



TESIS DOCTORAL

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA Y SUS
ESPECIALIDADES**

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE GRANADA

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: María Dolores Espinosa Aguilar
D.L.: GR 3789-2011
ISBN: 978-84-694-3601-1

**“PÉPTIDO NATRIURÉTICO B COMO MARCADOR DE
MIOCARDIOPATÍA CIRRÓTICA EN PACIENTES CON
CIRROSIS HEPÁTICA INCLUIDOS EN LISTA DE ESPERA DE
TRASPLANTE HEPÁTICO”**

MARIA DOLORES ESPINOSA AGUILAR

Servicio de Aparato Digestivo

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES

GRANADA

Granada, 29 de Abril de 2011

Trabajo presentado por Dña. María Dolores Espinosa Aguilar,
Licenciada en Medicina y Cirugía, para la obtención del grado de Doctora
por la Universidad de Granada.

La Tesis Doctoral que se presenta para la obtención del grado de Doctor ha sido realizada en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Servicio de Aparato Digestivo, Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo y Unidad de Investigación en Cirugía Experimental), a través del Departamento de Cirugía y sus Especialidades de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada.

DEDICATORIA

**A Jesús, mi marido.
A mi hijo Jesús.
Todo mi agradecimiento por su apoyo constante y su paciencia
y por el tiempo que me han cedido para la realización de este trabajo.
A mis padres y a mi hermana.
Gracias.**

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo nunca hubiera visto la luz sin la dirección, estímulo, consejos y colaboración desinteresada de las personas a las que deseo dejar constancia de mi más profundo agradecimiento.

Al Doctor D. José Antonio Ferrón Orihuela, Jefe del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, por su disponibilidad y apoyo para la realización de este trabajo.

Al Doctor D. Pablo Bueno Laraño, Investigador de la Unidad de Investigación y Cirugía Experimental del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, por su constante apoyo y estímulo en la dirección de este proyecto, así como por su ayuda inestimable en el análisis de laboratorio y procesamiento de muestras.

A la Doctora Dña. Flor Nogueras López, Facultativo Especialista de Área del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, estimada amiga y compañera, por el tiempo dedicado a este trabajo.

A todos mis compañeros del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, por su inestimable ayuda y colaboración en la solicitud de recogida de muestras.

A Dña. Carmen Olmedo Martín y Dña. Ana María Comino Pardo, de la Unidad de Investigación y Cirugía Experimental del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, por su inestimable ayuda y colaboración en el procesado de las muestras biológicas y en la realización de las técnicas de laboratorio incluidas en la presente Tesis Doctoral.

A Dña. María Martín Molero, Auxiliar de Enfermería de la Consulta de Hepatología y Trasplante Hepático del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, por su desinteresada e inestimable colaboración en la recogida de muestras.

A D. Miguel Angel Jiménez Rubio (Roche Farma) por su contribución a la realización de las determinaciones de NT-proBNP llevadas a cabo para la presente Tesis Doctoral.

A Dña. Rosa Macías Ruiz, M.I.R. del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, por su inestimable colaboración y asesoramiento en la interpretación y recogida de datos de los estudios ecocardiográficos.

A todo el personal de Enfermería de la séptima planta izquierda, Cirugía General, del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, por su colaboración amable y desinteresada en la extracción de las muestras para la realización de este trabajo, sin ellos esta Tesis Doctoral no hubiera visto la luz.

A Dña. Manuela Expósito Ruiz de la Unidad de Investigación y Asesoramiento Metodológico del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, por su ayuda en la elaboración del análisis estadístico de los datos incluidos en la presente Tesis Doctoral.

CERTIFICACIONES

D. PABLO BUENO LARAÑO, Doctor en Farmacia e investigador de la Unidad de Investigación y Cirugía Experimental del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada

CERTIFICA:

Que D^a María Dolores Espinosa Aguilar, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo nuestra dirección su Trabajo de Investigación para la confección de la memoria de **TESIS DOCTORAL** sobre el tema **“PÉPTIDO NATRIURÉTICO B COMO MARCADOR DE MIOCARDIOPATÍA CIRRÓTICA EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA INCLUIDOS EN LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE HEPÁTICO”**; y que reúne las condiciones necesarias para su presentación y defensa.

Dr. P. Bueno Laraño

En Granada, 29 de Abril de 2011

D. JOSÉ ANTONIO FERRÓN ORIHUELA, Doctor en Medicina y Profesor Asociado de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada y Jefe del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada

CERTIFICA:

Que D^a María Dolores Espinosa Aguilar, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo nuestra dirección su Trabajo de Investigación para la confección de la memoria de **TESIS DOCTORAL** sobre el tema **“PÉPTIDO NATRIURÉTICO B COMO MARCADOR DE MIOCARDIOPATÍA CIRRÓTICA EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA INCLUIDOS EN LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE HEPÁTICO”**; y que reúne las condiciones necesarias para su presentación y defensa.

Prof. Dr. J.A. Ferrón Orihuela

En Granada, 29 de Abril de 2011

D^a FLOR NOGUERAS LÓPEZ, Doctora en Medicina y Cirugía y Facultativo Especialista de Área del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada

CERTIFICA:

Que D^a María Dolores Espinosa Aguilar, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo nuestra dirección su Trabajo de Investigación para la confección de la memoria de **TESIS DOCTORAL** sobre el tema **“PÉPTIDO NATRIURÉTICO B COMO MARCADOR DE MIOCARDIOPATÍA CIRRÓTICA EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA INCLUIDOS EN LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE HEPÁTICO”**; y que reúne las condiciones necesarias para su presentación y defensa.

Dra. F. Nogueras López

En Granada, 29 de Abril de 2011

ABREVIATURAS

1. A: adenina
2. ACTH: hormona adrenocorticotropa
3. ACV: accidente cerebral vascular
4. AD: aurícula derecha
5. AFP: alfa-fetoproteína
6. AI: aurícula izquierda
7. ALT: alanina aminotransferasa
8. AMA: anticuerpos antimitocondriales
9. AMP: adenosin monofosfato
10. AMPc: adenosin monofosfato cíclico
11. ANA: anticuerpos antinucleares
12. ANOES: anticuerpos no órgano específicos
13. ANP: péptido natriurético atrial tipo A
14. AP: actividad de protrombina
15. APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*
16. ARN: ácido ribonucleico
17. ARN-m: ácido ribonucleico mensajero
18. ASE: *American Society of Echocardiography*
19. Asn: asparagina
20. AST: aspartato aminotransferasa
21. ATP: adenosin trifosfato
22. BNP: péptido natriurético atrial tipo B
23. C: citosina
24. Ca²⁺: ión calcio
25. CA 12.5: antígeno carbohidrato 12.5

26. CA 19.9: antígeno carbohidrato 19.9
27. C.B.P.: cirrosis biliar primaria
28. CEA: antígeno carcinoembrionario
29. CHC: carcinoma hepatocelular
30. CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media
31. Cis: cisteína
32. CMV: citomegalovirus
33. CNP: péptido natriurético atrial tipo C
34. CO: monóxido de carbono
35. DAI: diámetro de la aurícula izquierda
36. DD-VI: diámetro del ventrículo izquierdo al final de la diástole
37. dL: decilitro
38. DNP: péptido natriurético atrial tipo D
39. *E. coli*: *Escherichia coli*
40. EASL: Asociación Europea para el Estudio del Hígado
41. ECG: electrocardiograma
42. ECL: electroquimioluminiscencia
43. EDTA: ácido etilen-diamino tetra-acético
44. FE: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
45. g: gramo
46. G: guanina
47. GGT: gamma glutamil transferasa
48. GMPc: guanidil monofosfato cíclico
49. GTP: guanidil trifosfato
50. HCM: hemoglobina corpuscular media

51. HDL-colesterol: colesterol unido a lipoproteína de alta densidad
52. I¹²⁵: Iodo 125
53. IECA: inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina
54. IgG: inmunoglobulina G
55. IgM: inmunoglobulina M
56. IL-2: interleuquina 2
57. IL-6: interleuquina 6
58. IL-8: interleuquina 8
59. IL-10: interleuquina 10
60. IMC: índice de masa corporal
61. INR: índice internacional normalizado de la actividad de protrombina
62. IP₃: inositol 1,4,5- trifosfato
63. K⁺: ión potasio
64. Kg: Kilogramo
65. LDH: Láctico deshidrogenasa
66. LDL-colesterol: colesterol unido a lipoproteina de baja densidad
67. LKM-1: anticuerpos anti hígado, riñón y microsomales
68. m²: metro cuadrado
69. MELD: *Model for End-stage Liver Disease*
70. mg: miligramo
71. mL: mililitro
72. mm: milímetro
73. mmHg: milímetros de mercurio
74. mTOR: *mammalian target of rapamycin*
75. MVI: masa del ventrículo izquierdo

76. NaCl: cloruro sódico
77. nm: nanometro
78. NADH: Nicotinamida dinucleótido reducida
79. NO: óxido nítrico
80. NPR-A (GC-A o NPR-1): receptor tipo A del péptido natriurético
81. NPR-B (GC-B o NPR-2): receptor tipo B del péptido natriurético
82. NPR-C (GC-B o NPR-3): receptor tipo C del péptido natriurético
83. NT-proANP: fragmento amino-terminal de la prohormona del péptido natriurético atrial tipo A
84. NT-proBNP: fragmento amino-terminal de la prohormona del péptido natriurético atrial tipo B
85. OMS: Organización Mundial de la Salud
86. ONT: Organización Nacional de Trasplantes
87. PDE: fosfodiesterasa
88. PDE-2: fosfodiesterasa 2
89. pg: picogramo
90. PKC: protein-kinasa C
91. PKG: protein-kinasa dependiente de GMPc
92. PKG-I: protein-kinasa dependiente de GMPc tipo I
93. PKG-II: protein-kinasa dependiente de GMPc tipo II
94. PNA: péptido natriurético atrial
95. PP: grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo en la diástole
96. pre-proANP: prohormona del ANP
97. pre-proBNP: prohormona del BNP
98. proANP: fragmento de la prohormona del péptido natriurético atrial tipo A
99. proBNP: fragmento de la prohormona del péptido natriurético atrial tipo B
100. PSA: antígeno prostático específico

-
101. QETA: quimioembolización transarterial hepática
 102. Ru: rutenio
 103. SEEDO: Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad
 104. Ser: serina
 105. SHP: Síndrome hepatopulmonar
 106. SMA: anticuerpos anti músculo liso
 107. SNC: Sistema Nervioso Central
 108. SNS: Sistema Nervioso Simpático
 109. T: timina
 110. TAC: Tomografía Axial computerizada
 111. Thr: treonina
 112. TIPS: shunt portosistémico intrahepático transyugular
 113. TIV: grosor del tabique interventricular en diástole
 114. TNF- α : factor de necrosis tumoral α
 115. TP: tiempo de protrombina
 116. TPA: tripropilamina
 117. TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada
 118. VCM: volumen corpuscular medio
 119. VEB: virus de Epstein-Barr
 120. VHA: virus de la hepatitis A
 121. VHB: virus de la hepatitis B
 122. VHC: virus de la hepatitis C
 123. VD: ventrículo derecho
 124. VHS: virus del herpes simple
 125. VI: ventrículo izquierdo

126. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana
127. VNP: péptido natriurético atrial tipo V
128. VS-VI: volumen sistólico del ventrículo izquierdo
129. VVZ: virus de la varicela-zóster

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
I.1. PÉPTIDO NATRIURÉTICO: ESTRUCTURA QUÍMICA Y DISTRIBUCIÓN	3
I.1.1. Péptido natriurético tipo A.....	3
I.1.2. Péptido natriurético tipo B.....	4
I.1.3. Péptido natriurético tipo C.....	5
I.2. SÍNTESIS Y LIBERACIÓN DE PÉPTIDO NATRIURÉTICO	6
I.3. MECANISMO DE ACCIÓN: RECEPTORES DE LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS	10
I.3.1. Receptor tipo A del péptido natriurético.....	11
I.3.2. Receptor de péptido natriurético tipo B.....	15
I.3.3. Receptor de péptido natriurético tipo C o receptor de eliminación.....	17
I.3.4. Activación del receptor del péptido natriurético tipo A.....	19
I.3.5. Inhibición de los receptores NPR-A y NPR-B.....	21
I.3.6. Internalización del NPR-A y NPR-B.....	23
I.3.7. Degradación de los péptidos natriuréticos.....	24
I.4. REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS ..	25
I.5. EFECTOS FISIOLÓGICOS DE LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS	29
I.5.1. Regulación de la tensión arterial basal.....	35
I.5.2. Efectos directos sobre el corazón.....	35
I.5.3. Efectos a nivel renal: natriuresis y diuresis.....	36
I.5.4. Efectos de ANP y CNP sobre la relajación vascular y la remodelación.....	38
I.5.5. Efectos a nivel pulmonar.....	39
I.5.6. Antagonismo del sistema renina-angiotensina-aldosterona.....	39
I.5.7. Efectos sobre el metabolismo graso.....	41
I.5.8. Efectos neurológicos.....	42
I.5.9. Efectos inmunológicos.....	43

I.6. UTILIDAD CLÍNICA DE LA DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE PÉPTIDO NATRIURÉTICO EN PLASMA.....	44
I.7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ELEVACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DEL PÉPTIDO NATRIURÉTICO.....	51
I.7.1. Enfermedades del miocardio: amiloidosis cardiaca y trasplante hepático.....	52
I.7.2. Enfermedad valvular cardiaca.....	53
I.7.3. Arritmias auriculares.....	54
I.7.4. Anemia.....	55
I.7.5. Enfermedades críticas: sepsis.....	56
I.7.6. Accidente vascular cerebral isquémico.....	57
I.7.7. Síndromes cardiacos pulmonares.....	58
I.8. ALTERACIONES CARDIACAS EN LA CIRROSIS HEPÁTICA.....	59
I.8.1. El corazón cirrótico: rasgos clínicos.....	60
I.8.1.A. Cambios histológicos.....	60
I.8.1.B. Cambios estructurales: masa cardiaca y volúmenes.....	61
I.8.1.C. Presiones cardiacas.....	62
I.8.1.D. Disfunción del ventrículo izquierdo.....	64
I.8.1.E. Anomalías electrofisiológicas.....	67
I.8.1.F. Mecanismos patogénicos.....	68
I.8.2. Factores extracardiacos, presentes en la cirrosis hepática, que afectan al corazón.....	69
I.8.2.A. Disfunción del Sistema Nervioso Autónomo.....	69
I.8.2.B. Sustancias cardiodepresoras.....	71
I.8.3. Consecuencias clínicas de las complicaciones cardiocirculatorias en la cirrosis hepática.....	72
I.8.3.A. Ascitis.....	73
I.8.3.B. Hiponatremia dilucional y síndrome hepatorenal.....	77

I.8.4. El péptido natriurético B (BNP) como marcador de miocardiopatía cirrótica..	80
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	85
III. PACIENTES Y MÉTODOS.....	89
III.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	89
III.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	91
III.3. GRUPOS DE ESTUDIO.....	91
III.4. DIAGNÓSTICO DE LOS PACIENTES.....	92
III.5. VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA CIRROSIS.....	97
III.5.1. Clasificación de Child-Pugh.....	97
III.5.2. Cálculo del índice MELD.....	98
III.6. VALORACIÓN DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL.....	99
III.7. ESTUDIO CARDIOLÓGICO PRETRASPLANTE HEPÁTICO.....	101
III.8. TOMA DE MUESTRAS.....	105
III.9. DETERMINACIONES ANALÍTICAS SÉRICAS.....	106
III.9.1. Determinación de glucosa.....	107
III.9.2. Determinación de urea.....	107
III.9.3. Determinación de proteínas totales.....	108
III.9.4. Determinación de bilirrubina total.....	109
III.9.5. Determinación de creatinina.....	109
III.9.6. Determinación de sodio.....	110
III.10. CÁLCULO DEL INR.....	111
III.11. DETERMINACIÓN DE HEMOGLOBINA.....	113
III.12. DETERMINACIÓN DE NT-proBNP.....	114
III.13. ESTUDIO ESTADÍSTICO.....	120

IV. RESULTADOS	125
IV.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO: SEXO Y EDAD ..	128
IV.1.1. Grupo 1: cirrosis de etiología enólica.....	128
IV.1.2. Grupo 2: cirrosis de etiología viral.....	130
IV.1.3. Grupo 3: cirrosis biliar primaria.....	133
IV.2. PRESENCIA DE ASCITIS	135
IV.2.1. Grupo 1: cirrosis de etiología enólica.....	135
IV.2.2. Grupo 2: cirrosis de etiología viral.....	136
IV.2.3. Grupo 3: cirrosis biliar primaria.....	136
IV.3. GRAVEDAD DE LA CIRROSIS	138
IV.3.1. Clasificación de Child-Pugh.....	138
IV.3.2. Puntuación MELD.....	142
IV.4. ÍNDICE DE MASA CORPORAL	146
IV.4.1. Grupo 1: cirrosis de etiología enólica.....	147
IV.4.2. Grupo 2: cirrosis de etiología viral.....	149
IV.4.3. Grupo 3: cirrosis biliar primaria.....	151
IV.5. ESTUDIO CARDIOLÓGICO	152
IV.5.1. Grupo 1: cirrosis de etiología enólica.....	153
IV.5.1.A. Diámetro de la aurícula izquierda (DAI).....	153
IV.5.1.B. Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DD-VI).....	156
IV.5.1.C. Grosor del tabique interventricular (TIV).....	159
IV.5.1.D. Grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo en diástole (PP).....	161
IV.5.1.E. Disfunción diastólica.....	163
IV.5.1.F. Síndrome hepatopulmonar (SHP).....	164
IV.5.2. Grupo 2: cirrosis de etiología viral.....	166
IV.5.2.A. Diámetro de la aurícula izquierda (DAI).....	166
IV.5.2.B. Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DD-VI).....	170

IV.5.2.C. Grosor del tabique interventricular (TIV).....	173
IV.5.2.D. Grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo en diástole (PP).....	176
IV.5.2.E. Disfunción diastólica.....	178
IV.5.2.F. Síndrome hepatopulmonar (SHP).....	179
IV.5.3. Grupo 3: cirrosis biliar primaria.....	182
IV.5.3.A. Diámetro de la aurícula izquierda (DAI).....	182
IV.5.3.B. Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DD-VI).....	183
IV.5.3.C. Grosor del tabique interventricular (TIV).....	184
IV.5.3.D. Grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo en diástole (PP).....	185
IV.5.3.E. Disfunción diastólica.....	186
IV.5.3.F. Síndrome hepatopulmonar (SHP).....	186
IV.5.4. Análisis estadístico del estudio cardiológico.....	187
IV.6. DETERMINACIONES ANALÍTICAS SÉRICAS.....	189
IV.6.1. Determinación de glucosa.....	189
IV.6.1.A. Grupo 1: cirrosis de etiología enólica.....	189
IV.6.1.B. Grupo 2: cirrosis de etiología viral.....	191
IV.6.1.C. Grupo 3: cirrosis biliar primaria.....	193
IV.6.2. Determinación de urea.....	195
IV.6.2.A. Grupo 1: cirrosis de etiología enólica.....	195
IV.6.2.B. Grupo 2: cirrosis de etiología viral.....	197
IV.6.3.C. Grupo 3: cirrosis biliar primaria.....	198
IV.6.3. Determinación de proteínas totales.....	200
IV.6.3.A. Grupo 1: cirrosis de etiología enólica.....	200
IV.6.3.B. Grupo 2: cirrosis de etiología viral.....	202
IV.6.3.C. Grupo 3: cirrosis biliar primaria.....	203
IV.6.4. Determinación de bilirrubina total.....	205
IV.6.4.A. Grupo 1: cirrosis de etiología enólica.....	205
IV.6.4.B. Grupo 2: cirrosis de etiología viral.....	206

IV.6.4.C. Grupo 3: cirrosis biliar primaria.....	208
IV.6.5. Determinación de creatinina.....	210
IV.6.5.A. Grupo 1: cirrosis de etiología enólica.....	210
IV.6.5.B. Grupo 2: cirrosis de etiología viral.....	211
IV.6.5.C. Grupo 3: cirrosis biliar primaria.....	212
IV.6.6. Determinación de sodio.....	214
IV.6.6.A. Grupo 1: cirrosis de etiología enólica.....	214
IV.6.6.B. Grupo 2: cirrosis de etiología viral.....	216
IV.6.6.C. Grupo 3: cirrosis biliar primaria.....	217
IV.7. DETERMINACIÓN DE HEMOGLOBINA.....	219
IV.7.1. Grupo 1: cirrosis de etiología enólica.....	219
IV.7.2. Grupo 2: cirrosis de etiología viral.....	222
IV.7.3. Grupo 3: cirrosis biliar primaria.....	224
IV.8. DETERMINACIÓN DE NT-proBNP.....	227
IV.8.1. Grupo 1: cirrosis de etiología enólica.....	227
IV.8.2. Grupo 2: cirrosis de etiología viral.....	230
IV.8.3. Grupo 3: cirrosis biliar primaria.....	232
IV.9. RELACIONES ENTRE LOS VALORES PLASMÁTICOS DE NT-poBNP Y EL RESTO DE PARÁMETROS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS.....	235
IV.9.1. Relación entre los valores plasmáticos de NT-proBNP y la ascitis.....	235
IV.9.1.A. Grupo 1: cirrosis de etiología enólica.....	235
IV.9.1.B. Grupo 2: cirrosis de etiología viral.....	238
IV.9.1.C. Grupo 3: cirrosis biliar primaria.....	241
IV.9.2. Relaciones entre NT-proBNP y gravedad de la cirrosis hepática: estadio de Child-Pugh.....	243
IV.9.2.A. Grupo 1: cirrosis de etiología enólica.....	243
IV.9.2.B. Grupo 2: cirrosis de etiología viral.....	244
IV.9.2.C. Grupo 3: cirrosis biliar primaria.....	246

IV.9.3. Relaciones entre NT-proBNP y gravedad de la cirrosis hepática: puntuación MELD.....	248
IV.9.3.A. Grupo 1: cirrosis de etiología enólica.....	248
IV.9.3.B. Grupo 2: cirrosis de etiología viral.....	250
IV.9.3.C. Grupo 3: cirrosis biliar primaria.....	252
IV.9.4. Relaciones entre NT-proBNP e índice de masa corporal (IMC).....	254
IV.9.4.A. Grupo 1: cirrosis de etiología enólica.....	254
IV.9.4.B. Grupo 2: cirrosis de etiología viral.....	255
IV.9.4.C. Grupo 3: cirrosis biliar primaria.....	257
IV.9.5. Relaciones entre NT-proBNP y los parámetros del estudio cardiológico.....	258
IV.9.5.A. Grupo 1: cirrosis de etiología enólica.....	258
IV.9.5.A.1. Diámetro de la aurícula izquierda.....	258
IV.9.5.A.2. Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DD-VI).....	260
IV.9.5.A.3. Grosor del tabique interventricular (TIV).....	261
IV.9.5.A.4. Grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo en diástole (PP).....	262
IV.9.5.A.5. Disfunción diastólica.....	263
IV.9.5.A.6. Síndrome hepatopulmonar.....	264
IV.9.5.B. Grupo 2: cirrosis de etiología viral.....	265
IV.9.5.B.1. Diámetro de la aurícula izquierda.....	265
IV.9.5.B.2. Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DD-VI).....	267
IV.9.5.B.3. Grosor del tabique interventricular (TIV).....	269
IV.9.5.B.4. Grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo en diástole (PP).....	271
IV.9.5.B.5. Disfunción diastólica.....	272
IV.9.5.B.6. Síndrome hepatopulmonar.....	273
IV.9.5.C. Grupo 3: cirrosis biliar primaria.....	275
IV.9.5.C.1. Diámetro de la aurícula izquierda.....	275
IV.9.5.C.2. Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DD-VI).....	276
IV.9.5.C.3. Grosor del tabique interventricular (TIV).....	276
IV.9.5.C.4. Grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo en diástole	

(PP).....	277
IV.9.5.C.5. Disfunción diastólica.....	278
IV.9.5.C.6. Síndrome hepatopulmonar.....	279
IV.9.5. Relación entre NT-proBNP y los parámetros analíticos séricos: glucosa.....	281
IV.9.5.A. Grupo 1: cirrosis de etiología enólica.....	281
IV.9.5.B. Grupo 2: cirrosis de etiología viral.....	285
IV.9.5.C. Grupo 3: cirrosis biliar primaria.....	288
IV.9.6. Relación entre NT-proBNP y los parámetros analíticos séricos: urea.....	289
IV.9.6.A. Grupo 1: cirrosis de etiología enólica.....	289
IV.9.6.B. Grupo 2: cirrosis de etiología viral.....	292
IV.9.6.C. Grupo 3: cirrosis biliar primaria.....	296
IV.9.7. Relación entre NT-proBNP y los parámetros analíticos séricos: proteínas totales.....	297
IV.9.7.A. Grupo 1: cirrosis de etiología enólica.....	297
IV.9.7.B. Grupo 2: cirrosis de etiología viral.....	301
IV.9.7.C. Grupo 3: cirrosis biliar primaria.....	304
IV.9.8. Relación entre NT-proBNP y los parámetros analíticos séricos: bilirrubina total.....	306
IV.9.8.A. Grupo 1: cirrosis de etiología enólica.....	306
IV.9.8.B. Grupo 2: cirrosis de etiología viral.....	309
IV.9.8.C. Grupo 3: cirrosis biliar primaria.....	313
IV.9.9. Relación entre NT-proBNP y los parámetros analíticos séricos: creatinina.....	314
IV.9.9.A. Grupo 1: cirrosis de etiología enólica.....	314
IV.9.9.B. Grupo 2: cirrosis de etiología viral.....	317
IV.9.9.C. Grupo 3: cirrosis biliar primaria.....	321
IV.9.10. Relación entre NT-proBNP y los parámetros analíticos séricos: sodio.....	322
IV.9.10.A. Grupo 1: cirrosis de etiología enólica.....	322
IV.9.10.B. Grupo 2: cirrosis de etiología viral.....	326
IV.9.10.C. Grupo 3: cirrosis biliar primaria.....	329

IV.9.11. Relación entre NT-proBNP y hemoglobina.....	331
IV.9.11.A. Grupo 1: cirrosis de etiología enólica.....	331
IV.9.11.B. Grupo 2: cirrosis de etiología viral.....	334
IV.9.11.C. Grupo 3: cirrosis biliar primaria.....	337
IV.9.12. Análisis estadístico de las relaciones entre los niveles de NT-proBNP plasmático con los parámetros analíticos determinados.....	339
V. DISCUSIÓN.....	343
VI. CONCLUSIONES.....	383
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	387
ANEXOS.....	419

INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

En 1981 De Bold y colaboradores observaron que la administración intravenosa de extractos de tejido cardiaco auricular en ratas, producía una intensa natriuresis (1). Este descubrimiento condujo al aislamiento y clonación de un péptido que se denominó péptido natriurético atrial (PNA), y que fue el primer miembro de una familia de péptidos con potente actividad natriurética, diuréticos y vasodilatadores (2). Investigaciones posteriores en animales y en humanos han permitido establecer la importancia de estos péptidos en los mecanismos de defensa corporales frente a la hipertensión y a la expansión del volumen plasmático, y por tanto, en la regulación del sistema cardiocirculatorio, y han puesto de manifiesto la función del corazón como órgano endocrino. Con posterioridad, se ha descubierto que estos péptidos juegan un importante papel en el control autocrino y paracrino de la función y estructura miocárdicas (3).

El sistema de los péptidos natriuréticos en Vertebrados, está constituido por un número de, al menos, 6 péptidos cardiovasculares, que incluyen los tipos A (ANP), B (BNP), C (CNP), D (DNP) y V (VNP), además del péptido renal urodilatina (4).

El componente endocrinológico del péptido natriurético cardiovascular incluye a los tipos A, B, D y V. Todos estos péptidos se pueden encontrar en tejidos distintos al cardiaco, pero se secretan principalmente en el corazón. El tipo C se secreta por las células endoteliales y tiene un papel endocrino y paracrino a nivel de tejido vascular y de cerebro (5). Aunque todos estos péptidos tienen efectos vasodilatadores arteriales y

venosos y pueden inducir diuresis y natriuresis, el balance relativo de estos efectos varía en cada uno de ellos.

El sistema de los péptidos natriuréticos está conservado a lo largo de la escala filogenética, y ambas funciones, endocrina y paracrina, se han detectado en tejidos cardíaco y cerebral de un amplio número de especies que incluye a peces, anfibios, reptiles, aves y mamíferos, incluida la especie humana (6, 7). A lo largo de la escala filogenética, el CNP es el mejor conservado estructuralmente (7).

En los estudios realizados en distintas especies, se ha visto que este sistema de péptidos natriuréticos está implicado en la homeostasis del sodio y del agua en los peces, con una función principal de regulación osmótica, mientras que en los mamíferos tiene mayor importancia en la regulación del volumen corporal (7).

ANP y CNP y sus respectivas prohormonas, conservan sus secuencias en los mamíferos, mientras que BNP y su prosegmento pro-BNP difieren entre las distintas especies de mamíferos (7).

Los receptores de los péptidos natriuréticos también han sido clonados en Vertebrados, pero se han identificado solamente dos tipos de receptores efectores en los mamíferos, el receptor tipo A con alta afinidad para ANP y BNP, y el receptor tipo B, específico para el CNP (8).

Los efectos biológicos de los péptidos natriuréticos se conocen bien. El BNP produce vasodilatación, natriuresis y diuresis, además puede inhibir al sistema renina-angiotensina-aldosterona (9) y puede tener un efecto antifibrótico en el músculo cardíaco (10). Los más importantes desde el punto de vista clínico son el ANP y BNP.

I.1. PÉPTIDO NATRIURÉTICO: ESTRUCTURA QUÍMICA Y DISTRIBUCIÓN

El ANP es un péptido de 28 aminoácidos, el BNP contiene 32 aminoácidos y el CNP 22. Hay un enlace disulfuro entre dos residuos de cisteína en las posiciones 100 y 121, que es esencial para su actividad farmacológica. En la figura 1 se representa de forma esquemática la estructura del péptido natriurético, el proceso de proteólisis que sufre la proteína y su expresión tisular. La actividad farmacológica es más sensible a la alteración del grupo amino terminal que a la alteración del grupo carboxilo terminal. El aminoácido de la posición 110 del ANP es metionina en humanos, perros, cerdos y ovejas, mientras que en ratas, ratones y conejos es isoleucina (11)

I.1.1. PÉPTIDO NATRIURÉTICO TIPO A

El ANP es una hormona polipeptídica cíclica compuesta por 28 aminoácidos, sintetizada y secretada principalmente por las aurículas del corazón adulto normal. Se almacena en forma de gránulos como prohormona de 126 aminoácidos (proANP). Cuando se segrega, es dividida por una proteasa en un fragmento amino terminal de 98 aminoácidos (NT-proANP) y la molécula biológicamente activa (ANP) (12). El NT-proANP posee una vida media plasmática casi 10 veces más prolongada que la del ANP, (que es de 2 a 5 minutos) y, por ello, su concentración en plasma suele ser de 15 a 50 veces mayor que la de ANP. El NT-proANP es también más estable que el ANP, en condiciones de laboratorio (13). El ANP se extrae rápidamente de la circulación principalmente mediante su unión a receptores y mediante hidrólisis por una

endopeptidasa neutra (14). Puesto que el NT-proANP es menos variable y tiene una vida media más larga en el torrente sanguíneo, parece ser un marcador más representativo que el ANP en ciertas patologías como la insuficiencia cardiaca (15).

I.1.2. PÉPTIDO NATRIURÉTICO TIPO B

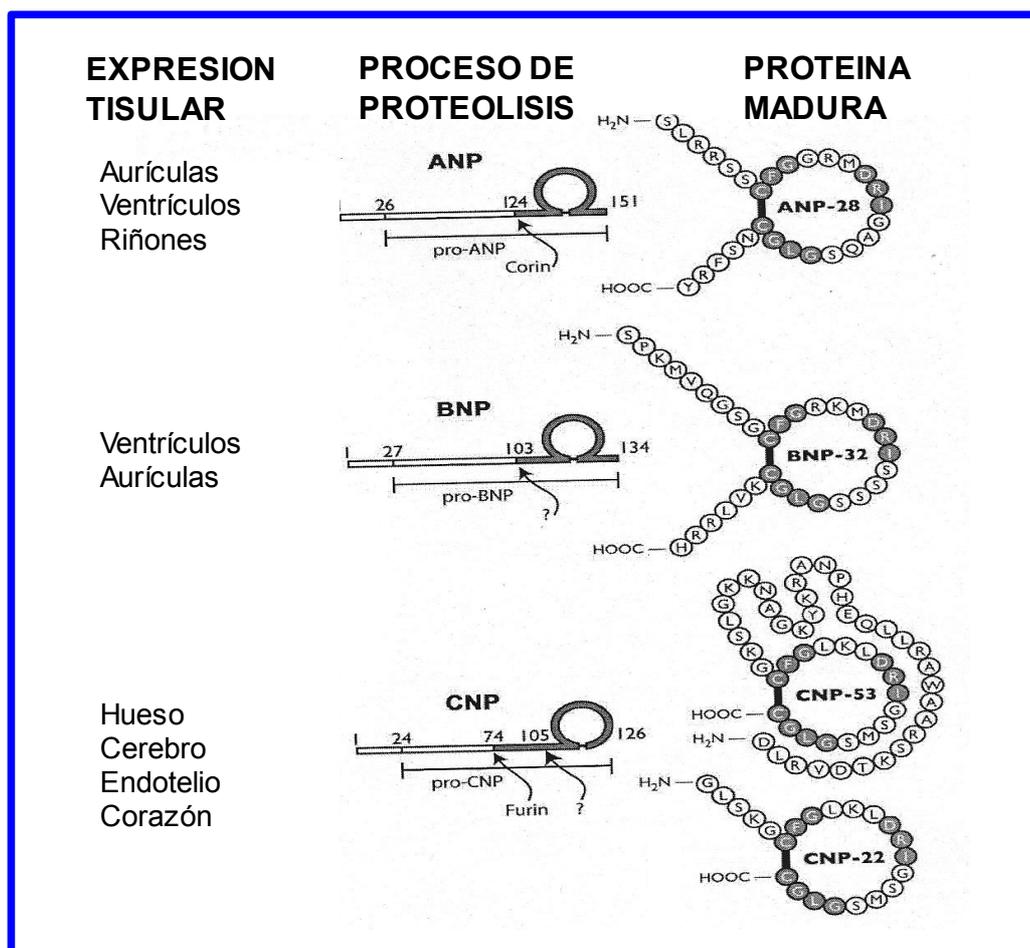
El BNP es un péptido de 32 aminoácidos de estructura similar al ANP (ver figura 1). Contiene una estructura circular compuesta por 17 aminoácidos, común a todos los péptidos natriuréticos. El BNP se sintetiza como una prohormona (proBNP) de 108 aminoácidos, que es descompuesta por una furina en BNP (molécula activa) y NT-proBNP (molécula inactiva). Tanto BNP como NT-proBNP pueden estar presentes en el miocardio y en el plasma. El proceso de descomposición parece ocurrir en el miocardio (16, 17). El BNP es más estable en plasma que el ANP (18) y tiene una vida media más larga, de 22 minutos, lo que se puede atribuir a su menor afinidad por los receptores y por la endopeptidasa neutra (19). La vida media del NT-proBNP es de 70 minutos, unas 15 veces mayor que la del BNP (20).

Al igual que ocurre con el sistema hormonal del ANP, el NT-proBNP parece ser un marcador más sensible de disfunción cardiaca que el BNP. Aunque el BNP fue descubierto inicialmente en tejido cerebral, su concentración y la de su ARN-mensajero (ARNm) son mayores en aurículas y ventrículos cardiacos (20).

I.1.3. PÉPTIDO NATRIURÉTICO TIPO C

El CNP contiene 22 aminoácidos, es producido por el endotelio vascular y tiene efectos vasodilatadores y antiproliferativos en el músculo liso vascular (9, 10). Tiene una acción local en los vasos sanguíneos y en el interior de los órganos donde se produce. La estructura y propiedades fisiológicas son similares a las de ANP y BNP, y el miocardio la puede sintetizar tras comprobar sus concentraciones en la raíz aórtica y en el seno coronario en pacientes con insuficiencia cardiaca (21).

Figura 1: Estructura del péptido natriurético, proteólisis de la proteína y expresión tisular. Reproducido de Potter y col (22).



I.2. SÍNTESIS Y LIBERACIÓN DE PÉPTIDO

NATRIURÉTICO

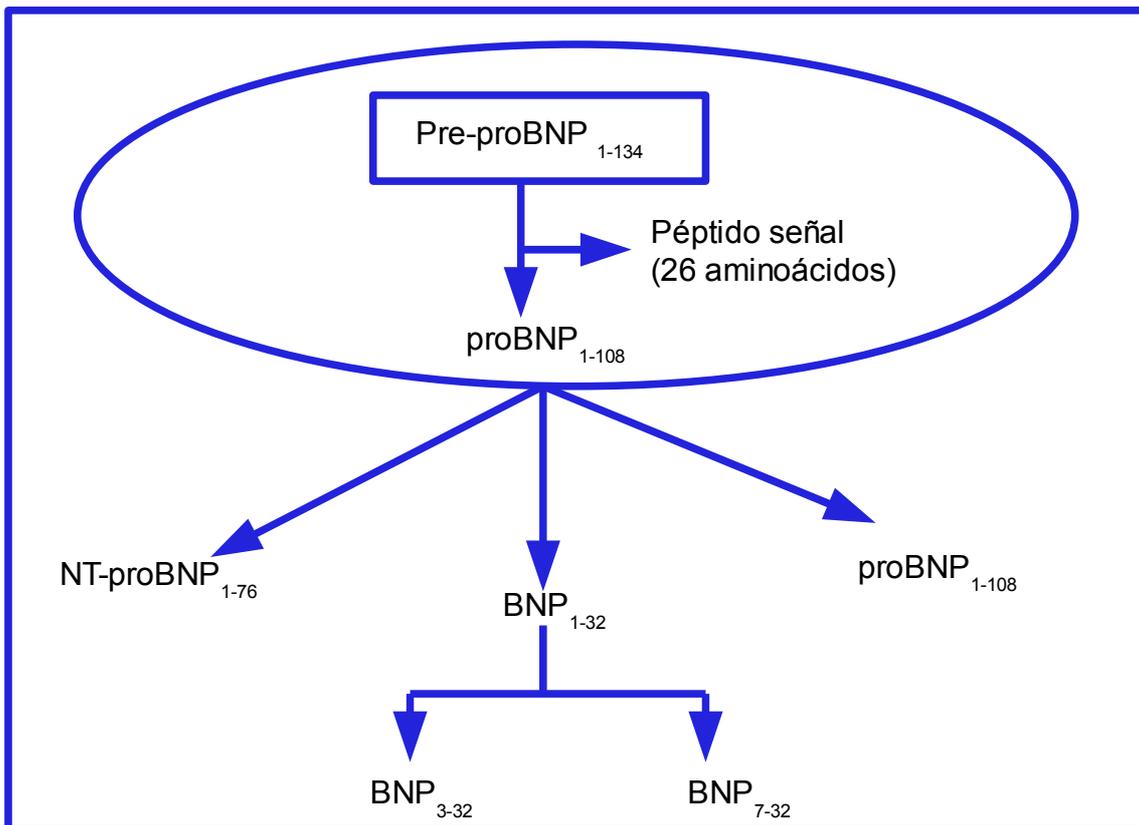
Los cardiomiocitos auriculares y ventriculares sintetizan y liberan ANP y BNP en respuesta a sobrecargas de volumen o de presión. Estas hormonas activan al receptor tipo A del péptido natriurético, el cual contiene un dominio guanilato-ciclasa que al activarse produce GMPc lo que activa una cascada de señales, que como resultado final producen vasodilatación, natriuresis, oposición a la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, reducción de la secreción de endotelina y atenuación de la actividad del Sistema Nervioso Simpático, central y periférico (22). Además, este sistema de péptidos natriuréticos funciona como un sistema autocrino/paracrino que se opone al desarrollo de hipertrofia y fibrosis cardíaca por una vía independiente de los mecanismos de presión (23).

El BNP se produce como una prohormona que es sometida a un procesamiento posterior, esta prohormona, el pre-proBNP, está formada por 134 aminoácidos. Tras la escisión del péptido de señal, de 26 aminoácidos, queda el proBNP (aminoácidos 1 a 108) que es secretado por los cardiomiocitos. Esta molécula interactúa con una enzima denominada corina, una serina-proteasa transmembrana, que produce dos fragmentos de la molécula: uno de 76 aminoácidos (NT-proBNP 1-76) y el BNP biológicamente activo, de 32 aminoácidos (BNP 77-108 o BNP 32), este proceso se representa en la figura 2 (24).

Se cree que el lugar de procesamiento del péptido natriurético es la región extracelular de los cardiomiocitos, y posiblemente en los fibroblastos cardíacos. Aunque

la corina parece ser la única enzima con la capacidad de fragmentar el pre-proBNP, también podrían contribuir otros enzimas, no descubiertos aún.

Figura 2: Esquema de procesado del BNP. Reproducido de Yan y col (24).



El gen del BNP se ha asignado en humanos al cromosoma 1, y se organiza en tándem con el del ANP, con una distancia de 8 kilobases (3). Se desconoce si esta proximidad permite una regulación coordinada. El gen presenta tres exones y dos intrones. El exon 1 del gen BNP humano codifica la región 5' no traslocada y parte del pre-proBNP (el péptido señal de 26 aminoácidos y los primeros 18 aminoácidos del proBNP). El exon 2 codifica desde los aminoácidos 45 a 129 y el exon 3 codifica los 5

aminoácidos del extremo amino-terminal (aminoácidos 130 a 134) más la región 3' no traslocada (25). La expresión del gen del péptido natriurético está controlada por factores que incluyen a los agonistas alfa-adrenérgicos, endotelinas, prostaglandina $F_{2\alpha}$, factores de crecimiento, vitamina D, retinoides, glucocorticoides, tensión mecánica e hipoxia, entre otros. En la rata, la transcripción de este gen está bajo el control de la familia de transcripción GATA (factores que se unen a la secuencia A/TGATAA/G), particularmente GATA-4 y GATA-6. La mutación de los loci de unión GATA conduce a una reducción del promotor de la actividad del gen BNP, y la expresión forzada de GATA-4 produce un incremento en su expresión (26).

En términos de expresión tisular el BNP parece ser más abundante en las aurículas que en los ventrículos, sin embargo, debido a la mayor masa ventricular, el 70% del BNP procede de los ventrículos en condiciones normales, y hasta el 88% en condiciones fisiopatológicas. Fuentes extracardiacas de BNP en humanos son el cerebro, los pulmones, riñones, aorta y glándulas suprarrenales, aunque en concentraciones muy inferiores a las aurículas (27).

Con respecto a la inducción del gen del BNP, se ha demostrado que existe una correlación con el tamaño de la cámara ventricular izquierda (28), la presión en el ventrículo izquierdo al final de la diástole y las concentraciones plasmáticas de BNP, lo que sugiere que la liberación de BNP se encuentra modulada tanto por la presión como por el volumen. En la actualidad se cree que la principal regulación del BNP se realiza durante la expresión del gen (29), con la mayoría del BNP sintetizado en picos de activación a partir de estímulos fisiológicos (30).

En el momento actual es difícil saber con exactitud qué formas de péptido natriurético se encuentran presentes en la circulación y si la heterogeneidad de formas se asocia a diferentes efectos biológicos. Esta situación se focaliza especialmente en el BNP puesto que representa la porción biológicamente activa de la molécula. Una vez liberado a la circulación, la molécula de BNP se trunca rápidamente en un número de fragmentos que domina en proporción relativa sobre el BNP maduro (BNP 1-32). Entre los fragmentos circulantes de BNP más relevantes está el BNP 3-32 que resulta de la división del BNP 1-32 por la dipeptidil-peptidasa IV. Esta escisión no cambia la resistencia del BNP a la posterior degradación por la endopeptidasa neutra (31). Otra enzima, la endopeptidasa meprina A, que se encuentra altamente expresada en riñón, también procesa el BNP 1-32 a BNP 7-32 (32). Cada vez hay más evidencias de que estas diferentes formas moleculares del BNP presentan diferente actividad biológica en la insuficiencia cardiaca.

Se han evaluado las capacidades del proBNP 1-108, NT-proBNP 1-76 y BNP 3-32 para activar al GMPC en cultivos celulares de fibroblastos cardiacos y cardiomiocitos, comparados con el BNP 1-32, molécula madura biológicamente activa. El NT-proBNP 1-76 no presenta actividad biológica, y el proBNP 1-108 presenta una actividad significativamente reducida de estímulo de GMPC *in vitro*, de 6 a 8 veces menos potente que el BNP (33). En cambio, la actividad *in vitro* del BNP 3-32 es similar a la del BNP 1-32, y estudios *in vivo* han demostrado que el BNP 3-32 tiene una actividad muy reducida a nivel renal, probablemente debido a su rápida degradación (34). El NT-proBNP 1-76 también es fragmentado mediante proteólisis a nivel de ambos extremos de la molécula (35) detectándose en la circulación fragmentos de NT-proBNP

de distinto tamaño. Tras su liberación, el BNP y el NT-proBNP presentan distintas formas de eliminación. El BNP es retirado del plasma mediante su unión a receptores, y eliminado por el receptor tipo C del péptido natriurético, así como por endopeptidasas neutras en el torrente sanguíneo. Además hay una vía pasiva de excreción (o degradación regional mediante actividad de endopeptidasas neutras) en órganos con altas tasas de flujo sanguíneo como los riñones (36). El NT-proBNP parece carecer de mecanismos activos de aclaramiento, y es aclarado en lechos orgánicos con alta tasa de flujo sanguíneo (tejido muscular, hígado, riñones etc.). La extracción renal de BNP y NT-proBNP es equivalente y supone solamente de un 15% a un 20% del total (37).

I.3. MECANISMO DE ACCIÓN: RECEPTORES DE LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

En los mamíferos hay tres receptores para los péptidos natriuréticos: el receptor tipo A (NPR-A), el receptor tipo B (NPR-B) y el receptor tipo C (NPR-C), también conocidos como GC-A, GC-B y receptor de aclaramiento, o bien NPR1, NPR2 y NPR3 respectivamente. Los receptores A y B son dos de las cinco guanilato-ciclasas transmembrana descubiertas en humanos (38). El tercer receptor, el tipo C, no posee actividad enzimática intrínseca conocida. En la tabla 1 se muestran los tres tipos de receptores del péptido natriurético, su función, expresión tisular y la afinidad por cada uno de los tipos de péptido natriurético.

Tabla 1: Receptores de los péptidos natriuréticos

TIPO DE RECEPTOR	EXPRESIÓN TISULAR	AFINIDAD DEL PÉPTIDO POR EL RECEPTOR	FUNCIÓN
NPR-A	Riñón, glándula suprarrenal, ileon terminal, tejido adiposo, aorta, pulmones	ANP \geq BNP \gg CNP	Efactor de la función del péptido natriurético
NPR-B	Pulmones, cerebro, glándula suprarrenal, riñones, útero, ovarios	CNP \gg ANP \geq BNP	Efactor de la función del péptido natriurético
NPR-C	Aurículas cardíacas, mesenterio, pulmones, placenta, riñones, tejido venoso, endotelio aórtico, células musculares lisas	ANP \geq CNP \gg BNP	Aclaramiento del péptido natriurético

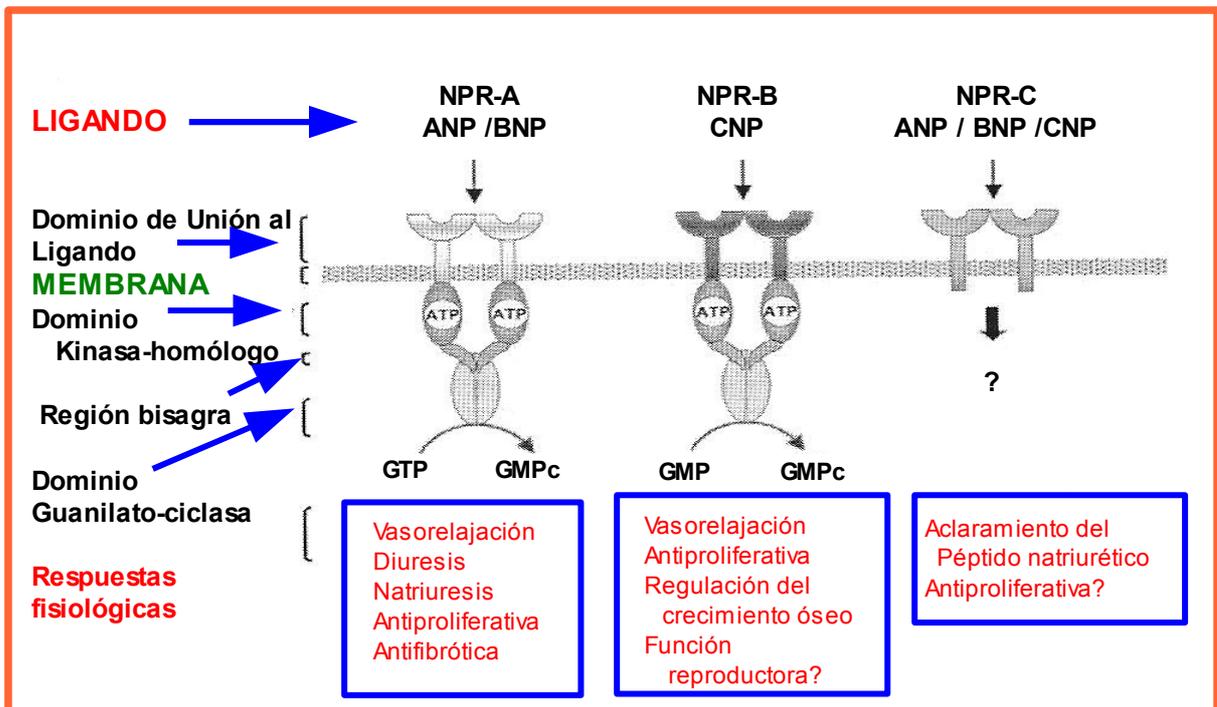
I.3.1. RECEPTOR TIPO A DEL PÉPTIDO NATRIURÉTICO

El receptor tipo A del péptido natriurético (NPR-A) se expresa prioritariamente en tejidos renal, adrenal, de íleon terminal, adiposo, aórtico y pulmonar (39). Análisis de hibridación *in situ* en tejidos de mono rhesus indican que el ARNm del NPR-A es prevalente en riñones, zona glomerular adrenal, pituitaria, cerebelo y células del endotelio cardíaco (40). En cultivos celulares, se encuentra en células de músculo liso vascular y células de mesangio renal, pero su expresión disminuye de forma dramática con la proliferación celular continua (41) y, de hecho, no se ha conseguido ninguna línea celular inmortalizada que exprese altos niveles de este receptor, si bien se expresa a niveles bajos en algunas líneas celulares como riñón embrionario humano 293 (42) y feocromocitoma de rata PC-12 (43).

Los receptores guanilato-ciclasa del péptido natriurético tienen una tipología similar a la de los factores de crecimiento, con un dominio extracelular para su unión al ligando, de aproximadamente 450 aminoácidos, un residuo sencillo, de 20 a 25

aminoácidos, que se expande en la región transmembrana hidrófoba y un dominio intracelular de aproximadamente 570 aminoácidos. En la figura 3 se representa esta estructura de manera esquemática. Este dominio intracelular está constituido a su vez por un dominio kinasa homólogo, de 250 aminoácidos, donde liga ATP, y que se cree que es un regulador de actividad (26), un residuo de 40 aminoácidos (región bisagra) que es un dominio de dimerización anillo-anillo y un dominio carboxi-terminal de 250 aminoácidos, con actividad guanilato-ciclasa, que es el efector catalítico del receptor (38).

Figura 3: Estructura esquemática de los receptores del péptido natriurético. Reproducido de Gardner y col (26).



El orden de afinidad de este receptor por los péptidos natriuréticos es ANP \geq BNP \gg CNP (44).

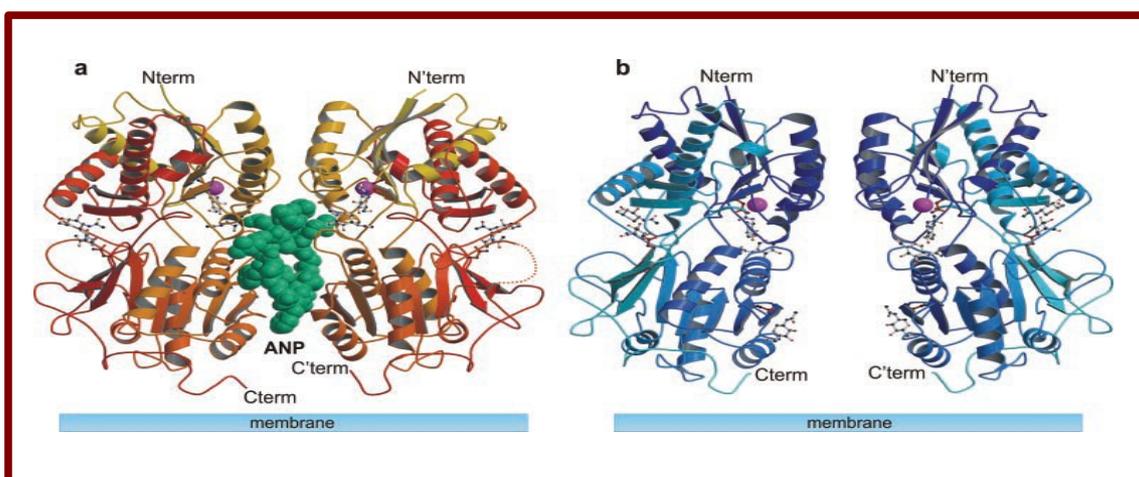
El dominio extracelular del NPR-A, en las ratas, contiene tres enlaces disulfuro intramoleculares entre Cis-60/Cis-86, Cis-164/Cis-215 y Cis-423/Cis-432, pero no presenta uniones disulfuro intermoleculares (45). Está glicosilado en dos puntos (Asn-2 y Asn-13) (44) pero el papel de estas glicosilaciones es controvertido.

En condiciones basales el NPR-A se encuentra fosforilado en cuatro serinas (Ser-497, Ser-502, Ser-506 y Ser-510) y en dos treoninas (Thr-500 y Thr-513), en una extensión de 17 aminoácidos del extremo amino-terminal del dominio kinasa-homólogo. La conversión de cualquiera de los residuos fosforilados a alanina disminuye la cantidad de fosfato asociada al receptor, cambia los patrones fosfopeptídicos y reduce la actividad guanilato-ciclase hormono-dependiente. La mutación de cuatro o más puntos fosforilados a alanina conduce a una ausencia de respuesta del receptor a la estimulación hormonal, lo que indica que la fosforilación del NPR-A es absolutamente necesaria para la activación hormonal (42).

La estructura cristalina del dominio extracelular del NPR-A, en las ratas, representada en la figura 4, está formada por un monómero que presenta una zona bisagra de unión constituida por dos subdominios interconectados, cada uno de los cuales contiene una capa β central rodeada por hélices α . En el interior de la porción aminoterminal de cada monómero hay un ion cloruro. Este cloruro es necesario para la unión del ANP al NPR-A (46). La unión del ANP al receptor se produce formando un dímero con una estequiometría de una molécula de ANP por dos moléculas del

receptor (47) y puesto que el ANP no presenta simetría interna, la unión del ANP al NPR-A es asimétrica.

Figura 4: Estructura cristalina de la porción extracelular del NPR-A, unido al ANP (a) y sin unión a la hormona (b). El péptido natriurético se representa en color verde. Reproducido de Ogawa y col (47).



El NPR-A se asocia con un número limitado de sustratos. En cultivos celulares, el NPR-A interactúa con las proteínas HSP70 y HSP90, dos moléculas de acompañamiento, necesarias para el plegado de la propia proteína y/o paso de membrana (48). La proteína HSP90 se uniría en el dominio kinasa-homólogo del NPR-A, y la delección intracelular de este dominio produciría una disrupción de la interacción. La inhibición de la actividad de la proteína HSP90 disminuye la producción de GMPC estimulada por el ANP (48).

El gen humano del NPR-A tiene una extensión aproximada de 16 kilobases, contiene 22 exones y 21 intrones y se localiza en el cromosoma 1q21-22 (49). Se ha identificado una mutación alelar simple en la región promotora del gen, que produce

una disminución del 70% en la expresión del receptor. Esta mutación fue identificada en ocho pacientes japoneses, siete de los cuales presentaban hipertensión arterial y uno de ellos presentó insuficiencia cardíaca congestiva (50).

La delección homocigota del gen NPR-A en ratones, produce una hipertensión resistente a la sal, hipertrofia cardíaca y una mayor frecuencia de muerte súbita de etiología cardíaca. La hipertrofia miocárdica en estos ratones, se ha ligado a un incremento en la actividad de la bomba Na^+ / H^+ ATPasa. El valor de la tensión arterial basal de estos animales es directamente proporcional al número de copias presentes del gen NPR-A. La delección del gen NPR-A produce como resultado la pérdida virtual de todos los efectos cardiovasculares del ANP y BNP, lo que sugiere que la actividad fisiológica de estos péptidos se realiza casi exclusivamente a través del NPR-A (26).

I.3.2. RECEPTOR DEL PÉPTIDO NATRIURÉTICO TIPO B

El ARNm del receptor del péptido natriurético tipo B (NPR-B) se encuentra en tejido pulmonar, cerebral, adrenal, renal, uterino y ovárico (39). En estudios de hibridación *in situ*, se ha detectado en tejido de médula adrenal, pituitaria, cerebelo y piel (39).

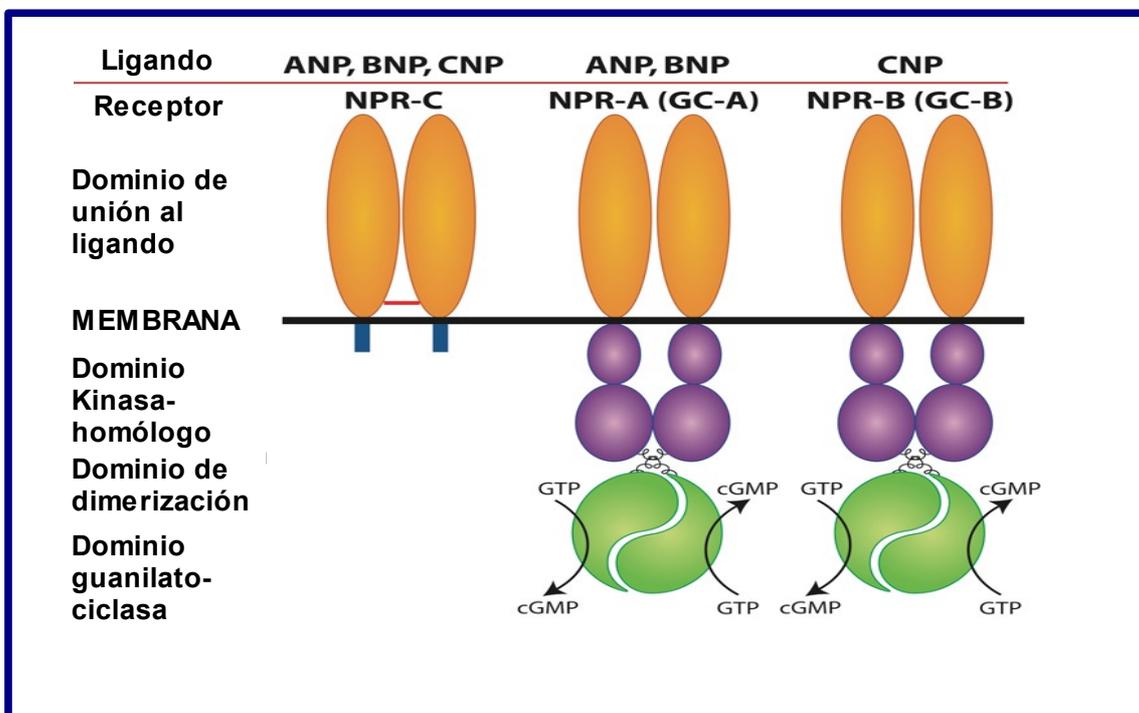
El NPR-B tiene la misma topología general que el NPR-A, ambos representados en la figura 5. El patrón de puentes disulfuro del NPR-B no se ha determinado químicamente, pero en estudios de mutagénesis se ha visto que concuerdan con uniones disulfuro intramoleculares entre Cis-43/Cis-79, Cis-205/Cis-314 y Cis-417/Cis-426 (51). El patrón de glicosilación tampoco se ha establecido, aunque parece que la alteración de este patrón es capaz de disminuir en un 90% la capacidad de unión del

receptor al CNP (52). El NPR-B está fosforilado en Thr-513, Thr-516, Ser-518, Ser-523 y Ser-526 (53). De forma parecida a lo que ocurre con el NPR-A, la mutación de cualquiera de estos residuos fosforilados a alanina reduce la actividad guanilato-ciclasa hormono-dependiente. El orden de afinidad del NPR-B por los péptidos natriuréticos es el siguiente: $CNP \gg ANP \geq BNP$.

En ratones con pérdida de función del NPR-B, la delección, mediante recombinación homóloga, de los exones 3 a 7 que codifican el extremo carboxi-terminal del dominio extracelular y el segmento transmembrana, produce como resultado enanismo y esterilidad de las hembras (54). El animal heterocigoto es significativamente de menor tamaño que el tipo salvaje (no mutado). La mutación espontánea que resulta de la transversión T a G y que causa la sustitución de leucina por arginina en el dominio guanilato-ciclasa del NPR-B también produce enanismo en los ratones homocigotos, aunque en este modelo no aparece infertilidad en las hembras (55). Los ratones homocigotos para estas mutaciones también presentaron una mayor mortalidad.

El gen NPR-B humano se extiende unas 16,5 kilobases, contiene 22 exones y se localiza en el cromosoma 9p21-22 (56). Se ha identificado una mutación homocigota en humanos, con pérdida de función del NPR-B, en pacientes con una rara forma de enanismo con miembros cortos, denominado displasia acromesomélica tipo Maroteaux (57), estos pacientes no presentan esterilidad.

Figura 5: Receptores del péptido natriurético, tipología y preferencias por sus ligandos. Reproducido de Potter y col (22).



I.3.3. RECEPTOR DEL PÉPTIDO NATRIURÉTICO TIPO C O RECEPTOR DE ELIMINACIÓN.

El ARNm del receptor del péptido natriurético tipo C (NPR-C) se expresa en tejido cardíaco auricular, mesentérico, pulmonar, placentario, renal y venoso (39, 58) y en células aórticas endoteliales y de músculo liso. En estudios de hibridación *in situ* se detecta en tejidos renal, adrenal, cardíaco, de cortex cerebral y cerebeloso (40).

El dominio extracelular del NPR-C (representado en la figura 5) es idéntico en un 30% a los del NPR-A y B (59), sin embargo, contiene solamente 37 aminoácidos y no presenta actividad guanilato-ciclasa (58). El dominio extracelular del NPR-C humano está glicosilado en Asn-41, Asn-248 y Asn-349 y contiene dos puentes

disulfuro intramoleculares a nivel Cis-63/Cis-91 y Cis-16/Cis-216, conservados en NPR-A y B (60). La estructura cristalina del dominio extracelular del NPR-C indica una unión del CNP al receptor con una estequiometría 1:2.

La afinidad del NPR-C por los péptidos natriuréticos es $ANP \geq CNP > BNP$. Esta diferente afinidad puede contribuir a la mayor vida media plasmática del BNP.

Las mutaciones de pérdida de función, en ratones, indican que la principal función del NPR-C es el aclaramiento de los péptidos natriuréticos de la circulación, o del ambiente extracelular, mediante su internalización en las células, mediada por el receptor, y su posterior degradación (61, 62). La internalización mediada por el NPR-C es independiente de la unión al ligando (63).

El gen NPR-C humano se localiza en el cromosoma 5p14-p13, ocupa 65 kilobases y contiene 8 exones y 7 intrones (64). La inactivación de ambos alelos del gen NPR-C, por recombinación homóloga, produce, en ratones, la incapacidad para aclarar el ANP marcado con I^{125} de su circulación y prolonga su vida media en 2/3 más de tiempo, reduce su capacidad de concentrar la orina y origina un sobrecrecimiento de huesos largos (62). Sin embargo, los niveles circulantes de ANP y BNP en estos ratones son similares a los de animales no mutados, lo que sugiere la existencia de un mecanismo de “feed-back” en la regulación de la síntesis de ANP y BNP. Otras mutaciones de este gen, en ratones, también producen un marcado sobrecrecimiento óseo y ausencia de depósitos grasos corporales, pero ninguna altera las respuestas conocidas a los péptidos natriuréticos. Por el contrario, estos ratones muestran fenotipos asociados con acciones NPR-A y B exageradas, por ejemplo hipotensión y gigantismo respectivamente (61).

I.3.4. ACTIVACIÓN DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO NATRIURÉTICO TIPO A.

La activación del NPR-A, tras la unión del ANP, conlleva una serie de modificaciones estructurales, aún no conocidas completamente, a través de los dominios extracelular y transmembrana, que produce una señal de activación, la cual es transmitida a través de la membrana, iniciándose una cascada de fenómenos (65).

Según un modelo hipotético, se han clasificado tres estados de activación del receptor: “basal”, “activo” y “desensibilizado”, representados en la figura 6. En el estado basal, los receptores A y B son polímeros altamente ordenados, que están fosforilados en los 5 (NPR-B) ó 6 (NPR-A) puntos conocidos en el dominio kinasa-homólogo. Esta fosforilación permite la activación hormonal del receptor por el péptido natriurético. El péptido natriurético unido al receptor induce un cambio conformacional que acerca entre sí las regiones yuxtamembrana del dominio extracelular y origina una señal de activación. La señal de activación atraviesa la membrana y hace que el dominio guanilato-ciclasa sufra una dimerización. Cada dímero contiene dos sitios activos. La exposición prolongada al ligando estimula la desfosforilación del receptor, lo que produce una disminución de la actividad, mediante el proceso denominado desensibilización. La liberación del ligando y la refosforilación retornan a la enzima a su estado basal (22). La activación de la enzima requiere ATP (65).

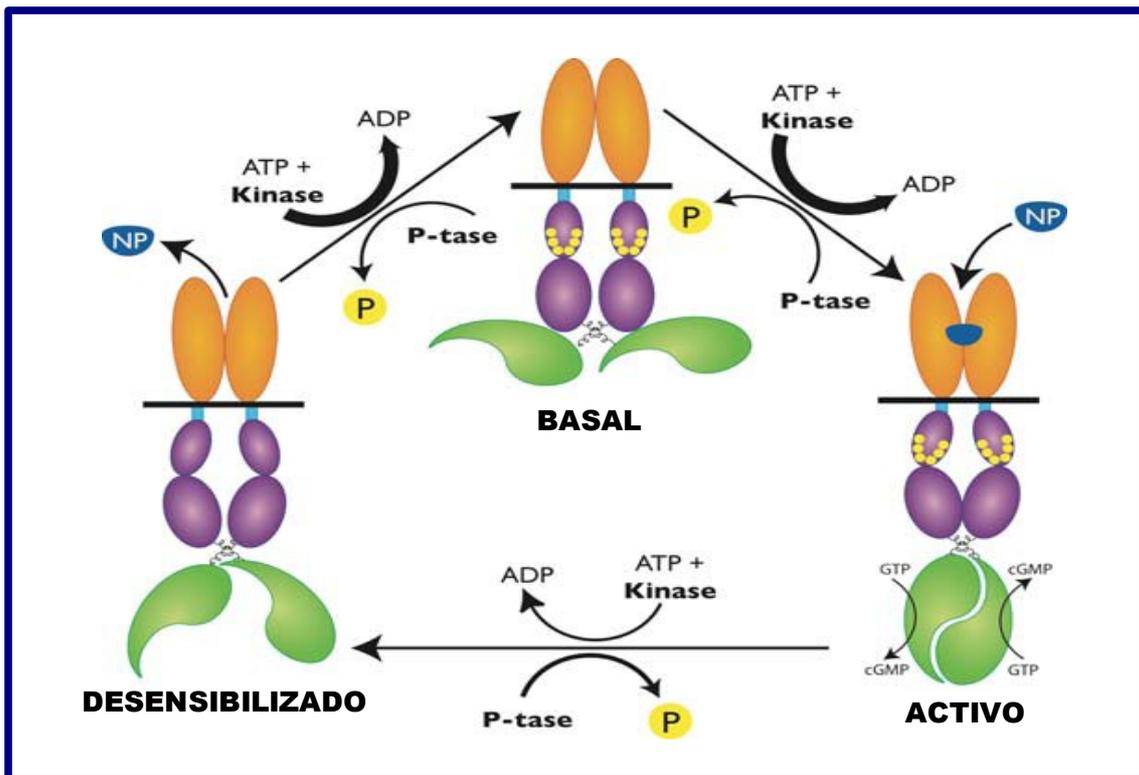
La actividad del NPR-A, expresión del gen NPR-A, y actividad promotora del gen NPR-A están reguladas a través de la 1,25 dihidroxi-vitamina D, pudiendo

contribuir esta inducción del gen NPR-A por la vitamina D a algunos de los efectos saludables de esta vitamina sobre el sistema cardiovascular (26).

La actividad guanilato-ciclasa hormono-dependiente de NPR-A y NPR-B se reduce con la exposición crónica al ligando (proceso conocido como desensibilización homóloga). Este proceso es diferente de la sensibilización heteróloga, que es la capacidad de otros enzimas productores de GMPc para desensibilizar al NPR-A (22).

Figura 6: Modelo hipotético de activación y desensibilización de NPR-A y NPR-B.

(El dominio kinasa-homólogo se representa en color morado, los fosfatos se indican como esferas amarillas, y el péptido natriurético como NP, en color azul). Reproducido de Potter y col (22).



I.3.5. INHIBICIÓN DE LOS RECEPTORES NPR-A Y NPR-B

En general, las hormonas o factores de crecimiento que estimulan la vasoconstricción o promueven la proliferación y crecimiento celulares, antagonizan las acciones de los péptidos natriuréticos. Ejemplos de factores que inhiben las acciones NPR-A y/o NPR-B son la angiotensina II, arginina-vasopresina, ácido lisofosfatídico, esfingosina-1-fosfato, factor de crecimiento plaquetario, factor de crecimiento fibroblástico y endotelina (66-69). Estos agentes se unen a una tirosín-kinasa que activa a la fosfolipasa C. La fosfolipasa C convierte al fosfatidilinositol-1,4-bifosfato en diacilglicerol e inositol 1,4,5-trifosfato (IP₃); el diacilglicerol es un activador directo de las isoformas de la protein-kinasa C (PKC), y el IP₃ se une a receptores del retículo endoplásmico para incrementar las concentraciones intracelulares de calcio. Inicialmente la PKC fue implicada en el mecanismo de desensibilización heteróloga del NPR-A y B (70), pero no se ha descrito la isoenzima específica de PKC implicada en la inhibición del receptor del péptido natriurético y además hay evidencias de una vía de incremento de la desensibilización del NPR-B independiente de PKC.

La incubación de células A10 de músculo liso vascular, que expresan NPR-B, con arginina-vasopresina, produce un descenso de la síntesis intracelular de GMPc y una reducción de la actividad guanilato-ciclasa (66). Estos efectos son independientes de PKC, puesto que ningún inhibidor de la PKC es capaz de bloquear la desensibilización. La exposición de estas células a arginina-vasopresina produce también un aumento del calcio intracelular (66). Se ha observado también una desensibilización calcio-dependiente por los componentes séricos, ácido lisofosfatídico

y esfingosina-1-fosfato, en respuesta a estímulos hiperosmolares (68). En este ambiente, las elevaciones de calcio estimulan la desfosforilación del NPR-B (71).

Los mecanismos para la desensibilización del NPR-B dependientes de PKC y calcio son únicos. El primero produce como resultado una desfosforilación reducida, que afecta primariamente a la afinidad del NPR-B por el CNP y el GTP; y el segundo se asocia con una reducción de la velocidad máxima, a través de un mecanismo que no incluye fosforilación del NPR-B, y que requiere un proceso adicional de desfosforilación (72).

La inhibición del NPR-B dependiente de factores de crecimiento también se correlaciona con la desfosforilación del receptor, pero no se han descrito los puntos de fosforilación individuales en este proceso (22).

En la insuficiencia cardíaca congestiva hay elevación de los niveles de ANP y BNP, pero a pesar de ello, la respuesta fisiológica a estos péptidos se encuentra alterada, y la respuesta renal a la infusión de dosis farmacológicas de ANP está particularmente inhibida, además, esta respuesta empeora cuando el paciente compensado evoluciona a la descompensación, a pesar del aumento continuo de los niveles plasmáticos de ANP y BNP (73). En esta ausencia de respuesta juega un papel muy importante la desensibilización del NPR-A. En la insuficiencia cardíaca congestiva hay una reducción de la actividad guanilato-ciclasa dependiente del ANP (74). Esta observación está de acuerdo con los datos previos de descenso del GMP cíclico urinario observados en animales con insuficiencia cardíaca congestiva (75). Estos bajos niveles de GMPc en orina son resultado, al menos en parte, de una reducción en la concentración del NPR-A (74). También se han sugerido otros mecanismos que contribuirían a este descenso del

GMPC urinario y por tanto de la actividad del receptor del péptido natriurético, y que serían el incremento de la degradación local de ANP y BNP, el incremento de la actividad fosfodiesterasa o la desfosforilación del NPR-A (76-77).

I.3.6. INTERNALIZACIÓN DEL NPR-A Y NPR-B

La internalización mediada por el ligando y la degradación son mecanismos para finalizar la señal mediada por el receptor de superficie. Para la señal del péptido natriurético hay controversia acerca de si ocurre o no internalización y degradación de NPR-A y B, mientras que es ampliamente aceptado que sí ocurre para el NPR-C, el cual se internaliza y posteriormente se recicla, de vuelta a la membrana citoplásmica. Hay estudios que sugieren que NPR-A y C internalizan el ANP y ambos receptores son reciclados de vuelta a la superficie celular (78), mientras que en otros estudios se describe al NPR-A como una proteína residente de la membrana que nunca sufre endocitosis ni media en la hidrólisis del ANP por los lisosomas (79).

Solamente se ha publicado un estudio acerca de las propiedades de transporte a través de la membrana del NPR-B, pero no hay evidencias de la internalización del receptor o de su reciclado (80).

I.3.7. DEGRADACIÓN DE LOS PÉPTIDOS NATRIURETICOS.

Los tres péptidos natriuréticos se degradan mediante dos procesos aceptados:

- a) Degradación por el NPR-C mediante su internalización y posterior hidrólisis en los lisosomas.
- b) Degradación enzimática por la endopeptidasa neutra 24.11 (neprilisina), una enzima dependiente de zinc que se expresa en la membrana plasmática y que tiene una amplia especificidad de sustratos y una variada expresión tisular (22), con una especial prevalencia en riñón. Esta enzima tiene también como sustratos a péptidos como la bradiquinina y la sustancia P (81).

Ambos procesos contribuyen por igual a la degradación de ANP y BNP (82). El BNP humano es más resistente a la hidrólisis por la neprilisina que el ANP (83). El fosforamidón, un potente inhibidor de la endopeptidasa neutra, bloquea la degradación del ANP en células que expresan NPR-A, pero no NPR-C, lo que indica que la endopeptidasa neutra emplea diferente mecanismo de degradación que el NPR-C (80). En cuanto a la degradación del CNP, en los ratones, parece controlada en primer lugar por el NPR-C (62). La inhibición de la endopeptidasa neutra renal potencia la natriuresis secundaria a la administración exógena de péptido natriurético (81).

I.4. REGULACION DE LA SECRECIÓN DE LOS PÉPTIDOS NATRIURETICOS.

Lang y col (84) fueron los primeros en definir de forma clara que el ANP es liberado por las aurículas en respuesta a la distensión de la pared, al demostrar, en ratas, que los incrementos de tensión en la pared de aurículas aisladas suponían un incremento paralelo en los niveles de ANP. En los ventrículos, al igual que en las aurículas, el principal estímulo que controla la síntesis y liberación de ANP es la distensión de la pared.

En distintos estudios se ha inducido distensión auricular mediante diferentes métodos:

- 1) distensión, mediante catéter-balón inflable, de corazón de rata perfundido (85)
- 2) incremento de la tasa de flujo en corazón de rata perfundido (86)
- 3) hipervolemia inducida mediante infusión de suero salino al 0'9% en ratas anestesiadas (86)
- 4) constricción de arterias pulmonar y aórtica en perros anestesiados (86)
- 5) obstrucción de válvulas bicúspide y tricúspide en perros anestesiados (86)
- 6) angioplastia coronaria transluminal percutánea (87)
- 7) inmersión de humanos en agua, sin sumergir la cabeza (88)
- 8) ejercicio físico en humanos (89)

y en todos ellos el resultado obtenido ha sido un incremento en la liberación de ANP.

Los estudios realizados en tejido cardiaco aislado sugieren que la liberación de ANP, inducida por la distensión auricular, es independiente del Sistema Nervioso Central y del latido cardiaco. El corazón trasplantado remeda al corazón normal en la

respuesta al ejercicio, mediante liberación de ANP (90) y estos hallazgos sustentan el punto de vista de que la inervación cardiaca no es necesaria para la secreción de ANP. Incluso en cultivos celulares de miocitos cardiacos, se incrementa la liberación de ANP tras inducir distensión celular con soluciones salinas hipertónicas (91). Además la administración del diurético ácido etacrínico en perros, disminuye la distensión auricular al disminuir el volumen plasmático, descendiendo los niveles de ANP. La hipervolemia en ausencia de distensión auricular, no desencadena una respuesta del ANP.

En humanos, la liberación ventricular de ANP se encuentra incrementada en la miocardiopatía dilatada. Estas concentraciones elevadas proceden tanto de las aurículas como de los ventrículos. Sin embargo, aunque la concentración de ANP es mayor en las aurículas, dada la mayor masa ventricular, el miocardio de los ventrículos llega a ser el lugar principal de síntesis del ANP circulante y sus precursores (NT-proANP) en la insuficiencia cardiaca. Mientras que en el corazón humano normal el ANP es secretado principalmente por los miocitos auriculares, el BNP es producido tanto en aurículas como en ventrículos. En sujetos normales las concentraciones plasmáticas de BNP son más bajas que las de ANP, pero en condiciones patológicas BNP y NT-proBNP alcanzan proporciones mucho mayores y por ello, el desarrollo clínico de estos marcadores ha sido mayor (17).

Las concentraciones ventriculares del ARNm del BNP se incrementan de manera significativa en respuesta a la sobrecarga cardiaca crónica. El principal estímulo que controla la síntesis y liberación de BNP en aurículas y ventrículos es la distensión de la pared. En los pacientes con insuficiencia cardiaca, la cantidad de BNP liberado es

directamente proporcional a la expansión del volumen ventricular, la sobrecarga de presión y la tensión sufrida por la pared ventricular. Aunque el BNP parece ser sintetizado y liberado principalmente por los ventrículos en respuesta a la tensión de la pared en los corazones insuficientes, también se liberan cantidades significativas de BNP en las aurículas (86, 92).

En pacientes con fibrilación auricular, el BNP plasmático es producido principalmente por las aurículas, y no por los ventrículos (93). La fibrilación auricular en ausencia de enfermedad ventricular izquierda se asocia con concentraciones aumentadas de BNP (94) y la restauración del ritmo sinusal es capaz de disminuir la concentración plasmática de BNP (95). En este caso, la secreción de BNP sería principalmente auricular, como se ha visto en el estudio de Inoue y col. (93). Por extensión, sería interesante dilucidar la secreción específica por cada cámara cardiaca de los precursores peptídicos, puesto que ambos, proANP y proBNP son marcadores plasmáticos de disfunción del ventrículo izquierdo (96). Los miocitos auriculares tienen un complejo aparato de biosíntesis, almacenamiento y maduración del péptido y podría argumentarse que el incremento en la secreción de los pobremente procesados proANP y proBNP podría ser, preferentemente, un rasgo de liberación ventricular (96). De acuerdo con esta hipótesis, los miocitos ventriculares pueden secretar precursores peptídicos sin procesar, como un rasgo propio. De hecho, hay datos que apoyan tal hipótesis (97). El tipo de almacenamiento es importante, el ANP se almacena en gránulos que se segregan y constituyen una fuente de liberación rápida del péptido, mientras que el BNP no se almacena y, por tanto, su liberación requiere de un estímulo más prolongado. De hecho, el incremento en la secreción de BNP está precedido por un

incremento de su ARNm, mientras que no ocurre lo mismo con el ANP, cuya liberación es inmediata. En los humanos, la sobrecarga salina aguda intravenosa y los cambios posturales que modifican la presión auricular incrementan los valores de ANP, pero no de BNP (86), mientras que la sobrecarga crónica mediante dietas ricas en sal, sí produce un incremento de la concentración plasmática de BNP (98). De esta manera, los péptidos procesados y bioactivos podrían reflejar liberación por las aurículas, mientras que la liberación por los ventrículos se podría estimar midiendo las formas precursoras inmaduras. Si esto llega a ser cierto, la proporción entre el precursor y la forma madura podría reflejar el grado de afectación auricular en la enfermedad ventricular. Además todos estos hallazgos sugieren que el ANP es una hormona de respuesta rápida, mientras que las concentraciones de BNP reflejarían mejor la sobrecarga cardiaca crónica, y así BNP y proBNP parecen mejores marcadores de disfunción cardiaca que el ANP.

En cuanto al lugar preciso de secreción en las cámaras cardiacas, hay estudios que indican que el endocardio es el principal lugar de expresión de los genes ANP y BNP en corazones insuficientes (99).

En la insuficiencia cardiaca están activados algunos sistemas (noradrenalina, angiotensina II, endotelina I, citoquinas) que pueden afectar a la expresión génica y a la liberación de ANP y BNP. Hay factores fisiológicos que pueden afectar a las concentraciones de los péptidos natriuréticos, como el ritmo circadiano, la edad, el sexo, el ejercicio y la postura corporal y también algunos fármacos como los IECA, los agonistas adrenérgicos, las hormonas tiroideas, los esteroides y la ingesta de sodio, así como una gran variedad de condiciones clínicas (99).

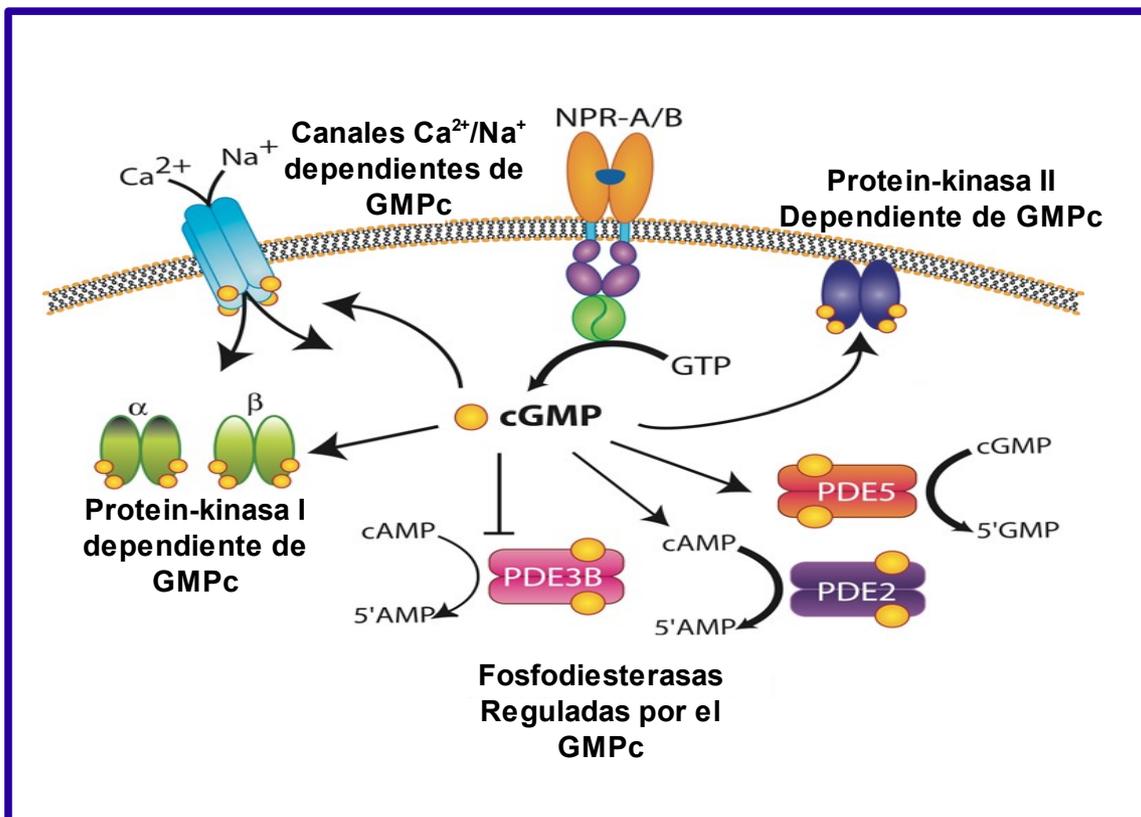
I.5. EFECTOS FISIOLÓGICOS DE LOS PÉPTIDOS

NATRIURÉTICOS

Con frecuencia se describe a los péptidos natriuréticos simplemente como péptidos que actúan en la regulación de la presión sanguínea y del volumen corporal, pero sus efectos se dejan sentir ampliamente en el organismo, y sus niveles cambian en respuesta a una gran variedad de condiciones patológicas, como insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio, hipertensión arterial pulmonar, insuficiencia renal crónica, hemorragia subaracnoidea o cirrosis hepática (100).

ANP y BNP presentan un solapamiento en sus funciones, al administrarse a mamíferos, incluidos los humanos. Sin embargo, los estudios en modelos de ratones transgénicos con distintas mutaciones, demuestran claramente funciones distintas para ambos péptidos, aunque sus papeles completos en la fisiología humana están por demostrar de modo definitivo (101).

Los péptidos natriuréticos inducen sus respuestas fisiológicas mediante la síntesis de GMPc, un segundo mensajero intracelular clásico, identificado por primera vez en 1963, en la orina de rata (102). Se conocen tres proteínas que se unen al GMPc: las protein-quinasas dependientes de GMPc (PKG) tipos I α y II β o tipo II, las fosfodiesterasas ligadoras de GMPc (PDEs) y los canales iónicos de paso de los nucleótidos cíclicos, representadas en la figura 7. El GMPc realiza sus funciones mediante su unión a estas tres clases de proteínas. La unión del GMPc a las diferentes familias de PDEs puede inducir degradación del GMPc (PDE5, diana de Viagra, Cialis y Levitra), activar la degradación del AMPc (PDE2) o inhibir la degradación del AMPc (PDE3B), regulando, por tanto los niveles de AMPc y de GMPc en la célula (22).

Figura 7: Efectores del GMPc. Reproducido de Potter y col (22).

El efecto señal del GMPc mejor estudiado ocurre a través de las PKG, la serin-kinasa y la treonina-kinasa, que se activan mediante su unión al GMPc. Hay dos genes que codifican a las protein-kinasas, el gen PKG-I y el gen PKG-II. Las isoenzimas PKG-I son mayoritariamente citoplásmicas y se expresan ampliamente en plaquetas, músculo liso, cardiomiocitos, y cerebro. La delección funcional del gen PKG-I produce pérdida de la relajación dependiente de GMPc del músculo liso vascular y ocasiona hipertensión arterial juvenil (103). Las enzimas PKG-II son mayoritariamente receptores de membrana y se encuentran a elevadas concentraciones en intestino, riñón, cerebro, condrocitos y células óseas (104). La delección funcional PKG-II en los ratones (105) y ratas (106) produce animales normotensos con enanismo y resistencia a la infección por la toxina termoestable de *E. coli*.

La sobreexpresión hepática del gen ANP en ratones, produce un incremento del ANP en plasma de hasta 8 veces el valor basal (107). La tensión arterial se reduce en 30 mmHg, sin que se incremente la excreción de sodio en orina. Estos ratones transgénicos mantienen una excreción normal de sal, a pesar del descenso en la tensión arterial (108), presumiblemente como reflejo directo de los efectos del ANP sobre la hemodinámica glomerular o el transporte tubular de sodio. La expansión del volumen plasmático en estos ratones, se acompaña de un incremento significativamente mayor del volumen urinario y de la excreción de sodio en orina con respecto a los animales del grupo control, probablemente debido al antagonismo, inducido por vasopresina, de la permeabilidad tubular al agua (109).

Los ratones homocigotos para la delección del locus del gen ANP no presentaban ANP circulante y mostraron un incremento en las cifras de tensión arterial de entre 8 y 23 mmHg cuando se les administró una dieta con contenido de sodio normal (0,5%) o intermedio (2%). Los ratones heterocigotos para esta delección presentaban valores normales de tensión arterial, pero se volvían hipertensos con dietas ricas en NaCl (8%) (110). Los mutantes homocigotos presentaban hipertrofia ventricular derecha e izquierda en condiciones basales, acompañada de un aumento de la expresión de proteínas de la matriz extracelular (111) (por ejemplo osteopontina), y de metaloproteinasas (por ejemplo metaloproteinasa 2 de la matriz extracelular), lo que implica el efecto regulador negativo del ANP en la remodelación del miocardio (112 – 114). Estos ratones también mostraron una respuesta diurética inadecuada a la infusión intravenosa de solución salina, con una capacidad limitada para excretar la sobrecarga de sodio (115). Así, parece que el ANP reduce las cifras de tensión arterial sin una

alteración significativa de la excreción de sodio en condiciones basales y que no es esencial para el mantenimiento del balance normal del sodio, pero sí es esencial para la excreción de la sobrecarga de sodio que acompaña a la expansión aguda del volumen intravascular.

El incremento del BNP en plasma en ratones transgénicos, en cantidades de 10 a 100 veces superiores al valor basal, se acompañó de una reducción significativa de la cifra basal de tensión arterial, y un incremento de los niveles de GMPc en plasma (116). Estos ratones desarrollaron además, un pronunciado sobrecrecimiento óseo, con marcada cifosis espinal, elongación de los miembros, y cola más larga (117). Los estudios demostraron que el BNP incrementa la longitud de los cartílagos de crecimiento, lo que aumenta el crecimiento longitudinal de los huesos. Estos ratones transgénicos presentaron también una resistencia a la lesión inmunológica a nivel renal, con menos albuminuria y menos daño histológico que los animales del grupo control (118). Al contrario de lo que ocurre con los ratones homocigotos para la delección del ANP, los ratones con delección del gen BNP no mostraron hipertensión arterial ni hipertrofia ventricular, aunque sí mostraron múltiples lesiones fibróticas en los ventrículos cardíacos, y estas lesiones empeoraron en número y tamaño, en respuesta a la sobrecarga ventricular (119). Estos efectos dispares de ANP y BNP a nivel del miocardio parecen paradójicos en cierto grado, ya que ambos parecen actuar a través del mismo receptor (NPR-A).

La delección del gen CNP murino produjo enanismo y muerte precoz (120). Los fenotipos óseos fueron similares a los vistos en humanos con acondroplasia.

Los ratones homocigotos para la delección del gen NPR-A presentaron una capacidad normal para responder a los cambios de sodio de la dieta, pero eran incapaces de iniciar una respuesta natriurética tras una expansión isooncótica del volumen plasmático (121). Estos ratones también mostraron una hipertrofia ventricular, que parece reflejar, en gran parte, la pérdida del efecto antihipertrófico del NPR-A unido al ligando, en el tejido cardiaco. El control farmacológico de la tensión arterial en estos animales, no revirtió la hipertrofia ventricular (112). La sobreexpresión de NPR-A en los corazones de estos animales, produjo una reducción del tamaño de los miocitos y disminuyó la expresión del gen ANP (113). Los incrementos agudos del volumen intravascular condujeron a un incremento rápido y significativo de la tensión arterial en los animales con esta mutación, pero no en el genotipo salvaje, probablemente como reflejo de la pérdida de los efectos hipotensores del ANP (113).

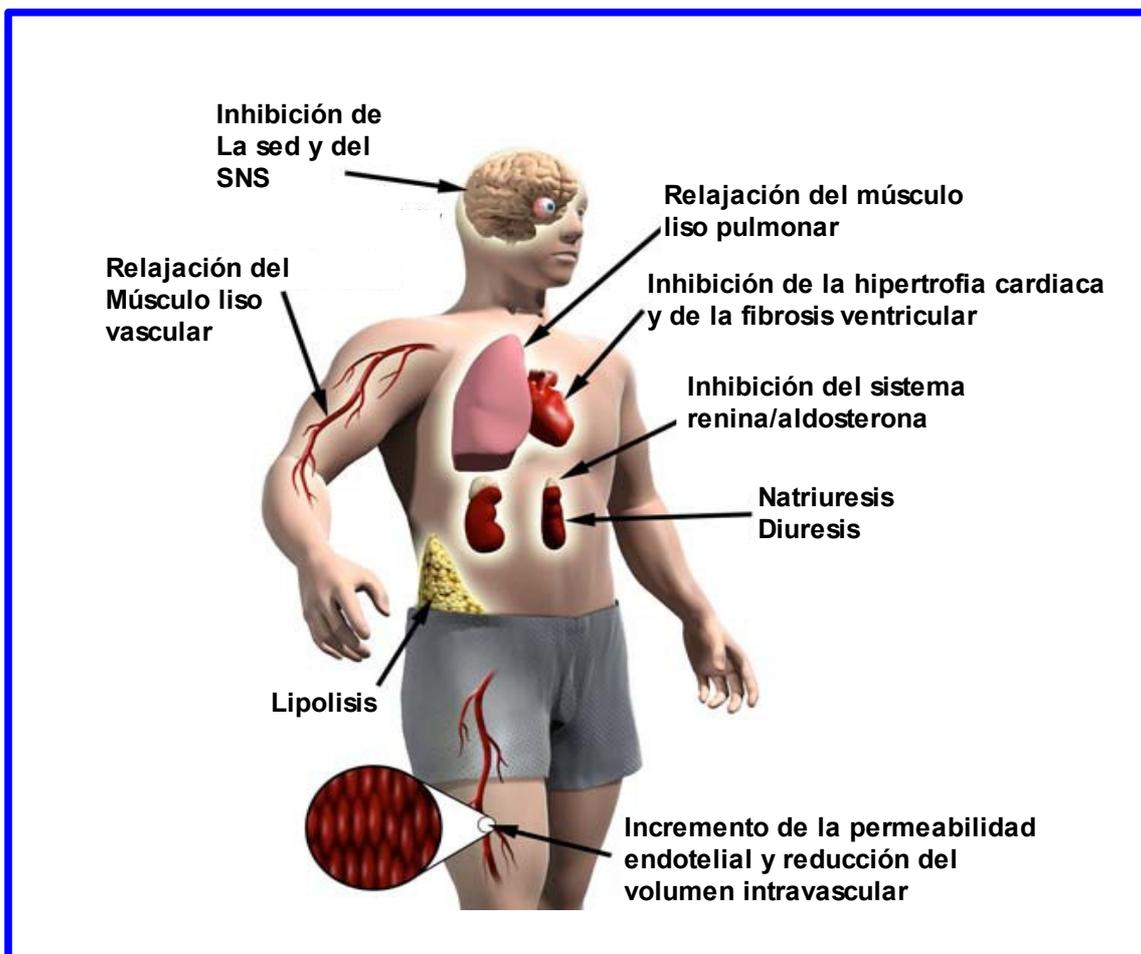
La delección del gen NPR-B produjo ratones más pequeños, con osificación endocondral alterada y disminución del crecimiento longitudinal de vértebras y miembros (54) e infertilidad en las hembras que parece deberse a anomalías en el tracto reproductor. Estos animales no desarrollaron hipertensión arterial.

La observación clínica, en humanos, de la relación entre la displasia acromesomélica tipo Maroteaux y las mutaciones del gen NPR-B (57), ha conducido al establecimiento de una relación entre el sistema CNP/NPR-B y el crecimiento normal de los huesos largos. Las ratas transgénicas con una mutación negativa dominante del NPR-B en corazón, presentaron una hipertrofia cardiaca independiente de los valores de la tensión arterial y una tasa de crecimiento cardiaco elevada. Todo ello implica que el CNP juega un importante papel en el crecimiento de los miocitos *in vivo* (122).

La delección del gen NPR-C conduce a hipotensión, incapacidad de concentrar la orina y sobrecrecimiento, reflejos de una vida media plasmática más prolongada de los péptidos natriuréticos, y presentan un fenotipo similar a los ratones transgénicos BNP, aunque lo que se expresa ahora es una incapacidad para aclarar el CNP y por tanto, una actividad amplificada del CNP sintetizado a nivel local (62).

De todos estos estudios realizados en animales transgénicos podemos inferir los siguientes efectos de los péptidos natriuréticos, representados en la figura 8:

Figura 8: Acciones fisiológicas de los péptidos natriuréticos. Reproducido de Potter y col (22).



I.5.1. REGULACIÓN DE LA TENSIÓN ARTERIAL BASAL

El sistema ANP/NPR-A regula las presiones sanguíneas basales en los ratones. La naturaleza hipotensora del ANP produce efectos combinados sobre el volumen intravascular, vasorrelajación, natriuresis y diuresis. Como efecto secundario a la diuresis, aparece hemoconcentración.

El ANP incrementa la conductividad hidráulica capilar, y la permeabilidad del endotelio a macromoléculas como la albúmina (123), aunque esto último está sujeto a controversia, ya que hay estudios en cultivos celulares, en los que esta permeabilidad capilar disminuye (124).

El NPR-A en el endotelio, parece mediar aproximadamente un tercio del total de los efectos hipotensores del ANP, puesto que los animales que carecen por completo de NPR-A presentan hipertensión grave y una expansión de volumen del 30%. Los incrementos de valor del hematocrito requieren de NPR-A endotelial, según lo visto en animales transgénicos (64).

Todos los datos disponibles sugieren que el ANP regula el balance transvascular de fluidos mediante el incremento de la permeabilidad capilar, aunque el mecanismo de este fenómeno es aún desconocido (64).

I.5.2. EFECTOS DIRECTOS SOBRE EL CORAZÓN

ANP y BNP tienen efectos cardíacos directos, según lo visto en los estudios realizados en animales transgénicos. La ausencia de ANP o NPR-A produce hipertrofia cardíaca (125), mientras que la sobreexpresión del ANP (126) produce corazones más pequeños. Estudios iniciales ya mostraron que el BNP es capaz de inhibir la

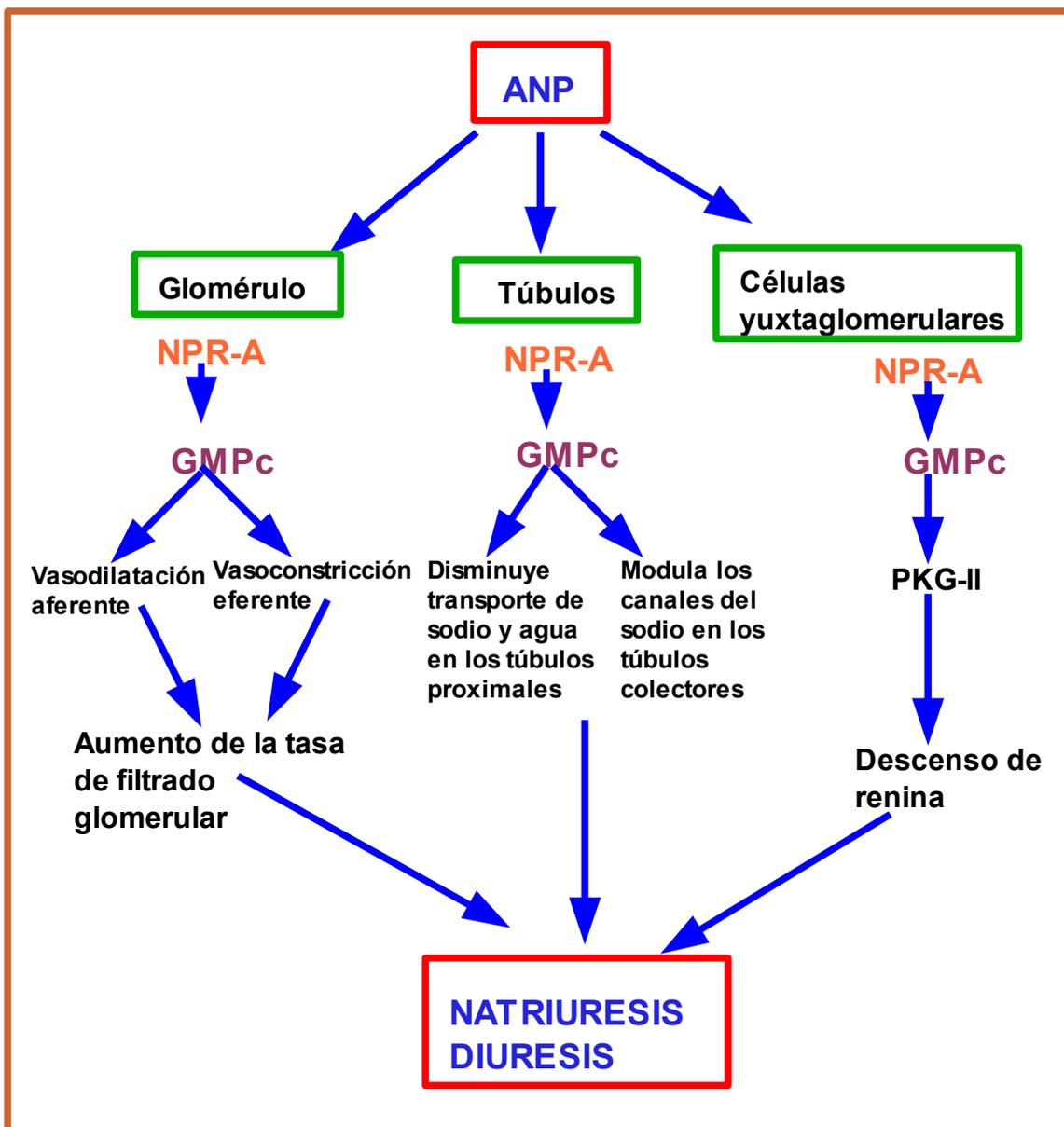
proliferación de fibroblastos cardiacos en cultivo (127), observación validada *in vivo* en ratones que no expresan BNP y que desarrollan fibrosis ventricular sensible a la presión (119). El mecanismo de regulación de los fibroblastos por el BNP es controvertido, hay un grupo de investigadores que sugiere, mediante los datos obtenidos de un modelo de ratón transgénico BNP, que el BNP atenúa la fibrosis dependiente de angiotensina II (128), mientras que otro grupo sugiere que el BNP inhibe la fibrosis dependiente del factor de crecimiento β (129). Los estudios en ratones transgénicos, sugieren que la fibrosis cardiaca afecta a las metaloproteinasas de la matriz, puesto que tanto ANP como BNP regulan los niveles de estas metaloproteinasas (111, 129), y estos ratones presentan un aumento en la expresión y actividad de las metaloproteinasas 2 y 9. Así, la actividad del sistema ANP/BNP/NPR-A inhibe la remodelación cardiaca inducida por la presión.

I.5.3. EFECTOS A NIVEL RENAL: NATRIURESIS Y DIURESIS

En el riñón, el ANP aumenta la tasa de filtrado glomerular, inhibe la reabsorción de sodio y agua y reduce la secreción de renina, acciones representadas en la figura 9. La diuresis y la natriuresis dependientes de ANP están mediadas exclusivamente a través del NPR-A (22). El ANP incrementa la tasa de filtrado glomerular mediante el aumento de la presión en los capilares glomerulares, lo que consigue mediante la vasodilatación de la arteriola aferente y la vasoconstricción de la arteriola eferente de forma coordinada. Además de estos efectos hidráulicos, el ANP inhibe la reabsorción de sodio y agua a lo largo de toda la nefrona (22). En los túbulos proximales, inhibe el transporte de sodio y agua estimulados por la angiotensina II (130) y en los túbulos

colectores reduce la reabsorción de sodio, mediante la inhibición de los canales catiónicos amilorido-sensibles (131). El efecto del ANP en ambos procesos es dependiente de GMPc (74).

Figura 9: Regulación renal del ANP. Reproducido de Potter y col (22).



I.5.4. EFECTOS DE ANP Y CNP SOBRE LA RELAJACIÓN VASCULAR Y REMODELACIÓN

El mecanismo por el cual el ANP induce vasorelajación es bien conocido. Para esta acción se necesita la protein-kinasa G I (PKG-I). La PKG-I estimula la relajación de las células musculares lisas de los vasos mediante el descenso de los niveles intracelulares de calcio y la disminución de la sensibilidad al calcio del aparato contráctil celular. Para disminuir el calcio intracelular, la PKG-I actúa sobre los canales del calcio, abre directamente los canales Ca^{2+}/K^{+} , lo que incrementa el flujo de K^{+} al exterior, y causa hiperpolarización de la membrana (131, 132), esta hiperpolarización inhibe la entrada de calcio en la célula. A nivel del retículo endoplásmico, la PKG-I fosforila directamente al receptor del inositol 1,4,5-trifosfato (133) lo que inhibe la liberación de calcio desde las vesículas de almacenamiento (134). La PKG-I también activa la bomba Ca^{2+}/ATP de la membrana, por un mecanismo desconocido, y reduce también de esta manera, los niveles intracelulares de calcio. Por último, la PKG-I disminuye la sensibilidad al calcio del sistema contráctil celular, mediante la fosforilación y activación de la fosfatasa de la cadena ligera de la miosina reduciendo la fosforilación de dicha cadena (135). Todos estos efectos unidos, estimulan la relajación del músculo liso vascular.

El CNP también es vasodilatador, liberándose en respuesta al daño vascular (136). El CNP inhibe la proliferación del músculo liso vascular y la migración de las células de músculo liso arterial coronario en cultivo inducida por lipoproteína de baja intensidad oxigenada, dependiente de $GMPc$ (137). El CNP se expresa en la íntima de carótida de rata, pero no lo hace en las células musculares de la capa media arterial (138), lo que

indica que puede actuar de forma paracrina para regular la neoformación de la íntima. Estudios recientes indican que el CNP podría ser el factor hiperpolarizante derivado del endotelio (139) que inhibe el daño miocárdico por isquemia-reperfusión (140), así como las interacciones entre plaquetas y leucocitos (141) y estos procesos parecen mediados por el NPR-C y no por el NPR-B (22).

I.5.5. EFECTOS A NIVEL PULMONAR

Los tres receptores de los péptidos natriuréticos se expresan ampliamente en los pulmones. El ANP estimula la dilatación de las vías aéreas y de los vasos pulmonares. La infusión de ANP o su inhalación, estimula la broncodilatación tanto en personas sanas como en pacientes asmáticos (142). ANP y BNP presentan niveles elevados en pacientes con hipertensión pulmonar y son indicativos de incrementos de la presión a nivel del ventrículo derecho (143). Los ratones que sobreexpresan ANP son resistentes a la hipertensión pulmonar inducida por la hipoxia crónica (144), mientras que los ratones con déficit de ANP presentan hipertensión pulmonar en respuesta a la hipoxia crónica (144). El CNP también reduce la hipertensión pulmonar (145) y la fibrosis (146).

I.5.6. ANTAGONISMO DEL SISTEMA RENINA- ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

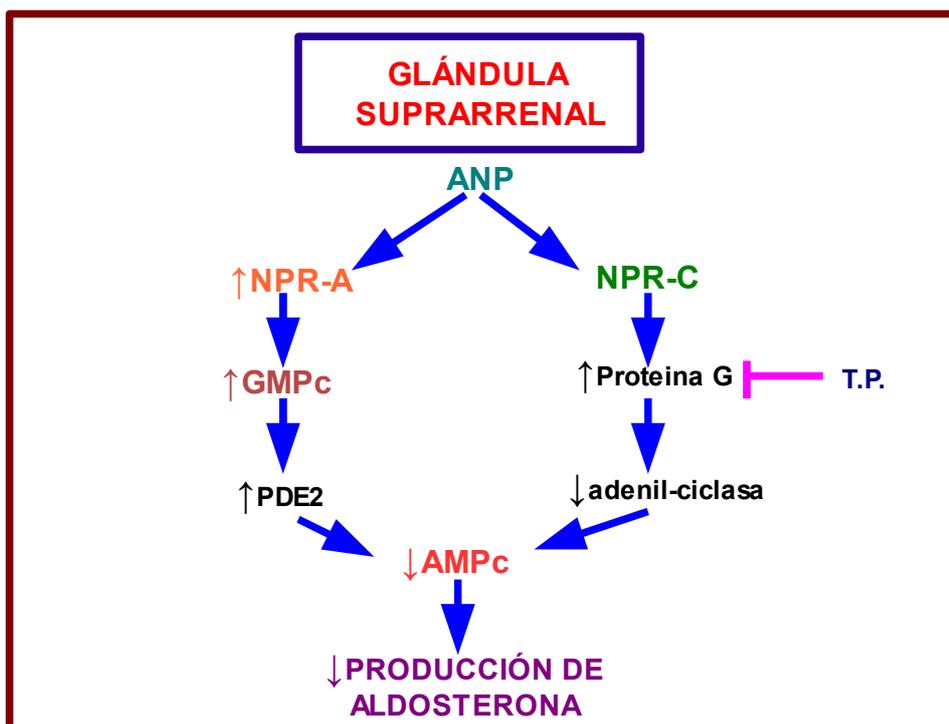
El ANP regula la tensión arterial, en parte, mediante la inhibición del sistema renina-angiotensina II-aldosterona (22). La renina es una proteasa segregada por las células glomerulares del riñón, que convierte al angiotensinógeno en angiotensina I, y ésta a su vez, es convertida en angiotensina II por el enzima convertidor de la angiotensina, a nivel del endotelio vascular pulmonar. La angiotensina II estimula la

vasoconstricción y la liberación de aldosterona, la principal hormona reguladora de la reabsorción de sodio en los túbulos colectores renales. Altas dosis de ANP no son capaces de reducir los niveles de renina en humanos, presumiblemente a causa de respuestas compensatorias asociadas con descensos importantes de la tensión arterial. Sin embargo, dosis fisiológicas de ANP sí son capaces de suprimir ambos niveles, de renina y aldosterona. En perros, la infusión intrarrenal de ANP es capaz de producir una inhibición marcada de la secreción de renina. La inhibición de la secreción de renina estimulada por el AMPc requiere de la presencia de PKG-II. Los ratones carentes de PKG-II, pero no de PKG-I, presentan una mayor expresión de renina (147), y los ratones carentes de NPR-A presentan, en el nacimiento, niveles elevados de renina y de angiotensina II, lo que está de acuerdo con los conocidos efectos antagonistas del ANP sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (148).

El ANP inhibe de forma directa la producción de aldosterona en las células adrenales. En la capa glomerular adrenal, el ANP reduce la producción de aldosterona estimulada por ACTH y por angiotensina II, y disminuye los niveles basales de aldosterona. Hay dos hipótesis acerca de cómo se realizaría esta inhibición, representadas en la figura 10. La primera hipótesis propone que sería mediante el estímulo en la producción de GMPC mediado por el NPR-A, este GMPC estimularía a la fosfodiesterasa 2 (PDE2), la cual a su vez degradaría al AMPc, que es el mayor determinante intracelular en la producción de aldosterona (149). La segunda hipótesis indica que dicha inhibición podría llevarse a cabo mediante un ligando específico del NPR-C, que se bloquea mediante la toxina de *Bordetella pertussis*, aunque hay otros

estudios que demuestran que el NPR-A es el principal responsable de la inhibición en la síntesis de aldosterona (150).

Figura 10: Inhibición de la secreción de aldosterona en la glándula suprarrenal por el ANP, según las dos hipótesis propuestas. (T.P.= toxina pertussis). Reproducido de Potter y col (22).



I.5.7. EFECTOS SOBRE EL METABOLISMO GRASO

La asociación entre obesidad e hipertensión arterial se ha demostrado en gran cantidad de estudios, sin embargo, el efecto de los péptidos natriuréticos sobre el tejido graso está comenzando a emerger en la actualidad. La infusión de ANP estimula la lipólisis en adipocitos aislados, y también *in vivo*. Este estímulo de la lipólisis es específico de los primates, quizás porque los primates presentan una mayor tasa de NPR-A que de NPR-C (151).

La lipólisis estimulada por el ANP se puede remedar mediante el 8-bromo-GMPc y es independiente de la fosfodiesterasa 3B, la principal enzima implicada en la degradación del AMPc en los adipocitos. Esto significa que la lipólisis inducida por el ANP implica al GMPc pero no al AMPc, como ocurre cuando la lipólisis está inducida por la adrenalina. Parece ser que el efector del GMPc es la PKG-I, puesto que su inhibición farmacológica disminuye la lipólisis inducida por el ANP (151).

La vía lipolítica estimulada por el conjunto ANP/NPR-A/GMPc ocasiona la fosforilación de la lipasa hormono-sensible, el mayor regulador enzimático del tejido graso, y responsable de la hidrólisis de los triglicéridos a ácidos grasos libres. Los efectos movilizadores de grasa del ANP no se relacionan con la obesidad en los varones jóvenes (152), aunque en mujeres obesas, cuando se realiza dieta hipocalórica, se observa un incremento de la lipólisis dependiente del ANP (153).

I.5.8. EFECTOS NEUROLÓGICOS

Todos los péptidos natriuréticos y sus receptores se encuentran en el cerebro, aunque CNP y NPR-B son particularmente abundantes.

La inyección de ANP en el tercer ventrículo hipotalámico inhibe la ingesta de agua inducida por la deshidratación nocturna o por la angiotensina II. La infusión intracerebral de ANP suprime la apetencia por la sal así como la liberación de vasopresina por el hipotálamo. El ANP produce también una supresión de la actividad simpaticomimética. Específicamente el ANP sensibiliza a los aferentes vagales y amortigua la respuesta del barorreceptor arterial (154). Por último, el CNP estimula la liberación de hormona de crecimiento (GH) en las células de la hipófisis anterior de ratas (155).

I.5.9. EFECTOS INMUNOLÓGICOS

Los péptidos natriuréticos y sus receptores se encuentran en muchas células del sistema inmunológico, aunque su significado a este nivel se comienza a conocer ahora. Hay evidencias que sugieren una implicación del ANP en la respuesta a los alérgenos en el asma y en la lesión postisquémica mediada inmunológicamente. El papel más conocido de los péptidos natriuréticos en la respuesta inmune se ha observado en los macrófagos y en las células dendríticas (22).

El ANP realiza su efecto antiinflamatorio mediante la reducción en la producción de citoquinas proinflamatorias (TNF- α e IL-2) a la vez que estimula la producción de IL-10 (156).

El ANP incrementa la migración de los neutrófilos *in vivo*. Los ratones carentes de NPR-A muestran una menor infiltración por neutrófilos en el tejido cardíaco tras una lesión, debido a la disminución de la activación del factor de transcripción κ B de los neutrófilos (157). Una excesiva infiltración tisular por neutrófilos, tras la isquemia, puede conducir a una lesión tisular, y así este bloqueo por el ANP tras la isquemia, podría representar una función cardioprotectora. Estos ratones presentan también una menor acumulación pulmonar de eosinófilos tras la estimulación alérgica con ovoalbúmina (158), apoyando el papel del ANP en el asma.

I.6. UTILIDAD CLÍNICA DE LA DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE PÉPTIDO NATRIURÉTICO EN PLASMA

En condiciones patológicas BNP y NT-proBNP se segregan en proporciones mucho mayores que ANP (17), y como se ha descrito previamente, el BNP se segrega en respuesta a una sobrecarga cardiaca mantenida. Por tanto, BNP y NT-proBNP son mejores marcadores de disfunción cardiaca que ANP. Siendo además BNP y NT-proBNP marcadores cuantitativos de insuficiencia cardiaca ya que sus niveles se relacionan con la gravedad de la anomalía cardiaca subyacente y con la gravedad de los síntomas (159).

La determinación de BNP y NT-proBNP se ha utilizado como marcador diagnóstico y pronóstico para el cribado y control de la insuficiencia cardiaca y de su tratamiento farmacológico. Hay estudios que establecen el importante valor del BNP para facilitar el diagnóstico de fallo cardiaco en los pacientes con disnea. Es un fuerte predictivo del origen cardiológico de la disnea (160) y puede ser útil a la hora de decidir el ingreso hospitalario de un paciente.

El NT-proBNP es una molécula muy apropiada para el trabajo en laboratorios clínicos, con ventajas preanalíticas y analíticas, tales como una excelente estabilidad a diferentes temperaturas, flexibilidad en el tipo de muestra y una buena correlación entre los diferentes tests comerciales disponibles para su determinación, ya que la mayoría de estos tests utilizan los mismos anticuerpos frente a la molécula de NT-proBNP (161) lo que minimiza la presencia de distintas formas circulantes de la molécula. Hay estudios

que comparan la importancia y fiabilidad diagnóstica de la determinación de BNP y NT-proBNP en insuficiencia cardiaca aguda y crónica, y concluyen que ambas determinaciones son igualmente seguras y fiables y con la misma relevancia clínica en pacientes con fallo cardiaco, tanto agudo como crónico (162).

BNP y NT-proBNP son marcadores que resultan igual de útiles tanto para el diagnóstico de disfunción del ventrículo izquierdo como para establecer el pronóstico tras el infarto agudo de miocardio y permiten determinar la presencia de disfunción progresiva del ventrículo izquierdo durante los tratamientos farmacológicos, y por tanto ambos péptidos se pueden utilizar como marcadores en pacientes con insuficiencia cardiaca (163).

La determinación del NT-proBNP, aislada o realizada en combinación con otros marcadores biológicos, es una herramienta prometedora y que no resulta costosa económicamente para el cribado poblacional. La identificación de individuos con anomalías cardiacas estructurales o funcionales puede permitir la identificación de pacientes asintomáticos en riesgo de mortalidad o de morbilidad de etiología cardiovascular, para la aplicación de terapias preventivas (164).

El NT-proBNP cumple con una serie de requisitos que lo convierten en una herramienta analítica útil para el cribado poblacional (165):

- Es extremadamente estable en plasma, suero y sangre total, lo que permite la extracción de muestras, mediante venopunción, en la población general.
- Es un marcador diferencial de disfunción cardiaca precoz.
- Se puede medir de forma rutinaria y completamente automatizada en equipos de laboratorio de alto rendimiento.

Galasko y col (165) han estudiado los valores de NT-proBNP en la población general y encuentran que estos niveles se incrementan en el sexo femenino y con la edad, lo que crea la necesidad de establecer puntos de corte específicos para los valores máximos con respecto a la edad y al sexo. En su estudio Galasko y col establecen el rango de valores normales de NT-proBNP en población en la que descartan previamente enfermedad cardíaca (incluyendo realización de ecocardiografía), enfermedad renal, diabetes mellitus e hipertensión arterial (valores recogidos en la tabla 2).

Los datos de determinaciones realizadas en donantes de sangre y obtenidos de los fabricantes del test para la determinación del NT-proBNP (165) muestran valores similares para el percentil 97,5 (ver tabla 2).

Jonhston y col (166), utilizando el mismo test encuentran valores mas elevados (ver tabla 2) que en los estudios anteriores.

Posiblemente los valores mas elevados de Johnston y col se deban a que en su estudio, al contrario que Galasko y col, no descartan, en los individuos, la presencia de enfermedad cardíaca asintomática mediante realización de ecocardiografía, y tampoco excluyen a personas con hipertensión arterial o anomalías leves en el electrocardiograma.

El valor de NT-proBNP en el percentil 97,5 ajustado para edad y peso, presenta un valor predictivo negativo del 99% y un valor predictivo positivo del 56% para cualquier patología cardíaca (disfunción del ventrículo izquierdo, hipertrofia del ventrículo izquierdo, enfermedad valvular cardíaca, fibrilación auricular e hipertensión pulmonar). El 95% de individuos con valor de NT-proBNP superior a 4 veces el valor normal presentan una o más anomalías cardiovasculares significativas (165).

Tabla 2: Valores normales de NT-proBNP en plasma.

<u>Galasko y col</u> (165)	
Varones de 45 a 59 años	100 pg/mL
Varones mayores de 60 años	172 pg/mL
Mujeres de 45 a 59 años	164 pg/mL
Mujeres mayores de 60 años	225 pg/mL
<u>Donantes de sangre</u> (165)	
Varones de 40 a 49 años	84 pg/mL
Mujeres de 40 a 49 años	178 pg/mL
Varones de 50 a 59 años	176 pg/mL
Mujeres de 50 a 59 años	185 pg/mL
Varones y mujeres mayores de 60 años	296 pg/mL
<u>Johnston y col</u> (166)	
Varones entre 40 y 65 años	184 pg/mL
Varones entre 66 y 76 años	269 pg/mL
Mujeres entre 40 y 76 años	268 pg/mL
Mujeres entre 66 y 76 años	391 pg/mL

En los estudios poblacionales, el NT-proBNP se asocia inversamente con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y directamente con la masa muscular de dicho ventrículo. Estas asociaciones son potentes y reproducibles y parecen ser lineales, sin embargo es importante tener en cuenta que hay factores no cardiológicos que influyen de forma significativa sobre los niveles de NT-proBNP, tales como la edad, el

sexo, la función renal y la composición corporal con respecto a la proporción de masa grasa y masa magra. En individuos asintomáticos, la contribución de estos factores no cardiológicos puede ser igual de intensa que la de los cardiológicos (167).

Los niveles de BNP son mas bajos en personas obesas (168), una observación paradójica que inicialmente se explicó por la presencia de receptores de aclaramiento del péptido natriurético en los adipocitos, sin embargo, posteriormente se ha visto que ocurre lo mismo con el NT-proBNP, que no se une al receptor de aclaramiento (169, 170). Por tanto, la composición corporal debe influir en la síntesis y liberación del péptido natriurético, mas que en su aclaramiento. Das y col han demostrado que los valores de NT-proBNP más bajos en personas obesas están mediados por la masa magra más que por la masa grasa. Estos investigadores postulan que una sustancia producida en la masa magra y, posiblemente, mediada por los andrógenos, suprime la síntesis o la liberación de los péptidos natriuréticos por los cardiomiocitos (170).

Las mujeres sanas presentan valores de NT-proBNP significativamente más elevados que los varones sanos. Esta diferencia se achacó, en principio, a los estrógenos, hipótesis basada en la observación de niveles ligeramente mas altos de BNP en mujeres que tomaban dosis suplementarias de estrógenos (171). Sin embargo, estudios posteriores sugieren que los andrógenos, más que los estrógenos, pueden mediar en esta diferencia de valores ligada al sexo. En estudios realizados en una población de mujeres jóvenes no se ha encontrado asociación entre el estatus estrogénico y los niveles de NT-proBNP, mientras que sí se ha visto una asociación inversa entre las medidas de testosterona libre en plasma y NT-proBNP (172). Estos hallazgos implican, al menos indirectamente, que la supresión androgénica de la síntesis

de NT-proBNP en hombres, más que la estimulación estrogénica en mujeres, sería la responsable de las diferencias en los niveles de péptido natriurético observadas entre ambos sexos. Más aún, cuando las medidas del estatus de testosterona se añaden a un módulo de análisis multivariable, la influencia del índice de masa corporal y de la masa magra se atenúan de forma marcada, mientras que la testosterona se mantiene inversamente asociada con los niveles de NT-proBNP. Estos datos indican que los andrógenos pueden mediar en la asociación entre mayor índice de masa corporal y niveles inferiores de NT-proBNP y BNP (172).

La función renal tiene una influencia muy importante en las concentraciones de BNP y NT-proBNP circulantes. Dentro de un rango normal de filtrado glomerular, este efecto es similar para BNP y NT-proBNP, pero en rangos de filtrado glomerular por debajo de $30 \text{ mL}/\text{minuto}/1,73 \text{ m}^2$ el efecto parece ser algo más acusado para el NT-proBNP (173). La relación entre función renal y péptidos natriuréticos es, cuanto menos, compleja puesto que los pacientes con mayores grados de disfunción renal tienen mayores porcentajes de enfermedad cardiaca estructural, probablemente detectada por el incremento de los niveles del péptido natriurético (165).

En cuanto a la utilidad de los péptidos natriuréticos como predictivos de fenómenos cardiológicos en la población general, en el estudio Framingham (“Framingham Offspring Study”) se comunicó una asociación potente e independiente entre el valor de BNP circulante, muerte y fenómenos cardiovasculares (174). Recientemente han comenzado a publicarse datos con respecto a la utilidad del NT-proBNP como predictivo de riesgo cardiovascular en la población general. En un estudio realizado en 626 personas con edades comprendidas entre 50 y 89 años, se

llevaron a cabo determinaciones del valor de NT-proBNP, proteína C reactiva y cociente albúmina/creatinina en orina, relacionándolas con la aparición de fenómenos cardiovasculares en los cinco años siguientes, y se vió que tras ajustar los factores de riesgo cardiovascular y la creatinina sérica, la presencia de niveles de NT-proBNP por encima del percentil 80 va asociada a un riesgo de mortalidad del doble y un riesgo 3,24 veces superior de sufrir un fenómeno cardiovascular grave, y que este riesgo de mortalidad persiste tras ajustar según la función diastólica del ventrículo izquierdo. La información pronóstica aportada por el NT-proBNP es superior a la proporcionada por la proteína C reactiva (164). En otro estudio realizado a 2656 personas durante un tiempo de seguimiento de 9,4 años, las determinaciones de NT-proBNP y el cociente albúmina/creatinina en orina predecían el riesgo de muerte de etiología cardiovascular, cuando se ajustaban según los factores de riesgo cardiovascular, pero la proteína C reactiva no predecía dicho riesgo (175).

Por tanto, el NT-proBNP es un marcador prometedor para el cribado de la población general con respecto a la prevalencia de un amplio abanico de alteraciones cardíacas estructurales y funcionales, así como para prevenir el riesgo de desarrollar futuros fenómenos cardiovasculares, incluidos muerte, insuficiencia cardíaca, accidente cerebro-vascular e infarto de miocardio. El NT-proBNP puede ser especialmente útil en poblaciones de riesgo tales como pacientes diabéticos e hipertensos que aún no han desarrollado patología cardíaca evidente (176). En los estudios comparativos, el NT-proBNP es tan útil como el BNP, y en algunos estudios y subgrupos de pacientes, incluso lo supera para cribados poblacionales (167).

I.7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ELEVACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DEL PÉPTIDO NATRIURÉTICO

Si bien el NT-proBNP es útil para el diagnóstico o exclusión de fallo cardiaco, este marcador también puede identificar un amplio rango de procesos patológicos diferentes de la insuficiencia cardiaca, así se puede apreciar una elevación de los valores de NT-proBNP en enfermedades del músculo cardiaco, enfermedades valvulares, alteraciones del ritmo, hipertensión pulmonar y lesión tóxica cardiaca, así como en otras patologías que no afectan primariamente al corazón, como por ejemplo la sepsis por gérmenes Gram- (resumidas en la tabla 3).

Tabla 3: Resumen de las causas de elevación del NT-proBNP distintas de la insuficiencia cardiaca.

Enfermedad del músculo cardiaco	Hipertrofia cardiaca Miocardiopatías infiltrativas (por ejemplo amiloidosis) Miocardiopatías agudas (síndrome balonzante apical) Enfermedades inflamatorias (miocarditis y lesión por quimioterápicos)
Enfermedad valvular cardiaca	Estenosis e insuficiencia aórticas Estenosis e insuficiencia mitrales
Arritmias	(fibrilación / flutter auricular)
Anemia	
Enfermedades críticas	Sepsis bacteriana Grandes quemados Síndrome de distress respiratorio del adulto
Accidente cerebral vascular	
Enfermedad cardiaca de etiología pulmonar	Apnea del sueño Tromboembolismo pulmonar Hipertensión pulmonar Cardiopatías congénitas

I.7.1. ENFERMEDADES DEL MIOCARDIO: AMILOIDOSIS CARDIACA Y TRASPLANTE HEPÁTICO

Las concentraciones de NT-proBNP pueden elevarse de forma significativa en un amplio número de enfermedades miocárdicas, que incluyen enfermedades hipertrofiantes, restrictivas e inflamatorias del tejido muscular cardiaco.

Entre los pacientes con hipertrofia cardiaca progresiva del ventrículo izquierdo, los niveles de NT-proBNP se encuentran típicamente elevados, en proporción al grado de incremento de la masa ventricular. El paradigma de este proceso es la miocardiopatía hipertrofica, en la cual los pacientes presentan elevaciones significativas del NT-proBNP, con frecuencia en el rango descrito para la insuficiencia cardiaca aguda (179). Esta elevación se asocia más con la gravedad de la hipertrofia que con la gravedad de la obstrucción, y así no debe sorprendernos que el marcador aparezca elevado en las variantes no obstructivas de este trastorno (177).

Otras patologías miocárdicas restrictivas son las miocardiopatías infiltrativas como la amiloidosis. Si bien en este caso el tejido muscular cardiaco está reemplazado por tejido no miocárdico, las concentraciones de NT-proBNP tienen valor pronóstico y son paralelas a la actividad y gravedad de la enfermedad a nivel del corazón (178). En los pacientes con polineuropatía amiloidótica familiar, el BNP es un marcador sensible para el diagnóstico de disfunción ventricular y fallo cardiaco, ya que tanto el BNP como su gen presentan un aumento de expresión en los miocitos ventriculares de los pacientes con amiloidosis cardiaca (179). Tras la realización de un trasplante hepático, hay pacientes en los que la amiloidosis cardiaca continúa progresando, y el nivel sérico de BNP es un indicador útil para evaluar la aparición de fallo cardiaco por amiloidosis en

estos pacientes, además, los niveles de BNP están mas elevados en los pacientes que presentan mayor grado de dilatación de la aurícula izquierda. El nivel sérico de NT-proBNP es un indicador pronóstico de supervivencia en estos pacientes tras el trasplante hepático, y por tanto, el BNP puede llegar a ser un marcador importante para predecir la presencia de amiloidosis cardiaca en pacientes con polineuropatía amiloidótica familiar sometidos a trasplante hepático (179).

Los procesos inflamatorios que afectan a la estructura y función miocárdicas también producen elevación del NT-proBNP. Entre estos procesos se incluyen las miocardiopatías agudas reversibles como el síndrome de balonización apical (180), miocarditis infecciosas (181) y lesiones tóxico-metabólicas como la producida por la quimioterapia antineoplásica (182). En estos cuadros los niveles de NT-proBNP corren paralelos a la presencia y gravedad de la disfunción miocárdica y en el caso de los quimioterápicos pueden predecir el futuro desarrollo de una disfunción ventricular (182).

I.7.2. ENFERMEDAD VALVULAR CARDIACA

Las distintas formas de enfermedad valvular cardiaca pueden elevar los niveles de NT-proBNP y estos niveles tienen implicaciones pronósticas y diagnósticas.

Existe una estrecha relación entre la elevación del NT-proBNP y la aparición de síntomas de valvulopatía, así como con el pronóstico en pacientes con estenosis aórtica asintomática (183). Los datos existentes sugieren que los valores del péptido natriurético se relacionan, principalmente, con el eventual desarrollo de la sintomatología más que con el área de la válvula aórtica. Existe una relación similar entre los niveles de péptido natriurético y la insuficiencia aórtica (184).

En los pacientes con estenosis mitral, el ventrículo izquierdo está teóricamente protegido de las sobrecargas de volumen o presión, pero las concentraciones de péptido natriurético también son útiles para el seguimiento de la enfermedad y la determinación de su gravedad. Los valores de NT-proBNP se han relacionado con los hallazgos ecocardiográficos y con la clasificación funcional (185). En este caso, la elevación del péptido natriurético refleja, probablemente, la distensión de ambas aurículas así como la presión en el ventrículo derecho y la sobrecarga de volumen originada por la hipertensión pulmonar secundaria. En la insuficiencia mitral también hay aumento de los niveles de NT-proBNP, generalmente de forma paralela a la gravedad de la regurgitación mitral, reflejando estas elevaciones no solamente la sobrecarga de volumen sino también las consecuencias de dicha sobrecarga sobre el miocardio (186). Además, en los pacientes con regurgitación mitral significativa, esta elevación también es indicativa de riesgo de fallecimiento.

I.7.3. ARRITMIAS AURICULARES

Los pacientes con fibrilación auricular presentan una expresión aumentada del ARNm del BNP en el tejido auricular y niveles plasmáticos elevados de NT-proBNP, incluso en ausencia de alteración estructural (187). Esta relación entre fibrilación auricular y NT-proBNP parece más acentuada en pacientes con fibrilación auricular sin insuficiencia cardíaca, y si se normaliza el ritmo cardíaco, estos niveles descienden (93-95).

En estudios de regresión multivariable, la fibrilación auricular se ha asociado de forma significativa con niveles altos de NT-proBNP, independientemente de si había o no una alteración estructural cardíaca subyacente, aunque la fibrilación auricular parece

contribuir más a esta elevación en el subgrupo de pacientes con corazón estructuralmente normal. Se ha observado un patrón similar en pacientes que acuden a un Servicio de Urgencias por disnea y fibrilación auricular, ya que los niveles de NT-proBNP se han asociado significativamente con la fibrilación auricular en aquellos que no presentan insuficiencia cardíaca aguda (187). Es probable que las elevaciones de NT-proBNP asociadas a la fibrilación auricular representen liberación auricular (93).

I.7.4. ANEMIA

Por razones que aún se desconocen, la presencia de anemia, y su gravedad, se asocian con elevación del NT-proBNP (188-191). Esta asociación puede deberse a isquemia a nivel tisular miocárdico, a expansión plasmática en respuesta a la anemia o a ambas. Las elevaciones del NT-proBNP en pacientes con anemia tienen valor pronóstico, incluidos los pacientes que presentan además insuficiencia cardíaca (189), accidente cerebro-vascular (188), y anemia de células falciformes (190).

En individuos sanos, los niveles plasmáticos de BNP se correlacionan de forma inversa con los valores de hemoglobina (191). Los mecanismos exactos por los cuales la anemia aumenta los niveles de BNP no se conocen por completo, pero se puede especular acerca de ellos. El gasto cardíaco se encuentra aumentado en los pacientes con anemia, debido a la mayor demanda periférica de oxígeno, y este aumento del gasto cardíaco puede incrementar el estrés transmural de la pared cardíaca y así facilitar la síntesis y liberación de BNP por el ventrículo. La anemia deteriora la función cardíaca, puesto que causa estrés cardíaco mediante la inducción de taquicardia y el aumento del gasto cardíaco, pudiendo reducir el flujo sanguíneo renal y ocasionar retención de fluidos, añadiendo más estrés al corazón (191).

I.7.5. ENFERMEDADES CRÍTICAS: SEPSIS

Los niveles de NT-proBNP son altamente variables, y con frecuencia presentan un marcado aumento en pacientes críticos, con shock séptico o de otras etiologías no cardiogénicas (192).

Con frecuencia, en la sepsis hay depresión miocárdica y también en otros cuadros críticos, pero las causas exactas de la elevación del NT-proBNP permanecen inciertas. Los posibles mecanismos incluyen alteración de la contractilidad miocárdica, incremento en la tensión de la pared ventricular, dilatación ventricular y distensión en el ventrículo derecho causada por el síndrome de distress respiratorio asociado a la sepsis.

En la mayoría de los pacientes con sepsis, los niveles de NT-proBNP suelen mostrar un nivel máximo a las 12-24 horas del ingreso en UCI. Este incremento del nivel del NT-proBNP tiene un valor pronóstico (192, 193) ya que en los pacientes con descenso de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo son predictivos de la supervivencia, y constituyen un factor predictivo de mortalidad independiente, que además se correlaciona con la función cardíaca (193). En un estudio realizado en pacientes con distintos tipos de shock, el NT-proBNP fue el factor predictivo de mortalidad en UCI más importante, incluso superior a la determinación de BNP y a la puntuación APACHE II (192).

I.7.6 ACCIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÉMICO

Los niveles de NT-proBNP se elevan, con frecuencia, durante el inicio de accidentes cerebro-vasculares isquémicos (194). Se han propuesto varios mecanismos como posibles causas, entre ellos la modulación vasodilatadora de la isquemia cerebral o la activación del Sistema Nervioso Simpático a incrementos de la tensión arterial y estrés sobre la pared del ventrículo izquierdo.

En un estudio realizado sobre 250 pacientes se observó que el máximo en el valor del NT-proBNP aparecía a las 24 horas posteriores al inicio de los síntomas, descendiendo aproximadamente al quinto día. Los niveles elevados a las 48 horas, se relacionaron con la mortalidad a los seis meses (194).

El área isquémica cerebral podría ser una fuente potencial de BNP circulante y los niveles más elevados de BNP en plasma, podrían reflejar un área isquémica de mayor tamaño, correlación compatible con las manifestaciones clínicas, y así el BNP plasmático puede llegar a ser un marcador de la gravedad del ACV isquémico. Esta elevación del BNP ocurre, de forma transitoria, en los pacientes que presentan arterioesclerosis de grandes vasos, independientemente de si hay patología cardíaca subyacente o no. Aún no se conoce el mecanismo por el cual se produce este aumento de BNP en plasma, ni su posible papel durante el ACV (195).

Cuando el ACV isquémico es secundario a tromboembolismo, se observa una mayor elevación del nivel plasmático de BNP, relacionado además con la presencia de fibrilación auricular, y así puede ser un marcador útil para diferenciar la etiología, embólica o no, de la isquemia cerebral, de cara a un posible tratamiento posterior (196).

Por último, también hay elevación del NT-proBNP en pacientes con traumatismo cráneo-encefálico e incremento de la presión intracraneal (197).

I.7.7. SINDROMES CARDIACOS PULMONARES

El ventrículo derecho es capaz de producir cantidades significativas de NT-proBNP cuando se distiende, si bien estas concentraciones, por lo general, son menores que en la afectación primaria del ventrículo izquierdo. Las concentraciones de NT-proBNP se encuentran incrementadas, por tanto, en pacientes con presiones en el ventrículo derecho elevadas, tales como cardiopatías congénitas, tromboembolismo pulmonar e hipertensión arterial pulmonar (198).

En los pacientes con tromboembolismo pulmonar, los estudios ecocardiográficos confirman que los niveles de NT-proBNP se correlacionan bien con los parámetros de disfunción del ventrículo derecho, tanto los obtenidos por ecocardiografía como por estudios invasivos (190, 199). Así mismo se ha demostrado que las concentraciones elevadas de NT-proBNP se correlacionan bien con la evolución clínica adversa de los pacientes con tromboembolismo pulmonar (200) y que el NT-proBNP es un importante factor pronóstico que puede ser útil a la hora de decidir la terapia a aplicar en el tromboembolismo pulmonar.

Las concentraciones de NT-proBNP se encuentran elevadas en situaciones de sobrecarga crónica del ventrículo derecho tales como la apnea del sueño y la hipertensión pulmonar arterial primaria (201). Estas concentraciones son útiles como valor predictivo de mortalidad a los tres años en la hipertensión arterial pulmonar, con una tasa de mortalidad del 61% en los pacientes que presentan un incremento igual o superior al 50% del valor basal durante el periodo de seguimiento, mientras que la tasa

de mortalidad no se eleva de forma significativa en los pacientes con niveles más estables de NT-proBNP (201).

Por último, la hipertensión pulmonar es, con frecuencia, un componente importante de enfermedades sistémicas como la esclerosis sistémica, la enfermedad mixta del tejido conectivo y la artritis reumatoide. En un estudio realizado en pacientes con esclerosis sistémica, hay datos que indican que el aumento del NT-proBNP puede ser un marcador útil de cribado para detectar la hipertensión pulmonar en estadios precoces, antes de que aparezcan síntomas clínicos (202).

I.8. ALTERACIONES CARDIACAS EN LA CIRROSIS HEPÁTICA

La cirrosis hepática se asocia con un gran número de anomalías cardiovasculares, que incluyen la circulación hiperdinámica, la hipertensión portal, el síndrome hepatopulmonar y cambios en diferentes territorios vasculares como los lechos circulatorios renal y cerebral (203). Los pacientes con cirrosis hepática presentan alteraciones de la función cardíaca y un intervalo QT prolongado en el electrocardiograma. Estas alteraciones se conocen desde las descripciones que Kowalski y Abelmann realizaron en la década de los años 1950 (204, 205). Inicialmente, esta alteración cardíaca se achacó a la presencia de una miocardiopatía alcohólica, pero en los años 1980, los estudios realizados en modelos de cirrosis de etiología no enólica demostraron la presencia de esta alteración y de una respuesta ventricular disminuida en respuesta a estímulos fisiológicos o fisiopatológicos (206, 207) acuñándose el término

de miocardiopatía cirrótica (206), que implica una situación de contractilidad cardiaca disminuida en condiciones de tensión física y farmacológica.

La circulación sistémica en los pacientes cirróticos es hiperdinámica y se caracteriza por un incremento del gasto cardiaco y una disminución de las resistencias vasculares periféricas, con una tensión arterial normal o baja (208). Entre los factores que pueden incrementar el gasto cardiaco en los pacientes con cirrosis se encuentran el aumento de la actividad del Sistema Nervioso Simpático (SNS), el incremento del volumen sanguíneo (aumento de la precarga) y la presencia de comunicaciones arteriovenosas (209, 210). Muchos de los pacientes presentan disnea, retención de fluidos y capacidad de ejercicio limitada (210, 211).

I.8.1. EL CORAZÓN CIRRÓTICO: RASGOS CLÍNICOS

I.8.1.A. CAMBIOS HISTOLÓGICOS

Los cambios histológicos presentes en el corazón de los pacientes con cirrosis hepática incluyen fibrosis miocárdica, edema subendocárdico así como vacuolización nuclear y citoplásmica de los cardiomiocitos. Sin embargo, estas descripciones proceden de estudios autopsicos realizados hace más de 50 años en cirróticos alcohólicos y es posible que reflejen los cambios propios de una miocardiopatía alcohólica (203).

I.8.1.B. CAMBIOS ESTRUCTURALES: MASA CARDIACA Y

VOLÚMENES

En la mayoría de estudios, los pacientes con cirrosis hepática presentan una masa cardíaca dentro del rango normal (212), sin embargo hay estudios que presentan datos de incremento en la masa del ventrículo izquierdo (213) y en estudios experimentales realizados en ratas con hipertensión portal se ha descrito la existencia de una relación directa entre la presencia de hipertrofia excéntrica del ventrículo izquierdo y el grado de circulación hiperdinámica (214). La determinación del volumen cardíaco en pacientes cirróticos ha dado distintos resultados, dependiendo del método utilizado. Así en estudios ecocardiográficos, el tamaño del ventrículo izquierdo es normal, y el de la aurícula izquierda se presenta aumentado (215), si bien los volúmenes telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo se encuentran elevados (216, 217). En estudios angiográficos con radionúclidos en pacientes con cirrosis hepática, estos volúmenes aparecen normales (218). Los estudios mediante resonancia magnética muestran reducción del tamaño del ventrículo derecho y de la aurícula derecha, y volúmenes ligeramente aumentados de aurícula y ventrículo izquierdos (212).

La reducción de volúmenes en el corazón derecho podría reflejar una contracción general del compartimento circulatorio central (212), mientras que los cambios en el ventrículo izquierdo se relacionarían con una disfunción hemodinámica, ya que está descrita la existencia de una correlación significativa entre el diámetro del ventrículo izquierdo al final de la diástole, por un lado, y el gasto cardíaco, el volumen-latido, la tensión arterial media y el volumen sanguíneo por otro. Así mismo se han

descrito correlaciones directas significativas entre los niveles plasmáticos del péptido natriurético atrial y el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (215).

I.8.1.C. PRESIONES CARDIACAS

Parece ser que la gravedad de la enfermedad hepática per se no afecta a las presiones cardiacas. La mayoría de estudios realizados en individuos cirróticos durante el reposo, demuestran que la presión en el ventrículo derecho, la presión arterial pulmonar y la presión capilar pulmonar enclavada se encuentran en los límites superiores de la normalidad (219, 220). En la tabla 4 se presentan los cambios hemodinámicos en pacientes cirróticos durante el reposo.

Tabla 4: Cambios hemodinámicos en pacientes cirróticos, durante el reposo, según datos de Moller y Henriksen (230). (↑: aumenta, = : sin cambios, ↓: disminuye)

CIRCULACIÓN SISTÉMICA	<ul style="list-style-type: none"> - Volumen plasmático: ↑ - Volumen sanguíneo total: ↑ - Volumen sanguíneo periférico (no central): ↑ - Volumen sanguíneo central y arterial: ↓ ó = - Gasto cardiaco: ↑ ó = - Tensión arterial: = ó ↓ - Fracción de eyección: ↑ - Resistencias vasculares sistémicas: ↓
CORAZÓN	<ul style="list-style-type: none"> - Volumen de la aurícula izquierda: ↑ - Volumen del ventrículo izquierdo: = ó ↑ - Volumen de la aurícula derecha: =, ↑ ó ↓ - Volumen del ventrículo derecho: =, ↑ ó ↓ - Presión telediastólica del ventrículo derecho: = - Presión arterial pulmonar: = - Presión capilar pulmonar enclavada: = - Presión telediastólica del ventrículo izquierdo: =
CIRCULACIÓN PULMONAR	<ul style="list-style-type: none"> - Flujo sanguíneo pulmonar: ↑ - Resistencia vascular pulmonar: ↑ ó ↓

Sin embargo, la retención de fluidos con aparición de ascitis y alteración hemodinámica con incremento del volumen circulante puede producir un aumento de la presión en la aurícula derecha, que desciende con la realización de paracentesis, al mismo tiempo que descienden la presión arterial pulmonar y la presión capilar pulmonar (221). El ejercicio físico, el estrés inducido mediante administración de fármacos y las maniobras terapéuticas pueden afectar a las presiones cardíacas. Así, la presión telediastólica del ventrículo izquierdo aumenta durante el ejercicio, pero el volumen-latido y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuyen, lo que indica la presencia de una respuesta ventricular anormal al incremento en la presión de llenado (220, 221). La reducción de la postcarga ventricular (descenso de las resistencias vasculares sistémicas), el descenso de la tensión arterial y el incremento de la distensibilidad (“compliance”) arterial pueden enmascarar un fallo del ventrículo izquierdo (222, 223). La colocación de una prótesis (“shunt”) de comunicación portosistémica intrahepática vía transyugular (TIPS) para el tratamiento de la ascitis refractaria o la hemorragia por varices esófago-gástricas produce un inmediato incremento en la precarga cardíaca, ya que se deriva un alto porcentaje de flujo esplácnico a la circulación sistémica. Tras la colocación del TIPS hay un agravamiento de la circulación hiperdinámica con incrementos del gasto cardíaco, de la presión en la aurícula izquierda, presión arterial pulmonar y presión capilar pulmonar (224, 225), si bien una vez que transcurren de dos a tres meses tras la colocación del TIPS, las presiones cardíacas y el gasto cardíaco tienden a normalizarse (226). La realización de un shunt peritoneo-venoso para el tratamiento de la ascitis refractaria, técnica actualmente en desuso, con el consiguiente incremento del gasto cardíaco, producía en

un número elevado de pacientes la aparición de un edema pulmonar, lo que era indicativo de la presencia de una insuficiencia cardiaca latente, enmascarada por una precarga aumentada (227). La mayoría de pacientes cirróticos presentan presiones cardiacas prácticamente normales en decúbito supino, si bien estas presiones se pueden elevar de forma anormal por procedimientos que suponen un estrés cardiaco, como son la vasoconstricción por fármacos, el ejercicio físico y el incremento del “shunt” portosistémico mediante colocación de un TIPS (228).

I.8.1.D. DISFUNCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO.

La prevalencia y gravedad de la disfunción sistólica son variables. Cuando aparece esta disfunción, se manifiesta tras estímulos tales como el ejercicio físico, hemorragias o administración por vía intravenosa de fármacos, y aparece una función sistólica atenuada, cuando se compara con controles normales. La función sistólica es normal durante el reposo (208, 209).

La circulación sanguínea del paciente cirrótico, como se ha descrito previamente, es hiperdinámica, con incremento del gasto cardiaco, expansión del volumen plasmático y disminución de las resistencias vasculares sistémicas (203, 220, 228). Un factor clave en el aumento del gasto cardiaco es la cantidad de volúmenes sanguíneos central y arterial (215, 218). La reducción de los volúmenes sanguíneos central y arterial podría conducir a la desactivación de los barorreceptores arteriales con un incremento de la actividad del Sistema Nervioso Simpático (SNS) y por tanto a un incremento del gasto cardiaco (208). Sin embargo, la circulación es hiperdinámica solamente en decúbito supino, y se normaliza al girarse el paciente a decúbito lateral, lo que indica la existencia de una regulación de la hemodinámica central diferente en los

pacientes cirróticos, con adaptación alterada a las modificaciones inducidas por los cambios posturales, especialmente en cirrosis avanzada (229).

Estas modificaciones hemodinámicas durante los cambios posturales sugieren que un incremento en la precarga contribuye al aumento del gasto cardiaco en la posición supina. En bipedestación se ha descrito una reducción del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo y de la fracción de eyección, que indicarían una respuesta miocárdica inadecuada a la postura erecta (217). En los pacientes con cirrosis hepática e hipertensión arterial no hay evidencias de circulación hiperdinámica (230).

La fracción de eyección ventricular experimenta, tras el ejercicio físico, un incremento significativamente menor en los pacientes cirróticos que en los individuos sanos. La capacidad de ejercicio aeróbico se encuentra disminuida en la mayoría de los cirróticos. Esta disminución del funcionamiento cardiaco probablemente se produce por una combinación de factores, entre ellos la mala respuesta cardiaca al ejercicio, una contractilidad disminuida y una pérdida importante de masa muscular con una menor extracción de oxígeno y una demanda periférica de oxígeno aumentada (231).

Después de la realización de un trasplante hepático, todas estas alteraciones revierten por completo con una mejoría significativa de todos los parámetros de función cardiaca entre los seis y doce meses postrasplante. Tras el trasplante se normalizan todas las alteraciones cardiacas detectadas pretrasplante: desaparece la circulación hiperdinámica, se normaliza la función sistólica basal, regresa la hipertrofia de la pared ventricular izquierda y se normalizan la respuesta sistólica al estrés físico y la capacidad de ejercicio. Esta mejoría rápida y completa de los parámetros cardiacos es debida a la regresión de la sobrecarga hemodinámica postrasplante y la normalización de los

sistemas neuroendocrinos alterados presente en la cirrosis hepática (232). Un aspecto que merece especial atención es la desaparición relativamente rápida tras el trasplante de la hipertrofia ventricular izquierda, fenómeno común a cualquier condición cardíaca en la cual el factor responsable de la sobrecarga ventricular continua desaparece, como por ejemplo se observa en los atletas, en la estenosis aórtica tras la sustitución valvular o en la miocardiopatía hipertensiva tras el tratamiento hipotensor (233-235).

La disfunción diastólica es más prevalente que la sistólica y se considera que hay un cierto grado de disfunción diastólica presente en cada paciente cirrótico (207). La disfunción diastólica se manifiesta como un ventrículo rígido, menos contráctil y aparece con frecuencia en pacientes con un cierto grado de dilatación o hipertrofia ventricular. La fibrosis parcheada y el incremento de peso cardíaco pueden producir rigidez de la pared miocárdica con disminución del llenado ventricular y disfunción diastólica (228), si bien la presencia de cambios estructurales manifiestos no es un requisito indispensable para la aparición de disfunción diastólica (203).

En estudios ecocardiográficos mediante ecocardiografía Doppler, se ha descrito la presencia de disfunción diastólica en el 80,6% de pacientes con cirrosis grave, el 24% de pacientes con cirrosis leve y el 25% de pacientes con cirrosis moderada (236). La expansión del volumen plasmático incrementa la precarga, contribuyendo al incremento permanente del gasto cardíaco, con resultado de sobrecarga y disminución de la contractilidad cardíaca (212, 222). Hay una alteración del llenado activo y pasivo del ventrículo izquierdo en la diástole precoz e intermedia, que originan una incapacidad para incrementar el volumen latido en respuesta a estímulos (203). Existe una

enfermedad miocárdica subclínica con disfunción diastólica en los pacientes con ascitis, que mejora tras la realización de paracentesis (237).

La disfunción sistólica y diastólica latente, con una capacidad de trabajo cardiaco disminuida puede llegar a hacerse manifiesta en algunos pacientes en forma de insuficiencia cardiaca. Es probable que la disfunción sistólica de la cirrosis contribuya al bajo grado de actividad física descrito en estos pacientes. Tras el trasplante hepático mejoran tanto la actividad física como la función cardiaca (232, 238). La disfunción diastólica puede ser un factor significativo en el desarrollo de fallo cardiaco, puede preceder a la disfunción sistólica en los pacientes cirróticos, e incluso puede jugar un papel en la patogénesis de la retención de sodio y fluidos (237).

I.8.1.E. ANOMALIAS ELECTROFISIOLÓGICAS

Los cambios electrofisiológicos en el ECG de los pacientes con cirrosis hepática, incluyen una repolarización prolongada y un acoplamiento excitación-contracción alterado (239, 240). La repolarización prolongada se manifiesta como un alargamiento del intervalo QT en el electrocardiograma, y se observa en un 30-50% de pacientes con cirrosis. Esta prolongación del QT se asocia con un mayor riesgo de arritmias ventriculares, como la aparición del síndrome de QT largo adquirido (“torsades de pointes”). No obstante, se han comunicado muy pocos casos de cirróticos con esta alteración, y así la significación clínica de este alargamiento QT permanece aún poco clara. Parece ser que existe una relación entre la gravedad de la cirrosis y el grado de prolongación QT, cambios que desaparecen, en la mayoría de los pacientes, tras el trasplante hepático (240).

I.8.1.F. MECANISMOS PATOGENICOS

Hay tres posibles mecanismos responsables de las alteraciones cardiacas en el paciente cirrótico: la alteración en la función biofísica de la membrana celular de los cardiomiocitos, la presencia de defectos de señal de los receptores β -adrenérgicos, y un incremento de los mecanismos cardiodepresores mediados por vía del GMPc (203).

Específicamente se han demostrado diferentes anomalías en los cardiomiocitos de ratas con cirrosis hepática tales como cambios en los lípidos de membrana, alteración de la permeabilidad de la membrana o un descenso de la densidad de receptores β -adrenérgicos (203).

Otros factores presentes en la cirrosis hepática que podrían disminuir la contractilidad cardiaca son la presencia de ictericia o colestasis, el incremento en plasma de ciertas citoquinas como el TNF- α , o el incremento de la actividad de las enzimas óxido nítrico-sintetasa y hemo-oxigenasa 1 con sobreproducción de óxido nítrico y monóxido de carbono, inhibidores ambos de la contractilidad cardiaca mediada por el GMPc, si bien todas estas observaciones se han realizado en cirrosis experimental. Todos los defectos descritos previamente se desarrollan a nivel de la membrana celular, los mecanismos intracelulares tales como los de almacenamiento y liberación del calcio por el retículo endoplasmático permanecen intactos (203).

I.8.2. FACTORES EXTRACARDIACOS, PRESENTES EN LA CIRROSIS HEPÁTICA, QUE AFECTAN AL CORAZÓN

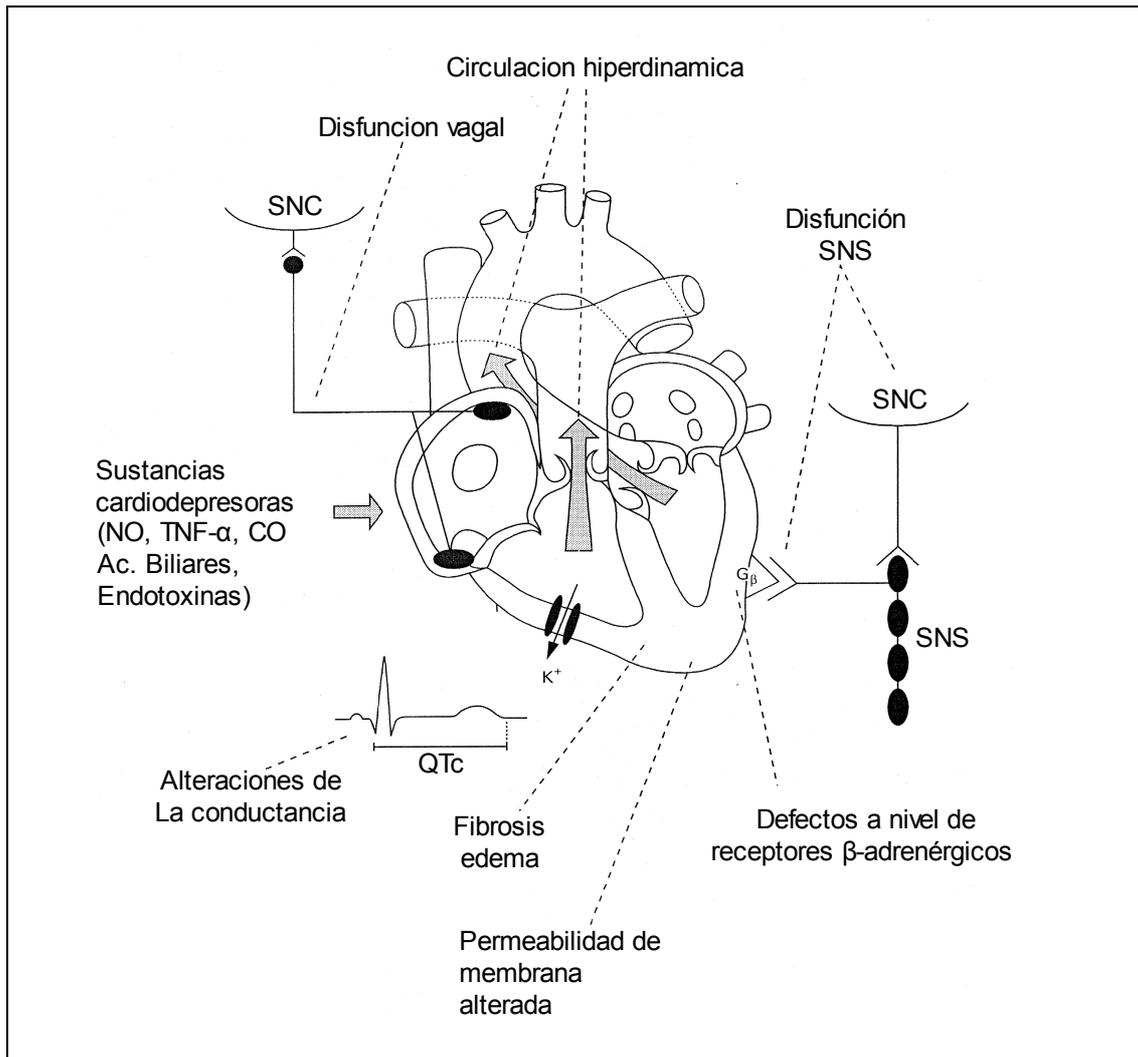
Según Moller y Henriksen (228), hay dos factores fundamentales que están presentes en la cirrosis hepática, y que afectan a la función cardíaca:

1. La existencia de una disfunción del Sistema Nervioso Autónomo.
2. La presencia de sustancias cardiodepresoras en plasma.

I.8.2.A. DISFUNCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

En la cirrosis hepática, las alteraciones hemodinámicas pueden afectar “per se” a la función cardíaca así como contribuir al descenso de la tensión arterial y a una activación de los sistemas vasoactivos, de modo similar a como sucede en la insuficiencia cardíaca congestiva (228). Esta disfunción del Sistema Nervioso Autónomo, tanto de la actividad simpática como parasimpática, depende de la gravedad de la enfermedad (241). La localización de esta disfunción del Sistema Nervioso Autónomo podría encontrarse a nivel del Sistema Nervioso Central, y estar causada por la lesión de los nervios periféricos o bien por cambios en la neurotransmisión hormonal (228). La figura 11 muestra de forma esquemática los componentes fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la miocardiopatía cirrótica.

Figura 11: Componentes fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la miocardiopatía cirrótica. Reproducido de Moller y Henriksen (228) (SNC: sistema nervioso central. SNS: sistema nerviosos simpatico. CO: monoxido de carbono. NO: oxido nítrico. TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa. QTc: intervalo QT ajustado a frecuencia).



Los pacientes cirróticos presentan un aumento de la actividad del SNS con una mayor secreción de catecolaminas, estando relacionado su incremento en la circulación con la gravedad de la enfermedad. Esta hiperactividad simpática estimula la activación de los barorreceptores y de los receptores de volumen, debido a la baja tensión arterial,

a la disfunción hepática y al descenso del volumen circulante efectivo (209, 228). La respuesta simpática al ejercicio dinámico es normal, pero la respuesta al ejercicio isométrico se encuentra claramente disminuida (231).

La exposición prolongada de los cardiomiocitos a noradrenalina, durante largos periodos de tiempo, produce lesión miocárdica y alteración de la función β -adrenérgica. La respuesta a la noradrenalina y a otros vasopresores potentes, como la angiotensina II, se encuentra enlentecida en los pacientes con cirrosis, pudiendo ser el resultado de la disfunción β -adrenérgica, ya que los leucocitos de los pacientes con cirrosis hepática presentan una disminución en el número de sus receptores β -adrenérgicos (225). En modelos de experimentación animal de cirrosis hepática se ha observado que esta menor densidad de receptores β -adrenérgicos también se presenta en cardiomiocitos (225).

I.8.2.B. SUSTANCIAS CARDIODEPRESORAS

Un mecanismo potencial de disfunción cardíaca en la cirrosis es la producción de sustancias cardiodepresoras como endotoxinas, endotelinas, citoquinas y ácidos biliares. El óxido nítrico también puede jugar un papel en la contractilidad cardíaca. Los pacientes con cirrosis descompensada presentan concentraciones elevadas tanto de interleuquina 6 (IL-6) e interleuquina 8 (IL-8) como de TNF- α (243). La activación por citoquinas de la enzima óxido nítrico-sintetasa cardíaca en modelos de experimentación animal de cirrosis, apoya la implicación del óxido nítrico en la miocardiopatía cirrótica (243). Por tanto la presencia de sustancias tóxicas que se acumulan por la mala función hepática puede inhibir la función cardíaca en estos pacientes.

I.8.3. CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LAS COMPLICACIONES CARDIOCIRCULATORIAS EN LA CIRROSIS HEPÁTICA

La aparición de un fallo cardiaco manifiesto en los pacientes con cirrosis hepática es rara, según Baik y Lee (203), principalmente por dos motivos:

- el primero es la marcada vasodilatación periférica que caracteriza a la cirrosis y que “autotrata” al ventrículo izquierdo mediante reducción de la postcarga,
- el segundo es la disminución compensatoria de las influencias inhibitoras tales como el sistema muscarínico cardiaco.

Los procesos que suponen un aumento del estrés cardiaco como son el trasplante hepático, las infecciones o la colocación de un TIPS pueden poner de manifiesto la presencia de una miocardiopatía cirrótica y convertir el fallo cardiaco latente en una insuficiencia cardiaca manifiesta (244). Las infecciones graves, habituales en pacientes cirróticos, como la peritonitis bacteriana espontánea, inducen cardiodepresión, mediada por citoquinas, como el TNF- α y las interleuquinas y factores humorales con efecto inotrópico negativo, (245, 246) con una respuesta contráctil cardiaca inadecuada al estrés de la infección, pudiendo desempeñar un papel importante en la patogénesis del síndrome hepatorenal.

El fallo cardiaco es responsable del 7% al 15% de la mortalidad tras el trasplante hepático (244), habiéndose comunicado en varios estudios la presencia de fallo agudo tras el trasplante hepático incluso en pacientes sin historia previa de cardiopatía o factores de riesgo (247-249). Este fallo cardiaco se ha descrito tanto en cirrosis etílica

como de otras etiologías, no habiendo duda de que es debido a la miocardiopatía cirrótica (250). Una cuestión crucial es si los índices de contractilidad mejoran o se normalizan tras la corrección de la enfermedad hepática, es decir, tras el trasplante hepático.

I.8.3.A. ASCITIS

La complicación más frecuente de la cirrosis hepática es la aparición de ascitis, también secundariamente al trastorno circulatorio presente en estos enfermos. La relación entre la hiperactividad de los sistemas neurohumorales vasoactivos, la retención de sodio y la formación de ascitis en la cirrosis es un tema de gran importancia.

La teoría más aceptada para explicar esta complicación, es la denominada “hipótesis de la vasodilatación arteriolar de la retención de sodio y formación de ascitis en la cirrosis” (251, 252). El mecanismo predominante en la patogénesis de estas alteraciones es la vasodilatación arterial sistémica persistente, presente en la cirrosis hepática, que conduce a hipotensión arterial, bajas resistencias periféricas, elevado gasto cardiaco y disminución del volumen circulante efectivo. Estas alteraciones circulatorias son detectadas por los barorreceptores cardiopulmonares, los cuales inician la activación homeostática de los sistemas neurohumorales encargados del mantenimiento de la tensión arterial dentro de valores normales. Esta activación estimula la reabsorción de sodio en los túbulos renales originándose una retención de sodio (251, 252).

Los principales sistemas neurohumorales implicados en la homeostasis del sodio son el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el SNS y el sistema de los péptidos natriuréticos. El sistema renina-angiotensina-aldosterona se encuentra marcadamente

activado en los pacientes con retención de sodio y los niveles plasmáticos de renina y aldosterona se relacionan estrechamente con la excreción urinaria de sodio, presentando muchos pacientes cirróticos descompensados valores extraordinariamente elevados, y tanto más elevados cuanto más marcada es la retención de sodio (251). El SNS es otro factor clave, ya que, de hecho, las concentraciones plasmáticas de noradrenalina se encuentran elevadas en los pacientes con retención de sodio y ascitis (252).

Por otra parte, los péptidos natriuréticos endógenos inhiben la reabsorción de sodio en el túbulo distal y contrarrestan los efectos vasoconstrictores renales y antinatriuréticos del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del SNS (253). En la cirrosis se ha descrito un aumento de los niveles plasmáticos de péptidos natriuréticos A y B, pero hay una relativa resistencia a su acción (254).

La retención a nivel renal de agua y sodio presente en la cirrosis, es común a todas las enfermedades edematizantes, retención que ocurre a pesar de la presencia de un aumento de volumen de los principales compartimentos de los fluidos corporales, incluidos el volumen sanguíneo total y el volumen de líquido extracelular, presentándose esta situación sin que exista patología renal subyacente (254).

El lugar de actuación de la aldosterona y de los péptidos natriuréticos son los túbulos colectores renales, aunque los efectos últimos de ambas hormonas sobre la excreción de sodio y agua, dependen de la cantidad de ambos que alcance la nefrona distal (254). La vasodilatación arterial presente en la cirrosis hace que exista una disminución del llenado arterial (teoría del “infrallenado arterial”) y por tanto, disminuye la cantidad de sodio y de agua que alcanza los túbulos colectores. Como consecuencia hay un fallo en el escape a los efectos de la aldosterona y una resistencia a

los péptidos natriuréticos. Esto ocurre en todas las enfermedades edematizantes como consecuencia del infrallenado arterial (254).

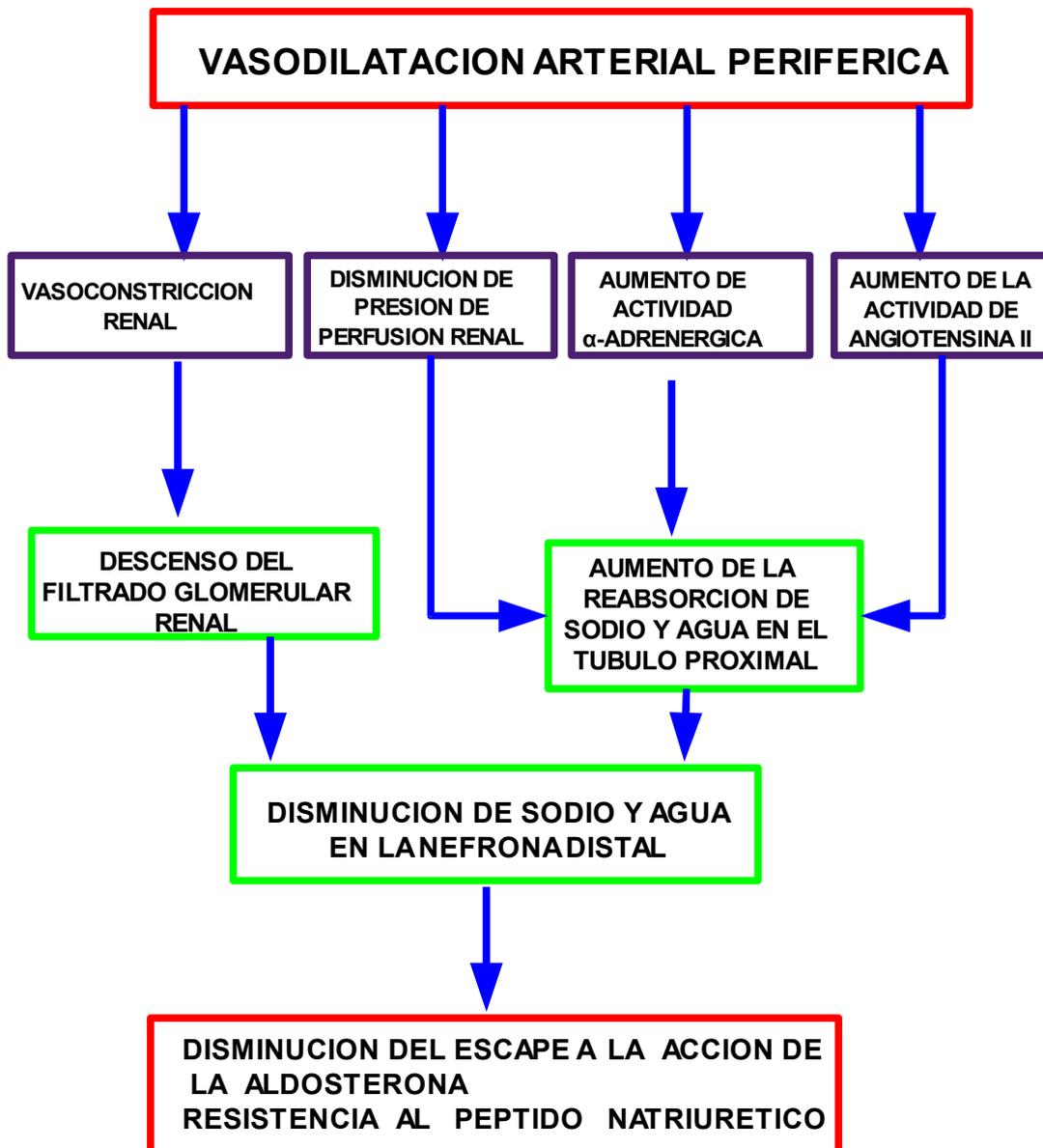
En modelos experimentales de insuficiencia cardíaca y de cirrosis hepática, la denervación renal, que incrementa la llegada de sodio y agua al túbulo colector, revierte esta resistencia a los péptidos natriuréticos. La cuestión fisiopatológica crítica en la cirrosis hepática es cuál es el posible mediador de la vasodilatación arterial esplácnica, que inicia el infrallenado arterial y ocasiona la retención de sodio y agua (251).

La hipertensión portal de la cirrosis se asocia a una vasodilatación esplácnica y un incremento del flujo sanguíneo a este nivel. En cirrosis experimental, este incremento del flujo sanguíneo esplácnico se acompaña de una suprarregulación de la óxido nítrico-sintetasa que conduce a un incremento en los niveles de óxido nítrico (NO). El NO es un potente vasodilatador y se ha propuesto como el principal mediador de la vasodilatación esplácnica en la cirrosis. En modelos animales de cirrosis, la inhibición de la enzima óxido nítrico-sintetasa revierte, de forma llamativa, la elevación en plasma de los niveles de arginina-vasopresina, de la actividad de renina y de la concentración de aldosterona, acompañándose estos descensos hormonales en plasma de desaparición de la ascitis en el 75% de los animales cirróticos, tras un periodo de siete días, lo que ocurre secundariamente a una importante mejora en la excreción renal de sodio y agua (255, 256).

En la figura 12 se esquematizan las consecuencias del infrallenado arterial (teoría del “infrallenado arterial”) en la cirrosis hepática, según lo descrito recientemente por Schrier (254). La vasodilatación arterial sistémica conduce a un relativo infrallenado arterial que activa los sistemas neurohumorales de la arginina-

vasopresina, renina-angiotensina-aldosterona y el SNS. Si bien, inicialmente, estos fenómenos mantienen la tensión arterial, en la enfermedad avanzada es la retención resultante de sodio y agua la que conduce a complicaciones como la ascitis (254).

Figura 12: Consecuencias de la disminución del llenado arterial (“infralleno”) en la cirrosis hepática. Reproducido de Schrier (254).

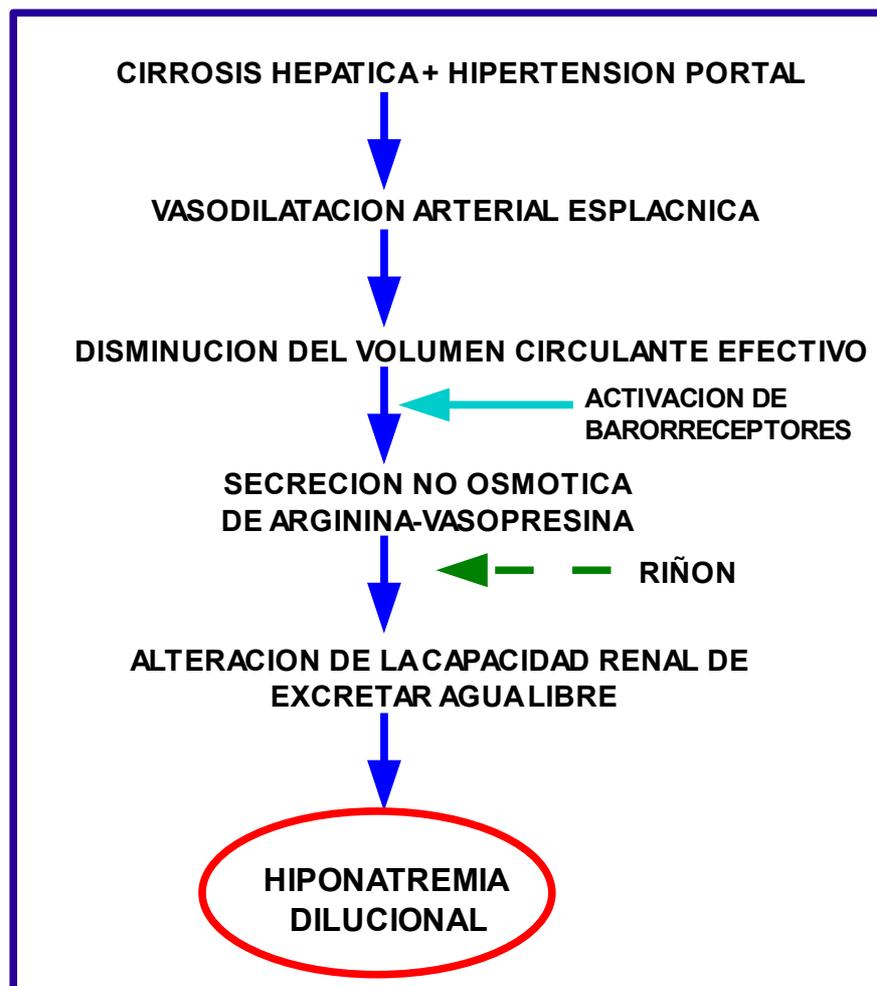


I.8.3.B. HIPONATREMIA DILUCIONAL Y SINDROME HEPATORRENAL

La hipersecreción no osmótica, de arginina-vasopresina, consecuencia también de la vasodilatación esplácnica estimula también la producción de renina y noradrenalina y conduce a la aparición de hiponatremia dilucional (254).

En la figura 13 se presenta, esquemáticamente, la fisiopatología de la hiponatremia dilucional en la cirrosis hepática, según Cárdenas y col (257).

Figura 13: Fisiopatología de la hiponatremia dilucional en la cirrosis hepática. Reproducido de Cárdenas y col (257).



Los pacientes cirróticos preascíticos (sin historia de ascitis o utilización de diuréticos) no suelen presentar retención de sodio, mientras que las actividades plasmáticas del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del SNS se encuentran dentro de la normalidad o incluso disminuidas (251). Estos pacientes presentan, sin embargo, anomalías sutiles en el manejo renal del sodio que conducen a una expansión del volumen circulatorio, pero sin causar ascitis o edemas. Esta alteración se descubre si se administra una sobrecarga de sodio (251, 258). La administración de una dieta rica en sodio (200 mmol/día) en estos pacientes, se acompaña de una disminución en la actividad de renina y de la concentración de aldosterona en plasma, si bien no descienden los niveles plasmáticos de noradrenalina en posición supina, lo que, junto al incremento de los niveles plasmáticos de péptido natriurético, sugiere una expansión del volumen intravascular, como demostraron Wong y col en el año 2001 (258). Así, en la cirrosis preascítica hay retención de sodio y expansión de volumen, a pesar de la supresión de los efectos antinatriuréticos del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el incremento de actividad del péptido natriurético (258). La simulación de una postura erecta, mediante la aplicación de una menor presión negativa al cuerpo, presenta como resultado una activación intrarrenal del sistema renina-angiotensina-aldosterona y una retención de sodio, produciéndose así mismo un aumento de los niveles de aldosterona en plasma, lo que indica que la posición erecta en la cirrosis preascítica es responsable, al menos en parte, de la retención de sodio en estos pacientes (259).

La activación encubierta del SNS en la cirrosis preascítica puede ser responsable también de la retención de sodio, puesto que se han observado niveles

plasmáticos de noradrenalina persistentemente elevados, en pacientes cirróticos, tras una semana de dieta rica en sodio (258).

En el trabajo de Wong y col del año 2001 citado anteriormente (258), estos autores comprobaron que la administración de una sobrecarga de sodio a pacientes cirróticos preascíticos, durante cuatro semanas, producía un aumento del volumen corporal total, demostrado por un aumento de peso, acompañado de incremento de los niveles plasmáticos de péptido natriurético, indicativo de distensión auricular, si bien, los pacientes no presentaron ascitis ni edemas. Es interesante que los pacientes cirróticos preascíticos no mostraron resistencia renal a los efectos del péptido natriurético, y así el incremento de sus niveles contribuye al nuevo balance del sodio presente en esta situación (258).

Esta situación es completamente diferente en la cirrosis descompensada, en la que hay una marcada retención de sodio, a pesar del aumento de niveles plasmáticos de péptido natriurético (218, 260). Si la sobrecarga de sodio en los pacientes cirróticos preascíticos persiste más de tres semanas, hay una reactivación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, como parte de los mecanismos corporales de defensa para contrarrestar los efectos vasodilatadores de los elevados niveles plasmáticos de péptido natriurético y mantener la estabilidad hemodinámica. El incremento plasmático del péptido natriurético, en respuesta a la distensión auricular indica que la retención de volumen se localiza en la circulación venosa, en este caso en la circulación esplácnica, secundario al incremento de la presión venosa portal (261).

La permanente activación de los sistemas vasoactivos termina produciendo, en los estadios finales de la cirrosis, una intensa vasoconstricción renal, que da lugar a la

aparición del denominado síndrome hepatorenal, complicación con muy mal pronóstico a corto plazo y que se caracteriza por una intensa reducción en el filtrado glomerular con un importante deterioro de la función renal (257).

I.8.4. EL PÉPTIDO NATRIURÉTICO B (BNP) COMO MARCADOR DE MIOCARDIOPATÍA CIRRÓTICA

La determinación de los niveles plasmáticos de BNP y NT-proBNP es útil para la detección de patología cardíaca en individuos asintomáticos, y con implicaciones pronósticas (159, 160, 163-166, 174, 176). Por otra parte, la elevación de la concentración plasmática de BNP se asocia a deterioro en la función del ventrículo izquierdo, independientemente del mecanismo fisiopatológico subyacente. Los pacientes cirróticos con ascitis presentan niveles plasmáticos elevados de BNP (262, 263), sugerentes de la presencia de disfunción cardíaca, no obstante, queda por aclarar la relación entre la elevación del BNP en plasma y la presencia de una miocardiopatía cirrótica.

Los pacientes cirróticos presentan disfunción diastólica, que se asocia a un engrosamiento del tabique interventricular, y la elevación de los niveles plasmáticos de BNP es útil para identificar a los pacientes asintomáticos con disfunción diastólica. Por tanto, la presencia de niveles de BNP elevados en los pacientes cirróticos sugiere la existencia de una disfunción cardíaca. En la cirrosis compensada hay variabilidad en los niveles plasmáticos de péptido natriurético, ya que hay observaciones de niveles tanto dentro del rango normal, por Wong y col (263) como de niveles aumentados, por LaVilla y col (262) y por Iwao y col (264), en relación con el hecho de que no todos los

pacientes cirróticos presentan miocardiopatía. El incremento de la tensión de la pared ventricular estimula la producción de péptido natriurético y su presencia sirve de mecanismo contrarregulador de las acciones del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del SNS, constituyendo un mecanismo intrínseco protector frente al desarrollo de insuficiencia cardíaca, siendo a la vez un marcador para la detección precoz de disfunción cardíaca. Por otra parte, la existencia de una correlación entre los niveles plasmáticos de BNP y el grosor del tabique interventricular (263) informa de que el BNP podría ser un buen marcador de la función diastólica en la cirrosis hepática, y los niveles anormales de BNP en plasma en los pacientes cirróticos, podrían proporcionar información acerca de una alteración cardíaca en estos pacientes, correlacionándose bien con la existencia de disfunción diastólica (263). Puesto que esta disfunción es asintomática durante mucho tiempo, el seguimiento clínico proporciona poca información y, por otra parte, los estudios de imagen mediante ecocardiografía o gammagrafía son económicamente costosos y pueden no reflejar alteraciones, el BNP plasmático podría ser útil como herramienta de diagnóstico precoz para seleccionar a aquellos pacientes que precisarían una evaluación cardiológica más detallada, ya que como se ha indicado previamente, un nivel normal o bajo de BNP en plasma tiene un valor predictivo negativo del 99% para la detección de patología cardíaca (165).

HIPÒTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

La presente Tesis Doctoral postula la siguiente hipótesis de trabajo:

“La elevación de los niveles plasmáticos de NT-proBNP en los pacientes con cirrosis hepática, asintomáticos desde el punto de vista cardiológico, será indicativa de la presencia de una miocardiopatía cirrótica subclínica, y su determinación pretrasplante hepático será útil para detectar a los pacientes asintomáticos que presenten mayor riesgo de sufrir complicaciones cardiacas durante la intervención quirúrgica y que, por tanto, deberían ser sometidos a un estudio cardiológico más exhaustivo. Así mismo, la determinación de los niveles plasmáticos de NT-proBNP tras la realización del trasplante hepático proporcionará información acerca de la evolución de dicha miocardiopatía en el postrasplante”.

OBJETIVOS

Como objetivos de la presente Tesis Doctoral se han propuesto los siguientes:

1. Determinación de los niveles plasmáticos de NT-proBNP en pacientes diagnosticados de cirrosis hepática, en lista de espera de trasplante hepático, previamente a la realización del mismo.
2. Observar las posibles diferencias entre los valores de NT-proBNP plasmático en pacientes con cirrosis hepática, en relación con la etiología de la cirrosis.

3. Determinar la relación entre los niveles plasmáticos de NT-proBNP en pacientes con cirrosis hepática y el grado de disfunción hepática calculado según la clasificación de Child-Pugh y la puntuación MELD.
4. Relacionar los valores de NT-proBNP plasmáticos pretrasplante hepático en pacientes con cirrosis hepática con los parámetros de función cardíaca determinados mediante ecocardiografía transtorácica convencional y Doppler.
5. Determinar si la elevación de los niveles plasmáticos de NT-proBNP en pacientes con cirrosis hepática es indicativa de la presencia de una miocardiopatía cirrótica subclínica.
6. Observar la evolución de los valores de NT-proBNP plasmático en pacientes con cirrosis hepática tras la realización de un trasplante hepático, mediante su determinación a los tres meses, seis meses y un año de realizado el trasplante.

PACIENTES Y MÉTODOS

III. PACIENTES Y MÉTODOS

En la presente Tesis Doctoral se han estudiado los pacientes remitidos a la Unidad de Trasplante Hepático del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, candidatos a realización de un trasplante hepático por cirrosis hepática de distintas etiologías, desde el mes de Enero de 2008 hasta el mes de Junio de 2010. No se ha estudiado ningún paciente candidato a retrasplante hepático. Todos los pacientes procedían de la zona de referencia de nuestro Hospital para trasplante hepático, que incluye las provincias de Granada y Jaén con una población estimada de 1.573.000 habitantes.

Los parámetros clínicos y analíticos que conforman la presente Tesis Doctoral se exponen según el mismo criterio de orden seguido habitualmente en la Consulta de Hepatología y Trasplante Hepático cuando se realiza el estudio de cada paciente. Dado que el NT-proBNP no es un parámetro del estudio habitual, se ha incluido al final.

III.1. CRITERIOS DE INCLUSION

Los criterios de indicación de trasplante hepático han sido los establecidos universalmente para este proceso en pacientes con cirrosis hepática, y adaptados y aprobados por la Consejería de Salud de Andalucía para la Comunidad Autónoma de Andalucía, siendo recogidos en el documento correspondiente al Proceso Asistencial Integrado Trasplante Hepático (265). En la tabla 5 se especifican las indicaciones de trasplante hepático en la cirrosis hepática según los criterios establecidos en el antes mencionado Proceso Asistencial Integrado Trasplante Hepático de Andalucía.

Tabla 5: Indicaciones de trasplante hepático en la enfermedad hepática crónica según los criterios recogidos en el Proceso Asistencial Integrado Trasplante Hepático de la Consejería de Salud de Andalucía (265).

1.- Cirrosis de tipo parenquimatoso

- Pacientes con disfunción hepática en grado igual o mayor a la categoría B-7 de Child-Pugh
- Pacientes con ascitis
 - Ascitis de difícil control tras la administración de diuréticos
 - Antecedentes de peritonitis bacteriana espontánea
 - Malnutrición grave
 - Hipoalbuminemia (inferior a 2,8 g/L)
 - Insuficiencia renal funcional (filtrado glomerular < 50 mL/min)
 - Hiponatremia (menor de 133 mEq/L)
 - Excreción urinaria de sodio inferior a 10 mEq/día
 - Aclaramiento renal de agua libre inferior a 6 mL/min
 - Hipotensión arterial (tensión arterial media inferior a 85 mmHg)
 - Reducción del tamaño hepático
- Pacientes con encefalopatía hepática
 - Aguda y episódica, sobre todo sin factores precipitantes
 - Crónica: cuando condiciona mala calidad de vida
- Pacientes con hemorragia por varices esofágicas
 - Grupo C de Child: en todos los casos
 - Grupo B de Child: valoración individualizada.

2.- Colestasis crónicas

- Cirrosis Biliar Primaria (CBP)
 - Cifras de bilirrubina superiores a 6 mg/dL
 - Albúmina sérica inferior a 2,5 g/L
 - Hemorragia digestiva alta por hipertensión portal
 - Signos de insuficiencia hepatocelular (B y C de Child)
 - Ascitis
 - Prurito intratable
 - Enfermedad ósea grave
- Colangitis Esclerosante Primaria
 - Mismos criterios que para CBP
 - Colangitis recurrentes

3.- Hepatocarcinomas

- Tumor único de tamaño inferior a 5-6 cm
- Multinodular: no más de tres nódulos. Diámetro del nódulo mayor inferior a 3 cm
- Ausencia de extensión tumoral extrahepática
- Ausencia de invasión tumoral de grandes vasos abdominales

III.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Como criterios de exclusión de los pacientes estudiados que constituyen esta Tesis Doctoral, se ha optado por los siguientes:

1. Pacientes candidatos a realización de trasplante hepático.
2. Episodio de peritonitis bacteriana espontánea en las tres semanas previas a la inclusión en el estudio.
3. Episodio de hemorragia digestiva en las tres semanas previas a la inclusión en el estudio.
4. Presencia de síndrome hepatorenal tipo I.
5. Periodo de abstinencia etílica menor de seis meses.
6. Presencia de cardiopatía previa.
7. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica en tratamiento.
8. Negativa a participar en el estudio.

III.3. GRUPOS DE ESTUDIO

Para la presente Tesis Doctoral se ha incluido un número total de 81 pacientes (n=81) distribuidos en tres grupos de estudio:

- Grupo 1, n= 40: pacientes con cirrosis hepática de etiología enólica, distribuidos en dos subgrupos
 - 1A, n=9: pacientes con cirrosis hepática enólica y carcinoma hepatocelular.
 - 1B, n=31: pacientes con cirrosis hepática enólica sin carcinoma hepatocelular.

- Grupo 2, n=35: pacientes afectados de cirrosis hepática de etiología viral (virus de la hepatitis C o virus de la hepatitis B), distribuidos a su vez en dos subgrupos
 - 2A, n=14: pacientes con cirrosis hepática de etiología viral y carcinoma hepatocelular
 - 2 B, n=21: pacientes con cirrosis hepática de etiología viral, sin carcinoma hepatocelular.
- Grupo 3, n=6 : pacientes afectados de cirrosis biliar primaria (C.B.P.), distribuidos igualmente en dos subgrupos:
 - 3A, n=1: pacientes con C.B.P. y carcinoma hepatocelular
 - 3B, n=5: pacientes con C.B.P. sin carcinoma hepatocelular

Como grupo de referencia para el establecimiento de los valores basales de los distintos parámetros estudiados en nuestra Tesis Doctoral, se ha incluido un grupo de voluntarios sanos (grupo control), de seis hombres y seis mujeres con edad comprendida entre 30 y 60 años (n=12).

III. 4. DIAGNÓSTICO DE LOS PACIENTES

El diagnóstico de cirrosis hepática de los pacientes estudiados en la presente Tesis Doctoral, se ha establecido en base a los parámetros clínicos y analíticos característicos de esta hepatopatía crónica, aceptados universalmente y de pruebas de imagen (ecografía abdominal), recogidos en la edición del año 1998 por Farreras-Rozman en su Tratado de Medicina Interna (266).

En los pacientes del grupo 1, la cirrosis enólica viene definida por la presencia de una historia previa de ingesta crónica de alcohol superior a 80 gramos de alcohol

diarios en varones y 60 gramos de alcohol diarios en mujeres, durante más de 10 años, además de la exclusión de otras etiologías de cirrosis hepática. En el momento de su inclusión en lista de espera de trasplante hepático estos pacientes presentaban un tiempo mínimo de abstinencia etílica de seis meses.

En los pacientes del subgrupo 1A, el diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC) se realizó según los criterios diagnósticos establecidos en la Conferencia de Consenso de la Asociación Europea para el estudio del Hígado (EASL), llevada a cabo en el año 2000, en la que se establecieron criterios diagnósticos histológicos o bien de técnicas de imagen (267).

En la tabla 7 se reflejan los criterios diagnósticos de carcinoma hepatocelular establecidos por la EASL en la citada Conferencia de Consenso del año 2000.

Tabla 7: Criterios diagnósticos de CHC, establecidos en la Conferencia de Consenso de la EASL del año 2000 (267).

- Criterios cito-histológicos
- Técnicas no invasivas.
 1. Criterios radiológicos: dos técnicas de imagen coincidentes* .
Lesión focal > 2 cm con hipervascularización arterial
 2. Criterios combinados: una técnica de imagen asociada con AFP.
Lesión focal > 2 cm con hipervascularización arterial
AFP > 400 ng/mL

* Se consideran 4 técnicas: Ecografía, TAC helicoidal, Resonancia Nuclear Magnética, Angiografía hepática.

De los pacientes del subgrupo 1A, hubo un número de 4 tratados de su CHC mediante quimioembolización transarterial hepática (QETA). La QETA es un tratamiento loco-regional del CHC, que consiste en la inyección intraarterial de microesferas que contienen doxorubicina (Kampar, Chile), un agente quimioterápico antitumoral, que evita el crecimiento tumoral, durante la permanencia del paciente en la lista de espera de trasplante hepático (268). No obstante, todas las muestras de sangre periférica obtenidas de este tipo de pacientes para la determinación de los distintos parámetros analíticos que constituyen el tema de la presente Tesis, fueron obtenidas antes de la QETA.

Los pacientes del grupo 2 del estudio, presentaban una historia de consumo de alcohol en cantidad inferior a 40 gramos diarios en los varones y 20 gramos diarios en las mujeres. El diagnóstico de cirrosis de etiología viral se llevó a cabo mediante detección de serología específica frente al virus C de la hepatitis, o bien frente al virus B de la hepatitis. El diagnóstico de CHC se realizó, en este grupo, teniendo en cuenta los mismos criterios diagnósticos (267) que para el grupo 1 del estudio. En el subgrupo 2A, se administró tratamiento con QETA a un número de 7 pacientes. Las muestras de sangre periférica obtenidas de este subgrupo de pacientes, para las correspondientes determinaciones analíticas, se obtuvieron, al igual que en los pacientes del subgrupo 1A, antes de la realización de la QETA.

El diagnóstico de cirrosis biliar primaria se realizó en base a criterios histológicos de biopsia hepática y presencia de anticuerpos antimitocondriales (AMA), así como exclusión de otras etiologías de cirrosis hepática y ausencia de historia de

consumo etílico. En este grupo de pacientes, el diagnóstico de CHC se basó en los mismos criterios ya descritos (267) para los grupos precedentes. No se realizó QETA al paciente del grupo 3A.

No se ha incluido en ningún caso a pacientes con historia de hemorragia digestiva o peritonitis bacteriana espontánea en las tres semanas previas a su inclusión en el estudio, como se ha indicado previamente en los criterios de exclusión.

A todos los pacientes incluidos en la presente Tesis Doctoral, se les realizó el estudio pretrasplante habitual, recogido en el protocolo de la Unidad de Trasplante Hepático del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada y en consonancia con el protocolo establecido en el Proceso Asistencial Integrado Trasplante Hepático de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía del año 2002 (265), antes de su inclusión en lista de espera de trasplante hepático.

En la tabla 8 se presenta de forma detallada el estudio pretrasplante hepático que se realiza en la Unidad de Trasplante Hepático del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada a cada paciente candidato a realización de trasplante hepático, y que se ha llevado a cabo en cada uno de los pacientes incluidos en el trabajo objeto de la presente Tesis Doctoral.

Tabla 8: Estudio pretrasplante hepático habitual de la Unidad de Trasplante Hepático del Hospital Universitario Virgen de las Nieves

1.- Historia clínica + Exploración física	
2.- Estudio analítico	<ul style="list-style-type: none"> - Hemograma - Estudio de coagulación: AP, TTPA, INR, TP, fibrinógeno - Bioquímica general: glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, cloro, magnesio, calcio, fósforo, colesterol, triglicéridos, ALT, AST, bilirrubina total y directa, GGT, fosfatasa alcalina - Electroforesis de proteínas: albúmina, α, β, y γ-globulinas - Inmunoglobulinas - Cobre, ceruloplasmina - alfa-1-antitripsina - ANOES: ANA, AMA, SMA, LKM-1 - Función tiroidea - Marcadores tumorales: AFP, CA 19.9, CA 12.5, CEA, PSA - Parámetros nutricionales: prealbúmina, vitamina B-12
3.- Grupo sanguíneo y escrutinio de anticuerpos irregulares	
4.- Estudio de patología infecciosa	<ul style="list-style-type: none"> - Mantoux + efecto Booster - Estudio de heces: coprocultivo y detección de parásitos - Urocultivo - Cultivo de exudado nasal - Estudio serológico: VHB, VHC, IgG-anti VHA, Lúes, CMV (IgG e IgM), VIH, Toxoplasma (IgG e IgM), VEB (IgG e IgM), VVZ (IgG e IgM), VHS-1 (IgG e IgM), VHS-2 (IgG e IgM)
5.- Estudios de imagen	<ul style="list-style-type: none"> - Radiografía de tórax - Radiografía de senos paranasales - Ecografía abdominal / Doppler hepático - TAC toraco-abdominal helicoidal dual
6.- Endoscopia digestiva alta	
7.- Estudio cardiológico	<ul style="list-style-type: none"> - Electrocardiograma - Ecocardiograma + administración de contraste
8.- Estudio neumológico	<ul style="list-style-type: none"> - Espirometría - Test de esfuerzo
9.- Evaluación nutricional	
10.- Evaluación psiquiátrica	
11.- Evaluación odontológica + extracción de piezas dentarias si precisa	
12.- Estudio ginecológico	<ul style="list-style-type: none"> - Mamografía - Cribaje de cáncer de cérvix
13 - Vacunaciones	<ul style="list-style-type: none"> - Anti-hepatitis A - Anti-hepatitis B - Antigripal - Antitetánica - Antineumocócica - Anti-Haemophilus

III.5. VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA CIRROSIS

La gravedad de la cirrosis hepática se ha estimado mediante la determinación de la puntuación recogida en la clasificación de Child-Pugh (269, 270) y la puntuación MELD (271), tal y como se recoge en el documento del Proceso Asistencial Integrado Trasplante Hepático de Andalucía (265).

III.5.1. CLASIFICACIÓN DE CHILD-PUGH

La clasificación de Child-Pugh (269, 270) se realiza teniendo en cuenta dos parámetros clínicos, como son la ascitis y la encefalopatía hepática, y tres determinaciones analíticas: las concentraciones plasmáticas de bilirrubina total, de albúmina y tiempo de protrombina.

El cálculo de la puntuación según la clasificación de Child-Pugh se especifica en la tabla 9. Una puntuación total de 5-6 se considera estadio A (enfermedad compensada), de 7 a 9 es estadio B (compromiso funcional significativo) y de 10 a 15 es estadio C (cirrosis descompensada). Estos grados se correlacionan con la supervivencia del paciente al año y a los dos años, y así, mientras que la supervivencia al año es del 100% para los pacientes en estadio A, se reduce al 80% para los pacientes en estadio B y al 45% en los pacientes en estadio C de Child-Pugh.

Tabla 9: Clasificación de Child-Pugh de la gravedad de la cirrosis hepática (269, 270).

Parámetros	Puntos asignados		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Grado 2	Refractaria
Bilirrubina (mg/dL)	<2	2 a 3	>3
Albúmina (g/dL)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Tiempo de protrombina - segundos sobre el control - INR	1-3 < 1,8	4-6 1,8-2,3	>6 >2,3
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3-4
Estadio A: 5 a 6 puntos . Supervivencia al año: 100%. Supervivencia a los 2 años: 85% Estadio B: 7 a 9 puntos. Supervivencia al año: 80%. Supervivencia a los 2 años: 60% Estadio C: 10 a 15 puntos. Supervivencia al año: 45%. Supervivencia a los 2 años: 35%			
INR: Índice internacional normalizado			

III.5.2. CÁLCULO DEL INDICE MELD

El índice MELD (Model for End-stage Liver Disease) es un índice pronóstico de supervivencia en pacientes con cirrosis hepática que inicialmente fué utilizado para calcular la supervivencia a tres meses en pacientes cirróticos tras la colocación de un shunt portosistémico intrahepático transyugular (TIPS) (271), aplicándose posteriormente para calcular la supervivencia de los pacientes con cirrosis hepática incluidos en lista de espera de trasplante hepático.

Se trata de un modelo matemático de predicción de supervivencia en pacientes con cirrosis hepática basado en valores de determinaciones analíticas de laboratorio: concentraciones séricas de bilirrubina total, de creatinina y valor del INR. Actualmente se utiliza para establecer la priorización de los pacientes incluidos en lista de espera de trasplante hepático.

La puntuación MELD comprende un rango de valores entre 6 y 40 puntos, considerándose el criterio de que una mayor puntuación supone peor pronóstico del paciente. Para inclusión de un paciente cirrótico en lista de espera de trasplante hepático la puntuación del índice MELD debe tener un valor mínimo de 10 puntos.

Los pacientes con carcinoma hepatocelular y baja puntuación MELD tienen asignada una nueva puntuación según el tamaño del tumor.

La puntuación MELD se calcula según la siguiente fórmula:

<p><u>Cálculo de la puntuación MELD:</u></p> $\text{MELD} = 9,57 \times \ln(\text{creatinina}) + 3,78 \times \ln(\text{bilirrubina}) + 11,2 \times \ln(\text{INR}) + 6,43$
<p>INR: Índice internacional normalizado Creatinina en mg/dL. Bilirrubina en mg/dL</p>

III.6. VALORACIÓN DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL

La obesidad aumenta de manera sustancial el riesgo de enfermedad cardiovascular, y supone, por tanto, un factor de riesgo adicional para la cirugía y por ende, para el trasplante hepático.

El índice de masa corporal (IMC) es el índice utilizado por la mayoría de estudios epidemiológicos y el recomendado por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) y la OMS para definir a los sujetos con exceso de peso, dadas su reproductibilidad, facilidad de utilización y capacidad de reflejar la adiposidad en la mayoría de la población (272). Este índice relaciona dos medidas, el peso y la estatura,

aceptándose como punto de corte para definir la obesidad un valor de IMC de 30 Kg/m² (272). El IMC se calcula dividiendo el peso corporal en kilos entre el resultado de multiplicar por sí misma la estatura en metros, según la fórmula siguiente (272):

Cálculo del índice de masa corporal

$$\text{IMC} = \text{Peso en Kg} / (\text{altura en m})^2$$

En la tabla 10 se presentan los criterios de la SEEDO para definir la obesidad en grados, según el IMC, en adultos.

Tabla 10: Criterios de la SEEDO para definir la obesidad en grados según el IMC en adultos (272).

CATEGORÍA	VALORES LÍMITE DE IMC (Kg/m ²)
Peso insuficiente	<18,5
Peso normal	18,5 - 24,9
Sobrepeso grado I	25 - 26,9
Sobrepeso grado II (preobesidad)	27 - 29,9
Obesidad de tipo I	30 - 34,9
Obesidad de tipo II	35 - 39,9
Obesidad de tipo III (mórbida)	40 - 49,9
Obesidad de tipo IV (extrema)	≥ 50

Un valor de IMC de 40 o superior supone un factor de riesgo para el trasplante hepático, según se recoge en el Proceso Asistencial Integrado Trasplante Hepático de Andalucía (265).

III.7. ESTUDIO CARDIOLÓGICO PRETRASPLANTE HEPÁTICO

A todos los pacientes participantes en el estudio que supone la presente Tesis Doctoral, se les realizó una ecocardiografía transtorácica, utilizando un ecocardiógrafo convencional Siemens Acuson Sequoia C512 (Siemens Healthcare, USA). En la figura 14 se muestra el ecocardiógrafo utilizado para realizar dichos registros a los pacientes incluidos en el estudio del que se ocupa esta Tesis Doctoral, ubicado en la sala de Ecocardiografía del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

Figura 14: Ecocardiógrafo Siemens Acuson Sequoia C512 (Siemens Healthcare, USA).

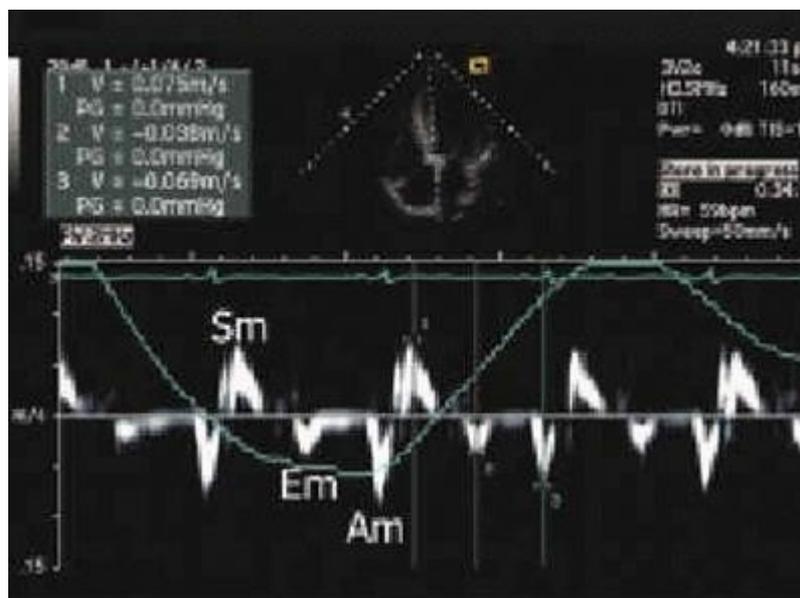


A cada paciente se le realizaron registros ecocardiográficos transtorácicos mediante modo M, modo bidimensional y Doppler, calculándose los siguientes parámetros, según recomendaciones de la Asociación Americana de Ecocardiografía (ASE) (273):

- grosor del tabique interventricular en diástole (TIV)
- grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo en la diástole (PP)
- diámetro del ventrículo izquierdo al final de la diástole (DD-VI)
- volumen sistólico del ventrículo izquierdo (VS-VI)
- masa del ventrículo izquierdo (MVI)
- diámetro de la aurícula izquierda (AI)
- fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FE)
- función diastólica del ventrículo izquierdo, que se evaluó mediante Doppler (velocidad máxima de llenado de las ondas E y A del flujo mitral)

En la figura 15 se muestra la imagen de un registro ecocardiográfico realizado a uno de los pacientes incluidos en el presente estudio.

Figura 15: Imagen de estudio ecocardiográfico perteneciente a uno de los pacientes participantes en el estudio.



Según Lang y col, en su artículo de consenso del año 2005 sobre recomendaciones de la ASE para la realización de mediciones ecocardiográficas (273), se consideran valores basales los obtenidos en individuos con peso normal, sin diabetes mellitus, hipertensión arterial ni enfermedad cardiovascular diagnosticada (grupo control). Las imágenes ecocardiográficas se deben obtener con el paciente en posición de decúbito lateral izquierdo, con el brazo izquierdo elevado y debe permanecer quieto. Esta posición permite una óptima visualización del ventrículo izquierdo y del ápex cardiaco. En los pacientes con ritmo sinusal, debe realizarse la medida de un ciclo cardiaco completo (273).

En la tabla 11 se presentan los valores normales obtenidos en el grupo control de referencia, siguiendo las consideraciones previas.

Tabla 11: Valores ecocardiográficos normales, obtenidos en el grupo control de referencia.

PARÁMETRO	VARONES	MUJERES
TIV (mm)	6 a 10	6 a 9
PP (mm)	6 a 10	6 a 9
DD-VI (mm)	42 a 59	39 a 53
VS-VI (mL)	67 a 155	56 a 104
MVI (g)	88 a 224	67 a 162
AI (mm)	41 a 46	27 a 38
FE-VI (%)	≥ 55	≥ 55
RELACIÓN E/A	1 - 2	1 - 2

Durante el examen ecocardiográfico, se realizó estudio de la presencia de síndrome hepatopulmonar, complicación característica de la cirrosis hepática, que supone un factor de riesgo adicional durante la realización del trasplante hepático, mediante administración de contraste intravenoso (Levovist® Bayer Australia Ltd) y de suero salino agitado. El estudio se consideró positivo para la presencia de síndrome hepatopulmonar en los pacientes en los que existía paso de contraste o de suero salino agitado a cámaras izquierdas antes del quinto latido cardíaco tras su administración.

III.8. TOMA DE MUESTRAS

Para las determinaciones analíticas realizadas en la presente Tesis Doctoral, a cada participante en el estudio se le realizó extracción de una muestra de sangre venosa periférica, por venopunción, generalmente de la vena antecubital, recogiendo en dos tipos de tubos: un tubo con EDTA como anticoagulante y un tubo tipo Venoject-II sin anticoagulante, en los siguientes tiempos de estudio:

T0: En el momento de la inclusión en lista de espera de trasplante hepático
T3 meses: Transcurridos tres meses desde el trasplante hepático
T6 meses: Transcurridos 6 meses desde el trasplante hepático
T1 año: Al año postrasplante hepático

A todos los pacientes se les suspendió la medicación diurética y betabloqueante en las 72 horas previas a la toma de la muestra basal (T0). Durante las tomas de muestra postrasplante hepático, todos los pacientes tomaban un régimen de medicación inmunosupresora similar, que incluía un inhibidor de la calcineurina, un corticosteroide (deflazacort) en dosis descendente hasta el sexto mes y mofetil micofenolato en aproximadamente el 50% de pacientes. Ningún paciente recibió tratamiento con inhibidores de mTOR.

En el tubo con EDTA se realizó la determinación de hemograma completo en un equipo SYSMEX KX-21N (Roche, Barcelona, España) (274). Una vez realizado el hemograma, se centrifugó el tubo a temperatura ambiente durante 16 minutos a velocidad de 1800 x g, obteniéndose un sobrenadante (plasma) en el que se determinan los valores de péptido natriurético (NT-proBNP) en un equipo Elecsys 2010 (Roche, Barcelona, España), y un precipitado celular, considerando la hemoglobina, en cada paciente participante en el estudio, como parámetro analítico de interés a considerar en

los resultados.

El tubo Venoject sin anticoagulante se centrifugó a temperatura ambiente durante 16 minutos a velocidad de 1800 x g, obteniéndose un sobrenadante (suero) en el que se realiza la determinación de los siguientes parámetros bioquímicos: glucosa, urea, proteínas totales, creatinina, bilirrubina total y sodio, en un equipo Hitachi-912 (Roche, Barcelona, España) (275).

III.9. DETERMINACIONES ANALÍTICAS SÉRICAS

Las determinaciones analíticas séricas realizadas a los pacientes participantes en el estudio objeto de esta Tesis Doctoral se han realizado en un analizador Hitachi-912 de Roche, Barcelona, España. En la figura 16 se muestra un analizador Hitachi-912 (Roche, Barcelona, España) ubicado en las instalaciones de la Unidad Experimental del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, utilizado para la realización de las determinaciones analíticas llevadas a cabo en las muestras de sangre obtenidas de los pacientes participantes en el estudio que supone la presente Tesis Doctoral.

Figura 16: Analizador Hitachi-912 (Roche, Barcelona, España).



III.9.1. DETERMINACIÓN DE GLUCOSA

La glucosa es el principal monosacárido en sangre, con una concentración postprandial de 5 mmol de glucosa por litro de sangre. El sustrato de glucosa constituye un suministro indispensable de energía para el funcionamiento celular. Su determinación es útil para el diagnóstico y control de las enfermedades del metabolismo de los carbohidratos tales como la diabetes mellitus.

La técnica de determinación se lleva a cabo en un analizador Hitachi-912 (Roche, Barcelona, España), en muestras de suero, empleando un test-color enzimático (275). A la muestra se le añade un reactivo (tampón/enzimas/4-aminofenazona/fenol) y por medio de la acción enzimática y del oxígeno del aire se obtiene un colorante de color rojo, cuya intensidad cromática es directamente proporcional a la cantidad de glucosa de la muestra y que se mide fotométricamente.

Los valores normales de glucosa en suero en ayunas, obtenidos en los individuos del grupo control son de 55 a 115 mg/dL.

III.9.2. DETERMINACIÓN DE UREA

La determinación de urea es el test más usado para valorar la función renal. La urea es el producto final del metabolismo de proteínas y aminoácidos. En la degradación de las proteínas, éstas se desdoblán en aminoácidos y se desaminan. Con el amoniaco formado, se sintetiza urea en el hígado. Esta es la vía más importante en el organismo humano para la degradación del nitrógeno sobrante.

La determinación de urea se lleva a cabo en un analizador Hitachi-912 (Roche, Barcelona, España) mediante un test cinético (275), en el que se utilizan dos reactivos,

uno constituido por un sistema tampón y NADH, y un segundo reactivo constituido por un sistema tampón con enzimas y NADH. En la reacción se produce un consumo de NADH que reduce la absorbancia y que se puede medir cinéticamente.

Los valores normales de urea en suero, obtenidos en los individuos del grupo control son de 10 a 50 mg/dL.

III.9.3. DETERMINACIÓN DE PROTEINAS TOTALES

Las proteínas plasmáticas se sintetizan principalmente en el hígado, las células plasmáticas, los ganglios linfáticos, el bazo y la médula espinal. La determinación de las proteínas totales sirve para el diagnóstico y evaluación del curso de patologías hepáticas, renales y de la médula ósea, así como de alteraciones metabólicas como el síndrome de retención salina y de alteraciones nutricionales.

La determinación de proteínas totales se ha realizado en un analizador Hitachi-912 (Roche, Barcelona, España) mediante un test colorimétrico (275), en el que la intensidad cromática es directamente proporcional a la concentración de proteína y puede medirse fotométricamente.

La cifra normal de proteínas totales en suero, determinada en los individuos sanos del grupo control presenta un rango de valores entre 6,6 y 8,7 g/dL.

III.9.4. DETERMINACIÓN DE BILIRRUBINA TOTAL

La bilirrubina total se forma en el sistema reticuloendotelial por la desintegración normal y anormal de los eritrocitos. La determinación de bilirrubina total se emplea para diagnóstico de hepatopatías, detección de anemia hemolítica y evaluación de la gravedad de la ictericia.

La técnica de determinación de bilirrubina total se ha llevado a cabo en un analizador Hitachi-912 (Roche, Barcelona, España), mediante un ensayo colorimétrico, en un medio de pH ácido (275). En estas condiciones la bilirrubina total se acopla rápidamente a un diazorreactivo formando la consiguiente azobilirrubina, empleando un detergente para acelerar la reacción y evitar la precipitación de proteínas. La intensidad del color rojo del pigmento azoico formado es directamente proporcional a la concentración de bilirrubina total y se mide fotométricamente.

El valor normal de bilirrubina total, determinado en los individuos del grupo control es inferior a 1,1 mg/dL.

III.9.5. DETERMINACIÓN DE CREATININA

La creatinina es una molécula de desecho que se genera a partir del metabolismo muscular. La creatinina proviene de la creatina, una molécula muy importante para la producción de energía en el músculo. Aproximadamente el 2% de la creatina del cuerpo se convierte en creatinina cada día. La creatinina se transporta desde los músculos por medio de la sangre hacia el riñón. Los riñones filtran la mayoría de la creatinina y la eliminan en la orina. La determinación de creatinina en suero es una prueba que indica con bastante fiabilidad el estado de la función renal.

La determinación de creatinina se ha realizado en un analizador Hitachi-912 (Roche, Barcelona, España) mediante un test-color cinético (275). Se coloca la muestra con un reactivo alcalino (hipoclorito sódico) y con ácido pícrico. En solución alcalina la creatinina forma con el picrato un complejo de color amarillo-naranja. Su intensidad cromática es directamente proporcional a la concentración de creatinina, midiéndose fotométricamente.

Los valores normales de creatinina, determinados en los individuos del grupo control, son los siguientes:

- En varones: 0,70 - 1,20 mg/dL
- En mujeres: 0,50 - 0,90 mg/dL.

III.9.6. DETERMINACIÓN DE SODIO

El sodio (Na^+) es el principal ión positivo que se encuentra en los fluidos extracelulares del cuerpo humano. Tiene una función determinante en el mantenimiento de la osmolaridad corporal. La concentración de sodio en sangre es resultado del equilibrio que se establece entre su ingreso en el organismo por la ingesta diaria, y su eliminación a través del filtrado renal. La regulación de la pérdida de sodio y su salida del plasma dependen de la aldosterona y del sistema de los péptidos natriuréticos.

La determinación de sodio en sangre es útil para evaluar la función renal, el equilibrio del sistema hormonal encargado de la homeostasis del sodio y la situación de la regulación de líquidos en el cuerpo humano.

La determinación de sodio se ha realizado en un analizador Hitachi-912 (Roche, Barcelona, España), mediante potenciometría (275). La potenciometría es una técnica

electroanalítica mediante la cual se determina la concentración de una especie electroactiva, en este caso ión Na^+ , empleando dos electrodos. Por un lado se utiliza un electrodo de referencia, que posee un potencial conocido y que se mantiene constante, y por otro lado se utiliza el electrodo de trabajo. Este electrodo de trabajo se caracteriza por su gran sensibilidad en relación al ión Na^+ , y es un electrodo selectivo o de membrana. Los cambios de potencial en el sistema se deben a los cambios en el electrodo de trabajo inducidos por la concentración de Na^+ presente en la muestra. La cuantificación se lleva a cabo comparando la respuesta inducida por la muestra en el electrodo de trabajo con respecto a un patrón o curva de calibrado.

La concentración sérica normal de Na^+ determinada en los individuos del grupo control es de 135 a 145 mEq/L.

III.10. CÁLCULO DEL INR

El *International Normalized Ratio*, índice internacional normalizado o INR es un sistema establecido por la OMS y por el Comité Internacional sobre la Trombosis y Hemostasia (276) para la monitorización y normalización de las pruebas de coagulación sanguínea. Según este sistema, los resultados se estandarizan utilizando el índice internacional de sensibilidad para la combinación utilizada de reactivos e instrumentos en la prueba particular. Para calcular este índice, el resultado obtenido en la prueba del tiempo de protrombina (TP) se expresa como un cociente (tiempo de coagulación del plasma del paciente frente al tiempo de coagulación del plasma de control) y posteriormente se aplica un factor de corrección (índice internacional de sensibilidad) al cociente, dependiente de la sensibilidad de los diferentes reactivos comerciales.

El resultado es el INR, calculado según la siguiente fórmula (276):

$$\text{INR} = \left[\frac{\text{TIEMPO DE PROTROMBINA DEL PACIENTE}}{\text{TIEMPO DE PROTROMBINA NORMAL}} \right]^{\text{ISI}}$$

ISI: ÍNDICE INTERNACIONAL DE SENSIBILIDAD

El tiempo de protrombina es la determinación del tiempo de coagulación del plasma recalcificado en presencia de un exceso de tromboplastina tisular. Los factores de coagulación medidos son el fibrinógeno, la protrombina y los factores V, VII y X.

La determinación del tiempo de protrombina (TP) se ha realizado en un analizador de coagulación Amelung AMAX CS-400 de Movaco Grifols, España. En este analizador, la determinación del TP se realiza mediante tests cronométricos (óptico y mecánico) y cromogénicos (277). La medición se basa en el incremento de la absorbancia que se produce con la formación del coágulo de fibrina en la muestra, quedando esta variación registrada con un sensor-receptor óptico. Los resultados pueden expresarse en segundos, porcentaje, INR y ratio.

Los valores normales del tiempo de protrombina determinados en los individuos del grupo control son de 10 a 15 segundos, correspondientes a unas cifras de INR de 0,8 a 1,2.

III.11. DETERMINACIÓN DE HEMOGLOBINA

La determinación de hemoglobina se ha llevado a cabo en un analizador SYSMEX KX 21N de Roche Diagnostics, Barcelona, España.

En la figura 17 se muestra un analizador SYSMEX KX 21N (Roche, Barcelona, España) ubicado en las instalaciones de la Unidad Experimental del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

Figura 17: Analizador SYSMEX KX 21N (Roche, Barcelona, España)



El equipo SYSMEX KX 21N (Roche, Barcelona, España) es un analizador hematológico automatizado que utiliza tecnología de impedancia para el recuento celular sanguíneo (274). Esta tecnología se basa en el hecho de que las células sanguíneas son malas conductoras de la electricidad, mientras que el líquido diluyente es un buen conductor eléctrico.

El dispositivo de medida consiste en un pequeño orificio a través del cual se

hace pasar la muestra diluida, y que presenta a su vez dos electrodos, uno a la entrada y otro a la salida. A través del orificio se hace pasar una corriente eléctrica. La resistencia eléctrica medida por los electrodos es mínima y constante mientras sólo pase diluyente, pero cuando el orificio es atravesado por una célula sanguínea se produce un aumento de la resistencia eléctrica y un cambio de potencial entre los electrodos. El número de señales eléctricas generadas indica el número de células presentes en la sangre, y la amplitud de estas señales es directamente proporcional al volumen celular. De este modo es posible la identificación de las células y por tanto su recuento, así como la determinación de otros parámetros como la concentración de hemoglobina.

La hemoglobina es una heteroproteína de la sangre, de peso molecular 40 kDa, que contiene hierro, el cual le confiere su color rojo característico. Es el principal componente de los hematíes, y la proteína encargada de transportar el oxígeno desde los pulmones hasta los tejidos.

Las cifras normales de hemoglobina, determinadas en los individuos del grupo control, han sido las siguientes:

- En varones: 13,5 a 18 g/dL
- En mujeres: 12 a 16,5 g/dL.

III.12. DETERMINACIÓN DE NT-proBNP

Las determinaciones analíticas de NT-proBNP se han realizado en muestras de plasma obtenido como se ha mencionado anteriormente, de todos los pacientes participantes en el estudio, llevándose a cabo en un analizador Elecsys 2010 de Roche Diagnostics (Barcelona, España). El analizador Elecsys 2010 es un sistema de

inmunoanálisis heterogéneo automático por tecnología ECL (electroquimioluminiscencia).

En la figura 18 se muestra un analizador Elecsys 2010 (Roche, Barcelona, España) ubicado en las instalaciones de la Unidad Experimental del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, utilizado para efectuar las determinaciones de NT-proBNP en las muestras de plasma obtenidas de los pacientes participantes en el estudio objeto de la presente Tesis Doctoral.

Figura 18: Analizador Elecsys 2010 de Roche Diagnostics (Barcelona, España).



El ensayo Elecsys pro-BNP (278) contiene anticuerpos policlonales que reconocen epítomos localizados en la porción amino-terminal (aminoácidos 1-76) del pro-BNP (aminoácidos 1-108).

El principio del test es un principio de *sandwich*, se trata de tests que se utilizan para medir antígenos que disponen de varios sitios de fijación para los anticuerpos, y por tanto suelen ser moléculas grandes, generalmente proteínas. En la primera fase de

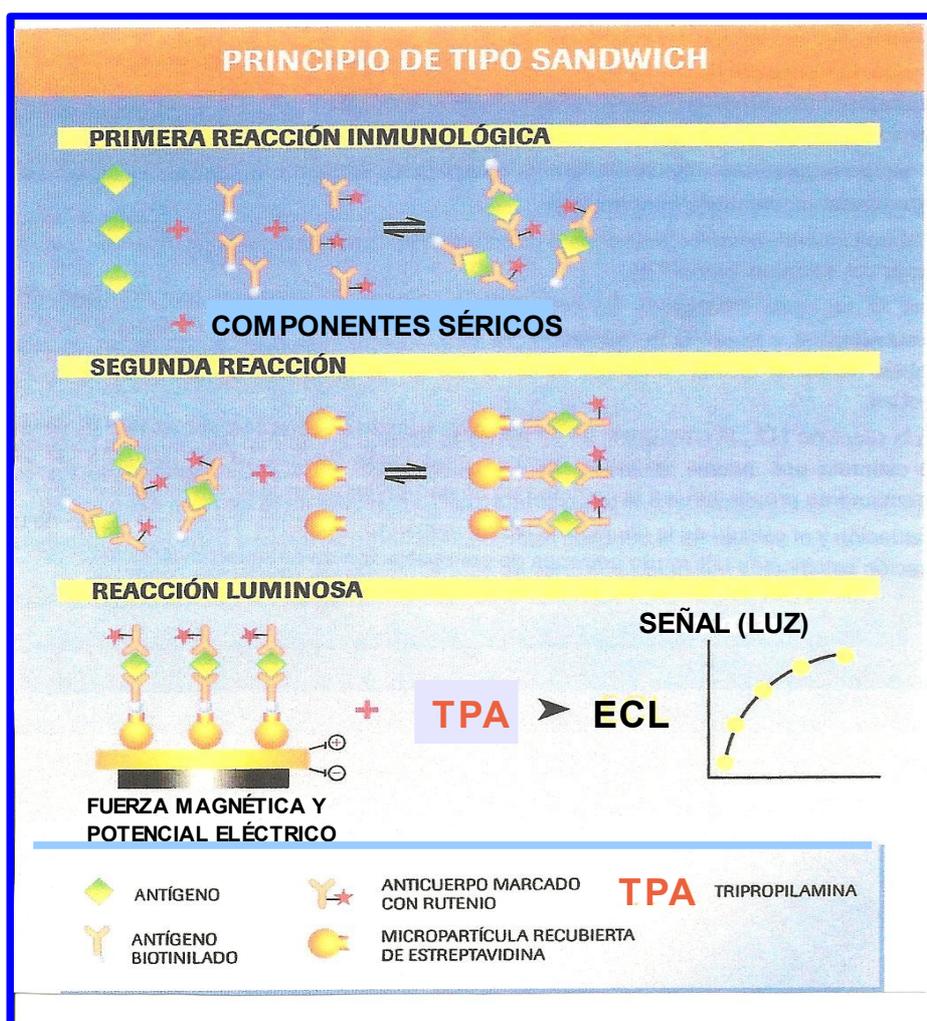
los tests *sandwich* normalmente tiene lugar sólo la reacción entre el anticuerpo fijado a la fase sólida y el antígeno, después, en un segundo paso y tras la separación de los componentes no fijados, se añade el segundo anticuerpo marcado y finalmente, tras otra fase de separación, tiene lugar la reacción que emitirá la señal que se medirá, en este caso luz. Esta tecnología se denomina electroquimioluminiscencia (ECL).

La ECL es un proceso en el que se generan especies altamente reactivas a partir de precursores estables, en la superficie de un electrodo. Estas especies de alta reactividad, reaccionan entre sí, produciéndose luz. Para el test ELECSYS pro-BNP se utiliza un quelato de rutenio como complejo para la emisión de luz. En las reacciones que conducen a la emisión de luz están implicadas dos sustancias con actividad electroquímica: el complejo de rutenio y la tripropilamina (TPA). Ambas sustancias permanecen estables mientras no se aplique un voltaje. La reacción entre estos dos compuestos tiene lugar en la superficie de un electrodo de platino. El voltaje aplicado crea un campo eléctrico que hace reaccionar todos los materiales que se encuentran en su interior. La tripropilamina se oxida en el electrodo, libera un electrón y forma un catión radical intermedio, que a su vez reacciona liberando un protón (H^+) para formar un radical TPA. Por su parte, el complejo de rutenio libera así mismo un electrón en la superficie del electrodo, oxidándose a la forma catiónica. Este catión de rutenio es el segundo componente de la posterior reacción quimioluminiscente con el radical TPA. Estos dos complejos reaccionan entre sí, con lo que el catión del complejo de rutenio se reduce al tiempo que forma un estado excitado, por la transferencia de energía. Este estado excitado es inestable y decae al estado original con la emisión de un fotón a 620 nm. En este punto, el ciclo de reacción puede comenzar de nuevo.

El radical tripropilamina se reduce formando subproductos que no afectan al proceso quimioluminiscente. A medida que se agota la TPA en el interior del campo eléctrico, la intensidad de la señal (luz) se reduce lentamente tras alcanzarse el máximo. Desde una perspectiva eléctrica, la reacción puede explicarse porque al aplicar un voltaje al electrodo, se produce un pico de emisión de luz en un corto intervalo de tiempo, que puede detectarse como la señal ECL resultante.

Este proceso se representa de forma esquemática en la figura 19.

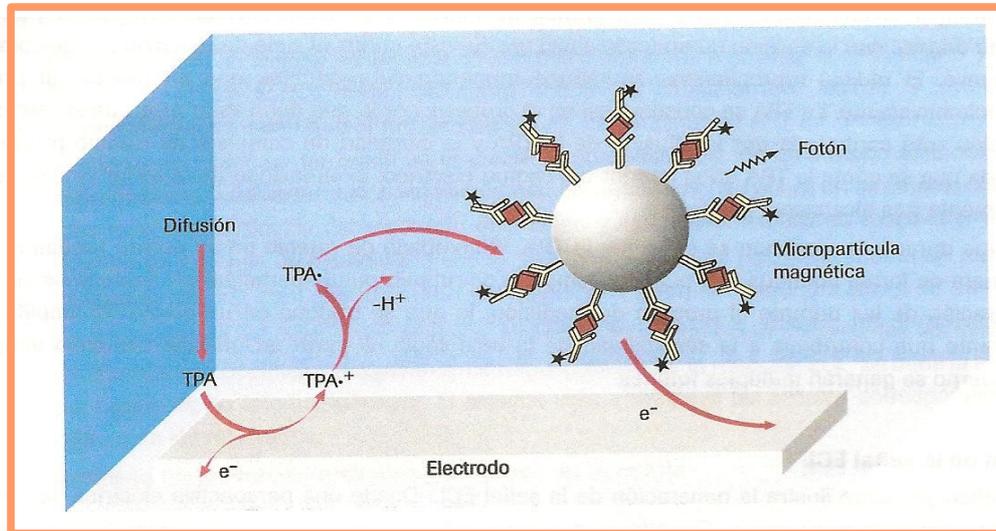
Figura 19: Esquema de la reacción tipo *sandwich*.



El proceso de ECL realizado en el analizador Elecsys 2010 (278) tiene una duración total de 18 minutos, y consta de las siguientes fases:

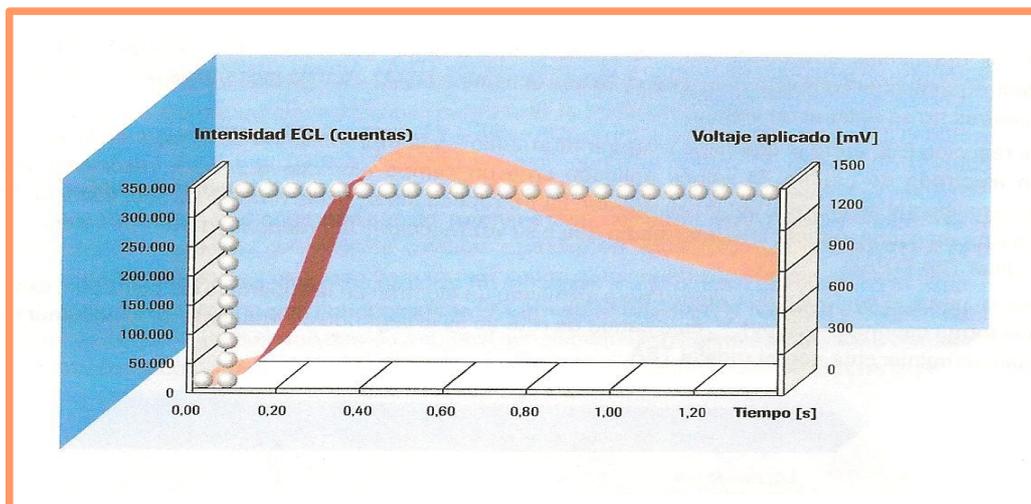
- Primera incubación: Se colocan juntos el antígeno de la muestra (20 μ L de plasma), un anticuerpo policlonal biotinilado específico frente al NT-proBNP y un anticuerpo policlonal específico frente al NT-proBNP marcado con el complejo de rutenio, Tris (2,2'-bipiridil) rutenio (II)-complejo-Ru(bpy)₃²⁺, y tras un periodo de incubación de nueve minutos, todos ellos forman un complejo tipo *sandwich*.
- Segunda incubación: Se añaden partículas paramagnéticas cubiertas con estreptavidina, y tras una segunda incubación de nueve minutos, el complejo se une a la fase sólida mediante la interacción de la biotina y la estreptavidina.
- Tras la segunda incubación, la mezcla de reacción, que contiene los complejos inmunológicos, se transporta a la célula de medición, donde las micropartículas se capturan magnéticamente sobre la superficie del electrodo. La sustancia no unida a la fase sólida es retirada con un sistema tampón (solución *ProCell*). La reacción quimioluminiscente se estimula por medios eléctricos para la producción de luz. La cantidad de luz producida es directamente proporcional a la cantidad de proBNP presente en la muestra del paciente. Este proceso se representa en la figura 20.

Figura 20: Reacción ECL en la superficie del electrodo del equipo Elecsys 2010 (Roche, Barcelona, España).



- Los resultados se determinan mediante una curva de calibración que es generada específicamente por el analizador, mediante dos puntos de calibración y una curva maestra proporcionada por el reactivo mediante un código de barras, representado en la figura 21.

Figura 21: Generación de la señal ECL en un equipo Elecsys 2010 (Roche, Barcelona, España).



Los valores de referencia de NT-proBNP, determinados en los individuos del grupo control han sido los siguientes:

- En varones: <5 a 70,75 pg/mL
- En mujeres: 23,52 a 120,5 pg/mL

III.13. ESTUDIO ESTADÍSTICO

A partir del programa estadístico SPSS 15.0 para Windows se realizaron los siguientes análisis, considerando resultados significativos a un nivel alfa del 5%:

1. Análisis descriptivo de los sujetos del estudio. Se calcularon para las variables cuantitativas: medias, desviación típica, máximos y mínimos o medianas y percentiles 25 y 75 si la variable numérica en cuestión no es normal. Para las variables cualitativas se calcularon: frecuencias absoluta y relativa. Se calcularon los intervalos de confianza, al 95%, tanto de las medias como de los porcentajes.
2. Se han estudiado las relaciones de las variables dependientes con cada una de las independientes a partir de la estadística inferencial, es decir aplicando contraste de hipótesis y el test estadístico más idóneo dependiendo del tipo de variable a relacionar. Inicialmente se contrastaron la normalidad de las variables numéricas para aplicar test paramétricos o no paramétricos. Este contraste se hizo a partir del test de Kolmogorov-Smirnov (para valores no significativos, $p > 0,05$, se asumió normalidad). Inferencia estadística: inicialmente, para ver si la variable seguía una distribución normal se aplicó el test estadístico Kolmogorov Smirnov. En aquellas variables cuya distribución era normal, se aplicó para la

comparación de medias de muestras independientes el test estadístico T Student y para aquellas que no seguían una distribución normal se realizó un test no paramétrico, en este caso el test estadístico Mann Whitney. Para estudiar los cambios significativos de los valores de las variables cuantitativas en dos tiempos, estratificado por grupo (sin tener en cuenta el valor basal como referencia) se utilizaron test apareados, el test estadístico T Student para muestras apareadas si las variables siguen la distribución normal, y el test de Wilcoxon en caso contrario. En los análisis estadísticos en los que los tamaños de muestra quedaron muy reducidos, los resultados se comprobaron, además, con los correspondientes tests paramétricos, aunque se cumplieran las condiciones de normalidad.

RESULTADOS

IV. RESULTADOS

Los sujetos objeto de estudio, que constituyen la presente Tesis Doctoral, son pacientes afectos de cirrosis hepática de distintas etiologías remitidos al Hospital Universitario Virgen de las Nieves para su evaluación como candidatos a realización de un trasplante hepático. Se han estudiado un total de 81 pacientes, distribuidos en distintos grupos de estudio, según la etiología de su cirrosis hepática:

- Grupo 1: n= 40 pacientes afectos de cirrosis hepática de etiología enólica, lo que supone un 49,8% de los pacientes.
- Grupo 2: n=35 pacientes con cirrosis hepática de etiología viral, un 43,2% de los pacientes.
- Grupo 3: n=6, pacientes con cirrosis biliar primaria (C.B.P.), un 3,0% de los pacientes.

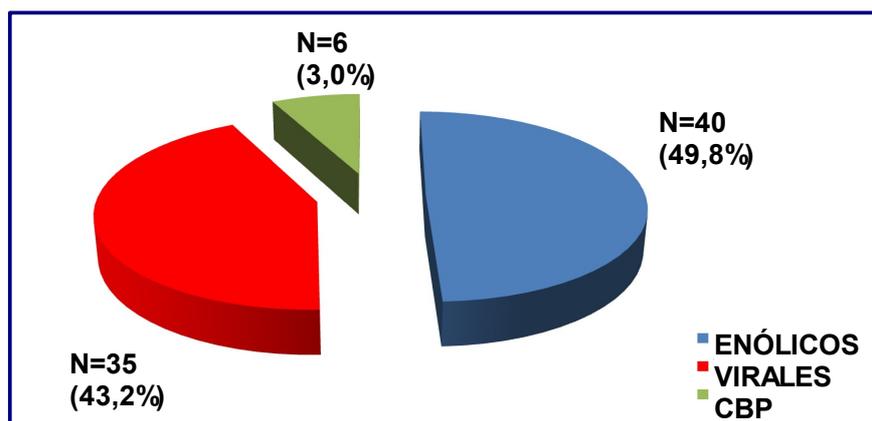
En la tabla 12 se muestran las frecuencias absolutas y relativas de los pacientes estudiados en esta Tesis Doctoral.

Tabla 12: Distribución de los pacientes en los grupos del estudio.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
GRUPO 1: ENÓLICOS	40	49,8%
GRUPO 2: VIRALES	35	43,2%
GRUPO 3: CBP	6	3,0%

En la figura 22 se representa la distribución de los pacientes en los distintos grupos de estudio.

Figura 22: Distribución de los pacientes en los distintos grupos del estudio según la etiología de la cirrosis hepática.



Del total de pacientes estudiados, 24 pacientes han presentado carcinoma hepatocelular (CHC), lo que supone una incidencia global del 29,6%.

Cada grupo del estudio se ha dividido a su vez en dos subgrupos, según la presencia de carcinoma hepatocelular (CHC):

- El grupo 1 de pacientes con cirrosis enólica se ha subdividido en:
 - Subgrupo 1A: pacientes con cirrosis enólica y CHC, constituido por 9 pacientes.
 - Subgrupo 1B: pacientes con cirrosis enólica sin CHC, formado por 31 pacientes.
- El grupo 2 de pacientes con cirrosis de etiología viral se ha subdividido en:
 - Subgrupo 2A: pacientes con cirrosis viral y CHC, formado por 14 pacientes.

- Subgrupo 2B: pacientes con cirrosis viral sin CHC, con 21 pacientes.
- El grupo 3 de pacientes con C.B.P. se ha subdividido en:
 - Subgrupo 3A: pacientes con C.B.P. y CHC, constituido por 1 paciente.
 - Subgrupo 3B: pacientes con C.B.P. sin CHC, formado por 5 pacientes.

En la tabla 13 se representa la subdivisión de cada grupo del estudio en sus subgrupos correspondientes, según la presencia de CHC.

Tabla 13: Distribución de los pacientes en los grupos del estudio, según la presencia de CHC.

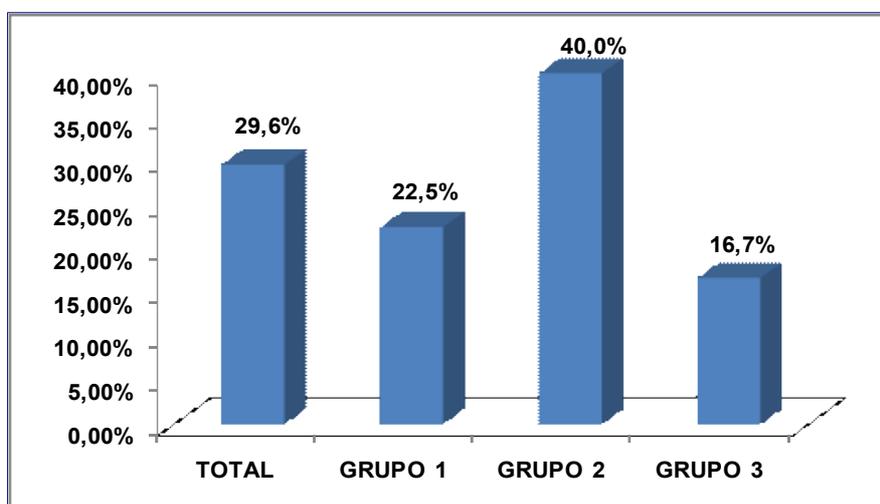
PRESENCIA DE CHC		FRECUENCIA	PORCENTAJE DEL GRUPO
GRUPO 1	SUBGRUPO 1A: CHC	9	22,5%
	SUBGRUPO 1B: NO CHC	31	77,5%
GRUPO 2	SUBGRUPO 2A: CHC	14	40,0%
	SUBGRUPO 2B: NO CHC	21	60,0%
GRUPO 3	SUBGRUPO 3A: CHC	1	16,7%
	SUBGRUPO 3B: NO CHC	5	83,3%

Esta distribución presenta como resultado las incidencias de carcinoma hepatocelular, en los distintos grupos de estudio, siguientes:

- Grupo 1: incidencia de CHC del 22,5%
- Grupo 2: incidencia de CHC del 40,0%
- Grupo 3: incidencia de CHC del 16,7%

En la figura 23 se representan las incidencias de carcinoma hepatocelular en los distintos grupos del estudio.

Figura 23: Incidencia de carcinoma hepatocelular (porcentaje) en los distintos grupos del estudio.



En el análisis estadístico, mediante aplicación del test de Chi-cuadrado, no hubo diferencias significativas en cuanto a la incidencia de CHC en los distintos grupos de estudio ($p > 0,05$).

IV.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO: SEXO Y EDAD

IV.1.1. GRUPO 1: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA ENÓLICA

Grupo constituido por 40 pacientes, 36 varones y 4 mujeres, lo cual supone un 90,0% de varones. Dentro del grupo 1, el subgrupo 1A de pacientes con carcinoma hepatocelular está formado por 8 varones (88,9%) y una mujer (11,1%), mientras que el subgrupo 1B está formado por 28 varones (90,0%) y 3 mujeres (10,0%).

En la tabla 14 se recogen los valores correspondientes a la distribución de los pacientes según su sexo dentro del grupo 1.

Tabla 14: Distribución de los pacientes del grupo 1 según el sexo.

DISTRIBUCIÓN SEGÚN SEXO	FRECUENCIA		PORCENTAJE DEL GRUPO	
	VARONES	MUJERES	VARONES	MUJERES
GRUPO 1: ENÓLICOS	36	4	90,0%	10,0%
SUBGRUPO 1A: ENÓLICOS + CHC	8	1	88,9%	11,1%
SUBGRUPO 1B: ENÓLICOS SIN CHC	28	3	90,0%	10,0%

La distribución de los pacientes por edades en el grupo 1 ha sido la siguiente:

- Pacientes menores de 45 años: 5 pacientes, es decir un 12,5% de los pacientes incluidos en este grupo.
- Pacientes con edad comprendida entre 45 y 55 años: 13 pacientes, es decir un 32,5% de los pacientes incluidos en este grupo.
- Pacientes con edad comprendida entre 56 y 70 años: 22 pacientes, un 55,0% de los pacientes incluidos en este grupo.

La edad media de los pacientes del grupo 1 ha sido de $55 \pm 8,2$ años, mientras que por subgrupos, la edad media de los pacientes del subgrupo 1A ha sido de 60 ± 8 años, y la edad media de los pacientes del subgrupo 1B ha sido de $54 \pm 7,7$ años.

La mediana de edades del grupo 1 ha sido de 49,5 años, con edades comprendidas entre 33 años el paciente más joven y 66 años el paciente de mayor edad. Teniendo en cuenta los subgrupos, la mediana de edades para el subgrupo 1A fué de 55 años, siendo 44 años la edad del paciente más joven y de 66 años la edad del paciente de más edad. Para el subgrupo 1B, estos valores fueron de 48,5 años para la mediana,

siendo 33 años la edad del paciente más joven y 64 años la edad del paciente de mayor edad.

Los valores de la desviación estándar han sido de 8,2 para las edades del grupo 1, con valores de 8 para el subgrupo 1A y de 7,7 para el subgrupo 1B.

En la tabla 15 se representan los valores correspondientes a las edades de los pacientes que han constituido el grupo 1 del estudio.

Tabla 15: Valores correspondientes a las edades de los pacientes que constituyen el grupo 1 del estudio.

EDAD (años)		N	%	MEDIA	MEDIANA	MAYOR	MENOR	DESVIAC. ESTÁNDAR
GRUPO 1	< 45	5	12,5	55	49,5	66	33	8,2
	45-55	13	32,5					
	56-70	22	55,0					
SUB-GRUPO 1A	< 45	1	11,1	60	55,0	66	44	8,0
	45-55	2	22,2					
	56-70	6	66,7					
SUB-GRUPO 1B	< 45	4	12,9	54	48,5	64	33	7,7
	45-55	13	41,9					
	56-70	14	45,2					

IV.1.2. GRUPO 2: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA VIRAL

El grupo 2 está constituido por 35 pacientes, un 43,2% del total de pacientes estudiados, con cirrosis hepática de etiología viral, tanto por VHC como por VHB. Del total del grupo, 29 pacientes presentaron cirrosis hepática por VHC, lo que supone un 82,9% de los pacientes, y 6 pacientes, presentaron cirrosis por VHB, lo que supone el 17,1%, de los pacientes que constituyen este grupo del estudio.

En este grupo de estudio, la distribución de los pacientes según el sexo fué de 27 varones (un 77,1%) y de 8 mujeres (22,9%). Por subgrupos esta distribución fué para el subgrupo 2A de 11 varones y de 3 mujeres, lo que supone un 78,6% de varones. El subgrupo 2B está constituido por 16 varones y 5 mujeres, con un porcentaje de varones del 76,2%.

En la tabla 16 se recogen los valores correspondientes a la distribución de los pacientes según su sexo dentro del grupo 2.

Tabla 16: Distribución de los pacientes del grupo 2 del estudio según el sexo.

DISTRIBUCIÓN SEGÚN SEXO	FRECUENCIA		PORCENTAJE DEL GRUPO	
	VARONES	MUJERES	VARONES	MUJERES
GRUPO 2: VIRALES	27	8	77,1	22,9
SUBGRUPO 2A: VIRALES + CHC	11	3	78,6	21,4
SUBGRUPO 2B: VIRALES SIN CHC	16	5	76,2	23,8

La distribución de los pacientes por edades en el grupo 2 ha sido la siguiente:

- Pacientes menores de 45 años: 3 pacientes, lo que supone un porcentaje del 8,6% de los pacientes de este grupo del estudio.
- Pacientes con edad comprendida entre 45 y 55 años: 11 pacientes, lo que supone un 31,4% de los pacientes del grupo 2 del estudio.
- Pacientes con edad comprendida entre 56 y 70 años: 21 pacientes, lo que equivale a un 60,0% de los pacientes del grupo 2 del estudio.

La edad media de los pacientes del grupo 2 ha sido de 57 ± 8 años, mientras

que por subgrupos, la edad media de los pacientes del subgrupo 2A ha sido de $58 \pm 8,2$ años, y la edad media de los pacientes del subgrupo 2B ha sido de $55,5 \pm 8$ años.

La mediana de edades del grupo 2 ha sido de 51,5 años, con edades de 37 años el paciente más joven y 66 años el paciente de mayor edad. Teniendo en cuenta los subgrupos, la mediana de edades para el subgrupo 2A fué de 51,5 años, siendo 37 años la edad del paciente más joven y de 66 años la del paciente de mayor edad. Para el subgrupo 2B, estos valores fueron de 52,5 años para la mediana, siendo 39 años la edad del paciente más joven y 66 años la del paciente de mayor edad.

Los valores de la desviación estándar han sido de 8 para las edades del grupo 2, con valores de 8,2 para el subgrupo 2A y de 8 para el subgrupo 2B.

En la tabla 17 se representan los valores correspondientes a las edades de los pacientes que han constituido el grupo 2 del estudio.

Tabla 17: Valores correspondientes a las edades de los pacientes que constituyen el grupo 2 del estudio.

EDAD (años)	N	%	MEDIA	MEDIANA	MAYOR	MENOR	DESVIAC. ESTÁNDAR	
GRUPO 2	< 45	3	8,6	57,0	51,5	66	37	8,0
	45-55	11	31,4					
	56-70	21	60,0					
SUB-GRUPO 2A	< 45	1	7,2	58,0	51,5	66	37	8,2
	45-55	3	21,4					
	56-70	10	71,4					
SUB-GRUPO 2B	< 45	2	9,5	55,5	52,5	66	39	8,0
	45-55	8	38,1					
	56-70	11	52,4					

IV.1.3. GRUPO 3: CIRROSIS BILIAR PRIMARIA (C.B.P.)

El grupo 3 de pacientes con C.B.P. está constituido por 6 pacientes, todas mujeres.

La distribución por edades de las pacientes del grupo 3 ha sido de 1 paciente con edad menor de 45 años (16,7%), 2 pacientes con edades comprendidas entre 45 y 55 años (33,3%), y 3 pacientes (50,0%) con edades comprendidas entre 56 y 70 años.

La edad media de las pacientes del grupo 3 ha sido de 52 ± 8 años, con un valor de mediana de 51, presentando una edad de 42 años la paciente más joven, y una edad de 60 años la paciente de mayor edad.

El valor de la desviación estándar para el grupo 3 fue de 8,0.

En la tabla 18 se representan los valores de las edades correspondientes a las pacientes del grupo 3 del estudio.

Tabla 18: Distribución por edades de las pacientes del grupo 3 del estudio.

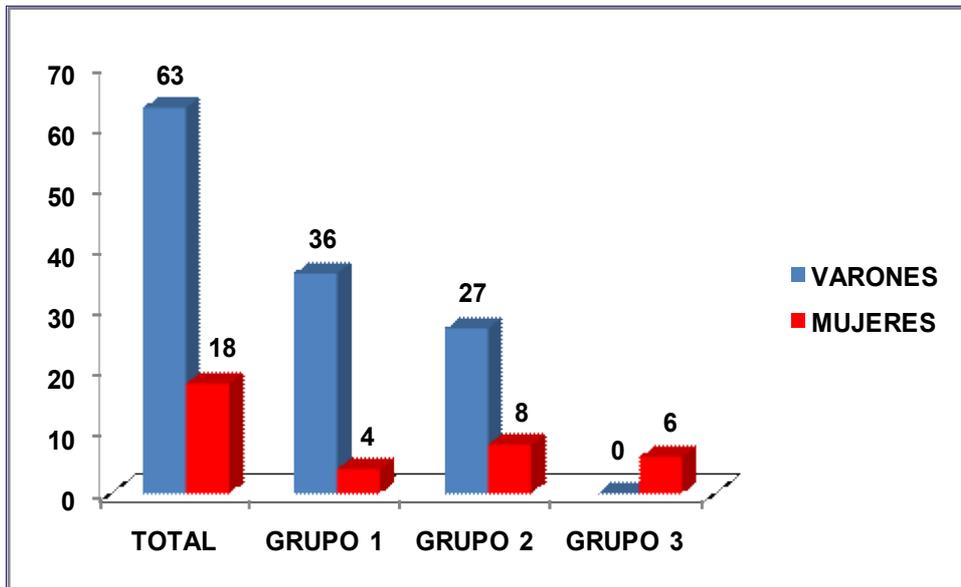
EDAD (años)	N	%	MEDIA	MEDIANA	MAYOR	MENOR	DESVIAC. ESTÁNDAR	
GRUPO 3	< 45	1	16,7	52	51	60	42	8,0
	45-55	2	33,3					
	56-70	3	50,0					

En el análisis estadístico, aunque hubo mayoría de varones en los grupos 1 y 2 del estudio, y en el grupo 3 hubo un 100% de mujeres, no hubo diferencias significativas, debido al pequeño tamaño muestral del grupo 3 ($p > 0,05$). En cuanto a la edad, no hubo diferencias significativas entre los tres grupos del estudio ($p > 0,05$).

En la figura 24 se muestra la distribución de los pacientes participantes en el

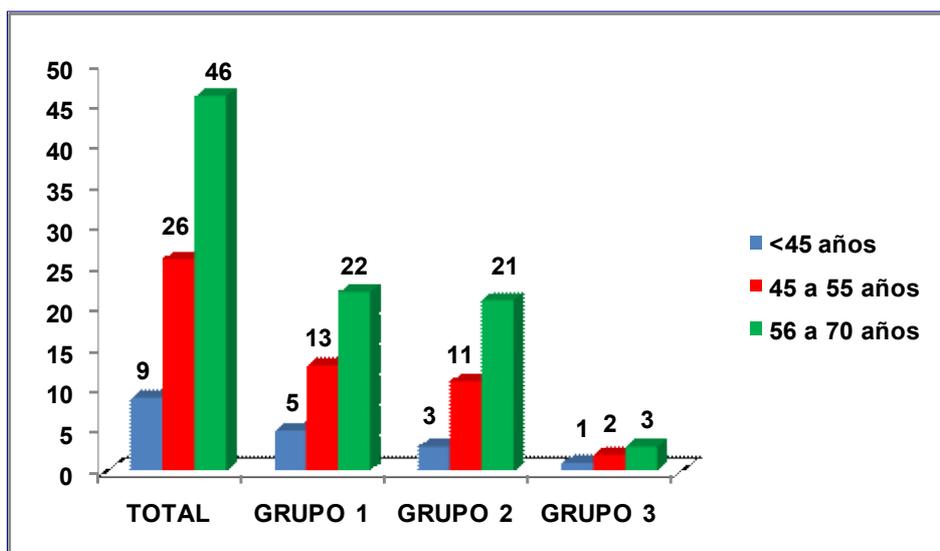
estudio, según su sexo.

Figura 24: Distribución por sexo de los pacientes participantes en el estudio.



En la figura 25 se muestra la distribución por edades de los pacientes participantes en el estudio objeto de la presente Tesis doctoral.

Figura 25: Distribución de los pacientes participantes en el estudio según su edad.



IV.2. PRESENCIA DE ASCITIS

Del total de los 81 pacientes en el estudio, hubo 47 pacientes (58,0%) que no presentaron ascitis, 21 pacientes (25,9%) presentaron ascitis no refractaria, y 13 pacientes (16,1%) presentaron ascitis refractaria.

IV.2.1. GRUPO 1: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA ENÓLICA

Con respecto a la presencia de ascitis en los pacientes del grupo 1, hubo 23 pacientes (57,5%) que no presentaron ascitis, 10 pacientes (25,0%), presentaron ascitis refractaria, y 7 pacientes (17,5%) presentaron ascitis no refractaria.

Teniendo en cuenta los distintos subgrupos de pacientes del grupo 1, en el subgrupo 1A hubo 8 pacientes sin ascitis (88,9%) y un paciente (22,1%), con ascitis refractaria. En el subgrupo 1B, 15 pacientes (48,4%) no presentaron ascitis, 9 pacientes (29,0%) presentaron ascitis refractaria, y con ascitis no refractaria hubo 7 pacientes (22,6%). En la tabla 19 se muestran las frecuencias de ascitis en los pacientes que constituyen el grupo 1 de estudio.

Tabla 19: Distribución de los pacientes del grupo 1 según la presencia de ascitis.

ASCITIS	GRUPO 1		SUBGRUPO 1A		SUBGRUPO 1B	
	N	%	N	%	N	%
NO ASCITIS	23	57,5	8	88,9	15	48,4
NO REFRACTARIA	7	17,5	0	0	7	22,6
REFRACTARIA	10	25	1	22,1	9	29,0

IV.2.2. GRUPO 2: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA VIRAL

En el grupo 2, del total de 35 pacientes, hubo 19 (54,3%) que no presentaron ascitis, mientras que 13 pacientes (37,1%) presentaron ascitis no refractaria y 3 pacientes (8,6%) presentaron ascitis refractaria.

Teniendo en cuenta los distintos subgrupos de pacientes del grupo 2, en el subgrupo 2A hubo 12 pacientes (85,7%) sin ascitis, y 2 pacientes (14,3%) con ascitis no refractaria, no hubo ningún paciente con ascitis refractaria. En el subgrupo 2B, 7 pacientes (33,3%) no presentaron ascitis, 11 pacientes (52,4%) presentaron ascitis no refractaria, y con ascitis refractaria hubo 3 pacientes (14,3%).

En la tabla 20 se muestran las frecuencias de ascitis en los pacientes que constituyen el grupo 2 de estudio.

Tabla 20: Distribución de los pacientes del grupo 2 según la presencia de ascitis.

ASCITIS	GRUPO 2		SUBGRUPO 2A		SUBGRUPO 2B	
	N	%	N	%	N	%
NO ASCITIS	19	54,3	12	85,7	7	33,3
NO REFRACTARIA	13	37,1	2	14,3	11	52,4
REFRACTARIA	3	8,6	0	0	3	14,3

IV.2.3. GRUPO 3: CIRROSIS BILIAR PRIMARIA (C.B.P.)

En el grupo 3, de pacientes con C.B.P., de un total de 6 pacientes, hubo 5 pacientes que no presentaron ascitis, lo que supone un 83,3% de pacientes sin ascitis, y una paciente presentó ascitis no refractaria (un 16,7%). No hubo ninguna paciente con ascitis refractaria. La paciente con ascitis formaba parte del grupo 3B. En el subgrupo 3A solamente hubo una paciente que no presentó ascitis.

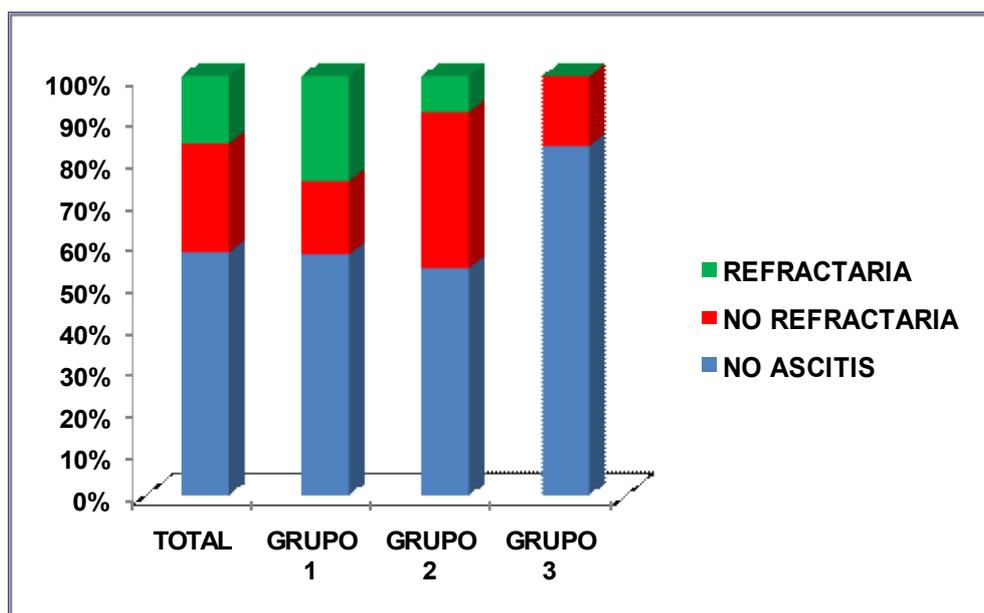
En la tabla 21 se muestran las frecuencias de ascitis en las pacientes que constituyen el grupo 3 del estudio.

Tabla 21: Distribución de las pacientes del grupo 3 del estudio según la presencia de ascitis.

ASCITIS	GRUPO 3		SUBGRUPO 3A		SUBGRUPO 3B	
	N	%	N	%	N	%
NO ASCITIS	5	83,3	1	100	4	80,0
NO REFRACTARIA	1	16,7	0	0	1	20,0
REFRACTARIA	0	0	0	0	0	0

En la figura 26 se representan los porcentajes de pacientes con ascitis presentes en el total de pacientes, y su distribución en los distintos grupos del estudio.

Figura 26: Porcentaje de pacientes con ascitis, global y según los distintos grupos del estudio.



En el análisis estadístico, mediante la aplicación del test de Chi-cuadrado, no hubo diferencias significativas, en cuanto a la incidencia de ascitis entre los grupos 1 y 2 del estudio ($p > 0,05$). No se incluyó el grupo 3 en el análisis estadístico debido al pequeño tamaño muestral.

En la tabla 22 se muestra la distribución en los distintos grupos del estudio, de todos los pacientes estudiados, según su edad, sexo y presencia de ascitis.

Tabla 22: Distribución de los pacientes en los grupos del estudio, según frecuencia de edad, sexo y presencia de ascitis.

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES		GRUPO 1: ENÓLICOS		GRUPO 2: VIRALES		GRUPO 3: C.B.P.	
		1A	1B	2A	2B	3A	3B
SEXO	VARONES	8	28	11	16	0	0
	MUJERES	1	3	3	5	1	5
EDAD	< 45 años	1	4	1	2	0	1
	45 a 55 años	1	12	3	8	0	2
	56 a 70 años	7	15	10	11	1	2
ASCITIS	NO ASCITIS	8	15	12	7	1	4
	NO REFRACTARIA	0	7	2	11	0	1
	REFRACTARIA	1	9	0	3	0	0

IV.3. GRAVEDAD DE LA CIRROSIS

IV.3.1. CLASIFICACIÓN DE CHILD-PUGH

La distribución de los pacientes estudiados, según la gravedad de su cirrosis hepática, calculada según su estadio de Child-Pugh ha sido la siguiente:

- Estadio A de Child-Pugh: 20 pacientes, lo que representa un 24,7% del total.
- Estadio B de Child-Pugh: 50 pacientes, lo que representa un 61,7% del total.

- Estadio C de Child-Pugh: 11 pacientes, lo que representa un 13,6% del total.

Según el grupo de estudio, la distribución de los pacientes mediante su estadio de Child-Pugh ha sido la siguiente:

- **GRUPO 1:** 6 pacientes (15,0%) en estadio A, 28 pacientes (70,0%) en estadio B y 6 pacientes (15,0%) en estadio C de Child-Pugh. Teniendo en cuenta los subgrupos, en el subgrupo 1A se encuentran 5 pacientes (55,6%) en estadio A, en estadio B, 2 pacientes (22,2%) y en estadio C de Child-Pugh otros 2 pacientes (22,2%). En el subgrupo 1B la distribución de pacientes fué de 1 paciente (3,2%) en estadio A; en estadio B hubo 26 pacientes (83,9%) y 4 pacientes en estadio C (12,9%). En la tabla 23 se muestra la distribución de los pacientes del grupo 1, según la gravedad de la cirrosis hepática expresada mediante el cálculo de su estadio de Child-Pugh.

Tabla 23: Distribución de los pacientes del grupo 1, según su estadio de Child-Pugh.

CHILD-PUGH	GRUPO 1		SUBGRUPO 1A		SUBGRUPO 1B	
	N	%	N	%	N	%
ESTADIO A	6	15,0	5	55,6	1	3,2
ESTADIO B	28	70,0	2	22,2	26	83,9
ESTADIO C	6	15,0	2	22,2	4	12,9

- **GRUPO 2:** 10 pacientes (28,6%), en estadio A de Child-Pugh, 20 pacientes (57,1%) en estadio B y 5 pacientes (14,3%) en estadio C. Según subgrupos, en el subgrupo 2A hubo 10 pacientes (71,4%) en estadio A de Child-Pugh, 4 pacientes (28,6%) en estadio B, y no hubo ningún paciente en estadio C. En el subgrupo 2B hubo 16 pacientes (76,19%) en estadio B, 5 pacientes (23,81%) en estadio C,

mientras que no hubo ningún paciente en estadio A de Child-Pugh. En la tabla 24 se muestra la distribución de los pacientes del grupo 2 según la gravedad de su cirrosis, estimada mediante el cálculo de su puntuación según la clasificación de Child-Pugh.

Tabla 24: Distribución de los pacientes del grupo 2, según su estadio de Child-Pugh.

CHILD-PUGH	GRUPO 2		SUBGRUPO 2A		SUBGRUPO 2B	
	N	%	N	%	N	%
ESTADIO A	10	28,6	10	71,4	0	0
ESTADIO B	20	57,1	4	28,6	16	76,2
ESTADIO C	5	14,3	0	0	5	23,8

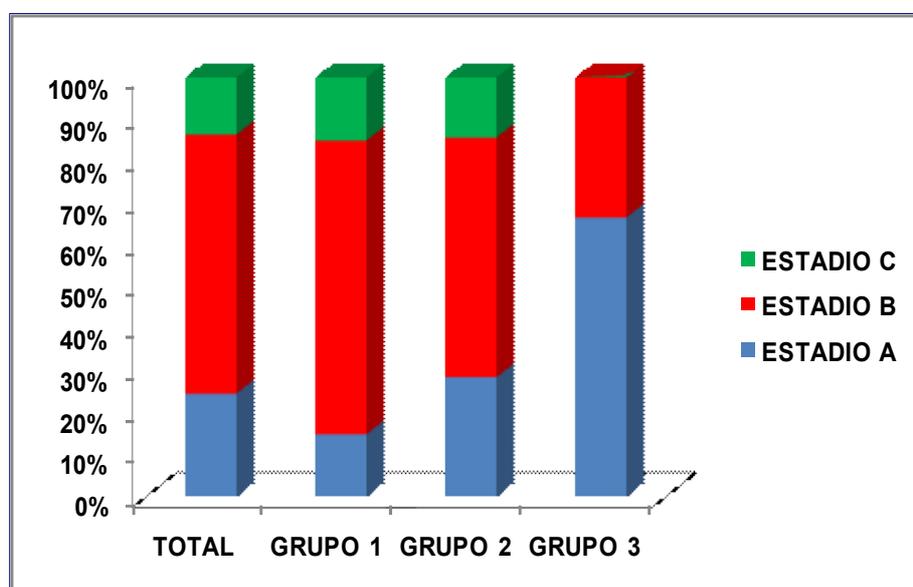
- **GRUPO 3:** En el grupo 3, hubo 4 pacientes (66,7%) en estadio A de Child-Pugh y 2 pacientes (33,3%) en estadio B. No hubo ninguna paciente en estadio C de Child-Pugh. La paciente que constituía el subgrupo 3A presentaba un estadio A de Child-Pugh. En el subgrupo 3B hubo 3 pacientes (60,0%) en estadio A y 2 pacientes (40,0%) en estadio B de Child-Pugh. En la tabla 25 se muestra la distribución de las pacientes del grupo 3, según su puntuación de Child-Pugh.

Tabla 25: Distribución de las pacientes del grupo 3 de estudio, según su puntuación de Child-Pugh.

CHILD-PUGH	GRUPO 3		SUBGRUPO 3A		SUBGRUPO 3B	
	N	%	N	%	N	%
ESTADIO A	4	66,7	1	100	3	60
ESTADIO B	2	33,3	0	0	2	40
ESTADIO C	0	0	0	0	0	0

En la figura 27 se representa gráficamente la distribución de los pacientes participantes en el estudio, según la gravedad de su cirrosis hepática, expresada mediante su estadio de Child-Pugh.

Figura 27: Distribución de los pacientes participantes en el estudio, según su puntuación de Child-Pugh.



En el análisis estadístico mediante la aplicación del test de Chi-cuadrado, no se encontró diferencia significativa en cuanto a la distribución de pacientes según estadio de Child-Pugh, entre los grupos 1 y 2 del estudio ($p > 0,05$). No se incluyó el grupo 3 del estudio en el análisis estadístico debido al pequeño tamaño muestral de este grupo.

IV.3.2. PUNTUACIÓN MELD

La distribución de los pacientes incluidos en el estudio, según la gravedad de la cirrosis hepática, estimada mediante el cálculo de la puntuación MELD ha sido el siguiente:

- Puntuación de 6 a 14 puntos: 53 pacientes, un 65,4%.
- Puntuación de 15 a 20 puntos: 20 pacientes, un 24,7%.
- Puntuación de 21 a 25 puntos: 8 pacientes, un 9,9%.

Teniendo en cuenta los diferentes grupos de estudio, los valores calculados de puntuación MELD han sido los siguientes:

- **GRUPO 1:** En el grupo 1 hubo 22 pacientes (55,0%) cuya puntuación MELD estaba comprendida entre 6 y 14 puntos. Con puntuación entre 15 y 20 puntos hubo 12 pacientes (30,0%) y 6 pacientes (15,0%) presentaron puntuación MELD con valores entre 21 y 25 puntos. El valor medio de la puntuación MELD en el grupo 1 fué de 15 ± 4 , con una mediana de 16, siendo 8 puntos el valor más bajo y 25 puntos el valor más alto. La desviación estándar fué 4.

Teniendo en cuenta los dos subgrupos, para el subgrupo 1A, estos valores fueron de 7 pacientes (77,8%) con puntuación MELD entre 6 y 14 puntos, 1 paciente (11,1%) con puntuación MELD entre 15 y 20 puntos y 1 paciente (11,1%) con puntuación entre 21 y 25 puntos. El valor medio fué de 13 ± 4 , con una mediana de 14, siendo el valor más bajo de 8 puntos y el más alto de 21 puntos. La desviación estándar fué 4.

En el subgrupo 1B hubo 15 pacientes (48,4%) con puntuación MELD entre 6 y 14 puntos, 11 pacientes (35,5%) con puntuación MELD entre 15 y 20 puntos y

5 pacientes (16,1%) con puntuación MELD comprendida entre 21 y 25 puntos. El valor medio fué 15 ± 4 puntos, con una mediana de 16, siendo 8 puntos el valor más bajo y 25 puntos el valor más alto. La desviación estándar fué 4.

En la tabla 26 se muestran los valores de puntuación MELD obtenidos en los pacientes del grupo 1.

Tabla 26: Valores de puntuación MELD obtenidos en los pacientes del grupo 1 de estudio.

MELD (puntos)	N	%	MEDIA	MEDIANA	MAYOR	MENOR	DESVIAC. ESTÁNDAR	
GRUPO 1	6 - 14	22	55,0	15	16	25	8	4
	15 - 20	12	30,0					
	21 - 25	6	15,0					
SUB-GRUPO 1A	6 - 14	7	77,8	13	14	21	8	4
	15 - 20	1	11,1					
	21 - 25	1	11,1					
SUB-GRUPO 1B	6 - 14	15	48,4	15	16	25	8	4
	15 - 20	11	35,5					
	21 - 25	5	16,1					

- **GRUPO 2:** En el grupo 2 hubo 26 pacientes (74,3%) cuya puntuación MELD estaba comprendida entre 6 y 14 puntos. Con puntuación entre 15 y 20 puntos hubo 7 pacientes (20,0%) y 2 pacientes (5,7%) presentaron puntuación MELD con valores comprendidos entre 21 y 25 puntos. El valor medio de la puntuación MELD en el grupo 2 fué de 13 ± 4 , con una mediana de 15, siendo 7 puntos el valor más bajo y 23 puntos el valor más alto. La desviación estándar fué 4.

Teniendo en cuenta los dos subgrupos, para el subgrupo 2A, estos valores fueron de 13 pacientes (92,9%) con puntuación MELD entre 6 y 14 puntos, 1 paciente (7,1%) con puntuación MELD entre 15 y 20 puntos y no hubo ningún

paciente con puntuación entre 21 y 25 puntos. El valor medio fué de 11 ± 3 , con una mediana de 12, siendo el valor más bajo de 7 puntos y el más alto de 17 puntos. La desviación estándar fué 3.

En el subgrupo 2B, 13 pacientes (61,9%) presentaron puntuación MELD comprendida entre 6 y 14 puntos, 6 pacientes (28,6%) presentaron puntuación MELD entre 15 y 20 puntos y 2 pacientes (9,5%) presentaron puntuación MELD comprendida entre 21 y 25 puntos. El valor medio fué 15 ± 4 puntos, con una mediana de 15, siendo el valor mínimo de 7 puntos y el valor más alto de 23 puntos. La desviación estándar fué 4.

En la tabla 27 se muestran los valores de puntuación MELD obtenidos en los pacientes del grupo 2 del estudio.

Tabla 27: Valores de puntuación MELD obtenidos en los pacientes del grupo 2 del estudio.

MELD (puntos)		N	%	MEDIA	MEDIANA	MAYOR	MENOR	DESVIAC. ESTÁNDAR
GRUPO 2	6 - 14	26	74,3	13	15	23	7	4
	15 - 20	7	20,0					
	21 - 25	2	5,7					
SUB-GRUPO 2A	6 - 14	13	92,9	11	12	17	7	3
	15 - 20	1	7,1					
	21 - 25	0	0					
SUB-GRUPO 2B	6 - 14	13	61,9	15	15	23	7	4
	15 - 20	6	28,6					
	21 - 25	2	9,5					

- **GRUPO 3:** En el grupo 3, 5 pacientes (83,3%) presentaron puntuación MELD comprendida entre 6 y 14 puntos, 1 paciente (16,7%) presentó puntuación MELD entre 15 y 20 puntos, y no hubo ninguna paciente con puntuación MELD

superior a 20 puntos. El valor medio fué 12 ± 3 puntos, y la mediana 12, siendo 9 el valor más bajo y 16 puntos el valor más alto. La desviación estándar fué 3.

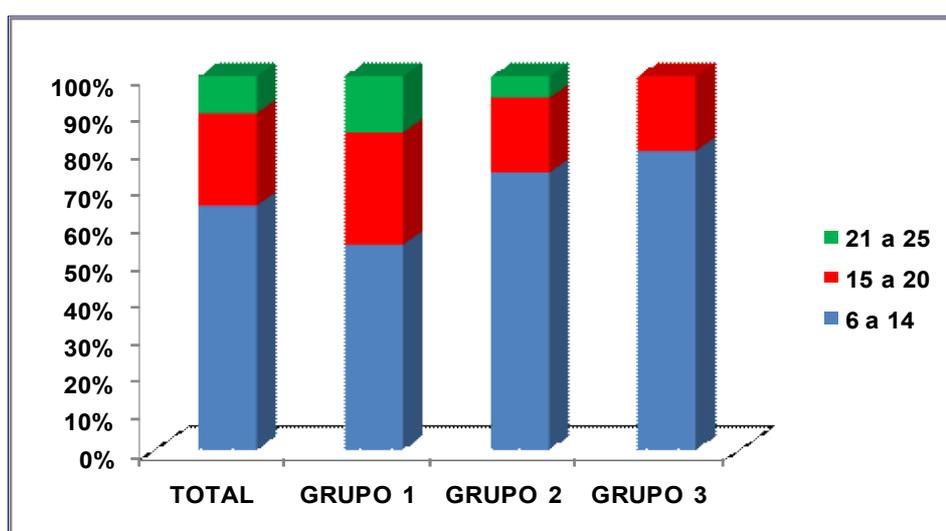
En la tabla 28 se muestran los valores de puntuación MELD obtenidos en las pacientes del grupo 3 del estudio.

Tabla 28: Valores de puntuación MELD obtenidos en las pacientes del grupo 3 de estudio.

MELD (puntos)		N	%	MEDIA	MEDIANA	MAYOR	MENOR	DESVIAC. ESTAND.
GRUPO 3	6 - 14	5	83,3	12	12	16	9	3
	15 - 20	1	16,7					
	21 - 25	0	0					

En la figura 28 se representan los valores de puntuación MELD obtenidos en los pacientes participantes en el estudio, y su distribución según los distintos grupos del estudio.

Figura 28: Distribución de los valores de puntuación MELD de los pacientes participantes en el estudio.



En el análisis estadístico, mediante aplicación del test de Kruskal-Wallis, no se encontraron diferencias significativas en la distribución de los pacientes según su puntuación MELD entre los grupos 1 y 2 del estudio ($p>0,05$). No se incluyó el grupo 3 del estudio en el análisis estadístico, debido a su pequeño tamaño muestral.

En la tabla 29 se muestra la distribución de los pacientes en los distintos grupos del estudio, según la gravedad de la cirrosis hepática, estimada mediante el cálculo del estadio de Child-Pugh y de la puntuación MELD.

Tabla 29: Distribución de los pacientes en los distintos grupos del estudio, según la gravedad de la cirrosis hepática.

GRAVEDAD DE LA CIRROSIS HEPÁTICA		GRUPO 1: ENÓLICOS		GRUPO 2: VIRALES		GRUPO 3: C.B.P.	
		1A	1B	2A	2B	3A	3B
CHILD-PUGH	ESTADIO A	5	1	10	0	1	3
	ESTADIO B	2	26	4	16	0	2
	ESTADIO C	2	4	0	5	0	0
MELD	6 a 14	7	15	13	13	1	4
	15 a 20	1	11	1	6	0	1
	21 a 25	1	5	0	2	0	0

IV.4. INDICE DE MASA CORPORAL

Los valores correspondientes al índice de masa corporal han sido los siguientes:

- Peso normal (IMC de 18,5 a 24,9 Kg/m²): 25 pacientes (30,9%).
- Sobrepeso grado I (IMC de 25 a 29,9 Kg/m²): 38 pacientes (46,9%).
- Preobesidad (IMC de 30 a 34,9 Kg/m²): 15 pacientes (18,5%).
- Obesidad (IMC>35 Kg/m²): 3 pacientes (3,7%).

IV.4.1. GRUPO 1: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA ENÓLICA

En el grupo 1 de pacientes con cirrosis hepática de etiología enólica, la distribución de los pacientes según su IMC ha sido la siguiente:

- Peso normal (IMC de 18,5 a 24,9 Kg/m²): 11 pacientes (27,5%).
- Sobrepeso grado I (IMC de 25 a 29,9 Kg/m²): 20 pacientes (50,0%).
- Preobesidad (IMC de 30 a 34,9 Kg/m²): 8 pacientes (20,0%).
- Obesidad (IMC>35 Kg/m²): 1 paciente (2,5%).

El valor medio del IMC en el grupo 1 fué de $26,5 \pm 3,68$ Kg/m², con una mediana de 27,20 Kg/m², siendo el valor mayor de 35,62 Kg/m² y el menor valor de 18,68 Kg/m². La desviación estándar fué de 3,68 Kg/m².

Teniendo en cuenta la división en subgrupos del grupo 1, encontramos en el subgrupo 1A la siguiente distribución de valores del IMC:

- Peso normal (IMC de 18,5 a 24,9 Kg/m²): ningún paciente.
- Sobrepeso grado I (IMC de 25 a 29,9 Kg/m²): 6 pacientes (66,7%).
- Preobesidad (IMC de 30 a 34,9 Kg/m²): 3 pacientes (33,3%).
- Obesidad (IMC>35 Kg/m²): ningún paciente.

El valor medio en el grupo 1A fué de $28,64 \pm 2,82$ Kg/m², con una mediana de 28,96 Kg/m², siendo 32,74 Kg/m² el valor más alto y 25,18 Kg/m² el valor más bajo. La desviación estándar fué de 2,82 Kg/m².

En el subgrupo 1B, la distribución de valores del IMC fué la siguiente:

- Peso normal (IMC de 18,5 a 24,9 Kg/m²): 11 pacientes (35,5%).
- Sobrepeso grado I (IMC de 25 a 29,9 Kg/m²): 14 pacientes (45,2%).

- Preobesidad (IMC de 30 a 34,9 Kg/m²): 5 pacientes (16,1%).
- Obesidad (IMC>35 Kg/m²): 1 paciente (3,2%).

El valor medio en el subgrupo 1B fué de 25,99 ± 3,62 Kg/m², con una mediana de 27,20 Kg/m², siendo 35,62 Kg/m² el valor más alto y 18,78 Kg/m² el valor más bajo. La desviación estándar fué de 3,62 Kg/m².

En la tabla 30 se muestra la distribución de los valores del IMC de los pacientes del grupo 1 del estudio.

Tabla 30: Valores correspondientes al IMC de los pacientes del grupo 1 del estudio.

IMC (Kg / m ²)		N	%	MEDIA	MEDIANA	MAYOR	MENOR	DESVIAC ESTÁNDAR
GRUPO 1	18,5-24,9	11	27,5	26,58	27,20	35,62	18,68	3,68
	25-29,9	20	50,0					
	30-34,9	8	20,0					
	>35	1	12,5					
SUB-GRUPO 1A	18,5-24,9	0	0	28,64	28,96	32,74	25,18	2,82
	25-29,9	6	66,7					
	30-34,9	3	33,3					
	>35	0	0					
SUB-GRUPO 1B	18,5-24,9	11	35,5	25,99	25,99	35,62	18,78	3,62
	25-29,9	14	45,2					
	30-34,9	5	16,1					
	>35	1	3,2					

IV.4.2. GRUPO 2: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA VIRAL

En el grupo 2 de pacientes con cirrosis hepática de etiología viral, la distribución de los pacientes según su IMC ha sido la siguiente:

- Peso normal (IMC de 18,5 a 24,9 Kg/m²): 10 pacientes (28,6%).
- Sobrepeso grado I (IMC de 25 a 29,9 Kg/m²): 17 pacientes (48,6%).
- Preobesidad (IMC de 30 a 34,9 Kg/m²): 7 pacientes (20,0%).
- Obesidad (IMC>35 Kg/m²): 1 paciente (2,8%).

El valor medio del IMC en el grupo 1 fué de $27,12 \pm 4,09$ Kg/m², con una mediana de 27,28 Kg/m², siendo el valor mayor de 35,62 Kg/m² y el valor menor de 18,95 Kg/m². La desviación estándar fué de 4,09 Kg/m².

Teniendo en cuenta la división en subgrupos del grupo 2, encontramos en el subgrupo 2A la siguiente distribución de valores del IMC:

- Peso normal (IMC de 18,5 a 24,9 Kg/m²): 2 pacientes (14,3%).
- Sobrepeso grado I (IMC de 25 a 29,9 Kg/m²): 8 pacientes (57,1%).
- Preobesidad (IMC de 30 a 34,9 Kg/m²): 4 pacientes (28,6%).
- Obesidad (IMC>35 Kg/m²): ningún paciente.

El valor medio en el subgrupo 2A fué de $27,11 \pm 4,15$ Kg/m², con una mediana de 26,79 Kg/m², siendo 34,63 Kg/m² el valor más alto y 18,95 Kg/m² el valor más bajo. La desviación estándar fué de 4,15 Kg/m².

En el subgrupo 2B, la distribución de valores del IMC fué la siguiente:

- Peso normal (IMC de 18,5 a 24,9 Kg/m²): 8 pacientes (30,1%).
- Sobrepeso grado I (IMC de 25 a 29,9 Kg/m²): 9 pacientes (42,8%).

- Preobesidad (IMC de 30 a 34,9 Kg/m²): 3 pacientes (14,3%).
- Obesidad (IMC>35 Kg/m²): 1 paciente (12,8%).

El valor medio en el subgrupo 2B fué de 27,12 ± 4,16 Kg/m², con una mediana de 28,44 Kg/m², siendo 35,62 Kg/m² el valor más alto y 21,26 Kg/m² el valor más bajo. La desviación estándar fué de 4,16 Kg/m².

En la tabla 31 se muestra la distribución de los valores del IMC de los pacientes del grupo 2 del estudio.

Tabla 31: Valores correspondientes al IMC de los pacientes del grupo 2 del estudio.

IMC (Kg / m ²)		N	%	MEDIA	MEDIANA	MAYOR	MENOR	DESVIAC. ESTÁNDAR
GRUPO 2	18,5-24,9	10	28,6	27,12	27,28	35,62	18,95	4,09
	25-29,9	17	48,6					
	30-34,9	7	20,0					
	>35	1	2,8					
SUB-GRUPO 2A	18,5-24,9	2	14,3	23,11	26,79	34,63	18,95	4,15
	25-29,9	8	57,1					
	30-34,9	4	28,6					
	>35	0	0					
SUB-GRUPO 2B	18,5-24,9	8	30,1	27,12	28,44	35,62	21,26	4,16
	25-29,9	9	42,8					
	30-34,9	3	14,3					
	>35	1	12,8					

IV.4.3. GRUPO 3: CIRROSIS BILIAR PRIMARIA (C.B.P.)

En el grupo 3 de pacientes con C.B.P., la distribución de las pacientes según su IMC ha sido la siguiente:

- Peso normal (IMC de 18,5 a 24,9 Kg/m²): 4 pacientes (66,6%).
- Sobrepeso grado I (IMC de 25 a 29,9 Kg/m²): 1 paciente (16,7%).
- Preobesidad (IMC de 30 a 34,9 Kg/m²): ninguna paciente.
- Obesidad (IMC >35 Kg/m²): 1 paciente (16,7%).

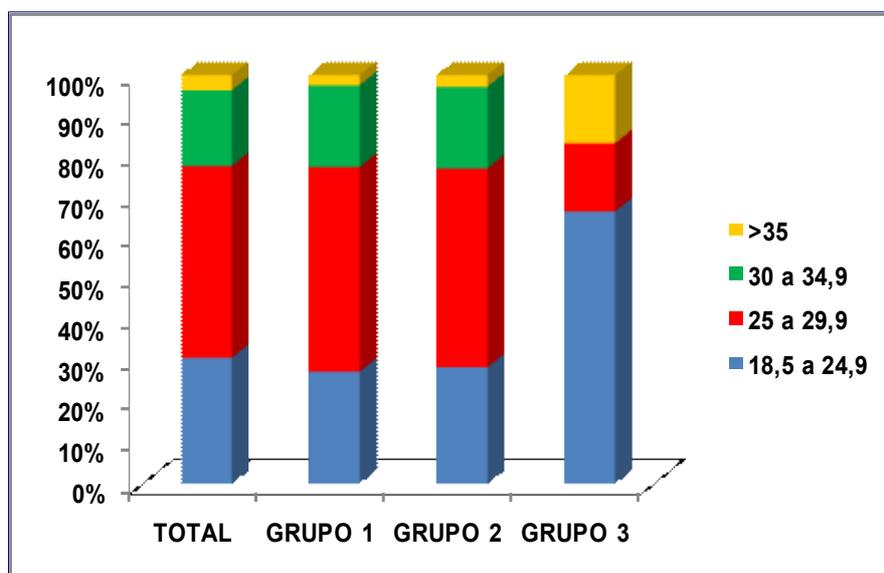
El valor medio del IMC en el grupo 3 fué de $21,72 \pm 7,41$ Kg/m², con una mediana de 28,12 Kg/m², siendo el valor mayor de 36,16 Kg/m² y el valor menor de 20,08 Kg/m². La desviación estándar fué de 7,41 Kg/m².

En la tabla 32 se muestra la distribución de los valores del IMC de las pacientes del grupo 3 del estudio.

Tabla 32: Valores correspondientes al IMC de las pacientes del grupo 3 del estudio.

IMC (Kg / m ²)		N	%	MEDIA	MEDIANA	MAYOR	MENOR	DESVIAC. ESTÁNDAR
GRUPO 3	18,5-24,9	4	66,6	21,72	28,12	36,16	20,08	7,41
	25-29,9	1	16,7					
	30-34,9	0	0					
	>35	1	16,7					

En la figura 29 se representa la distribución de los valores de IMC de los pacientes participantes en el estudio.

Figura 29: Distribución de los valores del IMC de los pacientes participantes en el estudio.

En el análisis estadístico, mediante aplicación del test de Kruskal-Wallis, no hubo diferencias significativas con respecto al IMC de los pacientes entre los grupos 1 y 2 del estudio ($p > 0,05$). No se incluyó el grupo 3 en el análisis estadístico debido a su pequeño tamaño muestral.

IV.5. ESTUDIO CARDIOLÓGICO

Del total de 81 pacientes estudiados en la presente Tesis Doctoral, se pudo realizar el estudio cardiológico completo en 79 pacientes. En un paciente no se pudieron realizar las medidas de las cavidades cardíacas por presentar mala ventana ecográfica y en otro no se pudo llevar a cabo el estudio de presencia de síndrome hepatopulmonar. Ambos pacientes pertenecían al grupo 2 del estudio. Los parámetros analizados estadísticamente, dentro del estudio cardiológico, han sido los siguientes: diámetro de la aurícula izquierda (DAI), diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DD-VI), grosor

del tabique interventricular (TIV), grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo en diástole (PP), presencia de disfunción diastólica y presencia de síndrome hepatopulmonar (SHP). Los valores normales, obtenidos en el grupo de voluntarios sanos, están recogidos en la tabla 11 de la sección Pacientes y Métodos de la presente Tesis Doctoral.

IV.5.1. GRUPO 1: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA ENÓLICA

En el grupo 1 del estudio, formado por los pacientes con cirrosis hepática de etiología enólica, los resultados del estudio cardiológico han sido los que siguen.

IV.5.1.A. DIÁMETRO DE LA AURÍCULA IZQUIERDA (DAI)

En el grupo 1 hubo 16 pacientes (40,0%) que presentaron una aurícula izquierda de tamaño normal, 8 pacientes (20,0%) presentaron una aurícula izquierda aumentada de tamaño y 16 pacientes (40,0%) presentaron una aurícula izquierda con diámetro inferior al rango normal.

Separando los pacientes en función de su sexo, el 100% de las mujeres presentó DAI aumentado de tamaño. En los varones, hubo 15 pacientes (41,4%) que presentaron DAI de tamaño normal, 15 pacientes (41,4%) presentaron DAI disminuido de tamaño y 6 pacientes (17,2%) presentaron DAI aumentado de tamaño.

La media de la medida del diámetro de la aurícula izquierda fue de 41,6 mm en los varones y 43,7 mm en las mujeres (dentro del rango de la normalidad para varones y por encima del rango normal para mujeres). El valor de la mediana en varones fue de 40,5 mm, siendo 50 mm el valor más alto y 31 mm el valor más bajo. La desviación estándar fue de 5,4 en los varones.

En mujeres, la mediana fue de 45 mm, siendo 50 mm el valor más alto y 40 mm el valor más bajo. La desviación estándar del DAI en mujeres fue de 5,5.

Teniendo en cuenta los subgrupos, se observa que en el subgrupo 1A los valores obtenidos fueron los siguientes: 1 paciente (12,5%) presentó DAI aumentado, 6 pacientes (75,0%) presentaron DAI dentro del rango de la normalidad y 1 paciente (11,1%) presentó DAI por debajo del rango de normalidad. El valor de la media fue de 42,7 mm, con una mediana de 42 mm, siendo 47 mm el valor más alto y 37 mm el valor más bajo. La desviación estándar fue de 3,7 mm. En el subgrupo 1A solo se incluía a una mujer, cuyo DAI estaba aumentado.

En el subgrupo 1B, en el caso de los varones, 5 pacientes (17,8%) presentaron DAI aumentado, 8 pacientes (28,6%) presentaron DAI normal y 15 pacientes (53,6%) presentaron DAI por debajo del rango de la normalidad. La media fue de 41,3 mm. La mediana fue de 40,5 mm, siendo 50 mm el valor más bajo y 31 mm el valor más alto. La desviación estándar fue de 5,7 mm.

En las mujeres, el 100% presentó DAI aumentado. El valor de la media fue de 40,5 mm, la mediana fue 40,5 mm, siendo 40 el valor más bajo y 41 mm el valor más alto. La desviación estándar fue de 0,5 mm.

En la tabla 33 se muestran los valores correspondientes al DAI en los pacientes del grupo 1 de estudio, según distribución de los mismos en varones y mujeres.

Tabla 33: Valores del diámetro de la aurícula izquierda (mm) en los pacientes del grupo 1. En la tabla 33-A se muestran los valores obtenidos en mujeres y en la tabla 33-B se muestran los valores obtenidos en los varones.

Tabla 33-A: Valores del diámetro de la aurícula izquierda (mm) en mujeres.

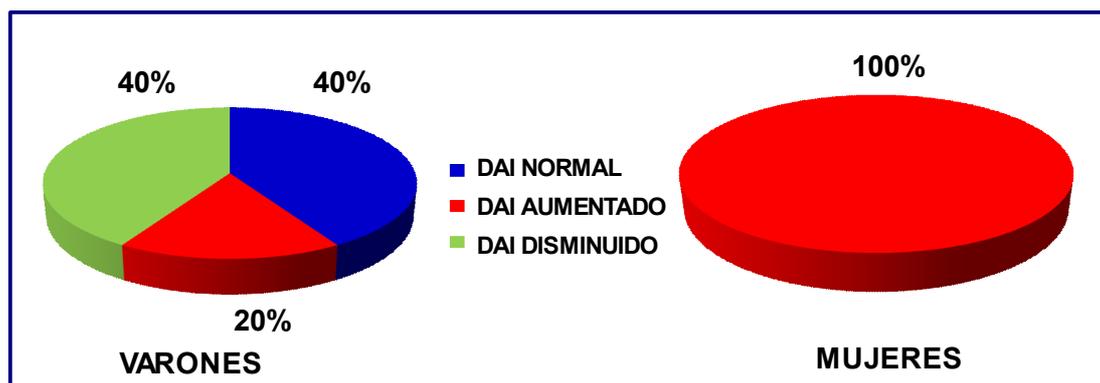
DAI (mm)		%	MEDIA	MEDIANA	MAYOR	MENOR	DESVIAC. ESTÁND.
GRUPO 1	DAI AUMENTADO	100	43,7	45	50	40	5,5
SUB-GRUPO 1A	DAI AUMENTADO	100	50	50	50	50	0
SUB-GRUPO 1B	DAI AUMENTADO	100	40,5	40,5	41	40	0,5

Tabla 33-B: Valores del diámetro de la aurícula izquierda (mm) en varones.

DAI (mm)		N	%	MEDIA	MEDIANA	MAYOR	MENOR	DESV. ESTÁND.
GRUPO 1	DAI NORMAL	15	40,0	41,6	40,5	50	31	5,4
	DAI AUMENTADO	6	20,0					
	DAI DISMINUIDO	15	40,0					
SUB-GRUPO 1A	DAI NORMAL	6	75,0	42,7	42	47	37	3,7
	DAI AUMENTADO	1	12,5					
	DAI DISMINUIDO	1	12,5					
SUB-GRUPO 1B	DAI NORMAL	8	28,6	41,3	40,5	50	31	5,7
	DAI AUMENTADO	5	17,8					
	DAI DISMINUIDO	15	53,6					

En la figura 30 se muestra gráficamente la distribución de las medidas del diámetro de la aurícula izquierda, según sexo, en los pacientes del grupo 1 del estudio..

Figura 30: Distribución de los pacientes del grupo 1 del estudio según las medidas del diámetro de la aurícula izquierda (mm).



IV.5.1.B. DIÁMETRO DIASTÓLICO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO (DD-VI)

En el grupo 1, el 100% de las mujeres presentó un diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DD-VI) dentro de los parámetros normales. En varones, hubo 27 pacientes (75,0%) con DD-VI normal, y 9 pacientes (25,0%) con un valor del DD-VI disminuido. No hubo ningún paciente con aumento del DD-VI. El valor de la media de medidas del DD-VI en varones fue de 46,4 mm, con una mediana de 46,5 mm, siendo 53 mm el valor más alto y 40 mm el valor más bajo. La desviación estándar fue de 4,2 mm.

Para las mujeres del grupo 1 de estudio, el valor de la media de las medidas del DD-VI fue de 46 mm. La mediana fue de 47 mm, siendo el valor más alto 50 mm y el valor más bajo 44 mm. La desviación estándar fue de 2,8 mm.

Según subgrupos, para varones, en el subgrupo 1A se encontraron los siguientes resultados: 6 pacientes (75,0%) presentaron un valor de DD-VI dentro de la normalidad y 2 pacientes (25,0%) presentaron DD-VI disminuido, siendo la media de 46,8 mm, la mediana 46,5 mm, el valor más alto 52 mm, el valor más bajo 41 mm y la desviación estándar 4,4 mm.

En el subgrupo 1B, para varones, se hallaron los siguientes valores: 22 pacientes (78,6%) presentaron medidas del DD-VI dentro del rango de normalidad, y 6 pacientes (21,4%) presentaron DD-VI disminuido. El valor de la media fue de 46,3 mm, la mediana fue de 46,5 mm, siendo 53 mm el valor más alto y 40 mm el valor más bajo. La desviación estándar fue 4,2 mm.

En la tabla 34 se muestran los valores del DD-VI correspondientes a los pacientes del grupo 1. En la tabla 34-A se especifican los valores para las mujeres y en la tabla 34-B se especifican los valores para los varones.

Tabla 34: Valores del diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DD-VI) en mm correspondientes a los pacientes del grupo 1 del estudio.

Tabla 34-A: Valores del diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (mm) en mujeres.

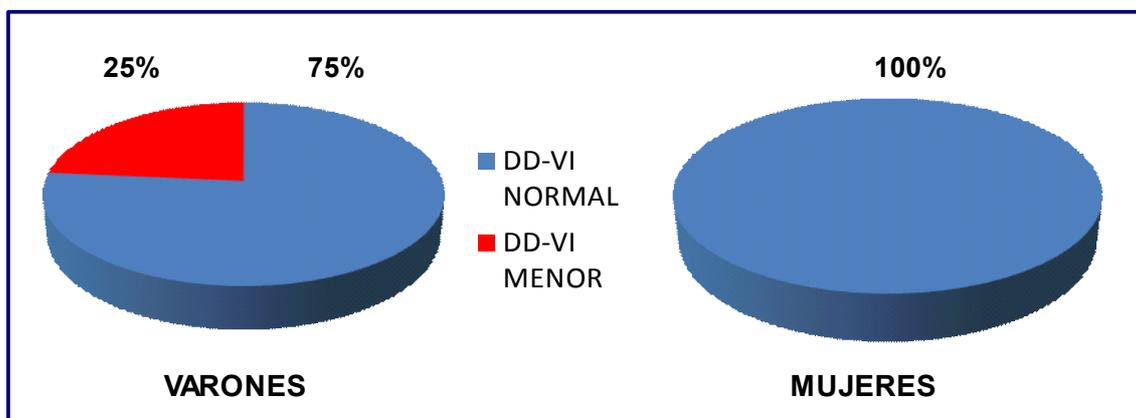
DD-VI (mm)		N	%	MEDIA	MEDIANA	MAYOR	MENOR	DESVIAC. ESTÁNDAR
GRUPO 1	DD-VI NORMAL	4	100,0	46	47	50	44	2,8

Tabla 34-B: Valores del diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (mm) en varones.

DD-VI (mm)		N	%	MEDIA	MEDIANA	MAYOR	MENOR	DESV. ESTÁNDAR
GRUPO 1	DD-VI NORMAL	27	75,0	46,4	46,5	53	40	4,2
	DD-VI MENOR	9	25,0					
SUB-GRUPO 1A	DD-VI NORMAL	6	75,0	46,8	46,5	52	41	4,4
	DD-VI MENOR	2	25,0					
SUB-GRUPO 1B	DD-VI NORMAL	22	78,6	46,3	46,5	53	40	4,2
	DD-VI MENOR	6	21,4					

En la figura 31 se representa la distribución de los valores del DD-VI de los pacientes que constituyeron el grupo 1 de estudio.

Figura 31: Distribución de los valores del diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DD-VI) correspondientes a los pacientes del grupo 1.



IV.5.1.C. GROSOR DEL TABIQUE INTERVENTRICULAR (TIV)

En los pacientes varones del grupo 1, 26 pacientes (72,2%) presentaron un grosor del TIV dentro de parámetros normales y 10 pacientes (27,8%) presentaron grosor del TIV aumentado. La media fue de 9,6 mm, la mediana 9,5 mm, siendo el valor mayor 12 mm y el valor menor 7 mm con una desviación estándar de 1,4 mm.

En las mujeres, 2 pacientes (50,0%) presentaron aumento del grosor del TIV y 2 pacientes (50%) presentaron grosor del TIV dentro del rango de la normalidad. El valor de la media fue 9,5 mm, la mediana fue 9,5 mm, el valor más alto fue de 10 mm, el valor más bajo de 9 mm y la desviación estándar 1,6 mm.

En cuanto a los valores según subgrupos, se encuentra, en el caso de los varones, que en el subgrupo 1A, 15 pacientes (62,5%) presentaron grosor del TIV normal y 3 pacientes (37,5%) presentaron grosor del TIV aumentado. El valor de la media fue 10,1 mm, la mediana 10 mm, el valor más alto fue 11 mm y el valor más bajo 9 mm con una desviación estándar de 0,5 mm.

En el subgrupo 1B, en varones, 7 varones (25,0%) presentaron grosor del TIV aumentado y 21 pacientes (75,0%) presentaron grosor del TIV dentro del rango normal. El valor de la media fue de 9,4 mm, la mediana fue 9,5 mm, el valor más alto 12 mm, el valor más bajo 7 mm y la desviación estándar 1,2 mm.

En la tabla 35 se muestran los valores de grosor del TIV en mm correspondientes a los pacientes del grupo 1 de estudio.

Tabla 35: Valores de grosor del TIV (mm) obtenidos en los pacientes del grupo 1 de estudio. En la tabla 35-A se muestran los valores correspondientes a las mujeres y en la tabla 35-B los valores correspondientes a los varones.

Tabla 35-A: Valores del grosor del tabique interventricular (TIV) en mm correspondientes a las mujeres del grupo 1 de estudio.

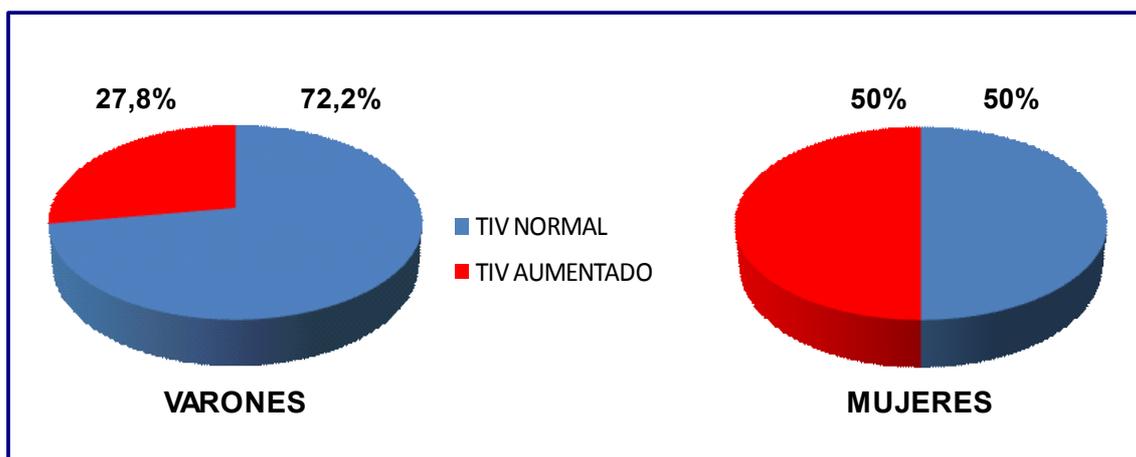
TIV (mm)		N	%	MEDIA	MEDIANA	MAYOR	MENOR	DESV. ESTÁND.
GRUPO 1	TIV NORMAL	2	50,0	9,5	9,5	10	9	1,6
	TIV AUMENTADO	2	50,0					

Tabla 35-B: Valores del grosor del TIV (mm) correspondientes a los varones del grupo 1 de estudio.

TIV (mm)		N	%	MEDIA	MEDIANA	MAYOR	MENOR	DESV. ESTAN.
GRUPO 1	TIV NORMAL	26	72,2	9,6	9,5	12	7	1,4
	TIV AUMENTADO	10	27,8					
SUB-GRUPO 1A	TIV NORMAL	5	62,5	10,1	10	11	9	0,5
	TIV AUMENTADO	3	37,5					
SUB-GRUPO 1B	TIV NORMAL	21	75,0	9,4	9,5	12	7	1,5
	TIV AUMENTADO	7	25,0					

En la figura 32 se representan gráficamente los valores del grosor del TIV (mm) correspondientes a los pacientes del grupo 1 del estudio.

Figura 32: Distribución de los pacientes del grupo 1 del estudio, según valor del grosor del TIV.



IV.5.1.D. GROSOR DE LA PARED POSTERIOR DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO EN DIÁSTOLE (PP).

En el grupo 1, el 100,0% de las mujeres presentó un grosor de la pared posterior de ventrículo izquierdo (PP) dentro del rango de la normalidad. La media fue de 7 mm, la mediana 7 mm, el valor más alto fue 8 mm y el valor más bajo 6 mm. La desviación estándar fue de 1,4 mm.

En los varones, también hubo un 100,0% de pacientes con PP normal. La media fue 8,2 mm, la mediana 8 mm, el valor más alto fue 10 mm y el valor más bajo fue 6 mm. La desviación estándar fue 1,2 mm.

En el subgrupo 1A, la media fue 8,2 mm, la mediana 8 mm, el valor más alto 9 mm, el valor más bajo 7 mm y la desviación estándar 0,8 mm.

En el subgrupo 1B, estos valores fueron de 8,1 mm para la media, la mediana

fue 8 mm, el valor más alto fue de 10 mm, el valor más bajo 6 mm y la desviación estándar 1,3 mm.

En la tabla 36 se muestran los valores correspondientes al PP en los pacientes del grupo 1 de estudio.

Tabla 36: Valores de PP correspondientes a los pacientes del grupo 1 del estudio. En la tabla 36-A se muestran los valores correspondientes a las mujeres y en la tabla 36-B los valores correspondientes a los varones.

Tabla 36-A: Valores de grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo en diástole (PP) en mm, en mujeres.

PP (mm)		N	%	MEDIA	MEDIANA	MAYOR	MENOR	DES. ESTAND.
GRUPO 1	PP NORMAL	4	100,0	7	7	8	6	1,4

Tabla 36-B: Valores de grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo en diástole (PP) en mm, en varones.

PP (mm)		N	%	MEDIA	MEDIANA	MAYOR	MENOR	DES. ESTAND.
GRUPO 1	PP NORMAL	36	100,0	8,2	8	10	6	1,2
SUB-GRUPO 1A	PP NORMAL	8	100,0	8,2	8	9	7	0,8
SUB-GRUPO 1B	PP NORMAL	28	100,0	8,1	8	10	6	1,3

IV.5.1.E. DISFUNCIÓN DIASTÓLICA

En el grupo 1, 18 pacientes (45,0%) presentaron disfunción diastólica. Teniendo en cuenta la división en subgrupos, en el subgrupo 1A, 2 pacientes (22,2%) presentaron disfunción diastólica mientras que en el subgrupo 1B, 16 pacientes (51,6%) presentaron esta disfunción.

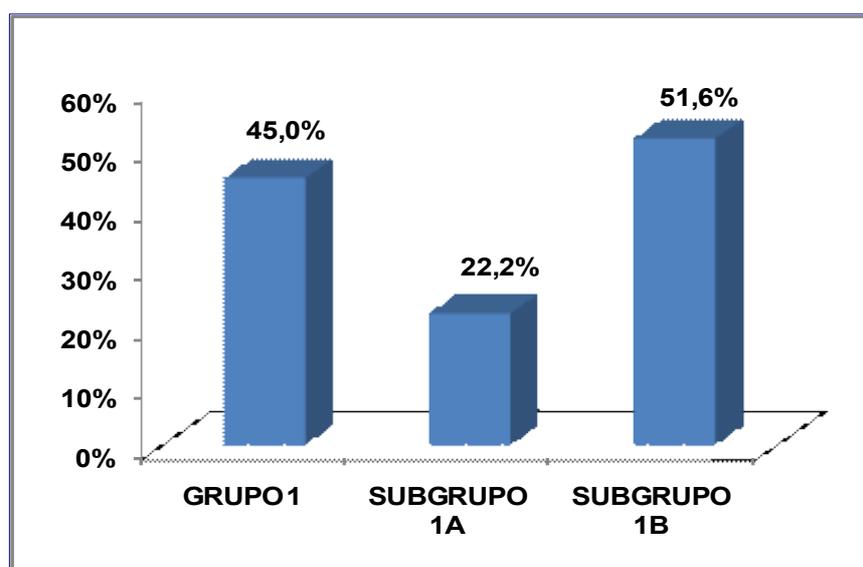
En la tabla 37 se muestran las incidencias de disfunción diastólica en los pacientes del grupo 1 de estudio.

Tabla 37: Incidencia de disfunción diastólica en los pacientes del grupo 1 del estudio.

DISFUNCIÓN DIASTÓLICA	GRUPO 1	SUBGRUPO 1A	SUBGRUPO 1B
N	18	2	16
%	45,0	22,2	51,6

En la figura 33 se muestran las incidencias de disfunción diastólica en los pacientes del grupo 1 del estudio.

Figura 33: Incidencias de disfunción diastólica en los pacientes del grupo 1 del estudio



IV.5.1.F. SÍNDROME HEPATOPULMONAR (SHP)

En el grupo 1, 14 pacientes (35,0%) presentaron síndrome hepatopulmonar (SHP). Según sexo, la incidencia de SHP en mujeres fue de 2 pacientes (50,0%) y en varones fue de 12 pacientes (33,3%). Según subgrupos, en el subgrupo 1A un paciente (11,1%) presentó SHP mientras que en el subgrupo 1B, 13 pacientes (41,9%) presentaron SHP.

En la tabla 38 se muestran las incidencias de síndrome hepatopulmonar en los pacientes del grupo 1 de estudio.

Tabla 38: Incidencia de síndrome hepatopulmonar en los pacientes del grupo 1 de estudio. En la tabla 38-A se muestran los valores por subgrupos y en la tabla 38-B se muestran estos valores según el sexo de los pacientes.

Tabla 38-A: Incidencias de síndrome hepatopulmonar en los pacientes del grupo 1 de estudio.

INCIDENCIA SHP	N	%
GRUPO 1	14	35,0
SUBGRUPO 1A	1	11,1
SUBGRUPO 1B	13	41,9

Tabla 38-B: Incidencia de síndrome hepatopulmonar en los pacientes del grupo 1 de estudio, según sexo.

INCIDENCIA SHP	N	%
VARONES	11	33,3
MUJERES	2	50,0

En la figura 34 se muestran las incidencias de síndrome hepatopulmonar en los pacientes del grupo 1 del estudio.

Figura 34: Incidencia de síndrome hepatopulmonar en los pacientes del grupo 1 del estudio. En la figura 34-A se muestran los valores por subgrupos y en la figura 34-B se muestran estos valores según el sexo de los pacientes.

Figura 34-A: Incidencia de SHP en los pacientes del grupo 1 de estudio.

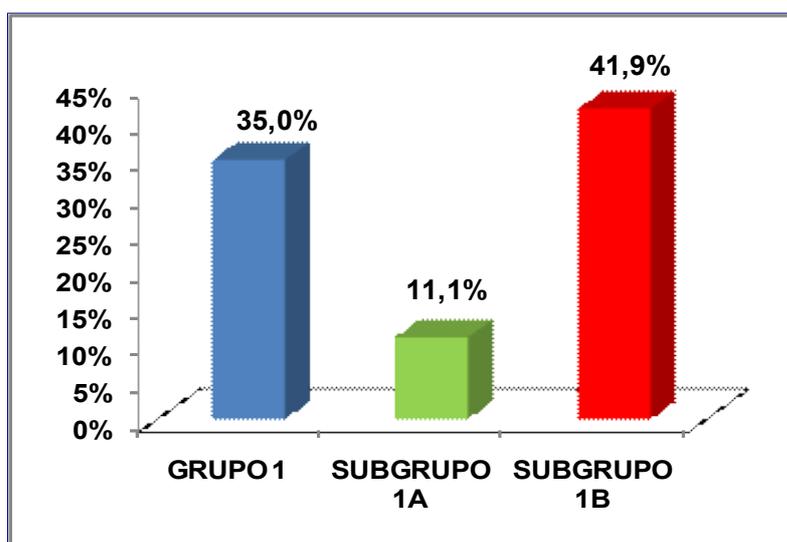
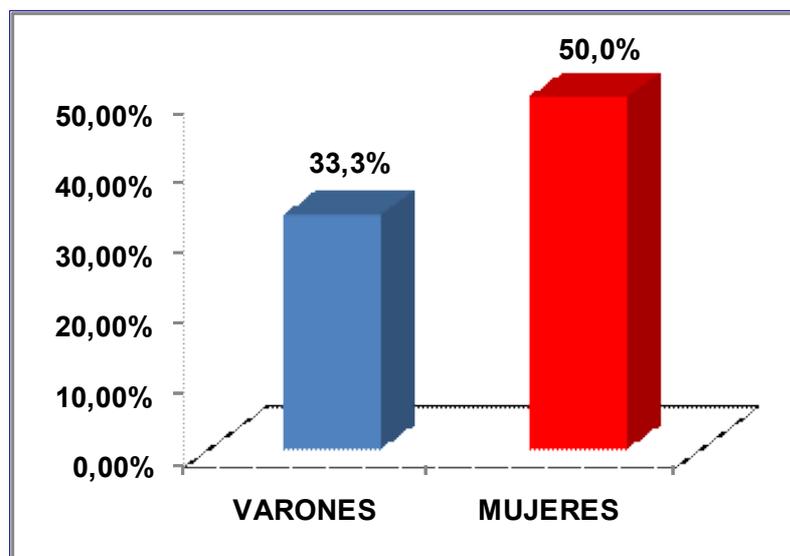


Figura 34-B: Incidencia de SHP en los pacientes del grupo 1 de estudio según sexo.



IV.5.2. GRUPO 2: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA VIRAL

En el grupo 2 del estudio, formado por los pacientes con cirrosis hepática de etiología viral, hubo dos pacientes varones, del subgrupo 2A, a los que no se pudo realizar medición de cámaras cardíacas, por mala ventana ecográfica en un caso mientras que no se pudo realizar estudio de síndrome hepatopulmonar, por imposibilidad de canalización de vía venosa en el otro. Los resultados del estudio cardiológico han sido los que siguen.

IV.5.2.A. DIÁMETRO DE LA AURÍCULA IZQUIERDA (DAI)

En el grupo 2 hubo 6 pacientes (17,6%) que presentaron una aurícula izquierda de tamaño normal, 10 pacientes (29,4%) presentaron una aurícula izquierda aumentada de tamaño y 18 pacientes (53,0%) presentaron una aurícula izquierda con diámetro inferior al rango normal.

Si se considera a los pacientes según su sexo dentro del grupo 2, se encuentra que hubo 7 mujeres (87,5%) que presentaron DAI aumentado de tamaño, y 1 paciente (12,5%) presentó DAI dentro del rango de la normalidad. En los varones, 7 pacientes (26,9%) presentaron DAI normal, 15 pacientes (57,7%) presentaron DAI por debajo del rango normal, y 4 pacientes (15,4%) presentaron DAI aumentado de tamaño.

La media de la medida del diámetro de la aurícula izquierda fue de 39,8 mm en los varones y 41,6 mm en las mujeres (por debajo del rango de la normalidad para varones y por encima del rango normal para mujeres). El valor de la mediana en varones fue de 38,5 mm, siendo 50 mm el valor más alto y 27 mm el valor más bajo. La desviación estándar fue de 6,2 mm en los varones.

En mujeres, la mediana fue de 41 mm, siendo 50 mm el valor más alto y 32 mm el valor más bajo. La desviación estándar del diámetro de la aurícula izquierda, en mujeres, fue de 5,8 mm.

Teniendo en cuenta los subgrupos, en el subgrupo 2A, se obtuvieron los siguientes valores en varones: un paciente (10,0%) presentó DAI aumentado, 3 pacientes (30,0%) presentaron DAI dentro del rango de la normalidad y 6 pacientes (60,0%) presentaron DAI por debajo del rango de normalidad. El valor de la media fue de 39,9 mm, con una mediana de 42 mm, siendo 49 mm el valor más alto y 35 mm el valor más bajo. La desviación estándar fue de 3,7 mm.

En el subgrupo 2A el 100,0% de mujeres presentó DAI aumentado, el valor de la media fue de 45,5 mm, la mediana fue 45,5 mm, siendo 50 mm el valor más alto y 41 mm el valor más bajo. La desviación estándar fue de 6,4 mm.

En el subgrupo 2B, en los varones, 2 pacientes (12,5%) presentaron DAI aumentado, 5 pacientes (31,2%) presentaron DAI normal y 9 pacientes (56,3%) presentaron DAI por debajo del rango de la normalidad. La media fue de 39,8 mm. La mediana fue de 38,5 mm, siendo 50 mm el valor más alto y 27 mm el valor más bajo. La desviación típica estándar de 6,1.

En las mujeres del subgrupo 2B, 4 pacientes (80,0%) presentaron DAI aumentado y 1 paciente (20%) presentó DAI dentro del rango de la normalidad. El valor de la media fue de 39,5 mm, la mediana fue 38 mm, siendo 32 el valor más bajo y 44 mm el valor más alto. La desviación estándar fue de 5,2 mm.

En la tabla 39 se muestran los valores correspondientes al DAI en los pacientes del grupo 2 del estudio, según distribución de los mismos en varones y mujeres.

Tabla 39: Valores del diámetro de la aurícula izquierda (mm) en los pacientes del grupo 2 del estudio. En la tabla 39-A se muestran los valores obtenidos en varones y en la tabla 39-B se muestran los valores obtenidos en las mujeres.

Tabla 39-A: Valores del diámetro de la aurícula izquierda (mm) obtenidos en las mujeres del grupo 2 del estudio.

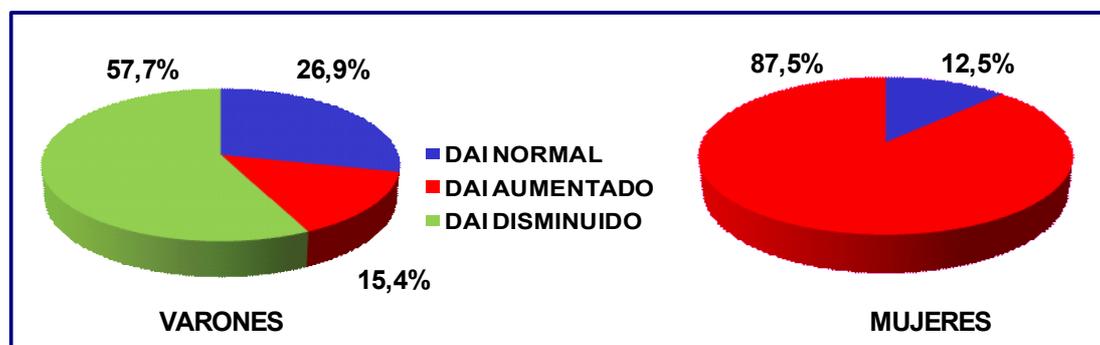
DAI (mm)		N	%	MEDIA	MEDIANA	MAYOR	MENOR	DESV. ESTAN.
GRUPO 2	DAI NORMAL	1	12,5	41,6	41	50	32	5,8
	DAI AUMENTADO	7	87,5					
SUB-GRUPO 2A	DAI NORMAL	0	0	45,5	45,5	50	41	6,4
	DAI AUMENTADO	3	100,0					
SUB-GRUPO 2B	DAI NORMAL	1	20,0	39,5	38	44	32	5,2
	DAI AUMENTADO	4	80,0					

Tabla 39-B: Valores del diámetro de la aurícula izquierda (mm) obtenidos en los varones del grupo 2 del estudio.

DAI (mm)		N	%	MEDIA	MEDIANA	MAYOR	MENOR	DES.V. ESTAN.
GRUPO 2	DAI NORMAL	7	26,9	39,8	38,5	50	27	6,2
	DAI AUMENTADO	4	15,4					
	DAI DISMINUIDO	15	57,7					
SUB-GRUPO 2A	DAI NORMAL	3	30,0	39,9	42	49	35	6,7
	DAI AUMENTADO	1	10,0					
	DAI DISMINUIDO	6	60,0					
SUB-GRUPO 2B	DAI NORMAL	5	31,2	39,8	38,5	50	27	6,1
	DAI AUMENTADO	2	12,5					
	DAI DISMINUIDO	9	56,3					

En la figura 35 se muestra gráficamente la distribución de las medidas del diámetro de la aurícula izquierda, según sexo, en los pacientes del grupo 2 del estudio.

Figura 35: Distribución de los pacientes del grupo 2 según las medidas del DAI.



IV.5.2.B. DIÁMETRO DIASTÓLICO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO (DD-VI)

En el grupo 2, en mujeres, hubo 6 pacientes (75,0%) que presentaron un diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DD-VI) dentro de los parámetros normales y 2 pacientes (25,0%) presentaron DD-VI por debajo del rango normal. En varones, hubo 25 pacientes (96,0%) con DD-VI normal, y 1 paciente (4,0%) presentó un valor del DD-VI disminuido. No hubo ningún paciente con aumento del DD-VI. El valor de la media de medidas del DD-VI en varones fue de 47,5 mm, con una mediana de 48,5 mm, siendo 55 mm el valor más alto y 42 mm el valor más bajo. La desviación estándar fue de 3,6 mm.

Para las mujeres del grupo 2 del estudio, el valor de la media de las medidas del DD-VI fue de 43,9 mm. La mediana fue de 43 mm, siendo el valor más alto 50 mm y el valor más bajo 36 mm. La desviación estándar fue de 5,2 mm.

Según subgrupos, para varones, en el subgrupo 2A se encontraron los siguientes resultados: 9 pacientes (90,0%) presentaron un valor de DD-VI dentro de la normalidad, y un paciente (10,0%) presentó DD-VI por debajo del rango de la normalidad, siendo la media de 46,1 mm, la mediana 47 mm, el valor más alto 51 mm, el valor más bajo 43 mm y la desviación típica de 5,5 mm. Con respecto a las mujeres del subgrupo 2A, hubo 2 pacientes (66,7%) con medidas de DD-VI en rango normal y una paciente (33,3%) con medida de DD-VI por debajo de la normalidad. La media fue de 41,7 mm, la mediana 41 mm, el valor mayor 46 mm, el valor menor 36 mm y la desviación estándar 5,1 mm.

En el subgrupo 2B, para varones, se hallaron los siguientes valores: los 16 pacientes (100,0%) presentaron medidas del DD-VI dentro del rango de normalidad. El

valor de la media fue de 48,3 mm, la mediana de 48,5 mm, siendo 55 mm el valor más alto y 42 mm el valor más bajo. La desviación estándar fue 3,8 mm. En las mujeres del subgrupo 2B hubo 4 pacientes (80,0%) con valores de DD-VI dentro de la normalidad, y una paciente (20,0%) con DD-VI disminuido. El valor de la media fue 45,5 mm, la mediana 44 mm, el valor más alto 50 mm y el valor más bajo 38 mm. La desviación estándar fue 5,3 mm.

En la tabla 40 se muestran los valores del DD-VI correspondientes a los pacientes del grupo 2. En la tabla 40-A se especifican los valores para las mujeres y en la tabla 40-B se especifican los valores para los varones.

Tabla 40: Valores del diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (mm) correspondientes a los pacientes del grupo 2.

Tabla 40-A: Valores del diámetro diastólico del ventrículo izquierdo en mujeres del grupo 2 del estudio.

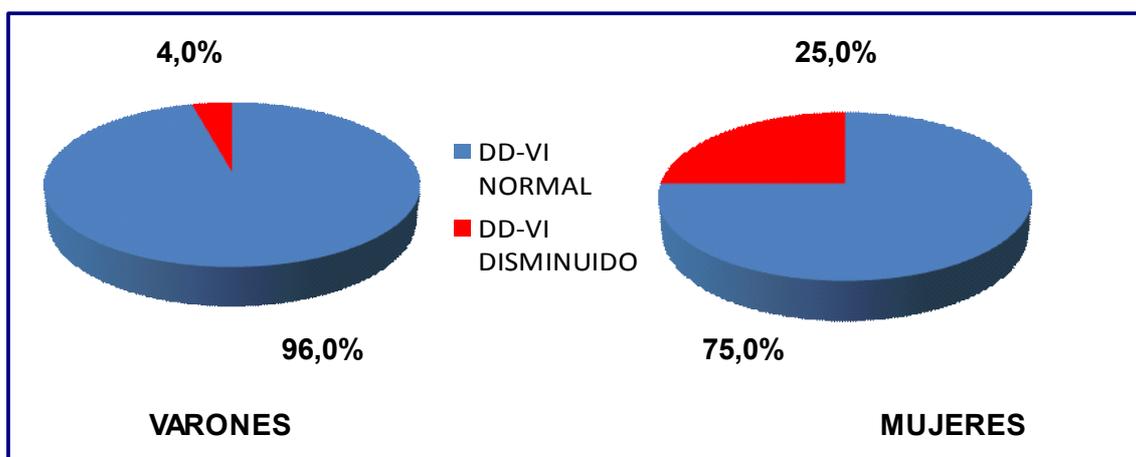
DD-VI (mm)		N	%	MEDIA	MEDIANA	MAYOR	MENOR	DESV. ESTAND.
GRUPO 2	DD-VI NORMAL	6	75,0	43,9	43	50	36	5,2
	DD-VI DISMINUIDO	2	25,0					
SUB-GRUPO 2A	DD-VI NORMAL	2	66,7	41,7	41	46	36	5,1
	DD-VI DISMINUIDO	1	33,3					
SUB-GRUPO 2B	DD-VI NORMAL	4	80,0	45,5	44	50	38	5,3
	DD-VI DISMINUIDO	1	20,0					

Tabla 40-B: Valores del diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (mm) en varones del grupo 2 del estudio.

DD-VI (mm)		N	%	MEDIA	MEDIANA	MAYOR	MENOR	DESV. ESTAND.
GRUPO 2	DD-VI NORMAL	25	96,0	47,5	48,5	55	42	3,6
	DD-VI DISMINUIDO	1	4,0					
GRUPO 2A	DD-VI NORMAL	9	90,0	46,1	47	51	43	5,5
	DD-VI DISMINUIDO	1	10,0					
GRUPO 2B	DD-VI NORMAL	16	100,0	48,3	48,5	55	42	3,8

En la figura 36 se representa la distribución de los valores del DD-VI de los pacientes del grupo 2 del estudio objeto de la presente Tesis Doctoral.

Figura 36: Distribución de valores de DD-VI correspondientes a los pacientes del grupo 2 del estudio.



IV.5.2.C. GROSOR DEL TABIQUE INTERVENTRICULAR (TIV)

En los pacientes varones del grupo 2 del estudio, 18 pacientes (69,2%) presentaron un grosor del TIV dentro de los parámetros normales y 8 pacientes (30,8%) presentaron grosor del TIV aumentado. El valor de la media fue de 9,8 mm, la mediana de 10 mm, siendo el valor mayor 12 mm, el valor menor 8 mm y la desviación estándar 1,8 mm.

En mujeres, hubo 2 pacientes (25,0%) con aumento del grosor del TIV y 6 pacientes (75,0%) con grosor del TIV normal. El valor de la media fue de 8,9 mm, la mediana 9,5 mm, el valor más alto fue de 12 mm, el valor más bajo de 7 mm y la desviación estándar 1,9 mm.

En cuanto a los valores según subgrupos, en varones en el subgrupo 2A hubo 7 pacientes (70,0%) con grosor del TIV normal y 3 pacientes (30,0%) con grosor del TIV aumentado. El valor de la media fue de 10 mm, la mediana 10 mm, el valor más alto 12 mm, el valor más bajo 8 mm y la desviación típica 1,9 mm. En las mujeres del subgrupo 2A hubo 2 pacientes (66,7%) con grosor del TIV normal y una paciente (33,3%) con grosor del TIV aumentado. El valor de la media fue de 9,5 mm, la mediana 9,5 mm, el valor más alto 11 mm, el valor más bajo 8 mm y la desviación estándar 2,1 mm.

En el subgrupo 2B, en varones, 5 pacientes (31,3%) presentaron grosor del TIV aumentado mientras 11 pacientes (68,7%) presentaron grosor del TIV dentro del rango normal. El valor de la media fue de 9,8 mm, la mediana 10 mm, el valor más alto 12 mm, el valor más bajo 8 mm y la desviación típica 1,8 mm. En las mujeres del subgrupo 2B hubo 4 pacientes (80,0%) con grosor del TIV normal y una paciente (20,0%) con grosor del TIV aumentado. El valor de la media fue de 8,6 mm, la mediana 9,5 mm,

el valor más alto 12 mm, el valor más bajo 7 mm y la desviación estándar 2,1 mm.

En la tabla 41 se muestran los valores de grosor del TIV correspondientes a los pacientes del grupo 2 del estudio.

Tabla 41: Valores del grosor del TIV (mm) de los pacientes del grupo 2 del estudio. En la tabla 41 A se muestran los valores correspondientes a las mujeres y en la tabla 41 B los valores correspondientes a los varones.

Tabla 41-A: Valores del grosor del TIV en mujeres del grupo 2 del estudio.

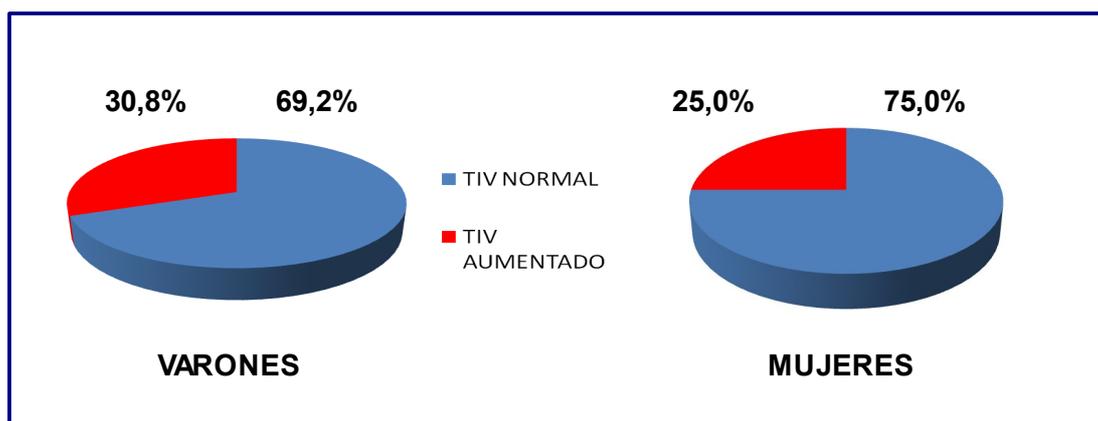
TIV (mm)		N	%	MEDIA	MEDIANA	MAYOR	MENOR	DESV. ESTAND.
GRUPO 2	TIV NORMAL	6	75,0	8,9	9,5	12	7	1,9
	TIV AUMENTADO	2	25,0					
SUB-GRUPO 2A	TIV NORMAL	3	66,7	9,5	9,5	11	8	2,1
	TIV AUMENTADO	1	33,3					
SUB-GRUPO 2B	TIV NORMAL	4	80,0	8,6	9,5	12	7	2,1
	TIV AUMENTADO	1	20,0					

Tabla 41-B: Valores del grosor del TIV en varones del grupo 2 del estudio.

TIV (mm)		N	%	MEDIA	MEDIANA	MAYOR	MENOR	DESV. EST.
GRUPO 2	TIV NORMAL	18	69,2	9,8	10	12	8	1,8
	TIV AUMENTADO	8	30,8					
SUB-GRUPO 2A	TIV NORMAL	7	70,0	10	10	12	8	1,9
	TIV AUMENTADO	3	30,0					
SUB-GRUPO 2B	TIV NORMAL	11	68,7	9,8	10	12	8	1,8
	TIV AUMENTADO	5	31,3					

En la figura 37 se representan gráficamente los valores de TIV correspondientes a los pacientes del grupo 2 del estudio.

Figura 37: Distribución de los pacientes del grupo 2 del estudio, según valor del grosor del TIV.



IV.5.2.D. GROSOR DE LA PARED POSTERIOR DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO EN DIÁSTOLE (PP)

En el grupo 2, el 100,0% de las mujeres presentó unos valores del grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo en diástole (PP) dentro del rango de la normalidad. La media fue de 7 mm, la mediana 7 mm, el valor más alto fue de 8 mm y el valor más bajo 6 mm. La desviación estándar fue 0,7 mm.

En los varones, hubo 19 pacientes (73,0%) con valor del grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo en diástole normal, 5 pacientes (19,2%) con PP aumentado y 2 pacientes (7,8%) con PP disminuido. La media fue 8,7 mm, la mediana 8,5 mm, el valor más alto fue 12 mm y el valor más bajo fue 5 mm. La desviación estándar fue 1,7 mm.

En el subgrupo 2A, hubo un 100,0% de varones con PP normal, la media fue 9 mm, la mediana 9 mm, el valor más alto 10 mm, el valor más bajo 8 mm y la desviación estándar 1,5 mm.

En el subgrupo 2B hubo 12 pacientes (75,0%) con PP normal, 3 pacientes (18,7%) con PP aumentado y un paciente (6,3%) con PP disminuido. La media fue de 8,6 mm, la mediana 8,5 mm, el valor más alto 12 mm, el valor más bajo 5 mm y la desviación estándar 2,0 mm.

En la tabla 42 se muestran los valores correspondientes al grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo en diástole (PP) en los pacientes del grupo 2 del estudio.

Tabla 42 Valores de PP correspondientes a los pacientes del grupo 2 de estudio. En la tabla 42-A se muestran los valores correspondientes a las mujeres y en la tabla 42-B los valores correspondientes a los varones.

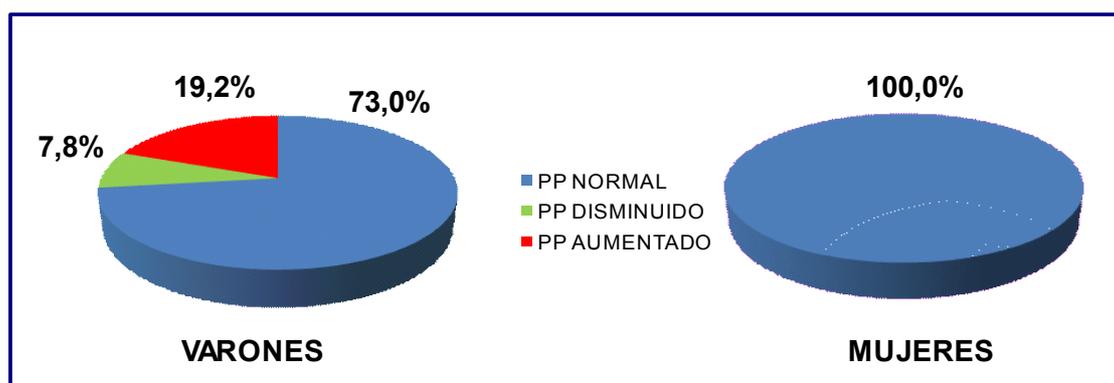
Tabla 42-A: Valores del grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo en diástole (mm) en mujeres del grupo 2 del estudio.

PP (mm)		N	%	MEDIA	MEDIANA	MAYOR	MENOR	DESV. EST.
GRUPO 2	PP NORMAL	8	100,0	7	7	8	6	0,7

Tabla 42-B: Valores de PP en varones.

PP (mm)		N	%	MEDIA	MEDIANA	MAYOR	MENOR	DESV. EST.
GRUPO 2	PP NORMAL	19	73,0	8,7	8,5	12	5	1,7
	PP AUMENTADO	5	19,2					
	PP DISMINUIDO	2	7,8					
SUB-GRUPO 2A	PP NORMAL	10	100,0	9	9	10	8	1,5
SUB-GRUPO 2B	PP NORMAL	12	75,0	8,6	8,5	12	5	2,0
	PP AUMENTADO	3	18,7					
	PP DISMINUIDO	1	6,3					

En la figura 38 se representa la distribución de valores del grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo en diástole (PP) en los pacientes del grupo 2.

Figura 38: Distribución de valores de PP de los pacientes del grupo 2 del estudio.

IV.5.2.E. DISFUNCIÓN DIASTÓLICA

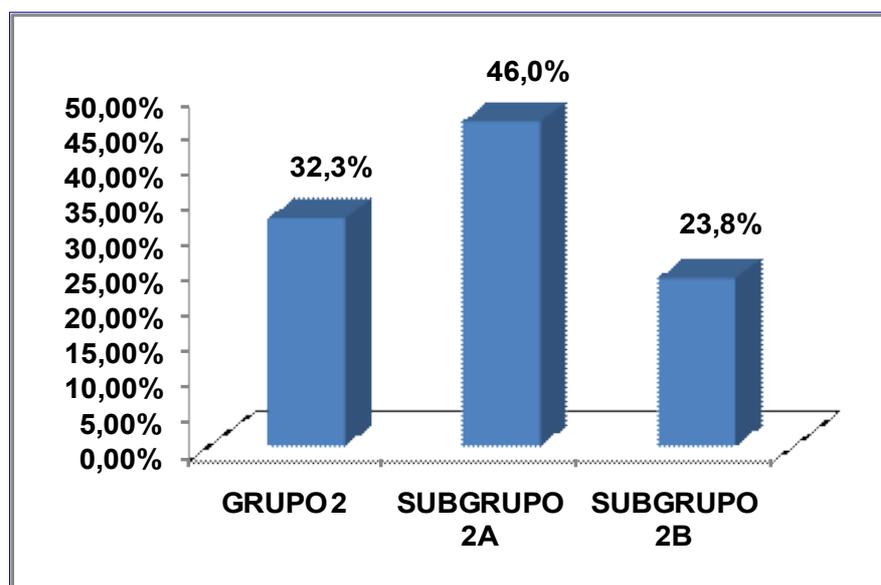
En el grupo 2 del estudio hubo 11 pacientes (32,3%) que presentaron disfunción diastólica. Teniendo en cuenta la división en subgrupos, en el subgrupo 2A, 6 pacientes (46%) presentaron disfunción diastólica y en el subgrupo 2B hubo 5 pacientes (23,8%) que presentaron disfunción diastólica.

En la tabla 43 se muestra la incidencia de disfunción diastólica en los pacientes incluidos en el grupo 2 del estudio.

Tabla 43: Porcentaje de pacientes con disfunción diastólica en el grupo 2 del estudio.

DISFUNCIÓN DIASTÓLICA	GRUPO 2	SUBGRUPO 2A	SUBGRUPO 2B
N	11	6	5
%	32,2	46,0	23,8

En la figura 39 se muestra la incidencia de disfunción diastólica en los pacientes del grupo 2 del estudio.

Figura 39: Incidencia de disfunción diastólica en los pacientes del grupo 2 del estudio.

IV.5.2.F. SÍNDROME HEPATOPULMONAR (SHP)

En el grupo 2 del estudio hubo 22 pacientes (64,7%) que presentaron síndrome hepatopulmonar (SHP). Según sexo, la incidencia de SHP en mujeres fue de 6 pacientes (75,0%) y en varones de 16 pacientes (61,5%). Considerando los subgrupos, en el subgrupo 2A hubo 7 pacientes (53,8%) con SHP y en el subgrupo 2B hubo 15 pacientes (71,4%) con SHP.

En la tabla 44 se muestra la incidencia de síndrome hepatopulmonar en los pacientes del grupo 2 del estudio que constituye la presente Tesis Doctoral.

Tabla 44: Incidencia de síndrome hepatopulmonar (SHP) en los pacientes del grupo 2 del estudio. En la tabla 44-A se muestran los valores por subgrupos y en la tabla 44-B se muestran estos valores según el sexo de los pacientes.

Tabla 44-A: Incidencia de SHP en los pacientes del grupo 2 del estudio.

INCIDENCIA SHP	N	%
GRUPO 2	22	64,7
SUBGRUPO 2A	7	53,8
SUBGRUPO 2B	15	71,4

Tabla 44-B: Incidencia de SHP , según sexo, en los pacientes del grupo 2 del estudio.

INCIDENCIA SHP	N	%
VARONES	16	61,5
MUJERES	6	75,0

En la figura 40 se muestran gráficamente las incidencias de síndrome hepatopulmonar en los pacientes del grupo 2 del estudio.

Figura 40: Incidencia de síndrome hepatopulmonar en los pacientes del grupo 2 del estudio. En la figura 40-A se muestran las incidencias según subgrupos, y en la figura 40-B se muestran dichas incidencias según sexo de los pacientes.

Figura 40-A: Incidencia de SHP en el grupo 2 del estudio.

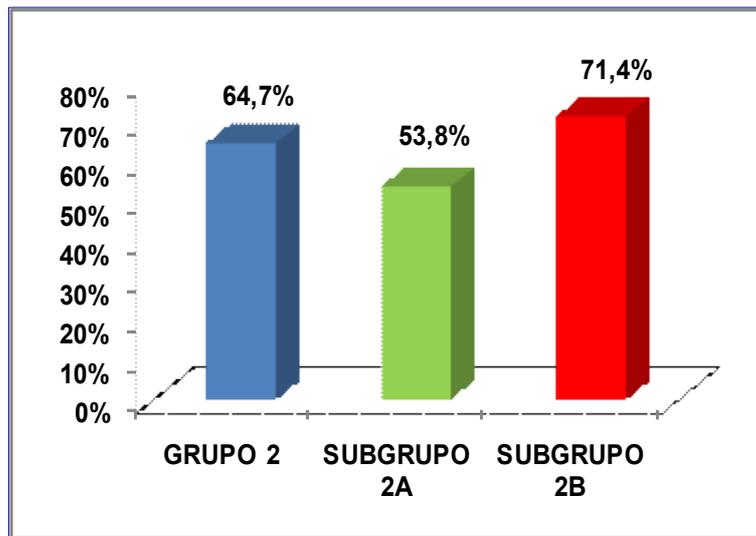
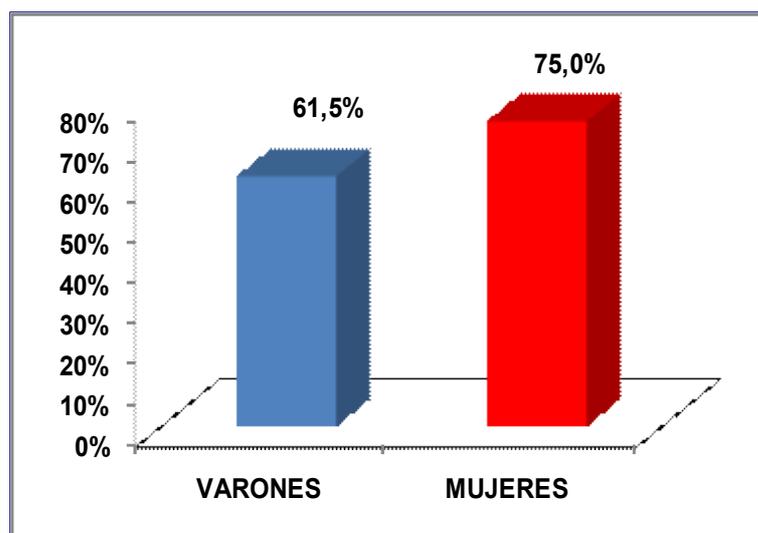


Figura 40-B: Incidencia de SHP, según sexo, en los pacientes del grupo 2 del estudio.



IV.5.3. GRUPO 3: CIRROSIS BILIAR PRIMARIA (C.B.P.)

En el grupo 3 del estudio, formado por los pacientes con cirrosis biliar primaria, los resultados del estudio cardiológico se muestran a continuación.

IV.5.3.A. DIÁMETRO DE LA AURÍCULA IZQUIERDA (DAI)

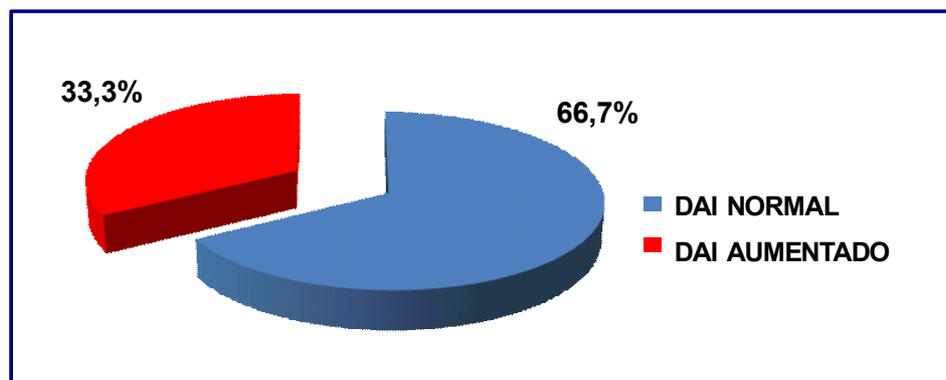
Hubo 4 pacientes (66,7%) del grupo 3 que presentaron un diámetro de la aurícula izquierda dentro del rango de la normalidad, y 2 pacientes (33,3%) un DAI aumentado. El valor de la media fue de 36,8 mm, la mediana fue 36 mm, siendo el valor más alto 40 mm y el más bajo 32. La desviación estándar fue de 3,5 mm.

En la tabla 45 se muestran los valores correspondientes al diámetro de la aurícula izquierda en las pacientes del grupo 3 del estudio.

Tabla 45: Distribución de valores del DAI (mm) en las pacientes del grupo 3 del estudio.

AI (mm)		N	%	MEDIA	MEDIANA	MAYOR	MENOR	DESV. EST.
GRUPO 3	AI NORMAL	4	66,7	36,8	36	40	32	3,5
	AI AUMENTADO	2	33,3					

En la figura 41 se muestra gráficamente la distribución de los valores del diámetro de la aurícula izquierda en las pacientes del grupo 3 del estudio que constituye la presente Tesis Doctoral.

Figura 41: Distribución de los valores del DAI en las pacientes del grupo 3 del estudio.

IV.5.3.B. DIÁMETRO DIASTÓLICO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO (DD-VI)

El 100,0% de las pacientes del grupo 3 del estudio presentó un diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DD-VI) dentro del rango de la normalidad. El valor de la media fue 46 mm, la mediana 45,5 mm, el valor más alto 48 mm, el valor más bajo 43 mm y la desviación estándar 2,1 mm.

En la tabla 46 se muestra la distribución de valores del DD-VI (mm) correspondientes a las pacientes del grupo 3 del estudio.

Tabla 46: Distribución de valores del DD-VI (mm) correspondientes a las pacientes del grupo 3 del estudio.

DD-VI (mm)		N	%	MEDIA	MEDIANA	MAYOR	MENOR	DESV. ESTAND.
GRUPO 3	DD-VI NORMAL	6	100,0	46	45,5	48	43	2,1

IV.5.3.C. GROSOR DEL TABIQUE INTERVENTRICULAR (TIV)

En el grupo 3 del estudio, 5 pacientes (83,6%) presentaron un grosor del tabique interventricular (TIV) dentro de la normalidad y una paciente (16,4%) presentó un grosor del TIV aumentado. El valor de la media fue de 8,7 mm, la mediana 8,5 mm, el valor más alto 10 mm, el valor más bajo 7 mm y el valor de la desviación estándar 1,0 mm.

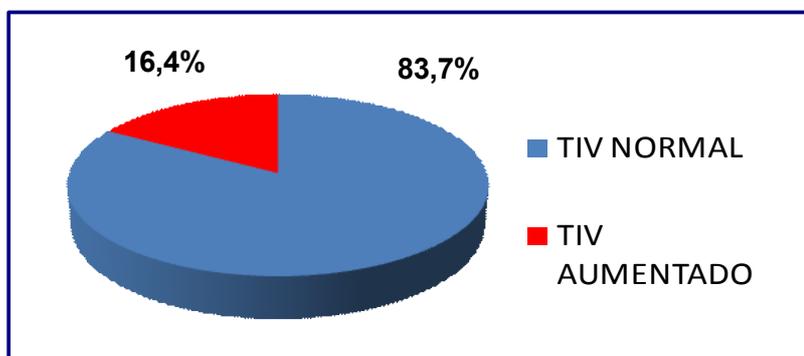
En la tabla 47 se muestra la distribución de los valores del grosor del tabique interventricular correspondientes a las pacientes del grupo 3 del estudio que constituye la presente Tesis Doctoral.

Tabla 47: Distribución de los valores del TIV (mm) de las pacientes del grupo 3 del estudio.

TIV (mm)		N	%	MEDIA	MEDIANA	MAYOR	MENOR	DESV. EST.
GRUPO 3	TIV NORMAL	5	83,6	8,7	8,5	10	7	1,0
	TIV AUMENTADO	1	16,4					

En la figura 42 se muestra la distribución de los valores del grosor del TIV correspondientes a las pacientes del grupo 3 del estudio.

Figura 42: Distribución de valores del grosor del TIV correspondientes a las pacientes del grupo 3 del estudio



IV.5.3.D. GROSOR DE LA PARED POSTERIOR DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO EN DIÁSTOLE (PP)

El 100,0% de las pacientes del grupo 3 presentó un grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo en diástole (PP) dentro del rango de la normalidad. El valor de la media fué de 7,8 mm, el valor de la mediana 8,5 mm, el valor más alto 9 mm, el valor más bajo 7 mm y el valor de la desviación estándar 0,8 mm.

En la tabla 48 se muestra la distribución de los valores correspondientes al grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo en diástole (PP) en las pacientes del grupo 3 del estudio.

Tabla 48: Valores del PP (mm) correspondientes a las pacientes del grupo 3 del estudio.

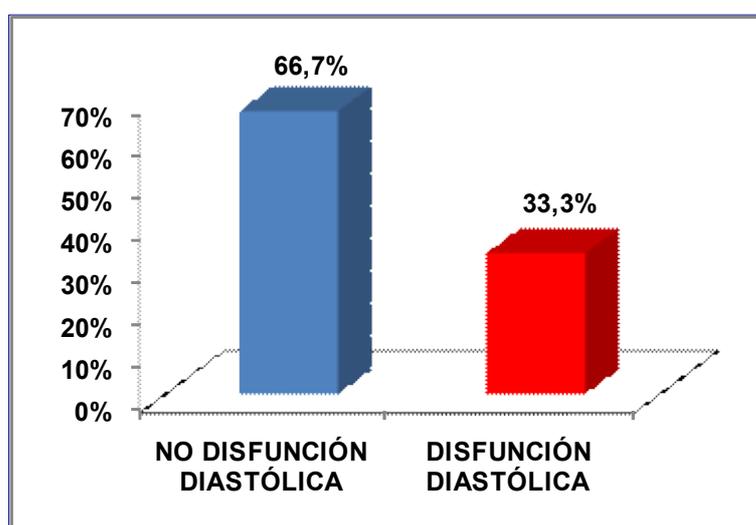
PP (mm)		N	%	MEDIA	MEDIANA	MAYOR	MENOR	DESV. EST.
GRUPO 3	PP NORMAL	6	100,0	7,8	8,5	9	7	0,8

IV.5.3.E. DISFUNCIÓN DIASTÓLICA

En el grupo 3 del estudio hubo 2 pacientes (33,3%) que presentaron disfunción diastólica, mientras que 4 pacientes (66,7%) no presentaron disfunción diastólica.

En la figura 43 se muestra gráficamente la incidencia de disfunción diastólica en las pacientes del grupo 3 del estudio.

Figura 43: Incidencia de disfunción diastólica en las pacientes del grupo 3 del estudio.

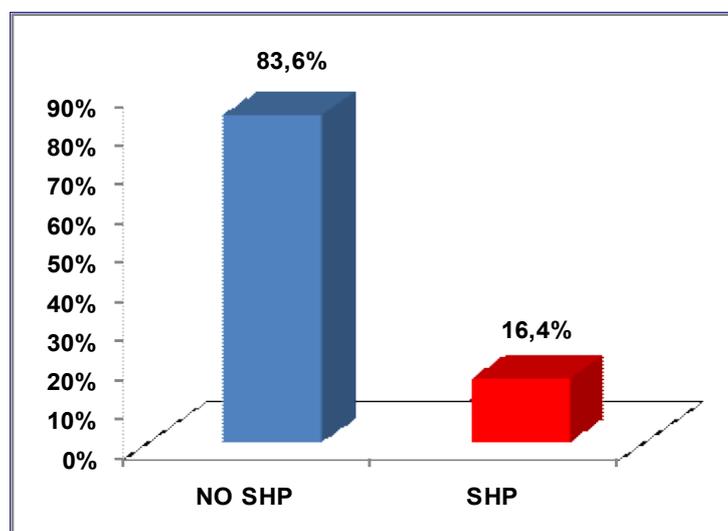


IV.5.3.F. SÍNDROME HEPATOPULMONAR

Una de las pacientes (16,4%) del grupo 3 de estudio mostró presencia de síndrome hepatopulmonar (SHP), y 5 pacientes (83,6%) no mostraron presencia de síndrome hepatopulmonar.

En la figura 44 se muestra gráficamente la incidencia de síndrome hepatopulmonar en las pacientes del grupo 3 del estudio.

Figura 44: Incidencia de síndrome hepatopulmonar (SHP) en las pacientes del grupo 3 del estudio.



IV.5.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL ESTUDIO CARDIOLÓGICO.

En el análisis estadístico del estudio cardiológico se obtuvieron los siguientes resultados:

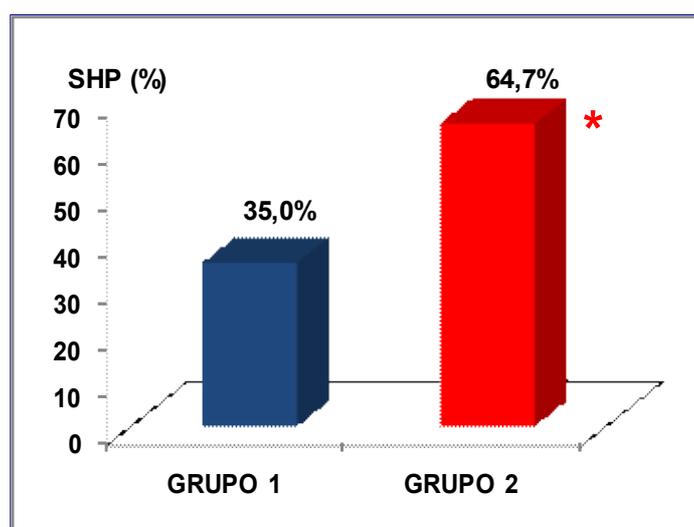
- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas, mediante aplicación del test ANOVA, entre los pacientes de los tres grupos del estudio con respecto a las medidas del diámetro de la aurícula izquierda, ($p>0,05$).
- No hubo diferencias estadísticamente significativas, mediante aplicación del test ANOVA, entre los pacientes de los tres grupos del estudio con respecto a las medidas del grosor del tabique interventricular en diástole ($p>0,05$).
- No hubo diferencias estadísticamente significativas, mediante la aplicación del test ANOVA, entre los pacientes de los tres grupos del estudio con respecto a las medidas del grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo en diástole

($p > 0,05$).

- No hubo diferencias estadísticamente significativas, mediante aplicación del test Chi-cuadrado, en cuanto a la presencia de disfunción diastólica entre los pacientes de los grupos 1 y 2 del estudio ($p > 0,05$). No se incluyó a las pacientes del grupo 3 en este análisis debido a su pequeño tamaño muestral.
- La incidencia de síndrome hepatopulmonar fue superior en el grupo 2 del estudio, constituido por los pacientes con cirrosis de etiología viral, con respecto a la incidencia encontrada en el grupo 1 del estudio constituido por los pacientes con cirrosis hepática de etiología enólica, siendo esta diferencia estadísticamente significativa al aplicar el test Chi-cuadrado ($p = 0,010$). No se incluyó el grupo 3 en este análisis debido a su pequeño tamaño muestral.

En la figura 45 se representan gráficamente las incidencias de síndrome hepatopulmonar halladas en los grupos 1 y 2 del estudio.

Figura 45: Incidencias de síndrome hepatopulmonar (SHP) en los grupos 1 y 2 del estudio que constituye la presente Tesis Doctoral.



(*) $p = 0,010$

IV.6. DETERMINACIONES ANALÍTICAS SÉRICAS

Las determinaciones analíticas séricas de los parámetros objeto de estudio en la presente Tesis Doctoral, se realizaron en los siguientes tiempos:

- T0: determinación en el momento de inclusión del paciente en el estudio.
- T3 meses: transcurridos tres meses desde el trasplante hepático.
- T6 meses: a los seis meses del trasplante hepático.
- T1 año: un año después de realizado el trasplante hepático.

Todas las muestras de sangre han sido extraídas según técnica indicada en el epígrafe III.8 de la sección Pacientes y Métodos.

La extracción de sangre de la muestra basal (T0), se realizó tras la interrupción, en las 72 horas previas a la toma de la muestra, del tratamiento diurético y beta-bloqueante que estuvieran realizando los pacientes. Para la determinación basal (T0) se ha tenido en cuenta la división en subgrupos de cada uno de los grupos del estudio, pero una vez realizado el trasplante, al desaparecer la condición que diferencia los subgrupos, que es la presencia de hepatocarcinoma, se han unificado los subgrupos dentro de cada grupo del estudio.

IV.6.1. DETERMINACIÓN DE GLUCOSA.

Los valores normales de glucemia en individuos voluntarios sanos están comprendidos en el rango entre 55 y 115 mg/dL.

IV.6.1.A. GRUPO 1: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA ENÓLICA

En la determinación T0 (tiempo basal), de los 40 pacientes que forman el grupo 1 del estudio, hubo 13 pacientes con glucemia basal por encima del valor del límite alto

de la normalidad, lo que supone una incidencia de hiperglucemia del 32,5%. El valor medio de la glucemia en T0 para los pacientes del grupo 1 fue de 115,32mg/dL, la mediana fue de 204,04 mg/dL, siendo el valor más bajo de 47,84 mg/dL y el más alto 360,25 mg/dL. La desviación estándar fue de 17,30 mg/dL.

Teniendo en cuenta los distintos subgrupos, en el subgrupo 1A hubo 3 pacientes (33,3%) con glucemia por encima del límite alto de la normalidad. El valor medio de glucosa en este subgrupo fue de 110,80 mg/dL. La mediana fue 140,25 mg/dL, siendo el valor más bajo de 68,31 mg/dL y el valor más alto de 212,19 mg/dL. La desviación estándar fue 44,69 mg /dL. En el subgrupo 1B hubo 10 pacientes (32,3%) que presentaron hiperglucemia. El valor de la media fue de 116,63 mg/dL, la mediana fue 204,04 mg/dL, siendo 47,84 mg/dL el valor menor y 360,25 mg/dL el valor más elevado. La desviación estándar fue de 76,72 mg/dL.

En la determinación realizada a los tres meses postrasplante hepático (T3 meses), el valor medio de glucemia del grupo 1 fue de 109,24 mg/dL, el valor de la mediana fue de 123,08 mg/dL, con un valor máximo de 193,13 mg/dL y un valor mínimo de 53,02 mg/dL. La desviación estándar fue de 27,49 mg/dL.

En la determinación realizada a los seis meses del trasplante hepático (T6 meses), el valor medio de la glucemia fue de 84,16 mg/dL, el valor de la mediana fue de 124, 83 mg/dl, con un valor máximo de 176,38 mg/dL y un valor mínimo de 73,29 mg/dL. La desviación estándar fue 73,29 mg/dL.

En la determinación realizada transcurrido un año desde el trasplante hepático (T1 año), los valores de glucemia fueron los siguientes: la media fue 84,52 mg/dL, la mediana 89,30 mg/dL, el valor más alto 119,37 mg/dL, el valor más bajo 59,22 mg/dL y

la desviación estándar de 22,96 mg/dL.

En la tabla 49 se muestran los valores de glucosa sérica (mg/dL) determinados en los distintos tiempos del estudio, en los pacientes incluidos en el grupo 1 del estudio que constituye la presente Tesis Doctoral.

Tabla 49: Valores de glucosa sérica (mg/dL) de los pacientes del grupo 1 del estudio en los distintos tiempos de toma de muestras.

GLUCOSA (mg/dL)		MEDIA	MEDIANA	MÁXIMO	MÍNIMO	DESV. EST.
T0	GRUPO 1	115,32	204,04	360,25	47,84	17,30
	SUBGRUPO 1A	110,80	140,25	212,19	68,31	44,69
	SUBGRUPO 1B	116,63	204,04	360,25	47,84	76,72
T3 meses		109,24	123,08	193,13	53,02	27,49
T6 meses		84,16	124,83	176,38	73,29	32,14
T1 año		84,52	89,30	119,37	59,22	22,96

IV.6.1.B. GRUPO 2: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA VIRAL

En la determinación de los valores de glucosa en la muestra basal (T0), de los pacientes con cirrosis de etiología viral que constituyen el grupo 2 del estudio, se encontró que hubo 11 pacientes (31,43%) con glucemia por encima del límite alto de la normalidad. El valor de la media fue 131,71 mg/dL, la mediana fue 235,96 mg/dL, siendo 415,99 mg/dL el valor más alto y 55,94 mg/dL el valor más bajo. La desviación estándar fue 46,47 mg/dL.

Teniendo en cuenta la distribución por subgrupos del grupo 2, en el subgrupo 2A, hubo 4 pacientes (28,6%) con glucemia elevada. El valor de la media fue de 120,81 mg/dL, la mediana fue 159,02 mg/dL, siendo 262,10 mg/dL el valor más alto y 55,94 mg/dL el valor más bajo. La desviación estándar fue de 46,47 mg/dL.

En el subgrupo 2B hubo 7 pacientes (33,3%) con glucemia elevada. El valor de la media fue 137,94 mg/dL, la mediana 241,63 mg/dL, siendo el valor más alto de 415,94 mg/dL y el valor más bajo 67,28 mg/dL. La desviación estándar fue 96,65 mg/dL.

En la determinación realizada a los tres meses del trasplante hepático (T3 meses), el valor medio de glucosa sérica fue de 109,56 mg/dL, la mediana fue 128,34 mg/dL, el valor más alto 195,74 mg/dL, el valor más bajo 60,93 mg/dL y la desviación estándar 44,12 mg/dL.

En la determinación llevada a cabo a los seis meses del trasplante hepático (T6 meses), los valores de glucosa sérica fueron los siguientes: la media fue de 147,17 mg/dL, la mediana 156,80 mg/dL, el valor más elevado 263,34 mg/dL, el valor menor 50,25 mg/dL y la desviación estándar 137,06 mg/dL.

En la determinación realizada al año de la realización del trasplante hepático (T1 año), los valores obtenidos para la glucosa sérica fueron de 97,27 mg/dL para la media, la mediana fue de 104,35 mg/dl, el valor más alto 129,59 mg/dL, el valor más bajo 79,11 mg/dL y la desviación estándar 4,04 mg/dL.

En la tabla 50 se muestran los valores de determinación de glucosa sérica obtenidos en los pacientes del grupo 2 del estudio que constituye la presente Tesis Doctoral.

Tabla 50: Valores de glucosa sérica (mg/dL) de los pacientes del grupo 2 del estudio en los tiempos establecidos de toma de muestra.

GLUCOSA (mg/dL)		MEDIA	MEDIANA	MÁXIMO	MÍNIMO	DESV. EST.
T0	GRUPO 2	131,71	235,96	415,99	55,94	46,47
	SUBGRUPO 2A	120,81	159,02	262,10	55,94	46,47
	SUBGRUPO 2B	137,94	241,63	415,99	67,28	96,95
T3 meses		109,56	128,34	195,74	60,93	44,12
T6 meses		147,17	156,80	263,34	50,25	137,06
T1 año		97,27	104,35	129,59	79,11	4,04

IV.6.1.C. GRUPO 3: CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

En el grupo 3 del estudio, en la determinación basal (T0), hubo 2 pacientes (33,3%) con hiperglucemia, el valor de la media fue 115,59 mg/dL, la mediana 123,44 mg/dL, siendo el valor más alto de 150,44 mg/dL, el valor más bajo de 96,45 mg/dL y la desviación estándar de 29,12 mg/dL.

En la determinación realizada a los tres meses del trasplante hepático (T3 meses), los valores de glucosa sérica fueron los siguientes: la media fue 137,26 mg/dL, la mediana 137,26 mg/dL, el valor más alto 178,03 mg/dL, el valor más bajo 96,49 mg/dL y la desviación estándar de 57,66 mg/dL.

En la determinación realizada a los seis meses del trasplante hepático (T6 meses), el valor medio de la glucosa sérica fue de 112,15 mg/dL, la mediana fue 121,30 mg/dL, el valor máximo 139,10 mg/dL, el valor mínimo 103,50 mg/dL y la desviación estándar 17,89 mg/dL.

En la determinación realizada al año del trasplante hepático (T1 año), los valores de glucosa sérica fueron los siguientes: la media fue de 121,11 mg/dL, la mediana 121,11 mg/dL, el valor máximo 136,42 mg/dL, el valor mínimo 105,79 mg/dL y la

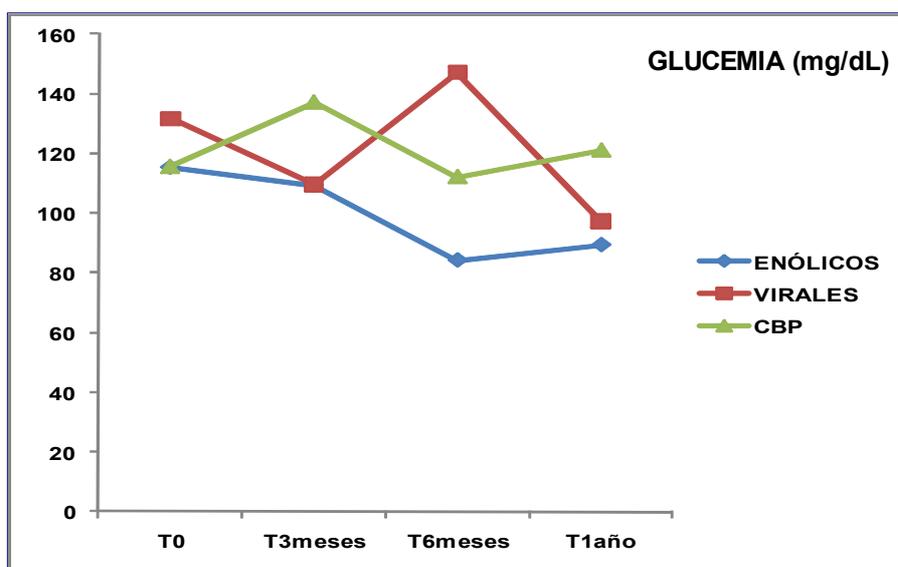
desviación estándar 21,66 mg/dL. En la tabla 51 se muestran los valores correspondientes a la determinación de glucosa sérica de las pacientes del grupo 3 del estudio que constituye la presente Tesis Doctoral.

Tabla 51: Valores de glucosa sérica (mg/dL) de las pacientes del grupo 3 del estudio en los tiempos establecidos de toma de muestra.

GLUCEMIA (mg/dL)	MEDIA	MEDIANA	MÁXIMO	MÍNIMO	DESV.EST.
T0	115,59	123,44	150,44	96,45	29,12
T3 meses	137,26	137,26	178,03	96,49	57,66
T6 meses	112,15	121,30	139,10	103,50	17,80
T1 año	121,11	121,11	136,42	105,79	21,66

En la figura 46 se representan gráficamente los valores medios de glucosa sérica de los pacientes que constituyen los tres grupos del estudio, obtenidos en los distintos tiempos de toma de muestra.

Figura 46: Valores de glucemia (mg/dL) de los pacientes incluidos en el estudio objeto de la presente Tesis Doctoral, obtenidos en los distintos tiempos del estudio y distribuidos en los tres grupos establecidos.



En el análisis estadístico, no se encontraron diferencias significativas, al aplicar el test ANOVA, en cuanto a los valores de glucemia de los pacientes participantes en los tres grupos del estudio, y tampoco hubo diferencias significativas con respecto a la glucemia con los integrantes del grupo control ($p>0,05$), a pesar de que el valor medio de la glucemia en los voluntarios sanos del grupo control fue de 87,00 mg/dL, mas bajo que los valores medios de glucemia obtenidos en T0 en los tres grupos del estudio.

IV.6.2. DETERMINACIÓN DE UREA

Los valores normales de urea sérica en individuos voluntarios sanos están comprendidos en el rango entre 10 y 50 mg/dL.

IV.6.2.A. GRUPO 1: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA ENÓLICA

En los pacientes del grupo 1 del estudio, en la determinación T0 (basal), hubo 9 pacientes que presentaron cifras de urea sérica por encima del valor del límite alto de la normalidad, lo que supone un porcentaje del 22,5%. El valor medio de la urea en T0 para los pacientes del grupo 1, fue 38,13 mg/dL, la mediana fue 54,54 mg/dL, siendo el valor máximo 99,07 mg/dL y el valor mínimo 10,01 mg/dL, la desviación estándar fue 46,47. Teniendo en cuenta la división por subgrupos del grupo 1, en el subgrupo 1A hubo un paciente (11,1%) con valor de urea sérica por encima del límite alto de la normalidad. La media fue 37,62 mg/dL, la mediana 41,61 mg/dL, siendo el valor máximo de 62,12 mg/dL y el valor mínimo de 21,11 mg/dL. La desviación estándar fue 13,05 mg/dL.

En el subgrupo 1B hubo 8 pacientes (25,8%) con valores de urea por encima del límite alto de la normalidad. El valor de la media fue 38,27 mg/dL, la mediana 60,09

mg/dL, el valor más alto 99,07 mg/dL, el valor más bajo 10,01 mg/dL y la desviación estándar 22,47 mg/dL.

En la determinación realizada a los tres meses del trasplante hepático (T3 meses), el valor medio de la urea sérica fue de 45,35 mg/dL, la mediana 49,32 mg/dL, el valor más elevado 76,80 mg/dL, el valor menor 21,83 mg/dL y la desviación estándar 13,83 mg/dL. En la determinación realizada a los seis meses del trasplante hepático (T6 meses), el valor medio de urea sérica fue 40,08 mg/dL, la mediana 48,67 mg/dL, el valor más elevado 67,45 mg/dL, el valor menor 29,89 mg/dL y la desviación estándar 3,17. En la determinación realizada al año del trasplante hepático (T1 año), estos valores fueron de 26,54 mg/dL para la media, la mediana fue 44,30 mg/dL, el valor más elevado 65,34 mg/dL, el valor menor 23,26 mg/dL, y la desviación estándar 4,64 mg/dL.

En la tabla 52 se muestran los valores de urea sérica obtenidos en los pacientes que constituyen el grupo 1 del estudio objeto de la presente Tesis Doctoral, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos.

Tabla 52: Valores de urea sérica (mg/dL) correspondientes a los pacientes del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra.

UREA (mg/dL)		MEDIA	MEDIANA	MÁXIMO	MÍNIMO	DESV.EST.
T0	GRUPO 1	38,13	54,54	99,07	10,01	1,49
	SUBGRUPO 1A	37,62	41,61	62,12	21,11	13,05
	SUBGRUPO 1B	38,27	54,54	99,07	10,01	22,47
T3 meses		45,35	49,32	76,80	21,83	3,17
T6 meses		40,08	48,67	67,45	29,89	3,17
T1 año		26,54	44,30	65,34	23,26	4,64

IV.6.2.B. GRUPO 2: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA VIRAL

En el grupo 2 de pacientes con cirrosis de etiología viral, en la determinación basal (T0), hubo 3 pacientes (8,6%) que presentaron un valor de urea sérica por encima del límite alto de la normalidad. El valor de la media fue 39,78 mg/dL, la mediana 60,26 mg/dL, siendo 102,45 mg/dL el valor más elevado, y 18,07 mg/dL el valor menor. La desviación estándar fue 2,12.

Según la división por subgrupos, en el subgrupo 2A hubo un paciente (7,14%) con urea elevada. El valor de la media fue 39,78 mg/dL, la mediana 48,17 mg/dL, el valor máximo 75,73 mg/dL, el valor mínimo 20,41 mg/dL y la desviación estándar 15,43 mg/dL. En el subgrupo 2B, hubo 2 pacientes (4,8%) con cifras de urea sérica por encima del límite alto de la normalidad. El valor de la media fue 39,78 mg/dL, la mediana 60,26 mg/dL, el valor más alto 102,45 mg/dL, el valor más bajo 18,07 mg/dL y la desviación estándar 18,16.

En la determinación realizada a los tres meses del trasplante hepático (T3 meses), estos valores fueron de 62,67 mg/dL para la media, 51,76 mg/dL la mediana, el valor más elevado fue 80,18 mg/dL, el menor 23,34 mg/dL y la desviación estándar 5,71. En la determinación T6 meses, la media fue 42,78 mg/dL, la mediana 73,43 mg/dL, el valor máximo 113,90 mg/dL, el valor mínimo 32,96 mg/dL y la desviación estándar 13,88. En la determinación T1 año, la media fue de 50,00 mg/dL, la mediana 56,11 mg/dL, el valor más elevado 87,19 mg/dL, el menor 25,03 mg/dL y la desviación estándar 11,27 mg/dL.

En la tabla 53 se muestran los valores de urea sérica obtenidos en los pacientes que constituyen el grupo 2 del estudio objeto de la presente Tesis Doctoral, en los

distintos tiempos de toma de muestra establecidos.

Tabla 53: Valores de urea sérica (mg/dL) correspondientes a los pacientes del grupo 2 del estudio.

UREA (mg/dL)		MEDIA	MEDIANA	MÁXIMO	MÍNIMO	DESV.EST.
T0	GRUPO 2	39,78	60,26	102,45	18,07	2,12
	SUBGRUPO 2A	39,78	48,17	75,73	20,41	15,43
	SUBGRUPO 2B	39,78	60,26	102,45	18,07	18,16
T3 meses		62,67	51,76	80,18	23,34	5,71
T6 meses		42,78	73,43	113,90	32,96	13,88
T1 año		50,00	56,11	87,19	25,03	11,27

IV.6.2.C. GRUPO 3: CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

En la determinación T0, todas las pacientes del grupo 3 presentaron cifras de urea sérica dentro de los límites de la normalidad. El valor de la media fue 31,58 mg/dL, la mediana 33,67 mg/dL, el valor máximo 46,72 mg/dL, el valor mínimo 20,62 mg/dL y la desviación estándar 4,19 mg/dL.

En la determinación T3 meses, el valor medio de urea sérica fue de 29,20 mg/dL, la mediana fue 35,07 mg/dL, el valor máximo 50,81 mg/dL, el valor mínimo 19,32 mg/dL y la desviación estándar 13,97 mg/dL. En la determinación T6 meses, los valores de urea de las pacientes del grupo 3 del estudio fueron los siguientes: el valor de la media 41,24 mg/dL, la mediana 43,47 mg/dL, el valor máximo 50,33 mg/dL, el valor mínimo 36,61 mg/dL y la desviación estándar 6,55 mg/dL. En la determinación T1 año, el valor medio de urea sérica fue de 43,47 mg/dL, la mediana 56,95 mg/dL, el valor más elevado 72,26 mg/dL, el valor menor 41,64 mg/dL y la desviación estándar 9,70 mg/dL.

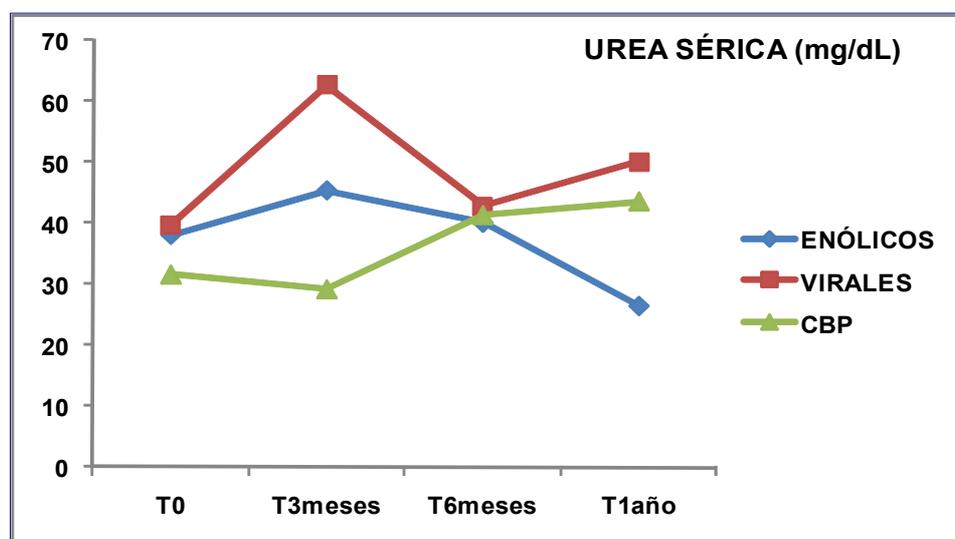
En la tabla 54 se muestran los valores de urea sérica correspondientes a las pacientes del grupo 3 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos.

Tabla 54: Valores de urea sérica (mg/dL) correspondientes a las pacientes que forman el grupo 3 del estudio que constituye la presente Tesis Doctoral, en los distintos tiempos de toma de muestra..

UREA (mg/dL)	MEDIA	MEDIANA	MÁXIMO	MÍNIMO	DESV. EST.
T0	31,58	33,67	46,72	20,62	4,19
T3 meses	29,20	35,07	50,81	19,32	13,97
T6 meses	41,24	43,47	50,33	36,61	6,55
T1 año	43,47	56,95	72,26	41,64	9,70

En la figura 47 se representan gráficamente los valores medios de urea sérica de los pacientes de los tres grupos del estudio, obtenidos en los distintos tiempos de toma de muestras.

Figura 47: Valores de urea (mg/dL) de los pacientes incluidos en el estudio objeto de la presente Tesis Doctoral, obtenidos en los distintos tiempos del estudio.



En el análisis estadístico, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a los valores de urea sérica de los pacientes participantes en los tres grupos del estudio, y tampoco hubo diferencias significativas con respecto a la urea con los integrantes del grupo control ($p>0,05$), a pesar de que el valor medio de este parámetro en los voluntarios sanos fue de 26,17 mg/dL, menor que los valores medios de urea sérica obtenidos en T0 en los tres grupos del estudio. Por otra parte, en los pacientes de los grupos 1 y 2 del estudio se detectaron unos valores de urea sérica más elevados respecto a los detectados en las pacientes del grupo 3, si bien no hubo significación estadística.

IV.6.3. DETERMINACIÓN DE PROTEÍNAS TOTALES

Los valores normales de proteínas totales séricas en individuos voluntarios sanos están comprendidos en el rango entre 6,6 y 8,7 g/dL.

IV.6.3.A. GRUPO 1: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA ENÓLICA

En el grupo 1, en la determinación T0, hubo 8 pacientes (20,0%) con un valor de proteínas totales séricas por debajo del límite inferior de la normalidad, 4 pacientes (10,0%) presentaron un valor de proteínas totales en suero por encima del límite superior de la normalidad y 28 pacientes (70,0%) presentaron una cifra de proteínas totales séricas dentro del rango de la normalidad. El valor medio de proteínas totales séricas fue de 7,39 g/dL, la mediana fue 7,11 g/dL, el valor más elevado 9,57 g/dL, el menor valor obtenido 4,65 g/dL, y la desviación estándar fue de 0,25 g/dL.

Teniendo en cuenta la división por subgrupos, en el subgrupo 1A hubo 2 pacientes (22,2%) con cifra de proteínas totales séricas por debajo del límite inferior de la normalidad, y ningún paciente presentó cifra de proteínas totales séricas por encima del límite alto de la normalidad. El valor de la media fue 7,16 g/dL, la mediana 6,66

g/dL, siendo 4,65 g/dL el valor mínimo y 8,68 g/dL el valor máximo. La desviación estándar fue 1,16.

En el subgrupo 1B, en la determinación T0, hubo 6 pacientes (19,4%) con proteínas totales séricas por debajo del límite inferior de la normalidad y 4 pacientes (12,9%) mostraron proteínas totales séricas por encima del límite alto de la normalidad. El valor medio de proteínas totales séricas fue 7,46 g/dL, la mediana 7,27 g/dL, siendo el valor menor 4,98 g/dL y el valor más elevado 9,57 g/dL. La desviación estándar fue de 1,02.

En la determinación T3 meses, la media de proteínas séricas totales fue 5,82 g/dL, la mediana 6,68 g/dL, siendo el valor máximo 7,83 g/dL y el valor mínimo 5,53 g/dL. La desviación estándar fue 0,41.

En la determinación T6 meses, los valores de proteínas totales séricas fueron de 6,86 g/dL para la media, 7,24 g/dL para la mediana, 8,29 g/dL el valor máximo, 6,19 g/dL el valor mínimo y 0,93 la desviación estándar.

En la determinación T1 año, el valor de la media de proteínas totales séricas fue 7,03 g/dL, la mediana 6,65 g/dL, el valor máximo 7,92 g/dL, el valor mínimo 5,38 g/dL y la desviación estándar 0,93.

En la tabla 55 se muestran los valores de proteínas totales séricas correspondientes a los pacientes del grupo 1 del estudio, obtenidos en las diferentes extracciones sanguíneas realizadas.

Tabla 55: Valores de proteínas totales (P.T.) séricas, en g/dL, correspondientes a los pacientes del grupo 1 del estudio.

P.T. (g/dL)		MEDIA	MEDIANA	MÁXIMO	MÍNIMO	DESV.EST.
T0	GRUPO 1	7,39	7,11	9,57	4,65	0,25
	SUBGRUPO 1A	7,16	6,66	8,68	4,,65	1,16
	SUBGRUPO 1B	7,46	7,27	9,57	4,98	1,02
T3 meses		5,82	6,68	7,83	5,53	0,41
T6 meses		6,86	7,24	8,29	6,19	0,93
T1 año		7,03	6,65	7,92	5,38	0,93

IV.6.3.B. GRUPO 2: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA VIRAL

En la determinación T0 en el grupo 2, hubo 7 pacientes (20,0%) con hipoproteinemia y un paciente (2,9%) con hiperproteinemia, El valor de la media fue 7,24 g/dL, la mediana 7,13 g/dL, el valor máximo 8,98 g/dL, el valor mínimo 5,28 g/dL y la desviación estándar 0,80.

Teniendo en cuenta la división por subgrupos, en el subgrupo 2A hubo 1 paciente (7,1%) con hipoproteinemia. El valor de la media fue 7,24 g/dL, la mediana 7,12 g/dL, el valor máximo 8,03 g/dL, el valor mínimo 6,22 g/dL y la desviación estándar 0,80. En el subgrupo 2B, hubo 6 pacientes (28,6%) con hipoproteinemia. El valor de la media fue 7,11 g/dL, la mediana 7,13 g/dL, el valor máximo 8,98 g/dL, el valor mínimo 5,28 g/dL y la desviación estándar 0,91.

En la determinación T3 meses, el valor medio de proteínas totales séricas fue 5,74 g/dL, la mediana 6,50 g/dL, el valor máximo 7,97 g/dL, el valor mínimo 5,02 g/dL y la desviación estándar 1,03. En la determinación T6 meses, los valores fueron de 6,36 g/dL para la media, la mediana 6,57 g/dL, el valor máximo 7,24 g/dL, el valor mínimo 5,89 g/dL y la desviación estándar 0,66. En la determinación T1 año, la media fue 6,71

g/dL, la mediana 7,09 g/dL, el valor máximo 8,56 g/dL, el valor mínimo 5,61 g/dL y la desviación estándar 0,46.

En la tabla 56 se muestran los valores de proteínas totales séricas correspondientes a los pacientes del grupo 2 del estudio, obtenidos en las diferentes extracciones sanguíneas realizadas.

Tabla 56: Valores de proteínas totales (P.T.) séricas (g/dL) correspondientes a los pacientes del grupo 2 del estudio en los diferentes tiempos de toma de muestra establecidos.

P.T. (g/dL)		MEDIA	MEDIANA	MÁXIMO	MÍNIMO	DESV.EST.
T0	GRUPO 2	7,24	7,13	8,98	5,28	0,96
	SUBGRUPO 2A	7,24	7,12	8,03	6,22	0,80
	SUBGRUPO 2B	7,11	7,13	8,98	5,28	0,91
T3 meses		5,75	6,50	7,97	5,02	1,03
T6 meses		6,36	6,57	7,24	5,89	0,66
T1 año		6,71	7,09	8,56	5,61	0,46

IV.6.3.C. GRUPO 3: CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

En el grupo 3, en la determinación T0, hubo una paciente (16,7%) con hiperproteïnemia. El valor de la media fue 7,63 g/dL, la mediana 7,93 g/dL, el valor máximo 9,15 g/dL, el valor mínimo 6,72 g/dL y la desviación estándar 0,65. En la determinación T3 meses, los valores de proteínas totales séricas fueron de 7,03 g/dL para la media, 7,00 g/dL para la mediana, 7,75 g/dL para el valor máximo, 6,25 g/dL para el valor mínimo, y 1,02 para la desviación estándar. En T6 meses, el valor de la media fue 6,51 g/dL, la mediana 6,95 g/dL, el valor más elevado 7,63 g/dL, el valor menor 6,27 g/dL y la desviación estándar 0,33. En T1 año, la media fue 7,26 g/dL, la mediana 6,95 g/dL, el valor máximo 7,31 g/dL, el valor mínimo 7,20 g/dL y la

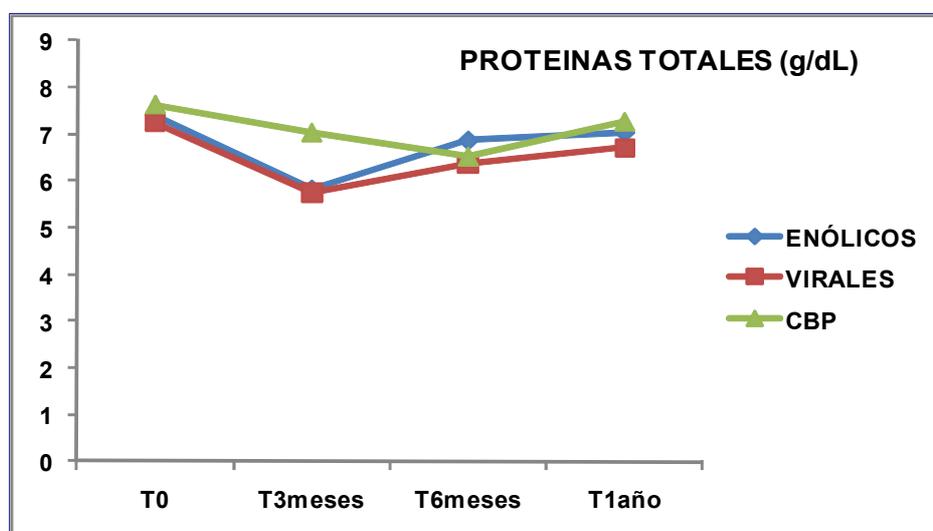
desviación estándar 0,08. En la tabla 57 se muestran los valores de proteínas totales séricas correspondientes a las pacientes del grupo 3 del estudio, en los diferentes tiempos de toma de muestra establecidos.

Tabla 57: Valores de proteínas totales (P.T.) séricas (g/dL) correspondientes a las pacientes del grupo 3 del estudio, en los diferentes tiempos de toma de muestra establecidos.

P.T. (g/dL)	MEDIA	MEDIANA	MÁXIMO	MÍNIMO	DESV. EST.
T0	7,63	7,93	9,15	6,72	0,65
T3 meses	7,03	7,00	7,75	6,25	1,02
T6 meses	6,51	6,95	7,63	6,27	0,33
T1 año	7,26	7,26	7,31	7,20	0,08

En la figura 48 se representan gráficamente los valores medios de proteínas totales séricas de los pacientes de los tres grupos del estudio, obtenidos en los distintos tiempos de toma de muestras.

Figura 48: Valores de proteínas totales (g/dL), de los pacientes incluidos en el estudio objeto de la presente Tesis Doctoral, obtenidos en los distintos tiempos del estudio y distribuidos en los grupos establecidos.



En el análisis estadístico, no se encontraron diferencias significativas, al aplicar el test ANOVA, en cuanto a los valores de proteínas totales séricas de los pacientes participantes en los tres grupos del estudio, y tampoco hubo diferencias significativas con respecto a las proteínas totales séricas con los integrantes del grupo control ($p > 0,05$).

IV.6.4. DETERMINACIÓN DE BILIRRUBINA TOTAL

El valor normal de bilirrubina total sérica en individuos voluntarios sanos es inferior a 1,1 mg/dL.

IV.6.4.A. GRUPO 1: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA ENÓLICA

En el grupo 1, hubo 31 pacientes (77,5%) con valores de bilirrubina total sérica por encima del límite superior de la normalidad. El valor de la media fue 2,89 mg/dL, la mediana 4,96 mg/dL, el valor máximo 9,41 mg/dL, el valor mínimo 0,51 mg/dL y la desviación estándar 1,43.

Teniendo en cuenta la división por subgrupos, en el subgrupo 1A hubo 6 pacientes (66,7%) con hiperbilirrubinemia. El valor de la media fue 2,70 mg/dL, la mediana 5,04 mg/dL, el valor máximo 9,41 mg/dL, el valor mínimo 0,66 mg/dL y la desviación estándar 2,73. En el subgrupo 1B hubo 25 pacientes (80,6%) con hiperbilirrubinemia, la media fue 2,94 mg/dL, la mediana 4,69 mg/dL, el valor máximo 8,88 mg/dL, el valor mínimo 0,51 mg/dL y la desviación estándar 2,23.

En la determinación T3 meses, el valor medio de bilirrubina total sérica fue 0,47 mg/dL, la mediana 1,36 mg/dL, el valor más elevado 2,39 mg/dl, el menor 0,33 mg/dL y la desviación estándar 0,19 mg/dL. En la determinación T6 meses, los valores de bilirrubina total sérica fueron los siguientes: la media 0,66 mg/dL, la mediana 0,60

mg/dL, el valor máximo 1,00 mg/dL, el valor mínimo 0,26 mg/dL y la desviación estándar 0,48. En la determinación T1 año, el valor medio de bilirrubina total sérica fue 0,82 mg/dl, la mediana 1,47 mg/dL, el valor máximo 2,69 mg/dL, el valor mínimo 0,24 mg/dL y la desviación estándar 0,79 mg/dL.

En la tabla 58 se muestran los valores de bilirrubina total sérica correspondientes a los pacientes del grupo 1 del estudio, en los diferentes tiempos de toma de muestra establecidos.

Tabla 58: Valores de bilirrubina total (B.T.) sérica (mg/dL) correspondientes a los pacientes del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra.

B.T. (mg/dL)		MEDIA	MEDIANA	MÁXIMO	MÍNIMO	DESV.EST.
T0	GRUPO 1	2,89	4,96	9,41	0,51	1,43
	SUBGRUPO 1A	2,70	5,04	9,41	0,66	2,73
	SUBGRUPO 1B	2,94	4,69	8,88	0,51	2,23
T3 meses		0,47	1,36	2,39	0,33	0,19
T6 meses		0,66	0,60	1,00	0,26	0,48
T1 año		0,82	1,47	2,69	0,24	0,79

IV.6.4.B. GRUPO 2: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA VIRAL

En el grupo 2, hubo 26 pacientes (74,3%) con valores de bilirrubina total sérica por encima del límite superior de la normalidad. El valor de la media fue 2,83 mg/dL, la mediana 4,33 mg/dL, el valor máximo 8,26 mg/dL, el valor mínimo 0,40 mg/dL y la desviación estándar 0,58.

Teniendo en cuenta la división por subgrupos, en el subgrupo 2A hubo 6 pacientes (42,8%) con hiperbilirrubinemia. El valor de la media fue 1,59 mg/dL, la mediana 2,45 mg/dL, el valor máximo 4,51 mg/dL, el valor mínimo 0,40 mg/dL y la

desviación estándar 1,40. En el subgrupo 2B hubo 20 pacientes (95,2%) con hiperbilirrubinemia, la media fue 3,53 mg/dL, la mediana 4,56 mg/dL, el valor máximo 8,26 mg/dL, el valor mínimo 0,86 mg/dL y la desviación estándar 1,90.

En la determinación T3 meses, el valor medio de bilirrubina total sérica fue 1,56 mg/dL, la mediana 4,48 mg/dL, el valor más elevado 8,71 mg/dl, el menor 0,24 mg/dL y la desviación estándar 1,51 mg/dL.

En la determinación T6 meses, los valores de bilirrubina total sérica fueron los siguientes, la media 1,44 mg/dL, la mediana 2,52 mg/dL, el valor máximo 4,75 mg/dL, el valor mínimo 0,28 mg/dL y la desviación estándar 1,26.

En la determinación T1 año, el valor medio de bilirrubina total sérica fue 0,46 mg/dl, la mediana 1,21 mg/dL, el valor máximo 2,18 mg/dL, el valor mínimo 0,24 mg/dL y la desviación estándar 0,85 mg/dL.

En la tabla 59 se muestran los valores de bilirrubina total sérica correspondientes a los pacientes del grupo 2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos.

Tabla 59: Valores de bilirrubina total (B.T.) sérica (mg/dL) correspondientes a los pacientes del grupo 2 del estudio, en los tiempos de toma de muestra establecidos.

B.T. (mg/dL)		MEDIA	MEDIANA	MÁXIMO	MÍNIMO	DESV.EST.
T0	GRUPO 2	2,83	4,33	8,26	0,40	0,58
	SUBGRUPO 2A	1,59	2,45	4,51	0,40	1,40
	SUBGRUPO 2B	3,53	4,56	8,26	0,86	1,90
T3 meses		1,56	4,48	8,71	0,24	1,51
T6 meses		1,44	2,52	4,75	0,28	1,26
T1 año		0,46	1,21	2,18	0,24	0,85

IV.6.4.C. GRUPO 3: CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

En el grupo 3 hubo tres pacientes (50,0%) con hiperbilirrubinemia. El valor de la media fue 3,61 mg/dL, la mediana 4,56 mg/dL, el valor más elevado fué 8,36 mg/dL, el valor menor 0,76 mg/dL y la desviación estándar 5,28.

En la determinación T3 meses, el valor medio de bilirrubina total sérica fue 0,49 mg/dL, la mediana 0,59 mg/dL, el valor más elevado 0,80 mg/dL, el valor menor 0,37 mg/dL y la desviación estándar 0,18.

En la determinación T6 meses los valores de bilirrubina total sérica fueron los siguientes: la media 0,80 mg/dL, la mediana 0,89 mg/dL, el valor máximo 1,14 mg/dL, el valor mínimo 0,63 mg/dL y la desviación estándar 0,24.

En la determinación T1 año, el valor medio de bilirrubina total sérica fue 0,56 mg/dL, la mediana 0,56 mg/dl, el valor máximo 0,61 mg/dL, el valor mínimo 0,50 mg/dL y la desviación estándar 0,78.

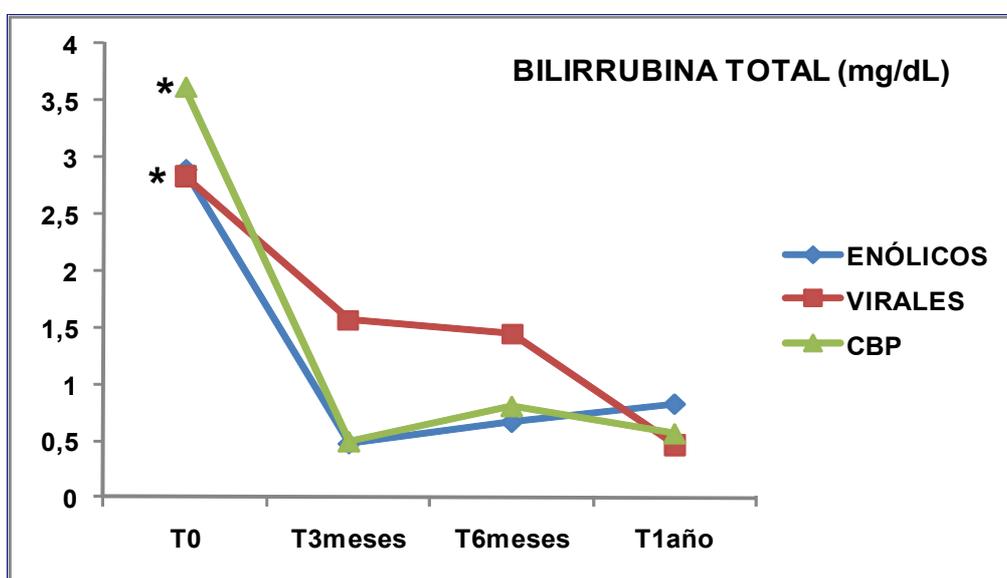
En la tabla 60 se muestran los valores de bilirrubina total sérica de las pacientes del grupo 3 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos.

Tabla 60: Valores de bilirrubina total (B.T.) sérica (mg/dL) correspondientes a las pacientes del grupo 3 del estudio, en los tiempos de toma de muestra establecidos.

B.T. (mg/dL)	MEDIA	MEDIANA	MÁXIMO	MÍNIMO	DESV.EST.
T0	3,61	4,56	8,36	0,76	5,28
T3 meses	0,49	0,59	0,80	0,37	0,18
T6 meses	0,80	0,89	1,14	0,63	0,24
T1 año	0,56	0,56	0,61	0,50	0,78

En la figura 49 se representan gráficamente los valores de bilirrubina total sérica de los pacientes de los tres grupos del estudio, en los distintos tiempos de toma de las muestras de sangre.

Figura 49: Valores de bilirrubina total sérica (mg/dL) correspondientes a los pacientes participantes en el estudio objeto de la presente Tesis Doctoral, en los tiempos de toma de muestra del estudio y distribuidos en los tres grupos establecidos.



(*) $p=0,007$

En el análisis estadístico, aplicando el test ANOVA, en la determinación T0, los pacientes participantes en los tres grupos del estudio presentaron valores de bilirrubina total sérica más elevados que los voluntarios sanos que constituyen el grupo control, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,007$).

IV.6.5. DETERMINACIÓN DE CREATININA

Los valores normales de creatinina sérica en individuos voluntarios sanos están comprendidos en el rango entre 0,70 y 1,20 mg/dL para los varones y 0,50 y 0,90 mg/mL para las mujeres.

IV.6.5.A. GRUPO 1: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA ENÓLICA

En el grupo 1, en la determinación T0 (basal), 9 pacientes (22,5%) presentaron una cifra de creatinina sérica por encima del límite alto de la normalidad. El valor de la media fue 1,02 mg/dL, la mediana 1,38 mg/dL, el valor más elevado 2,47 mg/dL, el valor menor 0,29 mg/dL y la desviación estándar 0,21.

Considerando la división en subgrupos, en el subgrupo 1A, hubo un paciente (11,1%) con creatinina sérica elevada. La media fue 0,86 mg/dL, la mediana 1,00 mg/dL, el valor máximo 1,28 mg/dL, el valor mínimo 0,72 mg/dL y la desviación estándar 0,26.

En el subgrupo 1B, hubo 8 pacientes (25,8%) con creatinina sérica elevada. El valor medio fue 1,06 mg/dL, la mediana 1,38 mg/dL, el valor más elevado 2,47 mg/dL, el valor menor 0,29 mg/dL y la desviación estándar 0,26.

En la determinación realizada a los tres meses del trasplante hepático (T3 meses), el valor medio de creatinina sérica fue 0,78 mg/dL, la mediana 1,47 mg/dL, el valor máximo 2,40 mg/dL, el valor mínimo 0,53 mg/dL y la desviación estándar 0,11.

En la determinación T6 meses, el valor de la media fue 0,93 mg/dL, la mediana 1,32 mg/dL, el valor máximo 1,98 mg/dL, el valor mínimo 0,65 mg/dL y la desviación estándar 0,17 mg/dL.

En la determinación T1 año, el valor medio de creatinina sérica fue 0,96 mg/dL,

la mediana 0,96 mg/dL, el valor más elevado 1,24 mg/dL, el valor menor 0,67 mg/dL y la desviación estándar 0,40.

En la tabla 61 se muestran los valores de creatinina sérica correspondientes a los pacientes del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos.

Tabla 61: Valores de creatinina sérica (mg/dL) correspondientes a los pacientes que constituyen el grupo 1 del estudio, en los tiempos de toma de muestra establecidos.

CREATININA (mg/dL)		MEDIA	MEDIANA	MÁXIMO	MÍNIMO	DESV.EST.
T0	GRUPO 1	1,02	1,38	2,47	0,29	0,21
	SUBGRUPO 1A	0,86	1,00	1,28	0,72	0,26
	SUBGRUPO 1B	1,06	1,38	2,47	0,29	0,60
T3 meses		0,78	1,47	2,40	0,53	0,11
T6 meses		0,93	1,32	1,98	0,65	0,17
T1 año		0,96	0,96	1,24	0,67	0,40

IV.6.5.B. GRUPO 2: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA VIRAL

En el grupo 2, en la determinación T0 (basal), 2 pacientes (5,7%) presentaron cifras de creatinina sérica por encima del límite alto de la normalidad. El valor de la media fue 0,81 mg/dL, la mediana 0,65 mg/dL, el valor más elevado 1,10 mg/dL, el valor menor 0,20 mg/dL y la desviación estándar 0,19.

Teniendo en cuenta la división en subgrupos, en el subgrupo 2A, hubo un paciente (7,1%) con creatinina sérica elevada. La media fue 0,81 mg/dL, la mediana 0,82 mg/dL, el valor máximo 1,10 mg/dL, el valor mínimo 0,54 mg/dL y la desviación estándar 0,17.

En el subgrupo 2B, hubo un paciente (4,8%) con creatinina sérica elevada. El

valor medio fue 0,75 mg/dL, la mediana 0,62 mg/dL, el valor más elevado 1,03 mg/dL, el valor menor 0,20 mg/dL y la desviación estándar 0,21.

En la determinación T3 meses, el valor medio de creatinina sérica fue 0,97 mg/dL, la mediana 1,24 mg/dL, el valor más elevado 2,05 mg/dL, el valor menor 0,43 mg/dL y la desviación estándar 0,76. En la determinación T6 meses, el valor de la media fue 1,04 mg/dL, la mediana 1,34 mg/dL, el valor máximo 2,13 mg/dL, el valor mínimo 0,54 mg/dL y la desviación estándar 0,71 mg/dL. En la determinación T1 año, el valor medio de creatinina sérica fue 0,71 mg/dL, la mediana 1,47 mg/dL, el valor más elevado 2,28 mg/dL, el valor menor 0,65 mg/dL y la desviación estándar 0,08.

En la tabla 62 se muestran los valores de creatinina sérica correspondientes a los pacientes del grupo 2 del estudio, en los tiempos de toma de muestra establecidos.

Tabla 62: Valores de creatinina sérica (mg/dL) correspondientes a los pacientes que constituyen el grupo 2 del estudio, en los tiempos establecidos de toma de muestra.

CREATININA (mg/dL)		MEDIA	MEDIANA	MÁXIMO	MÍNIMO	DESV.EST.
T0	GRUPO 2	0,81	0,65	1,10	0,20	0,19
	SUBGRUPO 2A	0,81	0,02	1,10	0,54	0,17
	SUBGRUPO 2B	0,75	0,62	1,03	0,20	0,21
T3 meses		0,97	1,24	2,05	0,43	0,76
T6 meses		1,04	2,34	2,13	0,54	0,71
T1 año		0,71	2,47	2,28	0,65	0,08

IV.6.5.C. GRUPO 3: CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

En la determinación T0 (basal), todas las pacientes del grupo 3 del estudio presentaron cifras de creatinina sérica dentro de los límites de la normalidad. El valor de la media fue 0,62 mg/dL, la mediana 0,55 mg/dL, el valor máximo 0,81 mg/dL, el valor

mínimo 0,29 mg/dL y la desviación estándar 0,09.

En la determinación T3 meses, el valor medio de creatinina sérica fue 0,78 mg/dL, la mediana 0,78 mg/dL, el valor más elevado 0,98 mg/dL, el valor menor 0,58 mg/dL y la desviación estándar 0,28.

En la determinación T6 meses, los valores de creatinina sérica fueron los siguientes, la media fue 1,36 mg/dL, la mediana 1,33 mg/dL, el valor máximo 1,55 mg/dL, el valor mínimo 1,10 mg/dL y la desviación estándar 0,27.

En la determinación T1 año, el valor medio de creatinina sérica fue 1,47 mg/dL, el valor de la mediana 1,47 mg/dL, el valor máximo 2,12 mg/dL, el valor mínimo 0,81 mg/dL y la desviación estándar 0,93.

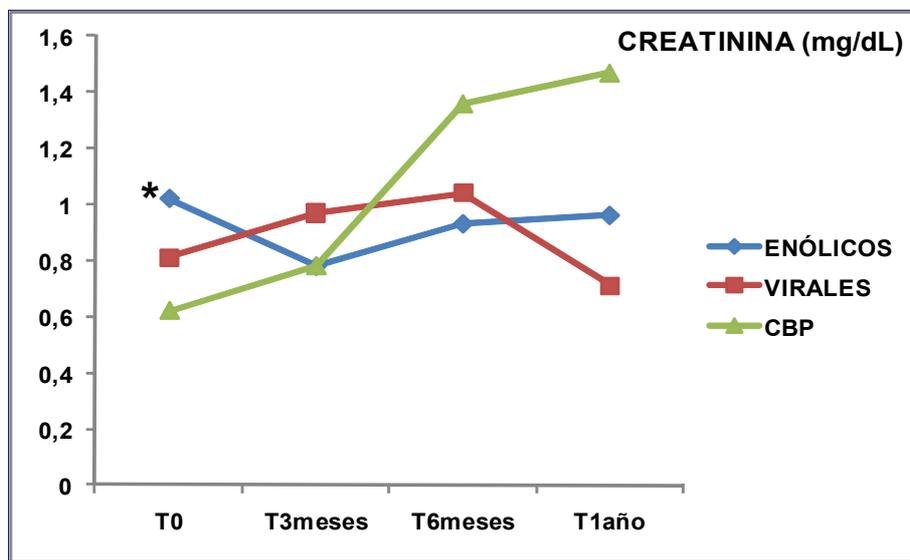
En la tabla 63 se muestran los valores de creatinina sérica correspondientes a las pacientes que constituyen el grupo 3 del estudio, en los tiempos establecidos de toma de muestra.

Tabla 63: Valores de creatinina sérica (mg/dL) correspondientes a las pacientes del grupo 3 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra.

CREATININA (mg/dL)	MEDIA	MEDIANA	MÁXIMO	MÍNIMO	DESV.EST.
T0	0,62	0,55	0,81	0,29	0,09
T3 meses	0,78	0,78	0,98	0,58	0,28
T6 meses	1,36	1,33	1,55	1,10	0,27
T1 año	1,47	1,47	2,12	0,81	0,93

En la figura 50 se representan gráficamente los valores de creatinina sérica de los pacientes de los tres grupos del estudio, en los tiempos de toma de muestra.

Figura 50: Valores de creatinina sérica (mg/dL) correspondientes a los pacientes participantes en el estudio objeto de la presente Tesis Doctoral, en los distintos tiempos de toma de muestra.



(*) $p=0,019$

En el análisis estadístico, mediante aplicación del test ANOVA, de los valores de creatinina obtenidos en la determinación T0, los pacientes que constituyeron el grupo 1 del estudio presentaron valores significativamente más elevados de creatinina sérica que el resto de pacientes que constituyeron los otros dos grupos del estudio ($p=0,019$).

IV.6.6. DETERMINACIÓN DE SODIO

Los valores normales de sodio sérico en individuos voluntarios sanos están comprendidos en el rango entre 135 y 145 mEq/L.

IV.6.6.A. GRUPO 1: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA ENÓLICA

En el grupo 1, en la determinación T0 (basal), 17 pacientes (42,5%) presentaron hiponatremia. El valor medio de la concentración de sodio sérico fue 135 mEq/L, la mediana 124 mEq/L, el valor más elevado 144 mEq/L, el valor menor 104 mEq/L y la

desviación estándar 7.

Teniendo en cuenta la división por subgrupos, en el subgrupo 1A hubo 4 pacientes (44,4%) con hiponatremia. El valor de la media fue 137 mEq/L, la mediana 135 mEq/L, el valor más elevado 144 mEq/L, el valor menor 125 mEq/L y la desviación estándar 7. En el subgrupo 1B hubo 13 pacientes (41,9%) con hiponatremia, la media fue 135 mEq/L, la mediana 124 mEq/L, el valor máximo 144 mEq/L, el valor mínimo 104 mEq/L y la desviación estándar 9.

En la determinación T3 meses, el valor medio de la concentración de sodio sérica fue 145 mEq/L, la mediana 135 mEq/L, el valor más elevado 147 mEq/L, el valor menor 122 mEq/L y la desviación estándar 1. En la determinación T6 meses, el valor de la media fue 141 mEq/L, la mediana 135 mEq/L, el valor máximo 144 mEq/L, el valor mínimo 126 mEq/L y la desviación estándar 2. En la determinación T1 año, los valores de sodio sérico fueron para la media 143 mEq/L, la mediana 141 mEq/L, el valor más elevado 144 mEq/L, el menor 137 mEq/L y la desviación estándar 1.

En la tabla 64 se especifican los valores de sodio sérico correspondientes a los pacientes del grupo 1 del estudio, en los tiempos de toma de muestra establecidos.

Tabla 64: Valores séricos de sodio (mEq/L) correspondientes a los pacientes del grupo 1 del estudio, en los tiempos de toma de muestra establecidos.

SODIO (mEq/L)		MEDIA	MEDIANA	MÁXIMO	MÍNIMO	DESV.EST.
T0	GRUPO 1	135	124	144	104	7
	SUBGRUPO 1A	137	135	144	125	7
	SUBGRUPO 1B	135	124	144	104	9
T3 meses		145	135	147	122	1
T6 meses		141	135	144	126	2
T1 año		143	141	144	137	1

IV.6.6.B. GRUPO 2: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA VIRAL

En el grupo 2, en la determinación T0 (basal), había 11 pacientes (31,4%) que presentaron hiponatremia. El valor medio de la concentración de sodio sérico fue 136 mEq/L, la mediana 128 mEq/L, el valor más elevado 146 mEq/L, el valor menor 109 mEq/L y la desviación estándar 4.

Teniendo en cuenta la división por subgrupos, en el subgrupo 2A hubo 4 pacientes (28,6%) con hiponatremia. El valor de la media fue 137 mEq/L, la mediana 136 mEq/L, el valor más elevado 146 mEq/L, el valor menor 126 mEq/L y la desviación estándar 6. En el subgrupo 2B hubo 7 pacientes (33,3%) con hiponatremia, la media fue 135 mEq/L, la mediana 127 mEq/L, el valor máximo 145 mEq/L, el valor mínimo 109 mEq/L y la desviación estándar 8.

En la determinación T3 meses, el valor medio de la concentración de sodio sérica fue 139 mEq/L, la mediana 135 mEq/L, el valor más elevado 148 mEq/L, el valor menor 121 mEq/L y la desviación estándar 7.

En la determinación T6 meses, el valor de la media fue 137 mEq/L, la mediana 140 mEq/L, el valor máximo 146 mEq/L, el valor mínimo 134 mEq/L y la desviación estándar 4.

En la determinación T1 año, los valores de sodio sérico fueron para la media 145 mEq/L, la mediana 141 mEq/L, el valor más elevado 146 mEq/L, el menor valor obtenido 136 mEq/L y la desviación estándar 2.

En la tabla 65 se especifican los valores de sodio sérico correspondientes a los pacientes del grupo 2 del estudio, en los tiempos establecidos de toma de muestra.

Tabla 65: Valores séricos de sodio (mEq/L) correspondientes a los pacientes del grupo 2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra.

SODIO (mEq/L)		MEDIA	MEDIANA	MÁXIMO	MÍNIMO	DESV.EST.
T0	GRUPO 2	136	128	146	109	4
	SUBGRUPO 2A	137	136	146	126	6
	SUBGRUPO 2B	135	127	145	109	8
T3 meses		139	135	148	121	7
T6 meses		137	140	146	134	4
T1 año		145	141	146	136	2

IV.6.6.C.GRUPO 3: CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

En el grupo 3, en la determinación T0, hubo una paciente (16,7%) que presentó hiponatremia. El valor de la media fue 135 mEq/L, la mediana 138 mEq/L, el valor más elevado 144 mEq/L, el valor menor 132 mEq/L y la desviación estándar 5.

En la determinación T3 meses, el valor medio de la concentración de sodio sérica fue 143 mEq/L, la mediana 141 mEq/L, el valor más elevado 144 mEq/L, el valor menor 137 mEq/L y la desviación estándar 1.

En la determinación T6 meses, los valores fueron de 137 mEq/L para la media, la mediana 141 mEq/L, el valor máximo 142 mEq/L, el valor mínimo 134 mEq/L y la desviación estándar 4.

En la determinación T1 año, la media fue 142 mEq/L, la mediana 142 mEq/L, el valor más elevado 143 mEq/L, el valor menor 140 mEq/L y la desviación estándar 2.

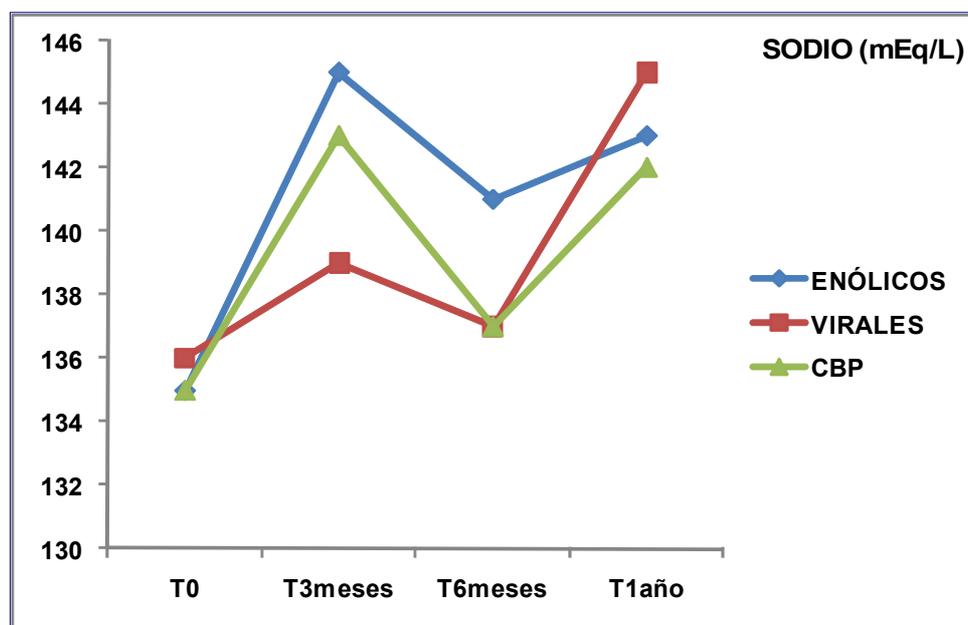
En la tabla 66 se muestran los valores de sodio sérico correspondientes a las pacientes del grupo 3 del estudio, en los diferentes tiempos de toma de muestra.

Tabla 66: Valores de sodio sérico (mEq/L) correspondientes a las pacientes del grupo 3 del estudio, en los tiempos establecidos para la toma de muestra.

SODIO (mEq/L)	MEDIA	MEDIANA	MÁXIMO	MÍNIMO	DESV.EST.
T0	135	138	144	132	5
T3 meses	143	141	144	137	1
T6 meses	137	138	142	134	4
T1 año	142	142	143	140	2

En la figura 51 se representan de forma gráfica los valores de sodio sérico correspondientes a las diferentes determinaciones realizadas a los pacientes participantes en el estudio objeto de la presente Tesis Doctoral, en los tiempos establecidos para la toma de muestra.

Figura 51: Valores correspondientes al sodio sérico (mEq/L) determinados en los pacientes participantes en el estudio objeto de la presente Tesis Doctoral, distribuidos en los tres grupos establecidos y en los distintos tiempos de toma de muestra.



En el análisis estadístico, mediante aplicación del test ANOVA, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a los valores de sodio sérico de los pacientes participantes en los tres grupos del estudio, así como tampoco hubo diferencias significativas con respecto al sodio sérico con los integrantes del grupo control ($p > 0,05$).

IV.7. DETERMINACIÓN DE HEMOGLOBINA

La determinación de hemoglobina se llevó a cabo en las mismas extracciones especificadas para las determinaciones séricas. Después del trasplante, se unificaron los subgrupos dentro de cada grupo de estudio, debido a la desaparición de la circunstancia que diferenciaba los subgrupos, es decir la presencia o ausencia de hepatocarcinoma.

Se han analizado separadamente los distintos sexos dentro de cada grupo, al ser los intervalos de referencia en individuos sanos diferentes según el sexo. Estos valores normales para varones se encuentran incluidos en el rango entre 13,5 y 18 g/L y para mujeres entre 12 y 16,5 g/L

IV.7.1. GRUPO 1: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA ENÓLICA

En el grupo 1, en la determinación T0 para mujeres, hubo 2 pacientes (50,0%) que presentaron anemia. El valor medio de la hemoglobina fue 10,8 g/dL, la mediana 10,0 g/dL, el valor máximo 12,8 g/dL, el valor mínimo 7,2 g/dL y la desviación estándar 3,4.

En T0 para los varones, 21 pacientes (58,3%) presentaron anemia. El valor medio de la hemoglobina fue 12,8 g/dL, la mediana 12,1 g/dL, el valor más elevado 16,9 g/dL, el valor menor 7,4 g/dL y la desviación estándar 0,1. Teniendo en cuenta las

distribución por subgrupos, en los varones, en el subgrupo 1A hubo 3 pacientes (37,5%) con anemia. El valor medio de la hemoglobina fue 14,4 g/dL, la mediana 14,2 g/dL, el valor máximo 16,9 g/dL, el valor mínimo 11,6 g/dL y la desviación estándar 1,8. En el subgrupo 1B hubo 18 pacientes (58,1%) con anemia. El valor medio de la hemoglobina fue 12,3 g/dL, la mediana 11,8 g/dL, el valor máximo 16,3 g/dL, el valor mínimo 7,4 g/dL y la desviación estándar 2,4.

En la determinación T3 meses, los valores de hemoglobina para varones fueron los siguientes, la media 15,0 g/dL, la mediana 12,5 g/dL, el valor máximo 15,6 g/dL, el valor mínimo 9,4 g/dL y la desviación estándar 0,9. Para mujeres, los valores de hemoglobina en la determinación T3 meses fueron de 10,8 g/dL para la media, 12,9 g/dL para la mediana, 15,7 g/dL el valor máximo, 10,0 g/dL el valor mínimo y 2,4 la desviación estándar.

En la determinación T6 meses se encontraron los siguientes valores en varones, la media fue 13,0 g/dL, la mediana 11,4 g/dL, el valor más elevado 14,5 g/dL, el valor menor 8,1 g/dL y la desviación estándar 2,2. Para mujeres, los valores encontrados en la determinación T6 meses fueron de 12,5 g/dL para la media, 12,5 g/dL para la mediana, 13,7 g/dL el valor máximo, 11,2 g/dL el valor mínimo y 1,3 la desviación estándar.

En la determinación T1 año, en varones se encontró un valor medio de hemoglobina de 14,7 g/dL, la mediana 14,5 g/dL, el valor máximo 17,4 g/dL, el valor mínimo 11,5 g/dL y la desviación estándar 3,4. En mujeres, los valores en T1 año fueron los siguientes, la media 13,1 g/dL, la mediana 13,1 g/dL, el valor más elevado 13,4 g/dL, el valor menor 12,7 g/dL y la desviación estándar 0,5.

En la tabla 67 se muestran los valores de hemoglobina obtenidos para los

pacientes del grupo 1 del estudio, en los distintos momentos de toma de muestras. Se han separado los valores obtenidos en varones (tabla 67-A) y los valores obtenidos en mujeres (tabla 67-B).

Tabla 67: Valores de hemoglobina (g/dL) obtenidos en los pacientes del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra.

Tabla 67-A: Valores de hemoglobina (g/dL) en varones del grupo 1 del estudio, en los distintos momentos de toma de muestra.

HEMOGLOBINA (g/dL)		MEDIA	MEDIANA	MÁXIMO	MÍNIMO	DESV.EST.
T0	GRUPO 1	12,8	12,1	16,9	7,4	0,1
	SUBGRUPO 1A	14,4	14,2	16,9	11,6	1,8
	SUBGRUPO 1B	12,3	11,8	16,3	7,4	2,4
T3 meses		15,0	12,5	15,6	9,4	0,9
T6 meses		13,0	11,3	14,5	8,1	2,2
T1 año		14,7	14,5	17,4	11,5	3,4

Tabla 67-B: Valores de hemoglobina (g/dL) en mujeres del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra.

HEMOGLOBINA (g/dL)		MEDIA	MEDIANA	MÁXIMO	MÍNIMO	DESV.EST.
T0		10,8	10,0	12,8	7,2	3,4
T3 meses		10,8	12,9	15,7	10,0	1,1
T6 meses		12,5	12,5	13,7	11,2	1,3
T1 año		13,1	13,1	13,4	12,7	0,5

IV.7.2. GRUPO 2: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA VIRAL

En el grupo 2, en la determinación T0 para mujeres, hubo 4 pacientes (50,0%) que presentaron anemia. El valor medio de la hemoglobina fue 11,0 g/dL, la mediana 10,5 g/dL, el valor máximo 12,9 g/dL, el valor mínimo 8,2 g/dL y la desviación estándar 2,3.

En T0 para varones, 11 pacientes (40,7%) presentaron anemia. El valor medio de la hemoglobina fue 12,8 g/dL, la mediana 11,6 g/dL, el valor más elevado 17,2 g/dL, el valor menor 6,1 g/dL y la desviación estándar 2,5. Teniendo en cuenta la distribución por subgrupos, en los varones, en el subgrupo 2A hubo 2 pacientes (18,2%) con anemia. El valor medio de la hemoglobina fue 13,9 g/dL, la mediana 13,9 g/dL, el valor máximo 17,2 g/dL, el valor mínimo 10,7 g/dL y la desviación estándar 1,9. En el subgrupo 2B hubo 9 pacientes (56,2%) con anemia. El valor medio de la hemoglobina fue 13,9 g/dL, la mediana 11,3 g/dL, el valor máximo 16,6 g/dL, el valor mínimo 6,1 g/dL y la desviación estándar 2,8.

En la determinación T3 meses, los valores de hemoglobina para varones fueron los siguientes, la media 16,1 g/dL, la mediana 13,1 g/dL, el valor máximo 16,5 g/dL, el valor mínimo 9,7 g/dL y la desviación estándar 0,6. Para mujeres, los valores de hemoglobina en la determinación T3 meses fueron de 11,8 g/dL para la media, 11,8 g/dL para la mediana, 13,7 g/dL el valor máximo, 9,8 g/dL el valor mínimo y 1,6 la desviación estándar.

En la determinación T6 meses se encontraron los siguientes valores en varones, la media fue 12,8 g/dL, la mediana 14,2 g/dL, el valor más elevado 17,0 g/dL, el valor menor 11,3 g/dL y la desviación estándar 2,1. Para mujeres, los valores encontrados en

la determinación T6 meses fueron de 12,3 g/dL para la media, 12,3 g/dL para la mediana, 13,2 g/dL el valor máximo, 11,3 g/dL el valor mínimo y 1,3 la desviación estándar.

En la determinación T1 año, en varones se encontró un valor medio de hemoglobina de 14,8 g/dL, la mediana 14,7 g/dL, el valor máximo 16,8 g/dL, el valor mínimo 12,6 g/dL y la desviación estándar 1,4. En mujeres, los valores en T1 año fueron los siguientes, la media 11,7 g/dL, la mediana 11,7 g/dL, el valor más elevado 13,6 g/dL, el valor menor 9,8 g/dL y la desviación estándar 1,9.

En la tabla 68 se muestran los valores de hemoglobina obtenidos para los pacientes del grupo 2 del estudio, en los distintos momentos de toma de muestras. Se han separado los valores obtenidos en varones (tabla 68-A) y los valores obtenidos en mujeres (tabla 68-B).

Tabla 68: Valores de hemoglobina (g/dL) obtenidos en los pacientes del grupo 2 del estudio, en los tiempos establecidos para la toma de muestra.

Tabla 68-A: Valores de hemoglobina (g/dL) en varones del grupo 2 del estudio en los diferentes tiempos de toma de muestra.

HEMOGLOBINA (g/dL)		MEDIA	MEDIANA	MÁXIMO	MÍNIMO	DESV.EST.
T0	GRUPO 2	12,8	11,6	17,2	6,1	2,5
	SUBGRUPO 2A	13,9	13,9	17,2	10,7	1,9
	SUBGRUPO 2B	12,2	11,3	16,6	6,1	2,8
T3 meses		16,1	13,1	16,5	9,7	0,6
T6 meses		12,8	14,2	17,0	11,3	2,1
T1 año		14,8	14,7	16,8	12,6	3,4

Tabla 68-B: Valores de hemoglobina (g/dL) en mujeres del grupo 2 del estudio en los tiempos de toma de muestra.

HEMOGLOBINA (g/dL)	MEDIA	MEDIANA	MÁXIMO	MÍNIMO	DESV.EST.
T0	11,0	10,5	12,9	8,2	2,3
T3 meses	11,8	11,8	13,7	9,8	1,6
T6 meses	12,3	12,3	13,2	11,3	1,3
T1 año	11,7	11,7	13,6	9,8	1,9

IV.7.3. GRUPO 3: CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

En el grupo 3, en la extracción T0, hubo 5 pacientes (83,3%) con anemia. El valor medio de hemoglobina fue 9,8 g/dL, la mediana 11,1 g/dL, el valor máximo 12,8 g/dL, el valor mínimo 9,3 g/dL y la desviación estándar 5,7.

En la determinación T3 meses, el valor medio de hemoglobina fue 12,9 g/dL, la mediana 12,5 g/dL, el valor máximo 14,1 g/dL, el valor mínimo 10,8 g/dL y la desviación estándar 1,7.

En la determinación T6 meses, el valor de la media para la hemoglobina fue 12,5 g/dL, la mediana 13,5 g/dL, el valor máximo 15,1 g/dL, el valor mínimo 11,8 g/dL y la desviación estándar 0,9.

En la determinación T1 año, el valor medio de hemoglobina fue 13,2 g/dL, la mediana 13,2 g/dL, el valor máximo 13,8 g/dL, el valor mínimo 12,6 g/dL y la desviación estándar 0,8.

En la tabla 69 se muestran los valores de hemoglobina obtenidos para las pacientes que constituyen el grupo 3 del estudio, en los tiempos de toma de muestra establecidos.

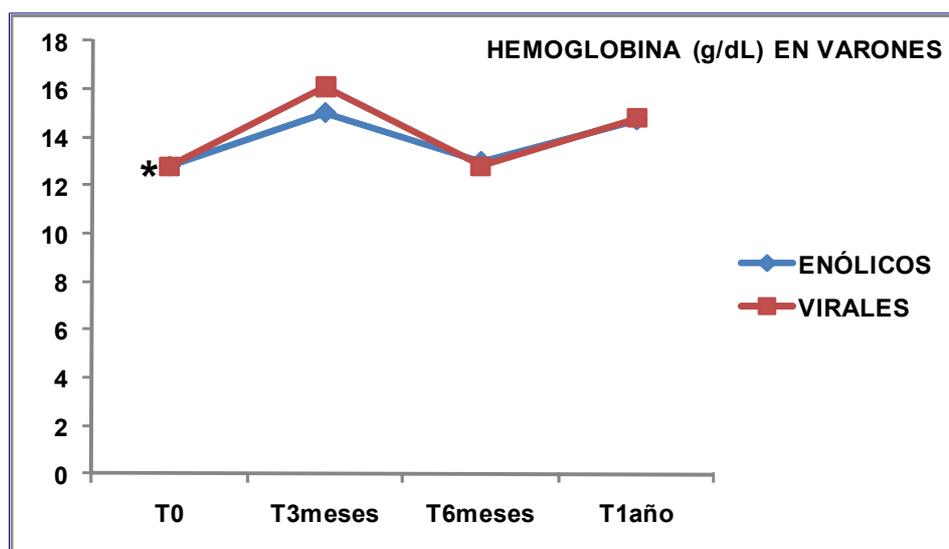
Tabla 69: Valores de hemoglobina (g/dL) obtenidos en las pacientes del grupo 3 del estudio en los distintos tiempos de toma de muestra.

HEMOGLOBINA (g/dL)	MEDIA	MEDIANA	MÁXIMO	MÍNIMO	DESV.EST.
T0	9,8	11,1	12,8	9,3	5,7
T3 meses	12,9	12,5	14,1	10,8	1,7
T6 meses	12,5	13,5	15,1	11,8	0,9
T1 año	13,2	13,2	13,8	12,6	0,8

En la figura 52 se representa gráficamente la distribución de los valores de hemoglobina obtenidos para los pacientes participantes en el estudio objeto de la presente Tesis Doctoral. Se representan separadamente los valores obtenidos para los varones (figura 51-A) y los valores obtenidos para las mujeres (figura 51-B).

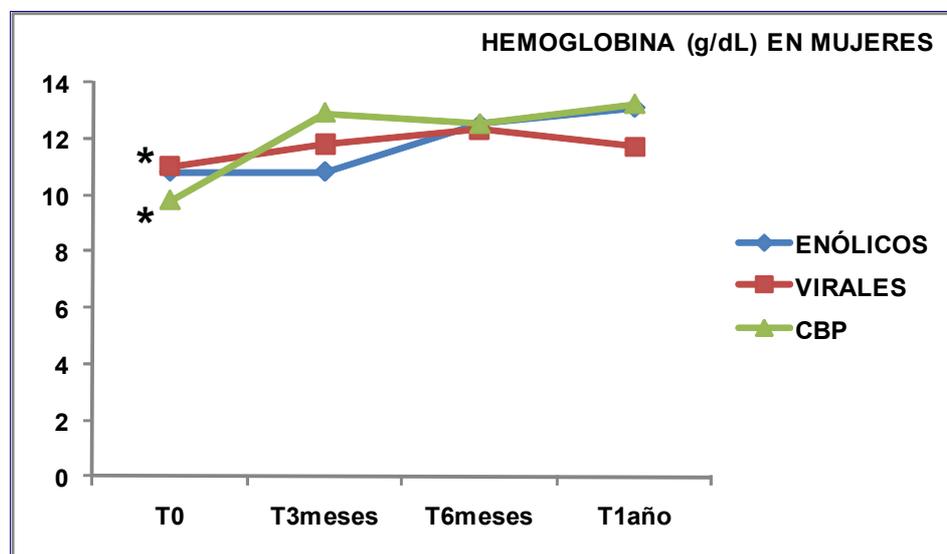
Figura 52: Valores de hemoglobina (g/dL) obtenidos para los pacientes que constituyen los diferentes grupos, a lo largo del tiempo del estudio. Se presentan de modo separado los valores de varones y mujeres de cada grupo.

Figura 52-A: Valores de hemoglobina (g/dL) en varones de los distintos grupos del estudio que constituye la presente Tesis Doctoral.



(*)p=0,011

Figura 52-B: Valores de hemoglobina (g/dL) en mujeres de los distintos grupos del estudio que constituye la presente Tesis Doctoral.



(*) $p=0,002$

En el análisis estadístico, utilizando el test de ANOVA, con respecto a los valores de hemoglobina en los varones participantes en el estudio en el tiempo de toma de muestra T0, no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes de los grupos 1 y 2 del estudio ($p>0,05$), si bien todos los varones de los grupos de estudio presentaron valores de hemoglobina en el tiempo de toma de muestra T0, significativamente inferiores a los valores encontrados en los varones voluntarios sanos que constituyen el grupo control ($p=0,011$).

Con respecto a los valores de hemoglobina hallados en las mujeres participantes en el estudio, en el tiempo de toma de muestra T0, no se encontraron diferencias significativas entre los valores hallados en las pacientes de los tres grupos del estudio ($p>0,05$), si bien las pacientes de los tres grupos presentaron valores de hemoglobina significativamente inferiores a los de las mujeres participantes en el grupo control ($p=0,002$).

IV.8. DETERMINACIÓN DE NT-proBNP

La determinación de NT-proBNP se llevó a cabo en las mismas muestras de sangre extraídas para las determinaciones séricas y la hemoglobina, tal y como se indica en el epígrafe III.8 de la sección Pacientes y Métodos. Después de realizado el trasplante hepático, se unificaron los subgrupos dentro de cada grupo de estudio, debido a la desaparición de la circunstancia que diferenciaba los subgrupos, es decir la presencia o ausencia de hepatocarcinoma.

Se han analizado separadamente los distintos sexos dentro de cada grupo, al ser los intervalos de referencia en individuos sanos diferentes para varones y mujeres. Los valores obtenidos en el grupo de voluntarios sanos para varones, están incluidos en el intervalo entre <5 y $70,75$ pg/mL y para mujeres entre $23,52$ y $120,50$ pg/mL.

IV.8.1. GRUPO 1: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA ENÓLICA

En el grupo 1, en la determinación T0 (basal), en varones, hubo 32 pacientes (88,9%) que presentaron valores plasmáticos de NT-proBNP por encima del límite alto de la normalidad. El valor medio de la concentración plasmática de NT-proBNP fue $254,84$ pg/mL, la mediana $989,54$ pg/mL, el valor máximo 1958 pg/mL, el valor mínimo $21,09$ pg/mL y la desviación estándar $7,68$. Teniendo en cuenta la división por subgrupos, en el subgrupo 1A, para varones, se encontró que todos los pacientes (100,0%) presentaban cifras plasmáticas de NT-proBNP por encima del límite alto de la normalidad. El valor de la media fue $189,56$ pg/mL, la mediana $219,34$ pg/mL, el valor más elevado $354,50$ pg/mL, el valor menor $84,19$ pg/mL y la desviación estándar $85,44$.

En el subgrupo 1B, en varones, hubo 24 pacientes (85,7%) con valor plasmático

de NT-proBNP elevado, en el tiempo T0. El valor de la media fue 274,47 pg/mL, la mediana 989,54 pg/mL, el valor máximo 1958,00 pg/mL, el valor mínimo 21,09 pg/mL, y la desviación estándar 396,05.

En mujeres, en la determinación T0, dos pacientes (50,0%) presentaron valor plasmático de NT-proBNP elevado. El valor de la media fue 161,40 pg/mL, la mediana 182,00 pg/mL, el valor más elevado 262,90 pg/mL, el valor menor 101,10 pg/mL y la desviación estándar 88,42 pg/mL.

En la determinación T3 meses, en varones se encontraron los siguientes valores: la media fue 386,70 pg/mL, la mediana 952,75 pg/mL, el valor máximo 1745,00 pg/mL, el valor mínimo 160,50 pg/mL y la desviación estándar 319,90.

En la determinación T3 meses, para mujeres, los valores de NT-proBNP fueron de 303,89 pg/mL para la media, 333,39 pg/mL para la mediana, 612,90 pg/mL el valor más elevado, 53,87 pg/mL el valor menor, y 284,15 pg/mL la desviación estándar.

En la determinación T6 meses, se encontró, para varones, un valor medio de NT-proBNP en plasma de 118,95 pg/mL, una mediana de 777,55 pg/mL, un valor máximo de 145,00 pg/mL, un valor mínimo de 104,10 pg/mL, y una desviación estándar de 18,46. En mujeres, en la determinación T6 meses, los valores plasmáticos de NT-proBNP fueron de 150,95 pg/mL para la media, la mediana 164,93 pg/mL, el valor máximo 232,60 pg/mL, el valor mínimo 97,26 pg/mL y la desviación estándar 71,87.

En la determinación T1 año, los valores plasmáticos de NT-proBNP en varones fueron los siguientes, la media 247,60 pg/mL, la mediana 301,57 pg/mL, el valor más elevado 511,30, el valor menor 91,84 pg/mL y la desviación estándar 49,87. No se dispone de valores plasmáticos de NT-proBNP en T1 año en un número suficiente de

mujeres como para realizar un análisis estadístico.

En la tabla 70 se muestran los valores plasmáticos de NT-proBNP obtenidos para los pacientes del grupo 1 del estudio, en las diferentes extracciones sanguíneas realizadas. En la tabla 70-A se muestran los valores obtenidos en los varones y en la tabla 70-B se muestran los valores obtenidos en las mujeres.

Tabla 70: Valores plasmáticos de NT-proBNP, (pg/mL) obtenidos en los pacientes del grupo 1 del estudio. En la tabla 70-A se especifica los valores para los varones, y en la tabla 70-B se especifican los valores obtenidos para las mujeres.

Tabla 70-A: Valores de NT-proBNP (pg/mL) en varones del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos.

NT-proBNP (pg/mL)		MEDIA	MEDIANA	MÁXIMO	MÍNIMO	DESV.EST.
T0	GRUPO 1	254,84	989,54	1958,00	21,09	7,689,78
	SUBGRUPO 1A	189,56	219,34	354,50	84,19	85,44
	SUBGRUPO 1B	274,47	989,54	1958,00	21,09	396,05
T3 meses		386,70	952,75	1745,00	160,50	319,90
T6 meses		118,95	777,55	1451,00	104,10	18,46
T1 año		247,60	301,57	511,30	91,84	49,78

Tabla 70-B: Valores de NT-proBNP (pg/mL) en mujeres del grupo 1 del estudio, en los diferentes tiempos establecidos para la toma de muestra.

NT-proBNP (pg/mL)	MEDIA	MEDIANA	MÁXIMO	MÍNIMO	DESV.EST.
T0	161,40	182,00	262,90	101,10	88,42
T3 meses	303,89	333,39	612,90	53,87	284,15
T6 meses	150,95	164,93	232,60	97,26	71,87
T1 año	*	*	*	*	*

(*) No se dispone de valores plasmáticos de NT-proBNP en T1 año, en un número suficiente de mujeres como para poder realizar un análisis estadístico.

IV.8.2. GRUPO 2: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA VIRAL

En el grupo 2, en la determinación T0 (basal), en varones, hubo 19 pacientes (70,4%) que presentaron valores plasmáticos de NT-proBNP por encima del límite alto de la normalidad. El valor medio de la concentración plasmática de NT-proBNP fue 148,91 pg/mL, la mediana 424,82 pg/mL, el valor máximo 837 pg/mL, el valor mínimo 12,64 pg/mL y la desviación estándar 194,38. Teniendo en cuenta la división por subgrupos, en el subgrupo 2A, para varones, hubo 7 pacientes (63,6%) que presentaron cifras plasmáticas de NT-proBNP por encima del límite alto de la normalidad. El valor de la media fue 50,63 pg/mL, la mediana 135,72 pg/mL, el valor más elevado 258,80 pg/mL, el valor menor 12,64 pg/mL y la desviación estándar 53,72.

En el subgrupo 2B, en varones, hubo 12 pacientes (75,0%) con valor plasmático de NT-proBNP elevado, en el tiempo T0. El valor de la media fue 220,46 pg/mL, la mediana 433,20 pg/mL, el valor máximo 837,00 pg/mL, el valor mínimo 29,40 pg/mL, y la desviación estándar 238,24.

En mujeres, en la determinación T0, 3 pacientes (37,5%) presentaron valores plasmáticos de NT-proBNP elevados. El valor de la media fue 132,20 pg/mL, la mediana 190,52 pg/mL, el valor más elevado 350,90 pg/mL, el valor menor 30,14 pg/mL y la desviación estándar 107,10 pg/mL.

En la determinación T3 meses, en varones, los valores obtenidos fueron los siguientes, la media fue 242,55 pg/mL, la mediana 1190,55 pg/mL, el valor máximo 2276,00 pg/mL, el valor mínimo 105,10 pg/mL y la desviación estándar 82,10.

En la determinación T3 meses, para mujeres, los valores de NT-proBNP fueron de 877,45 pg/mL para la media, 1009,10 pg/mL la mediana, 1635,00 pg/mL el valor

más elevado, 383,20 pg/mL el valor menor, y 602,33 pg/mL la desviación estándar.

En la determinación T6 meses, se encontró, para varones, un valor medio de NT-proBNP en plasma de 456,90 pg/mL, una mediana de 461,82 pg/mL, un valor máximo de 844,70 pg/mL, un valor mínimo de 78,93 pg/mL, y una desviación estándar de 165,04. En mujeres, en la determinación T6 meses, los valores plasmáticos de NT-proBNP fueron de 328,28 pg/mL para la media, para la mediana 328,28 pg/mL, con valor máximo 611,10 pg/mL, valor mínimo de 45,45 pg/mL, y desviación estándar de 399,97.

En la determinación T1 año, los valores plasmáticos de NT-proBNP en varones fueron los siguientes, la media 173,69 pg/mL, la mediana 201,54 pg/mL, el valor más elevado 318,20, el valor menor 84,87 pg/mL y la desviación estándar 125,60. En mujeres, en la determinación T1 año, el valor medio de la concentración plasmática de NT-proBNP fue 360,37 pg/mL, la mediana 111,70 pg/mL, el valor máximo 478,10 pg/mL, el valor mínimo 176,30 pg/mL y la desviación estándar 161,46.

En la tabla 71 se muestran los valores plasmáticos de NT-proBNP obtenidos para los pacientes del grupo 2 del estudio, en las diferentes extracciones sanguíneas realizadas. Se muestran de forma separada los valores obtenidos en varones (tabla 71-A) y los valores obtenidos en mujeres (tabla 71-B)

Tabla 71: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL), obtenidos en los pacientes del grupo 2 del estudio. En la tabla 71-A se especifican los valores para los varones, y en la tabla 71-B se especifican los valores obtenidos para las mujeres.

Tabla 71-A: Valores de NT-proBNP (pg/mL) en varones del grupo 2 del estudio en los diferentes tiempos de toma de muestra.

NT-proBNP (pg/mL)		MEDIA	MEDIANA	MÁXIMO	MÍNIMO	DESV.EST.
T0	GRUPO 2	148,91	424,82	837,00	12,64	194,38
	SUBGRUPO 2A	50,63	135,72	258,80	12,64	53,63
	SUBGRUPO 2B	220,46	433,20	837,00	29,40	236,24
T3 meses		242,55	1190,55	2276,00	105,10	82,10
T6 meses		456,90	461,82	844,70	78,93	165,04
T1 año		173,69	201,54	318,20	84,87	125,60

Tabla 71-B: Valores de NT-proBNP (pg/mL) en mujeres del grupo 2 del estudio en los distintos tiempos de toma de muestra.

NT-proBNP (pg/mL)		MEDIA	MEDIANA	MÁXIMO	MÍNIMO	DESV.EST.
T0		132,20	190,52	350,90	30,14	107,10
T3 meses		877,45	1009,10	1635,00	383,20	602,33
T6 meses		328,28	328,28	611,10	45,45	399,97
T1 año		360,37	111,70	478,10	176,30	161,46

IV.8.3. GRUPO 3: CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

En el grupo 3 del estudio, en la determinación T0, hubo 2 pacientes (33,3%) con valores plasmáticos de NT-proBNP por encima del límite alto de la normalidad. El valor medio de la concentración plasmática de NT-proBNP fue 91,38 pg/mL, la mediana 92,62 pg/mL, el valor más elevado 143,30 pg/mL, el valor menor 41,95 pg/mL y la desviación estándar 6,67.

En la determinación T3 meses, el valor medio de la concentración plasmática de NT-proBNP fue 325,95 pg/mL, la mediana 266,20 pg/mL, el valor máximo 379,90 pg/mL, el valor mínimo 152,70 pg/mL y la desviación estándar 75,87.

En la determinación T6 meses, el valor de la media fue 357,80 pg/mL, la mediana 302,50 pg/mL, el valor máximo 523,00 pg/mL, el valor mínimo 82,00 pg/mL y la desviación estándar 233,63 pg/mL.

En la determinación T1 año, los valores de la concentración plasmática de NT-proBNP fueron de 253,70 pg/mL para la media, la mediana 253,70 pg/mL, el valor máximo 397,40 pg/mL, el valor mínimo 110,00 pg/mL y la desviación estándar 203,22 pg/mL.

En la tabla 72 se muestran los valores de NT-proBNP en plasma correspondientes a las pacientes del grupo 3 del estudio, obtenidos en las determinaciones realizadas.

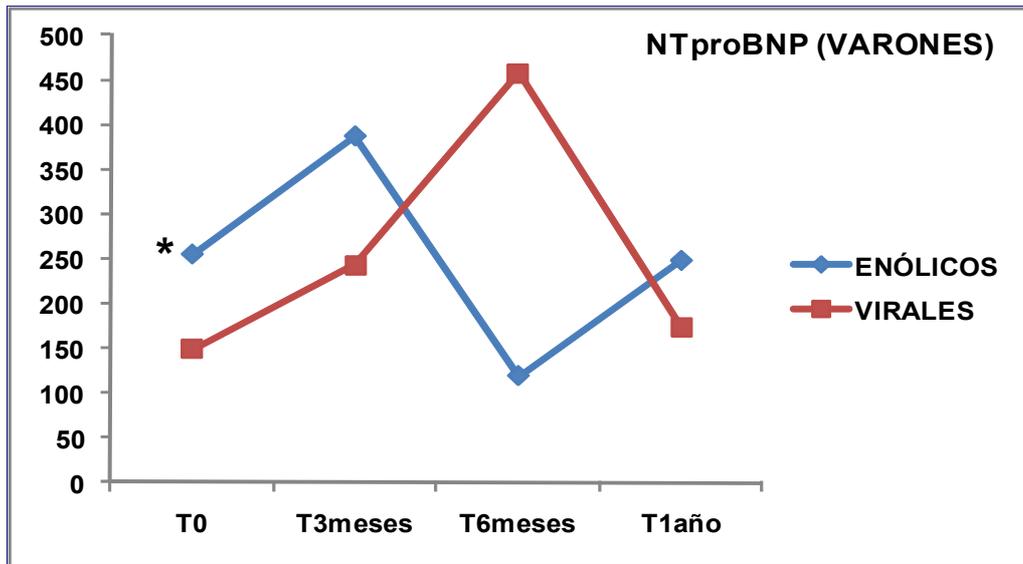
Tabla 72: Valores de NT-proBNP plasmático (pg/mL), obtenidos para las pacientes del grupo 3 del estudio, en las diferentes determinaciones realizadas.

NT-proBNP (pg/mL)	MEDIA	MEDIANA	MÁXIMO	MÍNIMO	DESV.EST.
T0	91,30	92,62	143,30	41,95	6,87
T3 meses	325,95	266,20	379,60	152,70	75,87
T6 meses	357,80	302,50	523,00	82,00	233,63
T1 año	253,70	253,70	397,40	110,00	203,22

En la figura 53 se representa gráficamente la distribución de los valores de la concentración plasmática de NT-proBNP obtenidos para los pacientes participantes en el estudio objeto de la presente Tesis Doctoral. Se representan separadamente los valores obtenidos para los varones (figura 53-A) y los valores obtenidos para las mujeres (figura 53-B).

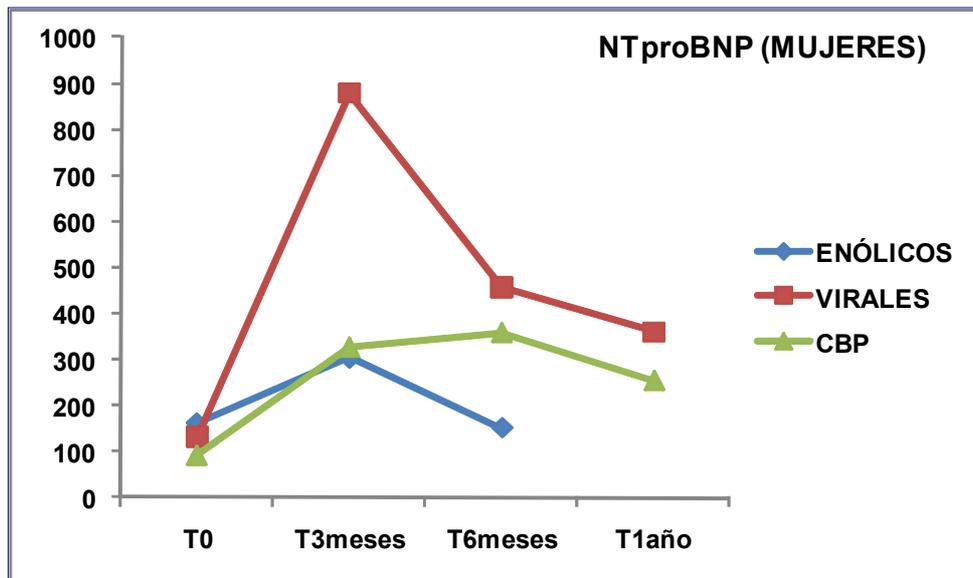
Figura 53: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en los pacientes que constituyen los diferentes grupos del estudio a lo largo del tiempo.

Figura 53-A: Valores de NT-proBNP (pg/mL) en varones de los distintos grupos de estudio.



(*) $p=0,005$

Figura 53-B: Valores de NT-proBNP (pg/mL) en mujeres de los distintos grupos de estudio.



En el análisis estadístico, mediante aplicación del test ANOVA, con respecto a los valores de NT-proBNP obtenidos en el tiempo de toma de muestra T0, encontramos que los varones de los grupos 1 y 2 del estudio presentaron valores de NT-proBNP significativamente más elevados que los varones del grupo control ($p < 0,005$), y los varones del grupo 1 del estudio presentaron valores de NT-proBNP significativamente más elevados que los varones del grupo 2 ($p < 0,005$). Con respecto a los valores de NT-proBNP en mujeres, en el tiempo de toma de muestra T0, no hubo diferencias significativas con respecto a las mujeres participantes en el grupo control ($p > 0,05$).

IV.9. RELACIONES ENTRE LOS VALORES PLASMÁTICOS DE NT-proBNP Y EL RESTO DE PARÁMETROS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS

IV.9.1. RELACIÓN ENTRE LOS VALORES PLASMÁTICOS DE NT-proBNP Y LA ASCITIS

IV.9.1.A. GRUPO 1: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA ENÓLICA

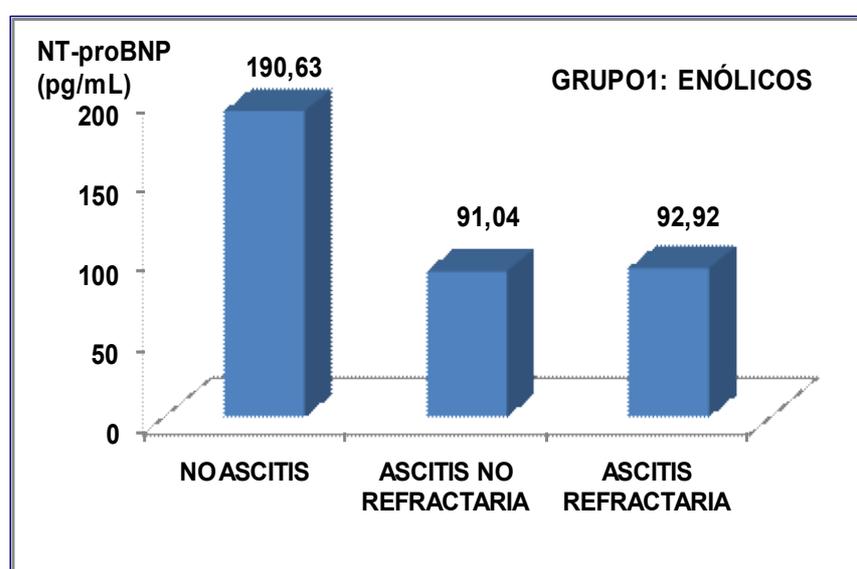
Se presentan los valores obtenidos en varones, ya que el número de mujeres en el grupo 1 fue de 4 pacientes, como se ha indicado previamente en el epígrafe IV.1.1 de la presente Tesis Doctoral, un número muy reducido para realizar un análisis estadístico.

En el grupo 1, en varones, hubo 21 pacientes (58,3%) que no presentaron ascitis, 6 pacientes (16,7%) que presentaron ascitis no refractaria y 9 pacientes (25%) que presentaron ascitis refractaria. El valor medio de la concentración plasmática de NT-proBNP en el tiempo T0 en los pacientes sin ascitis fue de 190,63 pg/mL, en los pacientes con ascitis no refractaria este valor fue de 91,04 pg/mL, y en los pacientes con ascitis refractaria fue 92,92 pg/mL.

El valor medio de NT-proBNP plasmático obtenido en los varones del grupo control fue 21,82 pg/mL.

En la figura 54 se representan gráficamente los valores medios de la concentración plasmática de NT-proBNP obtenidos en el tiempo T0 en los pacientes varones del grupo 1 del estudio, en relación con la presencia de ascitis.

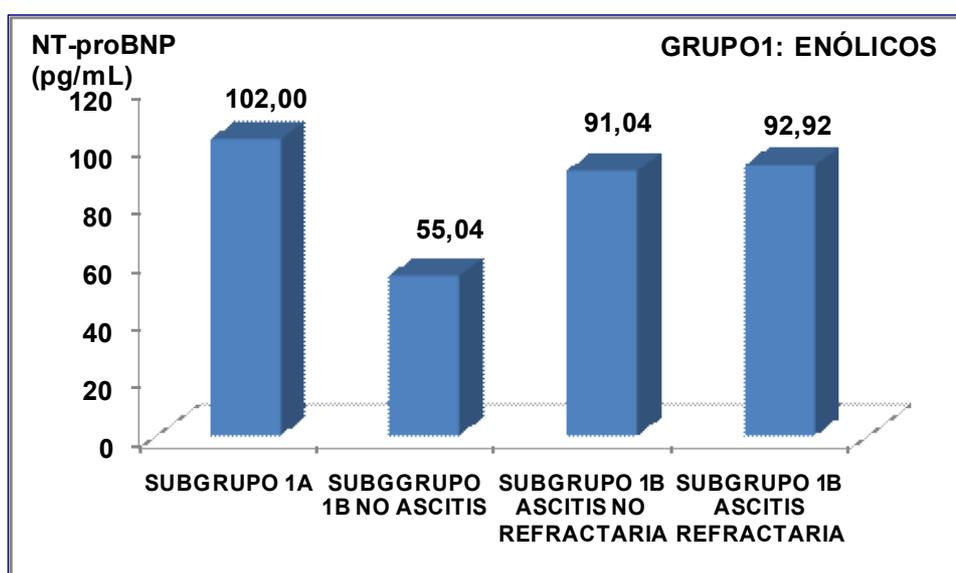
Figura 54: Valores plasmáticos medios de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en el tiempo T0 en los pacientes varones del grupo 1 del estudio, en relación con la presencia y tipo de ascitis.



Considerando la división en subgrupos del grupo 1, en el subgrupo 1A ningún paciente varón presentó ascitis y el valor medio de la concentración plasmática de NT-proBNP fue de 102,00 pg/mL. En el subgrupo 1B hubo 13 pacientes (46,4%) que no presentaron ascitis y en estos pacientes, el valor medio de NT-proBNP plasmático fue 55,04 pg/mL, con ascitis no refractaria hubo 6 pacientes (21,4%) cuyo valor medio de NT-proBNP plasmático fue 91,04 pg/mL, y con ascitis refractaria hubo 9 pacientes (32,2%), con una concentración media de NT-proBNP en plasma de 92,92 pg/mL.

En la figura 55 se representan de forma gráfica los valores plasmáticos de NT-proBNP obtenidos en los pacientes varones del grupo 1 del estudio, en relación con la presencia de ascitis, teniendo en cuenta la división en subgrupos.

Figura 55: Valores plasmáticos medios de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en el tiempo T0 en los pacientes del grupo 1 del estudio, en relación con la presencia de ascitis, teniendo en cuenta la división en subgrupos del grupo 1.



En la tabla 73 se muestran los valores medios de NT-proBNP en plasma, obtenidos en T0 en los pacientes del grupo 1 del estudio en relación con la presencia y tipo de ascitis.

Tabla 73: Valores medios de concentraciones plasmáticas de NT-proBNP (pg/mL) en los pacientes del grupo 1 del estudio, en relación con la presencia de ascitis.

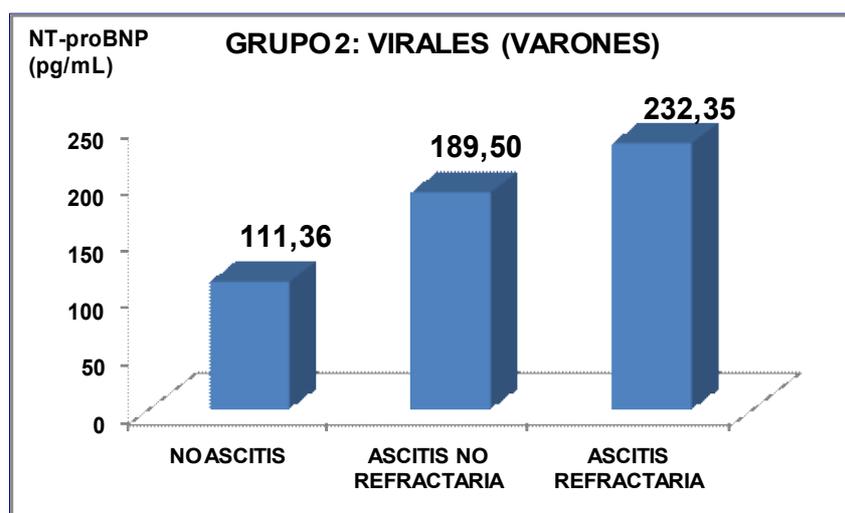
NT-proBNP (pg/mL)	NO ASCITIS	ASCITIS NO REFRACTARIA	ASCITIS REFRACTARIA
GRUPO 1	190,63	91,04	92,92
SUBGRUPO 1A	102,00	-	-
SUBGRUPO 1B	55,04	91,04	92,92

IV.9.1.B. GRUPO 2: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA VIRAL

En el grupo 2 del estudio correspondiente a pacientes con cirrosis hepática de etiología viral, en varones, hubo 14 pacientes (53,8%) que no presentaron ascitis, 11 pacientes (42,3%) que presentaron ascitis no refractaria y 2 pacientes (3,9%) con ascitis refractaria. El valor medio de la concentración plasmática de NT-proBNP en los pacientes que no presentaron ascitis fue de 111,36 pg/mL, en los pacientes con ascitis no refractaria, este valor fue de 189,50 pg/mL mientras que en los pacientes con ascitis refractaria, este valor fue de 232,35 pg/mL. El valor medio de NT-proBNP plasmático en los controles sanos varones fue 21,82 pg/mL.

En la figura 56 se representan de forma gráfica los valores de NT-proBNP plasmático obtenidos en los pacientes del grupo 2 del estudio, en relación con la presencia de ascitis.

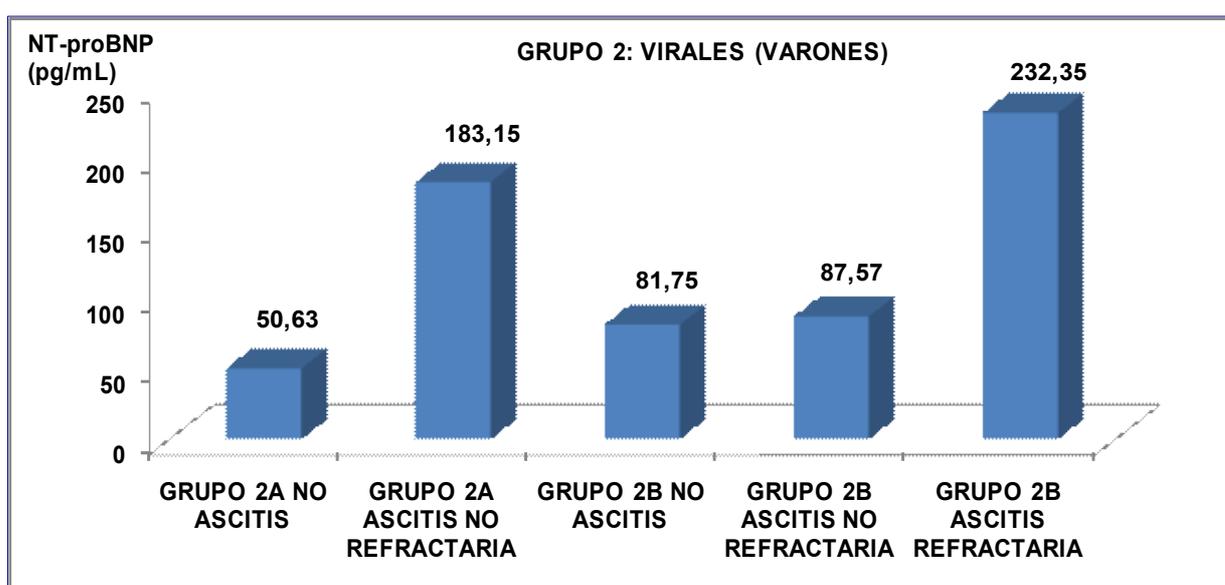
Figura 56: Valores medios de NT-proBNP (pg/mL) en los pacientes varones del grupo 2 del estudio, según la presencia y tipo de ascitis.



Teniendo en cuenta la división del grupo 2 en sus correspondientes subgrupos, en el grupo 2A en varones hubo 9 pacientes (81,8%) que no presentaron ascitis y 2 pacientes (18,2%) con ascitis no refractaria. Los valores medios de la concentración plasmática de NT-proBNP para estos pacientes fueron de 50,63 pg/mL para los pacientes sin ascitis y 183,15 pg/mL para los pacientes con ascitis no refractaria. En los varones del subgrupo 2B hubo 4 pacientes (26,7%) que no presentaron ascitis, 9 pacientes (64,3%) con ascitis no refractaria y 2 pacientes (9,0%) con ascitis refractaria. Los valores de NT-proBNP en plasma en los pacientes de este subgrupo fueron 81,75 pg/mL en los pacientes sin ascitis, 87,57 pg/mL en los pacientes con ascitis no refractaria y 232,35 pg/mL en los pacientes con ascitis refractaria.

En la figura 57 se representan gráficamente los valores de NT-proBNP de los pacientes varones del grupo 2 del estudio en relación con la presencia de ascitis, teniendo en cuenta los distintos subgrupos.

Figura 57: Valores medios de NT-proBNP plasmático (pg/mL) obtenidos en los pacientes varones del grupo 2 del estudio, en relación con la ascitis, según la división en subgrupos.



En la tabla 74 se muestran los valores medios de NT-proBNP en plasma en los pacientes del grupo 2 del estudio, en relación con la presencia y tipo de ascitis.

Tabla 74: Valores medios de NT-proBNP plasmático (pg/mL) en los pacientes varones del grupo 2 del estudio, en relación con la presencia de ascitis.

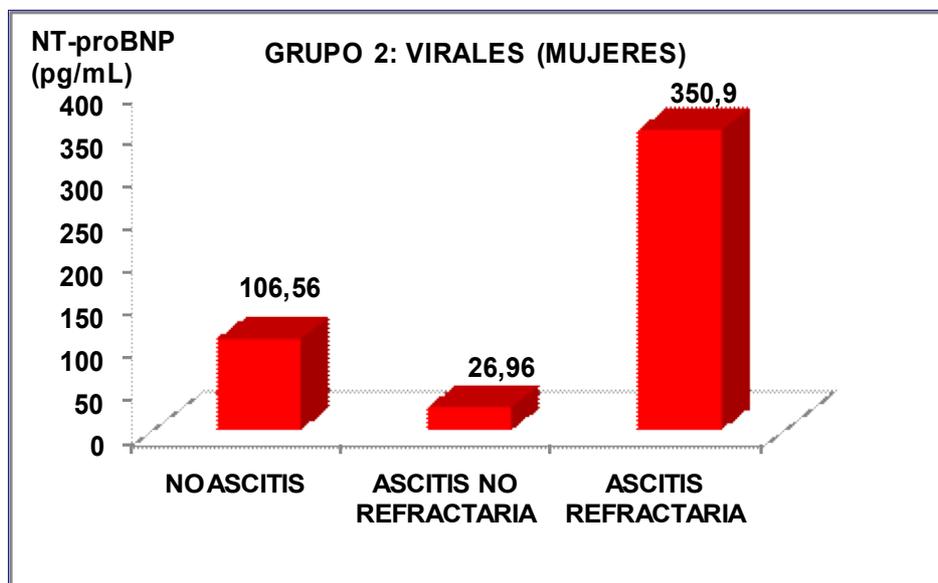
NT-proBNP (pg/mL)	NO ASCITIS	ASCITIS NO REFRACTARIA	ASCITIS REFRACTARIA
GRUPO 2	111,36	189,50	232,35
SUBGRUPO 2A	50,63	183,15	-
SUBGRUPO 2B	81,75	87,57	232,35

En el grupo 2 del estudio, los resultados encontrados en mujeres fueron los siguientes, hubo 5 pacientes (62,5%) que no presentaron ascitis, 2 pacientes (25,0%) con ascitis no refractaria y 1 paciente (12,5%) con ascitis refractaria. Los valores de NT-proBNP plasmáticos fueron de 106,56 pg/mL en las pacientes sin ascitis, 26,96 pg/mL en las pacientes con ascitis no refractaria y 350,90 en la paciente con ascitis refractaria.

En las mujeres del grupo control de voluntarios sanos, el valor medio de NT-proBNP plasmático fué 66,11 pg/mL.

En la figura 58 se muestra la representación gráfica de los valores de NT-proBNP plasmático en las mujeres del grupo 2 del estudio, en relación con la presencia y tipo de ascitis.

Figura 58: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) en las mujeres del grupo 2 del estudio en relación con la presencia y tipo de ascitis.



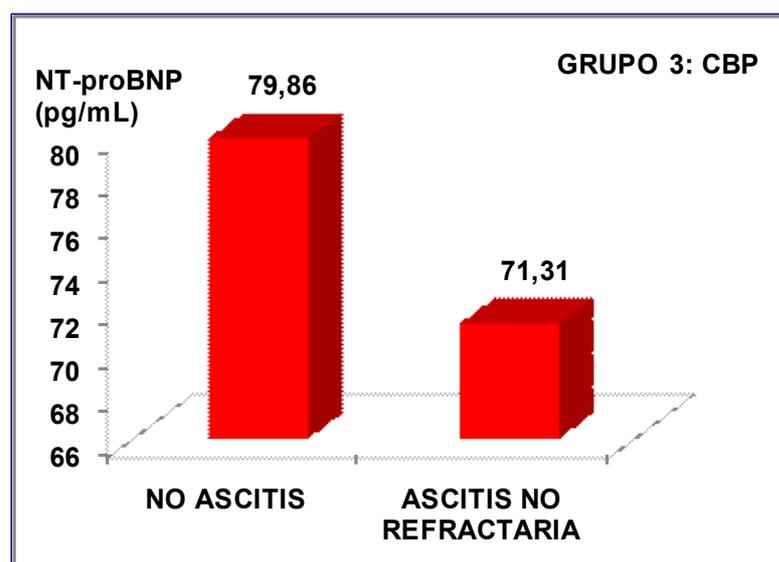
IV.1.9.C. GRUPO 3: CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

En el grupo 3 del estudio, hubo 5 pacientes (83,3%) que no presentaron ascitis y una paciente con ascitis no refractaria. Los valores de NT-proBNP plasmático en este grupo fueron de 79,86 pg/mL en las pacientes sin ascitis, y 71,31 pg/mL en la paciente con ascitis no refractaria.

En el grupo control, el valor plasmático de NT-proBNP medio en mujeres fue 66,11 pg/mL.

En la figura 59 se representan de forma gráfica los valores plasmáticos de NT-proBNP obtenidos en las pacientes del grupo 3 del estudio, en relación con la presencia de ascitis

Figura 59: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las pacientes del grupo 3 del estudio, en relación con la presencia de ascitis



En el análisis estadístico de las relaciones entre los valores plasmáticos de NT-proBNP y la presencia de ascitis, encontramos los siguientes resultados:

- En varones, en los pacientes del grupo 1 del estudio, encontramos valores de NT-proBNP más elevados en los pacientes con ascitis, con respecto a los pacientes sin ascitis, si bien estas diferencias no fueron significativas ($p > 0,05$). En el grupo 2 del estudio, hubo relación entre la presencia de ascitis y valores de NT-proBNP plasmáticos más elevados con respecto a los pacientes sin ascitis, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,005$). No hubo diferencias significativas en los valores de NT-proBNP plasmático con respecto al tipo de ascitis, refractaria o no refractaria ($p > 0,05$).
- En mujeres de los tres grupos de estudio, la presencia de ascitis se relacionó con valores plasmáticos de NT-proBNP más elevados que en las pacientes sin ascitis,

siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,049$). No hubo diferencias en los valores plasmáticos de NT-proBNP entre las pacientes según el tipo de ascitis, refractaria o no refractaria ($p>0,05$).

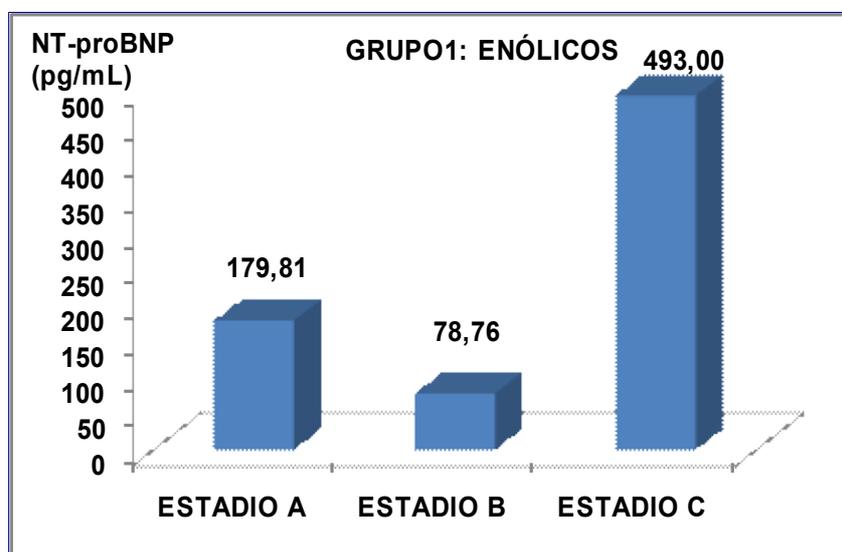
.IV.9.2. RELACIONES ENTRE NT-proBNP Y GRAVEDAD DE LA CIRROSIS HEPÁTICA: CLASIFICACIÓN DE CHILD-PUGH

IV.9.2.A. GRUPO 1: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA ENÓLICA

En el grupo 1 del estudio, en los varones, hubo 6 pacientes (16,7%) en estadio A de Child-Pugh, 24 pacientes (66,6%) en estadio B y 6 pacientes (16,7%) en estadio C. Los valores medios de la concentración plasmática de NT-proBNP fueron de 179,81 pg/mL en los pacientes en estadio A, 78,76 pg/mL en los pacientes en estadio B y 493 pg/mL en los pacientes en estadio C. El valor medio de NT-proBNP plasmático en los varones del grupo control fue de 21,82 pg/mL

En la figura 60 se representan de forma gráfica los valores de NT-proBNP en los pacientes del grupo 1 del estudio, en relación con la gravedad de su cirrosis hepática expresada mediante su estadio de Child-Pugh.

Figura 60: Valores de NT-proBNP (pg/mL) en los pacientes varones del grupo 1 del estudio, en relación con el estadio de Child-Pugh de su cirrosis hepática.



No se ha realizado estudio estadístico en las mujeres del grupo 1 debido al reducido número (4 pacientes) incluido en este grupo del estudio, como se ha especificado con anterioridad en el epígrafe IV.1.1 de la presente Tesis Doctoral.

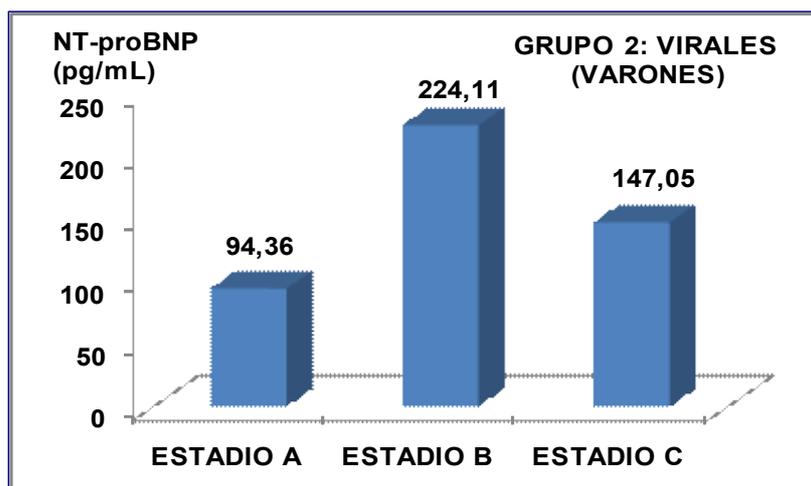
IV.9.2.B. GRUPO 2: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA VIRAL

En el grupo 2 del estudio, constituido por pacientes con cirrosis hepática de etiología viral, en los pacientes varones, hubo 8 pacientes (29,6%) en estadio A de Child-Pugh, 16 pacientes en estadio B y 3 pacientes en estadio C. Los valores medios de NT-proBNP en plasma en estos pacientes fueron 94,36 pg/mL en los pacientes en estadio A, 224,11 en los pacientes con estadio B y 147,05 en los pacientes en estadio C. El valor de NT-proBNP plasmático obtenido en los varones incluidos en el grupo control del presente estudio fué 21,82 pg/mL.

En la figura 61 se representan gráficamente los valores de NT-proBNP en los

pacientes varones del grupo 2 del estudio, en relación con la gravedad de su cirrosis hepática expresada mediante su puntuación según la escala de Child-Pugh.

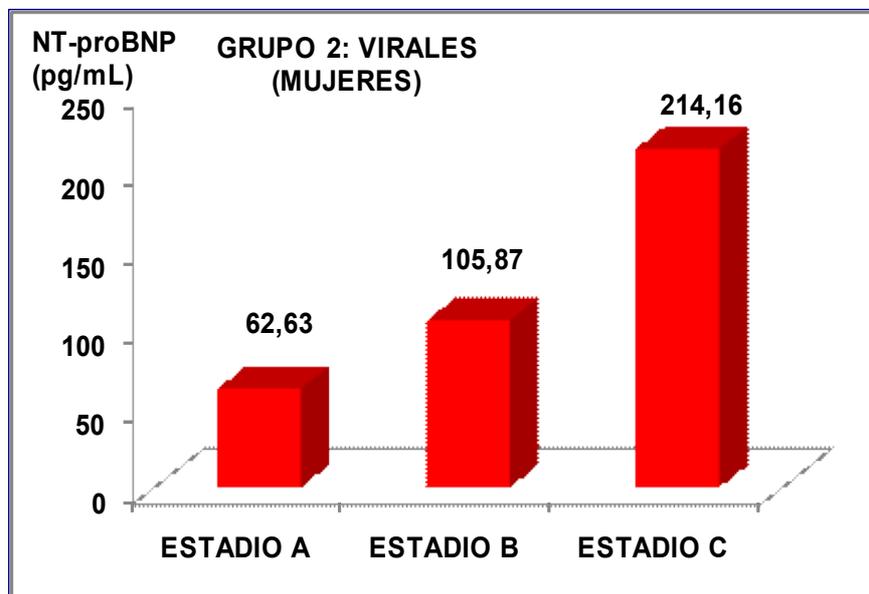
Figura 61: Valores de NT-proBNP (pg/mL) en los pacientes varones del grupo 2 del estudio, en relación con su estadio de Child-Pugh.



En las mujeres del grupo 2 del estudio, hubo 2 pacientes (25,0%) en estadio A de Child-Pugh, en estadio B hubo 4 pacientes (50,0%) y 2 pacientes (25,0%) en estadio C. Los valores de NT-proBNP en las mujeres del grupo 2 del estudio fueron de 62,63 pg/mL en la paciente en estadio A, 105,87 pg/mL en las pacientes en estadio B y 214,16 en las pacientes en estadio C de Child-Pugh. El valor medio de NT-proBNP plasmático obtenido en las mujeres participantes en el grupo de voluntarios sanos del presente estudio fué 66,11 pg/mL.

En la figura 62 se representan gráficamente los valores plasmáticos de NT-proBNP obtenidos en las mujeres del grupo 2 del estudio, en relación con la puntuación de Child-Pugh.

Figura 62: Valores de NT-proBNP (pg/mL) en plasma obtenidos en las pacientes mujeres del grupo 2 del estudio, en relación con su estadio de Child-Pugh.



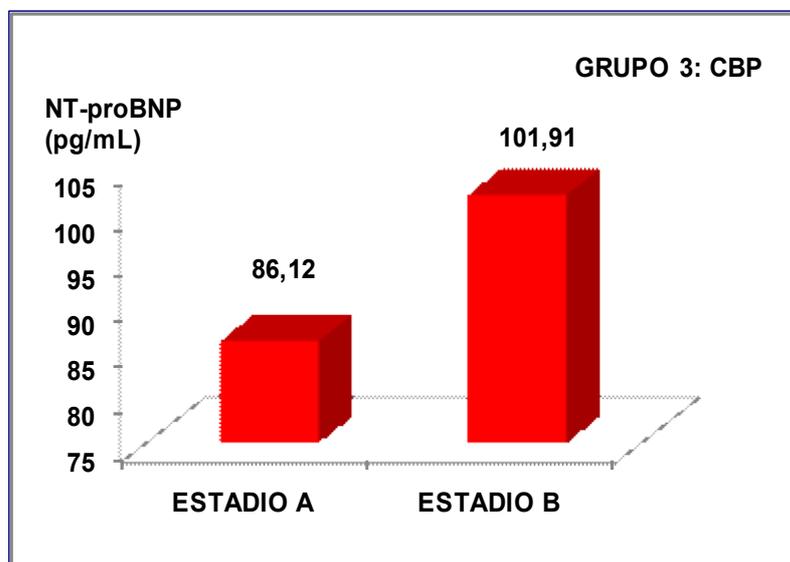
IV.9.2.C. GRUPO 3: CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

En las pacientes del grupo 3 del estudio, hubo 4 pacientes (66,7%) en estadio A de Child-Pugh y 2 pacientes (33,3%) en estadio B, no hubo ninguna paciente en estadio C de Child-Pugh. Los valores de NT-proBNP plasmático obtenidos en las pacientes del grupo 3 fueron de 86,12 pg/mL en las pacientes en estadio A de Child-Pugh, y 101,91 pg/mL en las pacientes en estadio B.

El valor medio de NT-proBNP plasmático obtenido en las mujeres participantes en el grupo control del presente estudio fue 66,11 pg/mL.

En la figura 63 se representan gráficamente los valores plasmáticos de NT-proBNP obtenidos en las pacientes del grupo 3 del estudio, en relación con la gravedad de su cirrosis hepática expresada mediante la puntuación obtenida según la clasificación de Child-Pugh.

Figura 63: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las pacientes del grupo 3 del estudio, en relación con su puntuación asignada según la clasificación de Child-Pugh.



En la tabla 75 se muestran los valores plasmáticos de NT-proBNP obtenidos en todos los pacientes participantes en el estudio, en relación con la gravedad de su cirrosis expresada mediante su puntuación de Child-Pugh.

Tabla 75: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en los pacientes participantes en el estudio, en el tiempo T0, en relación con la puntuación de Child-Pugh.

NT-proBNP (pg/mL)		ESTADIO A	ESTADIO B	ESTADIO C
VARONES	GRUPO 1	179,81	78,76	493,00
	GRUPO 2	94,36	224,11	147,05
MUJERES	GRUPO 2	62,63	105,87	214,16
	GRUPO 3	86,12	101,90	-

En el análisis estadístico encontramos los siguientes resultados con respecto a la relación entre los valores plasmáticos de NT-proBNP y la gravedad de la cirrosis hepática estimada mediante el estadio de Child-Pugh:

- En varones, se encuentran valores más elevados de NT-proBNP en los pacientes con estadio C de Child-Pugh, con respecto a los que presentaron los pacientes en estadio A y B de Child-Pugh, y a su vez, los pacientes en estadio B de Child-Pugh, mostraron valores de NT-proBNP más elevados que los pacientes en estadio A de Child-Pugh, si bien estas diferencias no fueron significativas ($p>0,05$).

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a los valores de NT-proBNP y estadio de Child-Pugh entre los grupos 1 y 2 del estudio.

- En mujeres de los tres grupos de estudio, se hallaron valores más elevados de NT-proBNP en las pacientes con estadio C de Child-Pugh, con respecto a los que presentaron las pacientes en estadio A y B de Child-Pugh, y a su vez, las pacientes en estadio B de Child-Pugh, mostraron valores de NT-proBNP más elevados que las pacientes en estadio A de Child-Pugh, si bien estas diferencias no fueron significativas ($p>0,05$).

IV.9.3. RELACIONES ENTRE NT-proBNP Y GRAVEDAD DE LA CIRROSIS HEPÁTICA: PUNTUACIÓN MELD

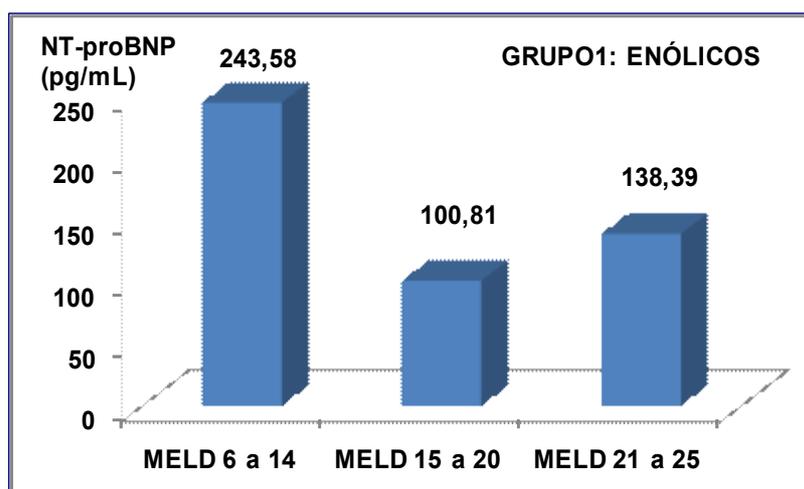
IV.9.3.A. GRUPO 1: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA ENÓLICA

En el grupo 1 del estudio, en varones, hubo 21 pacientes (58,3%) con puntuación MELD entre 6 y 14 puntos, 9 pacientes (25,0%) con puntuación MELD entre 15 y 20 puntos y 6 pacientes (16,7%) con puntuación MELD entre 21 y 25 puntos. Los valores medios de la concentración plasmática de NT-proBNP en los pacientes del grupo 1

fueron 243,58 pg/ml en los pacientes con puntuación MELD entre 6 y 14, 100,81 pg/mL en los pacientes con puntuación MELD entre 15 y 20 puntos y 138,39 pg/mL en los pacientes con puntuación MELD entre 21 y 25 puntos. El valor medio de NT-proBNP plasmático en los varones del grupo control fue 21,82 pg/mL

En la figura 64 se representan de forma de forma gráfica los valores de NT-proBNP en plasma en los pacientes del grupo 1 del estudio en relación con la gravedad de su cirrosis hepática expresada mediante su puntuación MELD.

Figura 64: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en el tiempo T0 en los pacientes varones del grupo 1 del estudio en relación con su puntuación MELD.



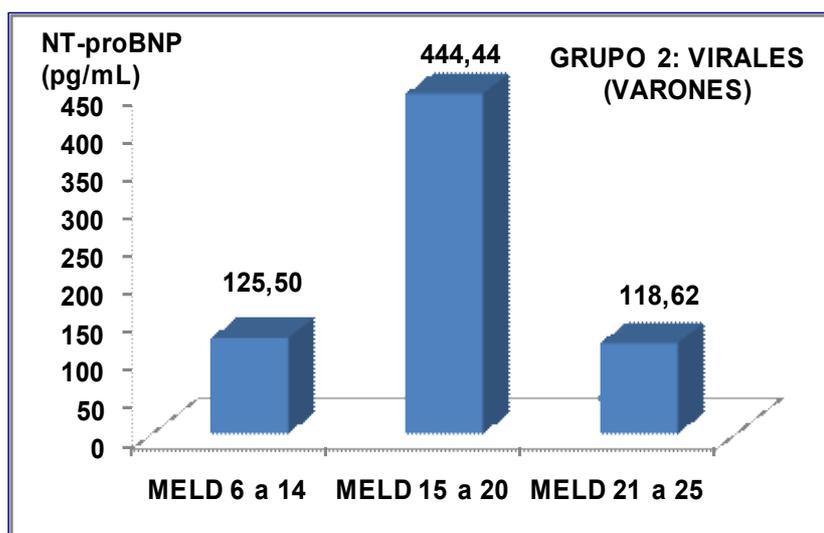
No se ha realizado estudio estadístico en las mujeres del grupo 1 debido al reducido número (4 pacientes) incluido en este grupo del estudio, como se ha especificado con anterioridad en el epígrafe IV.1.1 de la presente Tesis Doctoral.

IV.9.3.B. GRUPO 2: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA VIRAL

En el grupo 2 del estudio, en varones, hubo 20 pacientes (74,1%) con puntuación MELD entre 6 y 14 puntos, 5 pacientes (18,5%) con puntuación MELD entre 15 y 20 puntos y 2 pacientes (7,4%) con puntuación MELD entre 21 y 25 puntos. Los valores medios de la concentración plasmática de NT-proBNP en los pacientes del grupo 2 fueron 125,50 pg/ml en los pacientes con puntuación MELD entre 6 y 14; 444,44 pg/mL en los pacientes con puntuación MELD entre 15 y 20 puntos y 118,62 pg/mL en los pacientes con puntuación MELD entre 21 y 25 puntos. El valor medio de NT-proBNP plasmático en los varones del grupo control fue 21,82 pg/mL.

En la figura 65 se representan de forma de forma gráfica los valores de NT-proBNP en plasma en los pacientes del grupo 2 del estudio en relación con la gravedad de su cirrosis hepática expresada mediante su puntuación MELD.

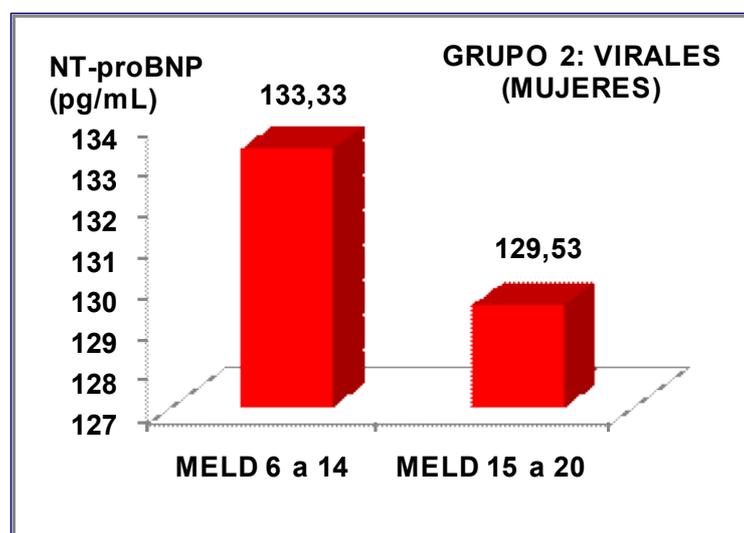
Figura 65: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en los pacientes varones del grupo 2 del estudio, en relación con su puntuación MELD.



En las mujeres del grupo 2, hubo 6 pacientes (75,0%) con puntuación MELD entre 6 y 14 puntos, 2 pacientes (25,0%) con puntuación MELD entre 15 y 20 puntos, y no hubo ninguna paciente con puntuación MELD entre 21 y 25 puntos. Los valores medios de NT-proBNP en plasma de estas pacientes fueron 133,33 pg/mL en las pacientes con puntuación MELD entre 6 y 14 puntos, y 129,51 pg/mL en las pacientes con puntuación MELD entre 15 y 20 puntos. El valor medio de NT-proBNP en las mujeres del grupo control fue 66,11 pg/mL.

En la figura 66 se representan gráficamente los valores de NT-proBNP en las pacientes mujeres del grupo 2 del estudio, en relación con la gravedad de su cirrosis, expresada mediante la puntuación MELD.

Figura 66: Valores de NT-proBNP (pg/mL) plasmáticos obtenidos en las mujeres del grupo 2 del estudio, en relación con la puntuación MELD.

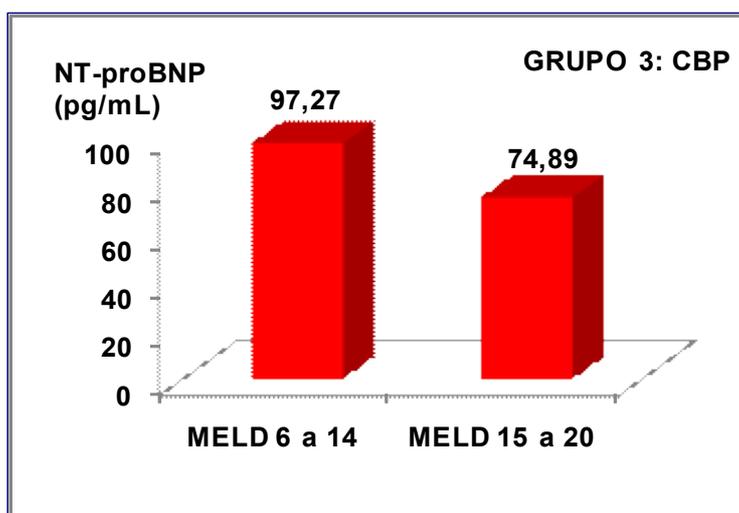


IV.9.3.C. GRUPO 3: CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

En el grupo 3 del estudio, constituido por las pacientes con cirrosis biliar primaria, hubo 5 pacientes (83,3%) con puntuación MELD entre 6 y 14 puntos, y 1 paciente (16,7%) con puntuación MELD entre 15 y 20 puntos, no hubo ninguna paciente con puntuación MELD entre 21 y 25 puntos. Los valores medios de NT-proBNP en plasma en las pacientes de este grupo fueron 97,27 pg/mL en las pacientes con puntuación MELD entre 6 y 14 puntos, y 74,89 pg/mL en la paciente con puntuación MELD entre 15 y 20 puntos. El valor medio de NT-proBNP plasmático en las mujeres del grupo control fue 66,11 pg/mL.

En la figura 67 se representan de forma gráfica los valores de NT-proBNP en polasma obtenidos en las pacientes del grupo 3 del estudio en el tiempo T0.

Figura 67: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en el tiempo T0 en las pacientes del grupo 3 del estudio.



En la tabla 76 se muestran los valores de NT-proBNP en plasma obtenidos en el tiempo T0 obtenidos en los pacientes participantes en el estudio objeto de la presente Tesis Doctoral, en relación con la gravedad de la cirrosis expresada mediante la puntuación MELD.

Tabla 76: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en el tiempo T0 en los pacientes participantes en el estudio.

NT-proBNP (pg/mL)		6 a 14	15 a 20	21 a 25
VARONES	GRUPO 1	243,58	100,81	138,39
	GRUPO 2	125,50	444,44	118,62
MUJERES	GRUPO 2	133,33	129,53	-
	GRUPO 3	97,27	74,89	-

En el análisis estadístico, encontramos los siguientes resultados con respecto a la relación entre los valores plasmáticos de NT-proBNP y la gravedad de la cirrosis hepática estimada mediante la puntuación MELD:

- En varones, encontramos valores plasmáticos más elevados de NT-proBNP en los pacientes con puntuación MELD ≥ 18 , si bien esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$). No hubo diferencias entre los grupos 1 y 2 del estudio con respecto a los valores plasmáticos de NT-proBNP y la gravedad de la cirrosis hepática estimada mediante la puntuación MELD.
- En mujeres de los tres grupos que constituyen el estudio de la presente Tesis Doctoral, no hubo relación entre los valores plasmáticos de NT-proBNP y la gravedad de la cirrosis hepática estimada mediante la puntuación MELD.

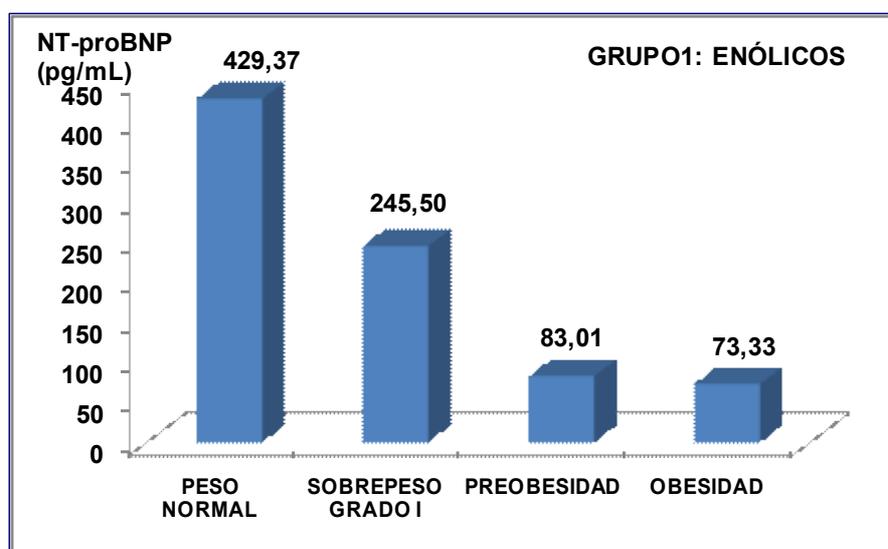
IV.9.4. RELACIONES ENTRE NT-proBNP E ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

IV.9.4.A. GRUPO 1: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA ENÓLICA

En el grupo 1 del estudio, formado por los pacientes con cirrosis hepática, en los varones, hubo 11 pacientes (30,6%) con peso normal, 16 pacientes (44,4%) con sobrepeso grado I, 8 pacientes (22,2%) con preobesidad y 1 paciente (3,0%) con obesidad. Los valores de NT-proBNP en este grupo de pacientes, en relación con su índice de masa corporal (IMC) fueron 429,37 pg/mL en los pacientes con peso normal, 245,5 pg/mL en los pacientes con sobrepeso grado I; 83,01 pg/mL en los pacientes con preobesidad y 73,33 pg/mL en el paciente con obesidad. El valor medio de NT-proBNP plasmático en los varones del grupo control fue 21,82 pg/mL.

En la figura 68 se representan gráficamente los valores en plasma de NT-proBNP de los varones del grupo 1 del estudio, en relación con el IMC.

Figura 68: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) en los pacientes varones del grupo 1 del estudio en el tiempo T0, en relación con el IMC (Kg/m²).



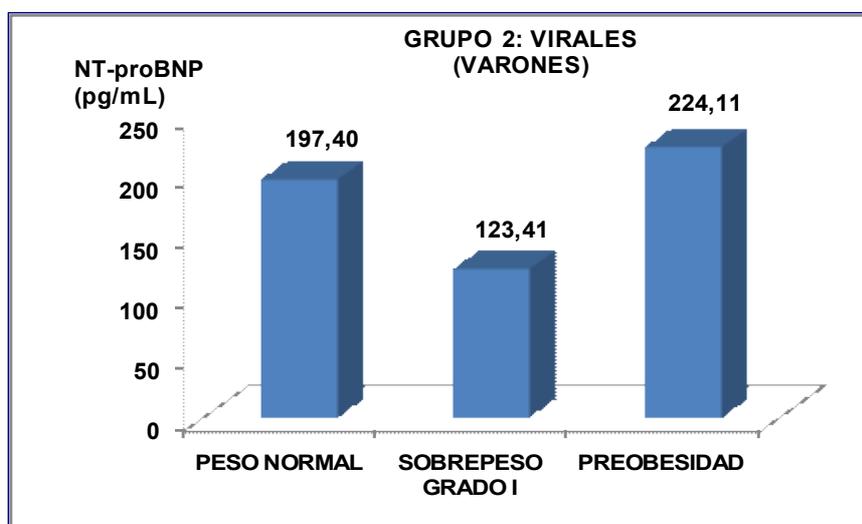
No se ha realizado estudio estadístico en las mujeres del grupo 1 debido al reducido número (4 pacientes) incluido en este grupo del estudio, como se ha especificado con anterioridad en el epígrafe IV.1.1 de la presente Tesis Doctoral.

IV.9.4.B. GRUPO 2: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA VIRAL

En el grupo 2 de pacientes con cirrosis de etiología viral, en los varones, hubo 8 pacientes (29,6%) con peso normal, 13 pacientes (48,1%) con sobrepeso grado I, 6 pacientes (22,3%) con preobesidad, y no hubo ningún paciente con obesidad. Los valores de NT-proBNP en relación con el IMC en estos pacientes fueron los siguientes 197,40 pg/mL en los pacientes con peso normal, 123,41 pg/mL en los pacientes con sobrepeso grado I, y 224,11 pg/mL en los pacientes con preobesidad. El valor medio de NT-proBNP plasmático en los varones del grupo control fue 21,82 pg/mL.

En la figura 69 se representan gráficamente los valores plasmáticos de NT-proBNP en los pacientes varones del grupo 2 del estudio, en relación con el IMC.

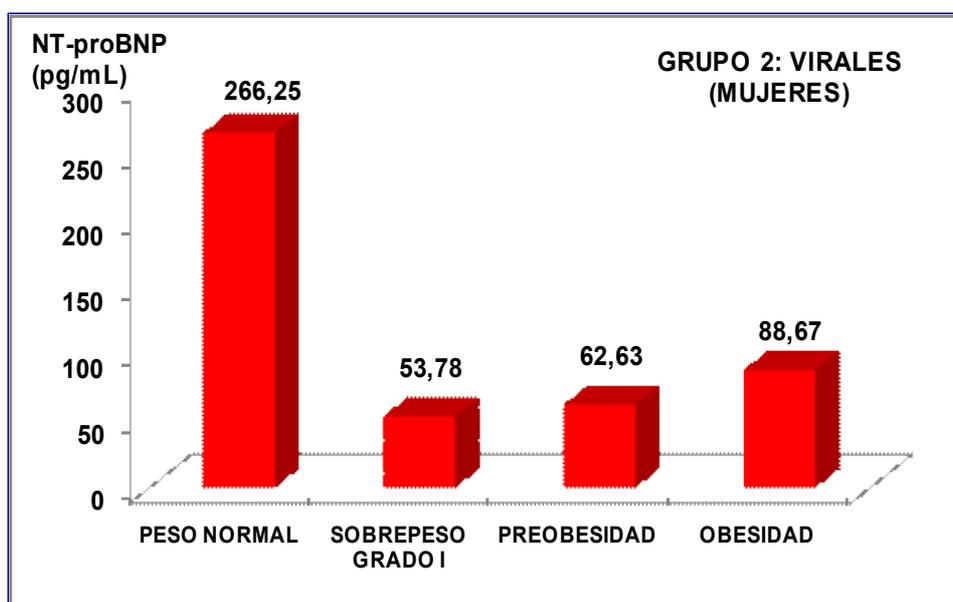
Figura 69: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) en los varones del grupo 2 del estudio en relación con el IMC.



En las mujeres del grupo 2 hubo 2 pacientes (25,0%) con peso normal, 4 pacientes (50,0%) con sobrepeso grado I, 1 paciente (12,5%) con preobesidad y 1 paciente (12,5%) con obesidad grado I. Los valores de NT-proBNP en plasma en las mujeres del grupo 2 del estudio fueron 266,25 pg/mL en las pacientes con peso normal; 53,78 pg/mL en las pacientes con sobrepeso grado I; 62,63 pg/mL en la paciente con preobesidad y 88,67 pg/mL en la paciente con obesidad. El valor medio de NT-proBNP en plasma en las mujeres del grupo control fue 66,11 pg/mL.

En la figura 70 se representan de forma gráfica los valores plasmáticos de NT-proBNP en las mujeres del grupo 2 del estudio en relación con su IMC.

Figura 70: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) en las mujeres del grupo 2 del estudio, en relación con su IMC.

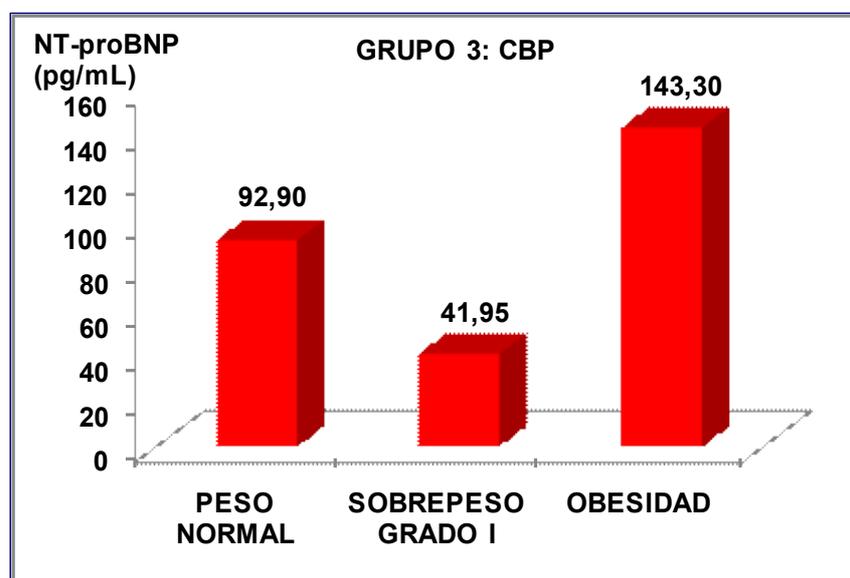


IV.9.4.C. GRUPO 3: CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

En las pacientes del grupo 3 hubo 4 pacientes (66,6%) con peso normal, 1 paciente (16,7%) con sobrepeso grado I, ninguna paciente con preobesidad y 1 paciente con obesidad. Los valores plasmáticos de NT-proBNP en relación con el IMC en las pacientes de este grupo del estudio fueron 92,90 pg/mL en las pacientes con peso normal, 41,95 pg/mL en la paciente con sobrepeso grado I y 143,3 pg/mL en la paciente con obesidad. El valor medio de NT-proBNP en plasma en las mujeres del grupo control fue 66,11 pg/mL.

En la figura 71 se representan gráficamente los valores plasmáticos de NT-proBNP en las pacientes del grupo 3 del estudio, en relación con el IMC.

Figura 71: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las pacientes del grupo 3 del estudio en el tiempo T0 en relación con el IMC.



En la tabla 77 se muestran los valores plasmáticos de NT-proBNP obtenidos en el tiempo T0 en los pacientes participantes en el estudio, en relación con el IMC.

Tabla 77: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en los pacientes participantes en el estudio, en relación con su IMC.

NT-proBNP (pg/mL)		PESO NORMAL	SOBREPESO GRADO I	PREOBESIDAD	OBESIDAD
VARONES	GRUPO 1	429,37	245,50	83,01	73,33
	GRUPO 2	197,40	123,41	224,11	-
MUJERES	GRUPO 2	266,25	53,78	62,63	88,67
	GRUPO 3	92,90	41,95	-	143,3

En el análisis estadístico de la relación entre los valores plasmáticos de NT-proBNP y el valor del IMC, los resultados fueron los siguientes:

- En varones de los grupos 1 y 2 de estudio, los pacientes con $IMC < 25$ presentaron valores de NT-proBNP más elevado que los pacientes con $IMC \geq 25$, si bien esta diferencia no fue significativa ($p > 0,05$).
- En mujeres de los tres grupos de estudio, las pacientes con $IMC < 25$ presentaron valores de NT-proBNP más elevado que las pacientes con $IMC \geq 25$, si bien esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$).

IV.9.5. RELACIONES ENTRE NT-proBNP Y LOS PARÁMETROS DEL ESTUDIO CARDIOLÓGICO

IV.9.5.A. GRUPO 1: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA ENÓLICA

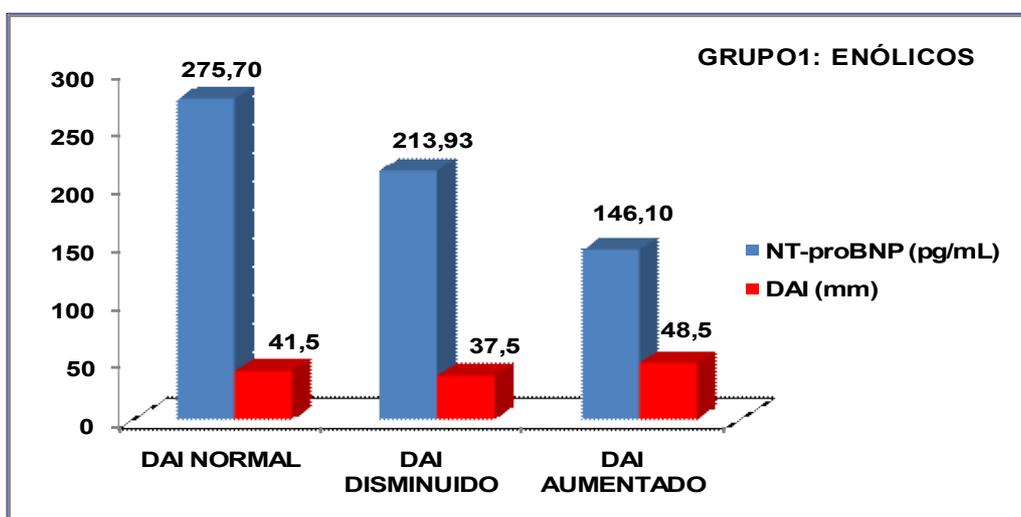
IV.9.5.A.1. DIÁMETRO DE LA AURÍCULA IZQUIERDA (DAI)

En el grupo 1 del estudio hubo 15 pacientes (40,0%) con DAI normal (valores entre 41 mm y 46 mm, con media 41,5 mm), 15 pacientes (40,0%) con DAI disminuido (DAI entre 31 mm y 39 mm, con valor medio 37,5 mm) y 6 pacientes (20,0%) con DAI

aumentado (entre 47 mm y 50 mm, con valor medio 48,5 mm). Los valores medios de NT-proBNP en el tiempo de toma de muestra T0, en relación con la medida del DAI fueron de 275,50 pg/mL en los pacientes con DAI normal, 213,93 pg/mL en los pacientes con DAI disminuido y 146,10 pg/mL en los pacientes con DAI aumentado. El valor medio de NT-proBNP en los varones del grupo control fue 21,82 pg/mL.

En la figura 72 se representan gráficamente los valores de NT-proBNP obtenidos en el tiempo de toma de muestra T0 en los pacientes del grupo 1 del estudio, en relación con el DAI.

Figura 72: Valores de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en los pacientes del grupo 1 del estudio en el tiempo de toma de muestra T0, en relación con el DAI.



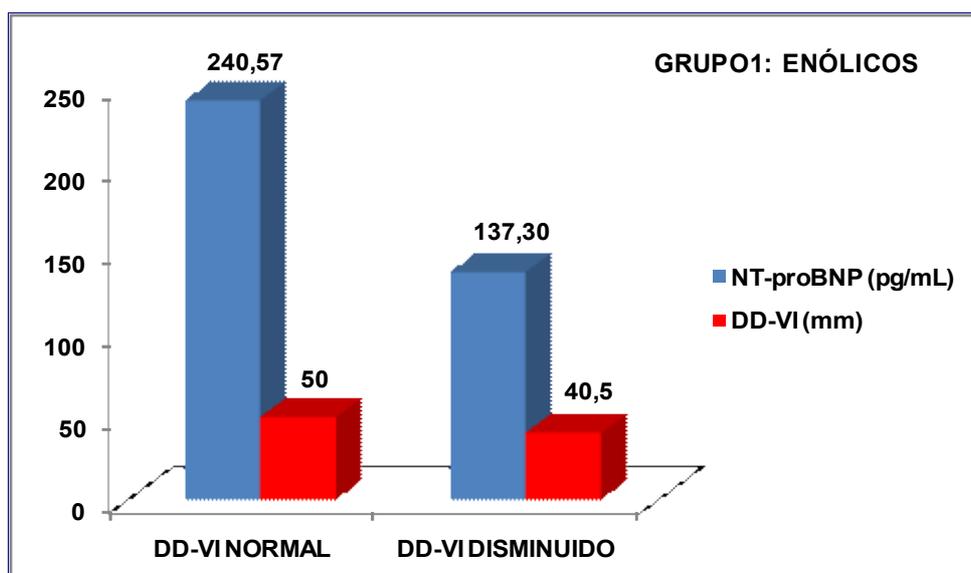
No se ha realizado estudio estadístico en las mujeres del grupo 1 debido al reducido número (4 pacientes) incluido en este grupo del estudio, como se ha especificado con anterioridad en el epígrafe IV.1.1 de la presente Tesis Doctoral.

IV.9.5.A.2. DIÁMETRO DIASTÓLICO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO (DD-VI)

En el grupo 1 del estudio, hubo 27 pacientes (75,0%) con DD-VI normal (medidas entre 43 y 53 mm, con media 50 mm) y 9 pacientes (25,0%) con DD-VI disminuido de diámetro (medidas entre 40 mm y 41 mm, con media 40,5 mm). Los valores de NT-proBNP obtenidos en los pacientes del grupo 1 del estudio en relación con el DD-VI en el tiempo de toma de muestra T0, fueron 240,57 pg/mL en los pacientes con DD-VI normal y 137,30 pg/mL en los pacientes con DD-VI disminuido. El valor medio de NT-proBNP en los varones del grupo control fue 21,82 pg/mL.

En la figura 73 se representan gráficamente los valores de NT-proBNP obtenidos en el tiempo de toma de muestra T0 en los pacientes del grupo 1 del estudio, en relación con el DD-VI.

Figura 73: Valores de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en los pacientes del grupo 1 del estudio en relación con el DD-VI.



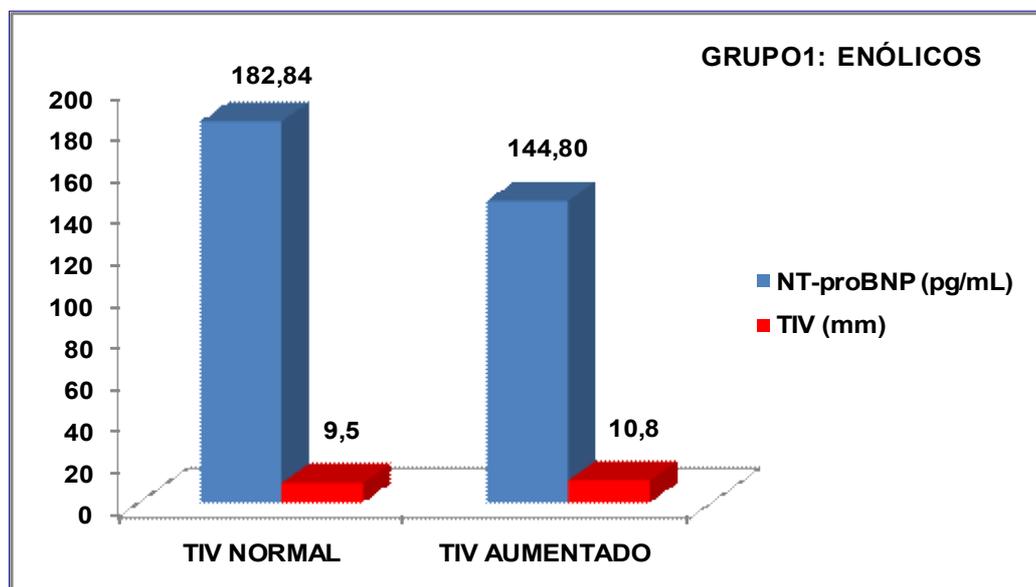
No se ha realizado estudio estadístico en las mujeres del grupo 1 debido al reducido número (4 pacientes) incluido en este grupo del estudio, como se ha especificado con anterioridad en el epígrafe IV.1.1 de la presente Tesis Doctoral.

IV.9.5.A.3. GROSOR DEL TABIQUE INTERVENTRICULAR (TIV)

En el grupo 1 del estudio hubo 26 pacientes (72,2%) con grosor del TIV dentro de los límites de la normalidad (medidas entre 7 mm y 10 mm, con valor medio 9,5 mm) y 10 pacientes (27,8%) con TIV engrosado (medidas entre 10,4 mm y 12 mm, con valor medio 10,8 mm). Los valores de NT-proBNP obtenidos en el tiempo de toma de muestra T0 en los pacientes del grupo 1 del estudio, en relación con el grosor del TIV fueron 182,84 pg/mL en los pacientes con grosor de TIV normal y 144,80 pg/mL en los pacientes con TIV aumentado de grosor. El valor medio de NT-proBNP en los varones del grupo control fue 21,82 pg/mL.

En la figura 74 se representan gráficamente los valores de NT-proBNP obtenidos en los pacientes del grupo 1 del estudio en el tiempo de toma de muestra T0 en relación con el grosor del TIV.

Figura 74: Valores de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en los pacientes del grupo 1 del estudio en relación con el grosor del TIV.



No se ha realizado estudio estadístico en las mujeres del grupo 1 debido al reducido número (4 pacientes) incluido en este grupo del estudio, como se ha especificado con anterioridad en el epígrafe IV.1.1 de la presente Tesis Doctoral.

IV.9.5.A.4. GROSOR DE LA PARED POSTERIOR DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO EN DIÁSTOLE (PP)

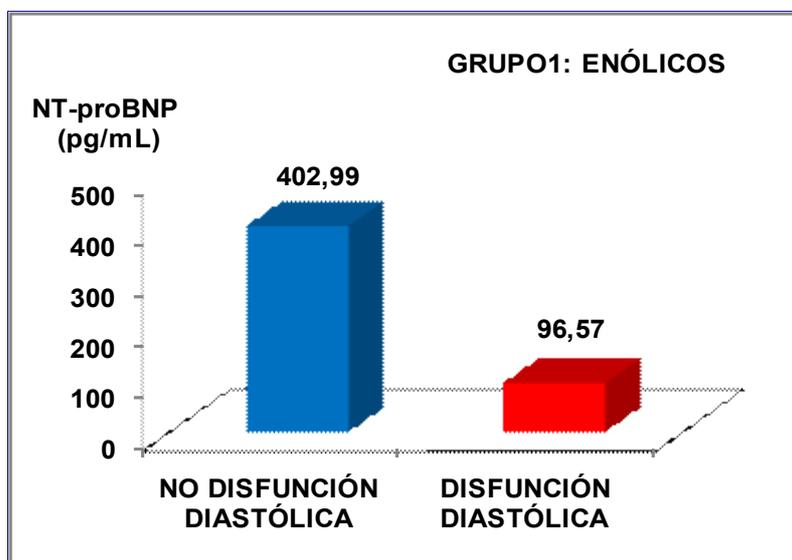
Todos los pacientes del grupo 1 del estudio presentaron un grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo en diástole dentro del rango de la normalidad (valores entre 6 mm y 8 mm, con valor medio 7 mm). EL valor medio de NT-proBNP obtenido en el tiempo de toma de muestra T0 en los varones del grupo 1 del estudio fue 254,84 pg/mL, según se ha especificado en el apartado IV.8.1 de la presente Tesis Doctoral. El valor medio de NT-proBNP en los varones del grupo control fue 21,82 pg/mL.

IV.9.5.A.5. DISFUNCIÓN DIASTÓLICA

En el grupo 1 del estudio, en varones, hubo 18 pacientes (50,0%) que presentaron disfunción diastólica. El valor medio de NT-proBNP en el tiempo de toma de muestra T0 en los pacientes con disfunción diastólica del grupo 1 fue 96,57 pg/mL, en los pacientes sin disfunción diastólica el valor de NT-proBNP en el tiempo T0 fue 402,99 pg/mL. El valor medio de NT-proBNP en los varones del grupo control fue 21,82 pg/mL.

En la figura 75 se representan gráficamente los valores de NT-proBNP en el tiempo de toma de muestra T0 en los pacientes del grupo 1 del estudio, en relación con la presencia de disfunción diastólica.

Figura 75: Valores de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en los pacientes del grupo 1 del estudio, en relación con la presencia de disfunción diastólica.



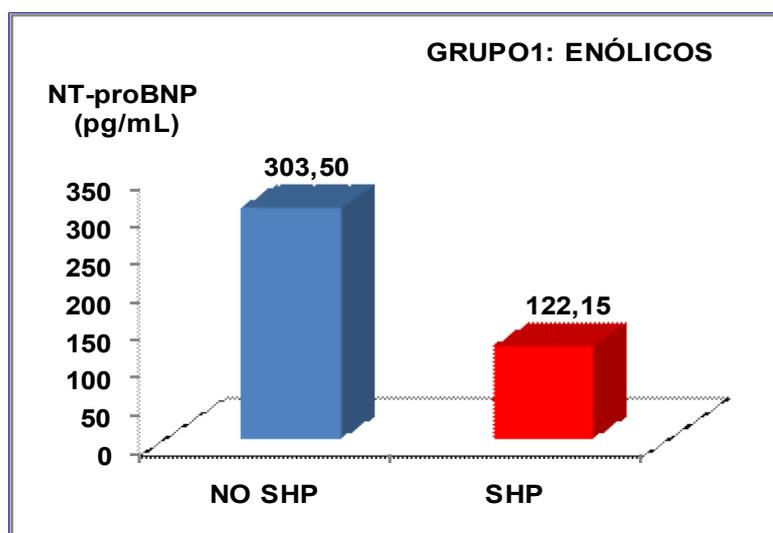
No se ha realizado estudio estadístico en las mujeres del grupo 1 debido al reducido número (4 pacientes) incluido en este grupo del estudio, como se ha especificado con anterioridad en el epígrafe IV.1.1 de la presente Tesis Doctoral.

IV.9.5.A.6. SÍNDROME HEPATOPULMONAR (SHP)

En el grupo 1 del estudio, en los varones, hubo 12 pacientes (33,3%) que presentaron síndrome hepatopulmonar. Los valores de NT-proBNP en el tiempo T0 en los pacientes del grupo 1, en relación con la presencia de SHP fueron 303,50 pg/mL en los pacientes que no presentaron SHP y 122,15 pg/mL en los pacientes que presentaron SHP. El valor medio de NT-proBNP en los varones del grupo control fue 21,82 pg/mL.

En la figura 76 se representan gráficamente los valores de NT-proBNP en el tiempo de toma de muestra T0 en los pacientes del grupo 1 del estudio, en relación con la presencia de síndrome hepatopulmonar.

Figura 76: Valores de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en los pacientes del grupo 1 del estudio, en relación con la presencia de síndrome hepatopulmonar.



No se ha realizado estudio estadístico en las mujeres del grupo 1 debido al reducido número (4 pacientes) incluido en este grupo del estudio, como se ha especificado con anterioridad en el epígrafe IV.1.1 de la presente Tesis Doctoral.

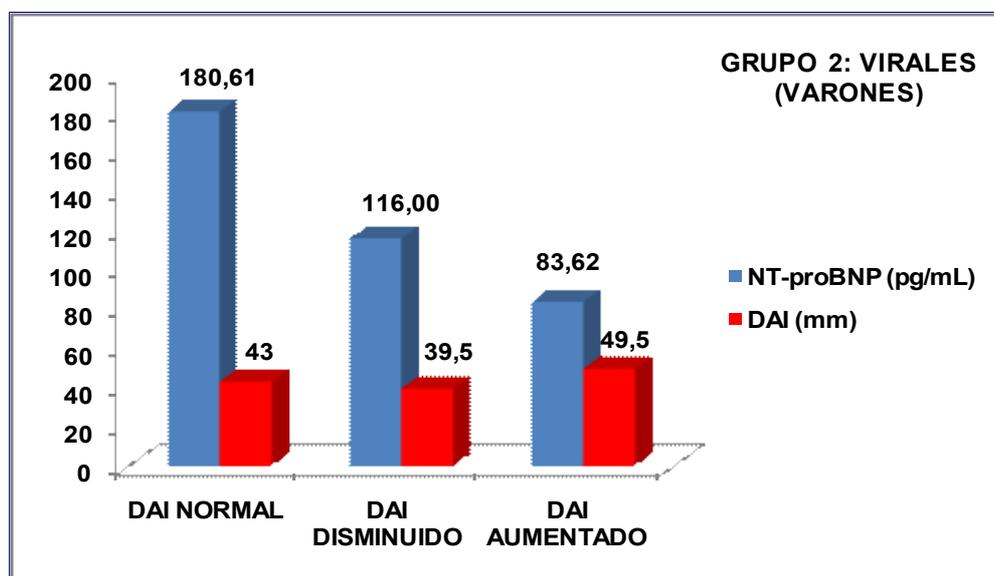
IV.9.5.B. GRUPO 2: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA VIRAL

IV.9.5.B.1. DIÁMETRO DE LA AURÍCULA IZQUIERDA (DAI)

En el grupo 2 de pacientes con cirrosis hepática de etiología viral hubo, en los varones, 7 pacientes (26,9%) con DAI dentro del rango de la normalidad (medidas entre 41 y 45 mm, con media 43 mm), 15 pacientes (57,7%) presentaron DAI disminuido (medidas entre 32 mm y 40 mm, con media 39,5 mm) y 4 pacientes (15,4%) presentaron DAI por encima del rango de la normalidad (medidas entre 47 mm y 50 mm, con media 49,5 mm). Los valores de NT-proBNP en los pacientes varones del grupo 2 del estudio, en el tiempo T0, en relación con el DAI fueron 180,61 pg/mL en los pacientes con DAI normal; 116,00 pg/mL en los pacientes con DAI disminuido y 83,62 mm en los pacientes con DAI aumentado. El valor medio de NT-proBNP en los varones del grupo control fue 21,82 pg/mL.

En la figura 77 se representan gráficamente los valores de NT-proBNP en el tiempo de toma de muestra T0 en los pacientes varones del grupo 2 del estudio, en relación con el DAI.

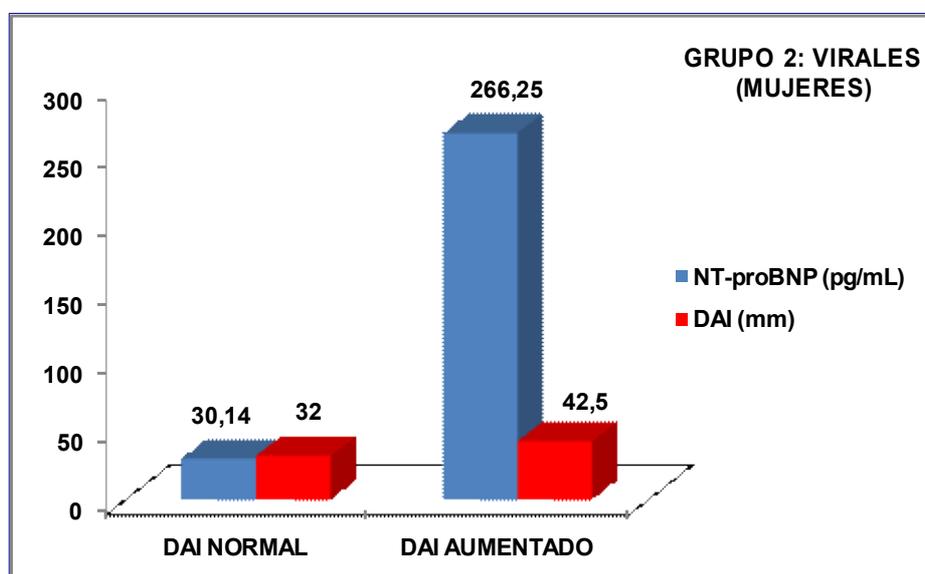
Figura 77: Valores de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en los pacientes varones del grupo 2 del estudio, en relación con el DAI.



En las mujeres del grupo 2 hubo una paciente (12,5%) con DAI dentro del rango de la normalidad (32 mm) y 7 pacientes (87,5%) con DAI por encima del rango de la normalidad (con medidas entre 41 mm y 50 mm, con media 42,5 mm). Los valores de NT-proBNP obtenidos en el tiempo de toma de muestra T0 en las mujeres del grupo 2 del estudio, en relación con el DAI fueron 30,14 pg/mL en la paciente con DAI normal y 266,25 pg/mL en las pacientes con DAI aumentado. El valor de NT-proBNP plasmático obtenido en las mujeres del grupo control fue 66,11 pg/mL.

En la figura 78 se representan gráficamente los valores de NT-proBNP en el tiempo de toma de muestra T0 en las mujeres del grupo 2 del estudio, en relación con el DAI.

Figura 78: Valores de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las mujeres del grupo 2 del estudio, en relación con el DAI.



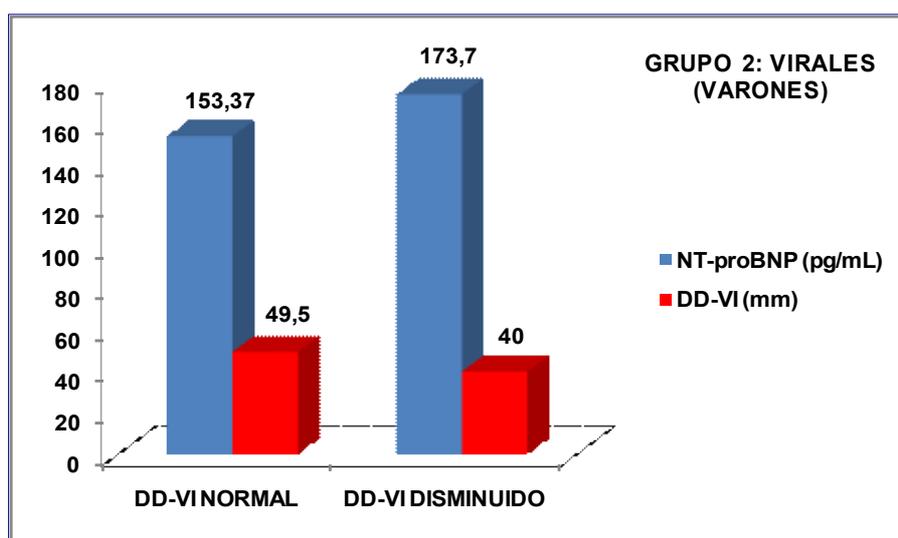
IV.9.5.B.2. DIÁMETRO DIASTÓLICO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO (DD-VI)

En los varones del grupo 2 del estudio hubo 25 pacientes (96,0%) con DD-VI dentro de la normalidad (valores entre 42 mm y 55 mm, con valor medio de 49,5 mm) y un paciente (4,0%) con DD-VI disminuido (valor de 40 mm). Los valores de NT-proBNP en los pacientes varones del grupo 2 del estudio, en relación con el DD-VI fueron 153,37 pg/mL en los pacientes con DD-VI normal y 173,70 pg/mL en el paciente con DD-VI disminuido. El valor medio de NT-proBNP en los varones del grupo control fue 21,82 pg/mL.

En la figura 79 se representan gráficamente los valores de NT-proBNP en el tiempo de toma de muestra T0 en los varones del grupo 2 del estudio, en relación con el

DD-VI.

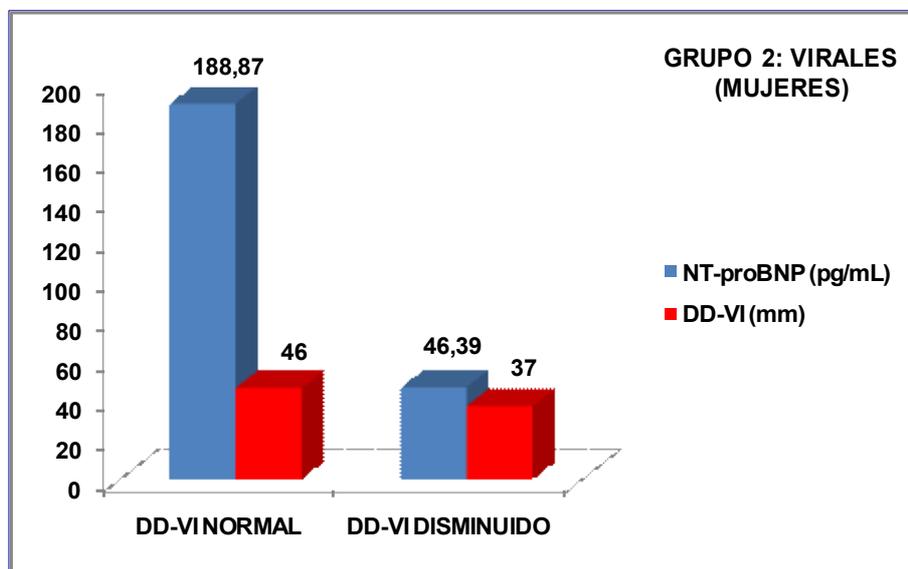
Figura 79: Valores de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en los pacientes varones del grupo 2 del estudio, en relación con el DD-VI.



En el grupo 2, en las mujeres, hubo 6 pacientes (75,0%) con medidas de DD-VI dentro de la normalidad (valores entre 46 mm y 50 mm, con media 46 mm) y dos pacientes (25,0%) con DD-VI disminuido (valores de 36 mm y 38 mm, respectivamente, con media 37 mm). Los valores de NT-proBNP obtenidos en el tiempo de toma de muestra T0 en las mujeres del grupo 2 del estudio, en relación con el DD-VI fueron 188,87 pg/mL en las pacientes con DD-VI normal y 46,39 pg/mL en las pacientes con DD-VI disminuido. El valor de NT-proBNP plasmático obtenido en las mujeres del grupo control fue 66,11 pg/mL.

En la figura 80 se representan gráficamente los valores de NT-proBNP en el tiempo de toma de muestra T0 en las mujeres del grupo 2 del estudio, en relación con el DD-VI.

Figura 80: Valores de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las mujeres del grupo 2 del estudio, en relación con el DD-VI.

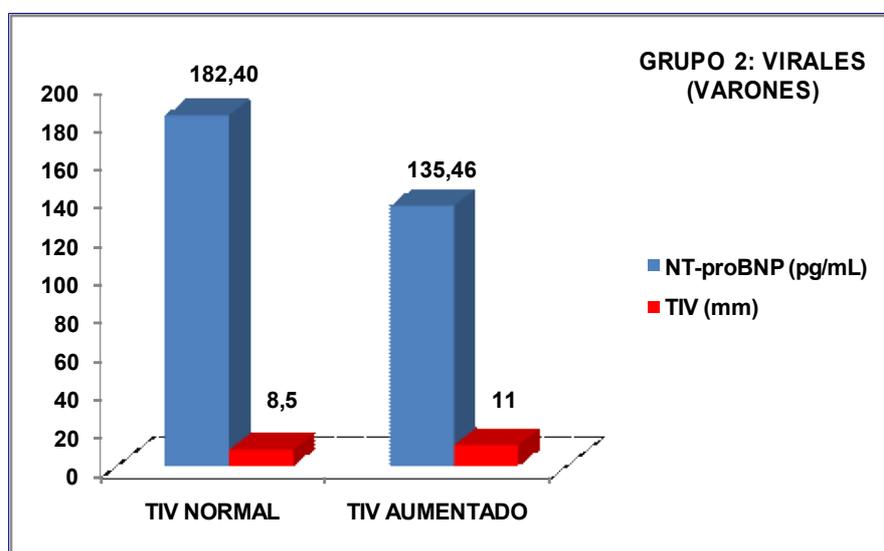


IV.9.5.B.3. GROSOR DEL TABIQUE INTERVENTRICULAR (TIV)

En el grupo 2 del estudio, en los varones, hubo 18 pacientes (69,2%) con grosor del TIV dentro de parámetros normales (valores entre 8 mm y 10 mm, con media 8,5 mm) y 8 pacientes (30,8%) presentaron un grosor del TIV aumentado (con medidas entre 11 mm y 14 mm, con media 11 mm). Los valores de NT-proBNP obtenidos en los pacientes del grupo 2 del estudio en el tiempo de toma de muestra T0 en relación con el grosor del TIV fueron 182,40 pg/mL en los pacientes con grosor de TIV normal y 135,46 pg/mL en los pacientes con grosor de TIV aumentado. El valor medio de NT-proBNP en los varones del grupo control fue 21,82 pg/mL.

En la figura 81 se representan gráficamente los valores de NT-proBNP en el tiempo de toma de muestra T0 en los varones del grupo 2 del estudio, en relación con el grosor del TIV.

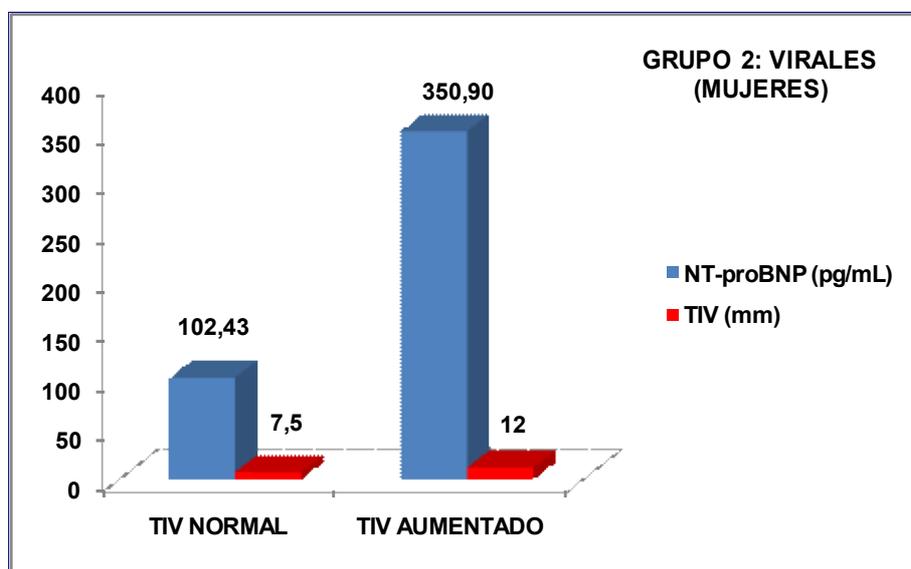
Figura 81: Valores de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en los pacientes varones del grupo 2 del estudio, en relación con el grosor del TIV.



En las mujeres del grupo 2 del estudio hubo 6 pacientes (75,0%) con grosor de TIV dentro de la normalidad (valores entre 7 mm 9 mm, con media 7,5 mm) y 2 mujeres (25,0%) con grosor del TIV aumentado (ambas con medida de 12 mm). Los valores de NT-proBNP en el tiempo de toma de muestra T0 en las mujeres del grupo 2 del estudio, en relación con el grosor del TIV fueron 102,43 pg/mL en las pacientes con grosor de TIV normal y 350,90 pg/mL en las pacientes con grosor de TIV aumentado. El valor de NT-proBNP plasmático obtenido en las mujeres del grupo control fue 66,11 pg/mL.

En la figura 81 se representan gráficamente los valores de NT-proBNP en el tiempo de toma de muestra T0 en las mujeres del grupo 2 del estudio, en relación con el grosor del TIV.

Figura 81: Valores de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las mujeres del grupo 2 del estudio, en relación con el grosor del TIV.



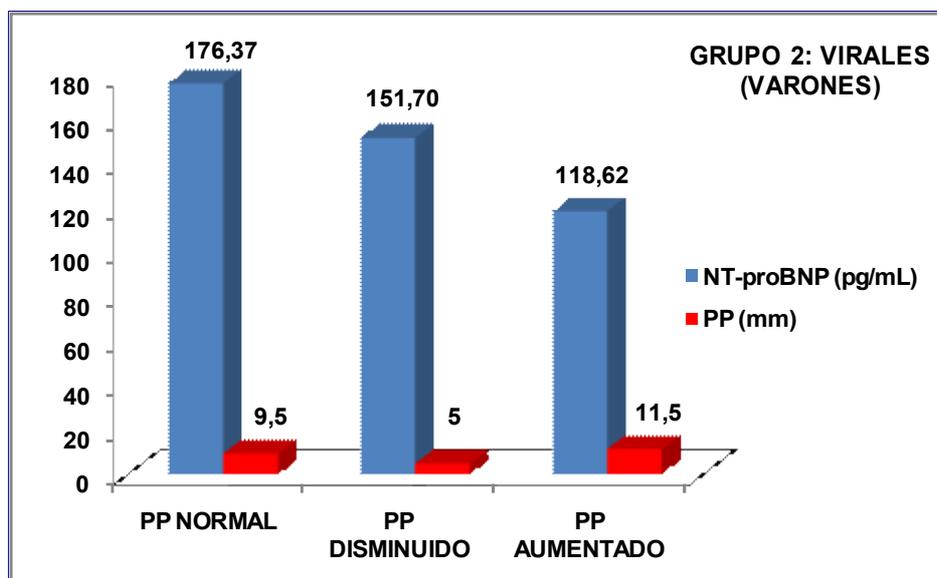
IV.9.5.B.4. GROSOR DE LA PARED POSTERIOR DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO EN DIÁSTOLE (PP)

En los varones del grupo 2 del estudio hubo 19 pacientes (73,0%) con PP normal (valores entre 7 mm y 10 mm, con media de 9,5 mm), 2 pacientes (7,8%) con PP disminuido (ambos pacientes con medida de PP de 5 mm) y 5 pacientes (19,2%) con PP aumentado (valores entre 11 mm y 12 mm, con media 11,5 mm). Los valores de NT-proBNP obtenidos en el tiempo de toma de muestra T0 en relación con el PP fueron 176,37 pg/mL en los pacientes con PP normal, 151,7 pg/mL en los pacientes con PP disminuido y 118,62 pg/mL en los pacientes con PP aumentado. El valor medio de NT-proBNP en los varones del grupo control fue 21,82 pg/mL.

En la figura 83 se representan gráficamente los valores de NT-proBNP en el tiempo de toma de muestra T0 en los varones del grupo 2 del estudio, en relación con el

PP.

Figura 83: Valores de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en los pacientes varones del grupo 2 del estudio, en relación con el PP



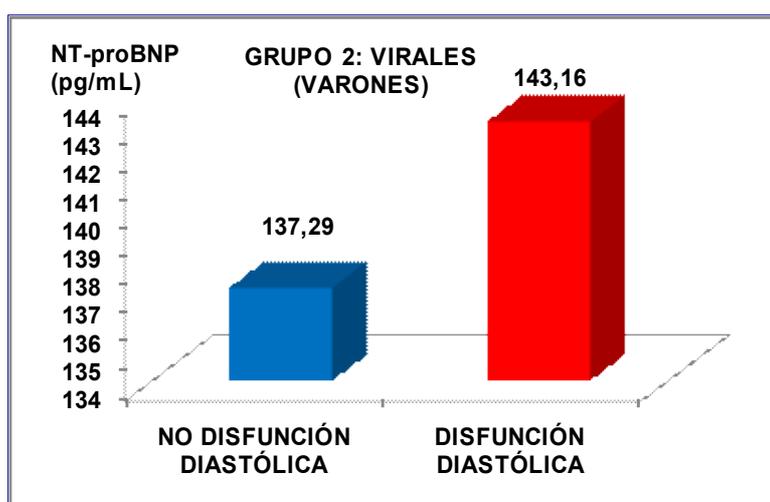
El 100,0% de las mujeres del grupo 2 del estudio presentaron valores de PP dentro de la normalidad (valores entre 6 mm y 8 mm, con media 7 mm). El valor medio de NT-proBNP obtenido en el tiempo de toma T0 en las mujeres del grupo 2 del estudio fué 132,20 pg/mL. El valor de NT-proBNP plasmático obtenido en las mujeres del grupo control fue 66,11 pg/mL.

IV.9.5.B.5. DISFUNCIÓN DIASTÓLICA

En los varones del grupo 2 del estudio hubo 11 pacientes (40,7%) con disfunción diastólica. Los valores de NT-proBNP obtenidos en el tiempo de toma de muestra T0 en relación con la presencia de disfunción diastólica fueron 137,29 pg/mL en los pacientes sin disfunción diastólica y 143,16 pg/mL en los pacientes con disfunción diastólica. El valor medio de NT-proBNP en los varones del grupo control fue 21,82 pg/mL.

En la figura 84 se representan gráficamente los valores de NT-proBNP en el tiempo de toma de muestra T0 en los varones del grupo 2 del estudio, en relación con la presencia de disfunción diastólica.

Figura 84: Valores de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en los pacientes varones del grupo 2 del estudio, en relación con la presencia de disfunción diastólica



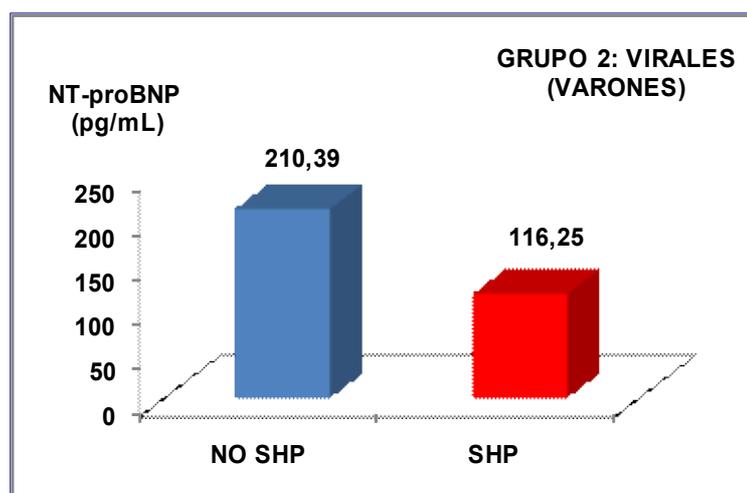
En el grupo 2 del estudio no hubo ninguna mujer con disfunción diastólica. El valor medio de NT-proBNP obtenido en el tiempo de toma de muestra T0 en las mujeres del grupo 2 del estudio fué 132,20 pg/mL. El valor de NT-proBNP plasmático obtenido en las mujeres del grupo control fué 66,11 pg/mL.

IV.9.5.B.6. SÍNDROME HEPATOPULMONAR (SHP)

En los varones del grupo 2 del estudio hubo 16 pacientes (61,5%) con síndrome hepatopulmonar (SHP). Los valores de NT-proBNP obtenidos en el tiempo de toma de muestra T0 en relación con la presencia de SHP fueron 210,39 pg/mL en los pacientes sin SHP y 116,25 pg/mL en los pacientes con SHP. El valor medio de NT-proBNP en los varones del grupo control fue 21,82 pg/mL.

En la figura 85 se representan gráficamente los valores de NT-proBNP en el tiempo de toma de muestra T0 en los varones del grupo 2 del estudio, en relación con la presencia de SHP.

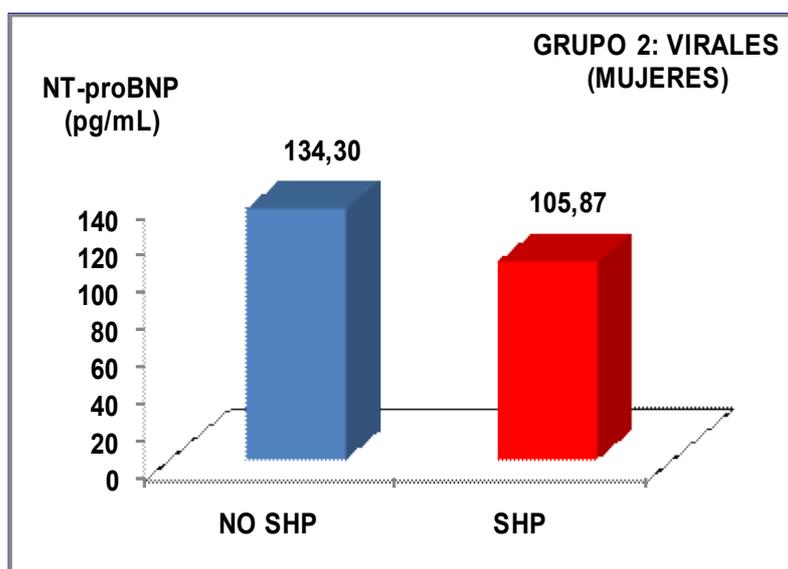
Figura 85: Valores de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en los pacientes varones del grupo 2 del estudio, en relación con la presencia de SHP.



En las mujeres del grupo 2 del estudio hubo 6 pacientes (75,0%) que presentaron SHP. Los valores de NT-proBNP en el tiempo de toma de muestra T0 en relación con la presencia de SHP fueron 134,3 pg/mL en las pacientes sin SHP y 105,87 pg/mL en las pacientes con SHP. El valor de NT-proBNP plasmático obtenido en las mujeres del grupo control fue 66,11 pg/mL.

En la figura 86 se representan gráficamente los valores de NT-proBNP en el tiempo de toma de muestra T0 en las mujeres del grupo 2 del estudio, en relación con la presencia de SHP.

Figura 86: Valores de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las mujeres del grupo 2 del estudio, en relación con la presencia de SHP.



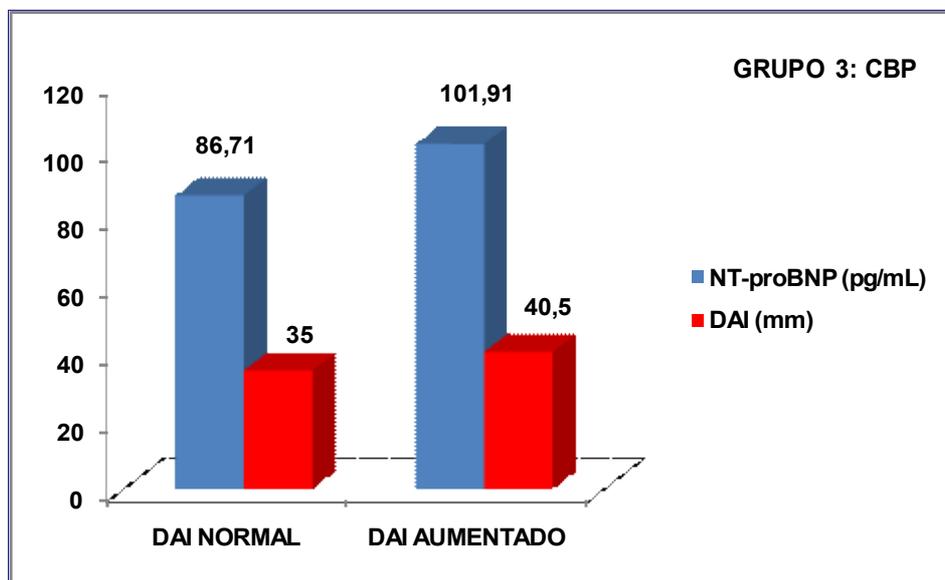
IV.9.5.C. GRUPO 3: CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

IV.9.5.C.1. DIÁMETRO DE LA AURÍCULA IZQUIERDA (DAI)

En el grupo 3 del estudio, hubo 4 pacientes con DAI dentro de la normalidad (medidas entre 34 mm y 38 mm, con media 35 mm) y 2 pacientes (33,3%) con DAI aumentado (medidas de 40 mm y 41 mm, respectivamente, con media 40,5 mm). Los valores de NT-proBNP obtenidos en el tiempo de toma de muestra T0 en las pacientes del grupo 3 del estudio, en relación con el DAI fueron 86,71 pg/mL en las pacientes con DAI normal y 101,91 en las pacientes con DAI aumentado. El valor de NT-proBNP plasmático obtenido en las mujeres del grupo control fue 66,11 pg/mL.

En la figura 87 se representan gráficamente los valores de NT-proBNP en el tiempo de toma de muestra T0 en las pacientes del grupo 3 del estudio, en relación con el DAI.

Figura 87: Valores de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las pacientes del grupo 3 del estudio, en relación con el DAI.



IV.9.5.C.2. DIÁMETRO DIASTÓLICO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO (DD-VI)

Todas las pacientes del grupo 3 del estudio presentaron medidas de DD-VI dentro del rango de la normalidad (valores entre 43 mm y 48 mm, con media 46 mm). El valor medio de NT-proBNP plasmático en el tiempo de toma de muestra T0 en las pacientes del grupo 3 del estudio fue 91,30 pg/mL. El valor de NT-proBNP plasmático obtenido en las mujeres del grupo control fue 66,11 pg/mL.

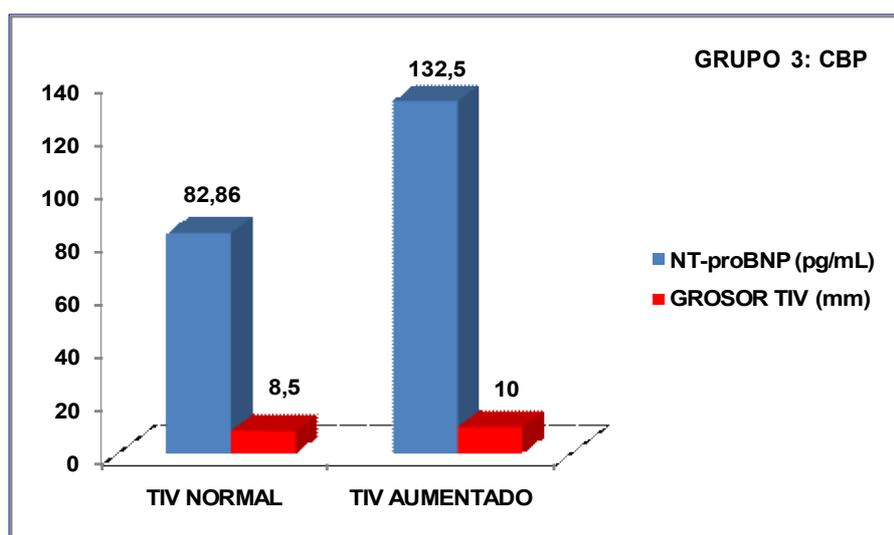
IV.9.5.C.3. GROSOR DEL TABIQUE INTERVENTRICULAR (TIV)

En el grupo 3 del estudio hubo 5 pacientes (83,6%), con grosor de TIV dentro de la normalidad (medidas entre 7 mm y 9 mm, con valor medio 8,5 mm) y una paciente (16,4%) presentó grosor de TIV aumentado (medida de 10 mm). Los valores de NT-proBNP obtenidos en el tiempo de toma de muestra T0 en las pacientes del grupo 3 del

estudio en relación con el grosor de TIV fueron 82,86 pg/mL en las pacientes con grosor de TIV normal y 132,5 pg/mL en la paciente con grosor de TIV aumentado. El valor de NT-proBNP plasmático obtenido en las mujeres del grupo control fue 66,11 pg/mL.

En la figura 88 se representan gráficamente los valores de NT-proBNP en el tiempo de toma de muestra T0 en las pacientes del grupo 3 del estudio, en relación con el grosor de TIV.

Figura 88: Valores de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las pacientes del grupo 3 del estudio, en relación con el grosor de TIV.



IV.9.5.C.4. GROSOR DE LA PARED POSTERIOR DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO EN DIÁSTOLE (PP)

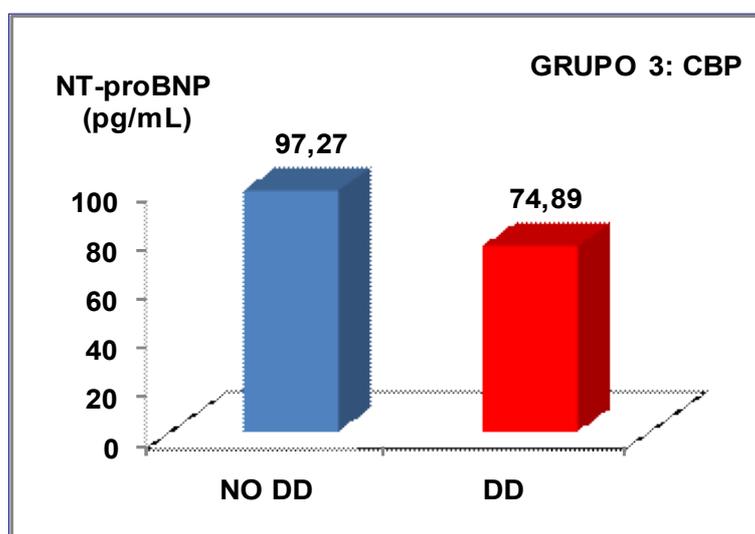
Todas las pacientes del grupo 3 del estudio presentaron medidas de PP dentro del rango de la normalidad (valores entre 7 mm y 9 mm, con media 7,8 mm). El valor medio de NT-proBNP plasmático en el tiempo de toma de muestra T0 en las pacientes del grupo 3 del estudio fué 91,30 pg/mL. El valor de NT-proBNP plasmático obtenido en las mujeres del grupo control fue 66,11 pg/mL.

IV.9.5.C.5. DISFUNCIÓN DIASTÓLICA

En el grupo 3 del estudio hubo 2 pacientes (33,3%) que presentaron disfunción diastólica. Los valores de NT-proBNP obtenidos en el tiempo de toma de muestra T0 en las pacientes del grupo 3 del estudio en relación con la presencia de disfunción diastólica fueron 97,27 pg/mL en las pacientes sin disfunción diastólica y 74,89 pg/mL en las pacientes con disfunción diastólica. El valor de NT-proBNP plasmático obtenido en las mujeres del grupo control fue 66,11 pg/mL.

En la figura 89 se representan gráficamente los valores de NT-proBNP en el tiempo de toma de muestra T0 en las pacientes del grupo 3 del estudio, en relación con la presencia de disfunción diastólica.

Figura 89: Valores de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en el tiempo de toma de muestra T0 en las pacientes del grupo 3 del estudio, en relación con la presencia de disfunción diastólica.

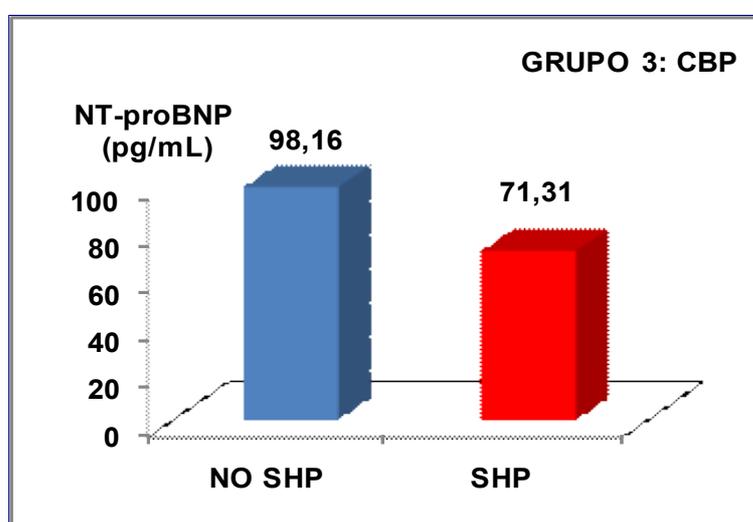


IV.9.5.C.6. SÍNDROME HEPATOPULMONAR

En el grupo 3 del estudio hubo una paciente (16,4%) que presentó síndrome hepatopulmonar. Los valores de NT-proBNP obtenidos en el tiempo de toma de muestra T0 en las pacientes del grupo 3 del estudio en relación con la presencia de síndrome hepatopulmonar fueron 98,16 pg/mL en las pacientes sin síndrome hepatopulmonar y 71,31 pg/mL en la paciente con síndrome hepatopulmonar. El valor de NT-proBNP plasmático obtenido en las mujeres del grupo control fue 66,11 pg/mL.

En la figura 90 se representan gráficamente los valores de NT-proBNP en el tiempo de toma de muestra T0 en las pacientes del grupo 3 del estudio, en relación con la presencia de síndrome hepatopulmonar.

Figura 90: Valores de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las pacientes del grupo 3 del estudio, en relación con la presencia de síndrome hepatopulmonar.



En la tabla 78 se muestran los valores de NT-proBNP plasmático obtenidos en el tiempo de toma de muestra T0 en los pacientes participantes en el estudio objeto de la presente Tesis Doctoral, en relación con los diferentes parámetros cardiológicos

estudiados mediante ecocardiografía.

Tabla 78: Valores de NT-proBNP en plasma (pg/mL) obtenidos en el tiempo de toma de muestra T0 en los pacientes participantes en el estudio, en relación con los diferentes parámetros del estudio cardiológico.

NT-proBNP (pg/mL)		VARONES		MUJERES	
		GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 2	GRUPO 3
DAI	NORMAL	275,50	180,61	30,14	86,71
	DISMINUIDO	213,93	116,00	-	-
	AUMENTADO	146,10	83,62	266,25	101,91
DD-VI	NORMAL	240,57	153,37	188,87	91,30
	DISMINUIDO	137,30	173,70	46,39	-
GROSOR TIV	NORMAL	182,84	182,40	102,43	82,86
	AUMENTADO	144,80	135,46	350,90(*)	132,50(*)
PP	NORMAL	254,84	176,37	132,20	91,31
	DISMINUIDO	-	151,70	-	-
	AUMENTADO	-	118,62	-	-
DISFUNCIÓN DIASTÓLICA	NO	402,99	137,29	132,2	97,27
	SI	96,57	143,16	-	74,89
SHP	NO	303,50	210,39	134,3	98,16
	SI	122,15	116,25	105,87	71,31

(*)p=0,041

En el análisis estadístico de la relación entre los valores plasmáticos de NT-proBNP y los diferentes parámetros del estudio cardiológico, se hallaron los resultados siguientes:

- En los varones incluidos en los grupos de estudio, no hubo diferencias significativas en los valores plasmáticos de NT-proBNP con relación al DAI ($p>0,05$), DD-VI ($p>0,05$) ó PP ($p>0,05$). Con respecto al grosor del TIV, se hallaron valores plasmáticos de NT-proBNP más elevados en los pacientes con

TIV aumentado de grosor, que en los pacientes con TIV de grosor normal, si bien esta diferencia no fue significativa ($p>0,05$). No hubo diferencias en los valores plasmáticos de NT-proBNP con respecto a la presencia o no de disfunción diastólica, y tampoco hubo diferencias en los valores plasmáticos de NT-proBNP en relación con la presencia o ausencia de SHP.

- En mujeres pertenecientes a los tres grupos de estudio, no se detectó ninguna relación entre los valores plasmáticos de NT-proBNP con DAI ($p>0,05$), DD-VI ($p>0,05$) ni PP ($p>0,05$). Las pacientes de los tres grupos de estudio que presentaron grosor aumentado del TIV mostraron valores de NT-proBNP en plasma más elevados que las pacientes con grosor del TIV normal, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,041$). No hubo diferencias en los valores plasmáticos de NT-proBNP con respecto a la presencia o no de disfunción diastólica ($p>0,05$) y tampoco hubo diferencias en los valores plasmáticos de NT-proBNP con respecto a la presencia o no de SHP ($p>0,05$).

IV.9.5. RELACIÓN ENTRE NT-proBNP Y LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS SÉRICOS: GLUCOSA

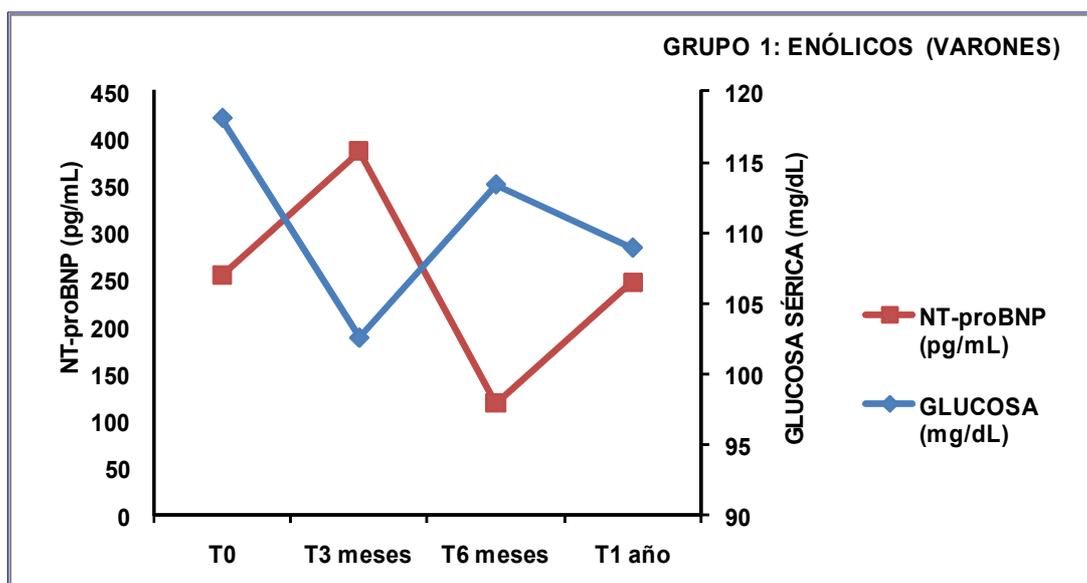
IV.9.5.A. GRUPO 1: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA ENÓLICA

En el grupo 1 de pacientes con cirrosis de etiología enólica, en los varones, en el tiempo de toma de muestra T0, el valor medio de glucosa sérica fue de 118,10 mg/dL; en el tiempo de toma de muestra T3 meses, el valor medio de glucosa sérica fue 102,63 mg/dL; en el tiempo de toma de muestra T6 meses la glucemia fue 113,42 mg/dL, y en el tiempo de toma de muestra T1 año la glucemia fue 108,97 mg/dL. Los valores de NT-

proBNP en los distintos tiempos de toma de muestra fueron los siguientes: 254,84 pg/mL en el tiempo de toma de muestra T0; 386,70 pg/mL en el tiempo de toma de muestra T3 meses; 118,95 pg/mL en el tiempo de toma de muestra T6 meses, y 247,60 pg/mL en el tiempo de toma de muestra T1 año.

En la figura 91 se representan de forma gráfica los valores de NT-proBNP obtenidos en los pacientes varones del grupo 1 del estudio, en relación con las cifras de glucosa sérica, en los distintos tiempos de toma de muestra.

Figura 91: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en los pacientes varones del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de glucosa sérica (mg/dL).



En la tabla 79 se muestran los valores de NT-proBNP obtenidos en los pacientes varones del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos para el estudio que constituye la presente Tesis Doctoral, en relación con los valores de glucosa sérica correspondientes a cada uno de los tiempos.

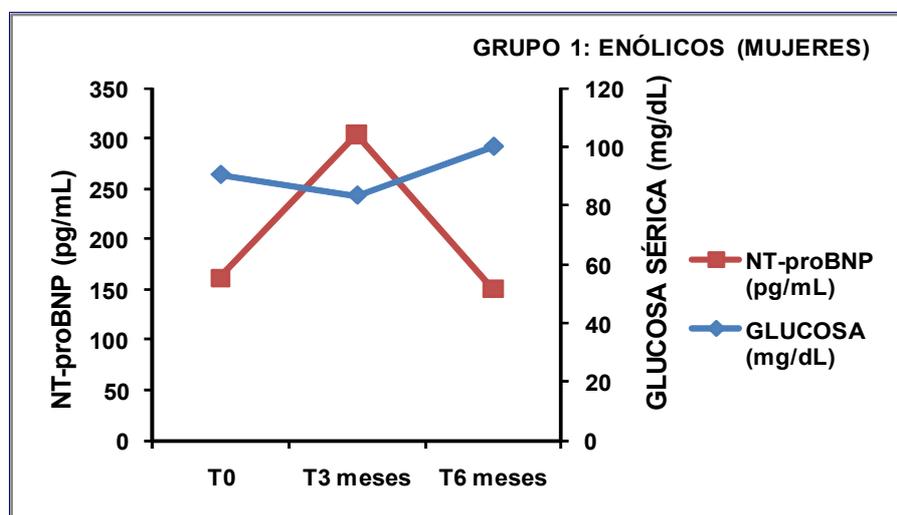
Tabla 79: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en los pacientes varones del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de glucosa sérica (mg/dL).

	T0	T3 meses	T6 meses	T1 año
NT-proBNP PLASMÁTICO (pg/mL)	254,84	386,70	118,95	247,60
GLUCOSA SÉRICA (mg/dL)	118,10	102,63	113,42	108,97

En las mujeres del grupo 1 del estudio, el valor medio de glucosa sérica obtenido en el tiempo de toma de muestra T0 fue 90,34 mg/dL; en el tiempo de toma de muestra T3 meses este valor fue 83,29 mg/dL; en el tiempo de toma de muestra T6 meses el valor medio de la glucemia fue 99,95 mg/dL. No se dispone de valores de glucosa sérica en T1 año en un número suficiente de mujeres del grupo 1 como para poder realizar un análisis estadístico. Los valores de NT-proBNP plasmáticos correspondientes fueron los siguientes: 161,40 pg/mL en el tiempo T0, 303,89 pg/mL en el tiempo T3 meses y 150,45 pg/mL en el tiempo T6 meses. No se dispone de valores plasmáticos de NT-proBNP en T1 año en un número suficiente de mujeres del grupo 1 como para poder realizar un análisis estadístico.

En la figura 92 se representan de forma gráfica los valores de NT-proBNP obtenidos en las pacientes mujeres del grupo 1 del estudio, en relación con las cifras de glucosa sérica, en los distintos tiempos de toma de muestra.

Figura 92: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las pacientes mujeres del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de glucosa sérica (mg/dL).



En la tabla 80 se muestran los valores de NT-proBNP obtenidos en las pacientes mujeres del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos para el estudio que constituye la presente Tesis Doctoral, en relación con los valores de glucosa sérica correspondientes a cada uno de los tiempos.

Tabla 80: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las pacientes mujeres del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de glucosa sérica (mg/dL).

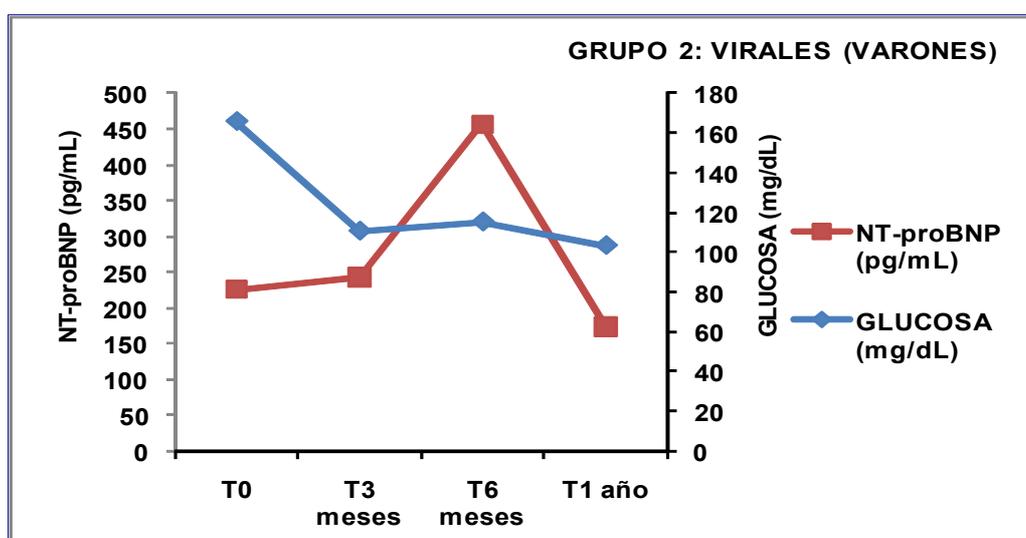
	T0	T3 meses	T6 meses	T1 año
NT-proBNP PLASMÁTICO (pg/mL)	161,40	303,89	150,45	*
GLUCOSA SÉRICA (mg/dL)	90,34	83,29	99,95	*

* No se dispone de valores suficientes de NT-proBNP en plasma en T1 año, ni de valores suficientes de glucosa sérica en T1 año, en las mujeres del grupo 1 del estudio, como para poder realizar un análisis estadístico.

IV.9.5.B. GRUPO 2: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA VIRAL

En el grupo 2 de pacientes con cirrosis de etiología viral, en los varones, en el tiempo de toma de muestra T0, el valor medio de glucosa sérica fue de 166,16 mg/dL; en el tiempo de toma de muestra T3 meses, el valor medio de glucosa sérica fue 110,59 mg/dL; en el tiempo de toma de muestra T6 meses la glucemia fue 115,27 mg/dL, y en el tiempo de toma de muestra T1 año la glucemia fue 103,30 mg/dL. Los valores de NT-proBNP en los distintos tiempos de toma de muestra fueron los siguientes: 226,06 pg/mL en el tiempo de toma de muestra T0; 242,55 pg/mL en el tiempo de toma de muestra T3 meses; 456,90 pg/mL en el tiempo de toma de muestra T6 meses, y 173,69 pg/mL en el tiempo de toma de muestra T1 año. En la figura 93 se representan de forma gráfica los valores de NT-proBNP obtenidos en los varones del grupo 2 del estudio, en relación con las cifras de glucosa sérica, en los distintos tiempos de toma de muestra.

Figura 93: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en los varones del grupo 2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de glucosa sérica (mg/dL).



En la tabla 81 se muestran los valores de NT-proBNP obtenidos en los varones del grupo 2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos para el estudio que constituye la presente Tesis Doctoral, en relación con los valores de glucosa sérica correspondientes a cada uno de los tiempos.

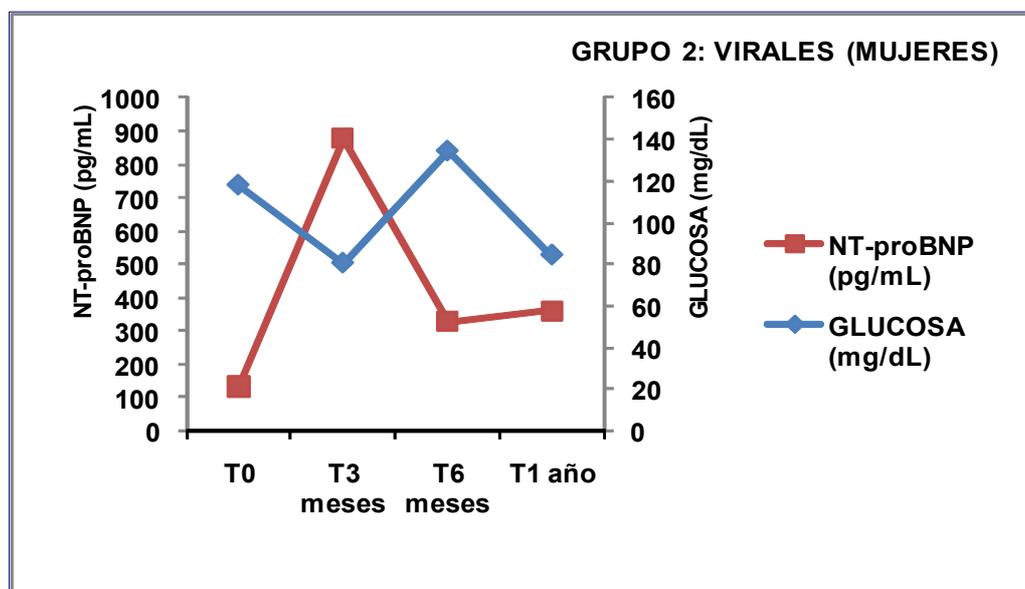
Tabla 81: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en los varones del grupo 2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de glucosa sérica (mg/dL).

	T0	T3 meses	T6 meses	T1 año
NT-proBNP PLASMÁTICO (pg/mL)	226,06	242,55	456,90	173,69
GLUCOSA SÉRICA (mg/dL)	166,16	110,59	115,27	103,30

En las mujeres del grupo 2 del estudio, el valor medio de glucosa sérica obtenido en el tiempo de toma de muestra T0 fue 118,27 mg/dL; en el tiempo de toma de muestra T3 meses, este valor fue 80,60 mg/dL; en el tiempo de toma de muestra T6 meses el valor medio de la glucemia fue 134,73 mg/dL, y en el tiempo T1 año la glucemia fue 84,47 mg/dL. Los valores de NT-proBNP plasmáticos correspondientes fueron los siguientes: 132,20 pg/mL en el tiempo T0; 877,45 pg/mL en el tiempo T3 meses; 328,28 pg/mL en el tiempo T6 meses, y en el tiempo T1 año 360,37 pg/mL.

En la figura 94 se representan de forma gráfica los valores de NT-proBNP obtenidos en las mujeres del grupo 2 del estudio, en relación con las cifras de glucosa sérica, en los distintos tiempos de toma de muestra.

Figura 94: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las mujeres del grupo 2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de glucosa sérica (mg/dL).



En la tabla 82 se muestran los valores de NT-proBNP obtenidos en las mujeres del grupo 2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos para el estudio que constituye la presente Tesis Doctoral, en relación con los valores de glucosa sérica correspondientes a cada uno de los tiempos.

Tabla 82: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las mujeres del grupo 2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de glucosa sérica (mg/dL).

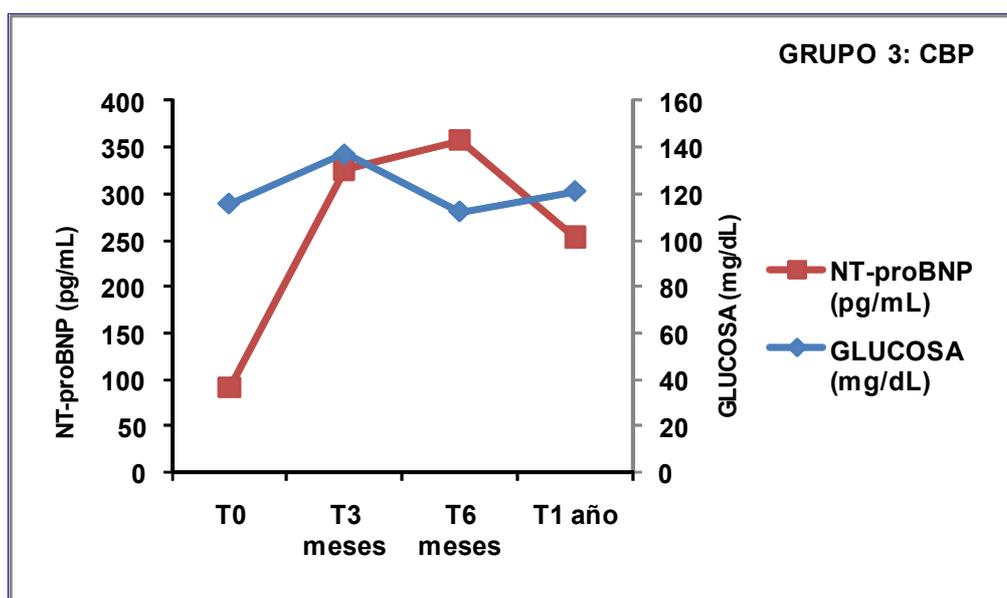
	T0	T3 meses	T6 meses	T1 año
NT-proBNP PLASMÁTICO (pg/mL)	132,20	877,45	328,28	360,37
GLUCOSA SÉRICA (mg/dL)	118,27	80,60	134,73	84,47

IV.9.5.C. GRUPO 3: CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

En las pacientes del grupo 3 del estudio, el valor medio de glucosa sérica obtenido en el tiempo de toma de muestra T0 fue 115,59 mg/dL; en el tiempo de toma de muestra T3 meses, este valor fue 137,26 mg/dL; en el tiempo de toma de muestra T6 meses el valor medio de la glucemia fue 112,15 mg/dL, y en el tiempo T1 año la glucemia fue 121,11 mg/dL. Los valores de NT-proBNP plasmáticos correspondientes fueron los siguientes: 91,30 pg/mL en el tiempo T0; 325,95 pg/mL en el tiempo T3 meses; 357,80 pg/mL en el tiempo T6 meses, y en el tiempo T1 año 253,70 pg/mL.

En la figura 95 se representan de forma gráfica los valores de NT-proBNP obtenidos en las pacientes del grupo 3 del estudio, en relación con las cifras de glucosa sérica, en los distintos tiempos de toma de muestra.

Figura 95: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las pacientes del grupo 3 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de glucosa sérica (mg/dL).



En la tabla 83 se muestran los valores de NT-proBNP obtenidos en las pacientes del grupo 3 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos para el estudio que constituye la presente Tesis Doctoral, en relación con los valores de glucosa sérica correspondientes a cada uno de los tiempos.

Tabla 83: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las pacientes del grupo 3 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de glucosa sérica (mg/dL).

	T0	T3 meses	T6 meses	T1 año
NT-proBNP PLASMÁTICO (pg/mL)	91,30	325,95	357,80	253,70
GLUCOSA SÉRICA (mg/dL)	115,59	137,26	112,15	121,11

IV.9.6. RELACIÓN ENTRE NT-proBNP Y LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS SÉRICOS: UREA

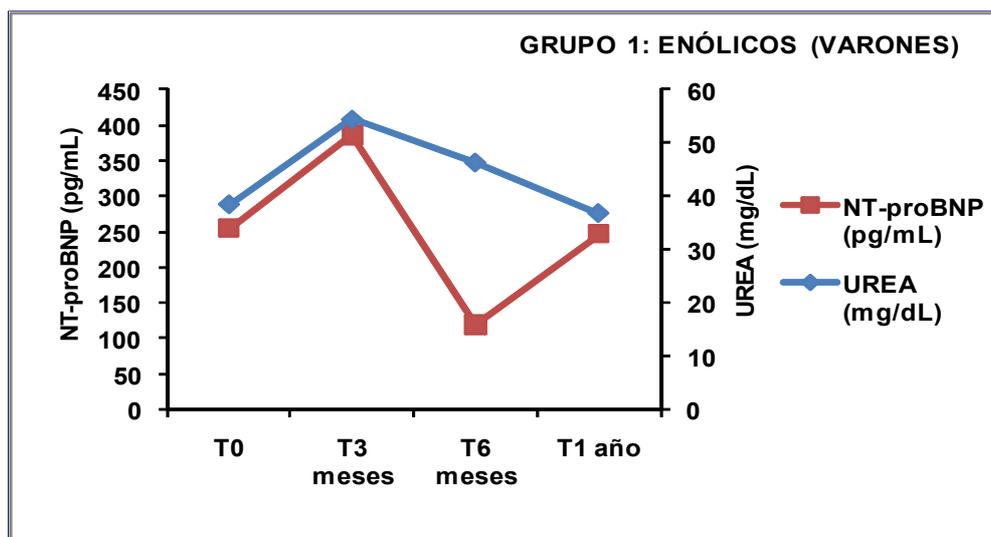
IV.9.6.A. GRUPO 1: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA ENÓLICA

En el grupo 1 de pacientes con cirrosis de etiología enólica, en los varones, los valores medios de urea sérica en los tiempos de toma de muestra establecidos para el estudio fueron: en el tiempo T0 de 38,44 mg/dL; en el tiempo T3 meses de 54,57 mg/dL; en el tiempo T6 meses de 46,39 mg/dL, y en el tiempo T1 año de 36,76 mg/dL. Los valores correspondientes de NT-proBNP en los tiempos de toma de muestra establecidos fueron los siguientes: 254,84 pg/mL en el tiempo T0; 386,70 pg/mL en el tiempo T3 meses; 118,95 en el tiempo T6 meses, y 247,60 en el tiempo T1 año.

En la figura 96 se representan de forma gráfica los valores de NT-proBNP obtenidos en los pacientes varones del grupo 1 del estudio, en relación con las cifras de

urea sérica, en los distintos tiempos de toma de muestra.

Figura 96: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en los varones del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de urea sérica (mg/dL).



En la tabla 84 se muestran los valores de NT-proBNP obtenidos en los pacientes varones del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos para el estudio que constituye la presente Tesis Doctoral, en relación con los valores de urea sérica correspondientes a cada uno de los tiempos.

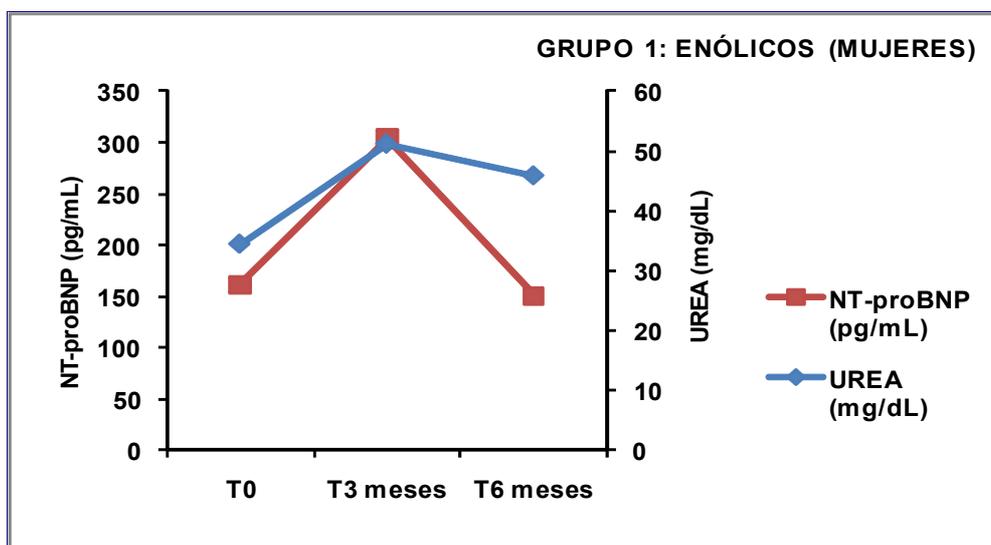
Tabla 84: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en los varones del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de urea sérica (mg/dL).

	T0	T3 meses	T6 meses	T1 año
NT-proBNP PLASMÁTICO (pg/mL)	254,84	386,70	118,95	247,60
UREA SÉRICA (mg/dL)	38,44	54,57	46,39	36,76

En las mujeres del grupo 1 del estudio, el valor medio de urea sérica obtenido en el tiempo de toma de muestra T0 fue 34,42 mg/dL; en el tiempo de toma de muestra T3 meses; este valor fue 51,25 mg/dL; en el tiempo de toma de muestra T6 meses el valor medio de la urea sérica fue 45,93 mg/dL. No se dispone de valores de urea sérica en T1 año en un número suficiente de mujeres del grupo 1 como para poder realizar un análisis estadístico. Los valores de NT-proBNP plasmáticos correspondientes fueron los siguientes: 161,40 pg/mL en el tiempo T0; 303,89 pg/mL en el tiempo T3 meses, y 150,45 pg/mL en el tiempo T6 meses. No se dispone de valores plasmáticos de NT-proBNP en T1 año en un número suficiente de mujeres del grupo 1 como para poder realizar un análisis estadístico.

En la figura 97 se representan de forma gráfica los valores de NT-proBNP obtenidos en las pacientes mujeres del grupo1 del estudio, en relación con las cifras de urea sérica, en los distintos tiempos de toma de muestra.

Figura 97: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las mujeres del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de urea sérica (mg/dL).



En la tabla 85 se muestran los valores de NT-proBNP obtenidos en las mujeres del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos para el estudio que constituye la presente Tesis Doctoral, en relación con los valores de urea sérica correspondientes a cada uno de los tiempos de toma de muestra establecidos.

Tabla 85: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las mujeres del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de urea sérica (mg/dL).

	T0	T3 meses	T6 meses	T1 año
NT-proBNP PLASMÁTICO (pg/mL)	161,40	303,89	150,45	*
UREA SÉRICA (mg/dL)	34,42	51,25	45,93	*

* No se dispone de valores suficientes de NT-proBNP en plasma en T1 año, ni de valores suficientes de urea sérica en T1 año, en las mujeres del grupo 1 del estudio, como para poder realizar un análisis estadístico.

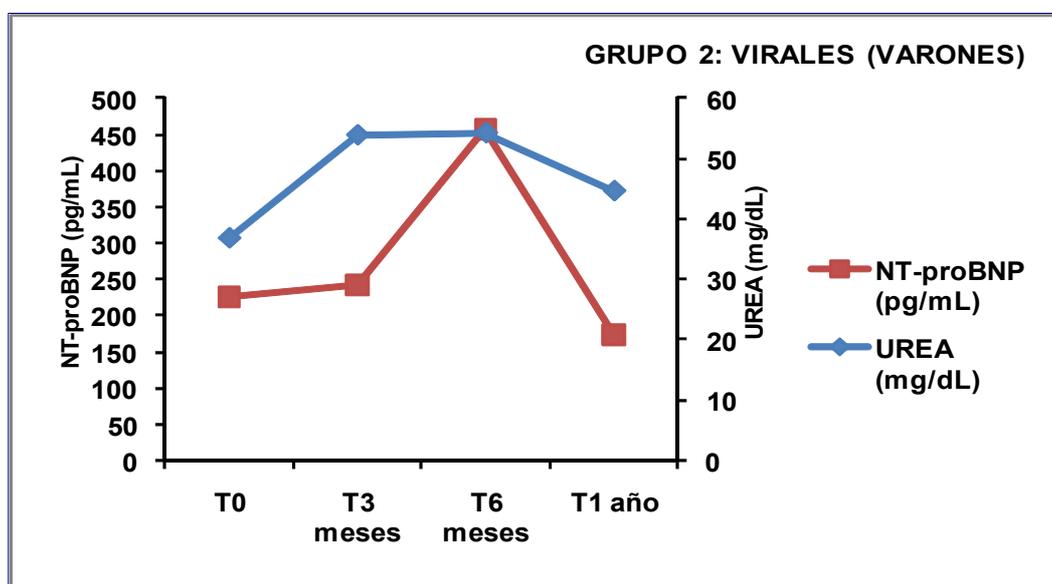
IV.9.6.B. GRUPO 2: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA VIRAL

En el grupo 2 de pacientes con cirrosis de etiología viral, en los varones, en el tiempo de toma de muestra T0, el valor medio de urea sérica fue de 36,75 mg/dL; en el tiempo de toma de muestra T3 meses, el valor medio de urea sérica fue 53,94 mg/dL; en el tiempo de toma de muestra T6 meses la urea sérica fue 54,29 mg/dL, y en el tiempo de toma de muestra T1 año la urea sérica fue 44,63 mg/dL. Los valores de NT-proBNP en los distintos tiempos de toma de muestra fueron los siguientes: 226,06 pg/mL en el tiempo de toma de muestra T0; 242,55 pg/mL en el tiempo de toma de muestra T3 meses; 456,90 pg/mL en el tiempo de toma de muestra T6 meses, y 173,69 pg/mL en el

tiempo de toma de muestra T1 año.

En la figura 98 se representan de forma gráfica los valores de NT-proBNP obtenidos en los varones del grupo 2 del estudio, en relación con las cifras de urea sérica, en los distintos tiempos de toma de muestra.

Figura 98: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en los varones del grupo 2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de urea sérica (mg/dL).



En la tabla 86 se muestran los valores de NT-proBNP obtenidos en los varones del grupo 2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos para el estudio que constituye la presente Tesis Doctoral, en relación con los valores de urea sérica correspondientes a cada uno de los tiempos.

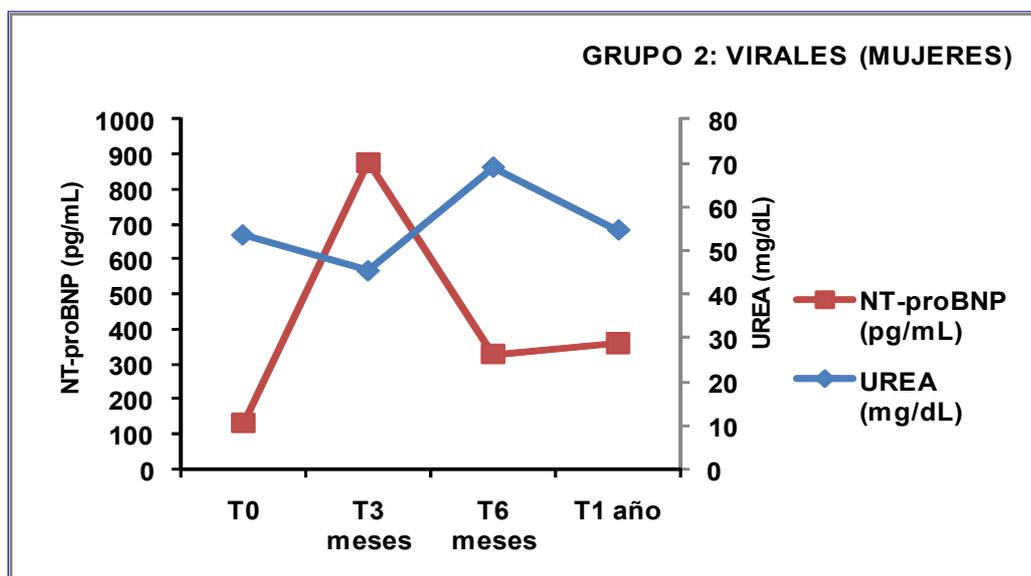
Tabla 86: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en los varones del grupo 2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de urea sérica (mg/dL).

	T0	T3 meses	T6 meses	T1 año
NT-proBNP PLASMÁTICO (pg/mL)	226,06	242,55	456,90	173,69
UREA SÉRICA (mg/dL)	36,75	53,94	54,29	44,63

En las mujeres del grupo 2 del estudio, el valor medio de urea sérica obtenido en el tiempo de toma de muestra T0 fue 53,47 mg/dL; en el tiempo de toma de muestra T3 meses este valor fue 45,32 mg/dL; en el tiempo de toma de muestra T6 meses el valor medio de la urea sérica fue 68,92 mg/dL, y en el tiempo T1 año, la urea sérica fue 54,63 mg/dL. Los valores de NT-proBNP plasmáticos correspondientes fueron los siguientes: 132,20 pg/mL en el tiempo T0; 877,45 pg/mL en el tiempo T3 meses; 328,28 pg/mL en el tiempo T6 meses, y en el tiempo T1 año 360,37 pg/mL.

En la figura 99 se representan de forma gráfica los valores de NT-proBNP obtenidos en las mujeres del grupo 2 del estudio, en relación con las cifras de urea sérica, en los distintos tiempos de toma de muestra.

Figura 99: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las mujeres del grupo2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de urea sérica (mg/dL).



En la tabla 87 se muestran los valores de NT-proBNP obtenidos en las mujeres del grupo 2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos para el estudio que constituye la presente Tesis Doctoral, en relación con los valores de urea sérica correspondientes a cada uno de los tiempos.

Tabla 87: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las mujeres del grupo 2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de urea sérica (mg/dL).

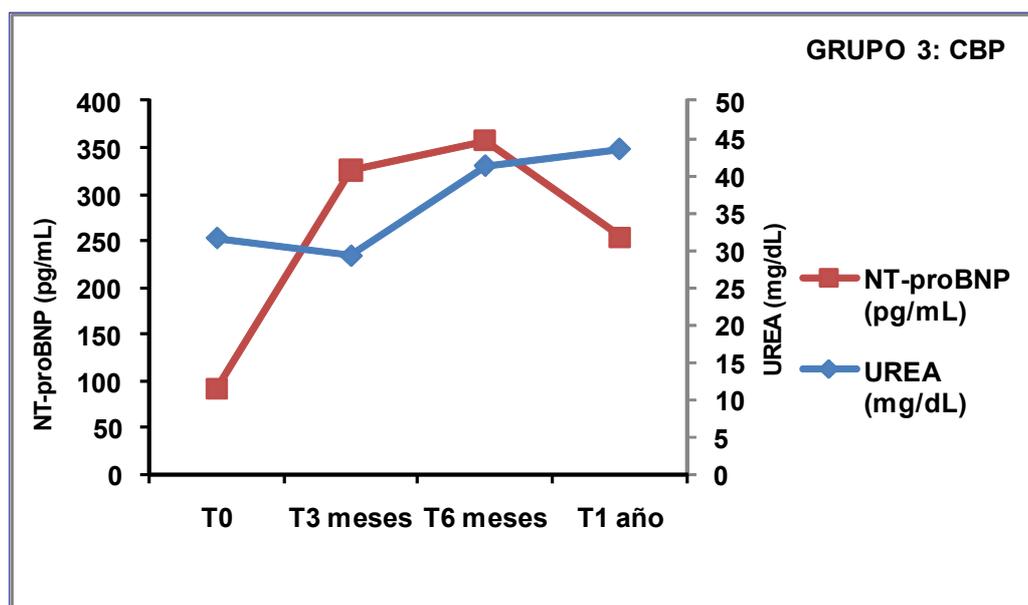
	T0	T3 meses	T6 meses	T1 año
NT-proBNP PLASMÁTICO (pg/mL)	132,20	877,45	328,28	360,37
UREA SÉRICA (mg/dL)	53,47	45,32	68,92	54,63

IV.9.6.C. GRUPO 3: CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

En las pacientes del grupo 3 del estudio, el valor medio de urea sérica obtenido en el tiempo de toma de muestra T0 fue 31,58 mg/dL; en el tiempo de toma de muestra T3 meses, este valor fue 29,20 mg/dL; en el tiempo de toma de muestra T6 meses el valor medio de la urea sérica fue 41,24 mg/dL, y en el tiempo T1 año la urea sérica fue 43,47 mg/dL. Los valores de NT-proBNP plasmáticos correspondientes fueron los siguientes: 91,30 pg/mL en el tiempo T0; 325,95 pg/mL en el tiempo T3 meses; 357,80 pg/mL en el tiempo T6 meses, y en el tiempo T1 año 253,70 pg/mL.

En la figura 100 se representan de forma gráfica los valores de NT-proBNP obtenidos en las pacientes del grupo 3 del estudio, en relación con las cifras de urea sérica, en los distintos tiempos de toma de muestra.

Figura 100: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las pacientes del grupo 3 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de urea sérica (mg/dL).



En la tabla 88 se muestran los valores de NT-proBNP obtenidos en las pacientes del grupo 3 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos para el estudio que constituye la presente Tesis Doctoral, en relación con los valores de urea sérica correspondientes a cada uno de los tiempos.

Tabla 88: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las pacientes del grupo 3 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de urea sérica (mg/dL).

	T0	T3 meses	T6 meses	T1 año
NT-proBNP PLASMÁTICO (pg/mL)	91,30	325,95	357,80	253,70
UREA SÉRICA (mg/dL)	31,58	29,20	41,24	43,47

IV.9.7. RELACIÓN ENTRE NT-proBNP Y LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS SÉRICOS: PROTEÍNAS TOTALES

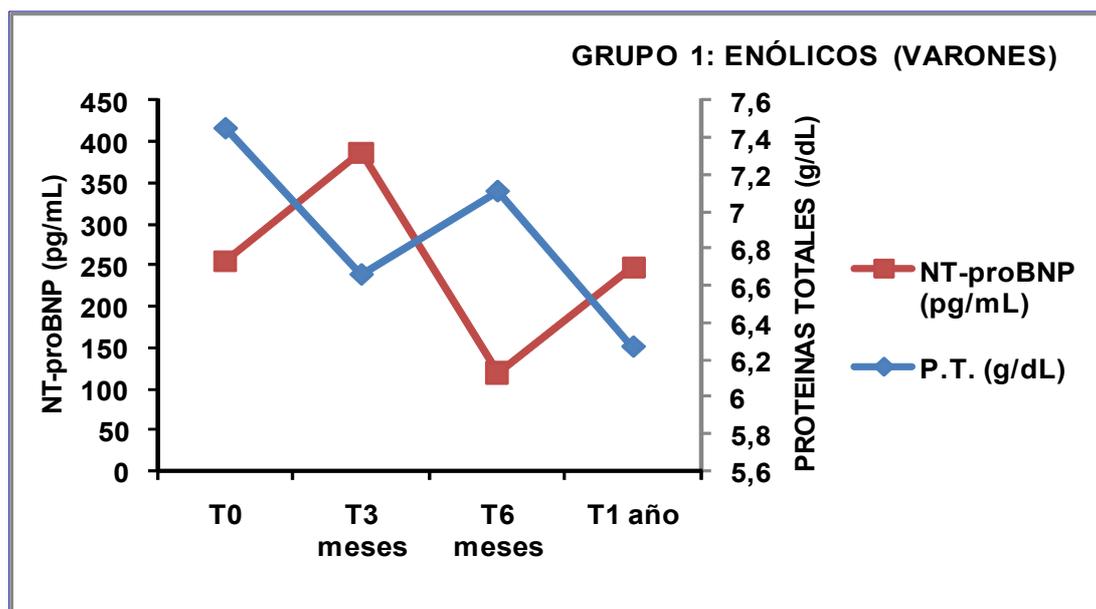
IV.9.7.A. GRUPO 1: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA ENÓLICA

En el grupo 1 de pacientes con cirrosis de etiología enólica, en los varones, los valores medios de proteínas totales séricas en los tiempos de toma de muestra establecidos para el estudio fueron: en el tiempo T0 de 7,45 g/dL; en el tiempo T3 meses de 6,66 g/dL; en el tiempo T6 meses de 7,11 g/dL, y en el tiempo T1 año de 6,27 g/dL. Los valores correspondientes de NT-proBNP en los tiempos de toma de muestra establecidos fueron los siguientes: 254,84 pg/mL en el tiempo T0; 386,70 pg/mL en el tiempo T3 meses; 118,95 en el tiempo T6 meses, y 247,60 en el tiempo T1 año.

En la figura 101 se representan de forma gráfica los valores de NT-proBNP obtenidos en los pacientes varones del grupo 1 del estudio, en relación con las cifras de

proteínas totales séricas, en los distintos tiempos de toma de muestra.

Figura 101: Valores plasmáticos de NT-proBNP en pg/mL, obtenidos en los pacientes varones del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de proteínas totales séricas (P.T.) en g/dL.



En la tabla 89 se muestran los valores de NT-proBNP obtenidos en los pacientes varones del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos para el estudio que constituye la presente Tesis Doctoral, en relación con los valores de proteínas totales séricas correspondientes a cada uno de los tiempos.

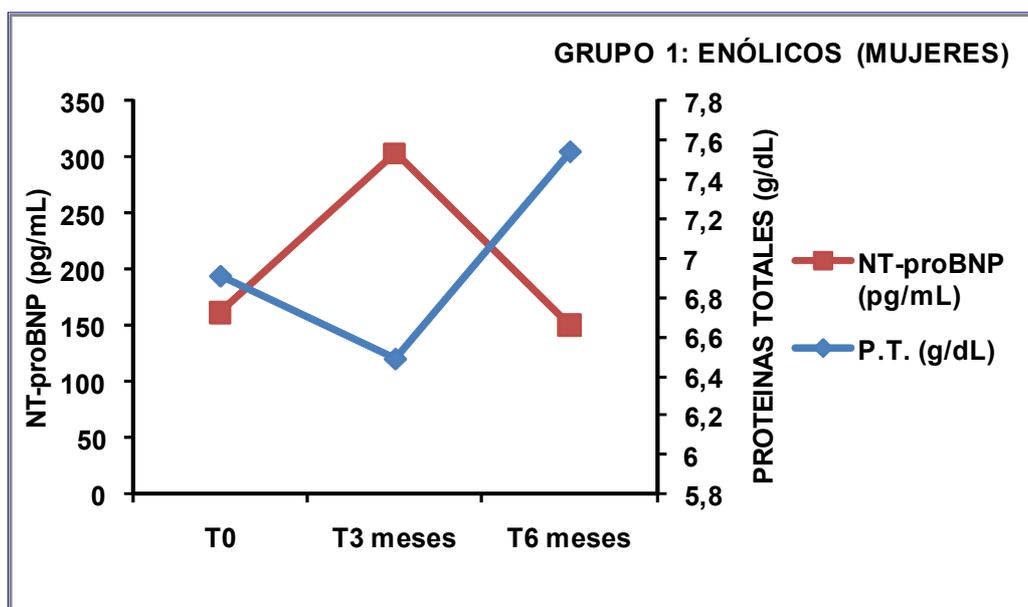
Tabla 89: Valores plasmáticos de NT-proBNP en pg/mL, obtenidos en los pacientes varones del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de proteínas totales séricas en g/dL.

	T0	T3 meses	T6 meses	T1 año
NT-proBNP PLASMÁTICO (pg/mL)	254,84	386,70	118,95	247,60
PROTEINAS TOTALES (g/dL)	7,45	6,66	7,11	6,27

En las mujeres del grupo 1 del estudio, el valor medio de proteínas totales séricas obtenido en el tiempo de toma de muestra T0 fue 6,91 g/dL; en el tiempo de toma de muestra T3 meses, este valor fue 6,49 g/dL; en el tiempo de toma de muestra T6 meses el valor medio de proteínas totales séricas fue 7,54 g/dL. No se dispone de valores de proteínas totales séricas en T1 año en un número suficiente de mujeres del grupo 1 como para poder realizar un análisis estadístico. Los valores de NT-proBNP plasmáticos correspondientes fueron los siguientes: 161,40 pg/mL en el tiempo T0; 303,89 pg/mL en el tiempo T3 meses, y 150,45 pg/mL en el tiempo T6 meses. No se dispone de valores plasmáticos de NT-proBNP en T1 año en un número suficiente de mujeres del grupo 1 como para poder realizar un análisis estadístico.

En la figura 102 se representan de forma gráfica los valores de NT-proBNP obtenidos en las pacientes mujeres del grupo 1 del estudio, en relación con las cifras de proteínas totales séricas, en los distintos tiempos de toma de muestra.

Figura 102: Valores plasmáticos de NT-proBNP en pg/mL, obtenidos en las pacientes mujeres del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de proteínas totales séricas (P.T.) en g/dL.



En la tabla 90 se muestran los valores de NT-proBNP obtenidos en las pacientes mujeres del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos para el estudio que constituye la presente Tesis Doctoral, en relación con los valores de proteínas totales séricas correspondientes a cada uno de los tiempos.

Tabla 90: Valores plasmáticos de NT-proBNP en pg/mL, obtenidos en las pacientes mujeres del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de proteínas totales séricas en g/dL.

	T0	T3 meses	T6 meses	T1 año
NT-proBNP PLASMÁTICO (pg/mL)	161,40	303,89	150,45	*
PROTEINAS TOTALES (g/dL)	6,91	6,49	7,54	*

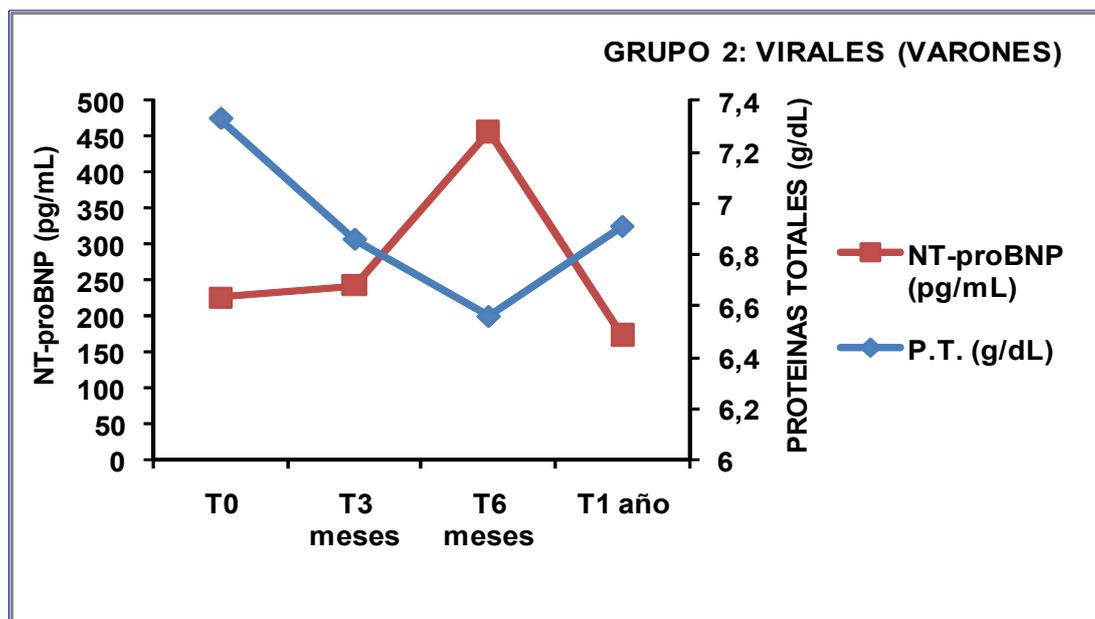
* No se dispone de valores suficientes de NT-proBNP en plasma en T1 año, ni de valores suficientes de proteínas totales séricas en T1 año, en las mujeres del grupo 1 del estudio, como para poder realizar un análisis estadístico.

IV.9.7.B. GRUPO 2: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA VIRAL

En el grupo 2 de pacientes con cirrosis de etiología viral, en los varones, en el tiempo de toma de muestra T0, el valor medio de proteínas totales séricas fue de 7,33 g/dL; en el tiempo de toma de muestra T3 meses, el valor medio de proteínas totales séricas fue 6,86 g/dL; en el tiempo de toma de muestra T6 meses el valor de proteínas totales séricas fue 6,56 g/dL, y en el tiempo de toma de muestra T1 año este valor fue 6,91 g/dL. Los valores de NT-proBNP en los distintos tiempos de toma de muestra fueron los siguientes: 226,06 pg/mL en el tiempo de toma de muestra T0; 242,55 pg/mL en el tiempo de toma de muestra T3 meses; 456,90 pg/mL en el tiempo de toma de muestra T6 meses, y 173,69 pg/mL en el tiempo de toma de muestra T1 año.

En la figura 103 se representan de forma gráfica los valores de NT-proBNP obtenidos en los varones del grupo 2 del estudio, en relación con las cifras de proteínas totales séricas, en los distintos tiempos de toma de muestra.

Figura 103: Valores plasmáticos de NT-proBNP en pg/mL, obtenidos en los varones del grupo2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de proteínas totales séricas (P.T.) en g/dL.



En la tabla 91 se muestran los valores de NT-proBNP obtenidos en los varones del grupo 2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos para el estudio que constituye la presente Tesis Doctoral, en relación con los valores de proteínas totales séricas correspondientes a cada uno de los tiempos.

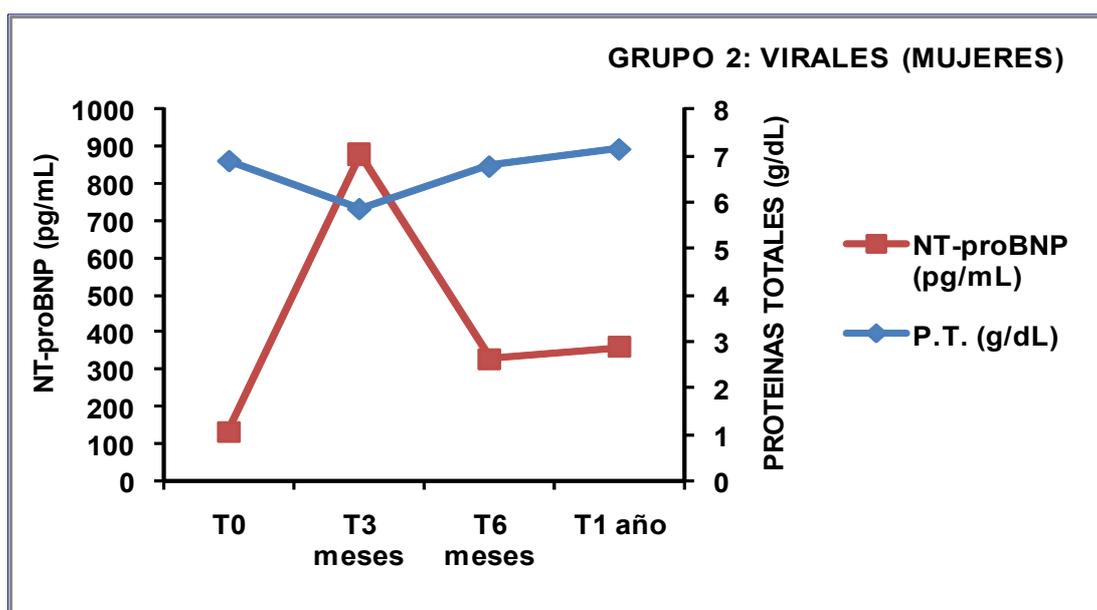
Tabla 91: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en los varones del grupo 2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de proteínas totales séricas (g/dL).

	T0	T3 meses	T6 meses	T1 año
NT-proBNP PLASMÁTICO (pg/mL)	226,06	242,55	456,90	173,69
PROTEINAS TOTALES (g/dL)	7,33	6,86	6,56	6,91

En las mujeres del grupo 2 del estudio, el valor medio de proteínas totales séricas obtenido en el tiempo de toma de muestra T0 fue 6,90 g/dL; en el tiempo de toma de muestra T3 meses, este valor fue 5,86 g/dL; en el tiempo de toma de muestra T6 meses el valor medio de proteínas totales séricas fue 6,78 g/dL, y en el tiempo T1 año este valor fue 7,15 g/dL. Los valores de NT-proBNP plasmáticos correspondientes fueron los siguientes: 132,20 pg/mL en el tiempo T0; 877,45 pg/mL en el tiempo T3 meses; 328,28 pg/mL en el tiempo T6 meses, y en el tiempo T1 año 360,37 pg/mL.

En la figura 104 se representan de forma gráfica los valores de NT-proBNP obtenidos en las mujeres del grupo 2 del estudio, en relación con las cifras de proteínas totales séricas, en los distintos tiempos de toma de muestra.

Figura 104: Valores plasmáticos de NT-proBNP en pg/mL, obtenidos en las mujeres del grupo2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de proteínas totales séricas en g/dL.



En la tabla 92 se muestran los valores de NT-proBNP obtenidos en las mujeres del grupo 2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos para el estudio que constituye la presente Tesis Doctoral, en relación con los valores de proteínas totales séricas correspondientes a cada uno de los tiempos.

Tabla 92: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las mujeres del grupo 2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de proteínas totales séricas (g/dL).

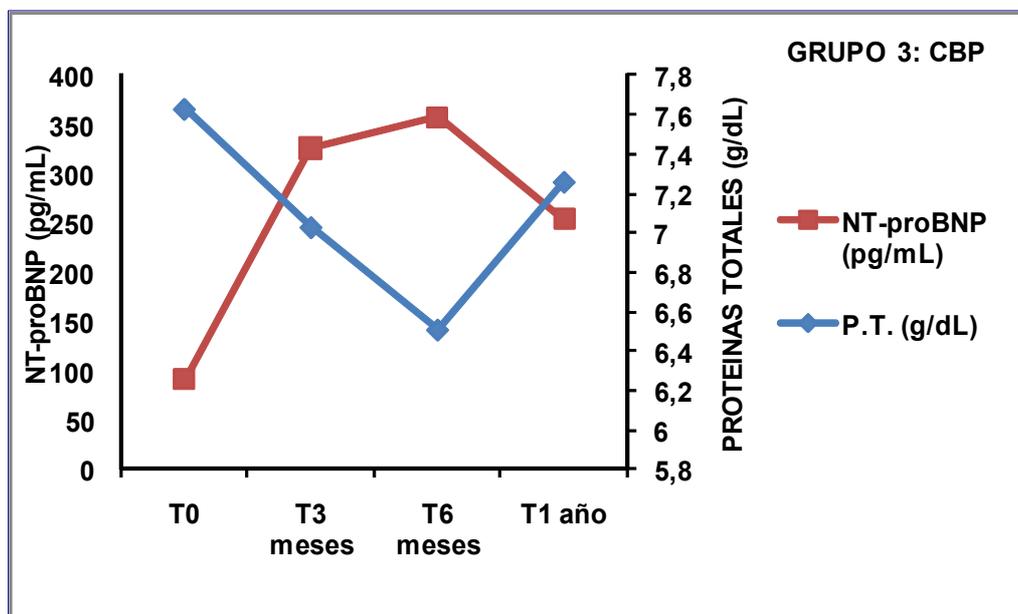
	T0	T3 meses	T6 meses	T1 año
NT-proBNP PLASMÁTICO (pg/mL)	132,20	877,45	328,28	360,37
PROTEINAS TOTALES (g/dL)	6,90	5,86	6,78	7,15

IV.9.7.C. GRUPO 3: CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

En las pacientes del grupo 3 del estudio, el valor medio de proteínas totales séricas obtenido en el tiempo de toma de muestra T0 fue 7,63g/dL; en el tiempo de toma de muestra T3 meses, este valor fue 7,03 g/dL; en el tiempo de toma de muestra T6 meses el valor medio de proteínas totales séricas fue 6,51 g/dL, y en el tiempo T1 año este valor fue 7,26 g/dL. Los valores de NT-proBNP plasmáticos correspondientes fueron los siguientes: 91,30 pg/mL en el tiempo T0; 325,95 pg/mL en el tiempo T3 meses; 357,80 pg/mL en el tiempo T6 meses, y en el tiempo T1 año 253,70 pg/mL.

En la figura 105 se representan de forma gráfica los valores de NT-proBNP obtenidos en las pacientes del grupo 3 del estudio, en relación con las cifras de proteínas totales séricas, en los distintos tiempos de toma de muestra.

Figura 105: Valores plasmáticos de NT-proBNP en pg/mL, obtenidos en las pacientes del grupo 3 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de proteínas totales séricas en g/dL.



En la tabla 93 se muestran los valores de NT-proBNP obtenidos en las pacientes del grupo 3 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos para el estudio que constituye la presente Tesis Doctoral, en relación con los valores de proteínas totales séricas correspondientes a cada uno de los tiempos.

Tabla 93: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las pacientes del grupo 3 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de proteínas totales séricas (g/dL).

	T0	T3 meses	T6 meses	T1 año
NT-proBNP PLASMÁTICO (pg/mL)	91,30	325,95	357,80	253,70
PROTEINAS TOTALES (g/dL)	7,63	7,03	6,51	7,26

IV.9.8. RELACIÓN ENTRE NT-proBNP Y LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS SÉRICOS: BILIRRUBINA TOTAL

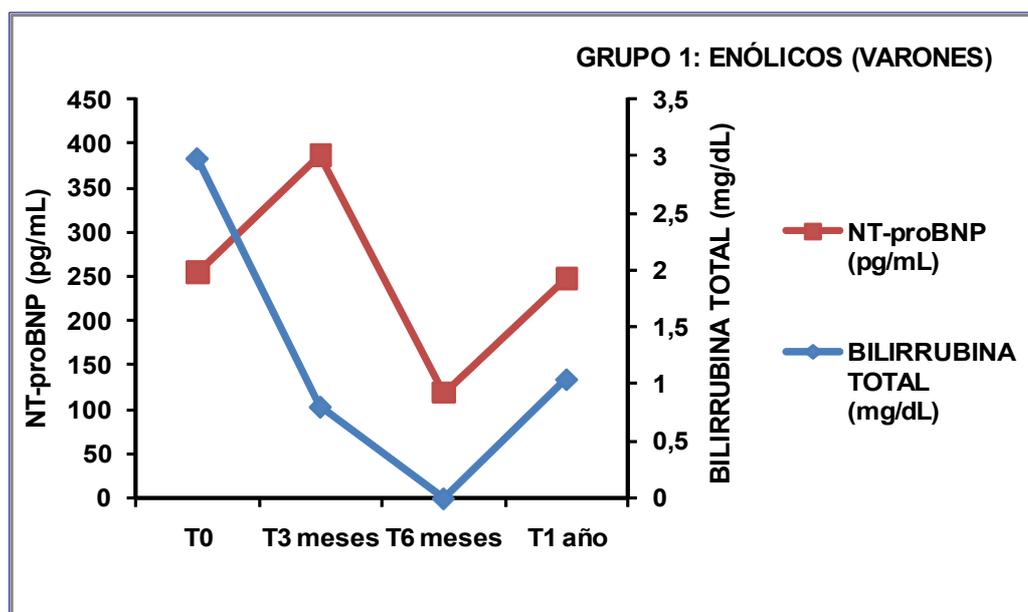
IV.9.8.A. GRUPO 1: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA ENÓLICA

En el grupo 1 de pacientes con cirrosis de etiología enólica, en los varones, los valores medios de bilirrubina total sérica en los tiempos de toma de muestra establecidos para el estudio fueron: en el tiempo T0 de 2,97 mg/dL; en el tiempo T3 meses de 0,80 mg/dL; en el tiempo T6 meses de 0,85 mg/dL y en el tiempo T1 año de 1,04 mg/dL.

Los valores correspondientes de NT-proBNP en los tiempos de toma de muestra establecidos fueron los siguientes: 254,84 pg/mL en el tiempo T0; 386,70 pg/mL en el tiempo T3 meses; 118,95 en el tiempo T6 meses, y 247,60 en el tiempo T1 año.

En la figura 106 se representan de forma gráfica los valores de NT-proBNP obtenidos en los pacientes varones del grupo 1 del estudio, en relación con las cifras de bilirrubina total sérica, en los distintos tiempos de toma de muestra.

Figura 106: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en los pacientes varones del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de bilirrubina total sérica (mg/dL).



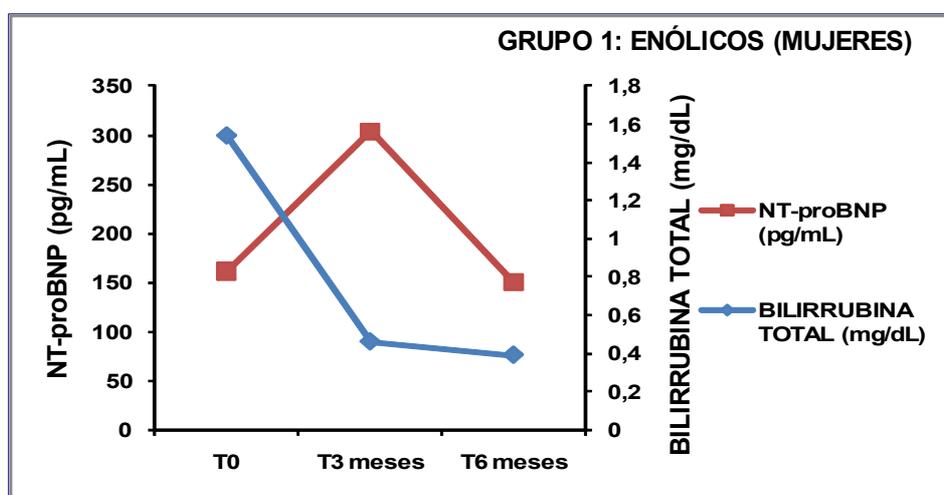
En la tabla 94 se muestran los valores de NT-proBNP obtenidos en los pacientes varones del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos para el estudio que constituye la presente Tesis Doctoral, en relación con los valores de bilirrubina total sérica correspondientes a cada uno de los tiempos.

Tabla 94: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en los varones del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de bilirrubina total sérica (mg/dL).

	T0	T3 meses	T6 meses	T1 año
NT-proBNP PLASMÁTICO (pg/mL)	254,84	386,70	118,95	247,60
BILIRRUBINA TOTAL (mg/dL)	2,97	0,80	0,85	1,04

En las mujeres del grupo 1 del estudio, el valor medio de bilirrubina total sérica obtenido en el tiempo de toma de muestra T0 fue 1,54 mg/dL; en el tiempo de toma de muestra T3 meses, este valor fue 0,46 mg/dL; en el tiempo de toma de muestra T6 meses el valor medio de la bilirrubina total fue 0,39 mg/dL. No se dispone de valores de bilirrubina total sérica en T1 año en un número suficiente de mujeres del grupo 1 como para poder realizar un análisis estadístico. Los valores de NT-proBNP plasmáticos correspondientes fueron los siguientes: 161,40 pg/mL en el tiempo T0; 303,89 pg/mL en el tiempo T3 meses, y 150,45 pg/mL en el tiempo T6 meses. No se dispone de valores plasmáticos de NT-proBNP en T1 año en un número suficiente de mujeres del grupo 1 como para poder realizar un análisis estadístico. En la figura 107 se representan de forma gráfica los valores de NT-proBNP obtenidos en las pacientes mujeres del grupo 1 del estudio, en relación con las cifras de bilirrubina total sérica, en los distintos tiempos de toma de muestra.

Figura 107: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las mujeres del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de bilirrubina total sérica (mg/dL).



En la tabla 95 se muestran los valores de NT-proBNP obtenidos en las mujeres del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos para el estudio que constituye la presente Tesis Doctoral, en relación con los valores de bilirrubina total sérica correspondientes a cada uno de los tiempos.

Tabla 95: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las mujeres del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de bilirrubina total sérica (mg/dL).

	T0	T3 meses	T6 meses	T1 año
NT-proBNP PLASMÁTICO (pg/mL)	161,40	303,89	150,45	*
BILIRRUBINA TOTAL (mg/dL)	1,54	0,46	0,39	*

* No se dispone de valores suficientes de NT-proBNP en plasma en T1 año, ni de valores suficientes de bilirrubina total sérica en T1 año, en las mujeres del grupo 1 del estudio, como para poder realizar un análisis estadístico.

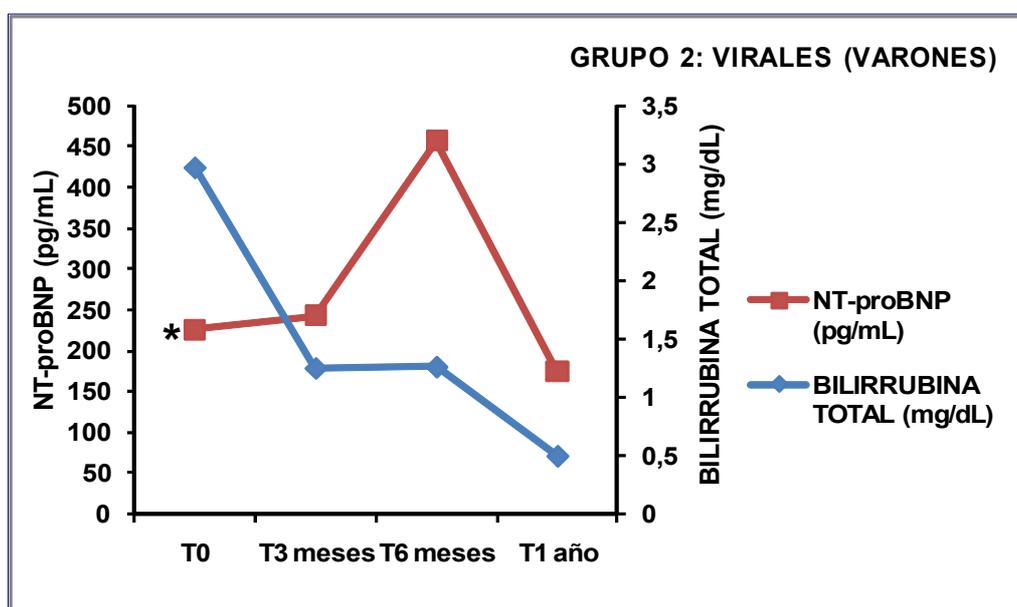
IV.9.8.B. GRUPO 2: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA VIRAL

En el grupo 2 de pacientes con cirrosis de etiología viral, en los varones, en el tiempo de toma de muestra T0, el valor medio de bilirrubina total sérica fue de 2,96 mg/dL; en el tiempo de toma de muestra T3 meses, el valor medio de bilirrubina total sérica fue 1,25 mg/dL; en el tiempo de toma de muestra T6 meses la bilirrubina total fue 1,26 mg/dL, y en el tiempo de toma de muestra T1 año la bilirrubina total fue 0,50 mg/dL. Los valores de NT-proBNP en los distintos tiempos de toma de muestra fueron los siguientes: 226,06 pg/mL en el tiempo de toma de muestra T0; 242,55 pg/mL en el tiempo de toma de muestra T3 meses; 456,90 pg/mL en el tiempo de toma de muestra

T6 meses, y 173,69 pg/mL en el tiempo de toma de muestra T1 año.

En la figura 108 se representan de forma gráfica los valores de NT-proBNP obtenidos en los varones del grupo 2 del estudio, en relación con las cifras de bilirrubina total sérica, en los distintos tiempos de toma de muestra.

Figura 108: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en los varones del grupo 2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de bilirrubina total sérica (mg/dL).



(*) $p=0,001$

En la tabla 96 se muestran los valores de NT-proBNP obtenidos en los varones del grupo 2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos para el estudio que constituye la presente Tesis Doctoral, en relación con los valores de bilirrubina total sérica correspondientes a cada uno de los tiempos.

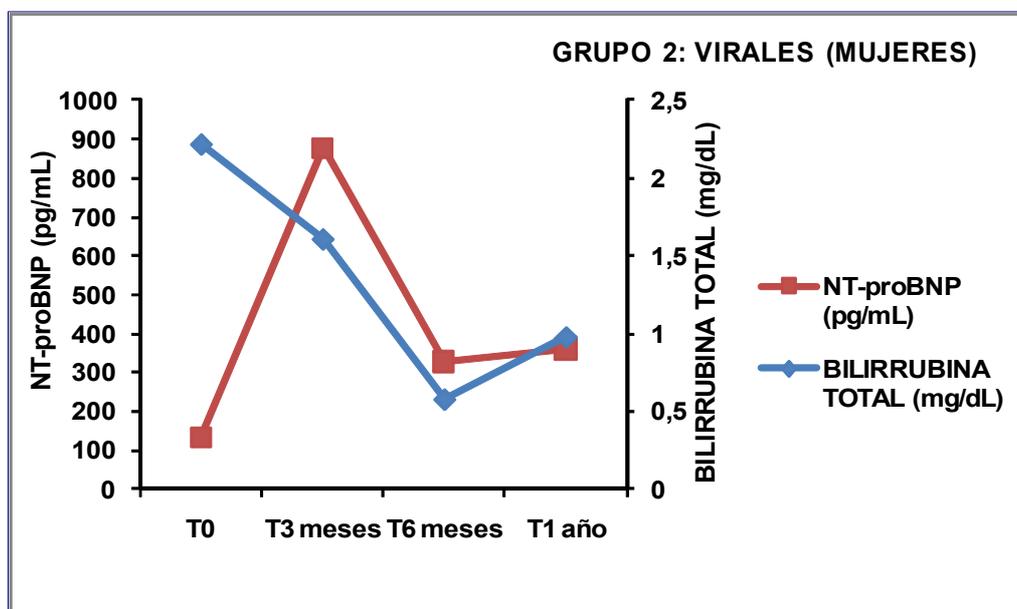
Tabla 96: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en los varones del grupo 2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de bilirrubina total sérica (mg/dL).

	T0	T3 meses	T6 meses	T1 año
NT-proBNP PLASMÁTICO (pg/mL)	226,06	242,55	456,90	173,69
BILIRRUBINA TOTAL (mg/dL)	2,96	1,25	1,26	0,50

En las mujeres del grupo 2 del estudio, el valor medio de bilirrubina total sérica obtenido en el tiempo de toma de muestra T0 fue 2,22 mg/dL; en el tiempo de toma de muestra T3 meses, este valor fue 1,61 mg/dL; en el tiempo de toma de muestra T6 meses el valor medio de la bilirrubina total fue 0,58 mg/dL; y en el tiempo T1 año la bilirrubina total fue 0,98 mg/dL. Los valores de NT-proBNP plasmáticos correspondientes fueron los siguientes: 132,20 pg/mL en el tiempo T0; 877,45 pg/mL en el tiempo T3 meses; 328,28 pg/mL en el tiempo T6 meses, y en el tiempo T1 año 360,37 pg/mL.

En la figura 109 se representan de forma gráfica los valores de NT-proBNP obtenidos en las mujeres del grupo 2 del estudio, en relación con las cifras de bilirrubina total sérica, en los distintos tiempos de toma de muestra.

Figura 109: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las mujeres del grupo 2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de bilirrubina total sérica (mg/dL).



En la tabla 97 se muestran los valores de NT-proBNP obtenidos en las mujeres del grupo 2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos para el estudio que constituye la presente Tesis Doctoral, en relación con los valores de bilirrubina total sérica correspondientes a cada uno de los tiempos.

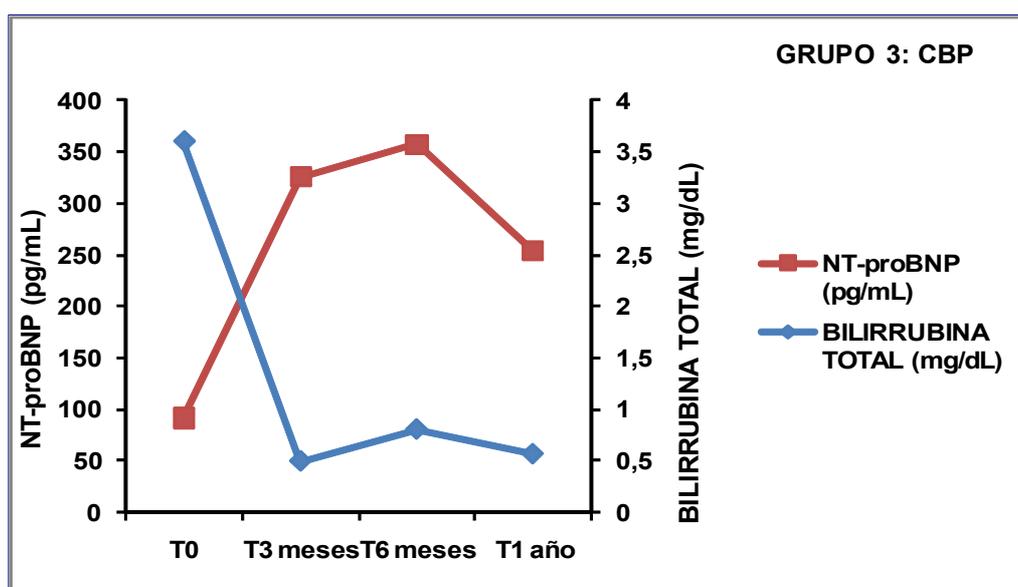
Tabla 97: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las mujeres del grupo 2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de bilirrubina total sérica (mg/dL).

	T0	T3 meses	T6 meses	T1 año
NT-proBNP PLASMÁTICO (pg/mL)	132,20	877,45	328,28	360,37
BILIRRUBINA TOTAL (mg/dL)	2,22	1,61	0,58	0,98

IV.9.8.C. GRUPO 3: CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

En las pacientes del grupo 3 del estudio, el valor medio de bilirrubina total sérica obtenido en el tiempo de toma de muestra T0 fue 3,61 mg/dL; en el tiempo de toma de muestra T3 meses, este valor fue 0,49 mg/dL; en el tiempo de toma de muestra T6 meses el valor medio de la bilirrubina total sérica fue 0,80 mg/dL, y en el tiempo T1 año la bilirrubina total fue 0,56 mg/dL. Los valores de NT-proBNP plasmáticos correspondientes fueron los siguientes: 91,30 pg/mL en el tiempo T0; 325,95 pg/mL en el tiempo T3 meses; 357,80 pg/mL en el tiempo T6 meses, y en el tiempo T1 año 253,70 pg/mL. En la figura 110 se representan de forma gráfica los valores de NT-proBNP obtenidos en las pacientes del grupo 3 del estudio, en relación con las cifras de bilirrubina total sérica, en los distintos tiempos de toma de muestra.

Figura 110: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las pacientes del grupo 3 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de bilirrubina total sérica (mg/dL).



En la tabla 98 se muestran los valores de NT-proBNP obtenidos en las pacientes del grupo 3 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos para el estudio que constituye la presente Tesis Doctoral, en relación con los valores de bilirrubina total sérica correspondientes a cada uno de los tiempos.

Tabla 98: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las pacientes del grupo 3 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de bilirrubina total sérica (mg/dL).

	T0	T3 meses	T6 meses	T1 año
NT-proBNP PLASMÁTICO (pg/mL)	91,30	325,95	357,80	253,70
BILIRRUBINA TOTAL (mg/dL)	3,61	0,49	0,80	0,56

IV.9.9. RELACIÓN ENTRE NT-proBNP Y LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS SÉRICOS: CREATININA

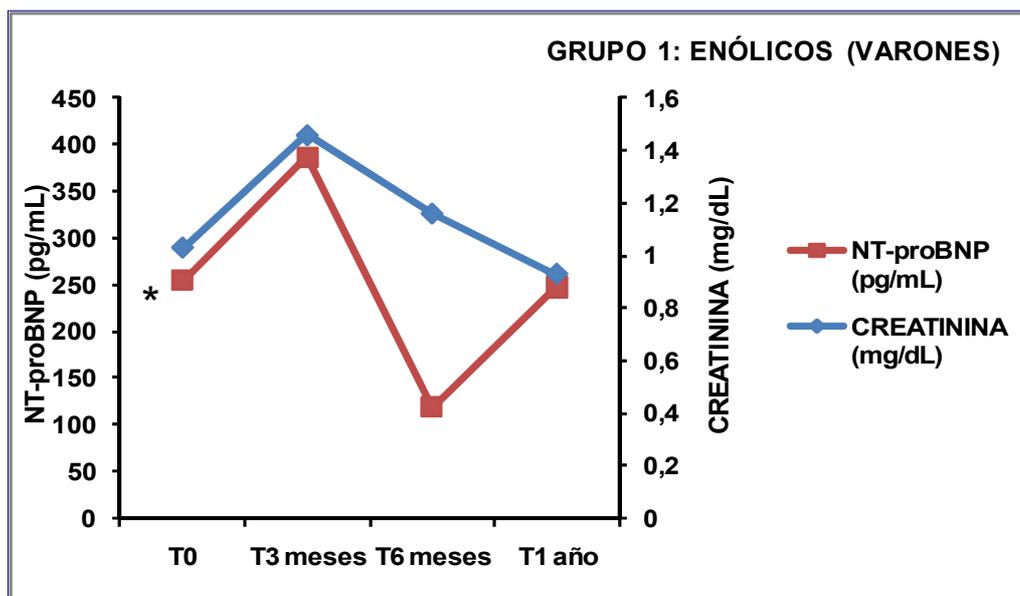
IV.9.9.A. GRUPO 1: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA ENÓLICA

En el grupo 1 de pacientes con cirrosis de etiología enólica, en los varones, los valores medios de creatinina sérica en los tiempos de toma de muestra establecidos para el estudio fueron: en el tiempo T0 de 1,03 mg/dL; en el tiempo T3 meses de 1,46 mg/dL; en el tiempo T6 meses de 1,16 mg/dL, y en el tiempo T1 año de 0,93 mg/dL. Los valores correspondientes de NT-proBNP en los tiempos de toma de muestra establecidos fueron los siguientes: 254,84 pg/mL en el tiempo T0; 386,70 pg/mL en el tiempo T3 meses; 118,95 en el tiempo T6 meses, y 247,60 en el tiempo T1 año.

En la figura 111 se representan de forma gráfica los valores de NT-proBNP obtenidos en los pacientes varones del grupo 1 del estudio, en relación con las cifras de

creatinina sérica, en los distintos tiempos de toma de muestra.

Figura 111: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en los pacientes varones del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de creatinina sérica (mg/dL).



(*)p=0,019

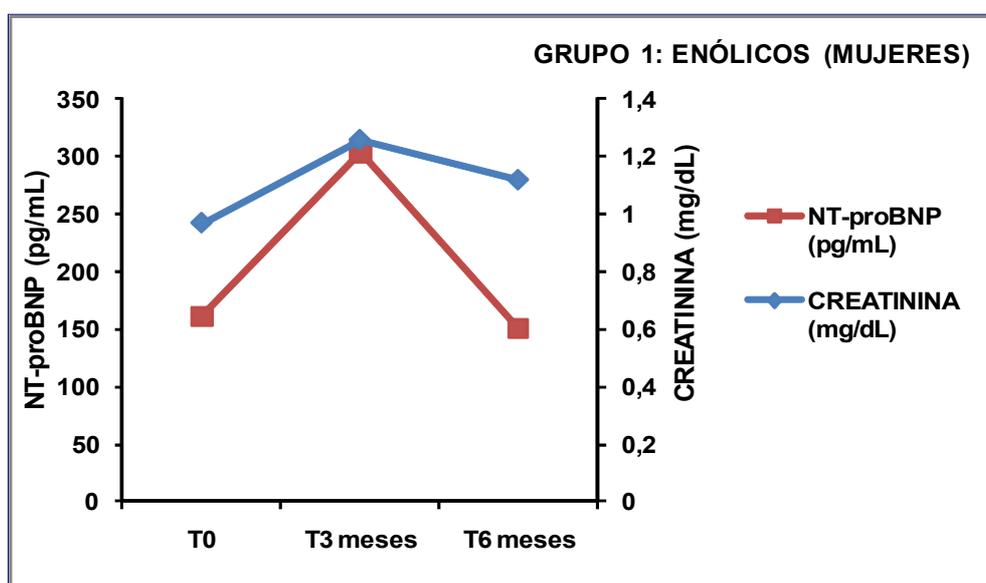
En la tabla 99 se muestran los valores de NT-proBNP obtenidos en los pacientes varones del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos para el estudio que constituye la presente Tesis Doctoral, en relación con los valores de creatinina sérica correspondientes a cada uno de los tiempos.

Tabla 99: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en los varones del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de creatinina sérica (mg/dL).

	T0	T3 meses	T6 meses	T1 año
NT-proBNP PLASMÁTICO (pg/mL)	254,84	386,70	118,95	247,60
CREATININA (mg/dL)	1,03	1,46	1,16	0,93

En las mujeres del grupo 1 del estudio, el valor medio de creatinina sérica obtenido en el tiempo de toma de muestra T0 fue 0,97 mg/dL; en el tiempo de toma de muestra T3 meses, este valor fue 1,26 mg/dL; en el tiempo de toma de muestra T6 meses el valor medio de la creatinina sérica fue 1,12 mg/dL. No se dispone de valores de creatinina sérica en T1 año en un número suficiente de mujeres del grupo 1 como para poder realizar un análisis estadístico. Los valores de NT-proBNP plasmáticos correspondientes fueron los siguientes: 161,40 pg/mL en el tiempo T0; 303,89 pg/mL en el tiempo T3 meses, y 150,45 pg/mL en el tiempo T6 meses. No se dispone de valores plasmáticos de NT-proBNP en T1 año en un número suficiente de mujeres del grupo 1 como para poder realizar un análisis estadístico. En la figura 112 se representan de forma gráfica los valores de NT-proBNP obtenidos en las mujeres del grupo 1 del estudio, en relación con las cifras de creatinina sérica, en los distintos tiempos de toma de muestra.

Figura 112: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las mujeres del grupo 1 de estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de creatinina sérica (mg/dL).



En la tabla 100 se muestran los valores de NT-proBNP obtenidos en las mujeres del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos para el estudio que constituye la presente Tesis Doctoral, en relación con los valores de creatinina sérica correspondientes a cada uno de los tiempos.

Tabla 100: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las mujeres del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de creatinina sérica (mg/dL).

	T0	T3 meses	T6 meses	T1 año
NT-proBNP PLASMÁTICO (pg/mL)	161,40	303,89	150,45	*
CREATININA (mg/dL)	0,97	1,26	1,12	*

* No se dispone de valores suficientes de NT-proBNP en plasma en T1 año, ni de valores suficientes de creatinina sérica en T1 año, en las mujeres del grupo 1 del estudio, como para poder realizar un análisis estadístico.

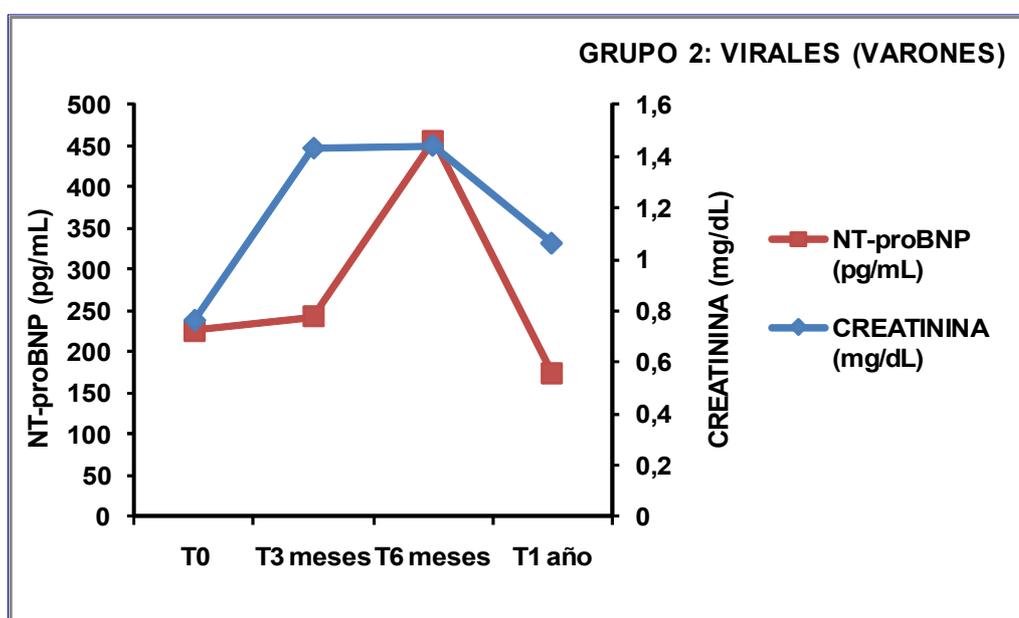
IV.9.9.B. GRUPO 2: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA VIRAL

En el grupo 2 de pacientes con cirrosis de etiología viral, en los varones, en el tiempo de toma de muestra T0, el valor medio de creatinina sérica fue de 0,76 mg/dL; en el tiempo de toma de muestra T3 meses, el valor medio de creatinina sérica fue 1,43 mg/dL; en el tiempo de toma de muestra T6 meses la creatinina fue 1,44 mg/dL, y en el tiempo de toma de muestra T1 año la creatinina fue 1,06 mg/dL. Los valores de NT-proBNP en los distintos tiempos de toma de muestra fueron los siguientes: 226,06 pg/mL en el tiempo de toma de muestra T0; 242,55 pg/mL en el tiempo de toma de muestra T3 meses; 456,90 pg/mL en el tiempo de toma de muestra T6 meses, y 173,69

pg/mL en el tiempo de toma de muestra T1 año.

En la figura 113 se representan de forma gráfica los valores de NT-proBNP obtenidos en los varones del grupo 2 del estudio, en relación con las cifras de creatinina sérica, en los distintos tiempos de toma de muestra.

Figura 113: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en los varones del grupo 2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de creatinina sérica (mg/dL).



En la tabla 101 se muestran los valores de NT-proBNP obtenidos en los varones del grupo 2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos para el estudio que constituye la presente Tesis Doctoral, en relación con los valores de creatinina sérica correspondientes a cada uno de los tiempos.

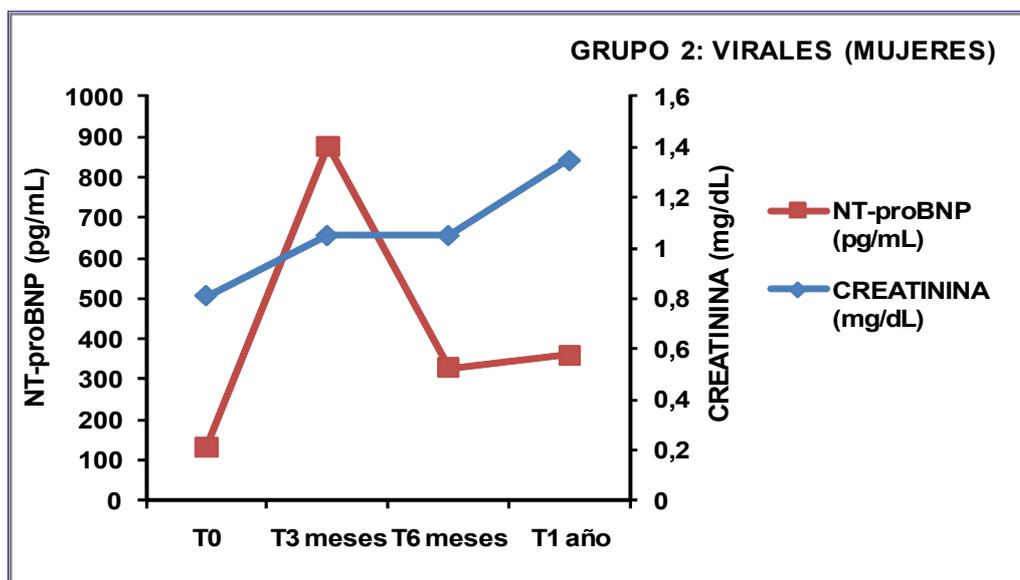
Tabla 101: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en los varones del grupo 2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de creatinina sérica (mg/dL).

	T0	T3 meses	T6 meses	T1 año
NT-proBNP PLASMÁTICO (pg/mL)	226,06	242,55	456,90	173,69
CREATININA (mg/dL)	0,76	1,43	1,44	1,06

En las mujeres del grupo 2 del estudio, el valor medio de creatinina sérica obtenido en el tiempo de toma de muestra T0 fue 0,81 mg/dL; en el tiempo de toma de muestra T3 meses, este valor fue 1,05 mg/dL; en el tiempo de toma de muestra T6 meses el valor medio de la creatinina fue 1,05 mg/dL, y en el tiempo T1 año la creatinina fue 1,35 mg/dL. Los valores de NT-proBNP plasmáticos correspondientes fueron los siguientes: 132,20 pg/mL en el tiempo T0; 877,45 pg/mL en el tiempo T3 meses; 328,28 pg/mL en el tiempo T6 meses, y en el tiempo T1 año 360,37 pg/mL.

En la figura 114 se representan de forma gráfica los valores de NT-proBNP obtenidos en las mujeres del grupo 2 del estudio, en relación con las cifras de creatinina sérica, en los distintos tiempos de toma de muestra.

Figura 114: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las mujeres del grupo 2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de creatinina sérica (mg/dL).



En la tabla 102 se muestran los valores de NT-proBNP obtenidos en las mujeres del grupo 2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos para el estudio que constituye la presente Tesis Doctoral, en relación con los valores de creatinina sérica correspondientes a cada uno de los tiempos.

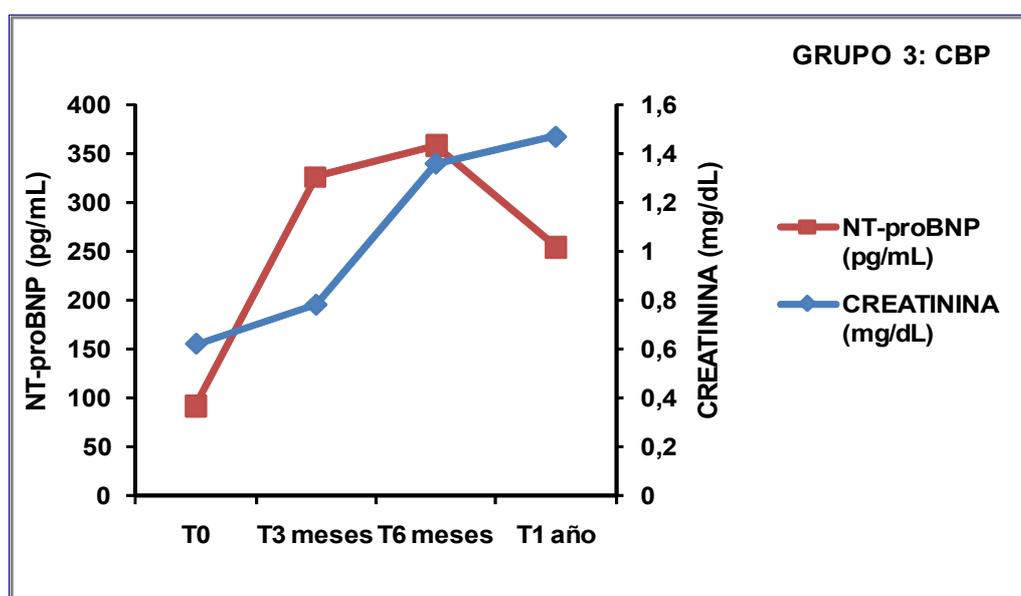
Tabla 102: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las mujeres del grupo 2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de creatinina sérica (mg/dL).

	T0	T3 meses	T6 meses	T1 año
NT-proBNP PLASMÁTICO (pg/mL)	132,20	877,45	328,28	360,37
CREATININA (mg/dL)	0,81	1,05	1,05	1,35

IV.9.9.C. GRUPO 3: CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

En las pacientes del grupo 3 del estudio el valor medio de creatinina sérica obtenido en el tiempo de toma de muestra T0 fue 0,62 mg/dL; en el tiempo de toma de muestra T3 meses, este valor fue 0,78 mg/dL; en el tiempo de toma de muestra T6 meses el valor medio de la bilirrubina total sérica fue 1,36 mg/dL, y en el tiempo T1 año la bilirrubina total fue 1,47 mg/dL. Los valores de NT-proBNP plasmáticos correspondientes fueron los siguientes: 91,30 pg/mL en el tiempo T0; 325,95 pg/mL en el tiempo T3 meses; 357,80 pg/mL en el tiempo T6 meses, y en el tiempo T1 año 253,70 pg/mL. En la figura 115 se representan de forma gráfica los valores de NT-proBNP obtenidos en las pacientes del grupo 3 del estudio, en relación con las cifras de creatinina sérica, en los distintos tiempos de toma de muestra.

Figura 115: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las pacientes del grupo 3 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de creatinina sérica (mg/dL).



En la tabla 103 se muestran los valores de NT-proBNP obtenidos en las pacientes del grupo 3 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos para el estudio que constituye la presente Tesis Doctoral, en relación con los valores de creatinina sérica correspondientes a cada uno de los tiempos.

Tabla 103: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las pacientes del grupo 3 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de creatinina sérica (mg/dL).

	T0	T3 meses	T6 meses	T1 año
NT-proBNP PLASMÁTICO (pg/mL)	91,30	325,95	357,80	253,70
CREATININA (mg/dL)	0,62	0,78	1,36	1,47

IV.9.10. RELACIÓN ENTRE NT-proBNP Y LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS SÉRICOS: SODIO

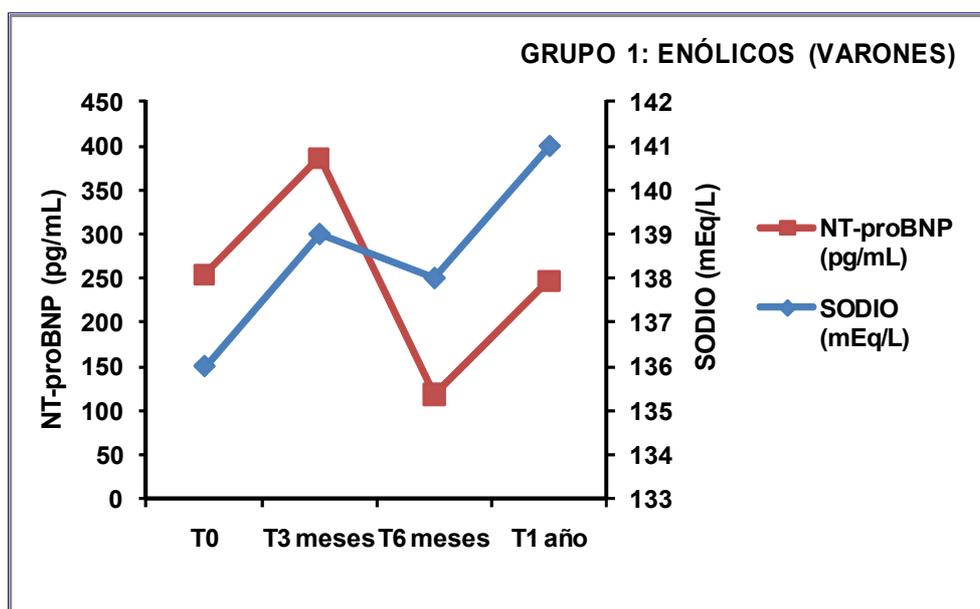
IV.9.10.A. GRUPO 1: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA ENÓLICA

En el grupo 1 de pacientes con cirrosis de etiología enólica, en los varones, los valores medios de sodio sérico en los tiempos de toma de muestra establecidos para el estudio fueron: en el tiempo T0 de 136 mEq/L; en el tiempo T3 meses de 139 mEq/L; en el tiempo T6 meses de 138 mEq/L, y en el tiempo T1 año de 141 mEq/L. Los valores correspondientes de NT-proBNP en los tiempos de toma de muestra establecidos fueron los siguientes: 254,84 pg/mL en el tiempo T0; 386,70 pg/mL en el tiempo T3 meses; 118,95 en el tiempo T6 meses, y 247,60 en el tiempo T1 año.

En la figura 116 se representan de forma gráfica los valores de NT-proBNP

obtenidos en los pacientes varones del grupo 1 del estudio, en relación con las cifras de sodio sérico, en los distintos tiempos de toma de muestra.

Figura 116: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en los pacientes varones del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de sodio sérico (mEq/L).



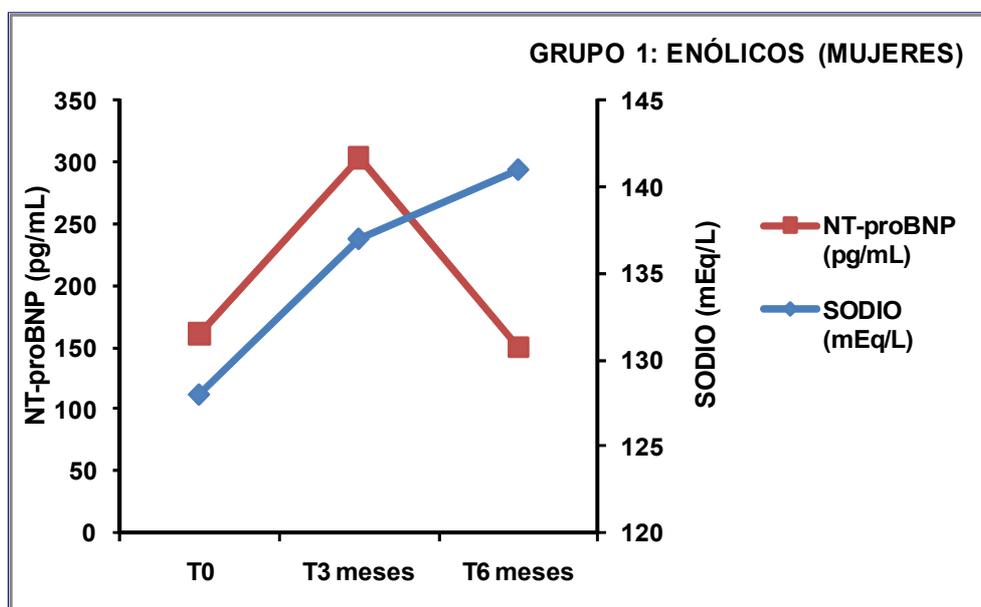
En la tabla 104 se muestran los valores de NT-proBNP obtenidos en los pacientes varones del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos para el estudio que constituye la presente Tesis Doctoral, en relación con los valores de sodio sérico correspondientes a cada uno de los tiempos.

Tabla 104: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en los varones del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de sodio sérico (mEq/L).

	T0	T3 meses	T6 meses	T1 año
NT-proBNP PLASMÁTICO (pg/mL)	254,84	386,70	118,95	247,60
SODIO (mEq/L)	136	139	138	141

En las mujeres del grupo 1 del estudio, el valor medio de sodio sérico obtenido en el tiempo de toma de muestra T0 fue 128 mEq/L; en el tiempo de toma de muestra T3 meses, este valor fue 137 mEq/L; en el tiempo de toma de muestra T6 meses el valor medio del sodio sérico fue 141 mEq/L. No se dispone de valores de sodio sérico en T1 año en un número suficiente de mujeres del grupo 1 como para poder realizar un análisis estadístico. Los valores de NT-proBNP plasmáticos correspondientes fueron los siguientes: 161,40 pg/mL en el tiempo T0; 303,89 pg/mL en el tiempo T3 meses, y 150,45 pg/mL en el tiempo T6 meses. No se dispone de valores plasmáticos de NT-proBNP en T1 año en un número suficiente de mujeres del grupo 1 como para poder realizar un análisis estadístico. En la figura 117 se representan de forma gráfica los valores de NT-proBNP obtenidos en las pacientes mujeres del grupo 1 del estudio, en relación con las cifras de sodio sérico, en los distintos tiempos de toma de muestra.

Figura 117: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las mujeres del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de sodio sérico (mEq/L).



En la tabla 105 se muestran los valores de NT-proBNP obtenidos en las mujeres del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos para el estudio que constituye la presente Tesis Doctoral, en relación con los valores de sodio sérico correspondientes a cada uno de los tiempos.

Tabla 105: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las mujeres del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de sodio sérico (mEq/L).

	T0	T3 meses	T6 meses	T1 año
NT-proBNP PLASMÁTICO (pg/mL)	161,40	303,89	150,45	*
SODIO (mEq/L)	128	137	141	*

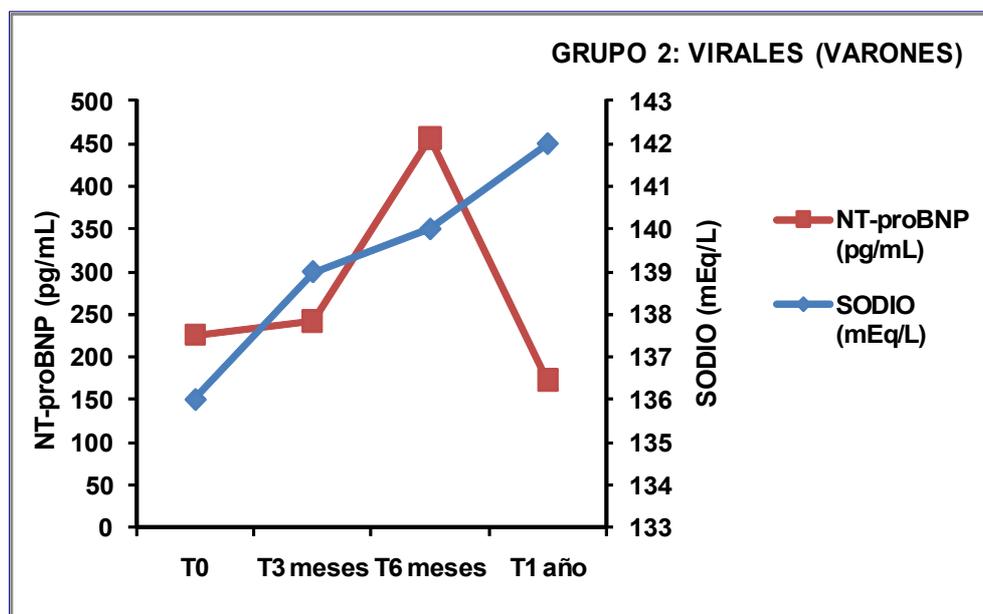
* No se dispone de valores suficientes de NT-proBNP en plasma en T1 año, ni de valores suficientes de sodio sérico en T1 año, en las mujeres del grupo 1 del estudio, como para poder realizar un análisis estadístico.

IV.9.10.B. GRUPO 2: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA VIRAL

En el grupo 2 de pacientes con cirrosis de etiología viral, en los varones, en el tiempo de toma de muestra T0, el valor medio de sodio sérico fue de 136 mEq/L; en el tiempo de toma de muestra T3 meses, el valor medio de sodio sérico fue 139 mEq/L; en el tiempo de toma de muestra T6 meses el sodio sérico fue 140 mEq/L, y en el tiempo de toma de muestra T1 año el sodio fue 142 mEq/L. Los valores de NT-proBNP en los distintos tiempos de toma de muestra fueron los siguientes: 226,06 pg/mL en el tiempo de toma de muestra T0; 242,55 pg/mL en el tiempo de toma de muestra T3 meses; 456,90 pg/mL en el tiempo de toma de muestra T6 meses, y 173,69 pg/mL en el tiempo de toma de muestra T1 año.

En la figura 118 se representan de forma gráfica los valores de NT-proBNP obtenidos en los varones del grupo 2 del estudio, en relación con las cifras de sodio sérico, en los distintos tiempos de toma de muestra.

Figura 118: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en los varones del grupo 2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de sodio sérico (mEq/L).



En la tabla 106 se muestran los valores de NT-proBNP obtenidos en los varones del grupo 2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos para el estudio que constituye la presente Tesis Doctoral, en relación con los valores de sodio sérico correspondientes a cada uno de los tiempos.

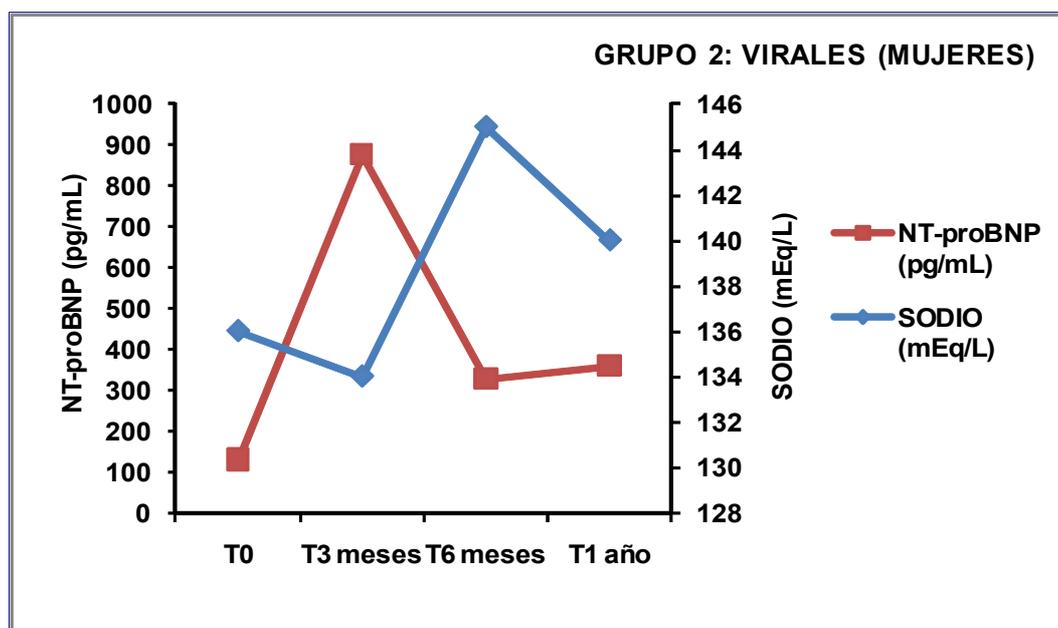
Tabla 106: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en los varones del grupo 2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de sodio sérico (mEq/L).

	T0	T3 meses	T6 meses	T1 año
NT-proBNP PLASMÁTICO (pg/mL)	226,06	242,55	456,90	173,69
SODIO (mEq/L)	136	139	140	142

En las mujeres del grupo 2 del estudio, el valor medio de sodio sérico obtenido en el tiempo de toma de muestra T0 fue 136 mEq/L; en el tiempo de toma de muestra T3 meses, este valor fue 134 mEq/L; en el tiempo de toma de muestra T6 meses el valor medio del sodio sérico fue 145 mEq/L, y en el tiempo T1 año el sodio sérico fue 140 mEq/L. Los valores de NT-proBNP plasmáticos correspondientes fueron los siguientes: 132,20 pg/mL en el tiempo T0; 877,45 pg/mL en el tiempo T3 meses; 328,28 pg/mL en el tiempo T6 meses, y en el tiempo T1 año 360,37 pg/mL.

En la figura 119 se representan de forma gráfica los valores de NT-proBNP obtenidos en las mujeres del grupo 2 del estudio, en relación con las cifras de sodio sérico, en los distintos tiempos de toma de muestra.

Figura 119: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las mujeres del grupo 2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de sodio sérico (mEq/L).



En la tabla 107 se muestran los valores de NT-proBNP obtenidos en las mujeres del grupo 2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos para el estudio que constituye la presente Tesis Doctoral, en relación con los valores de sodio sérico correspondientes a cada uno de los tiempos.

Tabla 107: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las mujeres del grupo 2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de sodio sérico (mEq/L).

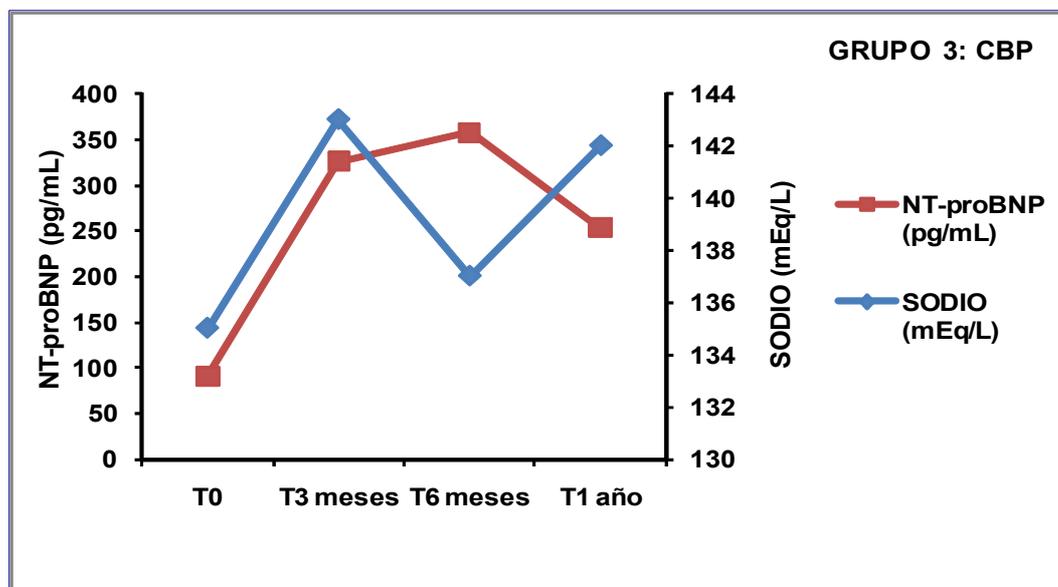
	T0	T3 meses	T6 meses	T1 año
NT-proBNP PLASMÁTICO (pg/mL)	132,20	877,45	328,28	360,37
SODIO (mEq/L)	136	134	145	140

IV.9.10.C. GRUPO 3: CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

En las pacientes del grupo 3 del estudio, el valor medio de sodio sérico obtenido en el tiempo de toma de muestra T0 fue 135 mEq/L; en el tiempo de toma de muestra T3 meses, este valor fue 143 mEq/L; en el tiempo de toma de muestra T6 meses el valor medio de la sodio sérico fue 137 mEq/L, y en el tiempo T1 año el sodio sérico 142 fue mEq/L. Los valores de NT-proBNP plasmáticos correspondientes fueron los siguientes: 91,30 pg/mL en el tiempo T0; 325,95 pg/mL en el tiempo T3 meses; 357,80 pg/mL en el tiempo T6 meses, y en el tiempo T1 año 253,70 pg/mL.

En la figura 120 se representan de forma gráfica los valores de NT-proBNP obtenidos en las pacientes del grupo 3 del estudio, en relación con las cifras de sodio sérico, en los distintos tiempos de toma de muestra.

Figura 120: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las pacientes del grupo 3 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de sodio sérico (mEq/L).



En la tabla 108 se muestran los valores de NT-proBNP obtenidos en las pacientes del grupo 3 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos para el estudio que constituye la presente Tesis Doctoral, en relación con los valores de sodio sérico correspondientes a cada uno de los tiempos.

Tabla 108: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las pacientes del grupo 3 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de sodio sérico (mEq/L).

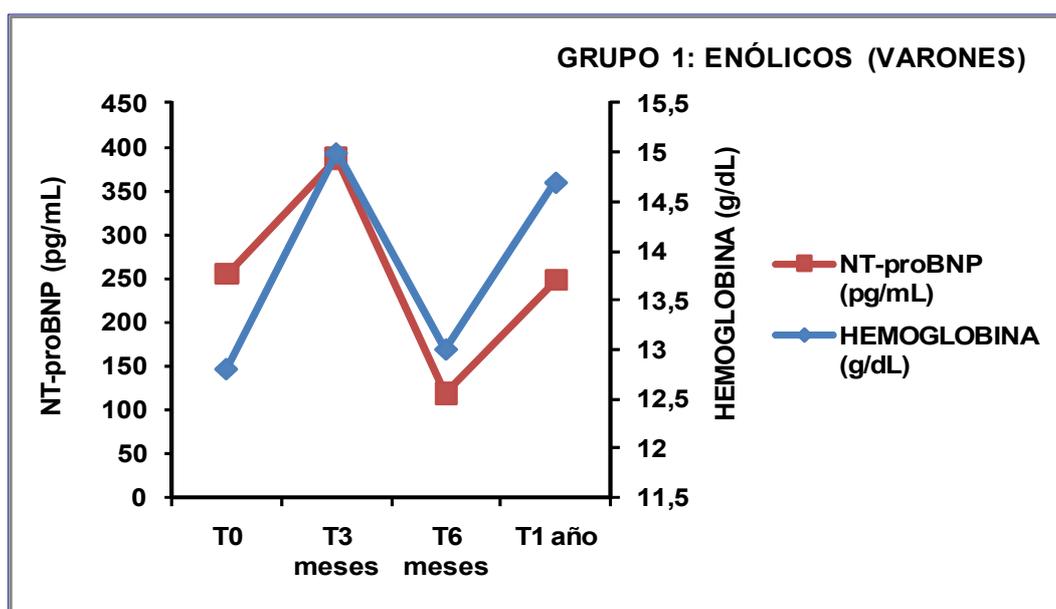
	T0	T3 meses	T6 meses	T1 año
NT-proBNP PLASMÁTICO (pg/mL)	91,30	325,95	357,80	253,70
SODIO (mEq/L)	135	143	137	142

IV.9.11. RELACIÓN ENTRE NT-proBNP Y HEMOGLOBINA

IV.9.11.A. GRUPO 1: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA ENÓLICA

En el grupo 1 de pacientes con cirrosis de etiología enólica, en los varones, los valores medios de hemoglobina en los tiempos de toma de muestra establecidos para el estudio fueron: en el tiempo T0 de 12,8 g/dL; en el tiempo T3 meses de 15,0 g/dL; en el tiempo T6 meses de 13,0 g/dL, y en el tiempo T1 año de 14,7 g/dL. Los valores correspondientes de NT-proBNP en los tiempos de toma de muestra establecidos fueron los siguientes: 254,84 pg/mL en el tiempo T0; 386,70 pg/mL en el tiempo T3 meses; 118,95 en el tiempo T6 meses, y 247,60 en el tiempo T1 año. En la figura 121 se representan de forma gráfica los valores de NT-proBNP obtenidos en los pacientes varones del grupo 1 del estudio, en relación con las cifras de hemoglobina, en los distintos tiempos de toma de muestra.

Figura 121: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en los pacientes varones del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de hemoglobina (g/dL).



En la tabla 109 se muestran los valores de NT-proBNP obtenidos en los pacientes varones del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos para el estudio que constituye la presente Tesis Doctoral, en relación con los valores de hemoglobina correspondientes a cada uno de los tiempos.

Tabla 109: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en los varones del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de hemoglobina (g/dL).

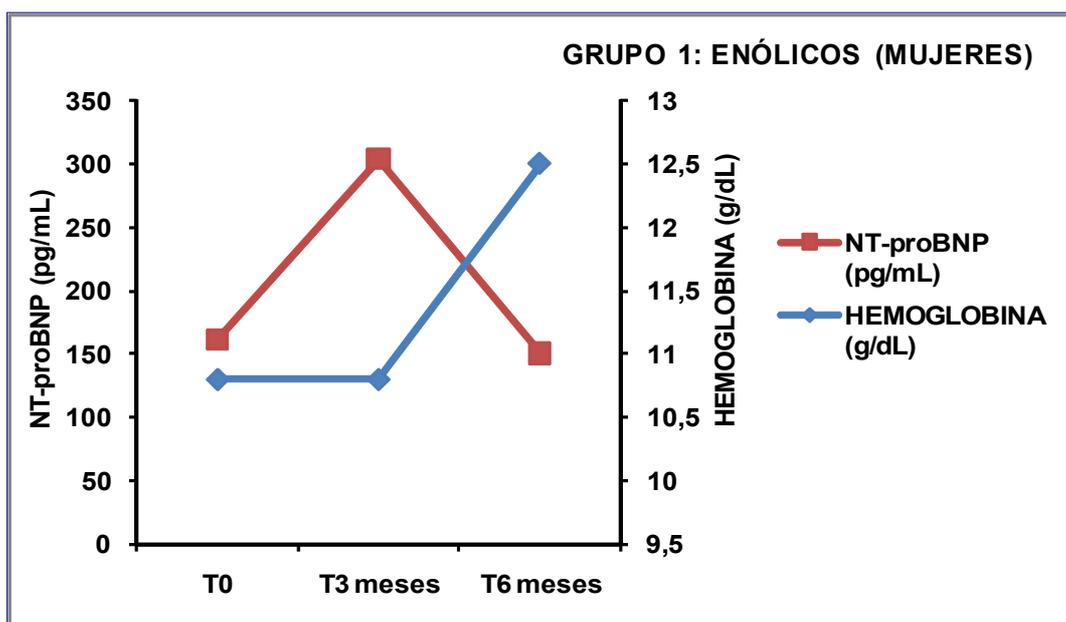
	T0	T3 meses	T6 meses	T1 año
NT-proBNP PLASMÁTICO (pg/mL)	254,84	386,70	118,95	247,60
HEMOGLOBINA (g/dL)	12,8	15,0	13,0	14,7

En las mujeres del grupo 1 del estudio, el valor medio de hemoglobina obtenido en el tiempo de toma de muestra T0 fue 10,8 g/dL; en el tiempo de toma de muestra T3 meses, este valor fue 10,8 g/dL; en el tiempo de toma de muestra T6 meses el valor medio de la hemoglobina fue 12,5 g/dL. No se dispone de valores de hemoglobina en T1 año en un número suficiente de mujeres del grupo 1 como para poder realizar un análisis estadístico. Los valores de NT-proBNP plasmáticos correspondientes fueron los siguientes: 161,40 pg/mL en el tiempo T0; 303,89 pg/mL en el tiempo T3 meses, y 150,45 pg/mL en el tiempo T6 meses. No se dispone de valores plasmáticos de NT-proBNP en T1 año en un número suficiente de mujeres del grupo 1 como para poder realizar un análisis estadístico.

En la figura 122 se representan de forma gráfica los valores de NT-proBNP obtenidos en las pacientes mujeres del grupo 1 del estudio, en relación con las cifras de

hemoglobina, en los distintos tiempos de toma de muestra.

Figura 122: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las mujeres del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de hemoglobina (g/dL).



En la tabla 110 se muestran los valores de NT-proBNP obtenidos en las mujeres del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos para el estudio que constituye la presente Tesis Doctoral, en relación con los valores de hemoglobina correspondientes a cada uno de los tiempos.

Tabla 110: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las mujeres del grupo 1 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de hemoglobina (g/dL).

	T0	T3 meses	T6 meses	T1 año
NT-proBNP PLASMÁTICO (pg/mL)	161,40	303,89	150,45	*
HEMOGLOBINA (g/dL)	10,8	10,8	12,5	*

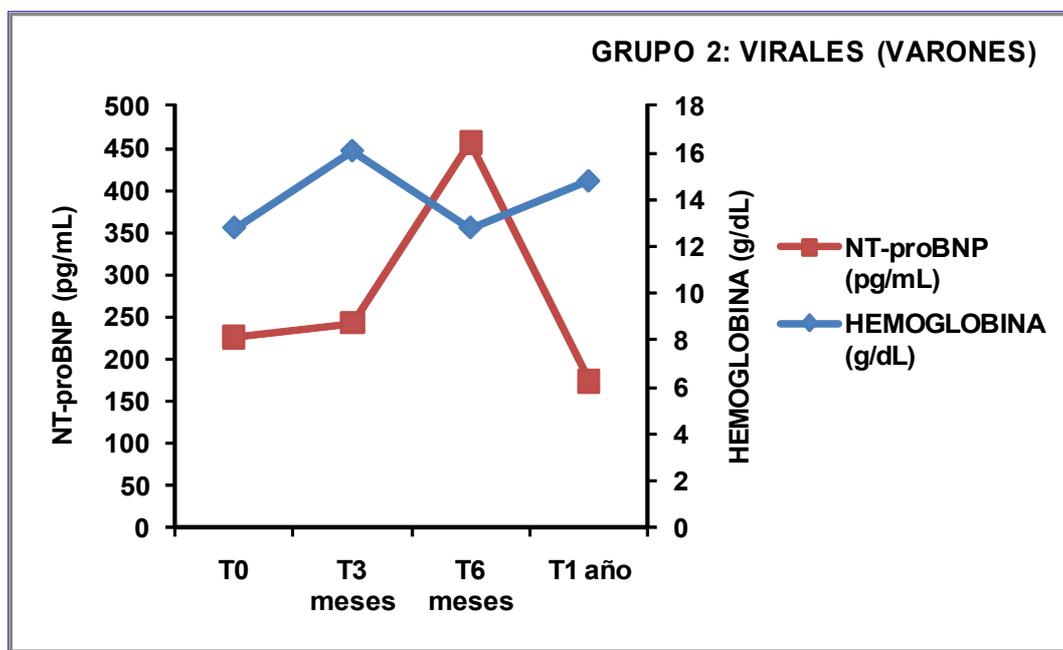
* No se dispone de valores suficientes de NT-proBNP en plasma en T1 año, ni de valores suficientes de hemoglobina en T1 año, en las mujeres del grupo 1 del estudio, como para poder realizar un análisis estadístico.

IV.9.11.B. GRUPO 2: CIRROSIS DE ETIOLOGÍA VIRAL

En el grupo 2 de pacientes con cirrosis de etiología viral, en los varones, en el tiempo de toma de muestra T0, el valor medio de hemoglobina fue de 12,8 g/dL; en el tiempo de toma de muestra T3 meses, el valor medio de hemoglobina fue 16,1 g/dL; en el tiempo de toma de muestra T6 meses la hemoglobina fue 12,8 g/dL, y en el tiempo de toma de muestra T1 año la hemoglobina fue 14,8 g/dL. Los valores de NT-proBNP en los distintos tiempos de toma de muestra fueron los siguientes: 226,06 pg/mL en el tiempo de toma de muestra T0; 242,55 pg/mL en el tiempo de toma de muestra T3 meses; 456,90 pg/mL en el tiempo de toma de muestra T6 meses, y 173,69 pg/mL en el tiempo de toma de muestra T1 año.

En la figura 123 se representan de forma gráfica los valores de NT-proBNP obtenidos en los varones del grupo 2 del estudio, en relación con las cifras de hemoglobina, en los distintos tiempos de toma de muestra.

Figura 123: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en los varones del grupo 2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de hemoglobina (g/dL).



En la tabla 111 se muestran los valores de NT-proBNP obtenidos en los varones del grupo 2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos para el estudio que constituye la presente Tesis Doctoral, en relación con los valores de hemoglobina correspondientes a cada uno de los tiempos.

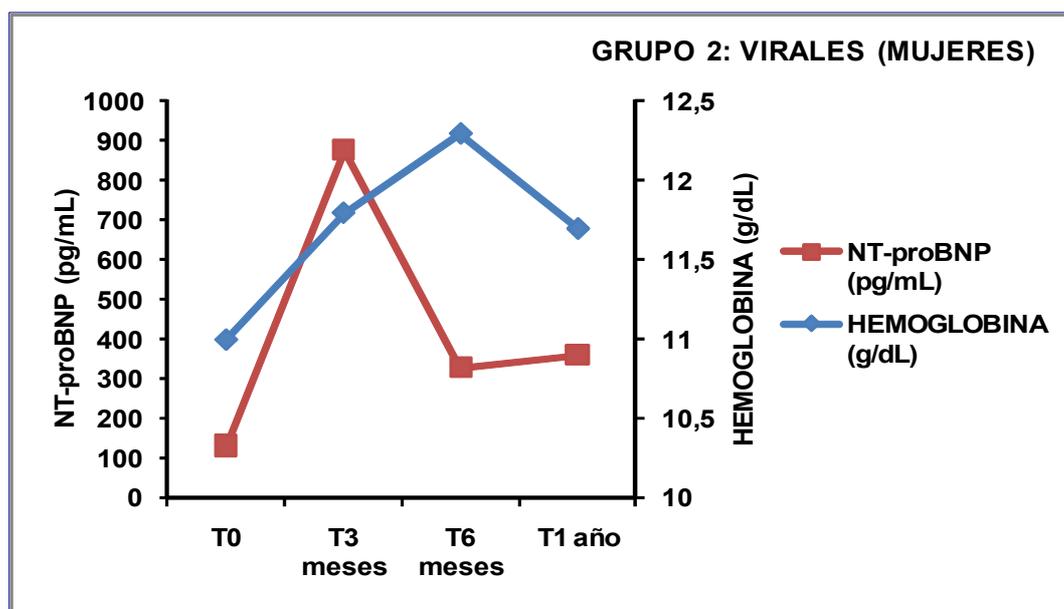
Tabla 111: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en los varones del grupo 2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de hemoglobina (g/dL).

	T0	T3 meses	T6 meses	T1 año
NT-proBNP PLASMÁTICO (pg/mL)	226,06	242,55	456,90	173,69
HEMOGLOBINA (g/dL)	12,8	16,1	12,8	14,8

En las mujeres del grupo 2 del estudio, el valor medio de hemoglobina obtenido en el tiempo de toma de muestra T0 fue 11,0 g/dL; en el tiempo de toma de muestra T3 meses, este valor fue 11,8 g/dL; en el tiempo de toma de muestra T6 meses el valor medio de la hemoglobina fue 13,6 g/dL, y en el tiempo T1 año la hemoglobina fue 11,7 g/dL. Los valores de NT-proBNP plasmáticos correspondientes fueron los siguientes: 132,20 pg/mL en el tiempo T0; 877,45 pg/mL en el tiempo T3 meses; 328,28 pg/mL en el tiempo T6 meses, y en el tiempo T1 año 360,37 pg/mL.

En la figura 124 se representan de forma gráfica los valores de NT-proBNP obtenidos en las mujeres del grupo 2 del estudio, en relación con las cifras de hemoglobina, en los distintos tiempos de toma de muestra.

Figura 124: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las mujeres del grupo 2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de hemoglobina (g/dL).



En la tabla 112 se muestran los valores de NT-proBNP obtenidos en las mujeres del grupo 2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos para el estudio que constituye la presente Tesis Doctoral, en relación con los valores de hemoglobina correspondientes a cada uno de los tiempos.

Tabla 112: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las mujeres del grupo 2 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de hemoglobina (g/dL).

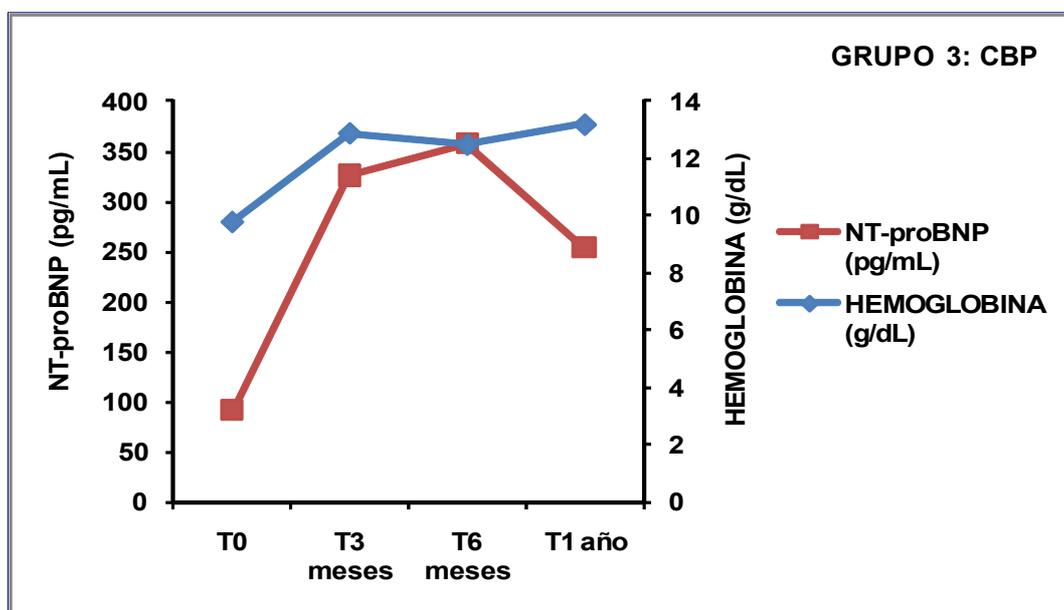
	T0	T3 meses	T6 meses	T1 año
NT-proBNP PLASMÁTICO (pg/mL)	132,20	877,45	328,28	360,37
HEMOGLOBINA (g/dL)	11,0	11,8	12,3	11,7

IV.9.11.C. GRUPO 3: CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

En las pacientes del grupo 3 del estudio, el valor medio de hemoglobina obtenido en el tiempo de toma de muestra T0 fue 9,8 g/dL; en el tiempo de toma de muestra T3 meses, este valor fue 12,9 g/dL; en el tiempo de toma de muestra T6 meses el valor medio de la hemoglobina fue 12,5 g/dL, y en el tiempo T1 año la hemoglobina fue 13,2 g/dL. Los valores de NT-proBNP plasmáticos correspondientes fueron los siguientes: 91,30 pg/mL en el tiempo T0; 325,95 pg/mL en el tiempo T3 meses; 357,80 pg/mL en el tiempo T6 meses, y en el tiempo T1 año 253,70 pg/mL.

En la figura 125 se representan de forma gráfica los valores de NT-proBNP obtenidos en las pacientes del grupo 3 del estudio, en relación con las cifras de hemoglobina, en los distintos tiempos de toma de muestra.

Figura 125: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las pacientes del grupo 3 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de hemoglobina (g/dL).



En la tabla 113 se muestran los valores de NT-proBNP obtenidos en las pacientes del grupo 3 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos para el estudio que constituye la presente Tesis Doctoral, en relación con los valores de hemoglobina correspondientes a cada uno de los tiempos.

Tabla 113: Valores plasmáticos de NT-proBNP (pg/mL) obtenidos en las pacientes del grupo 3 del estudio, en los distintos tiempos de toma de muestra establecidos, en relación con los valores de hemoglobina (g/dL).

	T0	T3 meses	T6 meses	T1 año
NT-proBNP PLASMÁTICO (pg/mL)	91,30	325,95	357,80	253,70
HEMOGLOBINA (g/dL)	9,8	12,9	12,5	13,2

IV.9.12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS RELACIONES ENTRE LOS NIVELES DE NT-proBNP PLASMÁTICO CON LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS DETERMINADOS

En el análisis estadístico de las relaciones entre los valores plasmáticos de NT-proBNP y los parámetros analíticos estudiados en la presente Tesis Doctoral, se hallaron los resultados siguientes, con respecto al tiempo de toma de muestra T0:

1. En mujeres de los tres grupos de estudio, no se hallaron diferencias significativas en los valores plasmáticos de NT-proBNP en relación a ninguno de los parámetros analíticos determinados. En cuanto a las determinaciones realizadas postrasplante hepático, no se pudo realizar análisis estadístico debido al bajo tamaño muestral.
2. En los varones pertenecientes a todos los grupos de estudio, se observan valores significativamente más elevados de NT-proBNP en los pacientes con cifras de hemoglobina menores ($p=0,004$). Así mismo se detectan valores de NT-proBNP significativamente más elevados en los pacientes con valores de bilirrubina total sérica más elevados ($p=0,001$).

No se encontraron diferencias significativas en los valores de NT-proBNP en plasma con respecto al resto de parámetros analíticos determinados.

Con respecto a los distintos grupos de pacientes del estudio, se hallaron las siguientes relaciones:

- En los varones del grupo 1 del estudio, se hallaron valores plasmáticos de NT-proBNP significativamente más elevados en los pacientes con creatinina sérica más elevada ($p=0,019$), así como respecto a los valores de NT-proBNP, más elevados en los pacientes con bilirrubina total sérica

más elevada, si bien esta diferencia no fue significativa ($p>0,05$).

No se encontraron diferencias significativas con respecto a los valores plasmáticos de NT-proBNP y el resto de los parámetros analíticos.

- En los varones del grupo 2 del estudio, se hallaron valores de NT-proBNP más elevados en los pacientes con valores de glucosa sérica más elevados, si bien esta diferencia no fue significativa ($p>0,05$). No se hallaron diferencias significativas en cuanto a los valores plasmáticos de NT-proBNP en relación al resto de parámetros analíticos determinados.

DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN

Los sujetos objeto de estudio en la presente Tesis Doctoral, son pacientes afectados de cirrosis hepática de distintas etiologías, candidatos a realización de trasplante ortotópico hepático, incluidos en lista de espera de trasplante hepático en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada. Estos pacientes han sido incluidos en tres grupos de estudio, dependiendo de la etiología de la cirrosis hepática: grupo 1 (n=40) de pacientes afectados de cirrosis hepática de etiología enólica, grupo 2 (n=35) de pacientes afectados de cirrosis hepática de etiología viral (virus de la hepatitis C y virus de la hepatitis B) y grupo 3 (n=6), de pacientes afectados de cirrosis hepática por cirrosis biliar primaria. Cada uno de los grupos se ha subdividido a su vez en dos subgrupos, según la presencia o no de carcinoma hepatocelular en el momento de inclusión del paciente en el estudio.

Considerando la hipótesis de trabajo de la presente Tesis Doctoral basada en la posible existencia de una relación entre el incremento de los niveles plasmáticos de péptido natriurético en plasma en pacientes con cirrosis hepática en lista de espera de trasplante hepático y la presencia de una miocardiopatía cirrótica, se han determinado dichos niveles plasmáticos de forma previa a la realización del trasplante hepático, así como tras la realización del mismo en distintos tiempos durante el primer año postrasplante.

En cuanto a la distribución de los pacientes estudiados en la presente Tesis Doctoral, según la etiología de la cirrosis, se detectaron porcentajes de etiologías enólica y viral similares entre sí, del 49,7% y 43,2%, respectivamente. Esta similitud de porcentajes de ambas etiologías coincide con las recogidas en el “Registro Español de

Trasplante Hepático, Memoria de resultados 1984-2009”, publicado por la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) (279), en el cual se recogen unos porcentajes de cirrosis enólica del 30,4% y de cirrosis viral (VHC+VHB) del 29,8%, si bien se observa que en la serie que constituye el presente estudio, el porcentaje de ambas etiologías supone el doble al recogido en el citado Registro (279), el motivo no es otro que en el estudio que constituye la presente Tesis Doctoral no se han incluido pacientes con cirrosis hepática de otras etiologías distintas a la enólica, viral y C.B.P., ni pacientes candidatos a retrasplante hepático, y la indicación por CHC no se ha considerado de forma aislada, sino incluida dentro de los tres grupos del estudio. La incidencia de C.B.P. en nuestro estudio ha sido de un 3%, prácticamente coincidente con la incidencia del 3,6% de C.B.P recogida en el Registro Español de Trasplante Hepático (279).

La incidencia global de CHC en la serie estudiada en la presente Tesis Doctoral, ha sido del 29,6%, algo superior a la incidencia del 22,9% recogida en el Registro Español de Trasplante Hepático (279). Con respecto a la incidencia de CHC en los distintos grupos del estudio, en el grupo 1 de pacientes con cirrosis enólica se presenta una incidencia del 22,5% frente a un 40,0% en el grupo 2 de pacientes con cirrosis viral. En el grupo 3, correspondiente a pacientes con C.B.P., la incidencia de CHC fue del 16,7%. Estos resultados ponen de manifiesto el conocido papel de los virus de la hepatitis B y C en la génesis del carcinoma hepatocelular en los pacientes con cirrosis hepática (280); no obstante, a pesar de la relevancia clínica de estas diferentes incidencias de CHC en los distintos grupos del presente estudio, estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas ($p > 0,05$), probablemente a resultas del pequeño tamaño muestral.

A cada uno de los pacientes participantes en el estudio que constituye la presente Tesis Doctoral, se le solicitó la firma del consentimiento informado (Anexo II), previa presentación del documento informativo correspondiente (Anexo I) de participación en el estudio propuesto, y se le realizó un estudio pretrasplante hepático completo, según se describe en la sección Pacientes y Métodos, y llevándose a cabo extracción de varias muestras de sangre, en los tiempos del estudio. La determinación pretrasplante (T0) se realizó en el momento de inclusión del paciente en la lista de espera de trasplante hepático, la determinación T3 meses se llevó a cabo transcurridos 3 meses desde la realización del trasplante hepático, la determinación T6 meses se realizó a los seis meses postrasplante hepático y la determinación T1 año se hizo al año del trasplante hepático, tal y como se describe en la sección Pacientes y Métodos de la presente Tesis Doctoral. Se eligieron estos tiempos de extracción de muestra tras el trasplante, en relación con los tiempos estipulados en el seguimiento postrasplante hepático para la realización de controles clínicos más exhaustivos, según lo recogido en el Proceso Asistencial Integrado Trasplante Hepático de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (265).

De todos los pacientes participantes en el estudio, una vez firmado el correspondiente consentimiento informado (ver Anexo II), se recogieron parámetros generales como edad, sexo y datos antropométricos (peso, talla e índice de masa corporal).

Con relación a la distribución de los pacientes no pediátricos trasplantados, según sexo, en el Registro Español de Trasplante Hepático, Memoria 1984-2009, hay un 69,6% de varones y un 30,4% de mujeres (279). En la población de estudio que

constituye la presente Tesis Doctoral, esta distribución ha sido similar, con un 77,8% de varones y un 22,2 % de mujeres, existiendo un claro predominio de los varones, lo que coincide con lo descrito en el Registro Español de Trasplante Hepático, memoria 1984-2009. Este predominio de varones se aprecia claramente en el grupo 1, donde el porcentaje ha sido de un 90% de varones frente a un 10% de mujeres. En el grupo 2 del estudio, el porcentaje de varones ha sido de un 77,1%, manifiestamente superior al 22,9% de mujeres. El grupo 3 es un grupo con un 100% de mujeres, en clara relación con la etiología por C.B.P., ya que según su epidemiología, la C.B.P. es una patología con predominio en mujeres (281). A pesar de las diferencias encontradas en los porcentajes de pacientes de ambos sexos en los tres grupos del estudio, las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p>0,05$), debido al pequeño tamaño muestral del grupo 3 del estudio.

Según se ha presentado en la sección de Resultados de la presente Tesis Doctoral, la edad media de los pacientes fue de 55 años para el grupo 1, de 57 años para el grupo 2 y de 52 años para el grupo 3, sin que se hallaran diferencias significativas entre los tres grupos del estudio con respecto a la edad ($p>0,05$). En el Registro Español de Trasplante Hepático (279) se recoge un predominio de pacientes trasplantados con edades comprendidas entre los 40 y 59 años, en consonancia con los resultados obtenidos en esta Tesis.

La ascitis es la complicación más frecuente de la cirrosis hepática y aproximadamente, entre un 50% y un 60% de los pacientes con cirrosis hepática compensada desarrollarán ascitis en los primeros 10 años de su seguimiento (266). Entre los pacientes participantes en el presente estudio, un 58% no presentaron ascitis,

un 25,9% presentaron ascitis no refractaria, y un 16,1 % presentaron ascitis refractaria. La presencia de ascitis es un criterio de indicación de trasplante hepático, tal y como se recoge en el Proceso Asistencial Integrado Trasplante hepático de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (265). Según la distribución de los pacientes con ascitis, se observa que los pacientes sin ascitis se incluían principalmente en los subgrupos 1A y 2A, lo que nos indicaría una mejor situación clínica de los pacientes de dichos subgrupos, en relación con la indicación de trasplante hepático por carcinoma hepatocelular, con respecto a la indicación por complicaciones de la cirrosis hepática que presentaron los pacientes incluidos en los subgrupos 1B y 2B. También se encuentra mayor porcentaje de pacientes con ascitis refractaria en el grupo 1 del estudio con respecto al grupo 2, si bien el porcentaje global de pacientes con ascitis fue similar en ambos grupos: un 42,5% en el grupo 1 y un 45,7% en el grupo 2 del estudio. En el grupo 3 del presente estudio hubo un 16,7% de pacientes con ascitis no presentando ninguna paciente ascitis refractaria, probablemente en relación con la colestasis presente en la C.B.P., como determinante principal de la indicación de trasplante hepático, según se recoge en el Proceso Asistencial Integrado Trasplante Hepático (265). No obstante no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la distribución de los pacientes con ascitis entre los tres grupos del estudio ($p>0,05$). El mayor porcentaje de pacientes con ascitis refractaria dentro del grupo 1 del estudio de pacientes con cirrosis hepática de etiología enólica podría reflejar una peor situación clínica de los pacientes incluidos en este grupo, en relación con una mayor afectación cardiológica secundaria a la toxicidad cardiaca bien conocida del alcohol (282), cuestión sobre la que volveremos más adelante, o bien secundaria a un mayor deterioro del paciente alcohólico crónico.

En cuanto a la valoración de la gravedad de la cirrosis hepática en los distintos grupos de pacientes, va a estar indicada por las puntuaciones obtenidas según la clasificación de Child-Pugh y la puntuación MELD, calculadas en cada uno de los pacientes participantes en el estudio. Con respecto a la puntuación según la clasificación de Child-Pugh, encontramos que un 24,7% de los pacientes participantes en el estudio, presentaban un estadio A, un 61,7% de pacientes presentaban un estadio B, y un 13,6% de los pacientes un estadio C. Por tanto, la mayoría de pacientes presentó una gravedad intermedia, según la clasificación de Child-Pugh. Analizando esta distribución en los distintos grupos del estudio, encontramos que en el grupo 1, hubo un 15,0% de pacientes en estadio A, un 70,0% de pacientes en estadio B y un 15,0% en estadio C. En el grupo 2 del estudio hubo un 28,6% en estadio A de Child-Pugh, un 57,1% en estadio B y un 14,3% en estadio C. En el grupo 3 del estudio encontramos que un 66,7% de las pacientes presentaba un estadio A de Child-Pugh y un 33,3% un estadio B, no hubo ninguna paciente en estadio C. Así pues, vemos que según la puntuación obtenida mediante la clasificación de Child-Pugh, en los pacientes del grupo 1 hubo menor porcentaje en estadio A con respecto a los pacientes del grupo 2, y en ambos grupos encontramos un porcentaje similar de pacientes en estadio C, 15,0% en el grupo 1 frente a 14,3% en el grupo 2, si bien no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la distribución de pacientes en los tres grupos del estudio según su puntuación de Child-Pugh ($p>0,05$). Si se observa la distribución de cada uno de los grupos del estudio en sus respectivos subgrupos, la amplia mayoría de pacientes en estadio A de Child-Pugh se encuentra incluida en los subgrupos 1A y 2A, es decir, se trata de pacientes con CHC, y nos remite nuevamente a la mayor incidencia de CHC en

el grupo 2 del estudio, y a una mejor situación clínica de los pacientes con CHC, con respecto a los que no presentaron CHC, en ambos grupos del estudio. En el grupo 3 del estudio, el hecho de que la mayoría de pacientes presente un estadio A de Child-Pugh se relaciona con su particular patología de base, la C.B.P., y con el hecho de que en este grupo de pacientes la principal indicación para el trasplante fue el prurito intratable, y no la insuficiencia hepatocelular.

Considerando la puntuación MELD, los pacientes del grupo 1 del estudio presentaron una puntuación MELD media de 15 puntos, frente a una media de 13 puntos en los pacientes del grupo 2 del estudio. Las pacientes del grupo 3 presentaron una puntuación MELD media de 12 puntos. Nuevamente se observa que las pacientes del grupo 3 del estudio presentaron una menor gravedad de su cirrosis hepática, también según su puntuación MELD, en relación con la principal indicación de trasplante hepático en las pacientes de este grupo, el prurito intratable, si bien las diferencias con respecto a la puntuación MELD entre los tres grupos del estudio no fueron significativas ($p > 0,05$). Según la puntuación MELD, los pacientes del grupo 1 del estudio fueron los que presentaron una mayor gravedad de su cirrosis hepática. Teniendo en cuenta la división en subgrupos de los grupos 1 y 2 del estudio, se observa que los pacientes con CHC (subgrupos 1A y 2A) presentaron puntuaciones MELD más bajas que las que presentaron los pacientes sin CHC (subgrupos 1B y 2B). Comparando los subgrupos 1B y 2B, se observa que los pacientes de ambos subgrupos presentaron igual puntuación MELD media, lo cual indicaría una gravedad de la cirrosis hepática similar en ambos grupos de pacientes, independientemente de la etiología de la misma.

Entre los pacientes participantes en el presente estudio, según el IMC, hubo,

únicamente, un 3,7% de pacientes que presentaron obesidad, porcentaje muy inferior al estimado en la población adulta española que es del 15,5% (272), probablemente en relación con la desnutrición que acompaña a la cirrosis hepática avanzada (266). A pesar del exceso de peso que podría representar la presencia de ascitis y/o edemas en un porcentaje importante de pacientes, factores independientes del estado nutricional, el índice de masa corporal resulta un parámetro válido para estimar el estado nutricional en los pacientes cirróticos, independientemente de la presencia de edemas y ascitis, según el trabajo de Campillo y col del año 2006 (283). En este trabajo, los autores establecen unos puntos de corte de valores de IMC para considerar la presencia de malnutrición en pacientes cirróticos de 22 Kg/m² en pacientes sin ascitis, 23 Kg/m² en pacientes con ascitis moderada y 25 Kg/m² en los pacientes con ascitis a tensión. En los pacientes participantes en el estudio objeto de la presente Tesis Doctoral, los valores de IMC fueron de 26,58 Kg/m² para los pacientes del grupo 1 del estudio, de 27,12 Kg/m² para los pacientes del grupo 2 y de 21,72 Kg/m² para las pacientes del grupo 3, valores indicativos de sobrepeso grado I en los pacientes del grupo 1 del estudio, sobrepeso grado II en los pacientes del grupo 2 del estudio y peso normal en las pacientes del grupo 3, según los criterios de la SEEDO (272), si bien estas diferencias entre los tres grupos del estudio no fueron estadísticamente significativas ($p > 0,05$). Como se ha indicado previamente en la introducción de la presente Tesis Doctoral, en el epígrafe I.6, los niveles plasmáticos de NT-proBNP son más bajos en personas obesas, o con mayor IMC (169), situación que parece estar mediada por los andrógenos, según Das y col (170), motivo por el cual los varones presentan valores plasmáticos de NT-proBNP inferiores a las mujeres (172), cuestión que se desarrollará más adelante.

En los pacientes con cirrosis hepática, los cambios en los volúmenes cardiacos suelen ser discretos, si bien en estudios cardiológicos mediante resonancia magnética parece darse una tendencia a un cierto incremento en el volumen de la aurícula izquierda y en el volumen del ventrículo izquierdo al final de la diástole (284). En estudios ecocardiográficos se demuestra esta tendencia, encontrándose un aumento de tamaño de la aurícula izquierda, con un ventrículo izquierdo normal (215). En el estudio ecocardiográfico realizado a los pacientes participantes en el estudio objeto de la presente Tesis Doctoral, se encontró en el grupo 1, que el 100% de mujeres y un 40% de varones presentaron un incremento del diámetro de la aurícula izquierda, en el grupo 2 del estudio, estos valores fueron de un 15,4% para los varones y un 87,5% para las mujeres, mientras que en el grupo 3 del estudio, un 33,3% de las pacientes presentó el diámetro diastólico de la aurícula izquierda aumentado. En cuanto al diámetro del ventrículo izquierdo al final de la diástole, en el presente estudio no hubo ningún paciente que presentara incremento de dicha medida, y por tanto nuestros resultados coinciden con los descritos previamente en la literatura (215, 284).

Con respecto al grosor de las paredes ventriculares en los pacientes con cirrosis hepática, Pozzi y col encontraron una clara disfunción diastólica en estos pacientes, asociada a un incremento del grosor de las paredes del ventrículo izquierdo (285). En los pacientes participantes en el presente estudio, se encontró un engrosamiento del tabique interventricular en el 50% de las mujeres del grupo 1 y en un 27,8% de los varones de dicho grupo. En el grupo 2 del estudio, un 25% de mujeres y un 30,8% de varones presentaron un tabique interventricular aumentado de grosor, y en el grupo 3 del estudio, un 16,4 % de las pacientes presentó un incremento del grosor del tabique

interventricular. Se observa, por tanto, un porcentaje importante de pacientes con engrosamiento del tabique interventricular. El grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo se encontró aumentado solamente en un 19,2% de pacientes del grupo 2 del estudio, mientras que el resto de pacientes presentó un grosor de pared posterior del ventrículo izquierdo dentro de parámetros normales. Así pues, las alteraciones cardíacas estructurales más relevantes encontradas en los pacientes participantes en nuestro estudio fueron un aumento del diámetro de la aurícula izquierda y un engrosamiento del tabique interventricular. No se encontraron diferencias significativas con respecto al estudio ecocardiográfico entre los tres grupos de pacientes participantes en el presente estudio. En un estudio realizado recientemente por Bernal y col (286) en un grupo de 100 pacientes con cirrosis hepática de distintas etiologías, candidatos a trasplante hepático, encontraron también como alteraciones ecocardiográficas más frecuentes entre sus pacientes, un incremento del diámetro de la aurícula izquierda y un aumento leve del grosor del tabique interventricular.

A pesar de la presencia de un porcentaje importante de pacientes con alteraciones estructurales cardíacas, la presencia de dichos cambios estructurales manifiestos, no es un requisito indispensable para la aparición de disfunción diastólica (203). Además la disfunción diastólica es una expresión clínica presente en pacientes con cirrosis hepática, independientemente de la etiología de la misma, e independientemente de la presencia de ascitis, aunque un factor importante en la aparición de esta disfunción diastólica es el incremento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo (287).

Los estudios de Pozzi y col (285) y Torregrosa y col (232) revelan un complejo

patrón de disfunción diastólica en la cirrosis hepática, más acusado en los pacientes con ascitis. En nuestro estudio encontramos unas frecuencias de disfunción diastólica del 45% en los pacientes del grupo 1, del 32,3% en los pacientes del grupo 2 y del 33,3% en las pacientes del grupo 3, sin que hubiera diferencias estadísticamente significativas con respecto a la presencia de disfunción diastólica entre los tres grupos de pacientes participantes en el presente estudio ($p > 0,05$). Encontramos, por tanto, presencia de disfunción diastólica en más de un tercio de los pacientes participantes en el estudio objeto de la presente Tesis Doctoral y unos resultados consistentes con lo publicado previamente en la literatura (232, 285, 286, 287). La disfunción diastólica implica, en su concepto, un cambio en las propiedades del miocardio que consiste en la pérdida de la capacidad del ventrículo izquierdo para gestionar un volumen diastólico adecuado, ya sea en reposo o durante el ejercicio, a pesar de mantener presiones de llenado dentro de límites normales. Una reducción de la propiedad elástica ventricular da lugar a un incremento del volumen de sangre en la aurícula izquierda y, en consecuencia, en los capilares pulmonares. La reducción de la distensibilidad del ventrículo izquierdo es un factor que contribuye al desarrollo de disfunción diastólica, y entre los posibles mecanismos de relajación alterada cabe destacar el incremento del grosor de la pared ventricular (287), incremento presente en un importante porcentaje de los pacientes estudiados. Nuestros resultados coinciden con los de Wong y col (263) cuando examinan la relación existente entre la estructura cardíaca, anormalidades funcionales y retención renal de sodio en pacientes cirróticos, y encuentran un incremento del diámetro de la aurícula izquierda, fracción de eyección normal y alteración de los parámetros de disfunción diastólica. Valeriano y col (237) relacionan la presencia de

disfunción diastólica en la cirrosis hepática con la presencia de ascitis, y subrayan la importancia de los factores mecánicos derivados de la presencia de ascitis (presión intratorácica aumentada y sobreelevación diafragmática) en la falta de relajación ventricular adecuada. En el estudio que constituye la presente Tesis Doctoral, no se ha encontrado relación entre la presencia de ascitis y una mayor incidencia de disfunción diastólica.

La significación clínica de la disfunción diastólica y su importancia en la miocardiopatía cirrótica se han cuestionado, puesto que la presencia de fallo cardiaco no es importante en la cirrosis hepática, sin embargo, se han comunicado “*exitus letalis*” debidos a fallo cardiaco tras el trasplante hepático (244), así como se ha comunicado aparición de edema pulmonar secundario a fallo del ventrículo izquierdo en un 56% de pacientes receptores de trasplante hepático (248), si bien en la mayoría de casos este edema se resuelve sin necesidad de tratamiento. Sampathkumar y col (249) comunican una incidencia de disfunción miocárdica grave en el 1% de pacientes tras el trasplante hepático. Durante el trasplante, en la reperfusión del injerto, se produce un rápido incremento de la precarga cardiaca, y en esta situación, la disfunción diastólica podría ser suficiente para causar un fallo cardiaco y un edema pulmonar. Así, el solapamiento de alteraciones metabólicas, presentes durante el trasplante hepático, como desbalance electrolítico, estrés quirúrgico y producción por el injerto de citoquinas cardiodepresoras como el TNF- α , puede explicar la elevada prevalencia de morbilidad cardiaca en el periodo postrasplante, a pesar de no existir evidencias de disfunción cardiaca previas a la cirugía (248). La disfunción diastólica se hace más evidente en los tres primeros meses tras el trasplante hepático (288), pero al año postrasplante hepático

hay una regresión completa de los cambios cardiacos presentes antes del trasplante (232). La disfunción diastólica podría, por tanto, acontecer como parte de la disfunción cardiaca presente en la miocardiopatía cirrótica.

El porcentaje superior de presencia de disfunción diastólica en el grupo 1 de pacientes con cirrosis de etiología enólica del 45%, con respecto a los otros dos grupos de pacientes participantes en el estudio (32,5% en el grupo 2 y 33,3% en el grupo 3 del estudio), puede estar relacionado con el antecedente de abuso de alcohol en los pacientes de este grupo, y la aparición de disfunción diastólica podría ser un hallazgo precoz de una miocardiopatía alcohólica subclínica, aunque no se puede descartar tampoco una disfunción diastólica secundaria a una etiología mixta, por alcoholismo crónico y por cirrosis hepática, si bien en el caso de la miocardiopatía alcohólica, la dilatación del ventrículo izquierdo se considera un hallazgo muy precoz que precede incluso a la disfunción diastólica (282). En nuestro estudio, ningún paciente del grupo 1 mostró dilatación del ventrículo izquierdo, además de que dicha diferencia no fué estadísticamente significativa. Raedle-Hurst y col (236) en un grupo de pacientes con cirrosis hepática, encuentran igual incidencia de disfunción diastólica en los pacientes con cirrosis de etiología enólica que en los pacientes con cirrosis de etiología viral, demostrando que las alteraciones diastólicas y la miocardiopatía cirrótica también ocurren sin la influencia tóxica del alcohol, pero observan que, en sus pacientes, la disfunción diastólica fue más grave en el grupo con cirrosis de etiología enólica, lo que no excluye por completo al alcohol como un factor contribuyente al desarrollo de una miocardiopatía cirrótica más grave.

El síndrome hepatopulmonar (SHP) es otra complicación circulatoria presente en

la cirrosis hepática, caracterizado por vasodilatación pulmonar, alteración de la relación ventilación/perfusión, una baja saturación arterial de oxígeno y una circulación hiperdinámica. Aún no se ha establecido la frecuencia de SHP en pacientes con cirrosis hepática, aunque se han comunicado frecuencias muy variables, entre el 10% y el 70%, dependiendo de la técnica diagnóstica empleada (289). Esta gran variabilidad de frecuencias se debe a que aún no se han establecido de forma definitiva los criterios diagnósticos para considerar como cierta la presencia de SHP. Mediante estudios ecocardiográficos con administración de contraste intravenoso y suero salino agitado, se ha establecido una prevalencia de comunicaciones arterio-venosas (“*shunt*”) intrapulmonares del 40% en pacientes con cirrosis hepática (290). Así, mediante utilización de esta técnica, la incidencia de SHP encontrada en los pacientes participantes en el presente estudio fue del 35% en el grupo 1, del 64,7% en el grupo 2 y del 16,4% en las pacientes del grupo 3. Encontramos una mayor incidencia en los pacientes del grupo 2 del estudio, y una incidencia baja en las pacientes del grupo 3, probablemente en relación con la menor gravedad de la hipertensión portal en las pacientes de este grupo, ya que, como se ha señalado previamente, la principal indicación de trasplante hepático en este grupo fue el prurito incontrolable, encontrándose en este grupo de pacientes una menor prevalencia de ascitis, principal complicación de la hipertensión portal en la cirrosis hepática. Los pacientes del grupo 2 del estudio, con cirrosis de etiología viral, presentaron una incidencia de SHP significativamente superior ($p=0,010$) con respecto al grupo de pacientes con cirrosis de etiología enólica, y puesto que no hubo diferencias significativas entre los pacientes de ambos grupos del estudio con respecto a sexo, edad, IMC, gravedad de la cirrosis

hepática o presencia de ascitis, creemos que esta mayor incidencia de SHP en el grupo 2 del estudio ha de estar en relación con la etiología de la cirrosis hepática por virus en los pacientes de dicho grupo del estudio. No hemos encontrado en la literatura ninguna referencia con respecto a la relación entre la presencia de SHP y la etiología de la cirrosis hepática. En el estudio que constituye esta Tesis Doctoral no se ha encontrado relación entre la presencia de SHP y ascitis, y tampoco se aprecia relación entre la presencia de SHP y la gravedad de la cirrosis hepática estimada mediante estadio de Child-Pugh o puntuación MELD.

Con respecto a los valores de glucosa sérica encontrados en los pacientes participantes en el presente estudio, en la determinación T0 encontramos incidencias elevadas de hiperglucemia, muy similares en los tres grupos del estudio, con valores de un 32,0% en el grupo 1, un 31,4% en el grupo 2 y un 33,3% en el grupo 3. Los pacientes cirróticos presentan con frecuencia alteraciones en el control de la glucemia, con aparición de resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa con alto riesgo de desarrollo de diabetes mellitus, con una prevalencia de diabetes mellitus en la cirrosis hepática hasta 4 veces superior a la encontrada en la población general, especialmente en los pacientes con infección por VHC (291). Donadon y col, en un trabajo publicado en 2010, describen prevalencias de diabetes mellitus del 31,2% en pacientes con CHC y del 23,2% en pacientes con cirrosis hepática sin CHC, frente a una prevalencia de diabetes mellitus del 12,6% en el grupo control (292). El valor medio de glucemia hallado en la determinación T0 en los pacientes participantes en el presente estudio es muy similar en los grupos 1 y 3, con valores de 115,32 mg/dL y 115,59 mg/dL respectivamente, frente a un valor medio más elevado (131,71 mg/dL) obtenido en T0

en los pacientes del grupo 2 del estudio, si bien las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p > 0,05$). Este valor de glucemia más elevado en los pacientes con cirrosis de etiología viral podemos relacionarlo con la infección por VHC y el desarrollo de resistencia a la insulina descrito en relación con esta infección (293). Delgado-Borrego y col describen, en el año 2008, la aparición de resistencia a la insulina en el primer año después del trasplante hepático en los pacientes trasplantados por cirrosis por VHC, aun cuando en el postrasplante inmediato no hay diferencias en el desarrollo de esta entidad en pacientes trasplantados por otras etiologías con respecto a los pacientes con infección por VHC. El desarrollo de esta resistencia a la insulina se produce en relación con la reactivación de la infección por el virus de la hepatitis C, no encontrando estos mismos autores diferencias en cuanto al uso de Ciclosporina A o Tacrolimus en el régimen inmunosupresor con respecto al desarrollo de esta resistencia a la insulina, e igualmente describen que el uso de prednisona se minimiza cuando se compara a pacientes con infección por VHC frente a pacientes sin esta infección, encontrando una asociación independiente entre infección por VHC y resistencia a la insulina (293). En los pacientes del grupo 2 del presente estudio, constituido por pacientes con cirrosis hepática de etiología viral, encontramos en la determinación realizada a los seis meses del trasplante hepático (T6 meses), que el valor medio de glucosa sérica fue 147,17 mg/dL, superior a los valores encontrados en los pacientes de los grupos 1 y 3 del estudio, constituidos por pacientes sin infección por VHC. En el tiempo de toma de muestra T1 año encontramos valores medios de glucemia dentro de la normalidad en los pacientes de los grupos 1 y 2 del estudio, mientras que en las pacientes del grupo 3 del estudio se encontró un valor medio de glucemia de 121,11

mg/dL, mas elevado, sin que podamos explicar esta diferencia por variaciones en el régimen inmunosupresor con respecto a los otros grupos de pacientes o por infección por VHC.

Con respecto a la determinación de urea sérica, en el tiempo de toma de muestra T0, hubo incidencias de incremento de urea sérica del 22,5% en el grupo 1 del estudio, del 8,6% en el grupo 2 del estudio y del 0% en el grupo 3 del estudio. A pesar de estas distintas incidencias, en el análisis estadístico no hubo significación ($p > 0,05$), así como tampoco hubo diferencias significativas con respecto al grupo control, a pesar de una urea media más baja en este grupo ($p > 0,05$). Nuestros resultados muestran unos valores de urea sérica medios más elevados en los grupos 1 y 2 del estudio con respecto al grupo 3, probablemente, de nuevo, en relación con una mejor situación clínica de las pacientes de este grupo debida a la etiología de su cirrosis hepática, como ya se ha comentado previamente. Tras la realización del trasplante hepático se detecta una elevación en los valores medios de urea sérica en los grupos 1 y 2 del estudio, más acusada en el grupo 2, probablemente en relación con el tratamiento inmunosupresor instaurado tras el trasplante hepático, y administrado a dosis más elevadas en el postrasplante inmediato (294). En las determinaciones posteriores realizadas a los seis meses (T6 meses) y al año postrasplante hepático (T1 año) se hallaron cifras de urea sérica menores. En el grupo 3 del estudio las pacientes presentaron valores medios de urea sérica normales en todas las tomas de muestra realizadas.

Con respecto a la determinación de proteínas séricas, vemos que en el tiempo de toma de muestra T0 no hay diferencias significativas entre los tres grupos del estudio, con valores medios muy similares, y tampoco se hallaron diferencias con respecto al

grupo control ($p > 0,05$). Después del trasplante hepático vemos una evolución muy similar de los valores de proteínas totales séricas en los distintos tiempos de toma de muestra en los tres grupos de pacientes participantes en el presente estudio. En nuestra revisión bibliográfica, no se ha hallado ninguna referencia en relación a la evolución de las proteínas totales séricas tras la realización del trasplante hepático.

En la determinación de bilirrubina total sérica en el tiempo de toma de muestra T0, se hallaron valores significativamente más elevados en los tres grupos del estudio con respecto al grupo control ($p = 0,007$). Esta diferencia significativa concuerda con el ascenso de bilirrubina total sérica que sucede en la cirrosis hepática avanzada como manifestación clínica del deterioro en la función hepática y como parámetro de gravedad recogido en la clasificación de Child-Pugh (269, 270) y en la puntuación MELD (271). No hubo diferencias significativas entre los tres grupos de pacientes del estudio, si bien se encontraron valores de bilirrubina total sérica más elevados en las pacientes del grupo 3 del estudio, en consonancia con la naturaleza colestásica de la C.B.P. (281). En los grupos 1 y 2 del estudio hubo valores medios de bilirrubina total sérica prácticamente coincidentes, de 2,89 mg/dL y 2,83 mg/dL respectivamente. En las determinaciones realizadas tras el trasplante hepático se observó un importante descenso de la bilirrubina total a los tres meses postrasplante (T3 meses), con normalización de los valores en los tres grupos del estudio, correspondiendo a una mejoría en la función hepática ya desde el postrasplante inmediato, manteniéndose estos valores normales en el resto de determinaciones postrasplante hepático, como corresponde a una evolución favorable del trasplante.

En la determinación T0 los pacientes del grupo 1 del estudio presentaron valores

de creatinina sérica significativamente más elevados que los pacientes de los grupos 2 y 3 del estudio y que los voluntarios sanos del grupo control ($p=0,019$). Esta elevación de creatinina parece estar en relación con la afectación renal presente en la cirrosis hepática avanzada (257), y parece, nuevamente, en relación con una peor situación clínica de los pacientes con cirrosis enólica con respecto a los pacientes de los otros grupos del estudio. El síndrome hepatorenal es una complicación de la cirrosis hepática avanzada que se caracteriza por un deterioro en la función renal secundario a una intensa vasoconstricción renal. El síndrome hepatorenal tipo 2 se caracteriza por un aumento moderado de la creatinina sérica ($>1,5$ mg/dL), que progresa lentamente en el tiempo (257). Aunque el valor medio de creatinina sérica en los pacientes del grupo 1 del estudio no supera los 1,5 mg/dL, el hecho de que esté significativamente más elevado que en el resto de grupos nos habla de una mayor probabilidad de empeoramiento de la función renal, y por tanto de mayor gravedad clínica en este grupo del estudio.

Después de la realización del trasplante hepático, se observa que en los pacientes del grupo 2 del estudio en las determinaciones T3 meses y T6 meses hay un leve ascenso en los valores de creatinina sérica con respecto al valor en T0, probablemente en relación con la medicación inmunosupresora (294), pero en la determinación T1 año, estos valores descienden incluso por debajo de los valores previos a la realización del trasplante. En los pacientes del grupo 1 del estudio vemos mejoría en los valores de creatinina sérica ya en la determinación realizada a los tres meses del trasplante (T3 meses) y manteniéndose esta situación de mejoría en la determinación T1 año. En las pacientes del grupo 3 del estudio se aprecia un ascenso en los valores basales de creatinina a los tres meses del trasplante (T3 meses), que se mantiene en todas las

determinaciones posteriores, probablemente relacionado con la medicación inmunosupresora (294).

Con respecto a los valores de sodio sérico en la determinación T0, tampoco se hallaron diferencias significativas entre los tres grupos del estudio ni con respecto al grupo control ($p > 0,05$), a pesar de las diferentes incidencias de hiponatremia entre los tres grupos del estudio. Estas incidencias fueron del 42,5% en el grupo 1, del 31,4% en el grupo 2 y del 16,7% en el grupo 3 del estudio. Se observa una mayor incidencia de hiponatremia en el grupo 1 del estudio.

La hiponatremia dilucional es una complicación de la cirrosis hepática (257) secundaria a la expansión del volumen intravascular por activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y al incremento en los niveles plasmáticos de péptido natriurético presentes en la cirrosis hepática, según Wong y col (258), quienes encuentran presente esta alteración en los pacientes con cirrosis hepática previa a la aparición de ascitis, y es una circunstancia que se asocia a una mayor gravedad de la cirrosis hepática. Nuestros resultados conducen a considerar nuevamente una mayor gravedad clínica en los pacientes del grupo 1 del estudio.

Tras la realización del trasplante hepático observamos en nuestros pacientes una rápida recuperación de los valores de sodio sérico, con mantenimiento de valores muy similares en los tres grupos del estudio y en las tres determinaciones realizadas postrasplante hepático, a los tres meses, seis meses y un año postrasplante, como corresponde a una evolución favorable tras el trasplante.

En la determinación de hemoglobina en el tiempo de toma de muestra T0, se encuentran valores significativamente inferiores en los tres grupos del estudio con

respecto al grupo control, tanto en varones ($p=0,011$) como en mujeres ($p=0,002$). No hubo diferencias entre los pacientes de los distintos grupos entre sí ($p>0,05$). La anemia crónica es un hallazgo frecuente en la cirrosis hepática avanzada, asociándose su presencia con un menor índice de supervivencia. Esta mayor frecuencia de anemia en la cirrosis hepática podría estar relacionada con diferentes mecanismos subyacentes tales como pérdidas hemáticas gastrointestinales inaparentes, déficit de folato o vitamina B12, hemólisis autoinmune, balance óxido-reductor alterado o hiperesplenismo (295). Tras la realización del trasplante hepático se observa una recuperación de los valores de hemoglobina con respecto a los valores pretrasplante en todos los grupos de pacientes del estudio.

En cuanto a los valores de péptido natriurético en la determinación realizada en el tiempo de toma de muestra T0, se encuentran valores plasmáticos medios de NT-proBNP más elevados en las mujeres de los tres grupos del estudio con respecto a las mujeres del grupo control, si bien estas diferencias no fueron significativas ($p>0,05$), probablemente debido al pequeño tamaño muestral. Los valores más elevados de NT-proBNP, se observan en las mujeres del grupo 1 del estudio, con un valor medio de 171,40 pg/mL, frente a unos valores medios de 132,20 pg/mL en las mujeres del grupo 2 y 91,30 pg/mL en las mujeres del grupo 3.

En los varones, en la determinación de NT-proBNP plasmático realizada en el tiempo de toma de muestra T0 se encontraron valores significativamente más elevados en los pacientes del grupo 1 del estudio, con respecto a los pacientes del grupo 2 y a los varones del grupo control ($p<0,005$). Los pacientes del grupo 2 del estudio también mostraron valores medios de NT-proBNP plasmático significativamente más elevados

que los varones del grupo control ($p < 0,005$). Estos valores fueron de 254,64 pg/mL para los pacientes del grupo 1 del estudio, 148,91 pg/mL para los pacientes del grupo 2 y 21,82 pg/mL para los varones del grupo control. Se encontraron, por tanto, valores de NT-proBNP más elevados en los pacientes con cirrosis hepática que en los voluntarios sanos del grupo control, con significación estadística en los varones cirróticos ($p < 0,005$). Estos resultados son concordantes con la elevación de los niveles plasmáticos de péptido natriurético descritos previamente en los pacientes con cirrosis hepática (258, 262, 264).

Tras la realización del trasplante hepático, se observa que los niveles plasmáticos medios de NT-proBNP permanecen elevados en los pacientes de los tres grupos del estudio, tanto en varones como en mujeres, y en todas las tomas de muestra realizadas postrasplante, probablemente en relación con la sobrecarga cardiaca que conlleva la realización del trasplante hepático en pacientes con miocardiopatía cirrótica previa, a pesar de la ausencia de signos clínicos de disfunción diastólica previos a la cirugía (248). En varones se hallaron valores plasmáticos más elevados en el tiempo de toma de muestra T3 meses para el grupo 1 y en el tiempo de toma de muestra T6 meses para el grupo 2 del estudio, y en mujeres se hallaron los valores más elevados de NT-proBNP en plasma en el tiempo de toma de muestra T3 meses para los grupos 1 y 2 del estudio y en T6 meses para el grupo 3. En el tiempo T1 año se observó un descenso en los valores de NT-proBNP en todos los grupos del estudio, tanto para varones como para las mujeres de los grupos 2 y 3, aunque sin alcanzar valores dentro del rango normal. Esta evolución de los valores de NT-proBNP plasmático tras el trasplante hepático concuerda con lo previamente comentado de la aparición de una disfunción diastólica más evidente

en los tres primeros meses postrasplante (287) con una mejoría posterior y regresión al año postrasplante de los cambios cardiacos presentes antes del trasplante, ya descrita por Torregrosa y col (232). Therapondos y col (296) estudian la evolución de los niveles plasmáticos de BNP en un grupo de pacientes con cirrosis hepática sometidos a trasplante hepático, y encuentran que durante los primeros tres meses postrasplante hay una elevación de estos valores con respecto a los niveles de NT-proBNP basales, lo que sugiere la presencia de una disfunción diastólica durante los primeros meses postoperatorios. Estos autores encuentran, además, niveles de BNP preoperatorios más elevados en los pacientes que desarrollaron insuficiencia cardiaca congestiva tras el trasplante, por lo que concluyen que el BNP podría ser un factor predictor de la aparición de complicaciones cardiacas tras la realización del trasplante hepático, relacionando la presencia de estas complicaciones cardiacas postrasplante con la presencia de una miocardiopatía cirrótica preoperatoria, así como con la sobrecarga de fluidos, aunque no la relacionan con el tratamiento inmunosupresor. Como ya se ha señalado previamente, el trasplante hepático induce un estrés grave sobre el sistema cardiovascular, con aparición de hipotensión y bradicardia durante la reperfusión del injerto, lo que puede causar una grave inestabilidad hemodinámica y desenmascarar una disfunción miocárdica subclínica, Por tanto, las complicaciones cardiovasculares son frecuentes en el postrasplante hepático (296).

Como se ha indicado previamente, en la introducción de la presente Tesis Doctoral (epígrafe I.8.4), la presencia de niveles plasmáticos de BNP elevados en los pacientes con cirrosis hepática sugiere la presencia de disfunción cardiaca. Los pacientes cirróticos con ascitis presentan niveles plasmáticos de NT-proBNP elevados,

sugerentes de disfunción diastólica (262, 263), mientras que los pacientes con cirrosis hepática compensada pueden presentar niveles plasmáticos de péptido natriurético tanto dentro del rango normal (263) como aumentados (262, 264), en relación con el hecho de que no todos los pacientes cirróticos presentan miocardiopatía. Recientemente Bernal y col (286) estudian los valores plasmáticos de NT-proBNP en un grupo de pacientes cirróticos candidatos a realización de trasplante hepático y encuentran niveles medios de NT-proBNP elevados en estos pacientes, en relación con la expansión del volumen central y concluyen que estas elevadas concentraciones de NT-proBNP pueden indicar la presencia de síndrome hiperdinámico con disfunción cardíaca.

El hecho de que, en la presente Tesis Doctoral, los valores plasmáticos más elevados de NT-proBNP en la determinación T0, se encuentren en los pacientes del grupo 1, puede relacionarse con la etiología enólica de la cirrosis hepática y con la bien conocida toxicidad cardiológica del alcohol, ya señalada previamente (282) y la posible contribución del antecedente de abuso de alcohol en estos pacientes como un factor contribuyente o agravante de la presencia de una miocardiopatía cirrótica.

Encontramos una relación significativa entre los valores de NT-proBNP más elevados y la presencia de ascitis en las mujeres de los tres grupos del estudio ($p=0,049$). En los varones del grupo 1 del estudio también se hallaron valores de NT-proBNP más elevados en los pacientes con ascitis, aunque sin significación estadística ($p>0,05$), y con significación estadística en los pacientes varones del grupo 2 del estudio ($p=0,005$). Nuestros resultados son coincidentes con los descritos previamente por otros autores como La Villa y col (262), Iwao y col (264), Wong y col (263), y Raedle-Hurst y col (236). Todos estos autores describen incremento en los valores plasmáticos de

péptido natriurético en los pacientes con cirrosis hepática en relación con la presencia de ascitis. La retención de fluidos con aparición de ascitis y alteración hemodinámica con incremento del volumen circulante puede producir un aumento de la presión en la aurícula derecha y, por tanto, constituir un estímulo para la secreción de péptido natriurético, ya que como se ha señalado previamente en la introducción de la presente Tesis Doctoral (epígrafe I.4), el principal estímulo para la secreción de péptido natriurético por las aurículas cardiacas es la distensión de su pared (84-89). Este incremento plasmático de péptido natriurético en respuesta a la distensión auricular indica que la retención de volumen se localiza en la circulación venosa, en este caso en la circulación esplácnica, secundario a la hipertensión portal, y explica el hecho de que se encuentren niveles plasmáticos de péptido natriurético elevados en pacientes con cirrosis hepática previamente a la aparición de ascitis (262-264). Esta distensión auricular en la cirrosis hepática se confirma en los trabajos que encuentran un aumento del diámetro de la aurícula izquierda en los estudios ecocardiográficos realizados a pacientes con cirrosis hepática (215, 286) y se corrobora con los resultados de las alteraciones ecocardiográficas encontradas en el estudio objeto de la presente Tesis Doctoral.

Con respecto a la relación entre los niveles plasmáticos de NT-proBNP y la gravedad de la cirrosis, en nuestros pacientes, se hallaron valores de NT-proBNP más elevados en los pacientes con estadio C de Child-Pugh que en los pacientes con estadios A y B, y a su vez, los valores de NT-proBNP plasmáticos de los pacientes en estadio B, fueron más elevados que los hallados en los pacientes con estadio A de Child-Pugh, siendo esto válido tanto en varones como en mujeres de los tres grupos del estudio, si

bien estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p>0,05$), probablemente en relación a un pequeño tamaño muestral.

En relación con la puntuación MELD, se encontraron valores de NT-proBNP plasmático más elevados en los pacientes con puntuación MELD \geq 18 con respecto a los valores de NT-proBNP en plasma hallados en los pacientes con puntuación MELD $<$ 18, si bien sin significación estadística ($p>0,05$). En mujeres no se encontró relación entre los valores plasmáticos de NT-proBNP y la gravedad de la cirrosis expresada mediante puntuación MELD.

Raedle-Hurst y col (236) encontraron niveles de NT-proBNP en plasma más elevados en pacientes con cirrosis hepática, con un incremento en consonancia con la gravedad de la cirrosis según su estadio de Child-Pugh, indicando así enfermedad más avanzada o descompensada, así mismo encuentran que los niveles circulantes de NT-proBNP se relacionan significativamente con los marcadores de gravedad de la cirrosis. Los resultados de Raedle-Hurst y col concuerdan con lo descrito previamente por Henriksen y col (297) y Yildiz y col (298). Henriksen y col (297) estudian los niveles de BNP en 31 pacientes con cirrosis de etiología enólica y encuentran una relación significativa directa entre dichos valores y la puntuación de Child-Pugh de estos pacientes, y hallan relación entre elevación de proBNP y BNP en plasma con los marcadores de gravedad de la cirrosis y con la disfunción cardiaca, pero no con la circulación hiperdinámica.

Yildiz y col (298) realizaron un estudio similar en 52 pacientes con cirrosis hepática de etiología no enólica, encontrando niveles plasmáticos de BNP más elevados en los pacientes con estadios B y C de Child-Pugh con respecto a los pacientes en

estadio A, y concluyen que estos niveles de BNP en pacientes con cirrosis avanzada sugerirían que la cirrosis avanzada se asocia con disfunción cardiaca más evolucionada. En este mismo sentido, Woo y col (299) encuentran, igualmente, niveles plasmáticos más elevados de NT-proBNP en los pacientes con estadio C de Child-Pugh que en los pacientes con estadios A y B, y observan la existencia de una correlación significativa entre los valores de NT-proBNP y una mayor gravedad de la cirrosis según el estadio de Child-Pugh.

Padillo y col (300) estudian los niveles plasmáticos de BNP en un grupo de 30 pacientes con cirrosis hepática de distintas etiologías, y no encuentran correlación entre las concentraciones de BNP y la gravedad de la cirrosis según el estadio de Child-Pugh, probablemente en relación al pequeño tamaño muestral, pero sí encuentran una correlación positiva entre niveles plasmáticos de ANP y BNP y la puntuación MELD de sus pacientes. Recientemente, Pimenta y col (301) han propuesto el papel del BNP como factor pronóstico en la cirrosis hepática, ya que encuentran relación entre los niveles de BNP en plasma y la supervivencia a medio plazo en pacientes con cirrosis hepática descompensada. Por tanto, según conocemos, el NT-proBNP no sólo sería un factor indicador de gravedad de la cirrosis hepática, sino que también podría ser un parámetro de utilidad con respecto a la supervivencia de los pacientes con cirrosis hepática grave incluidos en lista de espera de trasplante hepático.

Los resultados obtenidos en la presente Tesis muestran la existencia de una relación entre la elevación de NT-proBNP plasmático y la gravedad de la cirrosis hepática y concuerdan con las referencias anteriormente citadas (236, 297, 298, 299, 300).

En el presente estudio, con respecto a la relación entre los valores plasmáticos de NT-proBNP y el IMC, encontramos, tanto en varones como en mujeres, niveles de NT-proBNP más elevados en los pacientes con $IMC < 25$, aunque estas diferencias no fueron significativas ($p > 0,05$), pero están en consonancia con los valores más bajos de NT-proBNP en plasma descritos en personas obesas (168), y se aprecia que la influencia del peso corporal sobre el péptido natriurético circulante parece mantenerse en los pacientes con cirrosis hepática.

Con respecto a las relaciones entre los valores de NT-proBNP en plasma y los parámetros del estudio cardiológico encontradas en el presente estudio, en mujeres se hallaron niveles de NT-proBNP plasmáticos significativamente más elevados en las pacientes con grosor del tabique interventricular aumentado ($p = 0,041$). En varones también se hallaron valores de NT-proBNP en plasma más elevados en los pacientes con aumento del grosor del tabique interventricular, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$). Bernal y col (286) encuentran un incremento del grosor del tabique interventricular en sus pacientes cirróticos candidatos a trasplante hepático y hallan hipertrofia del ventrículo izquierdo en un 22% de ellos, así como circulación hiperdinámica. Estos resultados sugieren anomalías en la distensibilidad diastólica del ventrículo izquierdo. La continua demanda para mantener un gasto cardiaco elevado puede inducir hipertrofia ventricular izquierda, y la tensión aumentada de la pared ventricular mantiene una liberación elevada de NT-proBNP. En la introducción de la presente Tesis Doctoral, en el epígrafe I.7.1, se señala la existencia de una elevación significativa de NT-proBNP en plasma en relación con la presencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo en pacientes no cirróticos, con una elevación

progresiva en proporción al incremento de la masa ventricular (177), y como se ha indicado en el epígrafe I.8.4 de la introducción del presente trabajo, la elevación de la concentración plasmática de BNP se asocia a deterioro en la función del ventrículo izquierdo, independientemente del mecanismo fisiopatológico subyacente.

Los pacientes cirróticos presentan disfunción diastólica que se asocia a un engrosamiento del tabique interventricular, y la elevación de los niveles de BNP en plasma sugiere una disfunción cardíaca, por lo que la presencia de niveles elevados de BNP en plasma podría resultar útil para identificar a los pacientes asintomáticos con disfunción diastólica (263)

Wong y col (213) encuentran un incremento del grosor del tabique interventricular y de la pared posterior del ventrículo izquierdo, así como un aumento del diámetro de la aurícula izquierda en un grupo de pacientes cirróticos, con ascitis y preascíticos. Todos los pacientes presentaban algún grado de disfunción diastólica. Yildiz y col (298), en su estudio mencionado con anterioridad, encuentran una elevación de los niveles plasmáticos de BNP proporcional al grosor del tabique interventricular y al grosor de la pared del ventrículo izquierdo. Bernal y col (286) encuentran en sus pacientes un incremento del índice de masa ventricular izquierda y, consecuentemente, disfunción diastólica, asociados a una elevación de los niveles plasmáticos de NT-proBNP. El hecho de que los pacientes asintomáticos con disfunción diastólica, en ausencia de disfunción sistólica, presenten niveles elevados de BNP plasmático, lo ha convertido en una herramienta útil para el diagnóstico precoz de disfunción cardíaca. En el trabajo de Wong y col (263) el hallazgo de que los pacientes cirróticos preascíticos no muestren elevación de BNP en plasma, a pesar de mostrar anomalías estructurales

cardiacas en el estudio ecocardiográfico, se relaciona con el hecho de que no todos los pacientes cirróticos van a presentar miocardiopatía, como ya se ha señalado previamente. El efecto combinado del engrosamiento de la pared ventricular con una elevación de la presión en el ventrículo izquierdo al final de la diástole incrementa la tensión en la pared ventricular y, por tanto, estimula la secreción de BNP. Así pues, la presencia de niveles elevados de NT-proBNP en plasma proporciona información acerca de una función cardíaca anormal en los pacientes con cirrosis hepática, y esta elevación del BNP se correlaciona bien con la disfunción diastólica en estos pacientes (263).

Padillo y col (300) realizan a sus pacientes determinación de niveles de BNP en plasma antes y después de la realización de una ventriculografía isotópica basal y tras estimulación con dobutamina, y encuentran un descenso significativo de los niveles plasmáticos de BNP con respecto al valor basal, en los pacientes con estadio C de Child-Pugh y puntuación MELD superior a 18 puntos. Estos datos sugieren la presencia de una cardiopatía subclínica, y en estas condiciones, la administración de dobutamina determinó una mejoría en la función cardíaca que, como era de esperar, se correlacionó con un descenso en los niveles de BNP en plasma. Estos datos vuelven a señalar al BNP como un excelente indicador del estado de la función cardíaca en los pacientes con cirrosis hepática.

La disfunción diastólica puede dar lugar a sintomatología cuando se produce una sobrecarga de volumen, ya que el ventrículo izquierdo hipertrófico no se puede relajar para adaptarse al exceso de volumen, situación que como se ha visto previamente, sucede en el postrasplante inmediato.

En el estudio que constituye la presente Tesis Doctoral no se ha encontrado

relación entre los valores de NT-proBNP en plasma y la presencia de disfunción diastólica, tanto en varones como en mujeres, aunque sí es importante el dato de la relación encontrada entre dichos valores y el engrosamiento del tabique interventricular, ya que como se ha indicado previamente, la hipertrofia del ventrículo izquierdo es el paso inicial hacia la aparición de disfunción diastólica, produciendo un aumento de tensión sobre la pared del ventrículo izquierdo y estimulando la secreción de NT-proBNP por los cardiomiocitos. Probablemente no se haya encontrado relación entre el valor de NT-proBNP plasmático y la presencia de disfunción diastólica debido a un pequeño tamaño muestral, o bien debido al hecho de que en el grupo de pacientes estudiados, la disfunción diastólica no era de gravedad, ya que como se ha señalado con anterioridad, los niveles de NT-proBNP en plasma se correlacionan bien con la gravedad de la disfunción diastólica en los pacientes con cirrosis hepática (263). Otra posible explicación a esta ausencia de relación entre el valor de NT-proBNP en plasma y la presencia de disfunción diastólica en nuestros pacientes, es el elevado porcentaje de pacientes que no presentaban ascitis (58,0%) ya que, como se ha señalado anteriormente, la disfunción diastólica es más prevalente en los pacientes con ascitis y estadio C de Child-Pugh (263), presentando nuestra población de estudio también menos porcentaje de pacientes con estadio C de Child-Pugh (13,6%), que en estadios A y B (86,4%). Por otra parte, nuestros resultados muestran una correlación entre dichos valores de NT-proBNP y estadio de Child-Pugh, con valores más elevados en los pacientes con estadio C. Debe considerarse que la mayoría de los pacientes cirróticos siguen tratamiento con diuréticos, principalmente espironolactona, un antagonista de la aldosterona a nivel de túbulos renales, y con beta-bloqueantes, medicaciones con

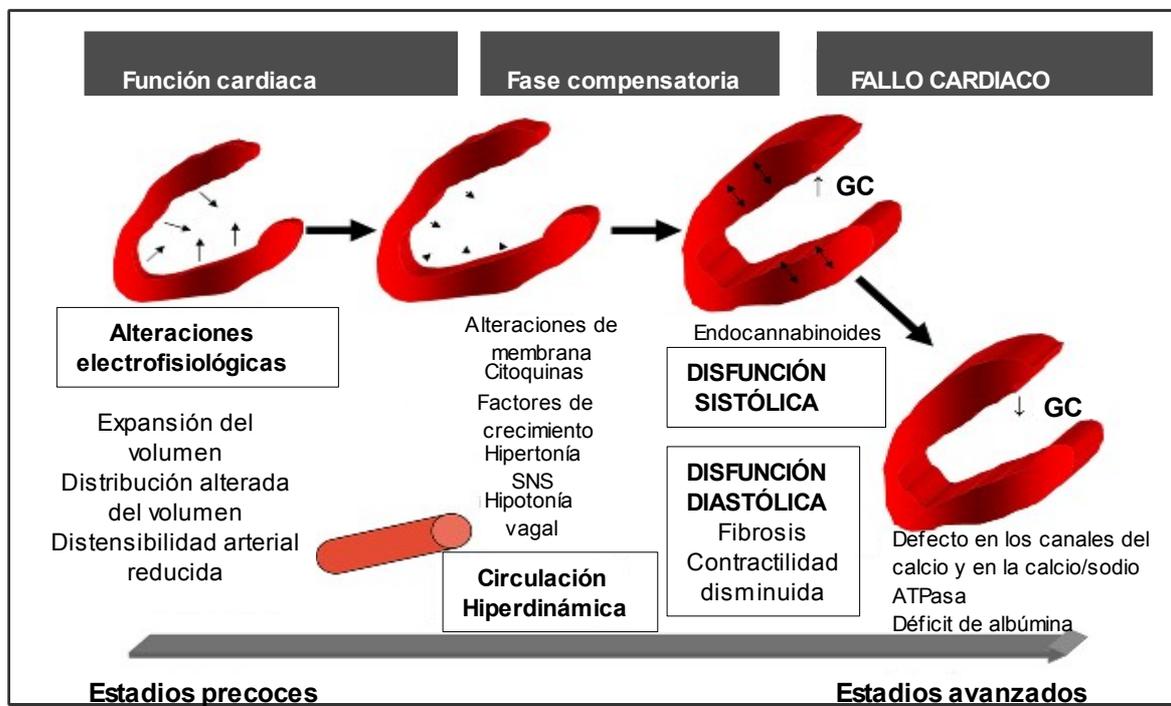
probado efecto beneficioso a nivel cardiológico, y aunque en el estudio que constituye la presente Tesis Doctoral, a todos los pacientes se les suspendió dicha medicación 72 horas antes de la toma de muestra T0, no se pueden obviar los posibles beneficios a largo plazo de dicha medicación.

La mayoría de pacientes con miocardiopatía cirrótica se diagnostican durante fases de descompensación clínica de la cirrosis, cuando presentan signos clínicos de fallo cardíaco. La prevalencia actual de la miocardiopatía cirrótica es aún desconocida, y no se conoce demasiado con respecto a la historia natural de esta entidad, ya que, como se ha indicado previamente, suele ser asintomática y bien tolerada. En el contexto de la cirrosis hepática y de la hipertensión portal hay un amplio espectro de factores, tales como la expansión del volumen y la circulación hiperdinámica, que contribuyen a la aparición de anomalías electrofisiológicas a nivel cardíaco, disfunción diastólica y disfunción sistólica. A este proceso contribuye la aparición de alteraciones a nivel de la membrana de los cardiomiocitos, y en la cirrosis avanzada, estos factores pueden conducir al fallo cardíaco.

En la figura 126 se representa gráficamente la evolución de la miocardiopatía cirrótica, desde su fase inicial y asintomática, hasta la aparición de una insuficiencia cardíaca manifiesta y los factores fisiopatológicos que contribuyen a dicha evolución, según Zardi y col (302).

Figura 126: Factores fisiopatológicos implicados en la evolución de la miocardiopatía cirrótica.

Reproducido de Zardi y col (302). GC: Gasto cardiaco



Sería de gran importancia el poder realizar el diagnóstico precoz de miocardiopatía cirrótica en los pacientes con cirrosis hepática, para evitar complicaciones de actuaciones terapéuticas que supongan una sobrecarga cardíaca como son la realización del trasplante hepático o la colocación de TIPS.

De modo general, la correlación de los niveles plasmáticos de NT-proBNP y la presencia de disfunción cardíaca, asociados a la falta de síntomas clínicos en la mayoría de los pacientes (debida, sobre todo, a la disminución de las resistencias vasculares periféricas, que enmascaran la presencia de una disfunción diastólica manifiesta) justifica, probablemente, la adopción del NT-proBNP como herramienta diagnóstica, junto con la ecocardiografía, en el diagnóstico de disfunción cardíaca en la cirrosis hepática, de cara a la realización de las maniobras terapéuticas previamente descritas.

En este sentido, Moller y Henriksen (302) proponen una serie de criterios diagnósticos para la presencia de miocardiopatía cirrótica, que incluyen como herramienta diagnóstica la determinación de NT-proBNP en plasma en los pacientes con cirrosis hepática.

En la tabla 114 se muestran los criterios propuestos para el diagnóstico de miocardiopatía cirrótica según Moller y Henriksen (303) basándose en la definición de miocardiopatía cirrótica propuesta en el año 2005, y las alteraciones fisiopatológicas que se han encontrado asociadas a dicha entidad.

Tabla 114: Propuesta de diagnóstico y criterios adicionales para el diagnóstico de la miocardiopatía cirrótica. Reproducido de Moller y Henriksen (303)

<p>DEFINICIÓN DE MIOCARDIOPATÍA CIRRÓTICA Disfunción cardíaca en pacientes con cirrosis, caracterizada por una respuesta contráctil disminuida al estrés, y/o relajación diastólica alterada con anomalías electrofisiológicas, en ausencia de otra enfermedad cardíaca conocida.</p>
<p>CRITERIOS DIAGNÓSTICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • DISFUNCIÓN SISTÓLICA <ul style="list-style-type: none"> ➢ Incremento del gasto cardíaco disminuido durante el ejercicio, cambios de volumen o estrés farmacológico ➢ Fracción de eyección < 55% en reposo • DISFUNCIÓN DIASTÓLICA <ul style="list-style-type: none"> ➢ Relación E/A <1 (corregida según la edad) ➢ Tiempo de desaceleración prolongado (> 200 ms) ➢ Tiempo de relajación isovolumétrica prolongado (> 80 ms)
<p>CRITERIOS ADICIONALES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anomalías electrofisiológicas • Respuesta cronotrópica anormal • Asincronía electromecánica • Intervalo QT prolongado • Aumento del diámetro de la aurícula izquierda • Incremento en la masa miocárdica • Elevación de BNP o NT-proBNP en plasma • Elevación de troponina I

Con respecto al resto de parámetros analíticos determinados en el contexto de la presente Tesis Doctoral, en los varones participantes en el presente estudio, se encontraron valores plasmáticos de NT-proBNP significativamente más elevados en los pacientes con valores de hemoglobina más bajos ($p=0,004$). En las mujeres participantes en el estudio, también se hallaron valores de NT-proBNP en plasma más elevados en las pacientes con anemia, si bien esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p>0,05$). Este resultado está en consonancia con lo descrito en la población general, acerca de la relación entre valores plasmáticos de NT-proBNP y la presencia y gravedad de la anemia (188-191). Por otra parte, y como también se ha indicado con anterioridad, la cirrosis hepática se relaciona con la presencia de anemia crónica, siendo ésta relación más acusada en la cirrosis avanzada, y la anemia se relaciona, a su vez, con una menor supervivencia en los pacientes cirróticos (295), constituyendo, por tanto, un indicador de gravedad de la cirrosis hepática. Así vemos como el grado de elevación del nivel plasmático de NT-proBNP se asocia, indirectamente, con una mayor gravedad de la cirrosis hepática, mediante su relación significativa con la presencia de anemia. Este hallazgo está en consonancia con los resultados descritos por Pimenta y col (301) en su trabajo publicado en el año 2010 acerca de una elevación de los niveles plasmáticos de NT-proBNP en un grupo de pacientes con cirrosis descompensada en relación con la presencia de anemia, durante su ingreso hospitalario. Por consiguiente, podemos inferir que en los pacientes varones participantes en el presente estudio, la correlación inversa entre NT-proBNP plasmático y hemoglobina sería indicativa de una mayor gravedad de la cirrosis hepática.

La anemia aumenta el gasto cardiaco, debido a una mayor demanda periférica de

oxígeno e induce la aparición de taquicardia, produciendo un estrés a nivel del corazón; este estrés inducido por la anemia sumado al estado circulatorio hiperdinámico presente en la cirrosis hepática, con aumento del gasto cardiaco, puede contribuir a agravar una miocardiopatía cirrótica ya presente en los pacientes con cirrosis avanzada, lo que se reflejaría en una mayor secreción de NT-proBNP por los ventrículos cardiacos, y podría conferir al NT-proBNP un valor pronóstico acerca de la gravedad de la cirrosis hepática, constituyendo un marcador de fallo hepático, como sugieren Pimenta y col (301).

En el trabajo que constituye la presente Tesis Doctoral, también se hallaron valores significativamente más elevados de NT-proBNP en plasma en relación con valores de bilirrubina total sérica más elevados ($p=0,001$) en los pacientes varones. En las mujeres también hubo valores de NT-proBNP en plasma más elevados en relación con la presencia de hiperbilirrubinemia, pero esta diferencia no fue significativa ($p>0,05$). La elevación de la bilirrubina total sérica, como se ha indicado con anterioridad, es un dato indicativo de fallo en la función hepática y se considera un parámetro de gravedad de la cirrosis hepática, incluido en la clasificación de Child-Pugh (269, 270) y en la puntuación MELD (271). La relación de la elevación de los niveles plasmáticos de NT-proBNP con la hiperbilirrubinemia vuleve a indicar, de forma indirecta, una relación entre la elevación de los niveles plasmáticos de NT-proBNP y la gravedad de la cirrosis hepática, y justifica la existencia de una relación entre dichos niveles de NT-proBNP circulante con la gravedad de la cirrosis expresada mediante el estadio de Child-Pugh y con la puntuación MELD igual o superior a 18 puntos, encontradas en el trabajo objeto de la presente Tesis Doctoral.

En los pacientes varones del grupo 1 del estudio, se hallaron valores plasmáticos

de NT-proBNP más elevados en los pacientes con cifras de creatinina más elevadas ($p=0,019$). En su trabajo del año 2010, Pimenta y col encuentran una relación significativa entre la elevación de NT-proBNP en plasma y la insuficiencia renal (301). La elevación de la creatinina sérica es un factor de mal pronóstico en la cirrosis hepática, incluido en el cálculo de la puntuación MELD (271). Como se ha indicado previamente, la aparición de alteraciones en la función renal es un signo de progresión de la cirrosis hepática, en relación con el inicio de un síndrome hepatorenal, siendo este un indicador de gravedad y mal pronóstico en la cirrosis hepática. En el epígrafe I.6 de la Introducción de la presente Tesis Doctoral, se ha señalado la relación existente entre la función renal y los niveles circulantes de NT-proBNP en personas no cirróticas (173), relación que parece mantenerse en los pacientes con cirrosis hepática. En la cirrosis hepática avanzada, la aparición de un síndrome hepatorenal suele suceder en el contexto de una situación hemodinámica gravemente alterada, con ascitis y vasodilatación arterial muy acusada. En esta situación es habitual que exista una elevación de los niveles circulantes de NT-proBNP, indicando la presencia de una disfunción cardíaca más grave. Por tanto, esta relación encontrada entre NT-proBNP circulante y creatinina sérica, vuelve a señalar a la elevación del NT-proBNP como un marcador de gravedad en la cirrosis hepática, y vuelve a relacionar a la cirrosis hepática avanzada con la aparición de miocardiopatía cirrótica.

Como se ha señalado previamente, los varones del grupo 1 del estudio objeto de la presente Tesis Doctoral, con cirrosis hepática de etiología enólica, han presentado valores medios de creatinina más elevados que los varones del grupo 2, con cirrosis de etiología viral, y también han presentado una mayor incidencia de ascitis y niveles

significativamente más elevados de NT-proBNP en plasma ($p < 0,005$), así como una incidencia más elevada de disfunción diastólica. Por tanto, se observa una mayor gravedad clínica de los pacientes con cirrosis hepática enólica, con incidencia más elevada de miocardiopatía cirrótica, indicada por niveles plasmáticos más elevados de NT-proBNP. Así pues, no se puede descartar al alcohol como un posible factor coadyuvante o agravante de la miocardiopatía cirrótica en este grupo de pacientes.

Con respecto a las relaciones encontradas en el trabajo objeto de la presente Tesis Doctoral en un grupo de pacientes con cirrosis hepática, candidatos a realización de trasplante hepático, entre los valores plasmáticos de NT-proBNP y los parámetros de gravedad clínica de la cirrosis hepática, así como con los parámetros del estudio ecocardiográfico y parámetros analíticos indicativos de gravedad de la cirrosis, creemos que dichos resultados justifican, probablemente, la adopción de la determinación de NT-proBNP en plasma junto con los datos ecocardiográficos de disfunción diastólica, como una herramienta de utilidad para el diagnóstico de miocardiopatía cirrótica en estos pacientes, con vistas a la eventual realización de un trasplante hepático.

CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

1. La elevación estadísticamente significativa de los niveles de NT-proBNP plasmático en los pacientes con cirrosis hepática, sin patología cardíaca conocida, con respecto a los controles sanos, es indicativa de la presencia de una disfunción cardíaca en estos pacientes, situación conocida como miocardiopatía cirrótica.
2. La elevación estadísticamente significativa de los niveles de NT-proBNP plasmático en los pacientes con cirrosis hepática y presencia de ascitis es indicativa de una mayor afectación cardiológica en estos pacientes, con respecto a los pacientes que no presentan ascitis.
3. La elevación estadísticamente significativa de los niveles de NT-proBNP plasmático en los pacientes con cirrosis hepática y grosor del tabique interventricular aumentado en el estudio ecocardiográfico, indica una mayor incidencia de miocardiopatía cirrótica en estos pacientes, con respecto a los pacientes con grosor del tabique interventricular normal.
4. La elevación estadísticamente significativa de los niveles de NT-proBNP plasmático en los pacientes con cirrosis hepática de etiología enólica con respecto a los pacientes con cirrosis hepática de otras etiologías, sería indicativa de una disfunción cardíaca más grave, probablemente por influencia del alcohol como un posible factor coadyuvante en la aparición de una miocardiopatía cirrótica.
5. La presencia de niveles de NT-proBNP plasmático significativamente más elevados en los pacientes con cirrosis hepática e hiperbilirrubinemia, es

- indicativa de un comportamiento del NT-proBNP como un indicador de gravedad en los pacientes con cirrosis hepática.
6. La elevación estadísticamente significativa de los niveles de NT-proBNP plasmático en los pacientes con cirrosis hepática y presencia de anemia, sugiere una influencia de la anemia como un factor agravante de la miocardiopatía cirrótica.
 7. Los niveles plasmáticos elevados de NT-proBNP proporcionan información acerca de una función cardíaca alterada en los pacientes con cirrosis hepática, y puesto que esta disfunción cardíaca es asintomática durante mucho tiempo, el seguimiento clínico de estos pacientes no siempre es posible, siendo la realización de una ecocardiografía un procedimiento gravoso como técnica de cribado diagnóstico (*“screening”*), se propone la determinación de los niveles plasmáticos de NT-proBNP como marcador sencillo y fidedigno de disfunción cardíaca en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

VII. BIBLIOGRAFIA

1. De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* 1981; 28: 89-94.
2. Kangawa K, Matsuo H. Purification and complete amino acid sequence of α -human atrial natriuretic polypeptide (α -hANP). *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 118: 131-9.
3. 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: 1811-5
4. Martínez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC, Januzzi JL. Biology of the natriuretic peptides. *Am J Cardiol* 2008; 101 (Suppl): 3A-8A
5. Fowkes RC, McArdle CA. C-type natriuretic peptide: an important neuroendocrine regulator? *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 333-8.
6. Liu ZL, Wiedmeyer CE, Sisson DD, Solter PF. Cloning and characterization of feline brain natriuretic peptide. *Gene* 2002; 292: 183-90.
7. Takei Y. Does the natriuretic peptide system exist throughout the animal and plant kingdom? *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2001; 129: 559-73.
8. Takei Y. Structural and functional evolution of the natriuretic peptide system in vertebrates. *Int Rev Cytol* 2000; 194: 1-66.
9. St. Pierre L, Flight S, Masci PP, Hanchard KJ, Lewis RJ, Alewood PF, De Jersey J, Lavin MF. Cloning and characterisation of natriuretic peptides from the venom glands of Australian elapids. *Biochimie* 2006; 88: 1923-31.
10. Ogawa Y, Tamura N, Chusho H, Nakao K. Brain natriuretic peptide appears to act locally as an antifibrotic factor in the heart. *Can J Physiol Pharmacol* 2001; 79: 723-9.
11. Venugopal J. Cardiac natriuretic peptides – hope or hype? *J Clin Pharmacol Ther* 2001; 26: 15-31
12. Yandle TG. Biochemistry of natriuretic peptides. *J Intern Med* 1994; 235: 561-76.

13. Davidson NC, Coutie WJ, Struthers AD. N-terminal proatrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are stable for up to 6 hours in whole blood *in vivo*. *Circulation* 1995; 91: 1276-7.
14. McDovell G, Petterson C, Maguire S, Shaw C, Nichols DP, Hall C. Variability of NT-proANP and C-ANP. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 545-8.
15. Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. *Clinical Chemistry* 2004; 50: 33-50.
16. Hunt PJ, Richards AM, Nichols MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 287-96.
17. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of the heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 571-88.
18. McNairy M, Garditto N, Clopton P, Garcia A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Stability of B-type natriuretic peptide levels during exercise in patients with congestive heart failure: implications for outpatient monitoring with B-type natriuretic peptide. *Am Heart J* 2002; 143: 406-11.
19. Cheung BM, Dickerson JE, Ashby MJ, Brown MJ, Brown J. Effects of physiological increments in human alpha-atrial natriuretic peptide and human brain natriuretic peptide in normal male subjects. *Clin Sci (Lond)* 1994; 86: 723-30.
20. Almenar Bonet L, Martinez-Dolz L. Péptidos natriuréticos en insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol (Supl)* 2006; 6: 15F-26F.
21. Kalra PR, Clague JR, Bolger AP, Anker SD, Poole-Wilson PA, Struthers AD Coats AJ. Myocardial production of C-type natriuretic peptide in chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 571-3.
22. Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM. Natriuretic peptides, their receptors and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocrine Rev* 2006; 27: 47-72.
23. Holtwick R, van Eickels M, Skyrabin BV, Baba HA, Begrow F, Schneider MD, Garbers DL, Kuhn M. Pressure independent cardiac hypertrophy in mice with

- cardiomyocyte-restricted inactivation of the atrial natriuretic peptide receptor guanylyl cyclase A *J Clin Invest* 2003; 111: 1399- 407.
24. Yan W, Wu F, Mosser J, Wu Q. Corin, a transmembrane cardiac serine protease, acts as a pro-atrial natriuretic peptide-converting enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 8525-9.
25. LaPointe MC. Molecular regulation of the brain natriuretic peptide gene. *Peptides* 2005; 26: 944-56.
26. Gardner DG, Chen S, Glenn DJ, Grisby CL. Molecular biology of the natriuretic peptide system: Implications for physiology and hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 419-26.
27. Gerbes AL, Dagnino L, Nguyen T, Nemer M. Transcription of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide genes in human tissues. *J Clin Endocrinol Metab Endocr Rev* 2006; 27: 47-72.
28. Qi W, Mathisen P, Kjekshus J, Bjornerheim R, Endresen K, Hall C. Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis. *Am Heart J* 2001; 142: 725-32.
29. Onuoha GN, Nicholls DP, Patterson A, Beringer T. Neuropeptide secretion in exercise. *Neuropeptides* 1998; 32: 319-25.
30. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, Ogawa H, Okumura K, Mukoyama M, Nakao K. 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.
31. Brandt I, Lambeir AM, Ketelslegers JM, Vanderheyden M, Scharpe S, De Meester I. Dipeptidyl-peptidase IV converts intact B-type natriuretic peptide into its des-SerPro form. *Clin Chem* 2006; 52: 82-7.
32. Pankow K, Wang Y, Gembardt F, Krause E, Sun X, Krause G, Schultheiss HP, Siems WE, Walther T. Successive action of meprin A and neprilysin catabolizes B-type natriuretic peptide. *Circ Res* 2007; 101: 875- 82.
33. Heublein DM, Huntley BK, Boerrigter G, Cattalotti a, Sandberg SM, Redfield MM, Burnett JC Jr. Immunoreactivity and guanosine 3', 5'-cyclic monophosphate activating actions of various molecular forms of human B-type natriuretic peptide. *Hypertension* 2007; 49: 1114-9.

34. Boeritger G, Costello-Boeritger LC, Harty GJ, Lapp H, Burnett JC, Jr. Des-serine-proline brain natriuretic peptide 3-32 in cardiorenal regulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292: R897-R901.
35. Ala-Kopsala M, Magga J, Peuhkurinen K, Leipala J, Ruskoaho H, Leppaluoto J, Vuolteenaho O. Molecular heterogeneity has a major impact on the measurement of circulating N-terminal fragments of A- and B-type natriuretic peptides. *Clin Chem* 2004; 50: 1576-88.
36. Lainchbury JG, Nicholls MG, Espiner EA, Ikram H, Yandle TG, Richards AM. Regional plasma levels of cardiac peptides and their response to acute neutral endopeptidase inhibition in man. *Clin Sci (Lond)* 1998; 95: 547-55.
37. Schou 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; 36: 8-15
38. Potter LR. Domain analysis of human transmembrane guanylyl cyclase receptors: implications for regulation. *Front Biosci* 2005; 10: 1205-20.
39. Nagase M, Katafuchi T, Hirose S, Fujita T. Tissue distribution and localization of natriuretic peptide receptor subtypes in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 1997; 15: 1235-43.
40. Wilcox JN, Augustine A, Goeddel DV, Lowe DG. Differential regional expression of the three natriuretic peptide receptor genes within primate tissues. *Mol Cell Biol* 1991;11: 3454-62.
41. Suga S, Nakao K, Kishimoto I, Hosoda K, Mukoyama M, Arai H, Shirakami G, Ogawa Y, Komatsu Y, Nakagawa O. Phenotype-related alteration in expression of natriuretic peptide receptors in aortic smooth muscle cells. *Circ Res* 1992; 71: 34-9.
42. Potter LR, Hunter T. Phosphorylation of the kinase homology domain is essential for activation of the A-type natriuretic peptide receptor. *Mol Cell Biol* 1998; 18: 2164-72.
43. Fethiere J, Graihle R, Larose L, Babinski K, Ong H, De Lean A. Distribution and regulation of natriuretic factor-R1C receptor subtypes in mammalian cell lines. *Mol Cell Biochem* 1993; 124: 11-6.

44. Suga S, Nakao K, Hosoda K, Mukoyama M, Ogawa Y, Shirakami G, Arai H, Saito Y, Kambayashi Y, Inouye K, Imura H. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology* 1992; 130: 229-39.
45. Miyagi M, Misono KS. Disulfide bond structure of the atrial natriuretic peptide receptor extracellular domain: conserved disulfide bonds among guanylate cyclase-coupled receptors. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1478: 30-8.
46. Misono KS. Atrial natriuretic factor binding to its receptor is dependent on chloride concentration: a possible feedback-control mechanism in renal salt regulation. *Circ Res* 2000; 86: 1135-9.
47. Ogawa H, Qiu Y, Ogata CM, Misono KS. Crystal structure of hormone-bound atrial natriuretic peptide receptor extracellular domain: rotation mechanism for transmembrane signal transduction. *J Biol Chem* 2004; 279: 28625-31.
48. Kumar R, Grammatikatis N, Chinkers M. Regulation of the atrial natriuretic peptide receptor by heat shock protein 90 complexes. *J Biol Chem* 2001; 276: 11371-5.
49. Takahashi Y, Nakayama T, Soma M, Izumi Y, Kanmatsuse K. Organization of the human natriuretic peptide receptor A gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 246: 20414-20.
50. Nakayama T, Soma M, Takahashi Y, Rehemudula D, Kanmatsuse K, Furuya K. Functional deletion mutation of the 5'-flanking region of type A human natriuretic peptide receptor gene and its association with essential hypertension and left ventricular hypertrophy in the Japanese. *Circ Res* 2000; 86: 841-5.
51. Langenickel T, Buttgerit J, Pagel I, Dietz R, Willenbrock R, Bader M. Forced homodimerization by site-directed mutagenesis alters guanylyl cyclase activity of natriuretic peptide receptor B. *Hypertension* 2004; 43: 460-5.
52. Fenrick R, Bouchard N, McNicholl N, DeLean A. Glycosylation of asparagine 24 of the natriuretic peptide receptor-B is crucial for the formation of a competent ligand binding domain. *Mol Cell Biochem* 1997; 173: 25-32.
53. Potter LR, Hunter T. Identification and characterization of the major phosphorylation sites of the B-type natriuretic peptide receptor. *J Biol Chem* 1998; 273: 15533-9.

54. Tamura N, Doolittle LK, Hammer RE, Shelton JM, Richradson JA, Garbers DL. Critical roles of the guanylyl cyclase B receptor in endochondral ossification and development of female reproductive organs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 17300-5.
55. Tsuji T, Kunieda T. A loss-of-function mutation in natriuretic peptide receptor 2 (Npr2) gene is responsible for disproportionate dwarfism in *cn/cn* mouse. *J Biol Chem* 2005; 280: 14288-92.
56. Rehemedula D, Nakayama T, Soma M, Takahashi Y, Uwabo J, Sato M, Izumi Y, Kanmatsuse K, Ozawa Y. Structure of the type B human natriuretic peptide receptor gene and association of a novel microsatellite polymorphism with essential hypertension. *Circ Res* 1999; 84: 605-10.
57. Bartels CF, Bukulmez H, Padayatti P, Rhee DK, van Ravenswaaij-Arts C, Pauli RM, Mundlos S, Chitayat D, Shih LY, Al-Gazali LI, Kant S, Cole T, Morton J, Cormier-Daire V, Faivre L, Lees M, Kirk J, Mortier GR, Leroy J, Zabel B, Kim CA, Crow Y, Braverman NE, van den Akker F, Warman ML. Mutations in the transmembrane natriuretic peptide receptor NPR-B impair skeletal growth and cause acromesomelic dysplasia, type Maroteaux. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 27-34.
58. Potter JG, Arfsten A, Fuller F, Miller JA, Gregory LC, Lewicki JA. Isolation and functional expression of the human atrial natriuretic peptide clearance receptor cDNA. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 171: 796-803.
59. Van den Akker F. Structural insights into the ligand binding domains of membrane bound guanylyl cyclases and natriuretic peptide receptors. *J Mol Biol* 2001; 311: 923-37.
60. Stults JT, O'Connell KL, Garcia C, Wong S, Engel AM, Garbers DL, Lowe DG. The disulfide linkages and glycosylation sites of the human natriuretic peptide receptor-C homodimer. *Biochemistry* 1994; 33: 11372-81.
61. Jaubert J, Jaubert F, Martin N, Washburn LL, Lee BK, Eicher EM, Guenet JL. Three new allelic mouse mutations that cause skeletal overgrowth involve the natriuretic peptide receptor C gene (Npr3). *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 10278-83.
62. Matsukawa N, Grzesik WJ, Takahashi N, Pandey KN, Pang S, Yamauchi M, Smithies O. The natriuretic peptide clearance receptor locally modulates

- physiological effects of the natriuretic peptide system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7403-8.
63. Nussenzveig DR, Lewicki JA, Maack T. Cellular mechanisms of the clearance function of type C receptors of atrial natriuretic factor. *J Biol Chem* 1990; 265: 20952-8.
64. Rahmutula D, Nakayama T, Soma M, Kosuge K, Aoi N, Izumi Y, Kanmatsuse K, Ozawa Y. Structure and polymorphisms of the human natriuretic peptide receptor C gene. *Endocrine* 2002; 17: 85-90.
65. Chinkers M, Singh S, Garbers DL. Adenine nucleotides are required for activation of rat atrial natriuretic peptide receptor/guanylyl cyclase expressed in a baculovirus system. *J Biol Chem* 1991; 266: 4088-93.
66. Abbey SE, Potter LR. Vasopressin-dependent inhibition of the C-type natriuretic peptide receptor, NPR-B/GC-B, requires elevated intracellular calcium concentrations. *J Biol Chem* 2002; 277: 42423-30.
67. Abbey SE, Potter LR. Lysophosphatidic acid inhibits C-type natriuretic peptide activation of guanylyl cyclase-B. *Endocrinology* 2003; 144: 240-6..
68. Abbey-Hosch SE, Cody AN, Potter LR. Sphingosine-1-phosphate inhibits C-type natriuretic peptide activation of guanylyl cyclase B (GC-B/NPR-B). *Hypertension* 2004; 43: 1103-9.
69. Chrisman TD, Perkins DT, Garbers DL. Identification of a potent serum factor that causes desensitization of the receptor for C-type natriuretic peptide. *Cell Commun Signal* 2003; 1:4.
70. Potter LR, Hunter T. Activation of PKC stimulates the dephosphorylation of natriuretic peptide receptor-B at a single serine residue: a possible mechanism of heterologous desensitization. *J Biol Chem* 2000; 275: 31099-106.
71. Potthast R, Abbey-Hosch SE, Antos LK, Marchant JS, Kuhn M, Potter LR. Calcium-dependent dephosphorylation mediates the hyperosmotic and lysophosphatidic acid-dependent inhibition of natriuretic peptide receptor-B/guanylyl cyclase-B. *J Biol Chem* 2004; 279: 48513-9.
72. Abbey-Hosch SE, Smirnov D, Potter LR. Differential regulation of NPR-B/GC-B by protein kinase C and calcium. *Biochem Pharmacol* 2005; 70: 686-94.

73. Charloux A, Piquard F, Doutreleau S, Brandenberger G, Geny B. Mechanism of renal hyposponsiveness to ANP in heart failure. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 769-78.
74. Bryan PM, Xu X, Dickey DM, Chen Y, Potter LR. Renal hyposponsiveness to atrial natriuretic peptide in congestive heart failure results from reduced atrial natriuretic peptide receptor concentrations. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: 1636-44.
75. Abassi Z, Burnett JC, Grushka E, Hoffman A, Haramati A, Winaver J. Atrial natriuretic peptide and renal cGMP in rats with experimental heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1991; 261: R858-64.
76. Chen HH, Schirger JA, Chau WL, Jougasaki M, Lisy O, Redfield MM, Barclay PT, Burnett JC Jr. Renal response to acute neutral endopeptidase inhibition in mild and severe experimental heart failure. *Circulation* 1999; 100: 2443-8.
77. Supaporn T, Sandberg SM, Borgeson DD, Heublein DM, Luchner A, Wei CM, Dousa TP, Burnett JC Jr. Blunted cGMP response to agonists and enhanced glomerular cyclic 3', 5'-nucleotide phosphodiesterase activities in experimental congestive heart failure. *Kidney Int* 1996; 50: 1718-25.
78. Rathinavelu A, Isom GE. Differential internalization and processing of atrial-natriuretic-factor B and C receptor in PC12 cells. *Biochem J* 1991; 276: 493 -7.
79. Vieira MA, Gao M, Nikonova LN, Maack T. Molecular and cellular physiology of the dissociation of atrial natriuretic peptide from guanylyl cyclase receptors. *J Biol Chem* 2001; 276: 36438-45.
80. Fan D, Bryan PM, Antos LK, Potthast RJ, Potter LR. Downregulation does not mediate natriuretic-peptide-dependent desensitization of natriuretic peptide receptor (NPR)-A or NPR-B: guanylyl cyclase-linked natriuretic peptide receptors do not internalize. *Mol Pharmacol* 2005; 67: 174-83.
81. Lisy O, Jougasaki M, Schirger JA, Chen HH, Barclay PT, Burnett JC Jr. Neutral endopeptidase inhibition potentiates the natriuretic actions of adrenomedullin. *Am J Physiol Renal Physiol* 1998; 275: 410-4.

82. Charles CJ, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM, Yandle TG, Potter A, Kosoglou T. Clearance receptors and endopeptidase 24.11: equal role in natriuretic peptide metabolism in conscious sheep. *Am J Physiol* 1996; 271: R373-80.
83. Smith MW, Espiner EA, Yandle TG, Charles CJ, Richards AM. Delayed metabolism of human brain natriuretic peptide reflects resistance to neutral endopeptidase. *J Endocrinol* 2000; 167: 239-46.
84. Lang RE, Thölken H, Ganten D, Luft FC, Ruskoaho H, Unger T. Atrial natriuretic factor-a circulating hormone stimulated by volume loading. *Nature* 1985; K 314: 264-6.
85. Berkenstadt H, Rosenthal T, Peleg E, Segal E, Hackshaw A, Ben-Ari G, Perel A. Elevated plasma atrial natriuretic peptide levels after occlusion of the thoracic aorta. *Chest* 1999; 115: 130-4.
86. Ruskoaho H. Atrial natriuretic peptide: synthesis, release and metabolism. *Pharmacologic Rev* 1992; 44: 479-602.
87. Nigri A, Sardella C, Tosti-Croce C, Martuscelli E, Pizzuto F, Greco C, Berni A. Atrial natriuretic peptide release during myocardial ischaemia induced by percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 1996; 132: 698-9.
88. Tajima F, Sagawa S, Claybaugh JR, Shiraki K. Renal, endocrine and cardiovascular responses during head-out water immersion in leg less men. *Aviation Space Environment Med* 1999; 70: 465-70.
89. Geny B, Charloux A, Lampert E, Lonsdorfer J, Haberey P, Piquard F. Enhanced Brain natriuretic peptide response to peak exercise in heart transplant recipients. *J App Physiol* 1998; 85: 2270-6.
90. Weston MW, Cintron GB, Giordano AT, Veseley DL. Normalisation of circulating atrial natriuretic peptides in cardiac transplant recipients. *Am Heart J* 1994; 127: 129-42.
91. Lenz W, Herten M, Gerzer R, Drummer C. Regulation of natriuretic peptide (Urodilatin) release in human kidney cell line. *Kidney Inter* 1999; 55:91-9.
92. De Bold AJ, Bruneau BG, Kuroshi ML. Mechanical and neuroendocrine regulation of the endocrine heart. *Cardiovas Res* 1996; 31: 7-18.

93. Inoue S, Murakami Y, Sano K, Katoh H, Shimada T. Atrium as a source of brain natriuretic polypeptide in patients with atrial fibrillation. *J Card Fail* 2000; 6: 92-6.
94. Knudsen CW, Omland T, Westheim A, Wu AH, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Storrow AB, Abraham WT, McCullough PA, Maisel A. Impact of atrial fibrillation on the diagnostic performance of B-type natriuretic peptide concentration in dyspneic patients: an analysis from the breathing not properly multinational study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 838-44.
95. Wozakowska-Kapton B. Effect of rhythm restoration on plasma brain natriuretic peptide in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1555-8.
96. Goetze JP. Biochemistry of pro-B-type natriuretic peptide-derived peptides: the endocrine heart revisited. *Clin Chem* 2004; 50: 1503-10.
97. Christoffersen C, Goetze JP, Bartels ED, Larsen MO, Ribel U, Rehfeld JF, Rolin B, Nielsen LB. Chamber-dependent expression of brain natriuretic peptide and its mRNA in normal and diabetic pig heart. *Hypertension* 2002; 40L: 54-60.
98. Lang CC, Coutie WJ, Khong TKI, Choy AM, Struthers AD. Dietary sodium loading increases plasma brain natriuretic peptide levels in man. *J Hypertens* 1991; 9: 779-82.
99. Prestle J, Dieterich S, Preuss M, Bieligh U, Hasenfuss G. Heterogeneous transmural gene expression of calcium-handling proteins and natriuretic peptides in the failing human heart. *Cardiovas Res* 1999; 43: 323-31.
100. Ogawa T, Linz W, Stevenson M, Bruneau BG, Kuroski ML, Chen JH, Eid H, Schölkens BA, de Bold AJ. Evidence for load-dependent and load-independent determinants of cardiac natriuretic peptide production. *Circulation* 1996; 93: 2059-67.
101. Tokola H, Hautala N, Marttila M, Magga J, Pikkarainen S, Kerkela R, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Mechanical load-induced alterations in B-type natriuretic peptide gene expression. *Can J Physiol Pharmacol* 2001; 79: 646-53.
102. Ashman DF, Lipton R, Melicow MM, Price TD. Isolation of adenosine 3', 5'-monophosphate and guanosine 3', 5'-monophosphate from rat urine. *Biochem Biophys Res Commun* 1963; 11: 330-4.

103. Pfeifer A, Klatt P, Massberg S, Ny L, Sausbier M, Hirneiss C, Wang GX, Korth M, Aszodi A, Andersson KE, Krombach F, Mayerhofer A, Ruth P, Fassler R, Hoffmann F. Defective smooth muscle regulation in cGMP kinase I-deficient mice. *EMBO J* 1998; 17: 3045-51.
104. Smolenski A, Burkhardt AM, Eigenthaler M, Butt E, Gambaryan S, Lohmann SM, Walter U. Functional analysis of cGMP-dependent protein kinases I and II as mediators of NO / cGMP effects. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1998; 358: 134-9.
105. Pfeifer A, Aszodi A, Seidler U, Ruth P, Hofmann F, Fassler R. Intestinal secretory defects and dwarfism in mice lacking cGMP-dependent protein kinase II. *Science* 1996; 274: 2082-6.
106. Chikuda H, Kugimiya F, Hoshi K, Ikeda T, Ogasawara T, Shimoaka T, Kawano H, Kamekura S, Tsuchida A, Yokoi N, Nakamura K, Komeda K, Chung UI, Kawaguchi H. Cyclic GMP-dependent protein kinase II is a molecular switch from proliferation to hypertrophic differentiation of chondrocytes. *Genes Dev* 2004; 18: 2418-29.
107. Steinhilber ME, Cochrane KL, Field LJ. Hypotension in transgenic mice expressing atrial natriuretic factor fusion genes. *Hypertension* 1990; 16: 301-7.
108. Field LJ, Veress AT, Steinhilber ME, Cochrane K, Sonnenberg H. Kidney function in ANF-transgenic mice: effects of blood volume expansion. *Am J Physiol* 1991; 260: R1-R5.
109. Veress AT, Chong CK, Field LJ, Sonnenberg H. Blood pressure and fluid-electrolyte balance in ANF-transgenic mice on high- and low-salt diets. *Am J Physiol* 1995; 269: R186-R192.
110. John SW, Veress AT, Honrath U, Chong CK, Peng L, Smithies O, Sonnenberg H. Blood pressure and fluid-electrolyte balance in mice with reduced or absent ANP. *Am J Physiol* 1996; 271: R109-R114.
111. Feng JA, Perry G, Mori T, Hayashi T, Oparil S, Chen YF. Pressure-independent enhancement of cardiac hypertrophy in atrial natriuretic-deficient mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2003; 30:343-9.

112. Knowles JW, Esposito G, Mao L, Hagaman JR, Fox JE, Smithies O, Rockman HA, Maeda N. Pressure-independent enhancement of cardiac hypertrophy in natriuretic peptide receptor A-deficient mice. *J Clin Invest* 2001; 107: 975-84.
113. Kishimoto I, Rossi K, Garbers DL. A genetic model provides evidence that the receptor for atrial natriuretic peptide (guanylyl cyclase A) inhibits cardiac ventricular myocyte hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 2703-6.
114. Schillinger KJ, Tsai SY, Taffet GE, Reddy AK, Marian AJ, Entman ML, Oka K, Chan L, O'Malley BW. Regulatable atrial natriuretic peptide gene therapy for hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 13789-94.
115. Honrath U, Chong CK, Melo LG, Sonnenberg H. Effects of saline infusion on kidney and collecting duct function in atrial natriuretic peptide (ANP) gene "knockout" mice. *Can J Physiol Pharmacol* 1999; 77: 454-7.
116. Ogawa Y, Itoh H, Tamura N, Suga S, Yoshimasa T, Uehira M, Matsuda S, Shiono S, Nishimoto H, Nakao K. Molecular cloning of the complementary DNA and gene that encode mouse brain natriuretic peptide and generation of transgenic mice that overexpress the brain natriuretic peptide gene. *J Clin Invest* 1994; 93: 1911-21.
117. Suda M, Ogawa Y, Tanaka K, Tamura N, Yasoda A, Takigawa T, Uehira M, Nishimoto H, Itoh H, Saito Y, Shiota K, Nakao K. Skeletal overgrowth in transgenic mice that overexpress brain natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 2337-42.
118. Suganami T, Mukoyama M, Sugawara A, Mori K, Nagae T, Kasahara M, Yahata K, Makino H, Fujinaga Y, Ogawa Y, Tanaka I, Nakao K. Overexpression of brain natriuretic peptide in mice ameliorates immunemediated renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2652- 63.
119. Tamura N, Ogawa Y, Chusho H, Hakamura K, Nakao K, Suda M, Kasahara M, Hashimoto R, Katsuura G, Mukoyama M, Itoh H, Saito Y, Tanaka I, Otani H, Katsuki M. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 4239-44.
120. Chusho H, Tamura N, Ogawa Y, Yasoda A, Suda M, Miyazawa T, Nakamura K, Nakao K, Kurihara T, Komatsu Y, Itoh H, Tanaka K, Saito Y, Katsumi M. Dwarfism

- and early death in mice lacking C-type natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 4016-21.
121. Shi SJ, Vellaichamy E, Chin SY, Smithies O, NavarLG, Pandey KN. Natriuretic peptide receptor A mediates renal sodium excretory responses to blood volume expansion. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285: F694-F702.
122. Langenickel TH, Buttgerit J, Pagel-Langenickel I, Lidner M, Monti J, Beuerlein K, Al-Saadi N, Plehm R, Popova E, Tank J, Dietz R, Willenbrock R, Bader M. Cardiac hypertrophy in transgenic rats expressing a dominant-negative mutant of the natriuretic peptide receptor B. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 4735-40.
123. McKay MK, Huxley VH. ANP increases capillary permeability to protein independent of perusate protein composition. *Am J Physiol* 1995; 268: H1865-H1874.
124. Westendorp RG, Draijer R, Meinders AE, Van Hinsberg VW. Cyclic-GMP-mediated decrease in permeability of human umbilical and pulmonary artery endothelial cell monolayers. *J Vasc Res* 1994; 31: 42-51.
125. Franco F, Dubois SK, Peshock RM, Shonet RV. Magnetic resonance imaging accurately estimates LV mass in a transgenic mouse model of cardiac hypertrophy. *Am J Physiol* 1998; 274: H679-83.
126. Barbee RW, Perry BD, Re NE, Murgu JP, Field LJ. Hemodynamics in transgenic mice with overexpression of atrial natriuretic factor. *Circ Res* 1994; 74: 747-51.
127. Cao L, Gardner DG. Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts. *Hypertension* 1995; 25: 227-34.
128. Takahashi N, Saito Y, Kuwagara K, Harada M, Kishimoto I, Ogawa Y, Kawakami R, Nakagawa Y, Nakanishi M, Nakao K. Angiotensin II-induced ventricular hypertrophy and extracellular signal-regulated kinase activation are suppressed in mice overexpressing brain natriuretic peptide in circulation. *Hypertens Res* 2003; 26: 847-53.
129. Kapoun AM, Liang F, O'young G, Damm DL, Quon D, White RT, Munson K, Lam A, Schreiner GF, Protter AA. B-type natriuretic peptide exerts brad functional opposition to transforming growth factor- β in primary human cardiac fibroblasts:

- fibrosis, myofibroblasts conversion, proliferation and inflammation. *Circ Res* 2004; 94: 453-61.
130. Light DB, Corbin JD, Stanton BA. Dual ion-channel regulation by cyclic GMP and cyclic GMP-dependent protein kinase. *Nature* 1990; 344: 336-9.
131. Alioua A, Tanaka Y, Wallner M, Hoffmann F, Ruth P, Meera P, Toro L. The large conductance, voltage-dependent, and calcium-sensitive K⁺ channel, Hslo, is a target of cGMP-dependent protein kinase phosphorylation in vivo. *J Biol Chem* 1998; 273: 32950-6.
132. Swayze RD, Braun AP. A catalytically inactive mutant of type I cGMP-dependent protein kinase prevents enhancement of large conductance, calcium-sensitive K⁺ channels by sodium nitroprusside and cGMP. *J Biol Chem* 2001; 276: 19729-37.
133. Komalavilas P, Lincoln TM. Phosphorylation of the inositol 1,4,5- triphosphate receptor. Cyclic GMP-dependent protein kinase mediates cAMP and cGMP dependent phosphorylation in the intact rat aorta. *J Biol Chem* 2001; 271: 21933-8.
134. Schlossmann J, Ammendola A, Ashman K, Zong X, Huber A, Neubauer G, Wang GX, Allescher HD, Korth M, Wilm M, Hofmann F, Ruth P. Regulation of intracellular calcium by a signaling complex of IRAG, IP3 receptor and cGMP kinase I β . *Nature* 2000; 404: 197-201.
135. Nakamura M, Ichikawa K, Ito M, Yamamori B, Okinaka T, Isaka N, Yoshida Y, Fujita S, Nakano T. Effects of the phosphorylation of myosin phosphatase by cyclic GMP-dependent protein kinase. *Cell Signal* 1999; 11: 671-6.
136. Suga S, Itoh H, Komatsu Y, Ogawa Y, Hama N, Yoshimasa T, Nakao K. Cytokine-induced C-type natriuretic peptide (CNP) secretion from vascular endothelial cells-evidence for CNP as a novel autocrine / paracrine regulator from endothelial cells. *Endocrinology* 1993; 133: 3038-41.
137. Kohno M, Yokokawa K, Yasunari K, Kano H, Minami M, Ueda M, Yoshikawa J. Effect of natriuretic peptide family on the oxidized LDL-induced migration of human coronary artery smooth muscle cells. *Circ Res* 1997; 81: 585-90.
138. Brown J, Chen Q, Hong G. An autocrine system for C-type natriuretic peptide within rat carotid neointima during arterial repair. *Am J Physiol* 1997; 272: H2919-H2931.

139. Chauhan SD, Nilsson H, Ahluwalia A, Hobbs AJ. Release of C-type natriuretic peptide accounts for the biological activity of endothelium-derived hyperpolarizing factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 1426-1431.
140. Hobbs A, Foster P, Prescott C, Scotland R, Ahluwalia A. Natriuretic peptide receptor-C regulates coronary blood flow and prevents myocardial ischemia/reperfusion injury: novel cardioprotective role for endothelium-derived C-type natriuretic peptide. *Circulation* 2004; 110: 1231-5.
141. Scotland RS, Cohen M, Foster P, Lovell M, Mathur A, Ahluwalia A, Hobbs AJ. C-type natriuretic peptide inhibits leukocyte recruitment and platelet-leukocyte interactions via suppression of P-selectin expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102: 14452-7.
142. Hamad AM, Clayton A, Islam B, Knox AJ. Guanylyl cyclases, nitric oxide, natriuretic peptides and airway smooth muscle function. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 285: L973-L983.
143. Yap LB, Mukerjee D, Timms PM, Ashrafian H, Coghlan JG. Natriuretic peptides, respiratory disease, and the right heart. *Chest* 2004; 126: 1330-6.
144. Klinger JR, Warburton RR, Pietras LA, Smithies O, Swift R, Hill NS. Genetic disruption of atrial natriuretic peptide causes pulmonary hypertension in normoxic and hypoxic mice. *Am J Physiol* 1999; 276: L868-L874.
145. Itoh T, Nagaya N, Murakami S, Fujii T, Iwase T, Ishibashi-Ueda H, Yutani C, Yamagishi M, Kimura H, Kangawa K. C-type natriuretic peptide ameliorates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1204-11.
146. Murakami S, Nagaya N, Itoh T, Fujii T, Iwase T, Hamada K, Kimura H, Kangawa K. C-type natriuretic peptide attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 287: L1172-L1177.
147. Wagner C, Pfeifer A, Ruth P, Hofmann F, Kurtz A. Role of cGMP-kinase II in the control of renin secretion and renin expression. *J Clin Invest* 1998; 102: 1576-82.
148. Shi SJ, Nguyen HT, Sharma GD, Navar LG, Pandey KN. Genetic disruption of atrial natriuretic peptide receptor-A alters renin and angiotensin II levels. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 281: F665-F673.

149. MacFarland RT, Zelus BD, Beavo JA. High concentrations of a cGMP-stimulated phosphodiesterase mediate ANP-induced decreases in cAMP and steroidogenesis in adrenal glomerulosa cells. *J Biol Chem* 1991; 266: 136-42.
150. Olson LJ, Lowe DG, Drewett JG, Novel natriuretic peptide receptor guanylyl cyclase A-selective agonist inhibits angiotensin II and forskolin-evoked aldosterone synthesis in a human zona glomerulosa cell line. *Mol Pharmacol* 1996; 50: 430-5.
151. Sengenès C, Bouloumie A, Haunner H, Berlan M, Busse R, Lafontan M, Galitzky J. Involvement of a cGMP-dependent pathway in the natriuretic peptide-mediated hormone-sensitive lipase phosphorylation in human adipocytes. *J Biol Chem* 2003; 278: 48617-26.
152. Galitzky J, Sengenès C, Thalamas C, Marques MA, Senard JM, Lafontan M, Berlan M. The lipid-mobilizing effect of atrial natriuretic peptide is unrelated to sympathetic nervous system activation or obesity in young men. *J Lipid Res* 2001; 42: 536-44.
153. Sengenès C, Stich V, Berlan M, Hejnova J, Lafontan M, Pariskova Z, Galitzky J. Increased lipolysis in adipose tissue and lipid mobilization to natriuretic peptide during low-calorie diet in obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 24-32.
154. Yang RH, Jin HK, Wyss Jm, Chen YF, Oparil S. Pressor effect of blocking atrial natriuretic peptide in nucleus tractus solitarii. *Hypertension* 1992; 19: 198-205.
155. Hartt DJ, Ogiwara T, Ho AK, Chik CL. Cyclic GMP stimulates growth hormone release in rat anterior pituitary cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 214: 918-926.
156. Morita R, Ukyo N, Furuya M, Uchiyama T, Hori T. Atrial natriuretic peptide polarizes human dendritic cells toward a Th2-promoting phenotype through its receptor guanylyl cyclase-coupled receptor A. *J Immunol* 2003; 170: 5869-75.
157. Izumi T, Saito Y, Kishimoto I, Harada M, Kuwakara K, Hamanaka I, Takahashi N, Kawakami R, Li Y, Takemura G, Fujiwara H, Garbers DL, Mochizuki S, Nakao K. Blockade of the natriuretic peptide receptor guanylyl cyclase-A inhibits NF- κ B activation and alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Clin Invest* 2001; 108: 203-13.

158. Mohapatra SS, Lockey RF, Vesely DL, Gower Jr WR. Natriuretic peptides and genesis of asthma: an emerging paradigm? *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 520-6.
159. Mueller C, Breidthardt T, Laule-Kilian K, Christ M, Perruchoud AP. The integration of BNP and NT-proBNP into clinical medicine. *Swiss Med Wkly* 2007; 137: 4-12.
160. Maisel A, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA; Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-7.
161. Ordoñez-Llanos J, Collinson PO, Christenson RH. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide: analytic considerations. *Am J Cardiol* 2008; 101 (Suppl):9A-15A.
162. Clerico A, Fontana M, Zy WL, Passino C, Emdin M. Comparison of the diagnostic accuracy of brain natriuretic peptide (BNP) and the N-terminal part of the propeptide of BNP immunoassays in chronic and acute heart failure: a systematic review. *Clin Chem* 2007; 53: 813-22.
163. Masson S, Latini R, Baldi G, Salio M, DeAngelis N, Nicolis E, Maggioni AP, Latini R, Norbiato G, Bevilacqua M. Comparative measurement of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in ambulatory patients with heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 761-3.
164. 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: 1609-16.
165. 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; 26:2269-76.

166. Jonhston N, Jernberg T, Lindahl B, Lindbäck J, Stridsberg M, Larsson A, Venge P, Wallentin L. Biochemical indicators of cardiac and renal function in a healthy elderly population. *Clin Biochem* 2004; 37: 210-6.
167. De Lemos JA, Hildebrandt P. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptides: testing in general populations. *Am J Cardiol* 2008; 101: 16A-20A.
168. McCord J, Mundy BJ, Hudson MP, Maisel AS, Hollander JÉ, Abraham WT, Steg PG, Omland T, Knudsen CW, Sandberg KR, McCullough PA. Relationship between obesity and B-type natriuretic peptide levels. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2247-52.
169. Taylor JA, Christenson RH, Rao K, Jorge M, Gottlieb SS. B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide are depressed in obesity despite higher left ventricular end diastolic pressures. *Am Heart J* 2006; 152: 1071-6.
170. Das SR, Drazner MH, Dries DL, Vega GL, Stanek HG, Abdullah SM, Canham RM, Chung AK, Leonard D, Wians FH Jr, De Lemos JA. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 2163-8.
171. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 976-82.
172. Chang AY, Abdullah SM, Jain T, Stanek HG, Das SR, McGuire DK, Anchar RJ, De Lemos JA. Associations among androgens, estrogens and natriuretic peptides in young women: observation from the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 109-16.
173. Das SR, Drazner MH, Abdullah SM, Khera A, McGuire DK, De Lemos JA. Natriuretic peptides and renal function: from the Dallas Heart Study (abstract). *Circulation* 2005; 112 (Suppl II): 663-70.
174. Vasan RS, Benjamin EJ, Larsson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PW, Levy D. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *JAMA* 2002; 288: 1252-9.
175. Olsen MH, Hansen TW, Chistensen MK, Gustafsson F, Rasmussen S, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Hildebrandt PR. N-terminal pro-brain natriuretic peptide,

- but not high sensitive C-reactive protein, improves cardiovascular risk prediction in the general population. *Eur Heart J.* 2007; 28: 1374-81.
176. Hildebrandt P, Richards AM. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing in patients with diabetes mellitus and with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2008; 101 (Suppl): 21A-24A.
177. Thaman R, Esteban MT, Barnes S, Gimeno JR, Mist B, Murphy R, Collinson PO, McKenna WJ, Elliott PM. Usefulness of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels to predict exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006; 98: 515-9.
178. Palladini G, Lavatelli F, Russo P, Perlini S, Perfetti V, Bosoni T, Obici L, Bradwell AR, D'Eril GM, Fogari R, Maratti R, Merlini G. Circulating amyloidogenic free light chains and serum N-terminal natriuretic peptide type B decrease simultaneously in association with improvement of survival in AL. *Blood* 2006; 107: 3854-8.
179. Okamoto S, Yamashita T, Ando Y, Ueda M, Misumi Y, Obayashi K, Horibata Y, Uchino M. Evaluation of myocardial changes in familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Inter Med* 2008; 47: 2133-7.
180. Nef HM, Möllmann H, Troidl C, Weber M, Hamm C, Elsässer A. Tako-Tsubo cardiomyopathy: NT-proBNP as a reliable parameter of a favourable prognosis? *Int J Cardiol* 2008; 124: 237-8.
181. Matsumori A, Shimada T, Chapman NM, Tracy SM, Mason JW. Myocarditis and heart failure associated with hepatitis C virus infection. *J Card Fail* 2006; 12: 293-8.
182. Kouloubinis A, Kaklamanis L, Ziras N, Sofroniadou S, Makaritsis K, Adamopoulos S, Revela I, Athanasiou A, Mavroudis D, Georgoulas V. ProANP and NT-proBNP levels to prospectively assess cardiac function in breast cancer patients treated with cardiotoxic chemotherapy. *Int J Cardiol* 2007; 122: 195-201.
183. Gerber IL, Legget ME, West TM, Richards AM, Stewart RA. Usefulness of serial measurement of N-terminal pro-brain natriuretic peptide plasma levels in asymptomatic patients with aortic stenosis to predict symptomatic deterioration. *Am J Cardiol* 2005; 95: 898-901.
184. Eimer MJ, Ekery DL, Rigolin VH, Bonow RO, Carnethon MR, Cotts WG. Elevated B-type natriuretic peptide in asymptomatic men with chronic aortic

- regurgitation and preserved left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 2004; 94: 676-8.
185. Arat-Ozkan A, Kaya A, Yigit Z, Balci H, Okcun B, Yazicioglu N, Kucukoglu S. Serum N-terminal pro-BNP levels correlate with symptoms and echocardiographic findings in patients with mitral stenosis. *Echocardiography* 2005; 22: 473-8.
186. Mayer SA, de Lemos JA, Murphy SA, Brooks S, Roberts BJ, Grayburn PA. Comparison of B-type natriuretic peptide levels in patients with heart failure with versus without mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1002-6.
187. Morello A, Lloyd-jones DM, Chae CU, Van Kimmenade RR, Chen AC, Baggish AL, O'Donoghue M, Lee-Lewandrowski E, Januzzi JL Jr. Association of atrial fibrillation and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations in dyspneic subjects with and without acute heart failure: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *Am Heart J* 2007; 153:90-7.
188. Nybo M, Kristensen SR, Mickley H, Jensen JK. The influence of anaemia on stroke prognosis and its relation to N-terminal pro-brain natriuretic peptide. *Eur J Neurol* 2007; 477-82.
189. Baggish AL, van Kimmenade R, Bayes-Genis A, Davis M, Lainchbury JG, Frampton C, Pinto Y, Richards MA, Januzzi JL. Hemoglobin and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: independent and synergistic predictors of mortality in patients with acute heart failure: results from the International Collaborative of NT-proBNP (ICON) Study. *Clin Chim Acta* 2005; 381- 145-50.
190. Machado RF, Anthi A, Steinberg MH, Bonds D, Sachdev V, Kato GJ, Taveira-DaSilva AM, Ballas SK, Blackwelder W, Xu X, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and risk of death in sickle cell disease. *JAMA* 2006; 296: 310-8.
191. Matsumoto M, Tsujino T, Naito Y, Lee-Kawabata M, Ezumi A, Yamamoto K, Mano T, Masuyama T. Anemia as a factor that elevates plasma brain natriuretic peptide concentration in apparently healthy subjects. *Int Heart J* 2008; 49: 577-86.
192. Januzzi JL, Morss A, Tung R, Pino R, Fifer MA, Thompson BT, Lee-Lewandrowski E. Natriuretic peptide testing for the evaluation of critically ill

- patients with shock in the intensive care unit: a prospective cohort study (research). *Crit Care* 2006; 10: R37.
193. Roch A, Allardet-Servent J, Michellet P, Oddoze C, Forel JM, Barrau K, Loundou A, Perrin G, Auffray JP, Portugal H, Papazian L. NH2 terminal pro-brain natriuretic peptide plasma level as an early marker of prognosis and cardiac dysfunction in septic shock patients. *Crit Care Med* 2005; 33:1001-7.
194. Jensen JK, Mickley H, Bak S, Korsholm L, Kristensen SR. Serial measurements of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients after ischemic stroke. *Cerebrovas Dis* 2006; 22: 439-44.
195. Tomita H, Metoki N, Saitoh G, Ashitate T, Echizen T, Katoh C, Fukuda M, Yasujima M, Osanai T, Okumura K. Elevated plasma brain natriuretic peptide levels independent of heart disease in acute ischemic stroke: correlation with stroke severity. *Hypertens Res* 2008; 31: 1695-702.
196. Yukiiri K, Hosomi N, Takayuki N, Takahashi T, Ohkita H, Mukai M, Masugata H, Murao K, Ueno M, Nakamura T, Dobashi H, Miki T, Kuroda Y, Kohno M. Plasma brain natriuretic peptide as a surrogate marker for cardioembolic stroke. *BMC Neurology* 2008; 8: 45-53.
197. Kirchhoff C, Stegmaier J, Bogner V, Buhmann S, Mussack T, Kreimeier U, Mutschler W, Biberthaler P. Intrathecal and systemic concentration of NT-proBNP in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2006; 23: 943-9.
198. Van Kimmenade RRJ, Pinto YM, Bayes-Genis A, Lainchbury JG, Richards AM, Januzzi JL Jr. Usefulness of intermediate amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations for diagnosis and prognosis of acute heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 98: 386-90.
199. Pruszczyk P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as an indicator of right ventricular dysfunction. *J Card Fail* 2005; 11 (Suppl): S65-S69.
200. Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 1576-8.
201. Pepperell J, Stradling J, Davies R. Brain natriuretic peptide is unchanged after 4 weeks of continuous positive airway pressure therapy. *J Sleep Res* 2006; 15: 463-4.

202. Allanore Y, Borderie D, Meune C, Cabanes L, Weber S, Ekindjian OG, Kahan A. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a diagnostic marker of early pulmonary artery hypertension in patients with systemic sclerosis and effects of calcium-channel blockers. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3503-8.
203. Baik SK, Lee SL. Cirrhotic cardiomyopathy: causes and consequences. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19 (Suppl): S185-S190.
204. Kowalski HJ, Abelmann WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest* 1953; 32: 1025-33.
205. Abelmann WH, Kowalski HJ, McNeely WF. The hemodynamic response to exercise in patients with Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest* 1955; 34: 690-5.
206. Lee SS. Cardiac abnormalities in liver cirrhosis. *West J Med* 1989; 151: 530-5.
207. Wong F, Girgrah N, Graba J, Allidina Y, Liu P, Blendis L. The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut* 2001; 49: 268-75.
208. Moller S, Henriksen JH. Circulatory abnormalities in cirrhosis with focus on neurohumoral aspects. *Semin Nephrol* 1997; 17: 505-19.
209. Henriksen JH, Moller S, Ring-Larsen H et al. The sympathetic nervous system in liver disease. *J Hepatol* 1998; 29: 328-41.
210. Fernández-Rodríguez CM, Prieto J, Zozaya JM, Quiroga J, Guitián R. Arteriovenous shunting, hemodynamic changes and renal sodium retention in liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1993; 104: 1139- 45.
211. Fallon MB, Abrams GA. Pulmonary dysfunction in chronic liver disease. *Hepatology* 2000; 32: 859-65.
212. Moller S, Sondergaard L, Mogelvang J, Henriksen O, Henriksen JH. Decreased right heart blood volume determined by resonance imaging: evidence of central underfilling in cirrhosis. *Hepatology* 1995; 22: 472-8.
213. Wong F, Liu P, Lilly L, Bomzon A, Blendis L. Role of cardiac structural and functional abnormalities in the pathogenesis of hyperdynamic circulation and renal sodium retention in cirrhosis. *Clin Sci (Lond.)* 1999; 97: 259-67.
214. Inserte J, Perelló A, Agulló L, Ruiz-Meana M, Schlüter KD, Escalona N, Graupera M, Bosch J, Garcia-Dorado D. Left ventricular hypertrophy in rats with biliary cirrhosis. *Hepatology* 2003; 38: 589-98.

215. Rector WG, Robertson AD, Lewis FW, Adair OV. Arterial undrefilling does not cause sodium retention in cirrhosis. *Am J Med* 1993; 95: 286-95.
216. Estruch R, Fernández-Sola J, Sacanella E, Paré C, Rubin E, Urbano-Márquez A. Relationship between cardiomyopathy and liver disease in chronic alcoholism. *Hepatology* 1995; 22: 532-8.
217. Laffi G, Barletta G, Lavilla G, et al. Altered cardiovascular responsiveness to active tilting in nonalcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113: 891-8.
218. Wong F, Liu P, Tobe S, Morali G, Blendis L. Central blood volume in cirrhosis: measurement with radionuclide angiography. *Hepatology* 1994; 19: 312-21.
219. Meng HC, Lin HC, Tsai YT, Lee FY, Liao DM, Hsia HC, Lin WJ, Chang TT, Lay CS, Wang SS, et al. Relationships between the severity of cirrhosis and haemodynamic values in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1994; 9: 148-53.
220. Gadano A, Hadengue A, Widmann JJ, Vachier F, Moreau R, Yang S, Soupison T, Sogni P, Degott C, Durand F, et al. Hemodynamics after orthotopic liver transplantation: study of associated factors and long-term effects. *Hepatology* 1995; 22: 458-65.
221. Ruiz del Arbol L, Monescillo A, Jimenez W, Garcia-Plaza A, Arroyo V, Rodés J. Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113: 579-86.
222. Henriksen JH, Moller S, Schifter S, Bendtsen F. Increased arterial compliance in decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 1999; 31: 712-8.
223. Henriksen JH, Fuglsang S, Bendtsen F, Christensen E, Moller S. Arterial compliance in patients with cirrhosis. High stroke volume/pressure ratio as an index of elevated arterial compliance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G584-94.
224. Vander-Linden P, Lemoine O, Ghysels M, Ortinez M, Devière J. Pulmonary hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: effects on right ventricular function. *Hepatology* 1996; 23: 982-7.

225. Huonker M, Schumacher YO, Ochs A, Sorichter S, Keul J, Rössle M. Cardiac function and haemodynamics in alcoholic cirrhosis and effects of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt. *Gut* 1999; 44: 743-8.
226. Lotterer E, Wengert A, Fleig WE. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: short-term and long-term effects on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1999; 29: 632-9.
227. Epstein M. Peritoneovenous shunt in the management of ascites and the hepatorenal syndrome. In: Epstein M, de. *The kidney in liver disease*. Philadelphia: Hanley and Belfus, 1996: 491-506.
228. Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart* 2002; 87: 9-15.
229. Moller S, Norgaard A, Henriksen JH, Frandsen E, Bendtsen F. Effects of tilting on central hemodynamics homeostatic mechanisms in cirrhosis. *Hepatology* 2004; 40: 811-9.
230. Gentilini P, Romanelli RG, Laffi G, Barletta G, Del Bene R, Messeri G, La Villa G. Cardiovascular and renal function in normotensive and hypertensive patients with compensated cirrhosis: effects of posture. *J Hepatol* 1999; 30: 632-8.
231. Bernardi M, Rubboli A, Trevisani F, Cancellieri C, Ligabue A, Baraldini M, Gasbarrini G. Reduced cardiovascular responsiveness to exercise-induced sympathoadrenergic stimulation in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1991; 12: 207-16.
232. Torregrosa M, Aguade S, Dos L, Segura R, González A, Evangelista A, Castell J, Margarit C, Esteban R, Guardia J, Genescá J. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol* 2005; 42: 68-74.
233. Pelliccia A. Athlete's heart and hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep* 2000; 2: 166-71.
234. Rajappan K, Bellenger NG, Melina G, Di Terlizzi M, Yacoub MH, Sheridan DJ, Pennell DJ. Assessment of left ventricular mass regression after aortic valve replacement-cardiovascular magnetic resonance versus M-mode echocardiography. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24: 59-65.

235. Zhang R, Crump J, Reisin E. Regression of left ventricular hypertrophy is a key goal of hypertension management. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5: 301-8.
236. Raedle-Hurst T, Welsch C, Forestier N, Kronenberger B, Hess G, Herrmann E, Zeuzem S, Raedle J. Validity of N-terminal propeptide of the brain natriuretic peptide in predicting left ventricular diastolic dysfunction diagnosed by tissue Doppler imaging in patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 865-73.
237. Valeriano V, Funaro S, Lionetti R, Riggio O, Pulcinelli G, Fiore P, Masini A, De Castro S, Merli M. Modification of cardiac function in cirrhotic patients with and without ascites. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3200-5.
238. Beyer N, Aadahl M, Strange B, Kirkegaard P, Hansen BA, Mohr T, Kjaer M. Improved physical performance after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 301-9.
239. Trevisani F, Merli M, Savelli F, Valeriano V, Zambruni A, Riggio O, Caraceni P, Domenicali M, Bernardi M. QT interval in patients with non-cirrhotic portal hypertension and in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Hepatol* 2003; 38: 461-7.
240. Bal JS, Thuluvath PJ. Prolongation of Qtc interval: relationship with etiology and severity of liver disease, mortality and liver transplantation. *Liver Int* 2003; 23: 243-8.
241. Trevisani F, Sica G, Mainqua P, Santese G, De Notariis S, Caraceni P, Domenicali M, Zacà F, Grazi GL, Mazziotti A, Cavallari A, Bernardi M. Autonomic dysfunction and hyperdynamic circulation in cirrhosis with ascites. *Hepatology* 1999; 30: 1387-92.
242. Daniluk J, Szuster-Ciesielska A, Drbko J, Kandefer-Szerszen M. Serum cytokine levels in alcohol-related liver cirrhosis. *Alcohol* 2001; 23: 29-34.
243. Liu H, Ma Z, Lee SS. Contribution of nitric oxide to the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats. *Gastroenterology* 2000; 118: 937-44.
244. Myers RP, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy and liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6: S44-52.

245. Ruiz del Arbol L, Urman J, Fernández J, González M, Navasa M, Monescillo A, Albillos A, Jiménez W, Arroyo V. Systemic, renal and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003; 38: 1210-8.
246. Lee SS. Cardiac dysfunction in spontaneous bacterial peritonitis: a manifestation of cirrhotic cardiomyopathy? *Hepatology* 2003; 38: 1089-91.
247. Nasraway SA, Klein RD, Spanier TB, Rohrer RJ, Freeman RB, Rand WM, Benotti PN. Hemodynamic correlates of outcome in patients undergoing orthotopic liver transplantation. Evidence for early postoperative myocardial depression. *Chest* 1995; 107: 218-24.
248. Donovan CL, Marcovitz PA, Punch JD, Bach DS, Brown KA, Lucey MR, Armstrong WF. 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: 1180-8.
249. Sampathkumar P, Lerman A, Kim BY, Narr BJ, Poterucha JJ, Torsher LC, Plevak DJ. Post-liver transplantation myocardial dysfunction. *Liver Transpl Surg* 1998; 4: 399-403.
250. Alexander J, Mishra P, Desai N, Ambadekar S, Gala B, Sawant P. Cirrhotic cardiomyopathy: Indian scenario. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 395-9.
251. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arteriolar vasodilatation hypothesis: A proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8: 1151-7.
252. Clariá J, Rodés J. Sodium in preascitic cirrhosis: please pass the salt. *Gut* 2001; 49: 748-749.
253. Arroyo V, Planas R, Gaya J y col. Clinical disorders of renal function in cirrhosis with ascites. In: Arroyo V, Schrier RW, Rodés J et al, eds. *Ascites and renal dysfunction in liver disease. Pathogenesis, diagnosis and treatment*. Malden MA: Blackwell Sciece Inc, 1999:36-62.
254. Schrier RW. Water and sodium retention in edematous disorders: role of vasopressin and aldosterone. *Am J Med* 2006; 119: S47-S53.

255. Martin PY, Xu DL, Niederberger M, Weigert A, Tsai P, St John J, Gines P, Schrier RW. Upregulation of the endothelial constitutive NOS: a major role in the increased NO production in cirrhotic rats. *Am J Physiol* 1996; 270: F494-9.
256. Martin PY, Ohara M, Gines P, Xu DL, St John J, Niederberger M, Schrier RW. Nitric oxide synthase (NOS) inhibition for one week improves renal sodium and water excretion in cirrhotic rats with ascites. *J Clin Invest* 1998; 101: 235-42.
257. Cárdenas A, Ginés P. Hiponatremia dilucional, síndrome hepatorenal y trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 31:29-36.
258. Wong F, Liu P, Blendis L. Sodium homeostasis with chronic sodium load in preascitic cirrhosis. *Gut* 2001; 49: 847-51.
259. Wong F, Sniderman K, Blendis LM. The renal sympathetic and renin-angiotensin response to lower body negative pressure in well-compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 1998; 115: 397-405.
260. Sansoe G, Ferrari A, Baraldi E, Castellana CN, De Santis MC, Manenti F. Renal distal tubular handling of sodium in central fluid volume homeostasis in pre-ascitic cirrhosis. *Gut* 1999; 45: 750-5.
261. La Villa G, Lazzeri C, Pascale A, Sestini S, Bisi G, Sciagrà R, Vecchiarino S, Raggi VC, Barletta G, Laffi G, Gentilini P. Cardiovascular and renal effects of low dose atrial natriuretic peptide in compensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 852-7.
262. La Villa G, Romanelli RG, Casini Raggi V, Tosti-Guerra C, De Feo ML, Marra F, Laffi G, Gentilini P. Plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1992; 16: 156-61.
263. Wong F, Siu S, Blendis LM. Brain natriuretic peptide: is it a predictor of cardiomyopathy in cirrhosis? *Clin Sci (Lond)* 2001; 101: 621-8.
264. Iwao T, Oho K, Nakano R, Sakai T, Sato M, Miyamoto Y, Kumamoto M, Sakai K, Sata M, Toyonaga A. High plasma cardiac natriuretic peptides associated with enhanced cyclic guanosine monophosphate production in preascitic cirrhosis. *J Hepatol* 2000; 32: 426-33.
265. Trasplante Hepático: Proceso Asistencial Integrado. [Sevilla]: Consejería de Salud 2002. ISBN: 84-8486-078-7.

266. Ginés P, Arroyo V. Cirrosis hepática. En: Castillo R, Estapé J, Foz M, Liene E, Montserrat E, Revert LI, Urbano-Márquez A, editores. Farreras-Rozman Medicina Interna, 13ª ed. Hartcourt Brace de España 1998. pp 333-336.
267. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Chistensen E, Pagliaro L, Colombo M, Rodés J, for the EASL, Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *J Hepatol* 2000; 35: 421-30.
268. Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007; 46: 474-81.
269. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: The liver and portal hypertension. Child CG (Ed.), Saunders. Philadelphia 1964, p. 50.
270. Pugh RN, Murray-Lyon , Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-9.
271. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al. A model to predict survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31: 864-71.
272. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B y Grupo Colaborativo de la SEEDO. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2007; 128: 184-96.
273. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MSJ, Stewart WJ. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1440-63.
274. Manual del operador SYSMEX KX-21N. Roche Diagnostics. GmbH, Mannheim. Alemania

275. Manual del operador Hitachi-912. Roche Diagnostics. GmbH, Mannheim. Alemania.
276. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Thirty-third report. World Health Organ Tech Rep Ser 1983; 687: 1-184.
277. Manual del analizador Amelung CS-400 versión 1.6.14B. Laboratorios Grifols S.A. & Movaco. España.
278. Manual del operador ELECSYS 2010. Versión del software 06.03 (2003). Roche Diagnostics. GmbH, Mannheim. Alemania
279. Registro Español de Trasplante Hepático, Memoria de resultados 1984-2009. Disponible en www.ont.es/infesp/Registros/MEMORIA_RETH_2009.pdf
280. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006;45:529–38.
281. Hohenester S, Oude-Elferink RPJ. Primary biliary cirrhosis. *Semin Immunopathol* 2009; 31: 283-307.
282. Laonigro I, Correale M, Di Biase M, Altornare E. Alcohol abuse and heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 453-62.
283. Campillo B, Richardet JP, Bories PN. Validation of body mass index for the diagnosis of malnutrition in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30: 1137-43.
284. Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol* 2010; 53: 179-90.
285. Pozzi M, Carugo S, Boari G, Pezzi V, De Ceglia S, Maggiolini S, Bolla G, Roffi L, Failla M, Grassi G, Giannattasio C, Mancina G. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 1997; 26: 1131-7.
286. Bernal V, Pascual I, Esquivias P, García Gil A, Fernández C, Mateo JM, González M, Simón MA. Cardiac hemodynamic profiles and pro-B-type natriuretic peptide in cirrhotic patients undergoing liver transplantation. *Transplant Proc* 2009; 41: 985-6.
287. Ratti L, Redaelli E, Guidi C, Rivera R, Wong F, Pozzi M. Disfunción diastólica en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28: 649-55.

288. Therapondos G, Flapan AD, Plevris JN, Hayes PC. Cardiac morbidity and mortality related to orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10: 1441-53.
289. Moller S, Henriksen JH. Cardiopulmonary complications in chronic liver disease. *W J Gastroenterol* 2006; 12: 526-38.
290. Mandell MS. Clinical controversies surrounding the diagnosis and treatment of hepatopulmonary syndrome. *Minerva Anestesiol* 2007; 73: 347-55.
291. Bragança ACC, Alvares-da-Silva MR. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in patients with decompensated cirrhosis being evaluated for liver transplantation: the utility of oral glucose tolerance test. *Arq Gastroenterol* 2010; 47: 22-7.
292. Donadon V, Balbi M, Valent F, Avogaro A. Glycated hemoglobin and antidiabetic strategies as risk factor for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3025-32.
293. Delgado-Borrego A, Liu YS, Jordan SH, Agrawal S, Zhang H, Cristofi M, Casson D, Cosimi AB, Chung RT. Prospective study of liver transplant recipients with HCV infection: evidence for a causal relationship between HCV and insulin resistance. *Liver Transpl* 2008; 14: 193-201.
294. Barrera Pulido L, Espinosa Aguilar D, Marin D, Nuñez Garcia F, Jimenez Perez M, De la Mata Garcia M, Gomez Bravo MA. Influence of Mycophenolate Mofetil on preservation of kidney function in liver transplant patients. *Transplant Proc* 2010; 42: 651-5.
295. Bruno CM, Neri S, Sciacca C, Bertino G, Di Prima 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: 1353-6.
296. Therapondos G, Flapan AD, Dollinger MM, Garden OJ, Plevris JN, Hayes PC. Cardiac function after liver transplantation and the effects of immunosuppression: A prospective randomized trial comparing Cyclosporin (Neoral) and Tacrolimus. *Liver Transplant* 2002; 690-700
297. Henriksen JH, Gotze JP, Fulgsang 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: 1511-7.
298. Yildiz R, Yildirim B, Karıncaoglu M, Harputluoglu M, Hilmioglu F. Brain natriuretic peptide and severity of disease in non-alcoholic cirrhotic patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1115-20
299. Woo JJ, Koh YY, Kim HJ, Chung JW, Chng KS, Hong. N-terminal pro B-type natriuretic peptide and the evaluation of cardiac dysfunction and severity of disease in cirrhotic patients. *Yonsei Med J* 2008; 49: 625-31.
300. Padillo J, Rioja P, Muñoz-Villanueva MC, Vallejo JA, Ciria R, Muntané J, Sitges-Serra A, Solórzano G, De la Mata M. BNP as a marker of heart dysfunction in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 1331-6.
301. Pimenta J, Paulo C, Gomes A, Silva S, Rocha-Gonçalves F, Bettencourt P. B-type natriuretic peptide is related to cardiac function and prognosis in hospitalized patients with decompensated cirrhosis. *Liver Int* 2010; 30: 1059-66.
302. Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, Dobrina A, Margiotta D, Van Tassell BW, Afeltra A, Sanyal AJ. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 539-49.
303. Moller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Postgrad Med J* 2009; 85: 44-54.

ANEXOS

ANEXO I

DOCUMENTO INFORMATIVO DE PARTICIPACION EN ESTUDIO CLINICO

Redactado teniendo en consideración el Real Decreto 223/2004, de 6 de Febrero por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, y teniendo en consideración los requerimientos establecidos en la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD 15/1999 de 13 de diciembre, BOE de 14 de diciembre de 1999) así como la Ley de Investigación Biomédica 14/2007 (BOE de 4 de julio de 2007).

PROYECTO DE INVESTIGACION: Péptido natriurético B como marcador de miocardiopatía cirrótica en pacientes con cirrosis hepática incluidos en lista de espera de trasplante hepático

Objetivos:

El objetivo de este estudio es profundizar en el conocimiento y prevención de la posible presencia de miocardiopatía cirrótica en pacientes en lista de espera de trasplante hepático. Así como estudiar las relaciones entre valores plasmáticos de péptido natriurético y parámetros cardiológicos y séricos relacionados con cirrosis hepática con objeto de valorar las posibilidades de efectuar una detección precoz.

Metodología:

El estudio se realizará en muestras de sangre, procediéndose a determinar los parámetros bioquímicos habituales y péptido natriurético.

La participación en el estudio, como paciente, consiste en la extracción de 6 mL de sangre en los tiempos 0 (pretrasplante y a los 3, 6 y 12 meses de efectuado el trasplante hepático).

Las muestras de sangre **sólo y exclusivamente** se utilizarán para el estudio de este proyecto.

Los resultados obtenidos en el estudio no podrán ser utilizados más que con el fin de profundizar en el conocimiento del objetivo de trabajo.

Beneficios esperados y Riesgos Potenciales:

Hasta el momento y por la literatura científica disponible, la determinación de los valores plasmáticos de péptido natriurético podrían ser indicativos de problemas cardiacos subyacentes.

Voluntariedad en la Participación:

La negativa a participar en este estudio NO tiene ninguna repercusión en la atención médica que se necesita.

La participación en este estudio es absolutamente VOLUNTARIA y, en cualquier momento del estudio, puede interrumpirse a voluntad del participante.

Confidencialidad:

La información de este estudio es CONFIDENCIAL y solamente será utilizada a efectos de publicaciones científicas.

SERVICIO DIGESTIVO (Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático)

ANEXO II

CONSENTIMIENTO POR ESCRITO

Título del ensayo: Péptido natriurético B como marcador de miocardiopatía cirrótica en pacientes con cirrosis hepática incluidos en lista de espera de trasplante hepático

Objeto del Estudio:

Detectar los niveles plasmáticos de péptido natriurético en pacientes en lista de espera activa de trasplante hepático

D./D^a. _____ con D.N.I. nº _____
de _____ años de edad, con domicilio en _____
Nº. Historia Clínica: _____

DECLARO:

Que el Dr. _____ me ha explicado que por mi proceso patológico soy susceptible de padecer un problema cardiaco grave que sería tratado de la forma habitual y

CONSIENTO:

Participar en el estudio en el que se me van a extraer muestras de sangre periférica (6 ml) el día de la intervención quirúrgica y a los 3 meses, 6 meses y 12 meses de efectuado el trasplante hepático. Con estas muestras se realizarán las determinaciones bioquímicas relacionadas con el proyecto de investigación.

Se me comunica que no hay descritos en la literatura científica efectos negativos por la extracción realizada.

Si por alguna razón lo deseo, puedo rechazar que se me tome una muestra de sangre en cualquier momento del proceso sin más explicaciones y sin que ello tenga ninguna repercusión en la atención recibida.

La información de este estudio será confidencial y solamente usada a efectos de publicaciones científicas.

Fdo.: El Paciente /o Representante Legal

Fdo.: El Médico

Fecha:

