación de NTproBNP por lo que su determinación aislada no debe ser utilizada como diagnóstico de confirmación de ninguna de las posibles patologías asociadas a la cirrosis.

5.6.- MARCADORES CARDIOVASCULARES Y ECOCARDIOGRAMA.

En nuestro estudio hemos observado una correlación significativa entre el índice MELD y el diámetro del ventrículo derecho, la velocidad máxima de regurgitación y el gradiente de presión transtricuspidio. Al estudiar la correlación con la puntuación total de Child-Pugh observamos una correlación significativa con el diámetro transversal de la AI. Por otro lado, si atendemos a la clasificación de Child observamos diferencias entre los grupos A y C en el caso de la velocidad máxima de regurgitación tricuspídea y el gradiente de presión transtricuspidio. Si agrupamos los pacientes con CHen estadio A y B y los comparamos con el grupo C observamos un mayor diámetro transversal de la AI con diferencias estadísticamente significativas. Este mismo grupo de pacientes presentaba una presión capilar pulmonar significativamente superior lo cual es indicativo de un aumento de la precarga. En cuanto a los valores de NTproBNP observamos diferencias significativas con valores superiores en el estadio más avanzado, siendo consecuencia principalmente de un aumento de la volemia. Sin embargo, y como ya hemos comentado con anterioridad, el NTproBNP no sólo se correlacionó con parámetros de volumen sino que ecocardiográficamente, se correlacionó significativamente con el IMVI. No se observan diferencias de la relajación diastólica en función de la clase funcional de Child.

En cuanto a la Cistatina, observamos una correlación significativa con la LVEF, el diámetro telesistólico del VI y con la fracción de acortamiento del VI sin correlacionarse con ningún parámetro del estudio hemodinámico como ya hemos comentado previamente.

Diferentes estudios han confirmado la existencia de alteraciones cardíacas en los pacientes cirróticos y su correlación con la gravedad de la enfermedad. Así el estudio de Torregrosa, comparó las diferencias existentes en las variables ecocardiográficas entre los pacientes cirróticos sin y con ascitis, observando un diámetro telesistólico del

VI significativamente inferior en estos últimos, con un diámetro de la AI y un tiempo de desaceleración de la onda E significativamente superior (103). Los parámetros dependientes del anillo tricuspídeo no fueron valorados. Finucci en 1995, publicó un estudio donde se demostraba la existencia de disfunción diastólica del VI en los pacientes cirróticos comparándolos con controles sanos caracterizada por aumento de la velocidad de flujo diastólico, disminución del cociente E/A y retraso en el llenado diastólico transmitral (72). Sin embargo, en este estudio los pacientes con ascitis a tensión presentaban una función diastólica normal. Finucci explicaba este hecho alegando que el incremento de presión observada en estos pacientes (aumento de presión capilar pulmonar y de presión venosa central) produciría un aumento de presión en la AI la cual lograría “normalizar” el flujo transmitral “enmascarando” la alteración en la relajación. Lo mismo sucedía cuando los pacientes eran agrupados según la clasificación de Child, los pacientes en clase A presentaban un cociente E/A disminuido mientras que los pacientes en clase C lo tenían normal. En nuestros pacientes también se observaba esta tendencia sin alcanzar significación estadística (A = 1,00; B = 1,15; C = 1,17; p = 0,3). Contrariamente a los resultados de Finucci, el estudio de Pozzi demostró como los pacientes con ascitis a tensión presentaban una relación E/A notablemente reducida y un tiempo de deceleración de la onda E aumentado contribuyendo a este hecho un incremento del grosor de la pared del VI (73). Más tarde, Wong confirmó un incremento del diámetro de la AI, una LVEF normal con valores más altos en pacientes preascíticos y, ciertamente, alteración de los parámetros de la función diastólica (136). A diferencia de lo observado por Finucci et al y confirmando parcialmente los resultados de Pozzi et al, en este estudio el tiempo de relajación isovolumétrica era más prolongado en los pacientes cirróticos, independientemente de la presencia de ascitis, con una reducción significativa de la relación E/A sólo en los pacientes ascíticos. El grosor del septo interventricular y de la pared posterior del VI estaba aumentado en todos los pacientes. Los autores

señalaron que los pacientes ascíticos presentaban un mayor grosor de la pared ventricular izquierda una relación E/A reducida, lo que indicaría una mayor resistencia al retorno venoso en relación con lo observado en pacientes preascíticos.

En nuestro estudio no se observaron diferencias significativas en los parámetros ecocardiográficos y hemodinámicos de los pacientes con ascitis respecto a los que no la tenían. Sin embargo, y como ya hemos comentado previamente, sí se observaron diferencias significativas en cuanto a los niveles de NTproBNP y de Cistatina C siendo superiores en los pacientes con ascitis.

5.7.- SÍNDROME HIPERDINÁMICO Y CARDIOMIOPATÍA CIRRÓTICA

El síndrome hiperdinámico es una complicación cardiovascular de la cirrosis hepática caracterizado por un aumento del gasto cardiaco. Este síndrome se relaciona con la progression de la enfermedad. En las fases iniciales, se produce un descenso de la postcarga y la estimulación del sistema nervioso simpático, que actúa como mecanismo compensador. Sin embargo, conforme la enfermedad avanza, la sobrecarga persistente del corazón puede producir una insuficiencia cardiaca de alto gasto cardiaco. Se desconoce hasta que punto el syndrome hiperdinámico es suficiente para inducir el desarrollo de cardiomiopatía cirrótica (138, 218)

Nuestros datos demuestran como el síndrome hiperdinámico está íntimamente relacionado con la cirrosis avanzada, observándose una correlación significativa con los índices Child y MELD, así como con la presencia de encefalopatía y circulación pulmonar hiperdinámica. Estos hallazgos, que ya habían sido descritos previamente (217), subrayan el hecho de que el síndrome hiperdinámico produce efectos negativos en múltiples órganos. Aunque solamente algunos pacientes desarrollan síndrome hepatopulmonar, la circulación hiperdinámica produce una disminución en el cociente de extracción de oxígeno que podría contribuir a la persistencia y empeoramiento de este síndrome y, en algunos casos, llevar al desarrollo de cardiomiopatía cirrótica (218).

Una de las observaciones más interesantes de nuestro trabajo, consiste en la relación entre el síndrome hiperdinámico, la hipertrofia ventricular izquierda y la insuficiencia cardiaca de alto gasto cardiaco. Se ha sugerido que la persistencia de un gasto cardiaco aumentado podría sobrecargar el corazón y contribuir al desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda y disfunción diastólica en el paciente cirrótico (219). Sin embargo, y según la bibliografía revisada, no existe ningún estudio que demuestre directamente este hecho en humano y únicamente un estudio ha observado esta

relación positiva en ratas cirróticas (220). En este estudio se observó una correlación entre la hipertrofia ventricular izquierda y el índice cardíaco en ratas cirróticas.

El desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda se asocia con aumento de la prevalencia de enfermedad cardiovascular y riesgo de morbi/mortalidad cardiovascular (221). Este hecho confirma la hipótesis de que la cardiomiopatía cirrótica podría influir en la evolución de los pacientes cirróticos, principalmente aquellos candidatos a trasplante hepático, por lo que debería valorarse como una complicación más de estos pacientes.

Nuestro estudio es el primero en estudiar parámetros hemodinámicos, ecocardiográficos y analíticos (niveles de NT-proBNP) de insuficiencia cardíaca en la misma población de pacientes con cirrosis hepática. De este modo, hemos comprobado como los niveles de NT-proBNP está relacionada con indicadores de síndrome hiperdinámico (como el índice cardíaco y la resistencia vascular sistémica) y de disfunción cardíaca (como la PCP y la hipertrofia del VI). Resultados similares se han observado en pacientes con insuficiencia cardíaca de cualquier etiología (131).

Valoramos la eficacia diagnóstica de los niveles de NT-proBNP para la detección de insuficiencia cardíaca de alto gasto cardíaco. Con un valor de corte de 2000 pg/ml, obtuvimos una especificidad muy elevada (87%) para este diagnóstico. Hasta la fecha, no se ha publicado ningún estudio que evalúe la eficacia diagnóstica de este péptido para el diagnóstico invasivo de insuficiencia cardíaca en el paciente cirrótico.

6.- RESUMEN y CONCLUSIONES

ANTECEDENTES: La cirrosis hepática avanzada se asocia con cambios hemodinámicos incluidos en el conocido síndrome hiperdinámico. El corazón *per se* también puede afectarse en estos pacientes, habiéndose demostrado la existencia de alteraciones específicas mecánicas, estructurales y electrofisiológicas que originan una nueva entidad, la cardiomiopatía cirrótica. Se desconoce la evolución posterior al trasplante hepático de esta entidad y su impacto en la supervivencia.

El NT-proBNP y la Cistatina C, son unos nuevos marcadores pronósticos de insuficiencia cardiaca. El NT-proBNP es, además, un marcador diagnóstico eficaz de la insuficiencia cardiaca incipiente, por ello, podría considerarse su uso para el diagnóstico precoz de la disfunción cardiaca de nuestros pacientes.

OBJETIVOS: (1) Determinar la prevalencia, el grado y las características del trastorno cardiaco en la CH. (2) Determinar la prevalencia, el grado y las características del trastorno cardiaco en los pacientes trasplantados hepáticos. (3) Averiguar si el trastorno cardiaco es reversible y desaparece tras el TH comparando el estudio ecocardiográfico y los valores de NTproBNP y Cistatina C. (4) Investigar si dichas alteraciones cardiacas se correlacionan con el grado de insuficiencia hepática. (5) Investigar si la presencia de síndrome hiperdinámico comporta un mayor trastorno cardiaco. (6) Evaluar la utilidad del NT-proBNP y la Cistatina C en la cardiomiopatía cirrótica mediante el estudio de su correlación con las alteraciones cardiacas

MÉTODOS: Pacientes trasplantados hepáticos por cirrosis hepática en nuestro centro entre los años 2002-2007, de los cuales dispongamos sangre almacenada previamente al trasplante. Estudio de datos clínicos, hemodinámicos, ecocardiográficos y determinación de niveles de NT-proBNP y Cistatina C antes y después del trasplante hepático. Manejo estadístico con SPSS for Windows 15.0

CONCLUSIONES:

1. Un alto porcentaje de pacientes cirróticos presenta alteraciones en la función y en la estructura cardíaca, definidas mediante estudio hemodinámico, ecocardiograma y niveles de NT-proBNP.
2. Estas alteraciones cardíacas se correlacionan con el grado de deterioro hepático, definido por la clasificación de Child y el índice MELD.
3. Un alto porcentaje de pacientes trasplantados hepáticos presenta alteraciones en la función y en la estructura cardíaca, existiendo un empeoramiento respecto a los valores basales previos al trasplante hepático.
4. Los pacientes con síndrome hiperdinámico presentan una cirrosis más avanzada con un mayor índice cardíaco y un mayor desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda.
5. Los niveles de NT-proBNP se correlacionan con la clase Child, el índice cardíaco y el índice de masa ventricular izquierda.
6. Los niveles de NT-proBNP presentan una especificidad elevada para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca de alto gasto cardíaco.
7. Los niveles de Cistatina C se correlacionan con la clase Child, la creatinina sérica y la fracción de acortamiento ventricular izquierdo.

7.- BIBLIOGRAFÍA

1. De Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005;43:167-176.
2. D'Amico G, Garcia-Tsao G and Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217-231.
3. D'Amico G, Garcia-Tsao, Calés P, Escorsell A, Nevens F, Cestari R, et al. Diagnosis of portal hypertension. How and when? En: De Franchis R, editor. Portal hypertension III. Proceedings of the Third Baveno International Consensus Workshop on Definitions, Methodology and Therapeutics Strategies. Oxford: Blackwell Science;2001.p 36-63.
4. Groszman RJ, Atterbury CE: The pathophysiology of portal hypertension. *Semin Liver Dis* 2:177, 1982.
5. Rockey D: The cellular pathogenesis of portal hypertension: Stellate cell contractility endothelin, and nitric oxide. *Hepatology* 25:2, 1997.
6. Boyer TD: Portal hypertensive hemorrhage: Pathogenesis and risk factors. *Semin Gastrointest Dis* 6:126, 1995.
7. Moller S, Henriksen JH. In: Arroyo V, Gines P, Rodes J, Schrier RW, eds. Ascites and renal dysfunction in liver disease. Malden: Blackwell, 1999:307-329.
8. Groszmann RJ. Vasodilatation and hyperdynamic circulatory state in chronic liver disease. In: Bosch J, Groszmann RJ, eds. Portal hypertension. Pathophysiology and treatment. 1 ed. Oxford: Blackwell, 1994:17-26.
9. Laffi G, Lagi A, Cipriani M, Barletta G, Bernardi L, Fattorini L, Melani L, Riccardi D, Bandinelli G, Mannelli M, La Villa G, Gentilini P. Impaired cardiovascular autonomic response to passive tilting in cirrhosis with ascites. *Hepatology* 1996;24:1063-1067.
10. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-1157.
11. Moller S, Henriksen JH. Circulatory abnormalities in cirrhosis with focus on neurohumoral aspects. *Semin Nephrol* 1997;17:505-519.
12. Schrier RW, Ecker T, Gibbs memorial lecture. Unifying hypothesis of body fluid volume regulation: implications for cardiac failure and cirrhosis. *Mt inai J Med* 2001;68:350-361.

13. Martin PY, Gines P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 533-541
14. Møller S, Bendtsen F, Schifter S, Henriksen JH. Relation of calcitonin gene-related peptide to systemic vasodilatation and central hypovolaemia in cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1996;31: 928-933
15. Guevara M, Gines P, Jimenez W, Sort P, Fernandez-Esparrach G, Escorsell A, Bataller R, Bosch J, Arroyo V, Rivera F, Rodes J. Increased adrenomedullin levels in cirrhosis: relationship with hemodynamic abnormalities and vasoconstrictor systems. *Gastroenterology* 1998; 114: 336-343
16. Lee FY, Lin HC, Tsai YT, Chang FY, Lu RH, Hou MC, Li CP, Chu CJ, Wang SS, Lee SD. Plasma substance P levels in patients with liver cirrhosis: relationship to systemic and portal hemodynamics. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2080-2084
17. Ros J, Claria J, To-Figueras J, Planaguma A, Cejudo-Martin P, Fernandez-Varo G, Martin-Ruiz R, Arroyo V, Rivera F, Rodes J, Jimenez W. Endogenous cannabinoids: a new system involved in the homeostasis of arterial pressure in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology* 2002; 122: 85-93
18. Brinch K, Moller S, Bendtsen F, Becker U, Henriksen JH. Plasma volume expansion by albumin in cirrhosis. Relation to blood volume distribution, arterial compliance and severity of disease. *J Hepatol* 2003;39:24-31.
19. Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO, Taylor-Robinson SD, Jayaram V, Eckersley R, Urbank A, Butler-Barnes J, Patel N. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet* 1999; 353:1579-1583
20. Moller S, Bendtsen F, Henriksen JH. Effect of volume expansion on systemic hemodynamics and central and arterial blood volume in cirrhosis. *Gastroenterology* 1995;109:1917-1925.
21. Moller S, Henriksen JH. Cardiovascular dysfunction in cirrhosis. Pathophysiological evidence of a cirrhotic cardiomyopathy. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:785-794.
22. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis. A consensus workshop of the international ascites club. *Gut* 2007;56:1310-1318.

23. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Gines P, Moreira V, et al. Circulatory function and hepatorenal síndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:439-447.
24. Uriz J, Ginès P, Cárdenas A, et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000;33: 43–48.
25. Angeli P, Volpin R, Gerunda G, et al. Reversal of type 1 HRS with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999; 29: 1690–97.
26. Duvoux C, Zanditenas D, Hezode C, et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology* 2002; 36: 374–80.
27. Ortega R, Ginès P, Uriz J, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002; 36:941–48.
28. Alessandria C, Debernardi W, Marzano A, Barletti C, Fadda M, Rizzetto M. Renal failure in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 1363–68.
29. Oellerich M, Burdelski M, Lautz HU, Binder L, Pichlmayr R. Predictors of one-year pretransplant survival in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1991;14:1029-34.
30. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, Terborg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000;31:864-71.
31. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91-6.
32. M Prieto. G Clemente. F Casafont. N Cuende. V Cuervas-Mons. J Figueras. L Grande. JI Herrero. P Jara. A Mas. M de la Mata. M Navasa. Documento de consenso de indicaciones de trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26(6):355-75
33. Karen F. Murray and Robert L. Carithers, Jr. AASLD Practice Guidelines: Evaluation of the Patient for Liver Transplantation. *Hepatology*, Vol. 41, No. 6, 2005.
34. Zetterman RK, Belle SH, Hoofnagle JH, Lawlor S, Wei Y, Everhart J, et al. Age and liver transplantation: A report of the Liver Transplantation Database. *Transplantation* 1998;66:500-506.

35. Adrian Reuben. Long-Term Management of the Liver Transplant Patient: Diabetes, Hyperlipidemia, and Obesity. *Liver Transpl* 2001;7:S13-S21.
36. O'Brien A, Williams R. Nutrition in end-stage liver disease: principles and practice. *Gastroenterology*. 2008 May;134(6):1729-40. Epub 2008 Mar 8.
37. Plotkin JS, Scott VL, Pinna A, Dobsch BP, De Wolf AM, Kang Y. Morbidity and mortality in patients with coronary artery disease undergoing liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1996;2:426-430.
38. Dancy, M., et al. Preclinical left ventricular abnormalities in alcoholics are independent of nutritional status, cirrhosis, and cigarette smoking. *Lancet*, 1985. 1(8438): p. 1122-5.
39. Hage FG, Bravo PE, Zoghbi GJ, Bynon JS, Aqel RA. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy in liver transplant patients. *Cardiol J*. 2008;15(1):74-9.
40. Nair S., Verma S., et al. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 2005;35(5): 1179-85.
41. Prieto M, Aguilera V, Berenguer M, Pina R, Benlloch S. Selección de candidatos para trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30(1):42-53.
42. Krahn LE, DiMartini A. Psychiatric and psychosocial aspects of liver transplantation. *Liver Transpl*. 2005;11:1157-68.
43. Lencioni R, Cioni D, Della Pina C, Crocetti L, Bartolozzi C. Imaging diagnosis. *Semin Liver Dis*. 2005;25:162-170.
44. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB. Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J*. 2004;24:861-80.
45. Carey WD, Dumont JA, Pimentel RR, Barnes DS, Hobbs RE, Henderson JM, et al. The prevalence of coronary artery disease in liver transplant candidates over age 50. *Transplantation* 1995;59:859-64.
46. Plevak DJ. Stress echocardiography identifies coronary artery disease in liver transplant candidates. *Liver Transpl Surg*. 1998;4:337-9.
47. Neal DA, Tom BD, Luan J, Wareham NJ et al. Is there disparity between risk and incidence of cardiovascular disease after liver transplant? *Transplantation* 2004;77:93-99.

48. Guckelberger O, Byram A, Klupp J, Neumann UP, et al. Coronary event rates in liver transplant recipients reflect the increased prevalence of cardiovascular risk-factors. *Transpl Int* 2005;18:967-974.
49. Abbasoglu O, Levy MF, Brkic BB, Testa G, et al. Ten years of liver transplantation: an evolving understanding of late graft loss. *Transplantation* 1997;64:1801-1807.
50. Kowalski HJ & Abelmann WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest* 1953;32(10): 1025e1033.
51. Regan TJ, Levinson GE, Oldewurtel HA et al. Ventricular function in noncardiacs with alcoholic fatty liver: role of ethanol in the production of cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1969; 48(2): 397e407.
52. Gould L, Shariff M, Zahir M & Di Lieto M. Cardiac hemodynamics in alcoholic patients with chronic liver disease and a presystolic gallop. *J Clin Invest* 1969; 48(5): 860-868.
53. Limas CJ, Guiha NH, Lekagul O et al. Impaired left ventricular function in alcoholic cirrhosis with ascites. Ineffectiveness of ouabain. *Circulation* 1974; 49(4): 754e760.
54. Caramelo C, Fernandez-Munoz D, Santos JC et al. Effect of volume expansion on hemodynamics, capillary permeability and renal function in conscious, cirrhotic rats. *Hepatology* 1986; 6(1): 129-134.
55. Lee SS. Cardiac abnormalities in liver cirrhosis. *West J Med* 1989; 151(5): 530e535.
56. Moller S & Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart* 2002; 87: 9-15.
57. Baik SK & Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: causes and consequences. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19(supplement 1): S185-S190.
58. Moller A and Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut* 2008;57:268-278.
59. Kelbaek H, Eriksen J, Brynjolf I et al. Cardiac performance in patients with asymptomatic alcoholic cirrhosis of the liver. *Am J Cardiol* 1984; 54(7): 852-855.
60. Grose RD, Nolan J, Dillon JF et al. Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and nonalcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 1995; 22(3): 326-332.

61. Lee SS, Hadengue A, Moreau R et al. Postprandial hemodynamic responses in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8(3): 647-651.
62. Lunzer MR, Newman SP, Bernard AG et al. Impaired cardiovascular responsiveness in liver disease. *Lancet* 1975; 2(7931): 382-385.
63. Mikulic E, Munoz C, Puntoni LE et al. Hemodynamic effects of dobutamine in patients with alcoholic cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 34(1): 56-59.
64. Ramond MJ, Comoy E & Lebrec D. Alterations in isoprenaline sensitivity in patients with cirrhosis: evidence of abnormality of the sympathetic nervous activity. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 21(2): 191-196.
65. Lee SS, Marty J, Mantz J et al. Desensitization of myocardial b-adrenergic receptors in cirrhotic rats. *Hepatology* 1990; 12(3 Pt 1): 481-485.
66. Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, et al. Cardiac effects of terlipressin in cirrhosis. Unmasking a cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol* 2007;46:S96.
67. Huonker M, Schumacher YO, Ochs A, et al. Cardiac function and haemodynamics in alcoholic cirrhosis and effects of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shut. *Gut* 1999;44:743-8.
68. Gines P, Uriz J, Calahorra B et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002;123(6):1839-1847.
69. Ruiz-Del-Arbol L, Urman J, Fernandez J et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003;38(5):1210-1218.
70. Carroll JD & Hess OM. Assessment of normal and abnormal cardiac function. In Zipes DP, Libby P, Bonow RO & Braunwald E (eds.). *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7th edn. 2 vols. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2005, p. 498.
71. Aurigemma GP & Gaasch WH. Clinical practice. Diastolic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351(11):1097-1105.

72. Finucci G, Desideri A, Sacerdoti D et al. Left ventricular diastolic function in liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31(3): 279-284.
73. Pozzi M, Carugo S, Boari G et al. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 1997; 26(5): 1131-1137.
74. Pozzi M, Grassi G, Ratti L et al. Cardiac, neuroadrenergic, and portal hemodynamic effects of prolonged aldosterone blockade in postviral Child A cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1110-1116.
75. Bos R, Mougnot N, Findji L, et al. inhibition of catecholamine-induced cardiac fibrosis by an aldosterone antagonist. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005;45:8-13.
76. Myers RP, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy and liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6:S44-52.
77. Liu H, Gaskari SA, Lee SS. Cardiac and vascular changes in cirrhosis: pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol* 2006;12:837-42.
78. Trevisani F, Merli M, Savelli F et al. QT interval prolongation in patients with non-cirrhotic portal hypertension and in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic porto systemic shunt. *J Hepatol.* 2003;38:461-7.
79. Bernardi M, Calandra S, Colantoni A et al. QT interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. *Hepatology* 1998;27:28-34.
80. Finucci G, Lunardi F, Sacerdoti D et al. QT interval prolongation in liver cirrhosis. Reversibility after orthotopic liver transplantation. *Jpn Heart J.* 1998;39:321-9.
81. Henriksen JH, Fuglsang S, Bendtsen F et al. Dyssynchronous electrical and mechanical systole in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2002;36(4):513-520.
82. Ma Z, Miyamoto A & Lee SS. Role of altered b-adrenoceptor signal transduction in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in rats. *Gastroenterology* 1996; 110: 1191e1198.
83. Ma Z, Zhang Y, Huet PM et al. Differential effects of jaundice and cirrhosis on b-adrenoceptor signaling in three rat models of cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol* 1999; 30: 485e491.

84. Jaue DN, Liu H & Lee SS. Cardiac muscarinic receptor function in rats with cirrhotic cardiomyopathy. *Hepatology* 1997; 25(6): 1361e1365.
85. Ma Z, Meddings JB & Lee SS. Membrane physical properties determine b-adrenergic receptor function in cirrhotic rats. *Am J Physiol* 1994; 267: G87eG93.
86. Ma Z, Lee SS & Meddings JB. Effects of altered cardiac membrane fluidity on b-adrenergic receptor signaling in rats with cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol* 1997; 26: 904e912.
87. Batkai S, Jarai Z, Wagner JA et al. Endocannabinoids acting at vascular CB1 receptors mediate the vasodilated state in advanced liver cirrhosis. *Nat Med* 2001; 7: 827e832.
88. Ros J, Claria J, To-Figueras J et al. Endogenous cannabinoids: a new system involved in the homeostasis of arterial pressure in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology* 2002; 122: 85e93.
89. Domenicali M, Ros J, Fernandez-Varo G et al. Increased anandamide induced relaxation in mesenteric arteries of cirrhotic rats: role of cannabinoid and vanilloid receptors. *Gut* 2005; 54: 522e527.
90. Gaskari SA, Liu H, Moezi L et al. Role of endocannabinoids in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats. *Br J Pharmacol* 2005; 146(3): 315e323.
91. Ward CA, Liu H & Lee SS. Altered cellular calcium regulatory systems in a rat model of cirrhotic cardiomyopathy. *Gastroenterology* 2001; 121: 1209e1218.
92. Vallance P & Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role of nitric oxide? *Lancet* 1991;337(8744): 776e778.
93. Balligand JL, Kelly RA, Marsden PA et al. Control of cardiac muscle cell function by an endogenous nitric oxide signaling system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90(1): 347e351.
94. Maines MD. The heme oxygenase system: a regulator of second messenger gases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997; 37: 517e554.

95. Liu H, Song D & Lee SS. Role of heme oxygenase-carbon monoxide pathway in pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G68eG74.
96. Lee SS. Cardiac dysfunction in spontaneous bacterial peritonitis: a manifestation of cirrhotic cardiomyopathy? *Hepatology* 2003;38(5):1089-1091.
97. Therapondos G, Flapan AD, Plevris JN et al. Cardiac morbidity and mortality related to orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2004;10(12);1441-1453.
98. Liu H, Lee SS. What happens to cirrhotic cardiomyopathy after liver transplantation? *Hepatology* 2005;42(5);1203-1205.
99. Piscaglia F, Zironi G, Gaiani S et al. Systemic and splanchnic hemodynamic changes after liver transplantation for cirrhosis: a long-term prospective study. *Hepatology* 1999;30(1):58-64.
100. Therapondos G, Flapan AD, Dollinger MM et al. Cardiac function after orthotopic liver transplantation and the effects of immunosuppression: a prospective randomized trial comparing cyclosporine (Neoral) and tacrolimus. *Liver Transpl* 2002;8(8):690-700.
101. Donovan CL, Marcovitz PA, Punch JD et al. Two-dimensional and dobutamine stress echocardiography in the preoperative assessment of patients with end-stage liver disease prior to orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1996;61(8):1180-1188.
102. Henriksen JH, Bendtsen F, Hansen EF et al. Acute non-selective b-adrenergic blockade reduces prolonged frequency-adjusted Q-T interval (QTc) in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 40: 239e246.
103. Torregrosa M, Aguade S, Dos L et al. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol* 2005; 42(1): 68e74.
104. Acosta F, De La Morena G, Villegas M et al. Evaluation of cardiac function before and after liver transplantation. *Transplant Proc* 1999; 31: 2369e2370
105. Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart* 2006;92:843-849.
106. Patel JB, Valencik ML, Pritchett AM, Burnett JC Jr, McDonald JA, Redfield MM. Cardiac-specific attenuation of natriuretic peptide A receptor activity accentuates adverse cardiac remodeling and mortality in response to pressure overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289:H777–H784.

107. Tamura N, Ogawa Y, Yasoda A, Itoh H, Saito Y, Nakao K. Two cardiac natriuretic peptide genes (atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide) are organized in tandem in the mouse and human genomes. *J Mol Cell Cardiol* 1996;28:1811–1815.
108. De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981;28:89-94.
109. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78-81.
110. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-8.
111. Yassue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994;90:195-203.
112. Shou M, Dalsgaard MK, Clemmesen O, Dawson EA, Yoshiga CC, Nielsen HB, Gustafsson F, Hildebrandt PR, Secher NH. Kidneys extract BNP and NT-proBNP in healthy young men. *J Appl Physiol* 2005;99:1676-1680.
113. Goetze JP, Jensen G, Moller S, Bendtsen F, Rehfeld JF, Henriksen JH. BNP and N-terminal proBNP are both extracted in the normal kidney. *Eur J Clin Invest* 2006;36:8-15.
114. Ordonez-Llanos J, Collinson P, Christenson R. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide: analytic considerations. *Am J Cardiol* 2008;101(suppl):9A-15A.
115. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:976-982.
116. Vanderheyden M, Bartunek J, Filippatos G, Goethals M, Vlem BV, Maisel A. Cardiovascular disease in patients with chronic renal impairment: role of natriuretic peptides. *Congest Heart Fail*. 2008 Jul-Aug;14(4 Suppl 1):38-42. Review.
117. Galasko GI, Lahiri A, Barnes SC, Collinson P, Senior R. What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease? *Eur Heart J*. 2005 Nov;26(21):2269-76. Epub 2005 Jul 21.
118. Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM, et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community:

- determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:345-353.
119. Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, Gustafsson F, Faber J, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA* 2005;293:1609-1616.
 120. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Cowie MR. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail* 2005;7:537-541.
 121. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115-1140.
 122. Hildebrandt P, Collinson P. NT-proBNP testing to assist the diagnostic evaluation of heart failure in symptomatic primary care patients. *Am J Cardiol* 2008;101(suppl):25A-28A.
 123. Tschope C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss HP. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J* 2005;26: 2277-2284.
 124. Doust JA, Pietrzak E, Dboseon A, Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ* 2005;330:625-634.
 125. Januzzi JL, Van Kimmenade RRJ, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Pinto Y, Richards AM. Value of NT-proBNP for the evaluation of acute CHF: a multi-center, international pooled analysis of 1256 subjects: primary results from the international collaborative of NT-proBNP (ICON) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45 Supl A:140.
 126. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) Study. *Am J Cardiol*. 2005;95:948-54.
 127. Masson S, Latini R, Anand IS, Vago T, Angelici L, Cohn JN. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem* 2006;52:1528-1538.

128. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, MacMahon S, Sharpe N, Murphy J, Espiner EA, Frampton C, Yandle TG; Australia-New Zealand Heart Failure Group. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Jun 1;37(7):1781-7.
129. Masson S, Latini R, Anand IS, Barlera S, Angelici L, Vago T, Tognoni G, Cohn JN; Val-HeFT Investigators. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2008 Sep 16;52(12):997-1003.
130. Arora S, Gullestad L, Wergeland R, Simonsen S, Holm T, Hognestad A, Ueland T, Geiran O, Andreassen A. Probrain natriuretic peptide and C-reactive protein as markers of acute rejection, allograft vasculopathy, and mortality in heart transplantation. *Transplantation*. 2007 May 27;83(10):1308-15.
131. Knebel F, Schimke I, Pliet K, et al. NT-proBNP in acute heart failure: correlation with invasively measured hemodynamic parameters during recompensation. *J Card Fail* 2005;11(5 suppl):S38-41.
132. Tschope C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss HP. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J* 2005;26:2277-2284.
133. Kirk V, Bay M, Parner J, Krogsgaard K, Herzog TM, Boesgaard S, Nielsen H. N-terminal proBNP and mortality in hospitalized patients with heart failure and preserved vs reduced systolic function: data from the prospective Copenhagen Hospital Heart Failure Study (CHHFF). *Eur J Heart Fail* 2004;6:335-341.
134. Bettencourt P, Januzzi JL Jr. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing for inpatient monitoring and treatment guidance of acute destabilized heart failure. *Am J Cardiol*. 2008 Feb 4;101(3A):67-71. Review.
135. La Villa G, Romanelli RG, Casini Raggi V, et al. Plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1992;16:156-61.
136. Wong F, Siu S, Liu P, et al. Brain natriuretic peptide: is it a predictor of cardiomyopathy in cirrhosis. *Clin Sci* 2001;101:621-8.
137. Yildiz R, Yildirim B, Karıncaoglu M, Harputluoglu M, Hilmioglu F. Brain natriuretic peptide and severity of disease in non-alcoholic cirrhotic patients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2005;20:1115-112.

138. Henriksen JH, Gotze JP, Fuglsang S, Christensen E, Bendtsen F, Moller S. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease. *Gut* 2003;52:1511-1517.
139. Foley, R.N., et al., Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol*, 2005. 16(2): p. 489-95.
140. Saran AM, DuBose TD Jr. Cardiovascular disease in chronic kidney disease *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2008 Dec;2(6):425-34.
141. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Oct;18(10):2024-31.
142. Xu, X., et al., Clinical value of serum cystatin C by ELISA for estimation of glomerular filtration rate. *J Clin Lab Anal*, 2004. 18(2): p. 61-4.
143. Gokkusu, C.A., et al., Relationship between plasma Cystatin C and creatinine in chronic renal diseases and Tx-transplant patients. *Clin Biochem*, 2004. 37(2): p. 94-7.
144. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quinto´ L, Saurina A, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis*. 2000;36:29-34.
145. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int*. 1995;47:312-8.
146. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, Goering F, Pietruck F, Janssen O, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int*. 2004;66:1115-22.
147. Liu J, Sukhova GK, Sun JS, Xu WH, Libby P, Shi GP. Lysosomal cysteine proteases in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1359-66.
148. Mares J, Stejskal D, Vavrouskova´ J, Urba´nek K, Herzig R, Hlusta´k P. Use of cystatin C determination in clinical diagnostics. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2003;147:177-80.

149. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int.* 2004;65:1416-21.
150. Lofberg H, Grubb A. quantification of gamma-trace in human biological fluids. Indications for production in the central nervous system. *Scan J Clin Lab Invest.*1979.39:619-26.
151. Ishiguro H, Ohkubo I, Mizo Kami M et al. The use of monoclonal antibodies to define levels of cystatin C in normal human serum. *Hybridoma.*1989;8:303-13.
152. Pergande M, Jung K. Sandwich enzyme immuno assay of cystatin C in serum with commercially available antibodies. *Clin Chem.*1993;39:1885-90
153. Uhlmann E, Hock KG, Issitt C, Sneeringer MR et al. Reference intervals for plasma cystatin C in healthy volunteers and renal patients as measured by the Dade Behring BN II System, and correlation with creatinine. *Clin Chem.*2001;47:2031-3.
154. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M et al. Serum cystatin C measured by automated immune assay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int.*1993;45:312-318.
155. Meir P, Froidevaux C, Dayer E, Blanc E. Cystatin C concentration and glomerular filtration rate. *Lancet.*2001;357:634-5.
156. Herget-Rosenthal S, Trabold S, Pietruck F, Heemann U, Philipp T, Kribben A. Cystatin C: efficacy as screening test for reduced glomerular filtration rate. *Am J Nephrol* 2000;20:97-102.
157. Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, et al. Serum concentration of cystatin C, factor D and beta-2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med Scand* 1985;218:499-503.
158. Randers E, Kristensen JH, Erlandsen EJ, Danielsen H. Serum cystatin C as a marker of the renal function. *Scand J Clin Lab Invest* 1998;58:585-592.
159. Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindstrom V, et al. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1994;40:1921-6.
160. Helin I, Axenram M, Grubb A. Serum cystatin C as a determinant of glomerular filtration rate in children. *Clin Nephrol* 1998;49:221-5.

161. Stabuc B, Vrhovec L, Stabuc-Silih M, Cizej TE. Improved prediction of decreased creatinine clearance by serum cystatin C: use in cancer patients before and during chemotherapy. *Clin Chem* 2000;46:193-7.
162. Le Bricon T, Thervet E, Benlakehal M, BOusquet B, Legendre C, Erlich D. Changes in plasma cystatin C after renal transplantation and acute rejection in adults. *Clin Chem* 1999;45:2243-9.
163. Mangge H, Liebmann P, Tanil H, Hermann J, Wagner C, Gallistl S, et al. Cystatin C, and early indicator for incipient renal disease in rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta* 2000;300:195-202.
164. Perlemonie C, Bequvieux MC, Rigalleau V et al. Interest of cystatin C in screening diabetic patients for early impairment of renal function. *Metabolism* 2003;52:1258-1264.
165. Fricker M, Wiesli P, Brandle M e al. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int.* 2003;63:1994-7.
166. Strevens H, Swensson D, Grubb A, Hanse A et al. Serum cystatin C reflects glomerular endotheliosis in normal, hypertensive and pre-eclamptic pregnancies. *Int Journal of Obstet. Gynae.*2003;110:825-830.
167. Laterza, O.F., C.P. Price, and M.G. Scott, Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem*, 2002. 48(5): p. 699-707.
168. Caregaro L, Menon F, Angeli P, Amodio P, Merkel C, Bortoluzzi A, et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med.*1994;154:201-5.
169. Takabatake T, Ohta H, Ishida Y, Hara H, et al. Low serum creatinine levels in severe hepatic disease. *Arch Intern Med.*1988;148:1313-5.
170. Levey AS, Perrone RD, Madias NE. Serum creatinine and renal function. *Annu Rev Med* 1988; 39: 465–490.
171. Cholongitas E, Marelli L, Kerry A, Goodier DW, Nair D, Thomas M, Patch D, Burroughs AK. Female liver transplant recipients with the same GFR as male recipients have lower MELD scores--a systematic bias. *Am J Transplant.* 2007 Mar;7(3):685-92. Epub 2007 Jan 11

172. Woitas RP, Stoffel-Wagner B, Flommersfeld S, Poege U, Schiedermaier P, Klehr HU. Correlation of serum concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in liver cirrhosis. *Clin Chem* 2000;46:712-4.
173. Takeuchi, M., et al., Elevation of serum cystatin C concentrations in patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2001. 13(8): p. 951-5.
174. Gerbes, A.L., et al., Evaluation of serum cystatin C concentration as a marker of renal function in patients with cirrhosis of the liver. *Gut*, 2002. 50(1): p. 106-10.
175. Randers, E., et al., Plasma cystatin C as a marker of renal function in patients with liver cirrhosis. *Scand J Clin Lab Invest*, 2002. 62(2): p. 129-34.
176. Orlando R, Mussap M, Plebani M, Piccoli P, DeMartin S, Floreani M, et al. Diagnostic value of plasma cystatin C as a glomerular filtration marker in decompensated liver cirrhosis. *Clin Chem* 2002;48:850-858.
177. Demirtas S, Bozbas A, Akbay A, Yavuz Y, Karaca L. Diagnostic value of serum cystatin C for evaluation of hepatorenal syndrome. *Clin Chimica Acta*.2001<,311:81-89.
178. Grubb, A., et al., A cystatin C-based formula without anthropometric variables estimates glomerular filtration rate better than creatinine clearance using the Cockcroft-Gault formula. *Scand J Clin Lab Invest*, 2005. 65(2): p. 153-62.
179. Grubb, A., et al., Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem*, 2005. 51(8): p. 1420-31.
180. Poge, U., et al., Calculation of glomerular filtration rate based on cystatin C in cirrhotic patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2006. 21(3): p. 660-4.
181. Proulx, N.L., et al., Measured creatinine clearance from timed urine collections substantially overestimates glomerular filtration rate in patients with liver cirrhosis: a systematic review and individual patient meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2005. 20(8): p. 1617-22.
182. Samyn, M., et al., Cystatin C, an easy and reliable marker for assessment of renal dysfunction in children with liver disease and after liver transplantation. *Liver Transpl*, 2005. 11(3): p. 344-9.

183. Skluzacek, P.A., et al., Prediction of GFR in liver transplant candidates. *Am J Kidney Dis*, 2003. 42(6): p. 1169-76.
184. MacAulay J, Thompson K, Kiberd BA, Barnes DC, Peltekian KM. Serum creatinine in patients with advanced liver disease is of limited value for identification of moderate renal dysfunction: are the equations for estimating renal function better? *Can J Gastroenterol*. 2006 Aug;20(8):521-6.
185. Schuck O, Gottfriedova H, Maly J, et al. Glomerular filtration rate assessment in individuals after orthotopic liver transplantation based on serum cystatin C levels. *Liver Transpl* 2002;8:594-9.
186. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004;109:1004-1009.
187. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, Boomsma F, de Zeeuw D, et al. Renal function, neurohormonal activation and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:203-210.
188. Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen C, Fried LF, et al. Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Ann Intern Med* 2005;142:497-505.
189. Lassus J, Harjola V, Sund R, Siirila-Waris K, Melin J et al. Prognostic value of cystatin C in acute heart failure in relation to other markers of renal function and NT-proBNP. *Eur Heart J*. 2007 Aug;28(15):1841-7.
190. Moran A, Katz R, Smith NL, Fried LF, Sarnak MJ, Seliger SL, Psaty B, Siscovick DS, Gottdiener JS, Shlipak MG. Cystatin C concentration as a predictor of systolic and diastolic heart failure. *J Card Fail*. 2008 Feb;14(1):19-26.
191. Keller T, Messow CM, Lubos E, Nicaud V, Wild PS, Rupprecht HJ, Bickel C, Tzikas S, Peetz D, Lackner KJ, Tiret L, Münzel TF, Blankenberg S, Schnabel RB. Cystatin C and cardiovascular mortality in patients with coronary artery disease and normal or mildly reduced kidney function: results from the AtheroGene study. *Eur Heart J*. 2009 Feb;30(3):314-20. Epub 2009 Jan 19.
192. Hammerer-Lechner A, Neubauer E, Muller S, Pachinger O, Puschendorf B, Mair J. Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction. *Clin Chim Acta* 2001;310:193–7.

193. Stanek B, Frey B, Hulsmann M, Berger R, Sturm B, Strametz-Juranek J, et al. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:436–42.
194. Dudek D, Rzeszutko L, Petkow Dimitrow P, Bartus S, Sorysz D, Chyrchel M, et al. Circulating N-terminal brain natriuretic peptide precursor and endothelin levels in patients with syndrome X and left bundle branch block with preserved systolic function. *Int J Cardiol* 2001;79:25–30.
195. Brueckmann M, Huhle G, Lang S, Haase KK, Bertsch T, Weiss C, Kaden JJ, Putensen C, Borggreffe M, Hoffmann U. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with severe sepsis. *Circulation*. 2005 Jul 26;112(4):527-34. Epub 2005 Jul 18.
196. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz A, Leven A, et als. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Ann Intern Med*. 2003;139:137-147.
197. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoan MD and Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006;44:1502-1510.
198. Sociedad Española de Trasplante Hepático. Registro Español de Trasplante Hepático 1984-2008.
199. Pignon JP, Poynard T, Naveau S, Marteau P, Zourabichvili O, Chaput JC. Multidimensional analysis by Cox's model of the survival of patients with alcoholic cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol*. 1986;10(6-7): 461-7.
200. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, Van der Meer P. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*.2008; 52(10):818-27.
201. Bruno CM, Neri S, Sciacca C, Bertino G, DiPrima P, Cilio D, Pellicano R, Caruso L, Cristaldi R. Plasma erythropoietin levels in anaemic and non-anaemic patients with chronic liver diseases. *World J Gastroenterol* 2004;10(9): 1353-1356.
202. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*.2002;40(2):221-6.
203. Hidalgo E. 2002. Estudio hemodinámico del trasplante hepático: análisis de la lesión de isquemia-reperfusión y valoración de la administración intraportal de

- prostaglandina E1 en la fase de revascularización. (Tesis de Doctorado - Universidad Autónoma de Barcelona), [en línea]. Disponible en: www.tdx.cbuc.es/TESIS_UAB/AVAILABLE/TDX-1030103-175813.
204. Valeriano V, Funaro S, Lionetti R, Riggio O, Pulcinelli G, Fiore P, Masini A et al. Modification of cardiac function in cirrhotic patients with and without ascites. *AJG*. 2000; 95:3200-3205.
 205. Tietge UJ, Selberg O, Kreter A, Bahr MJ, Pirlich M, Burchert MJ, Manns MP, Böker KH. Alterations in glucose metabolism associated with liver cirrhosis persist in the clinically stable long-term course after liver transplantation. *Liver Transpl* 2004;10(8):1030-40.
 206. Ling SC, Pfeiffer A, Avitzur Y, Fecteau A, Grant D, Ng VL. Long-term follow-up of portal hypertension after liver transplantation in children. *Pediatr Transplant* 2009;13(2):206-9.
 207. Moreno JM, Cuervas-Mons V, Rubio E, Pons F, Herreros A, Turrión VS, Millán I. Chronic renal dysfunction after liver transplantation in adult patients: prevalence, risk factors, and impact on mortality. *Transplant Proc*.2003;35(5):1907-8.
 208. Pawarode A, Fine DM, Thuluvath PJ. Independent risk factors and natural history of renal dysfunction in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2003;9(7):741-7.
 209. Aberg F, Koivusalo AM, Höckerstedt K, Isoniemi H. Renal dysfunction in liver transplant patients: comparing patients transplanted for liver tumor or acute or chronic disease. *Transpl Int*. 2007;20(7):591-9.
 210. Cohen AJ, Stegall MD, Rosen CB, Wiesner RH, Leung N, Kremers WK, Zein NN. Chronic renal dysfunction late after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2002;8(10):916-21).
 211. Zbròg Z, Szuflet A, Rybinska A, Tomaszek M, Pierzchalska-Mudyna T, Piotrowski G, et al. NT-proBNP plasma levels and echocardiographic assesement of cardiac function in patients after renal transplantation. *Kardiol Pol*.2007;65(4):345-51.
 212. Shirakami G, Murakawa M, Shingu K, Mashima S, Suga S, Magaribuchi T, O`higashi T, et al. Perioperative plasma concentrations of endothelin and natriuretic peptides in children undergoing living-related liver transplantation. *Anesth Analg*.1996;82(2):235-40.

213. Shalev A, Nir A, Granot E. Cardiac function in children post-orthotopic liver transplantation: echocardiographic parameters and biochemical markers of subclinical cardiovascular damage. *Pediatr Transplant*.2005;9(6):718-22.
214. Henderson JM. Abnormal splanic and systemic hemodynamics of end-stage liver disease: what happens after liver transplantation?. *Hepatology*.1993;17:514-516.
215. Hadengue A, Lebrec D, Moreau R, Sogni P, Durand F, Gaudin C, Bernuau J, et al. Persistence of systemic and splenic hyperkinetic circulation in liver transplant patients. *Hepatology* 1993;17:175-178.
216. Baggish AL, van Kimmenade RRJ, Januzzi J. The differential diagnosis of an elevated amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide level. *Am J Cardiol* 2008;101:43A-48A.
217. Katsuta Y, Honma H, Zhang XJ, Ohsuga M, Komeichi H, Shimizu S et al. Pulmonary blood transit time and impaired arterial oxygenation in patients with chronic liver disease. *J Gastroenterol* 2005;40:57-63.
218. Moller S, Henriksen JH, Bendtsen F. Central and noncentral blood volumes in cirrhosis: relationship to anthropometrics and gender. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;284:G970-G979.
219. Blei AT, Mazhar S, Davidson CH, Flamm SL, Abecassis M, Gheorghiade M, et al. Hemodynamic evaluation before liver transplantation: insights into the portal hypertensive syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:S323-S329.
220. Inserte J, Perelló A, Agulló L, Rui-Meana M, Schlüter KD, Escalona N, et al. Left ventricular hypertrophy in rats with biliary cirrhosis. *Hepatology* 2003;38:589-598.
221. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990;322:1561-1566

8.- ANEXOS

8.1.- ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Cambios circulatorios en los pacientes con cirrosis	15
Tabla 2. Clasificación de Child-Pugh	20
Tabla 3. Criterios diagnósticos de cardiomiopatía cirrótica	32
Tabla 4. Factores de conversión BNP/NT-proBNP	45
Tabla 5. Valores referencia NT-proBNP en sujetos sanos	47
Tabla 6. Valores del BNP para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca	50
Tabla 7. Características de los métodos de valoración de función renal	56
Tabla 8. Métodos evaluación función renal en cirrosis	60
Tabla 9. Características del EIA de NT-proBNP	75
Tabla 10. Precisión del EIA de NT-proBNP	75
Tabla 11. Regresión lineal NT-proBNP en plasma citrato y EDTA	76
Tabla 12. Precisión del ensayo de Cistatina C	77
Tabla 13. Características del ensayo de Cistatina C	77
Tabla 14. Regresión lineal Cistatina C en plasma citrato y EDTA	79
Tabla 15. Valores MELD y MELD-Sodio	92
Tabla 16. Resultados analíticos de los pacientes	94
Tabla 17. Valoración de la función renal antes del trasplante	95
Tabla 18. Correlación entre los marcadores de función renal	96
Tabla 19. Áreas bajo la curva para el diagnóstico de insuficiencia renal	97

Tabla 20. Sensibilidad creatinina y Cistatina para insuficiencia renal	98
Tabla 21. Características hemodinámicas de la población	99
Tabla 22. Características ecocardiográficas de la población	103
Tabla 23. Correlación presión pulmonar sistólica	105
Tabla 24. Variables analíticas después del trasplante	107
Tabla 25. Valoración de la función renal después del trasplante	108
Tabla 26. Correlación marcadores función renal después del trasplante	108
Tabla 27. Área bajo la curva para el diagnóstico de insuficiencia renal	109
Tabla 28. Resultados ecocardiográficos después del trasplante	110
Tabla 29. Resultados analíticos antes y después del trasplante	114
Tabla 30. Resultados ecocardiográficos antes y después del trasplante	116
Tabla 31. NT-proBNP y Cistatina C según etiología cirrosis	118
Tabla 32. Estudio hemodinámico según etiología cirrosis	119
Tabla 33. Estudio ecocardiográfico según etiología cirrosis	119
Tabla 34. Correlación MELD con variables hemodinámicas	120
Tabla 35. Correlación MELD-Sodio con variables hemodinámicas	121
Tabla 36. Correlación Child con variables hemodinámicas	121
Tabla 37. Correlación MELD y MELD-Sodio con variables ecocardiográficas	122
Tabla 38. Correlación Child con variables ecocardiográficas	123
Tabla 39. NT-proBNP y Cistatina C según clase Child	123

Tabla 40. Variabilidad NT-proBNP y Cistatina C según clase Child	125
Tabla 41. Análisis post-hoc: NT-proBNP y Cistatina según Child	126
Tabla 42. Niveles de NT-proBNP según clase Child	127
Tabla 43. Correlación NT-proBNP y Cistatina con MELD	127
Tabla 44. Correlación NT-proBNP con variables analíticas	129
Tabla 45. Correlación Cistatina C con variables analíticas	130
Tabla 46. Correlación NT-proBNP con variables hemodinámicas	132
Tabla 47. Correlación NT-proBNP con variables ecocardiográficas	133
Tabla 48. Correlación Cistatina C con variables ecocardiográficas	134
Tabla 49. Análisis multivariable: NT-proBNP y variables del estudio	135
Tabla 50. Análisis multivariable: Cistatina y variables del estudio	136
Tabla 51. Características clínicas y síndrome hiperdinámico	137
Tabla 52. Características hemodinámicas y síndrome hiperdinámico	138
Tabla 53. Características ecocardiográficas y síndrome hiperdinámico	139

8.2.- ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Ciclo cardiaco y fases de llenado diastólico	34
Figura 2. Curva ROC de Cistatina y Creatinina	58
Figura 3. Regresión lineal NT-proBNP en plasma citrato y EDTA	76
Figura 4. Regresión lineal Cistatina C en plasma citrato y EDTA	78
Figura 5. Histograma de la edad de la población a estudio	87
Figura 6. Diagrama de cajas: edad según sexo	88
Figura 7. Diagrama de cajas: edad según mortalidad	89
Figura 8. Diagrama de barras: causas de fallecimiento	89
Figura 9. Etiología de la cirrosis hepática	90
Figura 10. Complicaciones de la cirrosis hepática	91
Figura 11. Clasificación de Child-Pugh	92
Figura 12. Histograma: valores de NT-proBNP	94
Figura 13. Curvas ROC para el diagnóstico de insuficiencia renal	97
Figura 14. Histograma del índice E/A en la muestra	104
Figura 15. Correlación presión pulmonar ecográfica y hemodinámica	105
Figura 17. Curvas ROC para el diagnóstico de insuficiencia renal	109
Figura 18. Distribución del índice E/A después del trasplante	112
Figura 19. Eventos cardiovasculares después del trasplante	113
Figura 20. NT-proBNP y Cistatina C antes y después del trasplante	117

Figura 21. Parámetros ecocardiográficos antes y después del trasplante	117
Figura 22. Niveles de Cistatina según clase Child	124
Figura 23. Niveles de NT-proBNP según clase Child	125
Figura 24. Correlación NT-proBNP e índice MELD	128
Figura 25. Correlación Cistatina C e índice MELD	129
Figura 26. Niveles de NT-proBNP según complicaciones de la cirrosis	130
Figura 27. Niveles de Cistatina C según complicaciones de la cirrosis	131
Figura 28. Correlación NT-proBNP e índice cardiaco	132
Figura 29. Correlación NT-proBNP e índice masa VI	134
Figura 30. Curva ROC: NT-proBNP e insuficiencia cardíaca	140

8.3.- ABREVIATURAS

AI: Aurícula izquierda

ANP: péptido natriurético auricular

BNP: péptido natriurético cerebral

CEO2: Coeficiente de extracción de oxígeno

C-G: Cockcroft-Gault

CGRP: Péptido relacionado con el gen de la calcitonina

CH: Cirrosis hepática

CO: Monóxido de Carbono

DM: Diabetes Mellitus

DO2: Transporte arterial de oxígeno

DPPI: Derivación portosistémica percutánea intrahepática

DT: desviación típica

DTPA: Ácido pentaacético dietilenotriamina

E: Especificidad

EH: Encefalopatía hepática

EIA: Enzimoinmunoensayo

eNOS: Sintetasa del NO endotelial

FDA: Food and Drug Administration

HCC: Hepatocarcinoma celular

HDA: Hemorragia digestiva aguda

HPO: Hipertensión portal

HTA: Hipertensión arterial sistémica

IC: Intervalo de confianza

ICON: International Collaborative of NT-proBNP Study

IECA: inhibidor de la enzima conversora del angiotensinógeno

IMC: Índice de masa corporal

iNOS: Sintetasa del NO inducible

INR: International Normalized Ratio

IR: Insuficiencia Renal

L-NMMA: N-omega-monometil-L-arginina

LVEF: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

MELD: Model for End-Stage Liver Disease

nNOS: Sintetasa del NO neuronal

NO: Óxido nítrico

NOS: Sintetasa del Óxido Nítrico

NT-proBNP: fragmento N-terminal del BNP

NYHA: New York Heart Association

PAP: Presión arteria pulmonar

PBE: Peritonitis bacteriana espontánea

PCP: Presión capilar pulmonar

PCP: Presión capilar pulmonar

PENIA: Particle-enhanced nephelometric immunoassay

PETIA: Particle-enhanced turbidimetric immunoassay

PRIDE: ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department Study

RM: Resonancia magnética

S: Sensibilidad

SHR: Síndrome hepatorenal

TARGA: Tratamiento antirretroviral de gran actividad

TC: Tomografía computarizada

TFG: Tasa de filtrado glomerular

TH: Trasplante hepático

UNOS: United Network for Organ Sharing

Val-HeFT: Valsartan Heart Failure Trial

VD: Ventrículo derecho

VHB: Virus de la hepatitis B

VHC: Virus de la hepatitis C

VI: Ventrículo izquierdo

VO2: Consumo de oxígeno

VPN: valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

8.4.-

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del proyecto:

***VALOR DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DEL NT-proBNP PARA LA
CARDIOMIOPATÍA CIRRÓTICA EN LOS PACIENTES TRASPLANTADOS HEPÁTICOS***

Yo,.....(nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:.....(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Doy mi conformidad para mis datos clínicos sean revisados por personal ajeno al centro, para los fines del estudio, y soy consciente de que este consentimiento es revocable.

Así mismo, doy mi conformidad para que me sea realizado un ecocardiograma (prueba no invasiva) y, en mi próxima extracción sanguínea, se obtengan ocho mililitros más de sangre destinados a fines de este estudio. Soy consciente de que este consentimiento también es revocable.

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Fecha:

Firma del participante:

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado.

Fecha:

Firma del investigador:

*Consentimiento Informado
Estudio BNP-pro-TOH
Versión I, Abril 2007*

8.5.-

**INFORMACIÓN PARA PACIENTES QUE DESEEN PARTICIPAR
VOLUNTARIAMENTE EN EL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN:**

***VALOR DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DEL NT-proBNP
PARA LA CARDIOMIOPATÍA CIRRÓTICA
EN LOS PACIENTES TRASPLANTADOS HEPÁTICOS***

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Miguel Ángel Simón Marco

INVESTIGADORES ASOCIADOS: Dra. Vanesa Bernal Monterde y Dr. Isaac Pascual Calleja

DEPARTAMENTO/CENTRO: Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario
Lozano Blesa. Zaragoza. Tfno de contacto: 976 76 88 83

Nos dirigimos a Ud. para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. Nuestra intención es tan solo que Ud. reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar, si quiere o no participar en este estudio.

Debe saber que su participación es voluntaria, y que puede no participar, o cambiar su decisión y retirar su consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

El estudio de investigación consiste en determinar la utilidad de medir un fragmento proteico en sangre (el péptido natriurético cerebral) como factor pronóstico en el paciente trasplantado hepático. Como objetivo secundario, estudiaremos la utilidad de este péptido para diagnosticar precozmente la insuficiencia cardiaca en los pacientes cirróticos antes o después del trasplante.

El estudio no supone beneficio concreto en la actualidad, salvo la satisfacción de colaborar en un estudio que puede redundar en beneficios futuros. No conlleva ningún riesgo salvo las derivadas de la extracción sanguínea a la que Ud. ya debe ser sometido como parte del seguimiento de su enfermedad. Se le realizará, como única prueba añadida, un ecocardiograma, que no supone ningún riesgo.

En el caso de que Ud. ya esté trasplantado, ambas pruebas le serán realizadas una única vez. Si por el contrario, Ud. está siendo evaluado para la realización de un trasplante hepático, debe saber que el ecocardiograma es una prueba fundamental en el estudio de evaluación previo al trasplante, por lo que le será realizado antes y, en el caso de que desee colaborar con nuestro estudio, mínimo seis meses después del trasplante.

Así mismo, debe saber que, en el caso de que se detectara alguna alteración ecocardiográfica significativa, Ud. y su médico habitual serán informados inmediatamente de la misma para que sea derivado al especialista correspondiente si procede.

Su aceptación le compromete a:

1. Autorizar a los médicos responsables a tomar parte de una muestra de sangre para realizar los análisis del estudio.
2. Autorizar a los médicos responsables a guardar una parte de esa muestra para estudios futuros, si hubiera lugar.
3. Autorizar a los médicos responsables a elaborar y almacenar una ficha con sus datos. Esta ficha tiene un uso exclusivamente destinado a elaborar el estudio, se guarda confidencialmente y no se cede para ningún otro fin remitiéndonos a la Ley Orgánica 15/99 de Protección de Datos de Carácter Personal y a la Ley 41/02 de Autonomía del Paciente.
4. Autorizar a los médicos responsables a realizarle un ecocardiograma con las mediciones que estimen oportunas.

Una vez recibida la información por el Dr/Dra:.....

Declaro haber leído y entendido el propósito del estudio.

Firma del paciente

Firma del Investigador

