



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**“Relación de los marcadores de congestión con la
cirrosis hepática descompensada”**

Alumno:

Navarro Navarro, Belén

Firma:

Tutor/es:

Seguí Ripoll, José Miguel

Firma:

Benlloch Pérez, Salvador

Firma:

Curso: 2016-2017

ÍNDICE

1. Resumen/Abstract
2. Abreviaturas del estudio
3. Cuerpo del trabajo
 - 3.1 Introducción
 - 3.1.1 Marco teórico y justificación del proyecto
 - 3.2 Hipótesis
 - 3.3 Objetivos
 - 3.3.1 Objetivo principal
 - 3.3.2 Objetivos secundarios
 - 3.4 Material y métodos
 - 3.4.1 Tipo de estudio
 - 3.4.2 Periodo y ámbito del estudio
 - 3.4.3 Descripción de la muestra
 - 3.4.4 Criterios de inclusión y exclusión
 - 3.4.5 Método de recogida de datos
 - 3.4.6 Cálculo tamaño muestral
 - 3.4.7 Soporte informático y paquetes estadísticos
 - 3.4.8 Estrategia de análisis
 - 3.4.9 Aspectos éticos y legales
 - 3.5. Plan de trabajo (cronograma)
 - 3.6. Dificultades y limitaciones
 - 3.7. Resultados preliminares
 - 3.8. Discusión
 - 3.9. Conclusiones
4. Bibliografía
5. Anexos

1. RESUMEN:

Introducción: En los pacientes con cirrosis hepática avanzada existe disfunción circulatoria e hipertensión portal, principales causantes de las complicaciones de ésta. En estos pacientes se pueden elevar en sangre ciertos marcadores de congestión sistémica como pro-BNP, Troponina T ultrasensible (TnT) y CA-125 . Actualmente, no se ha establecido de forma clara la asociación entre la descompensación de la cirrosis hepática y la elevación de dichos marcadores. El objetivo de este estudio es determinar la asociación entre la elevación de los marcadores de congestión y la descompensación de la cirrosis hepática.

Material y Métodos: Estudio analítico observacional, de tipo casos controles en el Servicio de Digestivo del Hospital Universitari i Politènic La Fe de Valencia entre el 1 de noviembre de 2014 al 1 de mayo de 2016. Se compararon los niveles séricos de pro-BNP, TnT y CA-125 en dos grupos de pacientes: un grupo de pacientes con cirrosis compensada y otro con cirrosis descompensada.

Resultados: Se incluyeron 121 pacientes: 41 pacientes con cirrosis compensada y 80 con cirrosis descompensada. Los niveles de pro-BNP, troponina T ultrasensible y CA-125 fueron significativamente más elevados en el grupo de cirróticos descompensados. Adicionalmente, este hecho se asoció de forma significativa con un aumento de mortalidad y número de descompensaciones en los pacientes con hepatopatía más avanzada.

Conclusiones: Los marcadores de congestión se encuentran elevados de forma significativa en los pacientes con cirrosis descompensada, asociándose además con aumento del número de hospitalizaciones y mortalidad, por lo que podrían utilizarse como factor pronóstico en el futuro en este grupo de pacientes.

ABSTRACT:

Background: One of the leading causes of decompensation in patients with advanced liver disease is circulatory dysfunction and portal hypertension. These patients are prone to present increased biomarkers for congestive states, such as pro-BNP, ultrasensitive T-troponin and CA-125. Currently, the association between the severity of decompensated-cirrhosis and elevation of these biomarkers has not been clearly established. The aim of this study was to determine the association between serum levels of congestion markers and prognosis of decompensated liver disease.

Material and Methods: Observational, retrospective, analytical case-control study performed at the Digestive Service of the Hospital Universitari i Politècnic La Fe in Valencia from November 1, 2014 to May 1, 2016. Serum levels of pro-BNP, TnT and CA-125 were measured and compared in two groups of patients: compensated cirrhosis vs decompensated cirrhosis.

Results: 121 patients were finally included (41 patients with compensated-cirrhosis and 80 decompensated-cirrhosis) There was a significant difference between the two groups regarding the serum levels of congestion markers: Serum levels of pro-BNP, ultrasensitive T-troponin and CA-125 were significantly higher decompensated cirrhotics compared to compensated cirrhotics. Moreover, this fact was associated to an increased mortality and number of decompensations in patients with more advanced liver disease.

Conclusion: In patients with decompensated cirrhosis, congestion biomarkers are significantly increased and related to an increased risk of hospitalizations and mortality, so that they could be used as prognostic factor in the future.

PALABRAS CLAVE: cirrosis hepática, ascitis, BNP, marcadores congestión, cirrosis descompensada

KEY WORDS: liver cirrhosis, ascites, BNP, congestion markers, decompensated cirrosis

2. ABREVIATURAS UTILIZADAS DURANTE EL ESTUDIO:

BNP	“Brain natriuretic peptide”
CBP	cirrosis biliar primaria
INR	“International Normalized Ratio”
MELD	“Model for End-stage Liver Disease”
NASH	“Nonalcoholic steatohepatitis”
PBE	peritonitis bacteriana espontánea
proBNP	“pro b-type natriuretic peptide”
TIPS	“Transjugular intrahepatic portosystemic shunt”
TnT	Troponina T
UKELD	“United Kingdom Model for End-stage Liver Disease”
VHB	virus hepatitis B
VHC	virus hepatitis C



3. CUERPO DEL TRABAJO

3.1. INTRODUCCIÓN

3.1. Marco teórico y justificación del proyecto

CIRROSIS HEPÁTICA E HIPERTENSIÓN PORTAL

La cirrosis hepática es una enfermedad crónica originada por diversos mecanismos de lesión hepática que conducen a necroinflamación y fibrogénesis. Histológicamente, se caracteriza por la regeneración nodular difusa hepática rodeada de septos fibrosos condicionando una distorsión de la arquitectura vascular del hígado¹. Esta distorsión de la arquitectura hepática provoca una mayor resistencia al flujo sanguíneo portal provocando la hipertensión portal y la consecuente disfunción hepática. Cualquier daño crónico sobre el hígado puede condicionar el desarrollo de cirrosis. Aunque existen numerosos mecanismos fisiopatológicos, todos ellos tienen una vía final común que es la aparición de fibrosis.

La cirrosis hepática es una causa creciente de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados, siendo responsable de más de un millón de muertes anuales. Es la 14^a causa más frecuente de muerte en adultos en todo el mundo y es la principal indicación de trasplante hepático de los más de 5500 trasplante hepáticos que se realizan al año en toda Europa. Probablemente la prevalencia de la cirrosis hepática se encuentra infraestimada debido a que las etapas iniciales son asintomáticas y el diagnóstico se realiza en fases más avanzadas de la enfermedad².

La evolución de hepatopatía crónica a cirrosis implica inflamación, fibrogénesis y remodelación de los sinusoides hepáticos con formación de shunts intrahepáticos y disfunción endotelial. Esta disfunción endotelial está caracterizada por un desbalance entre la liberación de sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras con predominio de éstas últimas^{3,4}.

El aumento de la resistencia hepática al flujo sanguíneo portal es el principal factor de aumento de la presión portal en la cirrosis. Es el resultado de la combinación de las alteraciones estructurales asociadas con enfermedad hepática avanzada (representan alrededor del 70% de la resistencia vascular hepática total) y de anomalías funcionales que conducen a disfunción endotelial y aumento del tono vascular hepático⁴. Secundariamente existe una vasodilatación esplácnica como respuesta adaptativa a los cambios en la hemodinámica intrahepática en la cirrosis. En la cirrosis avanzada, la vasodilatación esplácnica es tan intensa como para determinar una circulación hiperdinámica esplácnica y sistémica que, junto con la hipertensión portal, tiene un papel importante en la patogénesis de la ascitis y el síndrome hepatorenal. Por otro lado, la formación de varices es impulsado por factores anatómicos, aumento de la presión portal y flujo sanguíneo colateral, todos ellos contribuyentes de la hemorragia digestiva varicosa. Además, la derivación de la sangre portal a la circulación sistémica a través de las colaterales portosistémicas es un determinante principal de la encefalopatía hepática⁴.

La hepatopatía crónica es principalmente asintomática en las fases iniciales hasta que acontece la cirrosis con descompensación clínica. Entre estos eventos descompensantes se incluye la ascitis, la hemorragia por varices, la encefalopatía, la peritonitis bacteriana espontánea y el hepatocarcinoma. En el Consenso de Baveno IV⁵ sobre hipertensión portal se propuso una nueva clasificación de la historia natural de la cirrosis hepática 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 a 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 varicoso.
- El estadio 3 incluye el desarrollo de ascitis, con o sin varices, en un paciente que nunca ha presentado un sangrado varicoso. La mortalidad alcanza el 20% al año, significativamente superior a los estadios previos. Un 7,6% de estos pacientes presentará sangrado varicoso

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.

La cirrosis compensada incluiría los estadios 1 y 2 mientras que los estadios 3 y 4 corresponderían a la cirrosis descompensada. Como hemos visto, la probabilidad de muerte se incrementa de un estadio a otro, variando del 1% en el estadio 1 hasta a un 57% en el estadio 4. Además, un 3% de los pacientes cirróticos presentarán un hepatocarcinoma celular (HCC) que empeora el pronóstico y puede acelerar la transición al siguiente estadio³.

El concepto actual en la gestión de los pacientes con cirrosis debería basarse en la prevención y la intervención temprana con el fin de estabilizar la progresión de la enfermedad y así evitar o retrasar las complicaciones derivadas de la descompensación de la cirrosis y la necesidad de trasplante hepático. Es por ello que debe comprenderse la cirrosis como un proceso dinámico y cambiante adaptando los esquemas de seguimiento y terapéutica de la enfermedad según las diferentes etapas clínicas y al pronóstico de la enfermedad en cada etapa. Por tanto, será importante conocer la etapa clínica de la enfermedad en la que se encuentran los pacientes para establecer seguimientos adecuados. La clasificación histológica cualitativa tradicional no tiene una etapa más allá de la cirrosis, por lo que no se puede utilizar para establecer un pronóstico de la enfermedad. Existen marcadores de fibrosis no invasivos, como Fibroscan y marcadores séricos, se utilizan cada vez más como marcadores pronósticos^{6,7}.

Actualmente y realizando una revisión de la literatura, existen algunos índices pronósticos para evaluar la gravedad y el pronóstico de la cirrosis hepática. Para pacientes con cirrosis en etapas avanzadas se utiliza índices pronósticos que predicen supervivencia y la necesidad de trasplante hepático. La puntuación de Child-Pugh se basa en las concentraciones de bilirrubina y albúmina, INR y la presencia y gravedad de la ascitis y la encefalopatía. La puntuación MELD (*Model for End Stage Liver Disease*) se basa en las concentraciones de creatinina y bilirrubina y INR, prediciendo una mortalidad de 3 meses.

El modelo UKELD añade la concentración sérica de sodio a los componentes MELD y predice la mortalidad a 1 año. Estos índices diseñados para predecir pronóstico en los pacientes con cirrosis hepática (principalmente Child-Pugh y MELD) incluyen variables de insuficiencia hepática (albúmina, bilirrubina, tiempo de protrombina, encefalopatía) y de hipertensión portal (ascitis), pero aún así no son capaces de identificar o clasificar el 100% de los pacientes⁴.

ALTERACIONES HEMODINÁMICAS Y CARDIOMIOPATÍA CIRRÓTICA

En los últimos años diversos estudios han demostrado que la inflamación y la disfunción cardíaca juegan un papel importante en el desarrollo de complicaciones que conducen a un aumento de la mortalidad en pacientes con cirrosis^{8,9}. Además, conocemos mejor la fisiopatología de los cambios hemodinámicos que acontecen en la cirrosis hepática, incluyendo las complicaciones circulatorias. La circulación sistémica hiperdinámica en los pacientes con cirrosis hepática avanzada implica un aumento de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco y disminución de las resistencias vasculares periféricas con presión arterial normal o baja. Las complicaciones cardiovasculares de la cirrosis incluyen disfunción cardíaca y anormalidades en la circulación central, esplácnica y periférica junto con cambios hemodinámicos causados por la desregulación humoral y nerviosa. Los principales cambios hemodinámicos que acontecen en el paciente cirrótico vienen reflejados en la tabla 1.

Nuevas líneas de investigación han evidenciado el deterioro de la contractilidad cardíaca en estos pacientes, conllevando la introducción de un nuevo término clínica: la miocardiopatía del cirrótico. Este término implica una contractilidad miocárdica defectuosa bajo tensión física y farmacológica. Sin embargo, la entidad aún no ha sido definitivamente clasificada, y los mecanismos subyacentes a las anomalías cardíacas sólo se entienden en parte⁹⁻¹⁴. Actualmente, aunque no existe consenso, se puede definir por los criterios que se muestran en la tabla 2⁷. La cardiomiopatía cirrótica implica disfunción sistólica y diastólica y anormalidades electrofisiológicas, una entidad que es diferente de la enfermedad del

músculo cardíaco alcohólico. Por otro lado, la insuficiencia cardíaca puede ser una causa importante de mortalidad después del trasplante hepático, pero también se ha demostrado que la función hepática mejorada reverte las anomalías cardíacas¹⁵.

Tabla 1. Cambios circulatorios en el paciente con cirrosis hepática.

Circulación sistémica	
•	Volumen plasmático ↑
•	Volumen sanguíneo total ↑
•	Volumen sanguíneo no central ↑
•	Volumen central y arterial (↑)→↓
•	Gasto cardíaco (→)↑
•	Presión arterial →↓
•	Frecuencia cardíaca ↑
•	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 →↑

Tabla 2. Criterios propuestos para el diagnósticos de miocardiopatía del cirrótico.

1. Disfunción sistólica
a. Menor elevación del gasto cardíaco 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

MARCADORES DE CONGESTIÓN EN CIRROSIS HEPÁTICA

En las últimas décadas, los biomarcadores se han posicionado como herramientas importantes en el diagnóstico, pronóstico y manejo terapéutico de las enfermedades cardiovasculares. Desde su descubrimiento en 1988, la determinación sanguínea de proBNP se ha consolidado como un importante biomarcador en las diferentes guías de práctica clínica en insuficiencia cardíaca. La determinación de proBNP y TnT se ha demostrado también útil como marcador en otras patologías como en el tromboembolismo pulmonar, la hipertensión pulmonar y el síndrome de apnea obstructiva del sueño.

El BNP es una hormona cardíaca secretada por el ventrículo en respuesta a la presión o sobrecarga de volumen. Así, niveles elevados de BNP se correlacionan con disfunción ventricular izquierda y su pronóstico. Sin embargo, también se han encontrado niveles altos de BNP en estados congestivos como insuficiencia cardíaca y renal y en pacientes con cirrosis hepática. Recientemente, varios estudios han documentado que los niveles de BNP estaban relacionados con la gravedad de la enfermedad hepática en estos pacientes, lo que indica su valor predictivo para la disfunción cardíaca concomitante y la progresión de la cirrosis¹⁵⁻¹⁹. Se ha sugerido también que el propéptido proBNP es un indicador aún mejor de la disfunción cardíaca temprana²⁰.

Los niveles de estos péptidos cardíacos se han propuesto como marcadores de gravedad de la enfermedad y la circulación hiperdinámica en estos pacientes con cirrosis hepática¹⁷⁻²⁰. Sin embargo, el papel de proBNP como un marcador pronóstico en ese entorno no ha sido plenamente explorado. Otros marcadores cardiovasculares como la TnT ultrasensible también se han relacionado con un peor pronóstico en pacientes con cirrosis. Adicionalmente, la elevación sérica de la proteína CA 125 también se ha asociado a cirrosis descompensada, concretamente en la descompensación hidrópica y ascitis²¹.

Sin embargo, los datos existentes sobre el valor pronóstico de las concentraciones basales de estos marcadores de congestión en el paciente cirrótico son escasos, concretamente los valores de proBNP combinados con otros marcadores (TnT y CA125). Tampoco ha sido establecida la asociación entre descompensación de la cirrosis hepática y la elevación de

estos marcadores de congestión. Además, los datos existentes sobre el valor pronóstico de los niveles en plasma de estos marcadores de congestión cardíaca en el paciente cirrótico y su capacidad de predecir descompensación hepática son escasos. Por otro lado, tampoco existe un valor de referencia propuesto de estos marcadores de congestión en la cirrosis hepática que permita predecir descompensación hepática o peor evolución.

En base a todo lo expuesto y dada la escasez de estudios publicados sobre el valor de los marcadores congestivos en la cirrosis hepática, llevamos a cabo este estudio preliminar con el objetivo de estudiar la asociación entre la elevación de los marcadores de congestión y la descompensación de la cirrosis hepática. De esta forma, se pretende arrojar más luz sobre la relación entre los biomarcadores de estados congestivos y los estadios de la cirrosis, e intentar establecer un punto de corte óptimo que permita identificar a los pacientes con cirrosis hepática con más riesgo de descompensación.

3.2. HIPÓTESIS

La hipótesis planteada en este estudio es que los marcadores séricos de congestión proBNP, TnT y CA 125 están directamente relacionados con la gravedad de la cirrosis hepática y son útiles como marcadores pronósticos.

3.3. OBJETIVOS

3.3.1. Objetivo principal:

Comparar los niveles de proBNP, TnT y CA 125 de un grupo de pacientes con cirrosis hepática descompensada frente a pacientes con cirrosis compensada y demostrar que se correlacionan con la gravedad de la hepatopatía (factor pronóstico).

3.3.2. Objetivos secundarios:

- Correlacionar niveles de proBNP, TnT y CA 125 con clasificación Child-Pugh y puntuación MELD.
- Estudiar asociación de niveles de proBNP, TnT y CA 125 con la evolución de los pacientes cirróticos (ingreso hospitalario, trasplante hepático y muerte)

3.4. MATERIAL Y MÉTODOS

3.4.1 Tipo de estudio:

El diseño del estudio es de carácter analítico, observacional y retrospectivo de tipo casos y controles.

3.4.2. Periodo y ámbito del estudio:

- El periodo de inclusión en el estudio se inició el 1 de noviembre de 2014 y finalizó el 1 de mayo de 2016.
- El ámbito de estudio fue la sala de hospitalización de hepatología y las consultas externas del Servicio de Digestivo del Hospital Universitari i Politècnic La Fe.

3.4.3. Descripción de la muestra:

Pacientes con cirrosis hepática que cumplían criterios de inclusión que acudieron a consultas externas de hepatología o ingresaron en el servicio de Hepatología durante el periodo de tiempo del estudio. Se establecieron dos grupos comparativos: pacientes con cirrosis hepática descompensada (grupo de estudio) y pacientes con cirrosis hepática compensada (grupo control).

Se consideró el diagnóstico de cirrosis hepática de acuerdo con los criterios establecidos por las principales sociedades nacionales e internacionales (AEEH, SEPD, EASL y AASLD).

Se consideró cirrosis hepática descompensada a los pacientes que habían presentado algunas de las siguientes descompensaciones: ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, hemorragia digestiva varicosa o encefalopatía hepática.

3.4.4. Criterios de inclusión y de exclusión:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico e historia clínica documentada de cirrosis hepática según criterios de guías de práctica clínica habitual.
- Edad > 18 años y < 85 años.
- A los que se les realice determinación de analítica sanguínea completa.
- Con ecocardiograma, electrocardiograma y radiografía de tórax realizada en el Hospital Universitari i Politènic La Fe en los seis meses previos a la inclusión.

Criterios de exclusión:

- Antecedentes de enfermedades cardíacas (miocardiopatías estructurales, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca), excepto miocardiopatía del cirrótico.
- Insuficiencia renal crónica o previamente conocida con cifras de creatinina sérica mayor de 1,5 mg/dl.
- Otras enfermedades crónicas avanzadas, descompensadas o graves (diabetes mellitus mal controlada, trastornos de función tiroidea, enfermedad pulmonar crónica, tromboembolismo pulmonar).
- Enfermedad neoplásica o hematológica (incluido hepatocarcinoma).
- Criterios de sepsis clínico-analíticos.
- Anemia grave (hemoglobina <8 g/dL).

3.4.5. Método de recogida de datos:

En todos los pacientes se realizó una recogida de datos básicos a partir de la historia clínica electrónica y una determinación analítica (incluyendo bioquímica, hemograma y coagulación). El análisis de todas las muestras de sangre se realizó en el laboratorio del Servicio de Análisis Clínico del Hospital Universitari i Politècnic La Fe. La recogida de la información se realizó de forma sistemática siguiendo un protocolo establecido, se realizó con un cuestionario realizado específicamente para el estudio.

Los datos obtenidos de la historia clínica del paciente se recogieron en una base de datos creada para este fin. Se recogieron datos analíticos y clínicos próximos a la extracción analítica. Se realizó un seguimiento de cada paciente de al menos un año, obteniendo los datos de la historia clínica electrónica de las visitas rutinarias a consultas externas de Hepatología o en los episodios de ingreso. Se consideró pérdida de seguimiento a los paciente que no acudieron a estos controles en consultas externas o fueron sectorizados a su centro de referencia. Una vez recogidos los datos clínicos y analíticos se realizó una revisión de los mismos.

Una exploración de los mismos por un hepatólogo experto, permitió la detección de inconsistencias, omisiones y datos anómalos, corrigiéndolos antes de iniciar el análisis estadístico.

Las variables de estudio recogidas y analizadas son:

- Grado de descompensación hepática (1=compensada sin varices, 2=compensada con varices, 3= descompensada con ascitis, 4= descompensada con hemorragia digestiva alta varicosa).
- Puntuación Child-Pugh y MELD.
- Necesidad de ingreso hospitalario en los siguientes 12 meses relacionado con la cirrosis hepática.
- Muerte o necesidad de trasplante hepático en los siguientes 12 meses .
- Presencia de miocardiopatía del cirrótico según datos de ecocardiograma.
- determinación marcadores de congestión (pro-BNP, TnT y CA-125).

- Otras variables: variables demográficas (sexo, edad), etiología de la cirrosis, tiempo evolución enfermedad, comorbilidades, uso de diuréticos, otras variables analíticas (hemoglobina, leucocitos, plaquetas, proteína C reactiva, creatinina, urea, iones).

3.4.6. Cálculo tamaño muestral:

Para el cálculo del tamaño muestral se ha aceptado un riesgo alfa del 0,05 y un riesgo beta 0,2 en un contraste bilateral. Se precisan 108 casos y 54 controles para detectar una odds ratio mínima de 4. Se asume la tasa de expuestos en el grupo control será del 0,1. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 10%.

3.4.7. Soporte informático y paquetes estadísticos:

Una vez recogidos los datos en los cuestionarios, se introdujeron en una hoja de Excel y se procedió a su análisis con el paquete estadístico SPSS 20.0.

3.4.8. Estrategia de análisis:

Se ha realizado un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, casos-control en el que se recogen variables clínicas y analíticas de dos grupos de pacientes.

En primer lugar, se ha realizado un análisis descriptivo de las variables. Las variables continuas se expresaron como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico, según su distribución. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes.

Las variables cualitativas han sido analizadas 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. La asociación de variables independientes con los eventos clínicos se realizó mediante un análisis univariante por regresión de Cox expresado como odds ratio e intervalo de confianza del 95%. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

3.4.9. Aspectos éticos y legales:

Los datos personales fueron tratados según la *Ley 41/02 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica* (BOE 15/11/2002); así como en la normativa autonómica valenciana, *Ley 1/2003, sobre derechos e información al paciente*. Basándonos en ellas se respetó la confidencialidad y la imparcialidad en la selección y seguimiento de los pacientes.

El estudio ha sido aprobado por el comité ético y de investigación clínica del hospital.

3.4 PLAN DE TRABAJO (CRONOGRAMA)

- Septiembre 2015 – Octubre 2015: Elaboración del Proyecto de Investigación.
- Noviembre 2015 – Noviembre 2017: Inclusión de pacientes, recogida de datos y seguimiento de pacientes.
- Diciembre 2017 – Marzo 2018: Análisis de datos.
- Abril 2018 – Julio 2018: Obtención de resultados definitivos, escritura del artículo.
- Septiembre 2018: Publicación de resultados.

3.6. DIFICULTADES Y LIMITACIONES.

Como principal dificultad para llevar a cabo el estudio, dada las características de las fuentes de información utilizadas (historia clínica del paciente), no ha sido posible disponer de los datos de todos los pacientes.

Por otro lado, el número de pacientes incluidos es más bajo de los esperado inicialmente, probablemente debido a los estrictos criterios de selección de los pacientes. La ecocardiografía no fue realizada en todos los pacientes, y eso también dificulta que muchos pacientes no fueran incluidos.

Por último, la escasa bibliografía publicada al respecto hasta el momento en pacientes cirróticos dificulta realizar un estudio comparativo con otras publicaciones

3.7. RESULTADOS PRELIMINARES

3.7.1. Tamaño de la muestra:

Hasta la actualidad tenemos una muestra de 160 pacientes que han cumplido 12 meses de seguimiento. Nuestra población de estudio ha sido de 121 pacientes una vez excluidos 39 pacientes que no cumplían criterios de inclusión (10 pacientes por presentar hepatocarcinoma, 15 pacientes por no tener un ecocardiograma realizado en los seis meses previos a la inclusión, 7 pacientes por presentar cardiopatía estructural y otros 7 pacientes por tener datos analíticos de niveles de proBNP, TnT o CA125 disponibles). Por tanto, finalmente 121 pacientes han sido incluidos para el análisis preliminar de los datos.

3.7.2. Características clínicas y bioquímicas

El estudio comparó 121 pacientes (32 mujeres y 89 hombres) con cirrosis hepática. Se dividieron a los pacientes en dos grupos según si se encontraban en un estadio de cirrosis compensada (41 pacientes) o descompensada (80 pacientes). La edad media del total de pacientes fue de 60 ± 8 años. La etiología de la cirrosis fue por orden de frecuencia: alcohol (71,9%), VHC (13,2%), autoinmune (6,6%), NASH (4,1%), VHB (2,5%), CBP (1,7%). El 70,3% tenía varices esofágicas de los cuales un 33% estaban en tratamiento con betabloqueantes. El 13,2% de los pacientes presentaban trombosis portal. 14 pacientes eran portadores de TIPS por ascitis refractaria. Al comparar ambos grupos de pacientes con cirrosis compensada y descompensada, no hubieron diferencias significativas entre ambos grupos ni en la edad, el porcentaje de pacientes con hipertensión arterial, diabetes mellitus ni en el hábito tabáquico. Del grupo de pacientes con cirrosis descompensada, el 85% tenían ascitis y de ellos el 52,1% tomaba algún tipo de tratamiento diurético. El 27,5% de los pacientes del grupo de cirrosis descompensada habían tenido algún episodios de hemorragia digestiva alta de origen varicoso, un 30% algún episodios de encefalopatía hepática y un 22,5% habían tenido algún episodio de PBE. En el 55,4% de los casos el ecocardiograma era normal, en el 19,8% de los casos existía una valvulopatía leve y en el 24,8% de los pacientes se había diagnosticado una alteración de la relajación. Las características clínicas y bioquímicas de los pacientes están representadas en la tabla 3.

Tabla 3. Características clínicas y bioquímicas de los pacientes

Características	Cirrosis compensada (N=41)	Cirrosis descompensada (N=80)	P valor
Edad	58,93 (8,2) ⁺	60,62 (8,3) ⁺	0,290
Sexo (H/M)	31/10	58/22	
Etiología alcohol	36 (87,8%)	51 (63,72%)	
Etiología viral	2 (4,87%)	17 (21,25%)	
Otras etiologías	3 (7,31%)	12 (15%)	
HTA	6 (14,6%)	20 (25%)	0,189
DM	6 (14,6%)	23 (28,7%)	0,085
Tabaco	17 (41,4%)	28 (35%)	0,763
Clasif Child (A/B/C)	31/10/0	14/44/22	
MELD (puntos)	10 (8-11) ⁺⁺	13 (12-14) ⁺⁺	0,000
Historia encefalopatía	2 (4,8%)	24 (30%)	
Ascitis	0	68 (85%)	
Varices esofágicas	19 (46,3%)	66 (82,5%)	
Historia HDA varicosa	0	22 (27,5%)	
Historia de PBE	0	18 (22,5%)	
Trombosis portal	1 (2,4%)	15 (18,75%)	
Hemoglobina (g/dL)	13,4 (2,23) ⁺	10,7 (2,24) ⁺	0,000
Creatinina	0,79 (0,23) ⁺	0,96 (0,48) ⁺	0,035
Albúmina (g/dL)	3,86 (0,48) ⁺	3,22 (0,69) ⁺	0,000
Bilirrubina total (mg/dL)	1,4 (0,9-1,7) ⁺⁺	1,57 (1,35-2) ⁺⁺	0,016
INR	1,27 (1,18-1,37) ⁺⁺	1,37 (1,34-1,5) ⁺⁺	0,001
proBNP (pg/ml)	79 (64-109) ⁺⁺	295 (253-400) ⁺⁺	0,000
TnT (µg/L)	8,7 (6,14-10,1) ⁺⁺	13,1 (8,9-16,4) ⁺⁺	0,004
CA125 (U/ml)	19,3 (15,45-28,5) ⁺⁺	124 (86,05-210,14) ⁺⁺	0,000

+ Media (DS: Desviación estándar)

++ Mediana (1 y 3Q)

3.7.3. Marcadores de congestión en cirrosis hepática

Tanto los niveles de proBNP, TnT como CA 125 fueron significativamente más elevados en el grupo de pacientes con cirrosis descompensada. Respecto a los niveles de proBNP, 295pg/ml (253-400, 1Q-3Q) en cirrosis descompensada frente a 79pg/mL (64-109 1Q-3Q))

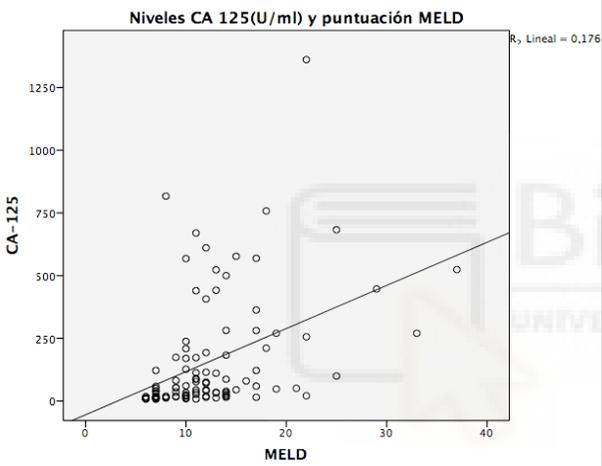
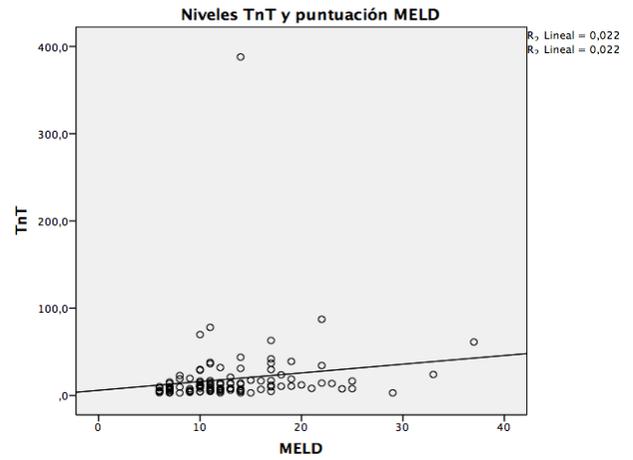
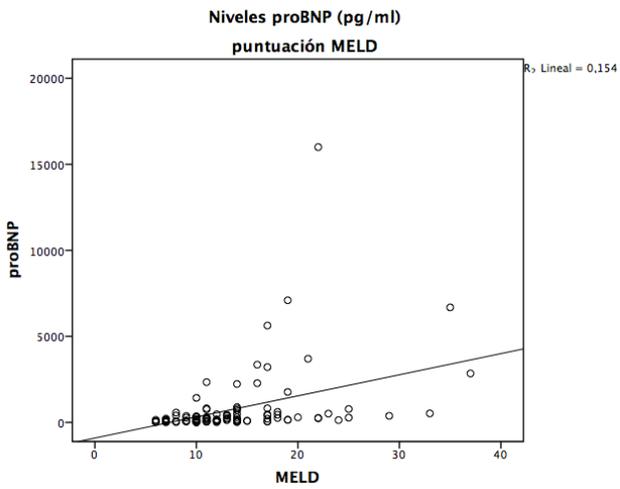
en cirrosis compensada; P=0,000). Respecto a niveles de TnT, fueron significativamente más altos en cirrosis descompensada frente a la compensada (13,1µg/L (8,9-16,4) vs 8,7µg/L (6,14-10,1) respectivamente, ; P=0,000). Respecto a niveles de CA 125, también hemos observado una elevación significativamente superior en cirrosis descompensada frente a descompensada (124 U/ml (86,05-210,14 frente a 19,3U/ml (15,45-28,51), respectivamente; P=0,000).

Respecto al estadio de Child Pugh, en la tabla 4 podemos observar que se encontraron valores crecientes de proBNP, TnT y CA 125 en función de la gravedad de la puntuación Child-Pugh.

Tabla 4. Niveles de proBNP, TnT y CA 125 según clasificación de Child-Pugh.

Clasificación Child-Pugh	N	Mediana proBNP (pg/ml)	Mediana TnT (µg/L)	Mediana CA 125(U/ml)
Child A (6-7)	45	32,81	40,49	29,98
Child B (8-10)	54	67,76	63,41	65,84
Child C (10-15)	22	84,87	70,95	68,56
P valor		0,000	0,000	0,000

En las figuras 1,2 y 3 podemos comprobar como tanto los valores de proBNP como TnT y CA 125 se correlacionan de forma significativa con el índice MELD. Este índice reúne variables analíticas con un importante impacto pronóstico en el paciente cirrótico. Estas variables son bilirrubina, creatinina e INR. Al estudiar esta asociación, observamos una correlación directa significativa entre la puntuación de MELD y proBNP (r =0,534; p<0,05), entre la puntuación de MELD y TnT (r =0,329; p<0,05) y la puntuación de MELD y CA 125 (r =0,523; p<0,05). A pesar de ser significativa, la correlación es de sólo 0,5.



Figuras 1, 2 y 3. Correlación entre la puntuación de MELD y los niveles de proBNP, TnT y CA 125.

Tabla 5. Niveles de proBNP, TnT y CA 125 en pacientes que requieren ingreso hospitalario por causa hepática en los siguientes 12 meses a la determinación de los marcadores de congestión.

Ingreso hospitalario por descompensación	N	Mediana proBNP (pg/ml)	Mediana TnT (µg/L)	Mediana CA 125(U/ml)
Sí	49	502 (360-780)	14,5 (12,76-23,66)	263 (181,54-440)
No	71	86 (73-132)	8,28 (8,39-12)	32,6 (19,3-42,45)
P valor		0,000	0,000	0,000

Tabla 6. Niveles de proBNP, TnT y CA 125 en pacientes que requieren trasplante hepático o mueren en los siguientes 12 meses a la determinación de los marcadores de congestión.

Trasplante hepático	N	Mediana proBNP (pg/ml)	Mediana TnT (µg/L)	Mediana CA 125(U/ml)
Sí	17	295 (186-700)	13,23 (8,12-19,5)	193 (115-447)
No	102	149 (103-218)	9,9 (8,04-11,85)	40,75 (33-58,5)
P valor		0,000	0,367	0,000

Muerte	N	Mediana proBNP (pg/ml)	Mediana TnT (µg/L)	Mediana CA 125(U/ml)
Sí	14	1495 (460-3357)	31,99 (18,14-61,25)	281,35 (203,85-443,5)
No	106	149 (109-204)	9,38 (0,83-7,96)	45 (35,15-59,5)
P valor		0,000	0,000	0,001

Durante el periodo de seguimiento de 12 meses, 49 pacientes ingresaron en el servicio de hepatología por complicaciones de la hepatopatía o infecciones. Tanto la mediana de los valores de proBNP como TnT y CA 125 iniciales fueron significativamente más altos en el grupo de pacientes que ingresaron que en el resto. De forma similar, durante los 12 meses de seguimiento 17 pacientes fueron trasplantados por mala función hepática y 14 pacientes murieron por causas relacionadas con su hepatopatía crónica. En ambos grupos la mediana de proBNP, TnT y CA 125 fue significativamente más alta en este grupo de pacientes respecto al resto de la muestra (excepto el valor de TnT para trasplante hepático). Podemos ver los datos en las tablas 5 y 6.

A continuación, se decidió dicotomizar las variables cuantitativas según su media o mediana en el grupo de pacientes con cirrosis descompensada para agrupar a los pacientes en dos grupos de similar tamaño. En las tablas 7 y 8 se muestra el análisis univariante donde podemos observar las variables que se mostraron predictoras y su odds ratio para ingreso hospitalario por causa hepática y evento adverso (considerado como trasplante hepático o muerte) en los siguientes 12 meses de la determinación analítica, respectivamente. Tanto los valores de proBNP, TnT y CA 125 se muestran predictoras para ingreso hospitalario o evento adverso de forma estadísticamente significativa como observamos en las tablas 7 y 8.

Tabla 7. Análisis univariante de variables predictoras de ingreso hospitalario en los siguientes 12 meses a la determinación analítica.

Variable	Odds ratio	Intervalo confianza 95%	P valor
MELD > 13	8,35	3,62 – 19,24	0,000
Child > 10	13,8	2,96 – 64,14	0,000
Hemoglobina > 10,7 g/dL	0,066	0,027 – 0,162	0,000
Creatinina > 0,96 mg/dL	2,02	0,94 – 4,32	0,07
Albúmina > 3,22 mg/dL	0,13	0,06 – 0,3	0,000
Bilirrubina total > 1,51 mg/dL	2,74	1,29 – 5,83	0,008
INR > 1,37	3,39	1,58 – 7,28	0,001
proBNP > 295 pg/mL	16,22	6,23 – 42,29	0,000
TnT >13,1 µg/L	5,67	2,45 – 13,09	0,000
CA 125 >124 (U/ml)	25,13	8,03 – 78,68	0,000



Tabla 8. Análisis univariante de variables predictoras de evento adverso (muerte o trasplante hepático) en los siguientes 12 meses a la determinación analítica.

Variable	Odds ratio	Intervalo confianza 95%	P valor
MELD > 13	15	4,74 – 47,47	0,000
Child > 10	7,54	2,44 – 23,29	0,000
Hemoglobina > 10,7 g/dL	0,175	0,07 – 0,44	0,000
Creatinina > 0,96 mg/dL	5,3	2,16 - 13	0,000
Albúmina > 3,22 mg/dL	0,33	0,14 – 0,77	0,009
Bilirrubina total > 1,51 mg/dL	3,1	1,27 – 7,55	0,01
INR > 1,37	3,8	1,53 – 9,57	0,003
proBNP > 295 pg/mL	4,3	1,77 – 10,41	0,01
TnT >13,1 µg/L	4,35	1,72 – 11,05	0,001
CA 125 >124 (U/ml)	14,73	4,69 – 46,26	0,000

3.8. DISCUSIÓN

A nivel cardiaco, los marcadores de congestión, principalmente proBNP, han demostrado su capacidad para detectar disfunción sistólica ventricular. Además, diferentes estudios han demostrado el valor del proBNP como herramienta pronóstica de muerte o de desarrollo de enfermedad cardiovascular (incluyendo insuficiencia cardiaca o infarto agudo de miocardio) en la población general²². Galasko demostró su utilidad como una herramienta capaz de detectar enfermedad cardiovascular asintomática, observando un valor predictivo negativo (VPN) del 99% y positivo del 56%²³. De forma similar, en un estudio prospectivo que incluyó a 136 pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca, se encontró que aquellos con TnT elevada presentaban mayor riesgo de muerte o hospitalización (RR 2,7; IC 95% 1,7-4,3)²⁴.

La utilidad pronóstica de estos biomarcadores en pacientes cirróticos está por determinar ya que hasta la fecha son escasos los estudios realizados a este respecto. Los resultados de nuestro estudio revelan que los pacientes con cirrosis descompensada mostraban niveles significativamente más elevados de proBNP, TnT y CA 125 en comparación con los pacientes con cirrosis compensada. Además, los niveles de estos tres marcadores de congestión se asociaron de forma estadísticamente significativa con las dos principales clasificaciones de gravedad de cirrosis hepática de las que disponemos en la actualidad (clasificación de Child-Pugh y puntuación MELD). Es decir, estos marcadores se correlacionan de forma significativa con el grado de función hepática, pudiendo considerarse un factor pronóstico más. En tercer lugar, niveles elevados de proBNP, TnT y CA 125 se relacionaron de forma estadísticamente significativa con ingreso hospitalario por causa hepática, trasplante hepático o muerte, lo que implicaría la potencial utilidad de estos marcadores como predictores de gravedad en la enfermedad hepática crónica.

Nuestro estudio confirma los hallazgos encontrados en estudios previos como el de Henriksen sobre la elevación de proBNP en pacientes con cirrosis hepática en fases avanzadas que conlleva una alteración de la hemodinámica⁹. Henriksen además demostró una correlación significativa de proBNP con los factores de coagulación y con los niveles de albúmina, corroborando la relación de proBNP con la gravedad de la enfermedad

hepática. Estos hallazgos se confirmaron en el análisis multivariante 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.

En cambio, hasta el momento no existe bibliografía que asocie la elevación de TnT y CA 125 con la gravedad de la cirrosis hepática. Como podemos observar en nuestro estudio, los niveles de TnT y CA 125 se conforman de forma similar a los de proBNP en los pacientes con cirrosis hepática siendo también predictores de mal pronóstico y relacionándose tanto con la clasificación Child-Pugh como la puntuación MELD.

Sin embargo, los mecanismos por los que estos marcadores se elevan en los pacientes con cirrosis hepática todavía no están completamente aclarados. Una hipótesis podría ser el aumento de la secreción cardíaca secundaria a la situación de hiperdinamia que se produce en estos pacientes como consecuencia de la hipertensión portal y a una disminución de la degradación hepática. Así, algunos estudios han demostrado la asociación de niveles elevados de proBNP con disfunción sistólica cardíaca⁹.

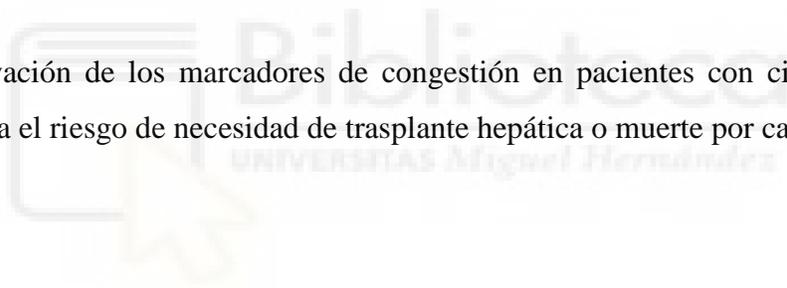
Por tanto, los hallazgos de nuestro estudio sugieren que los marcadores de congestión podrían ser de utilidad en el seguimiento de los pacientes con cirrosis hepática puesto que permitiría identificar de forma temprana a los pacientes con peor pronóstico, entendido como mayor riesgo de descompensación hepática, ingreso hospitalario o muerte. Es necesario realizar un análisis multivariante que permita predecir las variables que se relacionan de forma independiente con mal pronóstico.

Por otro lado, este estudio da pie a crear una fórmula que relacione estos tres factores y permita predecir descompensaciones o mal pronóstico de una forma más exacta. Además, sería interesante encontrar un punto de corte adecuado de estos marcadores que permita discriminar a los pacientes que tendrán una peor evolución.

En última instancia, se precisan más estudios para perfilar su uso clínico y los factores fisiopatológicos involucrados en la relación de los marcadores de congestión con la cirrosis hepática.

3.9. CONCLUSIONES:

- Un elevado porcentaje de pacientes con cirrosis hepática descompensada presentan elevación de los marcadores de congestión proBNP, TnT y CA 125.
- La elevación de los marcadores de congestión se correlaciona con el grado de deterioro hepático, definido por la clasificación de Child y el índice MELD.
- La elevación de los marcadores de congestión en pacientes con cirrosis hepática aumenta el riesgo de ingreso hospitalarios por causas relacionadas con la hepatopatía crónica.
- La elevación de los marcadores de congestión en pacientes con cirrosis hepática aumenta el riesgo de necesidad de trasplante hepática o muerte por causa hepática.



4. BIBLIOGRAFÍA

1. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013;58:593–608.
2. García-Pagán JC, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J Hepatol* 2012;57:458–61.
3. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014;383(9930):1749-61.
4. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426–37.
5. 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.
6. Vergniol J, Foucher J, Terrebonne E, et al. Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:1970–79.
7. Moller A, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut* 2008;57:268-278.
8. Wiese S, Mortensen C, Gøtze JP, et al. Cardiac and proinflammatory markers predict prognosis in cirrhosis. *Liver Int.* 2014;34:19-30.
9. Henriksen JH, Gøtze JP, Fuglsang S, et al. 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.
10. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral artery vasodilatation hypotheses: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151 –7.
 11. Møller S, Henriksen JH. Circulatory abnormalities in cirrhosis with focus on neurohumoral aspects. *Semin Nephrol* 1997;17:505 –19.
 12. Naschitz JE, Slobodin G, Lewis RJ, et al. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart. *Am Heart J* 2000;140:111–20.
 13. 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: 1131. 12.
 14. Liu H, Gaskari SA, Lee SS. Cardiac and vascular changes in cirrhosis: pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol* 2006;12:837-42.
 15. 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.
 16. Passino C, Del Ry S, Severino S, et al. C-type natriuretic peptide expression in patients with chronic heart failure: effects of aerobic training. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:168-72.
 17. Yildiz R, Yildirim B, Karıncaoglu M, et al. Brain natriuretic peptide and severity of disease in non-alcoholic cirrhotic patients. *Journal of Gastroenterology and*

Hepatology 2005;20:1115-112.

18. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, et al. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol* 1997;47:287–96.
19. Wiese S, Mortensen C, Gotze JP, et al. Cardiac and proinflammatory markers predict prognosis in cirrosis. *Liver Int* 2014;34:19-30.
20. 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.
21. Xiao WB, Liu YL. Elevation of serum and ascites cancer antigen 125 levels in patients with liver cirrosis. *Gastroenterol Hepatol* 2003;18:1315-6.
22. Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, et al. 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.
23. Galasko GI, Lahiri A, Barnes SC, et al. 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;26:2269-76.
24. Hudson MP, O'Connor CM, Gattis WA, et al. “Implications of elevated cardiac troponin T in ambulatory patients with heart failure: a prospective analysis,” *American Heart Journal* 2004;147:546–552.

5. ANEXOS

ANEXO 1: Clasificación 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

ANEXO 2: Fórmula MELD

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

ANEXO 3: Formulario de recogida de datos:

NOMBRE DEL PACIENTE:

NHC:

Fecha de nacimiento:

Sexo:

Tabaco:

DM:

Dislipemia:

HTA:

Etiología cirrosis:

Grado descompensación:

Ascitis (grado):

Edemas:

Tratamiento diurético:

PBE:

Trombosis portal:

Encefalopatía hepática:

Varices esofágicas (grado):

HDA por VE:

dosis betabloqueante:

Hepatocarcinoma:

TIPS:

Cardiopatía:

Ecocardio (fecha y hallazgos):

Eventos a 1 año:

Muerte (causa y fecha):

Trasplante hepático (fecha):

Ingreso hospitalario (causa y fecha):

FECHA ANALITICA:			
Creatinina			
Sodio			
Bilirrubina total			
Albúmina			
INR			
proBNP			
TnT			
CA 125			
Proteína C reactiva			
Hemoglobina			
Leucocitos			
Child-Pugh			
MELD			