

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Valor pronóstico de la proteína C reactiva como marcador
asociado a inflamación sistémica en cirrosis hepática
descompensada**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Ana Clemente Sánchez

Directores

Rafael Bañares Cañizares
Diego Rincón Rodríguez

Madrid

© Ana Clemente Sánchez, 2021

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**VALOR PRONÓSTICO DE LA PROTEÍNA C REACTIVA COMO MARCADOR
ASOCIADO A INFLAMACIÓN SISTÉMICA EN CIRROSIS HEPÁTICA
DESCOMPENSADA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Ana Clemente Sánchez

DIRECTOR

Rafael Bañares Cañizares
Diego Rincón Rodríguez

AGRADECIMIENTOS

Quisiera abrir este apartado destacando que el resultado de todos estos años de trabajo, ahora reflejado en esta memoria, ha sido posible gracias al apoyo profesional y personal de un buen número de personas de gran importancia para mí, que de una u otra forma han estado a mi lado y participado a lo largo de todo este proceso. Por ello, me gustaría mostrar con estas palabras mi más profundo agradecimiento a todos ellos.

En primer lugar, agradecer a mi tutor y director de tesis, **Rafael Bañares**, la confianza depositada en mí todos estos años. Gracias por ser una fuente de inspiración y motivación, por la transmisión de tus conocimientos, y muy importantemente, la forma en la que lo haces. Como consecuencia de ello, eres en muy buena medida responsable de que yo eligiese esta especialidad para mi futuro y de despertar en mí el interés por la investigación, además de la pasión por la Hepatología.

Gracias a **Diego Rincón**, también director de esta tesis y motor de este proyecto, el cual representa el inicio formal de mi trayectoria en la investigación, y en consecuencia, el trabajo del que más he aprendido, con el que más he crecido y el que ha marcado un antes y un después en mi desarrollo profesional. Además de estar enormemente agradecida por su apoyo en todos los aspectos vinculados a este trabajo, quiero agradecerle su generosidad y entrega con respecto a mi formación clínica y académica. Gracias por creer en mí, por cogerme de la mano y enseñarme con sus sinsabores, pero sobre todo con sus grandezas, lo que es la MEDICINA con

mayúsculas. Y mi agradecimiento por supuesto, por tu inagotable apoyo personal.

Desde el punto de vista profesional, considero necesario hacer mención asimismo a aquellos que, aunque de forma no tan directa, han sido partícipes de mi proceso formativo y han dejado una huella que también está reflejada en esta memoria, como son **mis profesores y mis compañeros de trabajo**.

Gracias por vuestro apoyo y por vuestras valiosas enseñanzas.

Por supuesto, de forma muy especial, quisiera mostrar mi agradecimiento más profundo a **mis padres**, pilares fundamentales en mi educación. Tanto por brindarme la oportunidad de estudiar esta carrera y ejercer esta profesión, como por su amor y apoyo incondicionales. Sin ellos no hubiera sido posible ser lo que soy a día de hoy. Gracias también a **mi hermano y a mis tíos**, quienes han sido asimismo sostén y respaldo todos estos años, y siempre han mostrado su confianza plena en mí, independientemente de las circunstancias.

Gracias a **mis amigos**, por estar siempre a mi lado. Celebrado conmigo mis éxitos como suyos y acompañándome cuando las circunstancias se tornaban desfavorables. El orgullo que en tantas ocasiones han transmitido sentir por mí, es el mismo que siento yo por tenerles a ellos.

Por último, mi especial agradecimiento y dedicatoria de este trabajo a **Mariano**, por ser el mejor compañero de viaje que jamás habría imaginado tener. Gracias por su amor, apoyo, comprensión y paciencia infinita todos estos años. Sin su generosidad, no habría llegado a este punto de este difícil y a la vez fascinante camino.

Gracias a todos ellos, de corazón, por haber hecho esto posible.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS	4
RESUMEN	7
ABSTRACT.....	11
INTRODUCCIÓN	15
1. CIRROSIS HEPÁTICA: HISTORIA NATURAL Y PRONÓSTICO	15
2. LA INFLAMACIÓN SISTÉMICA COMO MECANISMO CENTRAL DE LA FISIOPATOLOGÍA DE LA CIRROSIS HEPÁTICA Y TRASLOCACIÓN BACTERIANA.....	27
3. FALLO HEPÁTICO AGUDO SOBRE CRÓNICO.....	34
4. PROTEÍNA C REACTIVA	37
4.1. <i>Historia, bioquímica y función</i>	<i>37</i>
4.2. <i>Proteína C reactiva como biomarcador en medicina</i>	<i>40</i>
4.3. <i>Proteína C reactiva como biomarcador en la cirrosis hepática</i>	<i>44</i>
JUSTIFICACIÓN	54
HIPÓTESIS	56
OBJETIVOS.....	57
1. OBJETIVO PRINCIPAL	57
2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	57
PACIENTES Y MÉTODOS	59
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	59
2. SELECCIÓN DE LOS PACIENTES	59
3. FUENTE DE INFORMACIÓN Y OBTENCIÓN DE LOS DATOS	61
4. DEFINICIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES	62

4.1. Datos demográficos:.....	62
4.2. Medicación:.....	62
4.3. Parámetros analíticos:	63
4.4. Variables biológicas y clínicas:	64
4.5. Puntuaciones y escalas pronósticas:	64
5. DETERMINACIÓN DE PROTEÍNA C REACTIVA.....	67
6. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL	68
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	68
RESULTADOS.....	72
1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	72
2. RELACIÓN ENTRE NIVELES DE PCR AL INGRESO Y LAS CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA (COHORTE EXPLORATORIA)	74
2.1. Etiología de la enfermedad hepática.....	74
2.2. Grado de insuficiencia hepática	74
2.3. Trastorno hemodinámico	75
3. RELACIÓN ENTRE NIVELES DE PCR AL INGRESO Y MORTALIDAD (COHORTE EXPLORATORIA).....	76
4. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA EL DESARROLLO DEL MODELO Y CAPACIDAD PRONÓSTICA DEL MISMO EN LA COHORTE EXPLORATORIA.....	78
4.1. Contribución de la PCR a la predicción precoz de mortalidad a 90 días (serie completa)	78
4.2. Contribución de la PCR a la predicción precoz de mortalidad a 90 días excluyendo a los pacientes con ACLF e infección bacteriana	79
4.3. Validación interna del modelo pronóstico	80

4.4. Cálculo del nuevo modelo pronóstico a partir de las variables predictivas independientes de mortalidad a 90 días y aplicación en la cohorte exploratoria (serie completa)	80
4.5. Capacidad pronóstica del nuevo modelo en comparación con la puntuación MELD y los scores CLIF-C ADs y CLIF-C ACLFs	81
5. VALIDACIÓN EXTERNA DEL MODELO PRONÓSTICO Y CAPACIDAD PRONÓSTICA	82
5.1. Calibración del nuevo modelo en la cohorte de validación externa	82
5.2. Aplicación del nuevo modelo en la cohorte de validación externa (serie completa)	83
5.3. Capacidad pronóstica del nuevo modelo en comparación con las puntuaciones MELD y CLIF-C ADs	84
DISCUSIÓN	85
CONCLUSIONES	113
BIBLIOGRAFÍA	115
TABLAS.....	152
FIGURAS	159

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

Δ: Delta

ACLF: Acute on Chronic Liver Failure

AD: Acute Decompensation

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ANOVA: Análisis de la varianza

APOA1: Apolipoproteína A1

ATP: Adenosin trifosfato

AUC: Area Under the Curve

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer

CD14: Cluster of differentiation 14

CHC: Carcinoma hepatocelular

CLIF-C ACLFs: Chronic Liver Failure Consortium Acute on Chronic Liver Failure score

CLIF-C ADs: Chronic Liver Failure Consortium Acute Decompensation score

CLIF-C: Chronic Liver Failure Consortium

Cq1: Complement component 1q

DAMPS: Damage Associated Molecular Patterns

DE: Desviación estándar

dL: Decilitro

DPPI: Derivación porto-sistémica percutánea intrahepática

EASL-CLIF: European Association for the Study of the Liver-Chronic Liver Failure

ECV: Enfermedad cardiovascular

EH: Encefalopatía hepática

EHGNA: Enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica

ET1: Endotelina 1

Fc: Fragmento cristalizable

FC: Frecuencia cardiaca

FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno

FXR: Receptor farnesoide X

GPVH: Gradiente de presión venosa hepática

HPCS: Hipertensión portal clínicamente significativa

HTP: Hipertensión portal

IAM: Infarto agudo de miocardio

IC: Intervalo de confianza

Ig: Inmunoglobulina

IL: Interleuquina

INR: Índice internacional normalizado

Kg: Kilogramo

L: Litro

LBP: Lipopolysaccharide Binding Protein

LES: Lupus eritematoso sistémico

Ln: Logaritmo natural

LPS: Lipopolisacáridos

mcgr: Microgramo

MELD: Model for End-Stage Liver Disease

mg: Miligramo

min: Minuto

mm³: Milímetro cúbico

mmHg: Milímetro de mercurio

mmol: Milimol

Na: Sodio

ON: Óxido nítrico

OR: Odds ratio

PAMPS: Pathogen Associated Molecular Patterns

PaO₂: Presión arterial de oxígeno

PBE: Peritonitis bacteriana espontánea

PCR: Proteína C reactiva

PSHE: Presión suprahepática enclavada

PSHL: Presión suprahepática libre

RIQ: Rango intercuartílico

ROC: Receiver Operating Characteristic

SIRS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

SpO₂: Saturación periférica de oxígeno

TAD: Tensión arterial diastólica

TAM: Tensión arterial media

TAS: Tensión arterial sistólica

TLR: Toll-like receptors

TNF α : Factor de necrosis tumoral alfa

TXA₂: Tromboxano A₂

VHB: Virus B de la hepatitis

VHC: Virus C de la hepatitis

Vs: Versus

RESUMEN

Título:

VALOR PRONÓSTICO DE LA PROTEÍNA C REACTIVA COMO MARCADOR ASOCIADO A INFLAMACIÓN SISTÉMICA EN CIRROSIS HEPÁTICA DESCOMPENSADA

Introducción

La cirrosis es una enfermedad caracterizada por el desarrollo de cambios histopatológicos y morfológicos que conducen a la aparición de hipertensión portal e insuficiencia hepatocelular así como a las complicaciones características de la enfermedad. Cada vez existe más información del papel central que ejerce la inflamación sistémica como mecanismo fisiopatológico implicado en su desarrollo y progresión. Las escalas pronósticas más comúnmente utilizadas como el MELD (Model for End-Stage Liver disease) se basan fundamentalmente en la estimación de la función hepática. Dada la importancia de la inflamación sistémica ha habido un interés creciente en la búsqueda de biomarcadores subrogados de la misma con capacidad pronóstica. La proteína C reactiva (PCR) ha sido uno de ellos, sugiriéndose que podría desempeñar un papel pronóstico en diferentes escenarios clínicos del espectro de la enfermedad. No obstante, los trabajos en la literatura que habían abordado esta cuestión cuentan con carencias metodológicas que limitan las conclusiones obtenidas y su aplicabilidad. Con base en esto, la hipótesis de la presente tesis es que el grado de inflamación sistémica, valorado mediante la PCR, podría contribuir de forma independiente al pronóstico e incrementar la

capacidad del índice MELD en pacientes con cirrosis hepática agudamente descompensada.

Objetivos

1. Creación de un índice pronóstico de mortalidad a 90 días que, además del MELD, incluya un marcador de inflamación fácil de determinar, como la PCR, y que sea representativo del espectro global de pacientes con esta enfermedad.
2. Evaluación de la capacidad pronóstica del nuevo índice y comparación con la de otros comúnmente utilizados en la práctica clínica.
3. Validación del nuevo modelo pronóstico en una cohorte externa de pacientes de similares características.

Pacientes y métodos

Para la cohorte exploratoria se incluyeron 266 pacientes con cirrosis hepática agudamente descompensada de los que se dispusiera de una PCR en el momento del ingreso. Se recogieron datos demográficos, relativos a la enfermedad hepática y a las complicaciones durante el ingreso. El modelo pronóstico se desarrolló mediante análisis de regresión logística uni y multivariante. Las variables predictivas de mortalidad a 90 días derivadas del mismo se emplearon para calcular una fórmula a partir de la suma de los logaritmos naturales de los odds ratio correspondientes a cada una de las variables. A partir de dicha puntuación se identificaron los dos puntos de corte con mayor sensibilidad y especificidad para discriminar entre pacientes con riesgo bajo, intermedio y elevado de muerte a 90 días y se analizó la supervivencia de los grupos mediante análisis de Kaplan-Meier. Para

determinar la capacidad predictiva del modelo, se realizó un análisis de curvas ROC (Receiver Operating Characteristic), así como posterior comparación del área bajo la curva del nuevo modelo con el área bajo la curva obtenida para otros índices pronósticos (MELD y CLIF-C ADs y CLIF-C ACLFs). El modelo fue validado internamente mediante la técnica de *bootstrapping* y externamente siguiendo una estrategia de análisis estadístico análoga en una cohorte externa de 115 pacientes de similares características.

Resultados

La mediana de edad de la cohorte exploratoria fue de 58 años (52-69) siendo la mayor parte de los pacientes hombres (76.7%). La etiología predominante de la enfermedad hepática fue el abuso de alcohol (38.7%) seguida de infección viral (32.7%) y mixta por consumo de alcohol e infección viral (14.3%). La mediana de la puntuación MELD fue de 12.7 puntos (8.05 – 17.65). La mediana de PCR al ingreso fue de 1.35 mg/dL (0.40 – 3.52). Un total de setenta y tres pacientes (27.4%) estaban diagnosticados de carcinoma hepatocelular (CHC), mayoritariamente en estadios precoces o intermedios ($\approx 70\%$). Cuarenta y nueve pacientes (18.4%) cumplían criterios de fallo hepático agudo sobre crónico o ACLF (Acute on Chronic Liver Failure) al ingreso de diferente gravedad. Setenta y un pacientes (26.7%) fallecieron en los 90 días posteriores al ingreso. Las variables independientes predictivas de mortalidad a 90 días fueron la edad, el diagnóstico de CHC, la PCR al ingreso y el MELD. La aplicación de la fórmula derivada de dichas variables $[(\text{Edad} \times 0.03) + (\text{CHC} \times 0.92) + (\text{PCR} \times 0.08) + (\text{MELD} \times 0.11)]$ estratificó a los pacientes en tres grupos de acuerdo con los puntos de corte establecidos: pacientes con una puntuación <3.30 ($n = 94$, 36.2%), pacientes con una puntuación $3.30 - 4.37$ ($n=102$,

39.2%) y pacientes con una puntuación ≥ 4.38 (n=64, 24.6%). El análisis de supervivencia resultante mostró diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad a 90 días, permitiendo discriminar pacientes con riesgo bajo (5.56%), intermedio (17.52%) y alto (61.15%), respectivamente ($p < 0.0001$). El área bajo la curva (AUC) del nuevo modelo, fue significativamente mejor que el de la puntuación MELD (AUC 0.7976, IC 95% 0.7351-0.8602 Vs AUC 0.7297, IC 95% 0.6551-0.8042, respectivamente; $p= 0.016$), y no inferior a la de las puntuaciones CLIF-C ACLFs y CLIF-C ADs aplicadas en el subgrupo de pacientes para el que fueron desarrolladas. Con respecto a la validación externa, la estratificación de los pacientes empleando los puntos de corte seleccionados, diferenció asimismo de forma estadísticamente significativa el riesgo de mortalidad a 90 días entre los grupos. El área bajo la curva para el nuevo modelo en esta cohorte mostró una tendencia a la superioridad en su capacidad predictiva con respecto al MELD así como similar capacidad predictiva de mortalidad a 90 días en comparación con el CLIF-C ADs.

Conclusiones

La PCR influye de modo independiente en el pronóstico de los pacientes con cirrosis descompensada en todo su espectro de gravedad y su combinación con otras variables de reconocido impacto en la evolución de la enfermedad (edad, MELD y CHC), mejora la estratificación del riesgo de mortalidad a 90 días. La aplicación en el momento del ingreso de una fórmula sencilla basada en este modelo, permite clasificar a los pacientes en tres categorías de acuerdo con su riesgo de mortalidad precoz.

ABSTRACT

Title

PROGNOSTIC ROLE OF C-REACTIVE PROTEIN AS A MARKER OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN DECOMPENSATED CIRRHOSIS

Introduction

Cirrhosis is characterized by the development of histopathological and morphological changes that lead to the appearance of portal hypertension, liver failure, and the characteristic complications of the disease. There is increasing evidence focused on the role of systemic inflammation as a main pathophysiological mechanism involved in the development and progression of the disease. The most commonly used prognostic scores, such as MELD (Model for End-Stage Liver disease), are aimed at estimating the liver function. As a result of the relevance of systemic inflammation, there has been a growing interest in the search for surrogate prognostic biomarkers associated with this event, being the C-reactive protein (CRP) one of the most deeply explored. It has been suggested that CRP could play a prognostic role in different clinical scenarios across the disease spectrum. However, the studies that had addressed this issue have several methodological limitations that preclude a broad applicability of their results. Therefore, the hypothesis of the present thesis is that the degree of systemic inflammation, assessed by CRP, could independently contribute to the prognosis stratification and increase the performance of the MELD score in patients with acutely decompensated cirrhosis.

Aims

1. To develop a 90-day prognostic mortality score that in addition to MELD, includes an easy-to-determine marker of inflammation, such as CRP, and representative of the global spectrum of patients with decompensated cirrhosis.
2. To evaluate the performance of the new score and to compare it with that of others prognostic scores commonly used in clinical practice.
3. To validate the new score in an external cohort of acutely decompensated cirrhotic patients with similar characteristics.

Patients and methods

A total of 266 patients with acutely decompensated cirrhosis who had a CRP test at admission were included for the development cohort. Demographic data and other variables related to the liver disease and complications during admission were collected. The prognostic model was developed by means of univariate and multivariate logistic regression analysis. The variables that independently predicted 90-day mortality were used to calculate a formula generated from the sum of natural logarithms of odds ratio multiplied by each variable. The cut-off points with the highest sensitivity and specificity were selected to discriminate between patients with low, intermediate and high risk of death at 90 days. The survival proportion of the different groups was investigated using the Kaplan-Meier analysis. To evaluate the performance of the new prognostic model, ROC (Receiver Operating Characteristic) curve analysis were performed, as well as a subsequent comparison of the area

under the curve (AUC) of the new model with those calculated for other prognostic scores (MELD and CLIF-C ADs and CLIF-C ACLFs). The model was internally validated by bootstrapping and externally validated following an analogous statistical analysis strategy in an external cohort of 115 patients with similar characteristics.

Results

The exploratory cohort comprised mostly male patients (76.6%) with a median age of 58 years (52-69). The predominant etiology of liver disease was alcohol abuse (38.7%) followed by viral infection (32.7%) and mixed etiology due to alcohol consumption and viral infection (14.3%). The median MELD score was 12.7 points (8.05 - 17.65). The median CRP at admission was 1.35 mg/dL (0.40 - 3.52). A total of seventy-three patients (27.4%) were diagnosed with hepatocellular carcinoma (HCC), mostly in early or intermediate stages ($\approx 70\%$). Forty-nine patients (18.4%) met criteria for acute on chronic liver failure (ACLF) at admission of different severity. Seventy-one patients (26.7%) died within 90 days after admission. The variables that independently predicted 90-day mortality were age, HCC diagnosis, CRP at admission, and MELD. The calculation of the formula generated with these variables $[(\text{Age} \times 0.03) + (\text{CHC} \times 0.92) + (\text{CRP} \times 0.08) + (\text{MELD} \times 0.11)]$ stratified the patients into three groups according to the selected cut-off points: patients with a score <3.30 ($n = 94$, 36.2%), patients with a score $3.30 - 4.37$ ($n = 102$, 39.2%) and patients with a score ≥ 4.38 ($n = 64$, 24.6%). The subsequent survival analysis showed statistically significant differences in mortality at 90 days, enabling the discrimination of patients with low risk (5.56%), intermediate (17.52%) and high risk (61.15%), respectively ($p < 0.0001$). The AUC of the new model was

significantly better than that of the MELD score (AUC 0.7976, 95% CI 0.7351-0.8602 Vs AUC 0.7297, 95% CI 0.6551-0.8042, respectively; $p = 0.016$), and not lower than that of the CLIF-C ACLF and CLIF-C AD scores, when applied in the subgroup of patients for which they were developed. With respect to the external validation, the stratification of the patients using the selected cut-off points also showed a statistically significant difference in the risk of 90-day mortality among the groups. The AUC of the new model in this cohort showed a better performance with a trend towards statistical significance with respect to the MELD score as well as a similar performance for 90-day mortality prediction compared to the CLIF-C ADs.

Conclusions

CRP independently impacts the prognosis of patients with decompensated cirrhosis across all the severity spectrum and its combination with other variables of recognized impact on the evolution of the disease (age, MELD and HCC), improves the 90-day mortality risk stratification. The calculation at admission of a simple formula based on this model allows the classification of the patients into three categories according to their risk of early mortality.

INTRODUCCIÓN

1. Cirrosis hepática: Historia natural y pronóstico

La cirrosis hepática es el estadio final común de las enfermedades hepáticas crónicas de carácter progresivo, que conducen al desarrollo de una serie de cambios histopatológicos y morfológicos comunes. Estas alteraciones consisten fundamentalmente en la extinción progresiva del parénquima hepático y su sustitución por septos fibrosos, con la consiguiente formación de nódulos de regeneración¹. La distorsión arquitectural resultante supone asimismo una profunda alteración de la vascularización y microcirculación intrahepáticas. En conjunto, todos estos cambios son los responsables del desarrollo en última instancia de hipertensión portal, insuficiencia hepatocelular, y de la aparición de las complicaciones características de la enfermedad, como son la descompensación edemoascítica, la hemorragia digestiva por varices y la encefalopatía hepática, sin olvidar el riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular².

Clásicamente, la cirrosis hepática se consideraba la fase terminal e irreversible de las enfermedades hepáticas crónicas. No obstante, la información generada en las últimas décadas a partir de estudios de historia natural, junto con el desarrollo y constante mejora de los tratamientos etiológicos específicos, ha cambiado este paradigma. Así pues, a día de hoy la cirrosis hepática se considera un proceso dinámico, al menos parcialmente reversible, especialmente en fases tempranas de la enfermedad, y con amplia repercusión sistémica. Consecuentemente, la mejora en el conocimiento de su fisiopatología e historia natural ha permitido la definición de diferentes estadios

a lo largo de su curso, marcados por eventos concretos de diversa naturaleza, y de muy diferente pronóstico^{3, 4}. Las diferentes clasificaciones por estadios se basan en un conjunto de manifestaciones clínicas, alteraciones histológicas, biológicas y hemodinámicas, que han permitido dar un sentido práctico al conocimiento de la enfermedad, facilitando así la toma de decisiones adaptadas al pronóstico de cada paciente.

Desde un punto de vista **clínico**, la cirrosis hepática se divide en dos fases. La fase compensada, se caracteriza por la ausencia de manifestaciones clínicas características de la enfermedad. Durante esta fase, las alteraciones morfológicas y hemodinámicas son contrarrestadas de forma efectiva por mecanismos compensadores, pudiéndose mantenerse la cirrosis en un estado silente incluso durante décadas. No obstante, la perpetuación y progresión del daño parenquimatoso y el trastorno hemodinámico, hace que dichos mecanismos no sólo acaben claudicando, sino que ocasionen un efecto deletéreo, favoreciendo la aparición de complicaciones, y con ello el tránsito de la enfermedad a su fase descompensada². El paso de una fase a otra tiene una tasa de aparición de entre el 5-7% anual y es un hecho de gran trascendencia, ya que acarrea un descenso significativo de la supervivencia de los pacientes de una mediana de 12 a 2 años, respectivamente⁵.

El desarrollo de varices esofágicas y la aparición de ascitis son eventos clínicos críticos en la evolución de la enfermedad. Ello ha llevado a la sub-clasificación de la misma en diferentes estadios basados en la aparición de estas manifestaciones clínicas, con diferente capacidad de progresión y pronóstico⁶.
⁷. Así, en la Conferencia de Baveno IV se definieron 4 estadios clínicos⁸. Los

estadios 1 y 2 corresponden a la fase compensada de la enfermedad, mientras que los estadios 3 y 4 corresponden a la fase descompensada:

- Estadio 1: caracterizado tanto por la ausencia de varices esofágicas como de ascitis. La mortalidad anual estimada para este estadio es del 1%, y la incidencia acumulada de progresión a estadios sucesivos del 11.4% (7% por aparición de varices y 4.4% por desarrollo de ascitis).
- Estadio 2: engloba a los pacientes que han desarrollado varices esofágicas, aunque no han experimentado eventos hemorrágicos ni ascitis. Se ha estimado que la mortalidad anual es del 3.4%, y el riesgo de progresión del 6.6% por desarrollo de ascitis y del 4% por hemorragia digestiva.
- Estadio 3: se caracteriza por la presencia de ascitis con o sin varices, pero sin hemorragia previa. La mortalidad anual para este estadio es del 20%. El riesgo de progresión al último estadio (hemorragia digestiva por varices) es 7.6% anual.
- Estadio 4: engloba a los pacientes que tienen una hemorragia por varices, independientemente de la presencia de ascitis. Su mortalidad anual se ha estimado en el 57%.

El agravamiento del trastorno hemodinámico y el desarrollo de insuficiencia hepática son fenómenos que predisponen de forma muy notoria al desarrollo de infecciones y fracaso renal en pacientes con cirrosis descompensada, ambos asociados a una alta tasa de mortalidad. Es por ello que se ha

propuesto la adición a estos cuatro estadios de Baveno un quinto estadio condicionado por el desarrollo de estas complicaciones, con una mortalidad anual estimada del 60%^{9, 10}.

Posteriormente a la descripción de los estadios clínicos de Baveno, se ha propuesto una redefinición de los mismos, fundamentalmente los que se corresponden con la fase descompensada de la enfermedad (estadios 3 y 4). Existen datos que demuestran que a un año, la supervivencia de los pacientes con ascitis es significativamente inferior a la de aquellos que presentan hemorragia por varices de forma aislada, siendo aún mayor esta diferencia en pacientes que presentan ambas complicaciones¹¹. Con base en ello, a partir de los datos obtenidos en un estudio europeo que incluyó una amplia cohorte de pacientes con diferente grado de descompensación, se planteó una modificación de los estadios 3 y 4 de Baveno, así como la adición de un estadio 5 de la siguiente forma: estadio 3, definido por un primer episodio de hemorragia por varices; estadio 4, definido por una primera descompensación no hemorrágica (principalmente ascitis) y por último, estadio 5, que englobaría a los pacientes con un segundo episodio de descompensación de cualquier tipo. Esta nueva clasificación se mostró como un factor predictivo independiente de supervivencia, incluso tras ajuste del modelo por variables de conocido impacto en el pronóstico de estos pacientes (puntuación MELD, puntuación Child-Pugh, comorbilidad). La mortalidad a 5 años estimada para cada uno de estos estadios del 1 al 5 fue del 1,5%, 10%, 20%, 30% y 88%, con una tasa de progresión de un estadio a otro a 5 años (del estadio 1 al estadio 4) del 34.5%, 42%, 65% y 78%¹².

Como ya se ha mencionado previamente, la cirrosis hepática viene definida desde un punto de vista **histológico** por una serie de alteraciones que consisten fundamentalmente en la extinción progresiva del parénquima hepático, su sustitución por septos fibrosos y la formación de nódulos de regeneración¹. Estos cambios patológicos son el resultado de la lesión parenquimatosa perpetuada en el tiempo, que produce necrosis hepatocitaria, conlleva la activación de fenómenos inflamatorios (intrahepáticos y sistémicos) y en respuesta, la generación de tejido fibrociatrical distribuido en forma de septos tridimensionales. Inicialmente de distribución porto-portal y más tardíamente porto-central, estos septos distorsionan progresivamente la arquitectura hepática, que es sustituida por nódulos de regeneración hepatocitaria completamente rodeados por septos fibróticos^{13, 14}. Existen diferentes escalas histológicas orientadas a la cuantificación de la fibrosis hepática, entre las más destacadas las de Ishak¹⁵ o METAVIR¹⁶. No obstante, otras clasificaciones como la de Laennec ofrecen, a diferencia de las otras escalas, una clasificación más precisa de los pacientes con cirrosis al desglosar este estadio en tres sub-estadios, atendiendo al grosor de los septos fibrosos y el tamaño de los nódulos. Esta clasificación histológica semi-cuantitativa de la cirrosis ha demostrado estar estrechamente correlacionada con eventos clínicos, hemodinámicos y escalas pronósticas de la enfermedad¹⁷.

Son múltiples los **elementos**, tanto **celulares** como **moleculares**, que entran en juego en el desarrollo de las modificaciones arquitecturales que sufre el hígado como consecuencia de la lesión parenquimatosa continua y el

consiguiente depósito de fibrosis. No obstante, las células estrelladas hepáticas parecen tener un papel clave en el proceso de fibrogénesis, participando de forma activa en la producción de colágeno, citoquinas proinflamatorias y matriz extracelular¹⁸. Estas células, localizadas en el espacio de Disse, tienen en condiciones fisiológicas capacidad contráctil, participando en la regulación de la microcirculación hepática¹⁹. En condiciones patológicas este hecho adquiere mayor relevancia, ya que como consecuencia de la lesión hepática, son capaces de adquirir un fenotipo activado comportándose como miofibroblastos con gran capacidad proliferativa, sintética y contráctil^{13, 19, 20}.

Si bien este proceso puede ser potencialmente reversible al tratar la causa precipitante de la enfermedad, especialmente en las fases más tempranas desde su inicio²¹, no se conocen en profundidad los mecanismos que condicionan el punto de no retorno²². Lo cierto es que la extensión de la fibrosis se acompaña de otra serie de complejos mecanismos, que de forma muy probable, contribuyen a la transición hacia la irreversibilidad del proceso²³.

Entre estos destacan:

- Cambios microvasculares, caracterizados por una remodelación de los sinusoides hepáticos con pérdida de sus características *fenestras*, fenómeno conocido como “capilarización sinusoidal”, lo que compromete el intercambio gaseoso y de nutrientes entre la luz sinusoidal y los hepatocitos²⁴.
- Formación de derivaciones o *shunts* intrahepáticos, debido a fenómenos de angiogénesis y a la pérdida de células parenquimatosas²⁵.

- Disfunción endotelial, derivada por un lado de una liberación insuficiente de sustancias vasodilatadoras, de las cuales la más importante es el óxido nítrico (ON) lo que se debe fundamentalmente a una disminución de la actividad de la óxido nítrico sintetasa endotelial, junto con una respuesta disminuida a estas sustancias en la microcirculación intrahepática. Y por otro, por aumento concomitante de la producción de vasoconstrictores y la respuesta a los mismos, como consecuencia de la estimulación adrenérgica y producción de tromboxano A2 (TXA2), la activación del sistema renina-angiotensina, la hipersecreción no osmótica de la hormona antidiurética y la producción de endotelina²⁶⁻²⁹. Tanto la célula endotelial sinusoidal como los macrófagos hepáticos contribuyen de forma importante a este proceso, modificando el tono vascular en el hígado cirrótico²³.
- Extinción parenquimatosa, como consecuencia de fenómenos de oclusión venosa y microtrombosis³⁰.

A medida que todos estos fenómenos biológicos e histológicos progresan, se desencadenan una serie de cambios **hemodinámicos**, inicialmente intrahepáticos, que acabarán teniendo a su vez un marcado impacto en la hemodinámica sistémica. Esta alteración circulatoria en la cirrosis hepática recibe el nombre de hipertensión portal (HTP) y representa la complicación más grave de la enfermedad, siendo a su vez el factor pronóstico de mayor relevancia³¹. La HTP se define como el aumento patológico de presión hidrostática en el territorio venoso portal, lo que genera un gradiente de presión

venosa entre la circulación portal y la sistémica (porto-cava) por encima de su valor normal (1-5 mmHg)³². La presión portal, como cualquier otro sistema hidrodinámico, viene determinada por la interrelación entre dos factores: por un lado el flujo, en este caso el flujo sanguíneo portal, y por otro lado la resistencia que se opone al mismo, en este caso la resistencia vascular intrahepática. En la mayoría de los casos, el desarrollo y progresión de la HTP será secundario a una combinación de ambos factores, si bien el factor más relevante en los estadios más precoces de este proceso es el aumento de la resistencia vascular intrahepática³¹. Este fenómeno viene condicionado a su vez por dos componentes: uno fijo, secundario a los cambios parenquimatosos por el depósito de fibrosis, formación de nódulos de regeneración y la profunda distorsión de la arquitectura vascular. Y otro dinámico, potencialmente reversible, por aumento del tono vascular intrahepático. El aumento del tono vascular en el hígado cirrótico viene condicionado por una actividad contráctil incontrolada de diferentes elementos celulares (células sinusoidales, células estrelladas hepáticas y células del músculo liso vascular), y por la incapacidad del sinusoide para su autorregulación. Desde el punto de vista molecular, como ya se ha comentado previamente, este proceso se asocia a un profundo desequilibrio en la producción y respuesta de la microcirculación intrahepática a sustancias vasoactivas: es hipersensible a la acción de vasoconstrictores tales como la endotelina 1 (ET1) y el TXA2, pero poco respondedor a la acción de vasodilatadores como el ON y la prostaciclina²³.

Uno de los fenómenos que tienen lugar en un intento de compensar este incremento de la presión venosa en el sistema portal, es el desarrollo de colaterales porto-sistémicas, proporcionando una ruta de descompresión hacia

territorios de menor presión. Sin embargo, esta descompresión resulta ineficaz ya que el aumento del flujo portal acaba manteniendo el grado de HTP. El desarrollo de circulación colateral está directamente relacionado con algunas de las complicaciones de la enfermedad, como la hemorragia por varices o la encefalopatía hepática, y se asocia a un peor pronóstico³³.

Todos estos procesos acabarán teniendo un profundo impacto en la hemodinámica sistémica, conduciendo a un estado de circulación hiperdinámica por hiperactivación de mecanismos compensadores tales como el sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y la secreción de vasopresina, que conducen en última instancia a la retención de sodio y agua³⁴. Esta circulación hiperdinámica se caracteriza por una marcada reducción de las resistencias vasculares sistémicas, tanto periféricas como fundamentalmente esplácnicas, hipotensión arterial, expansión del volumen plasmático como consecuencia de la situación de hipovolemia efectiva y aumento del gasto cardíaco³¹. Finalmente, todo ello conduce a un aumento del flujo sanguíneo porto-colateral (por la vasodilatación arteriolar en los órganos esplácnicos que drenan al sistema venoso portal), lo que contribuye de forma importante al mantenimiento y agravamiento de la hipertensión portal^{35, 36}.

Como se ha mencionado, el desarrollo de HTP es el acontecimiento clave y el factor pronóstico más relevante de la enfermedad. El grado de hipertensión portal se puede estimar a través del gradiente de presión venosa hepática (GPVH), que es el mejor marcador subrogado de la HTP. Este procedimiento se lleva a cabo mediante un cateterismo de las venas suprahepáticas (vía transyugular o transfemoral) con un catéter balón de oclusión. El GPVH es el resultado de la diferencia entre la presión suprahepática enclavada (PSHE),

equivalente a la presión sinusoidal, y la presión suprahepática libre (PSHL), equivalente a la presión en la vena cava³⁷. Dicha técnica ha demostrado su capacidad para la correcta estimación del gradiente porto-cava tanto en hepatopatías de origen alcohólico³⁸ como de origen viral³⁹. En las últimas décadas se han identificado diferentes umbrales de riesgo para el desarrollo de complicaciones en la cirrosis, lo que ha llevado a acuñar el término de hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS), que se define como un GPVH ≥ 10 mm Hg. Este punto de corte discrimina con precisión aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollo de varices esofágicas y descompensación⁴⁰, siendo la disminución de dicho riesgo muy significativa en aquellos pacientes con GPVH por debajo de este umbral^{41, 42}. Asimismo, se ha demostrado que, bien espontánea o secundariamente al tratamiento farmacológico, el GPVH puede experimentar cambios que condicionan una mejoría significativa del pronóstico de los pacientes cuando se produce un descenso por debajo de los 12 mmHg, o bien se produce una reducción superior o igual al 10% - 20% con respecto al valor basal^{40, 43-48}. Además, recientemente se ha sugerido que, en pacientes con cirrosis compensada con HPCS, el tratamiento a largo plazo con fármacos betabloqueantes (propranolol o carvedilol) podría aumentar la supervivencia libre de descompensación⁴⁹.

Por tanto, el GPVH es un importante marcador pronóstico de los pacientes con cirrosis, que se asocia de forma independiente a la supervivencia global, al desarrollo y recurrencia de complicaciones⁴⁹⁻⁵¹, y al desarrollo de carcinoma hepatocelular⁵².

En resumen, la cirrosis es una enfermedad compleja, con impacto no sólo hepático sino sistémico, en la que acontecen múltiples fenómenos de diferente

naturaleza, estrechamente interconectados y dependientes entre sí, permitiendo delimitarla en una serie de estadios interpretados desde una perspectiva clínica, histológica, biológica y hemodinámica que constituyen un espectro continuo y dinámico a lo largo de su historia natural^{3, 4}.

Teniendo en cuenta que el desarrollo de complicaciones clínicas es lo que diferencia las dos grandes fases de la enfermedad, caracterizadas por marcadas diferencias en cuanto su supervivencia, es razonable que los factores que influyen el pronóstico en cada una de ellas sean asimismo distintos.

Puesto que en los pacientes compensados el evento crítico que ensombrecerá el pronóstico es el desarrollo de una primera descompensación, el grado de hipertensión portal, y más concretamente el desarrollo de HPCS, tal y como se ha expuesto previamente, será el elemento central para la estratificación del riesgo¹¹. Por el contrario, una vez que la enfermedad progresa a su fase descompensada, serán otros factores tales como la insuficiencia hepática progresiva, el marcado trastorno hemodinámico y el fracaso de órganos asociado, lo que definirá el riesgo de mortalidad en estos pacientes^{3, 5, 11}.

Con base en los estudios realizados sobre factores pronósticos y de historia natural de la enfermedad, se han desarrollado en la últimas décadas diversas escalas de puntuación para evaluar el pronóstico de los pacientes con cirrosis.

La escala de Child-Pugh fue inicialmente descrita para estimar el riesgo de muerte de los pacientes con hemorragia por varices sometidos a cirugía para derivación porto-sistémica o transección esofágica^{53, 54}. Esta escala establece

tres categorías de riesgo, A, B y C, basadas en variables bioquímicas (bilirrubina, albúmina y parámetros de coagulación como el tiempo de protrombina o el INR) y clínicas (encefalopatía hepática, ascitis). En la actualidad, sigue siendo una herramienta útil para estimar la supervivencia de los pacientes a 1 y 2 años, habiéndose probado su impacto pronóstico en diferentes etiologías y complicaciones de la enfermedad⁵⁵. Otra de las escalas pronósticas de mayor relevancia en la cirrosis hepática es la puntuación MELD (Model for End-Stage Liver Disease). Se trata de una escala cuantitativa logarítmica que incluye las variables bilirrubina, creatinina e INR y que fue descrita en el año 2000 para estimar el riesgo de muerte a los tres meses de pacientes sometidos de forma electiva a derivación porto-sistémica percutánea intrahepática (DPPI)⁵⁶. Esta escala se ha convertido en una de las más importantes en el ámbito de la hepatología, siendo en la actualidad una puntuación de valor pronóstico reconocido, particularmente en el escenario de la priorización de los pacientes para trasplante hepático⁵⁷, si bien ha demostrado también ser una excelente herramienta pronóstica en otros escenarios clínicos, como por ejemplo en la hepatitis alcohólica⁵⁸. Posteriormente, se ha propuesto una modificación de esta puntuación mediante la adición del sodio a la ecuación (ya que la hiponatremia es un reflejo de las alteraciones hemodinámicas que aparecen en estadios finales de la enfermedad), mejorando su capacidad predictiva⁵⁹.

Más recientemente, se han desarrollado otros índices pronósticos a partir de los datos derivados de un estudio multicéntrico europeo llevado a cabo por el consorcio EASL-CLIF en el cual se redefinió el concepto de fallo hepático agudo sobre crónico⁶⁰ (ACLF, Acute on Chronic Liver Failure). Por un lado, la

puntuación CLIF-C ACLF Score, aplicable a pacientes con ACLF, que incluye además del grado de fallo orgánico (evaluado por una modificación de la puntuación original Sequential Organ Failure Assessment adaptada a la cirrosis hepática), la edad y el recuento leucocitario⁶¹. Y por otro, la puntuación CLIF-C AD Score, aplicable a pacientes con cirrosis hepática agudamente descompensada sin ACLF, que incluye la edad, el recuento de leucocitos, la creatinina, el INR y el sodio plásmático⁶². Ambas escalas, aplicadas en el contexto clínico en el que fueron desarrolladas, han demostrado una mayor capacidad predictiva de mortalidad a 1 y 3 meses que otros índices de referencia como el MELD, el MELD-Na y el Child-Pugh.

2. La inflamación sistémica como mecanismo central de la fisiopatología de la cirrosis hepática y traslocación bacteriana

Tradicionalmente, han sido diferentes los mecanismos a los cuales se han atribuido de forma principal el desarrollo de cada una de las complicaciones de la cirrosis hepática: el desarrollo de ascitis a la existencia de vasodilatación arterial esplácnica y disfunción ventricular izquierda; la hemorragia por varices a la hipertensión portal^{34, 35, 63-69} y la encefalopatía hepática a la presencia de hiperamoniemia, insuficiencia hepática y circulación porto-sistémica⁷⁰⁻⁸⁰. No obstante, numerosos trabajos han llevado a la identificación de un elemento común subyacente a todas estas complicaciones, que no es excluyente de las vías que conducen a cada una de las mismas mencionadas previamente, y que a día de hoy se acepta como uno de los mecanismos fisiopatológicos clave involucrado en la progresión de la enfermedad. Este elemento común es la inflamación sistémica⁸¹⁻⁸³.

La inflamación sistémica como mecanismo central en la fisiopatología de la cirrosis hepática no implica exclusivamente al daño tisular directo desencadenado por la noxa original causante de la hepatopatía, sino a un fenómeno proinflamatorio secundario denominado traslocación bacteriana. La traslocación bacteriana tiene lugar en un 25-30% de los cirróticos descompensados y ha demostrado jugar un papel crucial en la generación y perpetuación de un estado inflamatorio crónico en pacientes con cirrosis descompensada⁸⁴⁻⁸⁶.

En los últimos años, se ha acuñado el concepto “eje intestino-hígado” para hacer referencia a la relación bidireccional existente entre el intestino y su microbiota con el hígado, como consecuencia de una serie de señales generadas y modulables por factores dietéticos, genéticos y ambientales⁸⁷. La barrera intestinal representa el punto estratégico de esta interacción y una alteración de la misma, en cualquiera de los elementos que la constituyen, puede facilitar la traslocación bacteriana y conducir a una exposición patológica del hígado a microorganismos y sus productos metabólicos, con la consiguiente generación de un ambiente proinflamatorio. La barrera mucosa es la primera línea de defensa y modula la interacción entre la microbiota y las células epiteliales por diferentes mecanismos (grosor, IgA y péptidos antimicrobianos). Su composición puede ser modificada por factores dietéticos o por la propia microbiota que puede utilizarla como fuente de nutrientes para favorecer su crecimiento⁸⁸⁻⁹⁰. Las células epiteliales intestinales por su parte, actúan asimismo como barrera física de forma coordinada para proteger el intestino de las agresiones de la microbiota y agentes infecciosos mediante varios mecanismos físicos (uniones celulares estrechas), eléctricos (carga negativa

del borde en cepillo) y químicos (péptidos antimicrobianos)⁹¹. De forma complementaria, la barrera vascular intestinal impide fundamentalmente que las bacterias entren en la circulación portal^{92, 93}. El último elemento de la barrera intestinal viene representado por las células del sistema inmune que de forma coordinada contribuyen a la generación de tolerancia a los péptidos antigénicos de los alimentos y de la propia microbiota, así como a la defensa frente a las infecciones⁸⁷. Además de estas barreras físicas, se han descrito otros elementos que parecen desempeñar un importante papel en el adecuado funcionamiento del eje intestino-hígado. Entre estos, destacan factores solubles como productos bacterianos y del metabolismo de los alimentos que ejercen múltiples funciones sobre la barrera intestinal, el sistema inmune y la microbiota^{94, 95}, y los ácidos biliares, cuya vía principal de señalización en el epitelio intestinal es el receptor farnesoide X (FXR), y que parecen tener una función clave al tener capacidad para interactuar tanto con la microbiota intestinal como con todos los elementos de la barrera intestinal^{96, 97}.

El mecanismo inmunológico secundario al fenómeno de traslocación bacteriana sería la puesta en marcha de mecanismos no específicos (inmunidad innata) tras la exposición a productos o patrones moleculares bacterianos conservados, denominados por sus siglas en inglés PAMPS (Pathogen Associated Molecular Patterns). Estos, se unirían a los receptores presentes en las células inmunes (TLR o Toll-like receptors) mediando señales que favorecen la liberación de citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL-1, IL-6, IL-12) con diversos efectos dependiendo del tipo celular sobre el que actúen. Entre ellos destaca la liberación excesiva de óxido nítrico en el lecho esplácnico, empeorando y perpetuando las alteraciones hemodinámicas sistémicas,

mientras que en el hígado provocaría daño inflamatorio y aumento de la liberación de sustancias vasoconstrictoras, con el consiguiente empeoramiento de la hemodinámica hepática, lo que en conjunto conduce a un aumento de la hipertensión portal^{85, 87, 98}. La lesión tisular, a su vez favorece la liberación de productos denominados DAMPS (Damage Associated Molecular Patterns) cuyas vías de señalización son similares a las de los PAMPS, produciendo así una cascada inflamatoria no asociada a infección bacteriana que propaga de forma local la respuesta inmune innata⁹⁹.

No obstante, cabe destacar que esta exacerbación y estímulo persistentes del sistema inmune en la cirrosis hepática, se pueden acompañar asimismo de un estado de inmunodeficiencia que favorece una marcada susceptibilidad al desarrollo de complicaciones infecciosas en estos pacientes. En la cirrosis se altera el papel homeostático del hígado en la respuesta del sistema inmune. Asimismo, se produce disfunción del sistema mononuclear-fagocítico, lo que compromete la labor de vigilancia inmunológica que ejerce el hígado y disminuye su capacidad para la síntesis de proteínas implicadas en la función de la inmunidad innata, de reconocimiento de patrones moleculares presentes en los microorganismos, y merma de la capacidad bactericida de las células fagocíticas. Estos fenómenos se engloban bajo la denominada “disfunción inmune asociada a la cirrosis” y contribuyen de forma muy relevante a la progresión de la enfermedad y desarrollo de sus complicaciones¹⁰⁰.

El proceso de traslocación bacteriana ha sido explorado en los últimos años desde diversos enfoques, pero de forma muy importante en el ámbito de la investigación básica y traslacional, lo que ha permitido una aproximación a la comprensión global del proceso. Si bien en términos estrictos se denomina

traslocación bacteriana a la presencia de aislamientos microbiológicos en ganglios linfáticos mesentéricos, la limitación que implica poner de manifiesto este hecho en seres humanos, ha llevado a la determinación en sangre periférica de moléculas consideradas como marcadores subrogados de traslocación. En este sentido, varios trabajos han demostrado la presencia de ADN bacteriano en fluidos biológicos y su correlación con aislamientos microbiológicos en cultivos de ganglios mesentéricos en modelos animales. Más allá de esto, se ha demostrado también una asociación entre la detección de ADN en fluidos biológicos y un aumento del nivel de citoquinas proinflamatorias circulantes, tanto en modelos animales como en humanos, independientemente de la presencia de infección concomitante, concretamente de peritonitis bacteriana espontánea. Estos hallazgos son de especial relevancia pues demuestran que tanto la traslocación de bacterias viables capaces de producir infección, como de sus productos no viables a la circulación sistémica, son capaces de generar una respuesta inflamatoria de similar intensidad^{85, 101-107}. La proteína ligadora de lipopolisacáridos, o por sus siglas en inglés, LBP (Lipopolysaccharide Binding Protein), ha sido asimismo objeto de estudio como marcador subrogado de traslocación bacteriana. Se trata de una proteína de síntesis hepática que participa, como su nombre indica, en la unión de lipopolisacáridos (LPS) que forman parte de la pared bacteriana de los bacilos gram negativos, a los receptores TLR de los leucocitos. En cirróticos descompensados con ascitis, los niveles de LBP son superiores a los de cirróticos sin ascitis y controles sanos, igual que la presencia de ADN bacteriano, lo que produce de forma paralela un incremento en los niveles sistémicos de citoquinas proinflamatorias. Asimismo, dicho

incremento en los niveles de LBP se asocia a una marcada alteración de los parámetros hemodinámicos hepáticos (GPVH), sistémicos (presión arterial media, resistencias vasculares sistémicas, índice cardiaco, frecuencia cardiaca) y marcadores derivados de la activación de sistemas vasoactivos compensadores (actividad de renina plasmática, aldosterona), traduciendo todo ello un mayor trastorno hemodinámico y circulación hiperdinámica ligados a la exacerbación de la respuesta inflamatoria. Estas alteraciones son tanto más intensas cuanto peor función hepática presentan los pacientes¹⁰⁸. Por último, se ha sugerido que este fenómeno de inflamación crónica tiene un carácter fluctuante. En pacientes cirróticos descompensados con y sin infección, los niveles plasmáticos de IL-6, un marcador muy sensible de inflamación sistémica, son extremadamente cambiantes pudiendo experimentar dramáticas elevaciones de duración variable (días-semanas), lo que se ha puesto en relación con episodios masivos transitorios de traslocación bacteriana¹⁰⁹. Estudios de metagenómica que correlacionan la presencia de un perfil alterado de la microbiota intestinal humana con complicaciones de la cirrosis, apoyan todos estos hallazgos^{110, 111}.

Datos procedentes de una extensa cohorte europea (estudio PREDICT¹¹²) de pacientes cirróticos en diferentes estadios de la enfermedad (compensados, descompensados con y sin desarrollo de fallo hepático agudo sobre crónico), publicados recientemente en forma de artículo de revisión, sugieren que en la práctica totalidad de los pacientes evaluados en este estudio observacional, incluyendo aquellos con cirrosis compensada, existía elevación plasmática de algún marcador de inflamación, entre ellos IL-6, TNF α , IL-8, IL-10, IL-1RA y proteína C reactiva. A mayor grado de descompensación, mayor fue el grado

de elevación de estos marcadores, incluso a lo largo del seguimiento, lo que a su vez, se correlacionó con el pronóstico de los pacientes a corto y largo plazo⁸¹. Todo ello refuerza la hipótesis de que la transición de una fase a otra de la cirrosis hepática, acontece en el seno de un estado de inflamación crónica sistémica de mayor o menor intensidad¹¹³.

De forma estrechamente relacionada con lo anterior, existen datos que apuntan a otro mecanismo que, de forma añadida, contribuiría junto con la inflamación sistémica a la progresión de la enfermedad y desarrollo de fallo orgánico.

Estudios recientes de metabolómica sugieren que las células de la inmunidad innata son altamente demandantes en cuanto a consumo energético para poder mantener sus funciones de producción de mediadores solubles proinflamatorios (lipídicos y proteicos), reactantes de fase aguda y estimulación de la proliferación celular. Todo ello implicaría una "reasignación" del suministro de nutrientes en favor del sistema inmunológico y en detrimento de los órganos periféricos, con la consiguiente disminución de consumo de oxígeno y producción de ATP mitocondrial, que en última instancia, podría conducir al desarrollo de disfunción y fallo orgánico¹¹⁴⁻¹¹⁷.

El mejor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que conducen a la disfunción del eje intestino-hígado y la traslocación bacteriana, y la consiguiente perpetuación de esta inflamación crónica, ha llevado a la búsqueda de potenciales dianas terapéuticas. Son múltiples los estudios realizados y en marcha, y están dirigidos a todos los elementos de la barrera intestinal, algunos con resultados muy prometedores⁸⁷. Entre ellos cabe destacar aproximaciones clásicas, como la descontaminación intestinal con norfloxacino o el tratamiento con probióticos, que han demostrado producir una

mejoría de los parámetros analíticos y hemodinámicos secundarios a la respuesta inflamatoria^{108, 118}, y aproximaciones más novedosas como el trasplante de microbiota intestinal, que se ha mostrado en ensayos clínicos a baja escala como un tratamiento seguro y que induce cambios favorables en la composición de la microbiota, así como mejoría de la función hepática en pacientes con encefalopatía, hepatitis alcohólica y otras enfermedades seleccionadas¹¹⁹.

3. Fallo hepático agudo sobre crónico

Si hay un escenario clínico en el que los mecanismos fisiopatológicos previamente comentados, y la exacerbación de la respuesta inflamatoria resultante cobran especial relevancia, es el del recientemente definido síndrome de fallo hepático agudo sobre crónico o ACLF (Acute On Chronic Liver Failure)¹¹⁷. Si bien existen algunas diferencias en cuanto a su definición dependiendo de la localización geográfica^{60, 120-123}, probablemente debido a la variabilidad en cuanto a los eventos precipitantes y la causa de la enfermedad hepática subyacente¹²⁴, en general son tres los elementos que caracterizan este síndrome: se desarrolla en el contexto de una intensa respuesta inflamatoria, acontece en estrecha relación temporal con eventos proinflamatorios precipitantes (por ejemplo, infecciones o hepatitis alcohólica), y se asocia a una alta mortalidad con desarrollo de fracaso de uno o varios órganos¹¹⁷. Los pacientes que desarrollan ACLF pueden ser heterogéneos desde un punto de vista clínico y pronóstico. En este sentido, y de acuerdo a la clasificación europea propuesta por el consorcio EASL-CLIF para su

diagnóstico, se establecen tres categorías de riesgo (ACLF grado 1, 2 y 3) atendiendo a la intensidad y número de fallo de órganos mediante la escala de puntuación CLIF-SOFA, que es una modificación de la puntuación original SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) adaptada a la cirrosis hepática⁶⁰. No obstante, se trata de un cuadro clínico muy dinámico con curso variable y fluctuante, lo que marca de forma importante el pronóstico, por lo que se ha sugerido que la estimación de la categoría de riesgo de los pacientes es más precisa cuando se realiza en los primeros 3 o 7 días desde el diagnóstico¹²⁵. Posteriormente se han desarrollado puntuaciones de riesgo para la estratificación individual del pronóstico de estos pacientes; la más destacada ha sido propuesta asimismo por el consorcio EASL-CLIF y está basada en una simplificación del CLIF-SOFA, la edad y recuento leucocitario, todas ellas variables predictivas de mortalidad en estos pacientes⁶¹.

Desde un punto de vista fisiopatológico, se ha hecho un importante esfuerzo en los últimos años mediante una aproximación traslacional para esclarecer cuáles son los mecanismos diferenciadores de esta entidad. Además de haberse sugerido una estimulación aún más intensa de los receptores de reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPS) y asociados a daño tisular (DAMPS)⁹⁹, ya comentados previamente, se han sugerido otros mecanismos como una mayor liberación de citoquinas proinflamatorias y disfunción circulatoria^{113, 126}, una mayor expresión de receptores tirosin kinasa en monocitos y macrófagos asociados a una supresión de la respuesta inmune innata a las infecciones¹²⁷, así como una importante alteración del perfil metabólico en suero que apunta a una mayor disbiosis¹²⁸ y fracaso en la producción energética mitocondrial¹¹⁴.

Estos trastornos descritos en los pacientes con ACLF, trasladados al escenario clínico, se traducen en una marcada alteración de los parámetros de inflamación empleados en la práctica clínica habitual, fundamentalmente en forma de mayor leucocitosis y mayores niveles de proteína C reactiva (PCR)⁶⁰. De hecho, estas alteraciones, así como la gravedad del fallo orgánico y la mortalidad, parecen ser más intensas en aquellos pacientes que no han experimentado descompensaciones previas de la enfermedad, lo que refuerza el papel patogénico de la inflamación crónica en la cirrosis hepática. Este hecho podría explicarse mediante la teoría de la tolerancia a la inflamación, es decir, la respuesta inflamatoria excesiva produce daño tisular y fallo orgánico, pero la gravedad del mismo no depende sólo de la intensidad de la inflamación, sino de la capacidad de los órganos para tolerar los efectos de dicha respuesta. En pacientes cirróticos previamente descompensados y, por tanto, sometidos a inflamación crónica con exacerbaciones, la tolerancia a una respuesta inflamatoria aguda excesiva pudiera ser mayor^{60, 112}.

Por último, se ha publicado un estudio recientemente en el que se proponen tres posibles cursos clínicos de la cirrosis hepática a lo largo del tiempo tras un ingreso hospitalario por descompensación aguda sin ACLF. Por un lado, aquellos que acaban desarrollando ACLF precoz (en los tres meses posteriores al ingreso); por otro, aquellos que no llegan a desarrollar el síndrome pero tienen descompensaciones agudas de repetición que precisan ingreso hospitalario; y por último, pacientes que no vuelven a experimentar descompensaciones de la enfermedad a lo largo del periodo de seguimiento. Este estudio sugiere que el perfil de los marcadores inflamatorios al ingreso, evaluado mediante el recuento leucocitario y la PCR, es distinto en aquellos

pacientes que acaban desarrollando ACLF frente a los que no lo desarrollan, incluso con respecto a aquellos que experimentan ingresos de repetición. Además, la evolución de dichos marcadores, así como la de los índices pronósticos, es asimismo diferente con un empeoramiento significativo a lo largo del seguimiento en aquellos que desarrollan ACLF frente al resto de los grupos en los que, por el contrario, se produce una mejoría significativa de los mismos¹¹².

4. Proteína C reactiva

4.1. Historia, bioquímica y función

La inflamación es un proceso de alta complejidad orquestado por múltiples tipos celulares y moléculas, algunos de los cuales participan en su iniciación, acentuación y perpetuación, mientras que otros conducen a la atenuación y resolución del mismo, pudiendo a su vez cumplir algunos de los elementos implicados funciones duales en todo el proceso¹²⁹. La PCR es una de las moléculas implicadas en la inflamación, considerada como un reactante de fase aguda que aumenta en plasma fundamentalmente en respuesta a infecciones y daño tisular¹³⁰. Fue descrita por primera vez por William S. Tillet y Thomas Francis en 1930 al estudiar la respuesta inmune en el contexto de infecciones por *Streptococcus pneumoniae*. La proteína precipitaba con un polisacárido de la pared del neumococo denominado fracción C, otorgándole la nomenclatura de sustancia C reactiva. Los investigadores observaron que dicho fenómeno no ocurría en los pacientes en los que se resolvía la infección, mientras que se perpetuaba en aquellos en los que la evolución clínica era desfavorable¹³¹.

Posteriormente el término proteína C reactiva sería acuñado por Theodore J. Abernethy y O.T Avery¹³².

La PCR es una proteína de síntesis fundamentalmente hepática, si bien se ha descrito su producción en otro tipo de tejidos y células tales como el músculo liso de las arterias coronarias, células epiteliales de la corteza renal, neuronas o células de origen hematopoyético circulantes y tisulares¹³³⁻¹³⁷. Desde el punto de vista molecular, pertenece a la superfamilia de las pentraxinas, una serie de proteínas solubles con capacidad de reconocimiento tanto de elementos exógenos como de moléculas endógenas modificadas, y que juegan un papel crítico en la respuesta inmune humoral¹³⁸.

Esta proteína consta de 5 protómeros ensamblados de forma simétrica alrededor de un poro central, cada uno de ellos formado por una cadena de 206 aminoácidos que consta de dos caras: una de "reconocimiento", que es el sitio de unión de la fosfocolina (su principal ligando), y una "efectora" mediante la cual se une a Cq1, lo que permite la activación del complemento a través de la vía clásica y su unión a los receptores Fc de las células fagocíticas. Como ya se ha dicho, su principal ligando es la fosfocolina, molécula presente en la pared de múltiples microorganismos y membranas celulares, si bien es capaz de unirse a otros componentes celulares como por ejemplo a partículas ribonucleoproteicas. La unión de los protómeros a sus ligandos es calcio-dependiente. Su capacidad para unirse tanto a componentes bacterianos como a células eucariotas con la consiguiente activación del complemento y reclutamiento de células fagocíticas, supone la puesta en marcha de una primera línea de defensa innata y la eliminación de detritus celulares procedentes de la necrosis de células del huésped. Por tanto, su principal

misión biológica es el reconocimiento de patógenos y células propias dañadas, para mediar así la eliminación de los mismos. La IL-6, como sucede con la mayoría de los reactantes de fase aguda¹²⁹, es el principal inductor del gen que codifica para la PCR (localizado en el brazo largo del cromosoma 1). Dicha reacción puede potenciarse por otras moléculas como IL-1 β , glucocorticoides, productos de la activación del complemento, etc¹³⁰.

En condiciones normales, los componentes del pentámero se ensamblan y almacenan en el retículo endoplasmático, pero durante la fase aguda se acorta drásticamente el tiempo de liberación al exterior celular, pudiendo aumentar su liberación en plasma rápidamente (hasta 1000 veces). Su destino será principalmente el compartimento vascular sin que exista apenas secuestro tisular, de forma que puede neutralizar sustancias que escapan del sitio de la inflamación. Sus niveles pueden permanecer elevados una vez resuelto el estímulo y su vida media es de unas 19 horas¹³⁹.

Estudios poblacionales realizados en las últimas décadas reflejan una distribución no Gaussiana de los niveles de PCR en la población general sin que exista un límite bien definido que marque la diferencia entre niveles normales y patológicos, aceptándose que unos niveles superiores a 1 mg/dl reflejan la existencia de inflamación clínicamente significativa¹⁴⁰.

Se han identificado diferentes condiciones fisiológicas, patológicas o ambientales que pueden influir en los niveles de PCR: estos parecen ser mayores en mujeres, personas de edad avanzada, en sujetos obesos o en portadores de determinados polimorfismos¹⁴¹⁻¹⁴³. Pequeños estímulos inflamatorios externos como la exposición al humo de tabaco o contaminación,

así como medicamentos que incluyen productos estrogénicos, pueden influir en los niveles de PCR¹⁴².

Son básicamente 3 los mecanismos capaces de desencadenar una respuesta inflamatoria que en última instancia podría elevar los niveles de PCR: las infecciones, la lesión tisular y episodios de inflamación sin precipitante que ocurren en el seno de las enfermedades autoinmunes¹⁴⁰. En los últimos años se ha venido empleando el concepto de inflamación de bajo grado, que se da en situaciones en las que no se evidencian los signos clínicos clásicos de la respuesta inflamatoria, y se ha propuesto la elevación moderada de los niveles de PCR como un marcador bioquímico de este acontecimiento. Este tipo de respuesta inflamatoria tiene habitualmente un carácter crónico y se ha postulado que su papel principal está orientado al restablecimiento de la homeostasis tisular^{140, 144}.

4.2. Proteína C reactiva como biomarcador en medicina

El papel de la PCR como marcador de inflamación sistémica con fines pronósticos ha sido extensamente estudiado en patologías de diversa índole. Es bien conocido su carácter pronóstico en el contexto de enfermedades agudas y con alta mortalidad, especialmente cuando se miden los niveles de forma seriada, como en el caso de los pacientes con sepsis¹⁴⁵ y pacientes con y sin infección que requieren ingreso en unidades de cuidados intensivos¹⁴⁶. No obstante, la PCR ha sido también objeto de estudio en los últimos años en numerosas enfermedades de carácter crónico. Un ejemplo de ello son las enfermedades reumatológicas y de carácter autoinmune. Por ejemplo, en

pacientes con artritis reumatoide la elevación de la concentración sérica de PCR se ha asociado con la aparición de lesión y pérdida de masa ósea incluso en fases precoces de la enfermedad¹⁴⁷. Su elevación persistente se ha asociado con mayor riesgo de lesión articular a largo plazo y por tanto es una indicación de inicio de tratamiento intensivo¹⁴⁸. Asimismo, la monitorización de los niveles de PCR ha demostrado ser útil en esta enfermedad para discriminar entre pacientes con y sin respuesta al tratamiento^{149, 150}. Curiosamente, esto no es extrapolable a todas las enfermedades reumatológicas, como es el caso de lupus eritematoso sistémico (LES)¹⁵¹.

Otro ejemplo de enfermedades de naturaleza autoinmune en la que PCR se ha mostrado útil, es la enfermedad inflamatoria intestinal. Tanto en la enfermedad de Crohn como en la colitis ulcerosa, la elevación de los niveles de PCR se ha correlacionado con la actividad clínica de la enfermedad y el grado de actividad inflamatoria endoscópica e histológica^{152, 153}. Este hecho es de especial relevancia ya que en ocasiones existe una desconexión entre los síntomas y la inflamación subyacente, por lo que disponer de marcadores objetivos, fácilmente medibles y de carácter no invasivo, es crucial para el control de la enfermedad y evitar su progresión¹⁵⁴.

En la literatura se pueden encontrar numerosos ejemplos de enfermedades con alta prevalencia e incidencia creciente en el mundo occidental en las que se ha explorado la contribución de la PCR a su fisiopatología y pronóstico, como son la diabetes y la obesidad. El incremento de los niveles de PCR se ha asociado con un mayor riesgo de resistencia a la insulina al inhibir el suministro de glucosa al músculo esquelético¹⁵⁵. Además, se ha sugerido que la PCR no sólo puede estar implicada en el desarrollo de la diabetes, sino también en la

elevación continua de glucemia en la enfermedad establecida¹⁵⁶. Diversos factores inflamatorios y metabólicos asociados con esta enfermedad, como la hiperglucemia, las adipocinas, las lipoproteínas modificadas y los ácidos grasos libres pueden desencadenar la producción de PCR por las células endoteliales, las células del músculo liso y los macrófagos, de tal forma que la producción local de PCR pudiera contribuir al desarrollo acelerado de la enfermedad vascular en pacientes con diabetes tipo 2¹⁵⁷. Por su parte, existe una mayor elevación de los niveles plasmáticos de PCR en pacientes con sobrepeso y obesidad, tanto en la infancia como en la vida adulta¹⁵⁸, y se ha demostrado que en respuesta a una reducción de la ingesta calórica y ejercicio físico, pueden experimentar una disminución significativa¹⁵⁹. Es por ello que la obesidad ha recibido asimismo la consideración de enfermedad sistémica con inflamación de bajo grado.

No obstante, y en conexión con lo previo, si hay un ámbito clínico en el cual el estudio de la PCR como biomarcador, fundamentalmente la PCR de alta sensibilidad, destaque de forma más relevante es el de las enfermedades cardiovasculares (ECV), en las que se ha sugerido la existencia de un papel crucial de la inflamación en el inicio y progresión de la aterosclerosis¹⁶⁰. Si bien existe cierto debate acerca de si la elevación de la concentración plasmática de la PCR de alta sensibilidad es causa o consecuencia de los eventos coronarios, los niveles de PCR parecen correlacionarse con el riesgo de ECV en pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria aguda, angina estable e incluso en aquellos que nunca han sido diagnosticados de ECV^{161, 162}. El creciente interés en estos hallazgos clínicos ha llevado a la creación de sistemas de puntuación modificados que incluyen las concentraciones de PCR con el fin de mejorar los

índices de riesgo comúnmente utilizados en la práctica clínica¹⁶³. La PCR parece asociarse a riesgo cardiovascular de forma independiente a otros factores como la hiperlipidemia¹⁶⁴. De hecho, es conocido el efecto de las estatinas en el descenso de los niveles de PCR. Ello ha motivado la publicación de diversas guías de práctica clínica que recomiendan el uso de la PCR de alta sensibilidad tanto para la prevención primaria (estratificación de grupos de riesgo de ECV, selección de pacientes para tratamiento con estatinas) como secundaria (pronóstico de ECV y sus complicaciones del tratamiento, evaluación de la eficacia del tratamiento en el grupo de riesgo de ECV moderado)^{165, 166}. En el contexto del infarto agudo de miocardio, se ha sugerido que la elevación de los niveles de PCR no sólo refleja el daño tisular, sino que también puede contribuir significativamente a la gravedad de la lesión isquémica¹⁶⁷, asociándose dicha elevación a peor pronóstico tanto a corto¹⁶⁸ como a medio plazo¹⁶⁹. Otras enfermedades cardiológicas en las que la PCR de alta sensibilidad parece jugar un papel importante son la insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, hipertensión arterial, patología valvular y trombosis o reestenosis de stent coronario¹⁶⁶.

Finalmente, existe una amplia literatura sobre el papel pronóstico de la PCR en el contexto clínico de las enfermedades oncológicas. Un reciente meta-análisis elaborado a partir de 271 artículos científicos (45% prospectivos y 52% retrospectivos) sobre tumores sólidos del adulto de diferentes órganos, concluyó que la elevación de los niveles de PCR se asoció con una mayor mortalidad en el 90% de los mismos (en el 80% de los casos en análisis de regresión multivariantes), particularmente en enfermedades oncológicas gastrointestinales y renales, probablemente por la propia prevalencia de estas

enfermedades y cantidad de información publicada al respecto¹⁷⁰. No obstante, en otro tipo de tumores tales como pulmón¹⁷¹, mama¹⁷², otorrinolaringológicos¹⁷³ o músculoesqueléticos¹⁷⁴ entre otros, existe información tanto del papel pronóstico de este biomarcador como de su utilidad para monitorizar la respuesta al tratamiento y predecir la recurrencia de la enfermedad¹⁷⁰.

4.3. Proteína C reactiva como biomarcador en la cirrosis hepática

Por su estrecho vínculo con la inflamación como mecanismo fisiopatológico clave de la enfermedad y su repercusión sistémica, la cirrosis hepática ha sido objeto de numeros estudios en los cuales se ha explorado el papel de la PCR a múltiples niveles.

En **términos generales**, la evolución de los niveles de PCR parece ser paralela a la progresión de la enfermedad y del trastorno hemodinámico, produciéndose un incremento progresivo de los mismos desde los subestadios de la enfermedad compensada hasta la cirrosis avanzada descompensada. De hecho, la PCR parece tener un papel pronóstico en ambas fases de la enfermedad, siendo un factor predictivo independiente de descompensación en pacientes con hipertensión portal con y sin varices pero sin manifestaciones clínicas, y de muerte o trasplante en pacientes descompensados con ascitis y otras complicaciones asociadas¹⁷⁵. Una vez en fase de cirrosis descompensada, los pacientes tienen un incremento considerable del riesgo de infecciones, lo que marcará de forma importante su pronóstico⁹. En este escenario clínico, la PCR es capaz de predecir no solo la probabilidad de

reingreso precoz, fundamentalmente por un nuevo evento infeccioso, sino la probabilidad de supervivencia a los 6 meses¹⁷⁶.

Otra de las complicaciones asociadas a la enfermedad hepática crónica, predominantemente en fases avanzadas, es el desarrollo de **carcinoma hepatocelular** (CHC). El CHC representa un importante problema de salud siendo el quinto cáncer más común y la cuarta causa más frecuente de muerte relacionada con cáncer a nivel mundial. Hasta en el 90% de los casos de CHC, existe una enfermedad hepática subyacente cuya etiología es variable dependiendo de la región geográfica^{177, 178}.

Desde un punto de vista fisiopatológico, no está esclarecido si la elevación de la PCR en el contexto del CHC es un reflejo de la agresividad de la enfermedad con la consiguiente respuesta inflamatoria asociada, o por el contrario, es la inflamación la que opera induciendo la tumorigénesis y progresión de la misma. La posibilidad de que ambos fenómenos no sean excluyentes sino coexistentes, también sería razonable desde un punto de vista teórico. Si bien este es un aspecto por definir mediante un enfoque básico o traslacional, es cierto que la PCR ha sido objeto de estudio en el campo de la oncología clínica en general, y en el del hepatocarcinoma en particular.

Son múltiples los estudios existentes en la literatura que han evaluado el valor pronóstico de la PCR en los pacientes con carcinoma hepatocelular¹⁷⁹. Los pacientes con CHC intermedio o avanzado, y no tributario por tanto de tratamientos potencialmente curativos, tienen niveles más elevados de PCR con respecto a controles sanos¹⁸⁰. Aunque es preciso mencionar que no existe un punto de corte homogéneo entre los diferentes estudios, la elevación de los

niveles séricos de PCR a partir de un determinado umbral, junto con otros parámetros vinculados tanto al grado de insuficiencia hepática como a las características del tumor, representa un factor independiente de mal pronóstico en este tipo de pacientes¹⁸¹⁻¹⁸³. Además de lo previo, dentro de un mismo estadio tumoral atendiendo a la clasificación Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)¹⁸⁴ y misma categoría de la escala Child-Pugh, los pacientes con mayor elevación de PCR tienen una supervivencia más pobre en comparación con aquellos con cifras más bajas o normales¹⁸². No obstante, la PCR ha demostrado jugar un papel pronóstico también en pacientes con CHC en estadios precoces, en concreto, en pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico, en combinación con otros parámetros como la apolipoproteína APOA1, a cuyo déficit se le ha atribuido un papel en la tumorigénesis y progresión del carcinoma hepatocelular¹⁸⁰. De forma similar, la combinación de la PCR como marcador de inflamación sistémica con otros parámetros bioquímicos, ha dado lugar a múltiples biomarcadores. Entre los más estudiados destacan el Glasgow Prognostic Score, Modified Glasgow Prognostic Score y el ratio PCR-albúmina¹⁸⁵⁻¹⁸⁷, que tienen en común la combinación de las cifras de PCR con las de albúmina y su capacidad predictiva de supervivencia en carcinoma hepatocelular en diferentes estadios de la enfermedad.

Por último, además de ser un factor independiente de mal pronóstico en cuanto a supervivencia, también existen pruebas de su capacidad predictiva de recurrencia de la enfermedad oncológica en pacientes trasplantados hepáticos. La presencia de cifras de PCR ≥ 1 mg/dl previas al trasplante hepático, se ha asociado de forma independiente al riesgo de recurrencia post-trasplante^{188, 189}.

Su influencia parece ser especialmente relevante en aquellos pacientes sometidos a trasplante hepático seleccionados por criterios expandidos, y por tanto, fuera de los criterios de Milán, más restrictivos en cuanto a la selección de los candidatos de acuerdo a la carga tumoral^{188, 190}. En definitiva, este parámetro en combinación con otros factores de conocida influencia en la recurrencia, puede ser una herramienta adicional para mejorar la selección de los candidatos, así como para adecuar la estrategia de vigilancia de la recurrencia post-trasplante.

Además de ofrecer información pronóstica en ambas fases de la enfermedad y en pacientes con CHC, **la PCR parece correlacionarse con eventos críticos de la cirrosis hepática y ser un factor predictivo de supervivencia** en estos pacientes. En pacientes con cirrosis alcohólica, la PCR de alta sensibilidad se correlaciona con marcadores de insuficiencia hepática y con el gradiente de presión venosa hepática además de predecir de forma independiente la supervivencia¹⁹¹. Asimismo, en pacientes con hepatitis alcohólica, la forma clínica más grave de la enfermedad hepática por abuso de alcohol¹⁹², la PCR se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, predice mortalidad a 90 días y ayuda a discriminar entre pacientes con trastorno por consumo de alcohol y alteración secundaria de las pruebas de función hepática sin hepatitis alcohólica, de aquellos con hepatitis alcohólica histológicamente confirmada^{193, 194}. Por otro lado, el incremento de los niveles de PCR de alta sensibilidad, en conjunto con criterios diagnósticos de síndrome metabólico, se asocia de forma independiente a la presencia de esteatosis hepática en pacientes con diagnóstico de enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica (EHGNA)¹⁹⁵. No obstante, existen datos contradictorios en la literatura en

cuanto a su capacidad para discriminar entre las diversas entidades de diferente pronóstico englobadas bajo el término EHGNA atendiendo a criterios histopatológicos¹⁹⁶⁻¹⁹⁸. En pacientes con cirrosis descompensada secundaria a infección crónica por el virus B de la hepatitis, la PCR es un factor predictivo independiente de mortalidad a 30 días¹⁹⁹. Su capacidad pronóstica en estos pacientes en ausencia de infección, parece mejorar en combinación con las cifras de albúmina (ratio PCR-albúmina), cuya capacidad predictiva a lo largo del tiempo es superior a la de las escalas clásicas (Child-Pugh, MELD) y otros modelos pronósticos como el ratio linfocito-monocito²⁰⁰. Por último, con respecto a la infección crónica por el virus C de la hepatitis, prácticamente no existen datos con respecto al papel pronóstico de la PCR. De hecho, se ha sugerido que en estos pacientes los niveles de PCR son inferiores con respecto a controles sanos, y su producción parece estar tanto más disminuída cuanto mayor es la replicación viral, independientemente del incremento de los niveles de IL-6, la principal citoquina que estimula la producción hepática de PCR. Los mecanismos subyacentes a este fenómeno no han sido definidos, si bien se especula acerca de un posible fenómeno de tolerancia o refractariedad inmunológica como consecuencia de la replicación viral constante en los hepatocitos²⁰¹⁻²⁰⁴.

Como se ha mencionado previamente, las **infecciones bacterianas** representan una complicación frecuente en los pacientes con cirrosis descompensada, y suponen un incremento de la mortalidad de cuatro veces con respecto a la de los pacientes con descompensación aguda de la enfermedad sin infección asociada⁹. Hasta un 30% de los pacientes que ingresan por una descompensación aguda presentan infección al ingreso o la

desarrollarán a lo largo del mismo²⁰⁵, siendo la mortalidad intrahospitalaria superior al 20%²⁰⁶. La capacidad para el diagnóstico de sepsis de los criterios clásicos del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), es inferior en los pacientes con cirrosis hepática descompensada debido a las alteraciones inherentes a la propia enfermedad (circulación hiperdinámica y taquicardia, taquipnea en presencia de encefalopatía hepática, hiperesplenismo), o bien los fármacos empleados para prevenir las complicaciones derivadas de la hipertensión portal (hipotensión y bradicardia inducida por fármacos betabloqueantes)^{207, 208}. Por ello, la búsqueda de parámetros alternativos para predecir la presencia de infección y facilitar la toma precoz de decisiones en cuanto a la instauración de tratamiento antibiótico empírico resulta crucial, tanto más teniendo en cuenta que apenas en el 50% de los casos se obtienen aislamientos microbianos confirmatorios en los cultivos en estos pacientes²⁰⁶.

En este sentido, la utilidad de la PCR ha sido evaluada en el contexto de la cirrosis hepática agudamente descompensada precipitada por eventos infecciosos. Diversos trabajos han puesto de manifiesto su capacidad predictiva para infecciones bacterianas de diferente origen y gravedad, en el caso de algunas series incluso con una elevada precisión diagnóstica en comparación con otros reactantes de fase aguda tales como procalcitonina o CD14²⁰⁹. No obstante, no está definido en la literatura un punto de corte homogéneo entre los diferentes estudios, probablemente debido a la heterogeneidad entre los mismos en cuanto a su diseño, criterios de inclusión y gravedad de la infección²⁰⁹⁻²¹⁴. Por otro lado, existen trabajos en los que se proponen umbrales de PCR concretos tanto para la predicción del desarrollo de infecciones

bacterianas a corto plazo en pacientes previamente no infectados²⁰⁹, como para la predicción de reingreso precoz en pacientes con infecciones bacterianas o fúngicas¹⁷⁶. Sin embargo, algunos estudios sugieren que la capacidad de la PCR para predecir la presencia de infección bacteriana, pudiera ser inferior cuanto mayor es el grado de insuficiencia hepática (en los pacientes Child-Pugh C frente a los pacientes de las categorías A o B). Si bien es especulativo, la justificación a dicha observación pudiera ser que, en dichos pacientes, la PCR no sea un reflejo exclusivo o mayoritario de respuesta inflamatoria secundaria al proceso infeccioso, sino, a inflamación sistémica estéril como consecuencia de la enfermedad hepática avanzada descompensada^{209, 213}. Por último, en pacientes cirróticos con bacteriemia, la evolución de las cifras de PCR en los primeros días a lo largo del curso de la infección, podrían jugar un papel pronóstico en la mortalidad a 30 días²¹⁵, mientras que en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea o infecciones del tracto urinario, parece tener un papel pronóstico en la supervivencia a los 3 y 6 meses^{213, 214}.

Tal y como se ha expuesto previamente, la PCR es una proteína que se sintetiza fundamentalmente en el hígado en respuesta a agresiones tales como procesos infecciosos y daño tisular^{133, 140}. Existen datos contradictorios en la literatura respecto al impacto de la **insuficiencia hepatocelular** asociada a la cirrosis en la **síntesis de PCR**. Algunos trabajos sugieren que los niveles circulantes de PCR en pacientes cirróticos que sufren un evento infeccioso con bacteriemia asociada, son significativamente inferiores en comparación con los de aquellos sin antecedentes de enfermedad hepática. De hecho, esta diferencia parece ser tanto más marcada cuanto mayor es el grado de

insuficiencia hepática evaluado mediante la escala Child-Pugh²¹⁶⁻²¹⁹. De forma opuesta a lo anterior, existen numerosos trabajos, no exclusivamente limitados al escenario clínico de la infección grave con bacteriemia, que apuntan a una elevación significativa de los niveles de PCR en pacientes cirróticos con diferente grado de descompensación, en comparación con controles sanos o pacientes sin enfermedad hepática. Según estos estudios, esta diferencia parece ser aún más acusada en pacientes con enfermedad hepática más avanzada^{191, 209, 220-222}. Finalmente, también se han publicado estudios en los que no se han encontrado diferencias en los niveles de PCR en pacientes con necesidad de ingreso en unidades de cuidados intensivos en función de la existencia o no de cirrosis hepática²¹⁰.

Desde una perspectiva más general, el papel de la PCR como variable predictiva de mortalidad ha sido evaluado recientemente en una serie de trabajos exploratorios con posterior validación. En concreto, se ha estudiado el impacto pronóstico de las variaciones de los niveles de PCR, y más específicamente, de la persistencia de la elevación de la PCR durante al menos 15 días por encima de determinado umbral en pacientes cirróticos agudamente descompensados. Dicha condición parece seleccionar a un subgrupo de pacientes con un riesgo incrementado de mortalidad a 6 meses. La capacidad predictiva de la elevación de las cifras de PCR durante 15 días, parece mejorar en combinación con otras variables como el MELD y la comorbilidad, ésta última evaluada mediante la escala de comorbilidad de Charlson. Esta observación se mantiene al excluir a pacientes con infección o diagnóstico de hepatitis alcohólica²²³. En pacientes compensados, empleando un punto de corte diferente de PCR, dichas variables parecen predecir igualmente

mortalidad de forma independiente en un estudio de validación interna, no obstante, sin mejorar la capacidad predictiva del MELD²²⁴. Finalmente, en un estudio de validación externa de dicho modelo en una cohorte procedente del estudio CANONIC, tanto la persistencia de la elevación de la PCR como el MELD y la edad se asociaron a mayor mortalidad a 3 y 6 meses. El empleo de un modelo pronóstico con estas tres variables parece superar ligeramente la capacidad predictiva del MELD de forma aislada²²⁵.

No obstante, cabe destacar que dichas observaciones y los consiguientes modelos pronósticos, han sido explorados y desarrollados en cohortes de pacientes no totalmente representativas del espectro global de la cirrosis descompensada. Practicamente el 90% de los pacientes de la cohorte original, que incluía un número relativamente escaso de pacientes, eran cirróticos de etiología alcohólica y no se incluyeron pacientes con diagnóstico previo de hepatocarcinoma, independientemente del estadio según la clasificación BCLC. Asimismo, no se hizo un análisis de sensibilidad para distinguir entre pacientes cirróticos agudamente descompensados y pacientes que cumplían criterios diagnósticos de fallo hepático agudo sobre crónico (el 22% secundario a hepatitis alcohólica), lo que no sólo marca de forma notable el pronóstico de los pacientes⁶⁰, sino que impide conocer si dichos modelos pronósticos son aplicables de forma indistinta en ambos subgrupos. Por último, y debido al propio diseño del modelo y la forma en la que se evalúa el papel de la PCR, su capacidad pronóstica está sujeta a un periodo mínimo de observación de 15 días. Dicho tiempo, en el escenario clínico de la cirrosis hepática agudamente descompensada con o sin fallo hepático agudo sobre crónico, puede conllevar un retraso en la toma de decisiones, tales como la priorización en lista de

trasplante hepático, que podrían impactar de forma apreciable sobre la supervivencia de los pacientes.

JUSTIFICACIÓN

Hasta hace relativamente pocos años no se había contemplado la cirrosis como una enfermedad inflamatoria. No obstante, la literatura científica reciente concede un papel relevante a la inflamación como mecanismo fisiopatológico de la enfermedad, tanto de forma secundaria a la lesión hepática directa como asociada al fenómeno de traslocación bacteriana. Asimismo, se conoce que el desarrollo de los fenómenos inflamatorios es progresivo y su intensidad mayor cuanto más avanzado es el estadio de la enfermedad hepática, relacionándose su presencia con mayor lesión histológica, mayor trastorno hemodinámico hepático y sistémico y por tanto empeoramiento del síndrome de hipertensión portal y de sus complicaciones.

Por otra parte, los índices pronósticos más comúnmente empleados en la práctica clínica diaria se basan esencialmente en parámetros que estiman la función hepática. No obstante, no hay que olvidar que la cirrosis es una enfermedad con amplia repercusión sistémica, en cuya evolución la perpetuación del proceso inflamatorio subyacente ha demostrado jugar un papel crucial. Asimismo, otros índices pronósticos más recientemente desarrollados, se basan o bien incluyen parámetros que con frecuencia están intrínsecamente alterados por factores de diversa índole en los pacientes con cirrosis hepática descompensada, pudiendo ello afectar a la interpretación de los resultados. Por último, los índices pronósticos desarrollados en cohortes no totalmente representativas del espectro global de los pacientes con cirrosis hepática, limita la aplicabilidad de los resultados.

La proteína C reactiva es un marcador subrogado de inflamación sistémica, ampliamente utilizado en la práctica clínica habitual, cuyo potencial en la estratificación pronóstica de diversas enfermedades crónicas, incluyendo la cirrosis hepática, se ha puesto de manifiesto.

Resulta por tanto pertinente y plausible biológicamente el desarrollo de índices pronósticos que combinen un marcador subrogado de la inflamación crónica, fenómeno subyacente en la fisiopatología de la cirrosis descompensada, y un índice pronóstico de la enfermedad ampliamente validado como el MELD. De forma combinada, ambas variables podrían permitir identificar, de forma fácil y universalmente reproducible, a los pacientes con una enfermedad hepática más grave y con mayor mortalidad a corto plazo, lo que de forma secundaria podría contribuir a una mejor gestión de los recursos terapéuticos de acuerdo con las necesidades y expectativas estimadas de supervivencia de cada paciente.

HIPÓTESIS

Considerando los datos previamente expuestos, es de esperar que el grado de inflamación sistémica, valorado mediante un marcador subrogado como la proteína C reactiva, pudiera contribuir de forma independiente al pronóstico e incrementar la capacidad del índice MELD en pacientes con cirrosis hepática agudamente descompensada.

OBJETIVOS

1. Objetivo principal

El objetivo principal del estudio es la creación de un nuevo índice pronóstico para la cirrosis descompensada que, además del MELD, incluya un marcador de inflamación fácil de determinar en el ámbito de la práctica clínica habitual, como es la PCR, y que sea representativo del espectro global de pacientes con esta enfermedad.

2. Objetivos secundarios

2.1. Estudiar la relación entre los niveles de PCR al ingreso y las características de la enfermedad hepática.

2.2. Estudiar la relación entre los niveles de PCR al ingreso y su variación en función del grado de insuficiencia hepática evaluado mediante el índice MELD.

2.3. Estudiar la relación entre los niveles de PCR al ingreso y su variación en función del trastorno hemodinámico subyacente evaluado mediante métodos no invasivos.

2.4. Estudiar la relación entre los niveles de PCR al ingreso y la mortalidad a 90 días en pacientes cirróticos con enfermedad agudamente descompensada.

2.5. Evaluar la capacidad predictiva de las variables incluidas en el nuevo modelo excluyendo a pacientes con criterios de fallo hepático agudo sobre crónico (ACLF).

2.6. Evaluar la capacidad predictiva de las variables incluidas en el nuevo modelo excluyendo a pacientes con infección en el momento del ingreso.

2.7. Validar internamente el nuevo modelo pronóstico.

2.8. Comparar la capacidad predictiva del nuevo modelo con otros modelos pronósticos de la cirrosis descompensada (MELD, CLIF-C ADs y CLIF-C ACLFs).

2.9. Validación externa del nuevo modelo pronóstico en una cohorte de pacientes cirróticos agudamente descompensados y comparación con otros modelos pronósticos de la cirrosis descompensada (MELD, CLIF-C ADs).

PACIENTES Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional orientado a evaluar la contribución de la proteína C reactiva en el momento del ingreso, como marcador de inflamación sistémica, en combinación con otras variables de conocida relevancia para el pronóstico de los pacientes con cirrosis hepática, en el contexto clínico de la enfermedad agudamente descompensada.

El estudio consta de dos fases, compuestas por distintas cohortes de pacientes diseñadas con diferente propósito:

- **Fase exploratoria**: compuesta por una cohorte histórica de enfermos con cirrosis descompensada que precisaron ingreso hospitalario por una descompensación aguda de su enfermedad, a partir de la cual se desarrollará un nuevo índice pronóstico con los datos obtenidos.
- **Fase de validación externa**: compuesta por una cohorte histórica de pacientes procedentes asimismo de un hospital de referencia en el tratamiento de las enfermedades hepáticas, de similares características a la cohorte exploratoria y sobre la cual se pretende evaluar la reproducibilidad del modelo pronóstico.

2. Selección de los pacientes

Tanto para la fase exploratoria como para la fase de validación externa se incluyeron de forma consecutiva todos los pacientes con diagnóstico de cirrosis

hepática y descompensación aguda de su enfermedad, que precisaron ingreso hospitalario en la Unidad de Hepatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y del Hospital Universitario Ramón y Cajal, respectivamente, en el periodo de tiempo comprendido entre 2009 y 2014.

Se establecieron los siguientes criterios de inclusión y de exclusión, que fueron comunes para todos los pacientes incluidos en el estudio:

2.1. Criterios de inclusión:

Para poder ser incluido en el estudio habían de cumplirse TODOS los siguientes criterios:

1. Edad superior a los 18 años.
2. Diagnóstico de cirrosis hepática con base en los criterios habituales (clínicos, analíticos, radiológicos o anatomopatológicos).
3. Pacientes en los que en el momento del ingreso se dispusiera de una determinación de proteína C reactiva como parte del estudio diagnóstico inicial.

2.2. Criterios de exclusión:

Para poder ser incluido en el estudio no se podía cumplir NINGUNO de los siguientes criterios:

1. Pacientes con enfermedad neoplásica activa (exceptuando el carcinoma hepatocelular) independientemente de su extensión.
2. Pacientes con enfermedades concomitantes cuya naturaleza (Ej: enfermedades de carácter inflamatorio) pudiera suponer una alteración relevante en los niveles séricos de PCR.

3. Pacientes portadores de trasplante de cualquier tipo.
4. Pacientes en tratamiento inmunosupresor, independientemente de la causa.

3. Fuente de información y obtención de los datos

La información relativa a los pacientes para llevar a cabo el estudio fue obtenida a partir de la documentación clínica en soporte informático del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. La búsqueda y posterior selección de los pacientes se hizo a partir de un registro histórico existente de todos los pacientes que habían ingresado en la unidad de Hepatología del Hospital Gregorio Marañón entre los años 2009 y 2014.

Con respecto a la cohorte de pacientes incluidos en la fase de validación externa, la información fue recopilada a partir de las historias clínicas almacenadas en papel o bien en soporte informático, según la disponibilidad, del registro histórico de pacientes con cirrosis hepática agudamente descompensada que habían ingresado en el servicio de Aparato Digestivo del Hospital Ramón y Cajal entre los años 2009 y 2014.

Para ambas cohortes se estableció una estrategia homogénea de la identificación de los ingresos índice, con la intención de minimizar un posible sesgo de selección, debido a que por la propia naturaleza de la cirrosis descompensada, este tipo de pacientes suelen experimentar ingresos de repetición a lo largo de la historia natural de su enfermedad. En este sentido, se seleccionó el primer ingreso del que se dispusiera de información, desde el año 2009 en adelante hasta el año 2014 (ya que en dicho periodo de tiempo no se

ha producido un cambio sustancial en el tratamiento de la enfermedad hepática descompensada), que fuese debido a una descompensación aguda de la cirrosis, y en el que se hubiese hecho una determinación de proteína C reactiva en el momento del ingreso.

4. Definición operativa de las variables

A continuación se detalla la información recopilada de los pacientes que formaron parte del estudio, que fue común para las dos cohortes:

4.1. Datos demográficos:

Se recogió aquella información relevante relacionada con la enfermedad hepática (etiología de la cirrosis, descompensaciones previas, diagnóstico de carcinoma hepatocelular, y en su caso, estadio y tratamientos previos) así como comorbilidades asociadas. También se recogieron variables demográficas y epidemiológicas.

4.2. Medicación:

Se recopiló por un lado información sobre la medicación habitual de los pacientes previa al ingreso, y por otro sobre la necesidad de aplicación de medidas terapéuticas de soporte vital avanzado por desarrollo de fallo de órganos durante el curso de la hospitalización (drogas vasoactivas, técnicas de depuración extrarrenal, soporte ventilatorio).

4.3. Parámetros analíticos:

Se recogieron aquellas variables analíticas que forman parte de la práctica clínica habitual en los centros participantes, entre ellas, hemograma completo, bioquímica (incluyendo la proteína C reactiva, bilirrubina, albúmina, creatinina, sodio, entre otros) y estudio de coagulación con índice internacional normalizado (INR). Los valores de dichos parámetros, se seleccionaron del análisis realizado en el momento del ingreso y del análisis realizado a las 48 horas del mismo una vez instauradas las primeras medidas terapéuticas.

Asimismo se recogieron aquellos datos que permitieran identificar a un subgrupo de pacientes cuya descompensación aguda estuviera presumiblemente en directa relación con un proceso de naturaleza infecciosa. En este sentido, se definió la presencia de infección al ingreso según el origen de la misma como:

- I. Recuento de leucocitos polimorfonucleares en líquido ascítico compatible con peritonitis bacteriana espontánea, según los criterios habituales (igual o superior a $250 \text{ neutrófilos/mm}^3$)²²⁶ o con aislamiento positivo en los días posteriores.
- II. Sedimento de orina diagnóstico de infección del tracto urinario o urocultivo recogido en el momento del ingreso con aislamiento microbiológico en los días posteriores.
- III. Radiografía de tórax compatible con neumonía.
- IV. Cultivos de fluidos o material biológico que se obtuvieran en el momento del ingreso con aislamiento microbiológico en los días posteriores.

- V. Líquido pleural compatible con empiema bacteriano espontáneo en el momento del ingreso²²⁷ o con aislamiento positivo en los días posteriores.
- VI. Cualquier signo o síntoma inequívocamente sugestivo de infección de cualquier origen diferente a los previamente mencionados (Ej: celulitis, infección de vías respiratorias no consolidativa, infección de estructuras óseas, fiebre asociada a otros datos sugestivos de infección como leucocitosis, proteína C reactiva alta o procalcitonina por encima del límite superior de la normalidad).

4.4. Variables biológicas y clínicas:

Se recogieron aquellos parámetros hemodinámicos no invasivos así como el resto de constantes vitales (tensión arterial, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno, temperatura) en el momento del ingreso.

Asimismo, se recopiló la información relativa a la evolución clínica de los pacientes y desarrollo de nuevas complicaciones a lo largo del ingreso, siendo de especial interés la aparición de nuevas descompensaciones añadidas de la cirrosis (encefalopatía hepática, ascitis, hemorragia por varices, síndrome hepatorenal) y la aparición de eventos infecciosos.

4.5. Puntuaciones y escalas pronósticas:

La información recopilada previamente relativa a los parámetros analíticos y clínicos, se empleó para el cálculo de diversas puntuaciones pronósticas:

- Escalas orientadas a evaluar la insuficiencia hepática empleadas de forma habitual en la práctica clínica:

- o **Child-Turcotte-Pugh⁵³:**

		PUNTUACIÓN		
		1	2	3
PARÁMETROS	Bilirrubina (mg/dl)	<2	2-3	>3
	Albúmina (g/dl)	>3.5	3.5-2.8	< 2.8
	Tiempo de protrombina -Segundos sobre control -INR	<4 < 1.7	4-6 1.7 - 2.3	>6 >2.3
	Ascitis	Ausente	Leve (fácil control)	Moderada (difícil control)
	Encefalopatía	Ausente	Grado 1-2	Grado 3-4
Child A: 5-6 puntos Child B: 7-9 puntos Child C: 10-15 puntos				

- o **MELD (Model for End-Stage Liver Disease)⁵⁶:**

$$\text{MELD} = 10^* [(0.957^* \text{Ln (Creatinina)}) + [0.378^* \text{Ln (Bilirrubina)}] + [1.12^* \text{Ln (INR)}]] + 6.43.$$

- Escala de puntuación empleada para establecer el diagnóstico y pronóstico del recién redefinido síndrome de fallo hepático agudo sobre crónico adaptada a la cirrosis hepática⁶⁰:

- o **CLIF-C Organ Failure score (CLIF-C OFs):**

		PUNTUACIÓN				
		0	1	2	3	4
ÓRGANO/SISTEMA	Hígado (Bilirrubina, mg/dL)	<1.2	≥1.2 a ≤ 2.0	≤ 2.0 a < 6.0	≥ 6.0 a < 12.0	≥ 12
	Riñón (Creatinina, mg/dL)	<1.2	≥ 1.2 a < 2.0	≥ 2.0 a < 3.5†	≥3.5 a < 5.0†	≥ 5.0†
	Cerebro (Grado de encefalopatía hepática)	Ausente	I	II	III	IV
	Coagulación (INR)	< 1.1	≥1.1 a < 1.25	≥1.25 a < 1.5	≥1.5 a < 2.5	≥ 2.5 o recuento plaquetario ≤ 20x10 ⁹ /L
	Circulatorio (Presión arterial media, mmHg; Drogas vasoactivas, mcgr/Kg/min)	≥ 70	< 70	Dopamina ≤ 5 o Dobutamina o Terlipresina	Dopamina > 5 o Adrenalina ≤ 0.1 o Noradrenalina ≤ 0.1	Dopamina > 15 o Adrenalina > 0.1 o Noradrenalina > 0.1
	Respiratorio (PaO ₂ /FiO ₂ o SpO ₂ /FiO ₂)	>400 o >512	>300 a ≤400 o >357 a ≤512	>200 a ≤300 o <214 a ≤357	>100 a ≤200 o >89 a ≤214	≤100 o ≤89

*Las variables en negrita se consideran fallo orgánico

† Cifras de creatinina dentro de este rango o necesidad de depuración extrarrenal

Definición de fallo hepático agudo sobre crónico (ACLF):

Sin ACLF:

- Sin fallo orgánico
- Fallo orgánico único que no sea renal con creatinina < 1.5 sin encefalopatía hepática
- Fallo cerebral con creatinina < 1.5

ACLF grado 1:

- Fallo único renal
- Fallo único hepático, de coagulación, circulatorio o respiratorio con creatinina 1.5-1.9 y/o encefalopatía hepática grado I-II
- Fallo único cerebral con creatinina 1.5-1.9

ACLF grado 2:

- Fallo de 2 órganos

ACLF grado 3:

- Fallo de 3 o más órganos

– Un modelo pronóstico que incluye la puntuación CLIF-C OFs diseñado

recientemente y aplicable a cirrosis hepática descompensada con criterios de fallo hepático agudo sobre crónico⁶¹:

○ **CLIF-C ACLFs:**

$$\text{CLIF-C ACLFs} = 10 * [0.33 * \text{CLIF-C OFs} + 0.04 * \text{Edad} + 0.63 * \text{Ln}(\text{recuento leucocitos } \{10^9 \text{ células/L}\}) - 2].$$

– Un modelo pronóstico diseñado recientemente, aplicable a cirrosis hepática descompensada sin criterios de fallo hepático agudo sobre crónico⁶²:

○ **CLIF-C ADs:**

$$\text{CLIF-CADs} = 10 * [0.03 * \text{Edad (años)} + 0.66 * \text{Ln (Creatinina } \{\text{mg/dl}\}) + 1.71 * \text{Ln (INR)} + 0.88 * \text{Ln (recuento leucocitos } \{10^9 \text{ células/L}\}) - 0.05 * \text{Sodio } \{\text{mmol/L}\} + 8].$$

5. Determinación de proteína C reactiva

La determinación de la proteína C reactiva se realizó en suero mediante un ensayo inmunoturbidimétrico potenciado con látex en un analizador automático (ADVIA Chemistry XPT de Siemens). El reactivo empleado para este análisis consiste en una suspensión de partículas de látex de poliestireno uniformes cubiertas con anticuerpos anti-PCR. Al contactar con el suero o plasma las moléculas de PCR se mezclan con el reactivo de látex, produciéndose una aglutinación de ambos que se traduce en un aumento de la turbidez. Dicha turbidez es posteriormente medida a 571 nm.

Los valores de referencia de la PCR para dicha técnica en ambos laboratorios son de 0.0 a 0.5 mg/dL.

6. Cálculo del tamaño muestral

Para el cálculo del tamaño muestral se partió de la premisa de selección de entre tres y cinco variables predictivas de mortalidad para el desarrollo del modelo. Para llevar a cabo un análisis multivariante correctamente dimensionado, es necesario que ocurran entre diez y quince eventos para una adecuada estimación de la influencia pronóstica de cada una de las variables de forma independiente. Por tanto, es preciso contar con al menos 75 eventos (muerte a 90 días de la inclusión en el estudio), debido a lo cual, y asumiendo una mortalidad aproximada del 30% a 90 días de la población diana, sería necesaria la inclusión de al menos 250 pacientes para el desarrollo del modelo.

7. Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como medias y desviación estándar (DE) o como medianas y rango intercuartílico (RIQ) en función de las características de su distribución (paramétrica o no paramétrica respectivamente). Las variables categóricas se expresaron como frecuencias (porcentaje). Se empleó el test de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la distribución de las variables analizadas.

Para la comparación de variables cualitativas entre sí, se empleó el test de Chi-cuadrado mientras que las variables cuantitativas se compararon entre sí

mediante el test de la t de Student o el test de Mann-Whitney. Para la comparación de variables cuantitativas entre múltiples grupos, se llevó a cabo un análisis de la varianza o ANOVA, o bien se empleó el test de Kruskal-Wallis. Se analizó el coeficiente de correlación de Pearson para explorar la existencia de una posible relación entre determinadas variables cuantitativas continuas, incluyendo la variable de interés (PCR) y otras variables de especial relevancia en el contexto de la enfermedad hepática descompensada. Asimismo, se hizo un análisis de supervivencia empleando para ello el estimador de Kaplan-Meier agrupando a los pacientes en función de distintos puntos de corte de la variable de interés (PCR). La comparación de las curvas obtenidas mediante este estimador se comparó con el estadístico log-rank.

Para estudiar la asociación de las diferentes variables explicativas con la mortalidad a 90 días desde el ingreso, se realizó un análisis de regresión logística univariante. Aquellas variables que alcanzaron una significación estadística con $p < 0.1$ en dicho análisis, y aquellas de mayor importancia biológica, fueron seleccionadas para su inclusión en el análisis de regresión logística multivariante, teniendo en cuenta para ello la posible colinealidad entre ellas. El modelo se desarrolló mediante el método de máxima verosimilitud y con un procedimiento de regresión hacia atrás.

Con el objetivo de minimizar sesgos que pudieran afectar a la interpretación de los resultados, se hizo un análisis de sensibilidad excluyendo a aquellos pacientes que característicamente tienen una respuesta inflamatoria sistémica más intensa, como son los pacientes con fallo hepático agudo sobre crónico (o ACLF, atendiendo a sus siglas en inglés) y los pacientes con diagnóstico de infección bacteriana, en ambos casos si los eventos estaban presentes en el

momento del ingreso. El análisis de regresión logística multivariante se llevó a cabo nuevamente con la cohorte restante, según correspondiese.

Aquellas variables predictivas de mortalidad a 90 días derivadas del análisis de regresión logística multivariante se emplearon para desarrollar una fórmula que se calculó a partir de la suma de los logaritmos naturales de los odds ratio correspondientes a cada una de las variables. A partir de dicha puntuación se identificaron los dos puntos de corte con mayor sensibilidad y especificidad para discriminar entre pacientes con riesgo bajo, intermedio y elevado de muerte a 90 días. Posteriormente se evaluó el impacto de pertenecer a cada uno de estos grupos en el tiempo hasta el evento (muerte en este caso) mediante el estimador de Kaplan-Meier, comparando las curvas obtenidas con el estadístico log-rank.

Con la finalidad de evaluar la validez interna del modelo se empleó una técnica de remuestreo, concretamente análisis *bootstrapping*. Mediante esta técnica, partiendo de una muestra de calidad, es posible generar un gran número de muestras repetidas de los propios datos originales, en concreto 1000 muestras diferentes a partir de la principal, permitiendo hacer inferencias estadísticas y evaluar la reproducibilidad de los resultados del modelo predictivo previamente desarrollado²²⁸. Asimismo, y con el objetivo de validar externamente el nuevo modelo pronóstico, se siguió una estrategia de análisis estadístico similar a la de la cohorte exploratoria en la cohorte procedente del Hospital Universitario Ramón y Cajal.

Para determinar la capacidad predictiva del modelo, se realizó un análisis de curvas ROC (Receiver Operating Characteristic), así como posterior

comparación del área bajo la curva del nuevo modelo con el área bajo la curva obtenida para otros índices pronósticos (MELD y CLIF-C ADs y CLIF-C ACLFs). Dicho análisis se llevó a cabo tanto en la serie global de cada cohorte de forma independiente, como en la resultante tras la exclusión de los pacientes con fallo hepático agudo sobre crónico y los pacientes con diagnóstico de infección bacteriana. Para la comparación del área bajo la curva del nuevo modelo con el área bajo la curva del modelo CLIF-ACLFs, sólo se tuvo en cuenta a los pacientes con diagnóstico de ACLF al ingreso.

Se consideró como estadísticamente significativo todo valor de $p < 0.05$.

Para el análisis estadístico y representación gráfica de los datos se emplearon los softwares: IBM SPSS Statistics para Windows, versión 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.; R Studio, versión 1.2.5033 y GraphPadPrism, versión 9.1.0 para Windows, GraphPad Software, San Diego, California USA.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

RESULTADOS

1. Estadística descriptiva

La muestra final quedó constituida por un total de 266 pacientes en la cohorte exploratoria y 115 pacientes en la cohorte de validación externa, cuyas características se ajustaban a los criterios de inclusión y exclusión definidos previamente. En la tabla 1 se muestran las características demográficas y basales de la enfermedad hepática de ambas cohortes, así como el tipo de descompensación, parámetros analíticos más relevantes e índices pronósticos en el momento del ingreso hospitalario.

La mediana de edad de la cohorte exploratoria fue de 58 años (52-69) siendo la mayor parte de los pacientes hombres (76.7%). La etiología predominante de la enfermedad hepática fue el abuso de alcohol (38.7%) seguida de etiología viral (32.7%) y mixta por consumo de alcohol e infección viral (14.3%). La cohorte estaba representada por pacientes con enfermedad hepática descompensada y de acuerdo con la escala pronóstica Child-Pugh, las categorías predominantes fueron Child-Pugh B (49.4%) y C (34.8%). De forma concordante con lo previo, la mediana de la puntuación MELD en el momento del ingreso fue de 12.7 puntos (8.05 – 17.65). La mediana de PCR al ingreso fue de 1.35 mg/dL (0.40 – 3.52). Un total de setenta y tres pacientes (27.4%) estaban diagnosticados previamente de carcinoma hepatocelular, en la mayoría de los casos en estadios precoces o intermedios de acuerdo a la clasificación BCLC (BCLC 0-A: 45.2%; BCLC B: 22%), si bien un 32.8% de los pacientes estaban diagnosticados de hepatocarcinoma avanzado en el momento del ingreso (BCLC C: 19.1%; BCLC D: 13.7%). Las principales causas de

descompensación que motivaron el ingreso hospitalario en esta cohorte fueron ascitis (33.5%), hemorragia varicosa (24.1%), encefalopatía hepática (19.5%), peritonitis bacteriana espontánea (9%) y otras infecciones bacterianas (10.9%). Un total de cuarenta y nueve pacientes (18.4%) cumplían criterios de ACLF al ingreso de diferente gravedad (ACLF 1: 49%, ACLF 2: 38.8%, ACLF 3: 12.2%). La mediana de seguimiento de la cohorte fue de 268 días (52 – 762). Setenta y un pacientes (26.7%) fallecieron en los 90 días posteriores al ingreso.

Con respecto a la cohorte de validación externa, la diferencia más relevante encontrada en comparación con la exploratoria fue la presencia de enfermedad hepática más avanzada de acuerdo a la escala de puntuación MELD (12.70 Vs 16.08, $p < 0.001$) y mayores niveles de PCR en el momento del ingreso (1.35 mg/dL Vs 2.36 mg/dL, $p < 0.001$). Con respecto a la etiología, si bien se encontraron diferencias estadísticamente significativas teniendo en cuenta todas las causas de cirrosis, la proporción de las principales etiologías de enfermedad hepática (alcohólica, viral y mixta por alcohol e infección viral) fue similar en ambas cohortes ($p = n.s$). El diagnóstico de infección bacteriana distinta de peritonitis bacteriana espontánea fue significativamente más frecuente (10.9% Vs 27%, $p < 0.001$). Aunque en esta cohorte la prevalencia de hepatocarcinoma al ingreso fue inferior, la proporción de pacientes con estadios avanzados fue superior con respecto a la de la cohorte exploratoria (BCLC C: 23.8% and BCLC D: 14.3%, $p = 0.013$). La mediana de seguimiento fue de 141 días (27 – 708). Cuarenta y tres pacientes de la cohorte de validación (37.4%) fallecieron en los 90 días posteriores al ingreso.

2. Relación entre niveles de PCR al ingreso y las características de la enfermedad hepática (cohorte exploratoria)

2.1. Etiología de la enfermedad hepática

Por un lado, se exploró la existencia de una posible relación entre los valores de PCR al ingreso y la etiología de la enfermedad hepática subyacente. En la figura 1, se muestran los valores de PCR al ingreso distribuidos por etiología de la enfermedad en la cohorte exploratoria. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de PCR al ingreso entre los diferentes subgrupos ($p=0.330$).

2.2. Grado de insuficiencia hepática

La relación entre los valores de PCR al ingreso y el grado de insuficiencia hepática se estudió mediante diferentes enfoques. Por un lado, se categorizó la variable de la puntuación MELD en una variable dicotómica siendo el punto de corte seleccionado de 15 puntos, valor ampliamente empleado en la práctica clínica para establecer la indicación de trasplante hepático en pacientes con cirrosis descompensada. La media de PCR de los pacientes con MELD superior a 15 puntos, y por tanto con mayor grado de insuficiencia hepática, fue significativamente mayor que la de aquellos por debajo de este punto de corte (3.71 ± 4.33 mg/dL Vs 2.12 ± 3.18 mg/dL; $p=0.001$). Por otro lado, y con el objetivo de explorar la existencia de posibles diferencias no sólo con un único punto de corte, sino a lo largo de todo el espectro de valores de la puntuación MELD de la serie, se categorizó asimismo esta variable para crear cuatro grupos de pacientes, con un incremento sucesivo de 10 puntos entre un grupo y otro. Se observó un aumento progresivo en las cifras de PCR en función de

las diferentes categorías de MELD, siendo las diferencias entre un grupo y otro significativas estadísticamente (media PCR en mg/dL de 1.61 Vs 2.87 Vs 3.60 Vs 7.42 para las categorías de MELD de 5 a 10, 10 a 20, 20 a 30 y 30 a 40 puntos respectivamente; $p < 0.0001$) Figura 2.

En conjunto estos datos sugieren que, además de existir niveles más altos de PCR cuanto mayor es el grado de insuficiencia hepática, pudiera existir una correlación entre ambas variables. Para ello, y previa confirmación de la normalidad de las variables, se realizó un análisis de correlación bivariado de Pearson entre los valores de PCR y la puntuación MELD. Dicho análisis se muestra en la figura 3, en la cual se puede observar cómo existe una correlación significativa positiva entre la puntuación MELD y los valores de PCR al ingreso (r Pearson=0.3016; $p < 0.0001$).

2.3. Trastorno hemodinámico

De forma complementaria a las observaciones previas, y en consonancia con datos recientes de la literatura¹⁷⁵, se exploró si pudiera existir una asociación entre la inflamación sistémica evaluada de forma indirecta por los niveles de PCR y el trastorno hemodinámico asociado a la cirrosis descompensada. Si bien no se disponía de datos hemodinámicos invasivos en la presente cohorte de pacientes, se disponía del registro de constantes vitales en el momento del ingreso, y por tanto, de las cifras de tensión arterial media medida en mmHg. Para esta aproximación, se clasificó nuevamente a los pacientes en cuatro categorías atendiendo a la puntuación MELD, con incrementos de 10 puntos entre una categoría y otra.

Los valores de tensión arterial media fueron progresivamente inferiores cuanto mayor era la puntuación MELD de los pacientes, siendo la diferencia entre los grupos estadísticamente significativa (media TAM en mmHg de 84.55 Vs 82.30 Vs 72.62 Vs 71.16 para las categorías de MELD de 5 a 10, 10 a 20, 20 a 30 y 30 a 40 puntos respectivamente; $p=0.005$) Figura 4. Asimismo, y dado que las cifras de TAM pudieran estar condicionadas por la administración de determinados fármacos con efecto directo sobre la hemodinámica sistémica, como por ejemplo betabloqueantes o drogas vasoactivas, se exploró la posible influencia de los mismos. No se encontraron diferencias significativas en la proporción de pacientes en tratamiento con betabloqueantes entre los diferentes grupos ($p=0.766$) Figura 5A. Por el contrario, los pacientes con mayor puntuación MELD al ingreso y por tanto, con cifras significativamente más bajas de TAM, recibieron tratamiento con drogas vasoactivas con mayor frecuencia que los pacientes con puntuaciones más bajas ($p=0.008$) Figura 5B. Por ello, las diferencias existentes entre los grupos con respecto a las cifras de TAM no parecían estar sujetas al efecto de estos fármacos.

Por último, de la misma forma que con el MELD, se estudió la posible existencia de una correlación entre las variables PCR y TAM. En la figura 6 se muestra el análisis de correlación bivariado de Pearson. A pesar de que los pacientes con mayor insuficiencia hepática, y a su vez, menores cifras de tensión arterial media tenían valores progresivamente más elevados de PCR (Figura 4), no se pudo demostrar la existencia de una correlación significativa entre las variables TAM y PCR (r Pearson=0.05805; $p=0.4300$).

3. Relación entre niveles de PCR al ingreso y mortalidad (cohorte exploratoria)

La figura 7A muestra cómo la PCR al ingreso de los pacientes fallecidos en los primeros 90 días era significativamente superior, siendo la mediana en este subgrupo de 2.90 mg/dL (RIQ 0.90 – 6.10) frente a 0.90 mg/dL (RIQ 0.40 – 2.60) en el de los pacientes vivos a los 90 días del ingreso ($p < 0.0001$).

Asimismo, se observó que la mortalidad en los primeros 90 días se incrementaba de forma progresiva a medida que lo hacían los valores de PCR al ingreso. Dicha tendencia, debido a la disminución progresiva de los pacientes en riesgo, alcanzó su punto máximo en valores de PCR en torno a 15 mg/dL, a partir de los cuales, no se observó un incremento significativo en la mortalidad (Figura 7B).

Estos datos sugerían que aquellos pacientes con niveles de PCR más elevados en el momento del ingreso, pudieran tener una mortalidad significativamente superior. Con base en lo previo, se analizó y comparó la supervivencia de los pacientes a 90 días en función de los valores de PCR. Para ello, se seleccionaron de forma arbitraria diferentes puntos de corte correspondientes a los valores de PCR estratificados por cuartiles.

La mortalidad de los pacientes con valores de PCR al ingreso por encima de 3.52 mg/dL (percentil 75), fue significativamente superior a la de aquellos pacientes con valores por debajo de este punto de corte. No se observaron diferencias significativas en la mortalidad entre los tres grupos restantes, atendiendo a los valores de PCR al ingreso (0.0 - 0.40 mg/dL; 0.40 - 1.35 mg/dL; 1.35 - 3.52 mg/dL) (Figura 8).

4. Análisis de regresión logística para el desarrollo del modelo y capacidad pronóstica del mismo en la cohorte exploratoria.

4.1. Contribución de la PCR a la predicción precoz de mortalidad a 90 días (serie completa)

Se realizó un análisis de regresión logística univariante y multivariante para identificar las variables predictivas de mortalidad a 90 días en la cohorte exploratoria. Para el **análisis univariante** se seleccionaron aquellas variables con influencia pronóstica conocida en la cirrosis hepática descompensada o de mayor relevancia biológica. De todas ellas, las variables estadísticamente significativas resultantes fueron: variables demográficas como la edad o la presencia de comorbilidad previa evaluada mediante el índice de comorbilidad de Charlson; variables asociadas a las complicaciones de la enfermedad hepática como el diagnóstico previo de hepatocarcinoma; dentro de las variables analíticas, el recuento leucocitario, el sodio y los niveles de PCR al ingreso y finalmente, las escalas pronósticas asociadas al grado de insuficiencia hepática, MELD y Child-Pugh.

No obstante, en el **análisis multivariante**, únicamente la edad, el diagnóstico de hepatocarcinoma, los valores de PCR al ingreso y la puntuación MELD, fueron las variables asociadas de forma independiente a la mortalidad a 90 días. Con base en estos resultados, éstas fueron las variables finalmente seleccionadas para el desarrollo del modelo pronóstico.

Los datos completos referentes a este análisis se muestran en la tabla 2.

A la luz de este resultado, se llevaron a cabo dos análisis secundarios de modo complementario al análisis principal:

- habida cuenta de la información existente sobre el valor de la PCR en pacientes con hepatocarcinoma, asunto tratado en la introducción, se exploró la posible existencia de una interacción entre ambas variables. Para ello, se introdujo la variable interacción PCR*CHC en el modelo de regresión logística, junto a PCR, CHC, edad y MELD. El resultado permaneció inalterado, demostrando la ausencia de interacción significativa en este sentido. Es decir, la PCR como elemento pronóstico, se comporta de modo similar en pacientes con y sin CHC.
- dado que la cohorte exploratoria incluía pacientes con hepatocarcinoma en diferentes estadios evolutivos, se reprodujo el modelo de regresión logística multivariante incluyendo la variable CHC estratificada por categorías de acuerdo con la escala BCLC, en lugar de ser introducida como variable dicotómica. Como era de esperar, los resultados de dicho análisis reflejaron que la mortalidad a 90 días se ve gravada fundamentalmente en los pacientes con hepatocarcinoma en estadios avanzados (C y D de la clasificación BCLC). Sin embargo, las variables predictivas de mortalidad precoz del modelo, se mantuvieron inalteradas. El resultado completo de dicho análisis se muestra en la tabla 3.

4.2. Contribución de la PCR a la predicción precoz de mortalidad a 90 días excluyendo a los pacientes con ACLF e infección bacteriana

Asimismo, se llevó a cabo un análisis de regresión logística multivariante excluyendo a aquellos pacientes que cumplían criterios de ACLF (n=217) y pacientes con diagnóstico infección bacteriana al ingreso (n=213), presumiblemente con mayor grado de inflamación sistémica. De hecho, de forma conjunta, los niveles de PCR en los pacientes con infección o ACLF

(n=87) en el momento del ingreso fueron significativamente superiores con respecto a los pacientes sin estos diagnósticos (n=179) [2.10 mg/dL (RIQ 0.70 – 6.00) frente a 1.00 mg/dL (RIQ 0.30 – 2.70), respectivamente; $p < 0.0001$]. Asimismo, los pacientes con infección o ACLF tenían mayor comorbilidad, mayor grado de insuficiencia hepática y una mortalidad superior a la del resto de los pacientes (Tabla 4).

Las variables que se asociaron de forma independiente a la mortalidad a 90 días en estos subgrupos no variaron con respecto a aquellas identificadas previamente en la cohorte exploratoria completa. Los datos completos referentes a este análisis se muestran en las tablas 5 y 6.

4.3. Validación interna del modelo pronóstico

Con el objetivo de hacer una validación interna de los resultados previos, se llevó a cabo un análisis de remuestreo o *bootstrapping*. Aquellas variables previamente seleccionadas para el desarrollo del modelo pronóstico permanecieron inalteradas confirmándose su asociación de forma independiente con la mortalidad a 90 días.

Los datos completos referentes a este análisis se muestran en la tabla 7.

4.4. Cálculo del nuevo modelo pronóstico a partir de las variables predictivas independientes de mortalidad a 90 días y aplicación en la cohorte exploratoria (serie completa)

Una vez comprobada la validez interna del modelo y su reproducibilidad independientemente del grado de inflamación sistémica, se generó una fórmula incluyendo aquellas variables predictivas de mortalidad a 90 días derivadas del análisis de regresión logística multivariante. Dicha fórmula se obtuvo a partir de

la suma de los logaritmos naturales de los odds ratio correspondientes a cada una de las variables ([Edad en años x Ln 1.034] + [CHC, binaria: 0=No, 1=Sí x Ln 2.511] + [PCR en mg/dL x Ln 1.088] + [MELD x Ln 1.122]). La fórmula resultante fue:

$$\text{Nuevo modelo} = (\text{Edad} \times 0.03) + (\text{CHC} \times 0.92) + (\text{PCR} \times 0.08) + (\text{MELD} \times 0.11)$$

El rango de valores obtenido tras el cálculo del score en la cohorte exploratoria completa fue de 1.42 – 7.77. Se identificaron los dos puntos de corte con mayor sensibilidad y especificidad para discriminar entre pacientes con riesgo bajo, intermedio y elevado de muerte a 90 días: dichos umbrales fueron **3.30** (sensibilidad del 88.4% y especificidad del 46%) y **4.38** (sensibilidad del 58% y especificidad del 87.2%). De acuerdo con esto, la serie quedó distribuida en tres grupos: pacientes con una puntuación <3.30 (n = 94, 36.2%), pacientes con una puntuación 3.30 – 4.37 (n=102, 39.2%) y pacientes con una puntuación ≥4.38 (n=64, 24.6%). El análisis de supervivencia resultante mostró diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad a 90 días, permitiendo discriminar por tanto pacientes con riesgo bajo (5.56%), intermedio (17.52%) y alto (61.15%), respectivamente (p < 0.0001) (Figura 9).

4.5. Capacidad pronóstica del nuevo modelo en comparación con la puntuación MELD y los scores CLIF-C ADs y CLIF-C ACLFs

El área bajo la curva del nuevo modelo pronóstico (Edad, CHC, MELD y PCR al ingreso) para la predicción de mortalidad a 90 días, fue significativamente mejor que el de la puntuación MELD (Nuevo modelo AUC 0.7976, IC 95%

0.7351-0.8602 Vs MELD AUC 0.7297, IC 95% 0.6551-0.8042; $p= 0.016$)(Figura 10).

La capacidad predictiva del modelo se mantuvo similar a pesar de la exclusión de los pacientes con infección y ACLF al ingreso, tanto al considerarlos como subgrupos independientes, como de forma combinada, y estadísticamente superior al MELD en todos los casos (Figuras 11A, 11B y 11C, respectivamente).

Teniendo en cuenta que la cohorte exploratoria estaba constituida por pacientes con cirrosis descompensada con y sin ACLF al ingreso, la capacidad predictiva del nuevo modelo se comparó asimismo con las puntuaciones pronósticas CLIF-C ACLFs y CLIF-C ADs, descritos previamente en la literatura en estos subgrupos de pacientes respectivamente.

El área bajo la curva del nuevo modelo para la predicción de mortalidad a 90 días en pacientes descompensados sin ACLF ($n=217$) fue superior a la del score CLIF-C ADs. Con respecto a los pacientes con ACLF al ingreso ($n=49$), la capacidad predictiva del nuevo modelo fue ligeramente superior a la del score CLIF-C ACLFs. Sin embargo, no se alcanzó la significación estadística, aunque sí una tendencia en el grupo de pacientes descompensados sin ACLF con respecto al CLIF-C ADs (Figuras 12A y 12B).

5. Validación externa del modelo pronóstico y capacidad pronóstica

5.1. Calibración del nuevo modelo en la cohorte de validación externa

Para la validación externa del modelo pronóstico se llevó a cabo una estrategia de análisis estadístico similar a la descrita previamente, en una cohorte histórica de pacientes procedentes de otro centro hospitalario de tercer nivel.

En primer lugar se reprodujo el modelo de regresión logística multivariante y se evaluó la bondad de ajuste del mismo mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow. Los resultados de este análisis mostraron la ausencia de diferencias significativas en cuanto a la frecuencia de los eventos predichos y observados en cada grupo de riesgo, corroborándose por tanto una adecuada calibración del modelo. En la figura 13 se muestra el gráfico de calibración que confronta las probabilidades pronosticadas por el modelo y las probabilidades observadas para cada una de las cohortes.

5.2. Aplicación del nuevo modelo en la cohorte de validación externa (serie completa)

Se calculó la fórmula del modelo pronóstico generada en la cohorte exploratoria, siendo en este caso el rango de valores obtenido de 2.10 – 8.76. A continuación, se clasificó a los pacientes de esta cohorte en los tres grupos de riesgo de acuerdo con los puntos de corte identificados previamente; la distribución fue: 24 pacientes con una puntuación <3.30 (20.9%), 42 pacientes con una puntuación 3.30 – 4.37 (36.5%) y 49 pacientes con una puntuación \geq 4.38 (42.6%). Tras analizar y comparar la supervivencia a 90 días, nuevamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de riesgo, siendo la mortalidad del 13.05%, 24.93% y 59.79% para los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente ($p < 0.0001$) (Figura 14).

5.3. Capacidad pronóstica del nuevo modelo en comparación con las puntuaciones MELD y CLIF-C ADs

El área bajo la curva del nuevo modelo pronóstico para la predicción de mortalidad a 90 días en la cohorte de validación externa fue asimismo superior que el de la puntuación MELD, aunque no se pudieron demostrar diferencias estadísticamente significativas, posiblemente debido al tamaño muestral y número de eventos (Nuevo modelo AUC 0.749, IC 95% 0.6565-0.8416 Vs MELD AUC 0.6959, IC 95% 0.5936-0.7982; $p=0.213$) (Figura 15).

De forma similar, se analizó y comparó la capacidad pronóstica del nuevo modelo con la del MELD y la del score CLIF-C ADs tras excluir a los pacientes con criterios de ACLF al ingreso ($n=87$). Nuevamente, el modelo pronóstico se mostró superior en la predicción de mortalidad a 90 días en este subgrupo de pacientes con respecto al resto de escores, sin llegar a alcanzar no obstante significación estadística (Nuevo modelo AUC 0.7213, IC 95% 0.6031-0.8395 Vs MELD AUC 0.6319, IC 95% 0.4999-0.7640; $p=0.227$; Nuevo modelo AUC 0.7213, IC 95% 0.6031-0.8395 Vs CLIF-C ADs AUC 0.6848, IC 95% 0.5604-0.8093; $p=0.571$) (Figura 16).

No se exploró la capacidad predictiva del modelo en pacientes sin infección ni tampoco únicamente en aquellos con diagnóstico de ACLF al ingreso en la cohorte de validación externa, ya que la selección exclusivamente de estos pacientes conllevó una reducción significativa de la muestra de estudio, así como una reducción del número de eventos suficiente para hacer la estimación.

DISCUSIÓN

Los resultados de la presente tesis demuestran que la Proteína C Reactiva, parámetro subrogado de los fenómenos de inflamación asociados a la cirrosis avanzada, tiene una importante influencia en el pronóstico de los pacientes que ingresan por descompensación aguda de la enfermedad. Además, su combinación con otras variables de máxima relevancia tanto biológicas (edad), como intrínsecamente relacionadas con la cirrosis hepática (MELD y CHC), mejora la predicción del riesgo de mortalidad a 90 días con respecto al MELD, la escala de riesgo más ampliamente utilizada en este contexto y, de modo muy importante, en la indicación de trasplante hepático y la priorización de los pacientes en lista de espera para el mismo.

Trabajos previos en la literatura habían abordado esta cuestión, si bien mediante aproximaciones diferentes y con ciertas carencias metodológicas que limitan tanto las conclusiones obtenidas como su aplicabilidad. Nuestro trabajo se ha realizado con la intención de soslayar estas limitaciones, y solventar algunas de las carencias de información existentes:

- 1) en primer lugar, los estudios orientados al desarrollo de índices pronósticos en cirrosis descompensada incluyendo la PCR como parámetro de inflamación, han sido realizados en cohortes que incluyen un número relativamente escaso de pacientes. Además, en estas series existía una evidente sobrerrepresentación de la etiología alcohólica con respecto a la realidad epidemiológica actual ($\geq 80\%$ de los pacientes); de ellos, casi una cuarta parte (22%), presentaba hepatitis alcohólica

histológicamente demostrada^{223, 224}. Esta entidad no afecta necesariamente a pacientes con enfermedad hepática en fase de cirrosis²²⁹ (alrededor de un 30% de los casos, en la experiencia de nuestro centro, se presenta en pacientes sin cirrosis), y sus características fisiopatológicas y mortalidad no son superponibles a las de la cirrosis descompensada de origen enólico sin hepatitis alcohólica asociada^{192, 230}.

- 2) asimismo, existe un relevante sesgo de selección con respecto a la gravedad de la enfermedad en dichos estudios, ya que únicamente se incluyeron pacientes con una puntuación de Child-Pugh > 7, asumiendo probablemente que aquellos con menor puntuación en esta escala son pacientes compensados. No obstante, este no es un hecho inequívoco. Así, por ejemplo, la hemorragia por varices esofágicas, una de las complicaciones más graves de la cirrosis, puede presentarse en pacientes con función hepática preservada y hasta entonces compensados, y por tanto, clasificados como grado A de Child-Pugh, o B de 7 puntos. Según los estadios clínicos definidos en la Conferencia de Baveno IV⁸, la hemorragia por varices se corresponde con el estadio 4 de la cirrosis (mortalidad anual estimada del 57%), aunque de acuerdo con la redefinición propuesta de estos 4 estadios por D'Amico et al¹², la hemorragia por varices esofágicas aislada se consideraría un estadio 3. De este modo, las series que han valorado la aportación de la PCR al pronóstico de los pacientes con cirrosis descompensada, han excluido por definición a una parte no menor del espectro de dicha población.

3) por último, los pacientes con CHC fueron excluidos de los estudios originales^{223, 224}, independientemente del estadio de la enfermedad según la escala BCLC. El cáncer hepático primario asienta en el 90% de los casos sobre una enfermedad hepática previa, fundamentalmente en estadio cirrótico¹⁷⁷, y representa mundialmente la cuarta causa más común de muerte relacionada con el cáncer, además de ocupar el sexto lugar en términos de casos incidentes²³¹. Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud más de 1 millón de pacientes morirán por cáncer de hígado en 2030²³². Se podría argumentar que la exclusión de los pacientes con CHC, o de aquellos con enfermedad por encima de los criterios de Milán (estadios B, C y D de la escala BCLC), obedece a una importante diferencia en cuanto a su supervivencia, al no ser *a priori* candidatos a tratamientos considerados como curativos. Esto cobra especial relevancia por el impacto que puede tener en la toma de decisiones clínicas cuando de forma añadida al cáncer acontece una descompensación aguda de la cirrosis; y de modo muy específico en los pacientes en lista de espera para trasplante hepático con una indicación mixta, cirrosis descompensada y hepatocarcinoma, circunstancia relativamente frecuente. Por lo tanto, la exclusión de estos pacientes selecciona una muestra que no representa fielmente la realidad de la práctica clínica habitual, y deja además fuera del análisis a una población concreta, en la que existe una importante necesidad de mejorar los mecanismos de predicción de la mortalidad para la priorización en lista de trasplante.

En conjunto, y con base en estas limitaciones, se puede considerar que los índices pronósticos previos no fueron desarrollados en cohortes de pacientes totalmente representativas de la población diana, lo que limita la aplicabilidad de sus resultados.

Con respecto a estas cuestiones, podemos resaltar las siguientes características de nuestro estudio:

- 1) incluye una serie amplia de pacientes (más del doble que en los estudios previos), que es representativa de todo el espectro de la cirrosis descompensada en lo referente a la etiología de la enfermedad hepática. Si atendemos a los datos del estudio CANONIC⁶⁰ (de referencia en lo tocante a la cirrosis descompensada), desarrollado en Europa en 2011-2012 y que incluyó más de 1300 pacientes, la distribución por etiologías de nuestro trabajo es completamente superponible a la de dicho estudio, tanto desde el punto de vista global como en lo referente a los pacientes incluidos en España (n=279). Conclusiones similares se derivan de la comparación en este sentido con el estudio PREDICT¹¹², igualmente desarrollado en Europa de modo más reciente (2017-2018), y en el que llamativamente un 7.5% de los pacientes incluidos presentaba cirrosis descompensada secundaria a EHGNA. Aunque solo un 3% de los enfermos de nuestra serie tenían específicamente diagnóstico etiológico de EHGNA, un 6.3% de los mismos estaban catalogados como de enfermedad criptogénica. Teniendo en cuenta la conocida dificultad para el diagnóstico etiológico de esta entidad en su fase avanzada, junto con el hecho de que sus criterios diagnósticos así como la propia nomenclatura de la enfermedad han sido recientemente modificados²³³,

consideramos como una asunción más que probable que la EHGNA fuera la etiología de la enfermedad en la gran mayoría de esos pacientes. Este es un hecho trascendente, porque supone que alrededor del 9% de los enfermos incluidos en nuestro estudio serían cirróticos descompensados por enfermedad grasa de origen metabólico, lo que acerca aún más los resultados de la presente tesis a la realidad epidemiológica actual. Adicionalmente, la distribución de los motivos principales de ingreso de los pacientes del presente trabajo es en todo superponible a los del estudio PREDICT, reforzando todo ello su validez y aplicabilidad.

- 2) en nuestro estudio está ampliamente representado todo el espectro de gravedad de la cirrosis descompensada. Así, un 26.3% de nuestros enfermos (n=70) eran grado A de Child-Pugh, o B de 7 puntos, siendo las causas predominantes de descompensación e ingreso en este grupo la hemorragia varicosa, la ascitis y las infecciones bacterianas, por este orden. La exclusión de esta importante proporción de pacientes puede haber seleccionado en los estudios previos una población con un mayor grado de inflamación sistémica, ya que es bien conocido su incremento progresivo a lo largo de la evolución de la enfermedad. En estas condiciones las variables de pronóstico, y en concreto la PCR, pueden operar de modo diferente a como lo harían en todo el espectro de la enfermedad, lo que cuestiona en alguna medida sus resultados e impide su generalización. A nuestro juicio, el diseño de la presente tesis le aporta solidez, al incluir a todo el abanico de pacientes descompensados.

- 3) en nuestro estudio se incluyeron pacientes con carcinoma hepatocelular, fundamentalmente en estadios precoz e intermedio ($\approx 70\%$), es decir, sin compromiso vital a corto plazo asociado al cáncer. La presencia de hepatocarcinoma contribuye de forma independiente al pronóstico de los pacientes con cirrosis descompensada. Como era de esperar, su impacto es tanto más notable su cuanto mayor es el estadio evolutivo, tal y como se confirmó en un análisis secundario estratificando la variable CHC en función de sus categorías BCLC. También lo consideramos como una bondad metodológica del trabajo, puesto que refleja más adecuadamente la realidad de los enfermos de la práctica clínica habitual; potencia el papel de la PCR en la predicción de riesgo de muerte a 3 meses, ya que su contribución al pronóstico es independiente de la existencia de hepatocarcinoma. La exclusión de estos pacientes o el no haber tenido en cuenta el CHC en el análisis habría sido un importante factor de confusión; y finalmente, como ya se ha mencionado, tiene una especial relevancia atendiendo a la priorización de los pacientes en lista de espera para trasplante hepático con una indicación mixta. Los estudios previos habían excluido estos pacientes^{223, 224} o no consideraron la variable cáncer en el modelo²²⁵.
- 4) por último, los tres estudios que han explorado el valor pronóstico de la PCR en pacientes descompensados, no tuvieron en cuenta el concepto de ACLF, y carecen de análisis de sensibilidad con respecto al subgrupo de pacientes con fallo hepático agudo sobre crónico. Este es un aspecto de máxima relevancia, pues desde la definición del ACLF, se ha considerado a este síndrome como una entidad independiente de la

cirrosis descompensada sin ACLF, y cada vez es más abundante la literatura que pone de manifiesto que sus mecanismos fisiopatológicos difieren en cierta medida de los de la cirrosis descompensada clásica. En este sentido, nuestro estudio sí tuvo en cuenta el subgrupo de pacientes con ACLF, tanto para la realización de análisis de sensibilidad excluyendo a estos pacientes, como para evaluar la capacidad predictiva de nuestro modelo frente a la del CLIF-C ACLFs, índice pronóstico específicamente desarrollado en pacientes con ACLF por el consorcio EASL-CLIF. Las variables de nuestro modelo predijeron asimismo de forma independiente la mortalidad a corto plazo en estos pacientes.

Por tanto, nuestro estudio va dirigido a una población diana plenamente representativa de la cirrosis descompensada, con diferente grado de insuficiencia hepatocelular y complicaciones asociadas de diversa naturaleza, incluyendo el CHC, y teniendo en cuenta los más recientes hallazgos de la literatura desde el punto de vista clínico y fisiopatológico. Ello fortalece la validez de los resultados y por tanto su aplicabilidad.

Existe otro punto que diferencia, a nuestro juicio ventajosamente, el presente estudio con respecto a los publicados previamente; lo referente al momento y forma de evaluación de los valores de PCR:

- los trabajos previos están basados en la valoración de la evolución de los niveles séricos de PCR a los 15 días con respecto a su valor inicial, en función de lo que se proponen diferentes categorías de riesgo de muerte. Sin embargo, las complicaciones de la cirrosis que obligan a ingreso hospitalario tienen una alta mortalidad a corto plazo^{9, 10, 176, 206,}

²³⁴. Así, la predicción precoz del riesgo de muerte es de vital importancia en este contexto para la toma ágil de decisiones tales como el acceso a unidades de críticos o la inclusión y priorización en lista de trasplante hepático. El lapso de tiempo previamente propuesto, impide que la inclusión de la PCR en el modelo pronóstico ayude a mejorar de modo temprano la estratificación del riesgo de muerte de los pacientes agudamente descompensados, y por tanto a la consiguiente toma de decisiones relevantes.

- con respecto a la forma de evaluar la capacidad pronóstica de este parámetro, los estudios previos establecen puntos de corte que definen tres diferentes categorías de riesgo, en lugar de contemplar el valor de la PCR como una variable continua. Esto reduce de forma significativa la proporción de pacientes considerados como de mayor riesgo atendiendo a los umbrales establecidos. Concretamente, este grupo de mayor riesgo (definido como aquellos pacientes con una PCR persistentemente por encima de 2.9 mg/dL^{223, 225} o 3.2 mg/dL²²⁴, según el estudio, a los 15 días) estaría compuesto por menos del 10% de los pacientes en el estudio de validación. Esto es especialmente relevante, puesto que se llevó a cabo en la cohorte de pacientes del estudio CANONIC²²⁵, de gran trascendencia como ya se puso de manifiesto. Aun siendo un estudio multicéntrico con 1343 pacientes, y por tanto con una amplia representación de pacientes con cirrosis descompensada, dicho umbral de riesgo sólo engloba a una pequeña proporción de los mismos. Es de destacar que de entre los tres grupos definidos, solo el reseñado (<10% de los pacientes) muestra un riesgo mayor de muerte a 90 días con

respecto a los otros dos, en que es similar. Por lo tanto, siendo capaz de seleccionar a los pacientes con mayor mortalidad, la aplicabilidad del modelo es muy limitada debido a su propia definición.

Con respecto a estas significativas cuestiones metodológicas, nuestra aproximación ofrece la ventaja de que la predicción de la mortalidad a corto plazo (90 días) es posible hacerla con una única determinación de PCR en el momento del ingreso, lo que en un sentido práctico ayudaría a agilizar la toma de decisiones relevantes en el tratamiento de los pacientes. Y por otro lado, nuestro estudio introduce la PCR como una variable continua, lo que le confiere una mayor solidez desde un punto de vista metodológico y biológico.

La metodología estadística empleada para el presente estudio confiere, a nuestro juicio, una robustez adicional a sus resultados:

- 1) por un lado, en el diseño de los modelos pronósticos se han tenido en cuenta tanto variables de reconocido impacto pronóstico, como aquellas de máxima relevancia biológica (algunas de ellas no contempladas en estudios previos). En el escenario clínico de la cirrosis descompensada, dichas variables pueden tener un impacto en la supervivencia de los pacientes, pues son a su vez subrogados del posible fallo de diferentes órganos y sistemas, tales como la función hepática, renal, coagulación y situación hemodinámica (MELD, sodio, plaquetas, tensión arterial, entre otras como se puede comprobar en la Tabla 2). En consecuencia, podemos considerar que el modelo propuesto está ajustado por aquellas diferentes circunstancias de relevancia en el pronóstico de la cirrosis descompensada.

- 2) cabe destacar asimismo la inclusión de la comorbilidad asociada a la enfermedad hepática mediante el índice de Charlson, de reconocida importancia en el pronóstico de los pacientes con y sin cirrosis hepática²³⁵. A diferencia de lo sucedido en estudios previos, no se ha identificado como variable predictiva independiente de mortalidad a corto plazo, presumiblemente por su estrecho rango de variación en nuestros pacientes, la mayor parte de los cuales presentaban ausencia de comorbilidad o baja comorbilidad en función de este índice.
- 3) asumiendo que determinados subgrupos de pacientes pudieran tener un mayor grado de inflamación sistémica, como son los pacientes con ACLF y los pacientes con infección bacteriana en el momento del ingreso, se hicieron análisis de sensibilidad replicando los test de regresión logística tras excluir a los mismos. Si bien el modelo pudiera haber operado de forma diferente al no considerar a estos pacientes, con mayor elevación de los niveles de PCR al ingreso, lo cierto es que la capacidad predictiva del mismo se mantuvo inalterada. Todo ello indica que el impacto que la PCR tiene en el pronóstico de los pacientes con cirrosis descompensada, parece independiente del desencadenante de la descompensación y del desarrollo de una respuesta inflamatoria descontrolada con fallo orgánico secundario. Se trata de un hecho relevante no solo desde el punto de vista metodológico, ya que ha sido recientemente comunicado cómo en pacientes agudamente descompensados, a mayor número de eventos precipitantes (como la infección bacteriana), existe mayor grado de inflamación sistémica

- (reflejado por el recuento leucocitario y el nivel de PCR), y en consecuencia mayor riesgo de desarrollo de ACLF y de mortalidad¹¹².
- 4) las variables asociadas de modo independiente con la mortalidad a 90 días permitieron generar una fórmula sencilla, a partir de la que se identificaron dos puntos de corte óptimos, con capacidad para discriminar tres grupos de pacientes con diferente riesgo de mortalidad (bajo, intermedio y alto). Dicha estrategia es particularmente útil para la identificación de los pacientes con mayor riesgo de mortalidad precoz (\approx 61%), que representan el 24% de los pacientes de la serie; y aquellos con riesgo bajo (\approx 6%), que constituyen el 36% de la serie. De esta forma, el modelo permitiría discriminar en el mismo momento del ingreso si un paciente tiene alto o bajo riesgo de muerte a corto plazo hasta en el 60% de los casos, facilitando así la adecuación precoz de las decisiones clínicas de forma individualizada.
- 5) además de desarrollar el nuevo modelo pronóstico y evaluar su capacidad predictiva, se comparó la misma con la de otros modelos pronósticos descritos en cirrosis descompensada, concretamente el MELD, el CLIF-C ADs y el CLIF-C ACLFs:
- el nuevo modelo mostró una capacidad predictiva significativamente superior a la del MELD, independientemente de la presencia de infección o ACLF al ingreso, confirmando así la hipótesis del estudio. Ello se justifica porque, con respecto al MELD, la adición de la PCR permitiría evaluar la influencia de la inflamación sistémica. Asimismo, el nuevo modelo aporta la inclusión de otra serie de variables con impacto pronóstico en los

pacientes con cirrosis descompensada, como son la edad y la existencia de CHC.

- adicionalmente, su capacidad predictiva fue similar a la del CLIF-C ADs en aquellos pacientes con cirrosis descompensada sin ACLF, e igualmente similar a la del CLIF-C ACLFs en los pacientes con ACLF, en ambos casos en el momento del ingreso. Ello robustece a nuestro criterio los resultados del estudio, ya que se trata de escores recientemente desarrollados y de gran trascendencia en la práctica clínica. Por otra parte, la aproximación conceptual es similar, pues tanto el CLIF-C ADs como el CLIF-C ACLFs incluyen junto a las variables individuales del MELD, la edad y el grado de inflamación sistémica, en este caso valorada mediante el recuento leucocitario (además de otros fallos orgánicos en el caso del CLIF-C ACLFs). Se podría argumentar que el nuevo modelo presenta una ventaja con respecto a los índices CLIF-C ADs y CLIF-C ACLFs, ya que si bien ambos incluyen un marcador subrogado de inflamación sistémica (el recuento leucocitario), este parámetro puede encontrarse alterado de forma intrínseca en el contexto de la enfermedad hepática avanzada, no siendo infrecuente la presencia de leucopenia en esta población. De forma adicional, las cohortes de las que derivan ambos índices excluyen a pacientes con CHC fuera de los criterios de Milán (estadios B, C y D de la BCLC). Tal y como se ha expuesto previamente, la inclusión de pacientes con CHC independientemente del estadio

selecciona a una población más representativa de la práctica clínica real, lo que otorga una mayor aplicabilidad a los resultados. Esto cobra especial relevancia, considerando el contexto de la predicción de mortalidad a corto plazo (90 días), en los pacientes con CHC estadio B (cuya mediana de supervivencia puede superar los 2 años y medio), e incluso estadio C (1 año)¹⁷⁷.

6) por otro lado, el modelo pronóstico se sometió a un procedimiento de validación: interna, mediante la aplicación de la técnica de *bootstrapping*; y externa, mediante la inclusión de una cohorte de pacientes procedentes de un hospital de referencia en el tratamiento de las enfermedades hepáticas.

- con respecto a la validación interna, la técnica de *bootstrapping*, ampliamente aceptada para evaluar la reproducibilidad de un determinado modelo pronóstico²²⁸, arrojó el mismo resultado que el análisis inicial, confirmándose el impacto pronóstico de las variables incluidas en el nuevo modelo.
- con respecto a la validación externa, es pertinente hacer alguna observación adicional. En primer lugar, se corroboró que el modelo desarrollado estaba correctamente calibrado al ser aplicado a la cohorte de validación. De igual modo, la estratificación de los pacientes empleando los puntos de corte seleccionados en la cohorte exploratoria del nuevo score, diferenció de forma estadísticamente significativa el riesgo de mortalidad a 90 días entre los grupos. A pesar de ello, en esta cohorte el nuevo modelo no se mostró estadísticamente superior

al MELD en la serie completa o tras la exclusión de pacientes con ACLF e infección al ingreso. Sin embargo, su área bajo la curva fue muy parecida a la de la serie de derivación, y mostró en ambos casos una tendencia a la superioridad en su capacidad predictiva con respecto a la puntuación MELD. Presumiblemente estas diferencias son debidas, por una parte a un menor tamaño de la muestra en la serie de validación; y por otra parte a ciertas diferencias entre ambas cohortes de pacientes, como se discutirá más adelante (mayor gravedad de la enfermedad hepática, y menor presencia de CHC en la de validación), por lo que a nuestro juicio no se invalidan los resultados obtenidos. Con respecto al score CLIF-C AD, el nuevo modelo presentó una similar capacidad predictiva de mortalidad a 90 días. En definitiva, el modelo desarrollado parece ser plausible y aplicable a otras poblaciones de pacientes con cirrosis agudamente descompensada.

Del presente estudio se derivan otras observaciones que apoyan su plausibilidad biológica, además de proporcionar información novedosa:

- 1) la confirmación del impacto de la PCR en el pronóstico de los pacientes con cirrosis descompensada, apoya la teoría de que la inflamación sistémica es un elemento crítico en la fisiopatología, progresión y desarrollo de sus complicaciones⁸¹⁻⁸³. Como ya se ha comentado en la introducción, la traslocación bacteriana tiene lugar en un 25-30% de los cirróticos descompensados⁸⁴. De forma global, los resultados del estudio muestran cómo los pacientes que fallecen en los primeros 90 días tras la

descompensación, presentan unos niveles de PCR en el momento del ingreso significativamente superiores a los de aquellos pacientes con supervivencia más prolongada. Añadido a esto, al estratificar la muestra por cuartiles de PCR, se identificó un subgrupo de pacientes con una mortalidad significativamente superior a la del resto de los pacientes. En concreto, aquellos con una PCR al ingreso por encima 3.52 mg/dL (24.6% de la muestra), presentaron una mortalidad a 90 días superior al 50%. Aunque el presente trabajo carece de una parte experimental-traslacional acerca de los fenómenos de inflamación sistémica y traslocación bacteriana, es razonable pensar que en este subgrupo de pacientes dichos eventos fueran de mayor intensidad, impactando por tanto de forma negativa en su evolución.

- 2) aunque existen datos en la literatura acerca del papel de la PCR en función de etiologías concretas, no permiten afirmar que su influencia en el pronóstico sea independiente de la causa de la enfermedad hepática. De hecho, en los trabajos realizados en cohortes de pacientes con cirrosis de diversas etiologías existe una notable desproporción entre las mismas, limitando al menos parcialmente la interpretación y aplicabilidad de los resultados. El presente estudio incluye una amplia cohorte de pacientes con cirrosis descompensada, que es representativa de todo el espectro de la enfermedad en cuanto a su etiología, permitiendo por tanto afirmar con base en nuestros resultados que la PCR actúa de forma transversal en estos pacientes, independientemente de la causa de la enfermedad.

3) un hallazgo interesante del estudio, y que revela información sobre una cuestión ciertamente debatida en la literatura, es que los pacientes con mayor disfunción hepática presentan niveles más elevados de PCR, a pesar de ser una proteína de síntesis fundamentalmente hepática. Los pacientes con mayor grado de insuficiencia hepática evaluada mediante la puntuación MELD presentaban niveles superiores de PCR al ingreso, tanto al explorarlo mediante un punto de corte único de MELD de 15 puntos, valor ampliamente aceptado y utilizado para la indicación de trasplante hepático en pacientes con cirrosis descompensada, como a lo largo de todo el espectro de valores de la puntuación MELD de la serie. En consonancia con lo anterior, se encontró que existe una correlación positiva significativa entre los valores de PCR al ingreso y el MELD. La respuesta inflamatoria crónica subyacente a la cirrosis descompensada perpetúa la síntesis de citoquinas pro-inflamatorias; entre ellas, la más importante en relación con la PCR es la IL-6¹²⁹. Además, el estímulo que ejerce la IL-6 para inducir la expresión de PCR puede ser potenciado por otros mediadores, como por ejemplo la IL-1 β sintetizada fundamentalmente por células del sistema inmune innato¹³⁰. Tanto PAMPS como DAMPS, que comparten rutas de señalización, inducen la liberación de estas citoquinas en respuesta a la agresión. El presente trabajo no permite explicar por qué a pesar de un mayor grado de insuficiencia hepática se mantiene, e incluso se potencia, la síntesis de PCR. Pero, a tenor de nuestros resultados se puede especular, a grandes rasgos dada la complejidad de las rutas de señalización en las que la IL-6 y la IL1 β (entre otras) están involucradas^{236, 237}, con que

mientras exista estímulo de IL-6 (generada desde el punto de la inflamación o bien desde la periferia por células del sistema inmune), se mantiene la síntesis de PCR hepática. Ello sucede probablemente en un intento de mantener la defensa innata frente a agresiones por microorganismos y sus productos no viables, así como de eliminar los detritus celulares como consecuencia de la necrosis celular¹³⁰. Por último, cabría la posibilidad de que la síntesis de PCR fuese en cierta medida de origen extrahepático, aunque con gran probabilidad represente una proporción muy menor de los valores detectados.

- 4) como ya se ha comentado en profundidad, a medida que avanza el daño hepático se desencadenan una serie de cambios hemodinámicos que conducirán inicialmente al desarrollo de hipertensión portal, y posteriormente acabarán teniendo una profunda repercusión sobre la hemodinámica sistémica, generándose un estado progresivo de circulación hiperdinámica. La presencia en sangre periférica de biomarcadores de traslocación bacteriana en pacientes descompensados, tanto más cuanto más avanzada está la enfermedad, se asocia a una marcada alteración de los parámetros hemodinámicos sistémicos, entre ellos la presión arterial media^{108, 118}. Debido a la interrelación existente entre insuficiencia hepática e inflamación sistémica con el trastorno hemodinámico, se exploró en la cohorte de derivación la posible relación entre el MELD y la PCR con las cifras de TAM, ya que la hipotensión arterial progresiva es una de las manifestaciones clínicas características del fenómeno de circulación hiperdinámica. Nuestros hallazgos son concordantes con los de los

estudios previamente mencionados, puesto que las cifras de TAM fueron progresivamente inferiores cuanto mayor era la puntuación MELD. Para investigar si esta observación pudiera estar influida por fármacos con efecto en la hemodinámica sistémica frecuentemente empleados en estos pacientes, como los betabloqueantes o las drogas vasoactivas, se exploró de forma individual el posible impacto de los mismos. Con respecto a los betabloqueantes, no se encontraron diferencias significativas en la proporción de pacientes que estaban en tratamiento con estos fármacos entre todos los estratos del MELD. Por el contrario, la proporción de pacientes que precisó tratamiento con drogas vasoactivas fue significativamente superior en aquellos pacientes con una mayor puntuación MELD al ingreso y por tanto, con cifras significativamente más bajas de TAM. Por ello, las diferencias observadas con respecto a las cifras de TAM y el grado de insuficiencia hepática no parecen ser debidas al efecto de dichos fármacos. En lo referente a las cifras de PCR, aquellos pacientes con mayor insuficiencia hepática, y a su vez menores cifras de TAM, mostraron valores progresiva y significativamente más elevados. Estos resultados están en consonancia con un estudio publicado recientemente en el que se muestra que la TAM es significativamente inferior a medida que avanza la enfermedad hepática, incluso en pacientes en estadios compensados de la enfermedad. Y de forma similar, la evolución de los niveles de PCR parece ser paralela a la progresión de la enfermedad, produciéndose un incremento progresivo de los mismos desde los estadios de la enfermedad compensada hasta la cirrosis avanzada descompensada¹⁷⁵.

Sin embargo, no pudimos demostrar en nuestro estudio la existencia de una correlación significativa entre la TAM y la PCR. Dado que la literatura existente avala de forma robusta la interrelación entre el trastorno hemodinámico y la inflamación sistémica, este hecho podría deberse a que no exista una relación lineal entre ambas variables, sin que ello implique necesariamente que sean independientes. O bien que, para poner de manifiesto una correlación significativa entre ambos eventos, sean necesarios otros marcadores subrogados de los mismos que representen una aproximación más adecuada y precisa en este sentido.

Recapitulando los hallazgos principales del estudio, la adición de la PCR a la puntuación MELD mejora su capacidad predictiva en pacientes con cirrosis agudamente descompensada independientemente de la etiología, de la presencia de infección o de fallo orgánico asociado, y de la gravedad de la enfermedad, y lo hace de forma reproducible (dada la validez interna y externa de los datos obtenidos) y biológicamente plausible. Además, el modelo pronóstico derivado de esta tesis, presenta determinadas bondades en un sentido práctico que es oportuno destacar:

- 1) aporta capacidad predictiva con respecto al MELD, e iguala la de los scores CLIF-C AD y CLIF-C ACLF en sus respectivos grupos de aplicación; y lo hace de modo muy precoz, en el mismo momento del ingreso por descompensación aguda. La PCR es una determinación de laboratorio sencilla, barata, de uso rutinario en la mayoría de los centros

y que se obtiene en el mismo estudio diagnóstico inicial. El resto de variables que conforman el modelo, pueden ser fácilmente obtenidas a través de la historia clínica y un análisis de sangre urgente rutinario. La aplicación de todas estas variables a una fórmula sencilla de calcular en el momento del ingreso, permite clasificar a los pacientes en tres grupos de riesgo y hacer una estimación de la mortalidad en los siguientes 90 días. Una mayor capacidad para identificar precozmente a los pacientes con riesgo elevado de muerte a corto plazo, puede ayudar a la toma temprana de decisiones terapéuticas de diversa índole que disminuyan la mortalidad asociada al episodio.

- 2) podría ser una herramienta útil para plantear la estrategia de seguimiento a corto plazo de los pacientes que sobreviven al episodio, aplicando una vigilancia más estrecha tras el ingreso para detectar precozmente el desarrollo de complicaciones potencialmente fatales.
- 3) potencialmente ayudaría a la toma de decisiones tanto en lo referente a la inclusión, como a la priorización de los pacientes en lista de trasplante hepático, así como a la gestión de los recursos y a la prevención de la mortalidad en lista de espera. Es conocido que el MELD no estratifica el riesgo de forma homogénea en todos los pacientes ya que, a determinados grupos de enfermos, les adjudica una menor puntuación, a igual o incluso mayor gravedad de la enfermedad: los pacientes con hiponatremia⁵⁹, con ascitis refractaria sin insuficiencia hepática relevante asociada²³⁸ y las mujeres, en este último caso por el hecho de tener un menor filtrado glomerular renal a igualdad de valores de creatinina con respecto a los hombres^{239, 240}. El MELD subestima la gravedad de la

enfermedad hepática en este tipo de pacientes con respecto a otros grupos, lo que se puede traducir en un menor acceso a la lista de trasplante, menor probabilidad de recibir el trasplante hepático tras la inclusión y una mayor mortalidad en lista de espera. Para contrarrestar esta penalización se han sugerido diversas estrategias: la adición del sodio a la fórmula del MELD, que ha demostrado mejorar su capacidad predictiva en pacientes con hiponatremia; la adición de puntos extra de MELD por la presencia de ascitis refractaria; o el empleo para el cálculo de la puntuación MELD de la creatinina ajustada al sexo (que podría suponer de 2 a 3 puntos más en una proporción importante de mujeres). En estos subgrupos de pacientes, la adición de la PCR al MELD como herramienta de estratificación del riesgo podría adquirir especial relevancia: por un lado, nuestros resultados demuestran que sus niveles aumentan a medida que lo hace la gravedad de la enfermedad hepática; y por otro, aplica a todo el espectro evolutivo de la enfermedad descompensada, incluyendo pacientes sin insuficiencia hepatocelular relevante (que suponen un 26.3% de la muestra en la cohorte de derivación).

- 4) si bien se trata de una especulación, puesto que el presente estudio está centrado en pacientes con cirrosis hepática agudamente descompensada, el empleo del nuevo índice pronóstico durante el seguimiento ambulatorio de los pacientes en lista de trasplante, pudiera contribuir a una mejor discriminación de aquellos con mayor riesgo de mortalidad para la consiguiente aplicación de estrategias de priorización.

5) por último, el modelo incluye como variable pronóstica el carcinoma hepatocelular, y es por tanto aplicable a este tipo de enfermos, fenómeno de gran trascendencia en el ámbito del trasplante hepático. La indicación de trasplante por cirrosis descompensada y hepatocarcinoma asociado no es un hecho infrecuente. Además, ensombrece de forma marcada el pronóstico de los pacientes, ya que la insuficiencia hepática supone una limitación (si no contraindicación en muchos casos) para la realización de tratamientos oncológicos como puente al trasplante.

Nuestro estudio presenta una serie de limitaciones, que igualmente conviene poner de manifiesto:

- 1) se trata de un estudio observacional retrospectivo y como tal, no se puede descartar la presencia de ciertos sesgos
 - *de información*, ya que ésta procede de las historias clínicas de los pacientes. No obstante, la mayor parte de los datos pudieron ser recogidos de modo exhaustivo a partir de historias clínicas en formato electrónico (en el caso de la cohorte de derivación en la totalidad de la muestra), lo que minimiza una potencial pérdida de información.
 - *de selección*. Para tratar de contrarrestar un posible sesgo de selección, se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática y descompensación aguda de su enfermedad que precisaron ingreso hospitalario en la Unidad de Hepatología en el periodo de tiempo que abarca el estudio, siempre que

cumplieran los criterios de inclusión y exclusión. Asimismo, y dada la propia naturaleza de la enfermedad que con frecuencia lleva a los pacientes a experimentar ingresos de repetición, se estableció una estrategia homogénea para ambas cohortes, basada en la selección del primer ingreso del que se dispusiera de información, desde el año 2009 hasta el año 2014.

Consideramos por tanto, que la metodología seguida, minimiza estos potenciales sesgos.

- 2) por otro lado, existen algunas diferencias entre la cohorte de derivación y la de validación externa que deben mencionarse.
 - en primer lugar, existe una diferencia en la distribución de las etiologías en ambas cohortes; no obstante, la proporción de las etiologías predominantes (alcohólica, viral y mixta por alcohol e infección viral) es similar.
 - con respecto a las características de la enfermedad hepática, los pacientes de la cohorte de validación externa tenían un mayor grado de insuficiencia hepatocelular y de respuesta inflamatoria sistémica de acuerdo al índice MELD y a los valores de PCR, respectivamente. En cuanto a la proporción de pacientes con diagnóstico de infección bacteriana distinta de PBE, ésta fue asimismo significativamente superior en la cohorte de validación.
 - por último, aunque en esta cohorte la prevalencia de CHC al ingreso fue inferior, la proporción entre ellos de pacientes con estadios más avanzados de la enfermedad fue mayor.

- no es sorprendente por tanto que, con base en todo ello, la mortalidad a 90 días de esta serie fuera superior a la de la cohorte de derivación o exploratoria.

Si bien *a priori* todo ello se pudiera considerar una limitación del estudio, los datos demuestran que a pesar de dichas diferencias el modelo se reproduce, lo que refuerza aún más la validez de los resultados. Ello sugiere que incluso en una cohorte de pacientes que representan un espectro más grave de la enfermedad, el modelo discrimina igualmente de forma adecuada a aquellos con mayor riesgo de mortalidad en los primeros 90 días, no siendo su capacidad predictiva inferior a la de otros índices pronósticos comúnmente utilizados en la práctica clínica. Por tanto, los resultados derivados de nuestro estudio podrían ser tanto aplicables como generalizables.

- 3) las observaciones derivadas del estudio se basan en una única determinación de PCR, obtenida en el momento del ingreso. No obstante, se recogió en la mayoría de los pacientes una segunda determinación de este parámetro obtenida a las 48 horas, periodo razonable de tiempo para poder hacer una evaluación inicial de la evolución de los pacientes en función de la respuesta a las medidas terapéuticas instauradas. Con estos datos se calculó la variación de las cifras de PCR, variable que fue incluida en los modelos predictivos (Δ PCR). Sin embargo, el Δ PCR no se asoció de forma independiente a la mortalidad a 90 días en el modelo de regresión logística univariante. Como limitación a nuestro estudio en este sentido, y con base en la literatura existente al respecto, no se dispone de una segunda

determinación a los 15 días para evaluar la evolución de este parámetro, y comparar su capacidad predictiva con nuestra estrategia para la predicción de mortalidad a 90 días.

- 4) por último, numerosos estudios fundamentalmente procedentes del campo de la Cardiología, han puesto de manifiesto el valor pronóstico de la PCR de alta sensibilidad, siendo el escenario clínico más estudiado el de la enfermedad cardiovascular ¹⁶⁰. En este sentido, una limitación de nuestro estudio es la ausencia de una cohorte de comparación en la que se hubiera determinado PCR de alta sensibilidad. Esto impide evaluar un posible impacto en los resultados si se emplease una técnica con umbrales de detección inferiores. No obstante se trata de un parámetro no tan ampliamente extendido, lo que afectaría invariablemente a la aplicabilidad de nuestros resultados; particularmente en nuestro centro dicho test no se realiza en el ámbito de la asistencia urgente, lo que implicaría una demora significativa en la obtención de los resultados con respecto a la determinación convencional.

Para finalizar, nuestro estudio y los resultados derivados del mismo, abren la puerta a una serie de futuras líneas de investigación:

- 1) sería de interés explorar si la estimación del riesgo de mortalidad de los pacientes candidatos a trasplante hepático y los pacientes ya incluidos en lista siguiendo nuestra estrategia, se traduce en una evaluación más precisa que, a su vez, permitiera una mejor política de priorización para minimizar la mortalidad en lista de trasplante hepático.
- 2) dado que la cirrosis hepática es un continuo cuyos mecanismos fisiopatológicos operan de forma silente durante años, y existe literatura

sólida que demuestra la existencia de actividad inflamatoria incluso en pacientes compensados^{112, 175}, sería razonable explorar la influencia de la PCR en este grupo de pacientes. Dado que la mortalidad a corto y medio plazo de los pacientes con cirrosis compensada es baja, el diseño del estudio debería estar orientado a la predicción de descompensación. De forma adicional, y en analogía con otras disciplinas, sería interesante investigar el papel de la PCR de alta sensibilidad en este contexto clínico.

- 3) el tema de investigación de esta tesis y los resultados de la misma, ofrecen la oportunidad de cruzar la frontera de la investigación clínica para aproximarse a la investigación básica y traslacional. Nuestro estudio pone de manifiesto el valor de la PCR como biomarcador. No obstante, cabe plantearse si verdaderamente la PCR es un biomarcador que refleja exclusivamente la existencia de inflamación sistémica en la cirrosis hepática. De hecho, en otros campos de la medicina esta cuestión ha sido ya planteada y cada vez es mayor la literatura que apoya que la PCR es una molécula muy activa y con importante implicación en la fisiopatología de enfermedades esencialmente vasculares y de naturaleza isquémica como el infarto agudo de miocardio (IAM) o el ictus isquémico²⁴¹, pero también en otras como la diabetes, la obesidad²⁴² y el fracaso renal agudo²⁴³. Estudios experimentales en modelos animales de IAM e ictus isquémico han demostrado que la inyección de PCR humana a ratas después de la ligadura de la arteria coronaria o de la arteria cerebral media, incrementa de forma significativa y reproducible el tamaño del área infartada; existe

además evidencia por técnicas de inmunohistoquímica del depósito de PCR humana en el tejido infartado^{167, 244}. Entre los diferentes mecanismos por los que la PCR contribuiría de forma importante al desarrollo del IAM, el más relevante por su analogía con la fisiopatología de la cirrosis hepática, es la inducción de disfunción endotelial. Estudios *in vitro* han sugerido que la PCR disminuye la actividad de la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) e inhibe la vasodilatación mediada por óxido nítrico^{245, 246}. Además, la infusión intraperitoneal de PCR en ratas disminuye significativamente la vasodilatación de las arteriolas mesentéricas dependiente de la eNOS²⁴⁷. Además de varios casos ya comunicados, hay en desarrollo dos ensayos clínicos basados en la aféresis selectiva de PCR en pacientes con IAM (*CAMI-1 trial: "Selective depletion of C-reactive protein by therapeutic apheresis in acute myocardial infarction", DRKS ID: DRKS00008988*), y en pacientes con ictus isquémico (*CASTRO1 trial: "Selective Depletion of C-reactive Protein by Therapeutic Apheresis in Ischemic Stroke", ID: NCT0441723*). A pesar de la posible semejanza en los mecanismos por los que la PCR podría jugar un papel similar en la cirrosis como mediador o incluso desencadenante del daño tisular, no existen trabajos en la literatura que hayan abordado la cuestión desde esta perspectiva. Ello invita a ampliar los horizontes de la investigación sobre esta proteína en nuestra disciplina, más aun teniendo en cuenta que la cirrosis hepática puede considerarse en esencia una enfermedad vascular. Desde el incremento de las resistencias vasculares intrahepáticas con el consiguiente desarrollo de hipertensión portal y circulación colateral, hasta la

vasodilatación arterial esplácnica y sistémica y aparición de circulación hiperdinámica, todos son cambios dinámicos vasculares que representan el sello distintivo de la enfermedad²⁴⁸.

Por tanto, los resultados de nuestro estudio tienden un puente desde la investigación clínica para llevar estos hallazgos de otras disciplinas a la investigación básica en hepatología mediante la posible realización de estudios *in vitro* con células sinusoidales endoteliales hepáticas, y estudios *in vivo* para evaluar el impacto de la administración de PCR en modelos animales de cirrosis hepática. Asimismo, nuestros resultados brindan una oportunidad para plantear estudios de corte traslacional que pudieran resolver cuestiones aún no totalmente dilucidadas desde un punto de vista fisiopatológico, como por ejemplo, el hecho de que la producción de PCR no sólo no está abolida sino aumentada incluso en situaciones de fracaso hepático. Otra aproximación podría ser la búsqueda de firmas genéticas y epigenéticas asociadas a los fenómenos de inflamación sistémica, tal vez con implicaciones pronósticas, puesto que ya existe alguna información relacionada en la literatura²⁴⁹. En este sentido, estudios integrados de “multi-ómicas” con muestras humanas permitirían abordar estas y otras cuestiones aportando valiosa información desde un punto de vista fisiopatológico y pronóstico.

CONCLUSIONES

Los resultados de la presente tesis nos permiten alcanzar las siguientes conclusiones:

- 1- La PCR, como parámetro subrogado de inflamación sistémica en la cirrosis descompensada, influye de modo independiente en el pronóstico de estos pacientes. Su combinación con otras variables de reconocido impacto en la evolución de la enfermedad (edad, MELD y hepatocarcinoma), mejora la estratificación del riesgo de mortalidad a 90 días.
- 2- Este modelo pronóstico es aplicable a pacientes con cirrosis agudamente descompensada en todo su espectro, independientemente de la etiología, así como de la presencia de infección, ACLF o carcinoma hepatocelular.
- 3- El uso de la PCR determinada en el momento del ingreso permite una estimación del riesgo de mortalidad más precoz, y aplicable a una mayor proporción de enfermos, con respecto a su valoración evolutiva a los 15 días.
- 4- De hecho, se pudo identificar un umbral de PCR por encima del que la mortalidad fue superior al 50%. Una cuarta parte de los pacientes mostraban PCR por encima de ese valor en el momento del ingreso.
- 5- La aplicación en el momento del ingreso de una fórmula sencilla, basada en las variables predictivas de mortalidad a 90 días, permite estratificar a los pacientes en tres categorías de acuerdo con su riesgo de mortalidad precoz.

- 6- La capacidad predictiva del nuevo modelo fue superior a la del MELD, el índice de aplicación rutinaria en la práctica clínica, y similar a la de los scores CLIF-C AD y CLIF-C ACLF en sus respectivos ámbitos de aplicación.
- 7- Se trata de un modelo reproducible y validado en una cohorte externa de pacientes con similares características.
- 8- Pese a ser una proteína de síntesis hepática, la PCR aumenta progresivamente en función del grado de insuficiencia hepatocelular, así como del grado de disfunción hemodinámica sistémica, lo que aporta plausibilidad biológica a su implicación en el pronóstico de la cirrosis descompensada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *Journal of clinical pathology*. May 1978;31(5):395-414. doi:10.1136/jcp.31.5.395
2. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet (London, England)*. May 17 2014;383(9930):1749-61. doi:10.1016/s0140-6736(14)60121-5
3. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. Apr 2010;51(4):1445-9. doi:10.1002/hep.23478
4. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *Journal of hepatology*. Mar 2018;68(3):563-576. doi:10.1016/j.jhep.2017.10.020
5. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *Journal of hepatology*. Jan 2006;44(1):217-31. doi:10.1016/j.jhep.2005.10.013
6. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Digestive diseases and sciences*. May 1986;31(5):468-75. doi:10.1007/bf01320309
7. D'Amico G, Pasta L, Madonia S, et al. The incidence of esophageal varices in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2001;120(5):Supplement 1. doi:10.1016/S0016-5085(08)80011-X

8. de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Journal of hepatology*. Jul 2005;43(1):167-76.
doi:10.1016/j.jhep.2005.05.009
9. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology*. Oct 2010;139(4):1246-56, 1256.e1-5.
doi:10.1053/j.gastro.2010.06.019
10. Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, et al. Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *Journal of hepatology*. Apr 2012;56(4):810-8. doi:10.1016/j.jhep.2011.10.016
11. Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowski S, Fleig WE, Seufferlein T, Dollinger MM. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. Oct 2012;32(9):1407-14.
doi:10.1111/j.1478-3231.2012.02830.x
12. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. May 2014;39(10):1180-93.
doi:10.1111/apt.12721
13. Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology*. May 2008;134(6):1655-69. doi:10.1053/j.gastro.2008.03.003
14. Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. Apr 2011;25(2):195-206.
doi:10.1016/j.bpg.2011.02.005

15. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of hepatology*. Jun 1995;22(6):696-9.
doi:10.1016/0168-8278(95)80226-6
16. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology (Baltimore, Md)*. Jul 1994;20(1 Pt 1):15-20.
17. Kim MY, Cho MY, Baik SK, et al. Histological subclassification of cirrhosis using the Laennec fibrosis scoring system correlates with clinical stage and grade of portal hypertension. *Journal of hepatology*. Nov 2011;55(5):1004-9. doi:10.1016/j.jhep.2011.02.012
18. Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiological reviews*. Jan 2008;88(1):125-72.
doi:10.1152/physrev.00013.2007
19. Rockey DC. Hepatic blood flow regulation by stellate cells in normal and injured liver. *Seminars in liver disease*. Aug 2001;21(3):337-49. doi:10.1055/s-2001-17551
20. Pinzani M, Gentilini P. Biology of hepatic stellate cells and their possible relevance in the pathogenesis of portal hypertension in cirrhosis. *Seminars in liver disease*. 1999;19(4):397-410. doi:10.1055/s-2007-1007128
21. Ramachandran P, Iredale JP. Reversibility of liver fibrosis. *Annals of hepatology*. Oct-Dec 2009;8(4):283-91.
22. Gieling RG, Burt AD, Mann DA. Fibrosis and cirrhosis reversibility - molecular mechanisms. *Clinics in liver disease*. Nov 2008;12(4):915-37, xi.
doi:10.1016/j.cld.2008.07.001

23. Gracia-Sancho J, Marrone G, Fernández-Iglesias A. Hepatic microcirculation and mechanisms of portal hypertension. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. Apr 2019;16(4):221-234. doi:10.1038/s41575-018-0097-3
24. Poisson J, Lemoine S, Boulanger C, et al. Liver sinusoidal endothelial cells: Physiology and role in liver diseases. *Journal of hepatology*. Jan 2017;66(1):212-227. doi:10.1016/j.jhep.2016.07.009
25. Fernández M, Semela D, Bruix J, Colle I, Pinzani M, Bosch J. Angiogenesis in liver disease. *Journal of hepatology*. Mar 2009;50(3):604-20. doi:10.1016/j.jhep.2008.12.011
26. Gupta TK, Toruner M, Chung MK, Groszmann RJ. Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. *Hepatology (Baltimore, Md)*. Oct 1998;28(4):926-31. doi:10.1002/hep.510280405
27. Rockey DC, Chung JJ. Reduced nitric oxide production by endothelial cells in cirrhotic rat liver: endothelial dysfunction in portal hypertension. *Gastroenterology*. Feb 1998;114(2):344-51. doi:10.1016/s0016-5085(98)70487-1
28. Graupera M, García-Pagán JC, Abraldes JG, et al. Cyclooxygenase-derived products modulate the increased intrahepatic resistance of cirrhotic rat livers. *Hepatology (Baltimore, Md)*. Jan 2003;37(1):172-81. doi:10.1053/jhep.2003.50004
29. Pinzani M, Milani S, De Franco R, et al. Endothelin 1 is overexpressed in human cirrhotic liver and exerts multiple effects on activated hepatic stellate

cells. *Gastroenterology*. Feb 1996;110(2):534-48.

doi:10.1053/gast.1996.v110.pm8566602

30. Wanless IR, Wong F, Blendis LM, Greig P, Heathcote EJ, Levy G.

Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology (Baltimore, Md)*.

May 1995;21(5):1238-47.

31. Bosch J, García-Pagán JC. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. *Journal of hepatology*. 2000;32(1 Suppl):141-56.

doi:10.1016/s0168-8278(00)80422-5

32. Turco L, Garcia-Tsao G. Portal Hypertension: Pathogenesis and Diagnosis. *Clinics in liver disease*. Nov 2019;23(4):573-587.

doi:10.1016/j.cld.2019.07.007

33. Simón-Talero M, Roccarina D, Martínez J, et al. Association Between Portosystemic Shunts and Increased Complications and Mortality in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*. May 2018;154(6):1694-1705.e4.

doi:10.1053/j.gastro.2018.01.028

34. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J.

Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. Sep-Oct

1988;8(5):1151-7. doi:10.1002/hep.1840080532

35. Vorobioff J, Bredfeldt JE, Groszmann RJ. Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats. *Gastroenterology*. Nov 1984;87(5):1120-6.

36. Vorobioff J, Bredfeldt JE, Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation in portal-hypertensive rat model: a primary factor for maintenance of chronic portal

hypertension. *The American journal of physiology*. Jan 1983;244(1):G52-7.

doi:10.1152/ajpgi.1983.244.1.G52

37. Groszmann RJ, Glickman M, Blei AT, Storer E, Conn HO. Wedged and free hepatic venous pressure measured with a balloon catheter.

Gastroenterology. Feb 1979;76(2):253-8.

38. Valla D, Bercoff E, Menu Y, Bataille C, Lebrec D. Discrepancy between wedged hepatic venous pressure and portal venous pressure after acute propranolol administration in patients with alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology*. Jun 1984;86(6):1400-3.

39. Perelló A, Escorsell A, Bru C, et al. Wedged hepatic venous pressure adequately reflects portal pressure in hepatitis C virus-related cirrhosis.

Hepatology (Baltimore, Md). Dec 1999;30(6):1393-7.

doi:10.1002/hep.510300628

40. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *The New England journal of medicine*. Nov 24 2005;353(21):2254-61. doi:10.1056/NEJMoa044456

41. Rincón D, Lo Iacono O, Tejedor M, et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient in patients with compensated chronic hepatitis C-related cirrhosis. *Scandinavian journal of gastroenterology*. Apr 2013;48(4):487-95. doi:10.3109/00365521.2012.711848

42. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology*. Aug 2007;133(2):481-8.

doi:10.1053/j.gastro.2007.05.024

43. Vorobioff J, Groszmann RJ, Picabea E, et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient measurements in alcoholic cirrhosis: a 10-year prospective study. *Gastroenterology*. Sep 1996;111(3):701-9. doi:10.1053/gast.1996.v111.pm8780575
44. Feu F, García-Pagán JC, Bosch J, et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet (London, England)*. Oct 21 1995;346(8982):1056-9. doi:10.1016/s0140-6736(95)91740-3
45. Escorsell A, Bordas JM, Castañeda B, et al. Predictive value of the variceal pressure response to continued pharmacological therapy in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology (Baltimore, Md)*. May 2000;31(5):1061-7. doi:10.1053/he.2000.6779
46. Villanueva C, Balanzó J, Novella MT, et al. Nadolol plus isosorbide mononitrate compared with sclerotherapy for the prevention of variceal rebleeding. *The New England journal of medicine*. Jun 20 1996;334(25):1624-9. doi:10.1056/nejm199606203342502
47. Villanueva C, Miñana J, Ortiz J, et al. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *The New England journal of medicine*. Aug 30 2001;345(9):647-55. doi:10.1056/NEJMoa003223
48. Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D, et al. The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. Nov 2000;32(5):930-4. doi:10.1053/jhep.2000.19322

49. Villanueva C, Albillos A, Genescà J, et al. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet (London, England)*. Apr 20 2019;393(10181):1597-1608. doi:10.1016/s0140-6736(18)31875-0
50. Ripoll C, Bañares R, Rincón D, et al. Influence of hepatic venous pressure gradient on the prediction of survival of patients with cirrhosis in the MELD Era. *Hepatology (Baltimore, Md)*. Oct 2005;42(4):793-801. doi:10.1002/hep.20871
51. Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC, et al. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology*. Sep 1999;117(3):626-31. doi:10.1016/s0016-5085(99)70455-5
52. Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *Journal of hepatology*. May 2009;50(5):923-8. doi:10.1016/j.jhep.2009.01.014
53. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *The British journal of surgery*. Aug 1973;60(8):646-9. doi:10.1002/bjs.1800600817
54. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major problems in clinical surgery*. 1964;1:1-85.
55. Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Seminars in liver disease*. Feb 2008;28(1):110-22. doi:10.1055/s-2008-1040325
56. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic

portosystemic shunts. *Hepatology (Baltimore, Md)*. Apr 2000;31(4):864-71.

doi:10.1053/he.2000.5852

57. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. Jan 2003;124(1):91-6. doi:10.1053/gast.2003.50016

58. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. Feb 2005;41(2):353-8. doi:10.1002/hep.20503

59. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *The New England journal of medicine*. Sep 4 2008;359(10):1018-26. doi:10.1056/NEJMoa0801209

60. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. Jun 2013;144(7):1426-37, 1437.e1-9.

doi:10.1053/j.gastro.2013.02.042

61. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *Journal of hepatology*. Nov 2014;61(5):1038-47.

doi:10.1016/j.jhep.2014.06.012

62. Jalan R, Pavesi M, Saliba F, et al. The CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalised cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. *Journal of hepatology*. Apr 2015;62(4):831-40. doi:10.1016/j.jhep.2014.11.012

63. Mittal MK, Gupta TK, Lee FY, Sieber CC, Groszmann RJ. Nitric oxide modulates hepatic vascular tone in normal rat liver. *The American journal of physiology*. Sep 1994;267(3 Pt 1):G416-22. doi:10.1152/ajpgi.1994.267.3.G416
64. Shah V, Toruner M, Haddad F, et al. Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with enhanced caveolin binding in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology*. Nov 1999;117(5):1222-8. doi:10.1016/s0016-5085(99)70408-7
65. Fiorucci S, Antonelli E, Mencarelli A, et al. The third gas: H₂S regulates perfusion pressure in both the isolated and perfused normal rat liver and in cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. Sep 2005;42(3):539-48. doi:10.1002/hep.20817
66. Bataller R, Ginès P, Nicolás JM, et al. Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells. *Gastroenterology*. Jun 2000;118(6):1149-56. doi:10.1016/s0016-5085(00)70368-4
67. Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology (Baltimore, Md)*. Feb 2002;35(2):478-91. doi:10.1053/jhep.2002.31432
68. Bosch J, Groszmann RJ, Shah VH. Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: How changes in paradigm are leading to successful new treatments. *Journal of hepatology*. Apr 2015;62(1 Suppl):S121-30. doi:10.1016/j.jhep.2015.01.003
69. Yotti R, Ripoll C, Benito Y, et al. Left ventricular systolic function is associated with sympathetic nervous activity and markers of inflammation in cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. Jun 2017;65(6):2019-2030. doi:10.1002/hep.29104

70. Olde Damink SW, Deutz NE, Dejong CH, Soeters PB, Jalan R. Interorgan ammonia metabolism in liver failure. *Neurochemistry international*. Aug-Sep 2002;41(2-3):177-88. doi:10.1016/s0197-0186(02)00040-2
71. Ott P, Vilstrup H. Cerebral effects of ammonia in liver disease: current hypotheses. *Metabolic brain disease*. Dec 2014;29(4):901-11. doi:10.1007/s11011-014-9494-7
72. Schousboe A, Bak LK, Waagepetersen HS. Astrocytic Control of Biosynthesis and Turnover of the Neurotransmitters Glutamate and GABA. *Frontiers in endocrinology*. 2013;4:102. doi:10.3389/fendo.2013.00102
73. Butterworth RF. Neurotransmitter dysfunction in hepatic encephalopathy: new approaches and new findings. *Metabolic brain disease*. Jun 2001;16(1-2):55-65. doi:10.1023/a:1011614528751
74. Hadjihambi A, Rose CF, Jalan R. Novel insights into ammonia-mediated neurotoxicity pointing to potential new therapeutic strategies. *Hepatology (Baltimore, Md)*. Sep 2014;60(3):1101-3. doi:10.1002/hep.27282
75. Häussinger D, Schliess F. Astrocyte swelling and protein tyrosine nitration in hepatic encephalopathy. *Neurochemistry international*. Jul 2005;47(1-2):64-70. doi:10.1016/j.neuint.2005.04.008
76. Jiang W, Desjardins P, Butterworth RF. Cerebral inflammation contributes to encephalopathy and brain edema in acute liver failure: protective effect of minocycline. *Journal of neurochemistry*. Apr 2009;109(2):485-93. doi:10.1111/j.1471-4159.2009.05981.x
77. Weiss N, Barbier Saint Hilaire P, Colsch B, et al. Cerebrospinal fluid metabolomics highlights dysregulation of energy metabolism in overt hepatic

encephalopathy. *Journal of hepatology*. Dec 2016;65(6):1120-1130.

doi:10.1016/j.jhep.2016.07.046

78. Panickar KS, Jayakumar AR, Rama Rao KV, Norenberg MD.

Downregulation of the 18-kDa translocator protein: effects on the ammonia-induced mitochondrial permeability transition and cell swelling in cultured astrocytes. *Glia*. Dec 2007;55(16):1720-7. doi:10.1002/glia.20584

79. Ong JP, Aggarwal A, Krieger D, et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *The American journal of medicine*. Feb 15 2003;114(3):188-93. doi:10.1016/s0002-9343(02)01477-8

80. Shawcross DL, Sharifi Y, Canavan JB, et al. Infection and systemic inflammation, not ammonia, are associated with Grade 3/4 hepatic encephalopathy, but not mortality in cirrhosis. *Journal of hepatology*. Apr 2011;54(4):640-9. doi:10.1016/j.jhep.2010.07.045

81. Arroyo V, Angeli P, Moreau R, et al. The systemic inflammation hypothesis: Towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis. *Journal of hepatology*. Mar 2021;74(3):670-685. doi:10.1016/j.jhep.2020.11.048

82. Mehta G, Gustot T, Mookerjee RP, et al. Inflammation and portal hypertension - the undiscovered country. *Journal of hepatology*. Jul 2014;61(1):155-63. doi:10.1016/j.jhep.2014.03.014

83. Arroyo V, García-Martínez R, Salvatella X. Human serum albumin, systemic inflammation, and cirrhosis. *Journal of hepatology*. Aug 2014;61(2):396-407. doi:10.1016/j.jhep.2014.04.012

84. Cirera I, Bauer TM, Navasa M, et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *Journal of hepatology*. Jan 2001;34(1):32-7. doi:10.1016/s0168-8278(00)00013-1
85. Bellot P, Francés R, Such J. Pathological bacterial translocation in cirrhosis: pathophysiology, diagnosis and clinical implications. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. Jan 2013;33(1):31-9. doi:10.1111/liv.12021
86. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *Journal of hepatology*. Jan 2014;60(1):197-209. doi:10.1016/j.jhep.2013.07.044
87. Albillos A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *Journal of hepatology*. Mar 2020;72(3):558-577. doi:10.1016/j.jhep.2019.10.003
88. Johansson ME. Fast renewal of the distal colonic mucus layers by the surface goblet cells as measured by in vivo labeling of mucin glycoproteins. *PloS one*. 2012;7(7):e41009. doi:10.1371/journal.pone.0041009
89. Gibbins HL, Proctor GB, Yakubov GE, Wilson S, Carpenter GH. SIgA binding to mucosal surfaces is mediated by mucin-mucin interactions. *PloS one*. 2015;10(3):e0119677. doi:10.1371/journal.pone.0119677
90. Vaishnava S, Yamamoto M, Severson KM, et al. The antibacterial lectin RegIIIgamma promotes the spatial segregation of microbiota and host in the intestine. *Science (New York, NY)*. Oct 14 2011;334(6053):255-8. doi:10.1126/science.1209791
91. Kurashima Y, Kiyono H. Mucosal Ecological Network of Epithelium and Immune Cells for Gut Homeostasis and Tissue Healing. *Annual review of*

immunology. Apr 26 2017;35:119-147. doi:10.1146/annurev-immunol-051116-052424

92. Spadoni I, Fornasa G, Rescigno M. Organ-specific protection mediated by cooperation between vascular and epithelial barriers. *Nature reviews Immunology*. Dec 2017;17(12):761-773. doi:10.1038/nri.2017.100

93. Spadoni I, Zagato E, Bertocchi A, et al. A gut-vascular barrier controls the systemic dissemination of bacteria. *Science (New York, NY)*. Nov 13 2015;350(6262):830-4. doi:10.1126/science.aad0135

94. Tsilingiri K, Rescigno M. Postbiotics: what else? *Beneficial microbes*. Mar 1 2013;4(1):101-7. doi:10.3920/bm2012.0046

95. Mosca F, Gianni ML, Rescigno M. Can Postbiotics Represent a New Strategy for NEC? *Advances in experimental medicine and biology*. 2019;1125:37-45. doi:10.1007/5584_2018_314

96. Sayin SI, Wahlström A, Felin J, et al. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. *Cell metabolism*. Feb 5 2013;17(2):225-35. doi:10.1016/j.cmet.2013.01.003

97. Wahlström A, Sayin SI, Marschall HU, Bäckhed F. Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism. *Cell metabolism*. Jul 12 2016;24(1):41-50. doi:10.1016/j.cmet.2016.05.005

98. Shah A, Shanahan E, Macdonald GA, et al. Systematic Review and Meta-Analysis: Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Chronic Liver Disease. *Seminars in liver disease*. Nov 2017;37(4):388-400. doi:10.1055/s-0037-1608832

99. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine*. Aug 29 2013;369(9):840-51.
doi:10.1056/NEJMra1208623
100. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *Journal of hepatology*. Dec 2014;61(6):1385-96. doi:10.1016/j.jhep.2014.08.010
101. Francés R, Benlloch S, Zapater P, et al. A sequential study of serum bacterial DNA in patients with advanced cirrhosis and ascites. *Hepatology (Baltimore, Md)*. Feb 2004;39(2):484-91. doi:10.1002/hep.20055
102. Francés R, Muñoz C, Zapater P, et al. Bacterial DNA activates cell mediated immune response and nitric oxide overproduction in peritoneal macrophages from patients with cirrhosis and ascites. *Gut*. Jun 2004;53(6):860-4. doi:10.1136/gut.2003.027425
103. Francés R, Zapater P, González-Navajas JM, et al. Bacterial DNA in patients with cirrhosis and noninfected ascites mimics the soluble immune response established in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. Mar 2008;47(3):978-85. doi:10.1002/hep.22083
104. González-Navajas JM, Bellot P, Francés R, et al. Presence of bacterial-DNA in cirrhosis identifies a subgroup of patients with marked inflammatory response not related to endotoxin. *Journal of hepatology*. Jan 2008;48(1):61-7. doi:10.1016/j.jhep.2007.08.012
105. Guarner C, González-Navajas JM, Sánchez E, et al. The detection of bacterial DNA in blood of rats with CCl₄-induced cirrhosis with ascites represents episodes of bacterial translocation. *Hepatology (Baltimore, Md)*. Sep 2006;44(3):633-9. doi:10.1002/hep.21286

106. Such J, Francés R, Muñoz C, et al. Detection and identification of bacterial DNA in patients with cirrhosis and culture-negative, nonneutrocytic ascites. *Hepatology (Baltimore, Md)*. Jul 2002;36(1):135-41.
doi:10.1053/jhep.2002.33715
107. Zapater P, Francés R, González-Navajas JM, et al. Serum and ascitic fluid bacterial DNA: a new independent prognostic factor in noninfected patients with cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. Dec 2008;48(6):1924-31.
doi:10.1002/hep.22564
108. Albillos A, de la Hera A, González M, et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology (Baltimore, Md)*. Jan 2003;37(1):208-17.
doi:10.1053/jhep.2003.50038
109. Fernández J, Clària J, Amorós A, et al. Effects of Albumin Treatment on Systemic and Portal Hemodynamics and Systemic Inflammation in Patients With Decompensated Cirrhosis. *Gastroenterology*. Jul 2019;157(1):149-162.
doi:10.1053/j.gastro.2019.03.021
110. Qin N, Yang F, Li A, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature*. Sep 4 2014;513(7516):59-64. doi:10.1038/nature13568
111. Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *Journal of hepatology*. May 2014;60(5):940-7. doi:10.1016/j.jhep.2013.12.019
112. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, et al. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. *Journal of hepatology*. Oct 2020;73(4):842-854.
doi:10.1016/j.jhep.2020.06.013

113. Clària J, Stauber RE, Coenraad MJ, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology (Baltimore, Md)*. Oct 2016;64(4):1249-64.
doi:10.1002/hep.28740
114. Moreau R, Clària J, Aguilar F, et al. Blood metabolomics uncovers inflammation-associated mitochondrial dysfunction as a potential mechanism underlying ACLF. *Journal of hepatology*. Apr 2020;72(4):688-701.
doi:10.1016/j.jhep.2019.11.009
115. López-Vicario C, Checa A, Urdangarin A, et al. Targeted lipidomics reveals extensive changes in circulating lipid mediators in patients with acutely decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*. Oct 2020;73(4):817-828.
doi:10.1016/j.jhep.2020.03.046
116. Zaccherini G, Aguilar F, Caraceni P, et al. Assessing the role of amino acids in systemic inflammatory responses and organ failures in patients with ACLF. *Journal of hepatology*. In Press 2021;
117. Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-Chronic Liver Failure. *The New England journal of medicine*. May 28 2020;382(22):2137-2145.
doi:10.1056/NEJMra1914900
118. Rincón D, Vaquero J, Hernando A, et al. Oral probiotic VSL#3 attenuates the circulatory disturbances of patients with cirrhosis and ascites. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. Nov 2014;34(10):1504-12. doi:10.1111/liv.12539
119. Bajaj JS, Khoruts A. Microbiota changes and intestinal microbiota transplantation in liver diseases and cirrhosis. *Journal of hepatology*. May 2020;72(5):1003-1027. doi:10.1016/j.jhep.2020.01.017

120. Wu T, Li J, Shao L, et al. Development of diagnostic criteria and a prognostic score for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *Gut*. Dec 2018;67(12):2181-2191. doi:10.1136/gutjnl-2017-314641
121. Sarin SK, Choudhury A, Sharma MK, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update. *Hepatology international*. Jul 2019;13(4):353-390. doi:10.1007/s12072-019-09946-3
122. Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, et al. Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures. *Hepatology (Baltimore, Md)*. Jul 2014;60(1):250-6. doi:10.1002/hep.27077
123. O'Leary JG, Reddy KR, Garcia-Tsao G, et al. NACSELD acute-on-chronic liver failure (NACSELD-ACLF) score predicts 30-day survival in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. Jun 2018;67(6):2367-2374. doi:10.1002/hep.29773
124. Bajaj JS, Moreau R, Kamath PS, et al. Acute-on-Chronic Liver Failure: Getting Ready for Prime Time? *Hepatology (Baltimore, Md)*. Oct 2018;68(4):1621-1632. doi:10.1002/hep.30056
125. Gustot T, Fernandez J, Garcia E, et al. Clinical Course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. Jul 2015;62(1):243-52. doi:10.1002/hep.27849
126. Trebicka J, Amoros A, Pitarch C, et al. Addressing Profiles of Systemic Inflammation Across the Different Clinical Phenotypes of Acutely Decompensated Cirrhosis. *Frontiers in immunology*. 2019;10:476. doi:10.3389/fimmu.2019.00476

127. Bernsmeier C, Pop OT, Singanayagam A, et al. Patients with acute-on-chronic liver failure have increased numbers of regulatory immune cells expressing the receptor tyrosine kinase MERTK. *Gastroenterology*. Mar 2015;148(3):603-615.e14. doi:10.1053/j.gastro.2014.11.045
128. Bajaj JS, Reddy KR, O'Leary JG, et al. Serum Levels of Metabolites Produced by Intestinal Microbes and Lipid Moieties Independently Associated With Acute-on-Chronic Liver Failure and Death in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*. Nov 2020;159(5):1715-1730.e12. doi:10.1053/j.gastro.2020.07.019
129. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *The New England journal of medicine*. Feb 11 1999;340(6):448-54. doi:10.1056/nejm199902113400607
130. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Molecular immunology*. Aug 2001;38(2-3):189-97. doi:10.1016/s0161-5890(01)00042-6
131. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *The Journal of experimental medicine*. Sep 30 1930;52(4):561-71. doi:10.1084/jem.52.4.561
132. Abernethy TJ, Avery OT. The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood : i. distribution of the reactive protein in patients' sera and the effect of calcium on the flocculation reaction with c polysaccharide of pneumococcus. *The Journal of experimental medicine*. Jan 31 1941;73(2):173-82. doi:10.1084/jem.73.2.173

133. Hurlimann J, Thorbecke GJ, Hochwald GM. The liver as the site of C-reactive protein formation. *The Journal of experimental medicine*. Feb 1 1966;123(2):365-78. doi:10.1084/jem.123.2.365
134. Calabró P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation*. Oct 21 2003;108(16):1930-2. doi:10.1161/01.cir.0000096055.62724.c5
135. Jabs WJ, Lögering BA, Gerke P, et al. The kidney as a second site of human C-reactive protein formation in vivo. *European journal of immunology*. Jan 2003;33(1):152-61. doi:10.1002/immu.200390018
136. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Human neurons generate C-reactive protein and amyloid P: upregulation in Alzheimer's disease. *Brain research*. Dec 22 2000;887(1):80-9. doi:10.1016/s0006-8993(00)02970-x
137. Dong Q, Wright JR. Expression of C-reactive protein by alveolar macrophages. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. Jun 15 1996;156(12):4815-20.
138. Vilahur G, Badimon L. Biological actions of pentraxins. *Vascular pharmacology*. Oct 2015;73:38-44. doi:10.1016/j.vph.2015.05.001
139. Ablij H, Meinders A. C-reactive protein: history and revival. *European journal of internal medicine*. Oct 2002;13(7):412. doi:10.1016/s0953-6205(02)00132-2
140. Kushner I, Samols D, Magrey M. A unifying biologic explanation for "high-sensitivity" C-reactive protein and "low-grade" inflammation. *Arthritis care & research*. Apr 2010;62(4):442-6. doi:10.1002/acr.20052

141. Woloshin S, Schwartz LM. Distribution of C-reactive protein values in the United States. *The New England journal of medicine*. Apr 14 2005;352(15):1611-3. doi:10.1056/nejm200504143521525
142. Kushner I, Rzewnicki D, Samols D. What does minor elevation of C-reactive protein signify? *The American journal of medicine*. Feb 2006;119(2):166.e17-28. doi:10.1016/j.amjmed.2005.06.057
143. Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications. *Clinical chemistry*. Jan 1997;43(1):52-8.
144. Ansar W, Ghosh S. C-reactive protein and the biology of disease. *Immunologic research*. May 2013;56(1):131-42. doi:10.1007/s12026-013-8384-0
145. Póvoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive care medicine*. Mar 2002;28(3):235-43. doi:10.1007/s00134-002-1209-6
146. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest*. Jun 2003;123(6):2043-9. doi:10.1378/chest.123.6.2043
147. Chandrashekara S, Sachin S. Measures in rheumatoid arthritis: are we measuring too many parameters. *International journal of rheumatic diseases*. Jun 2012;15(3):239-48. doi:10.1111/j.1756-185X.2012.01754.x
148. Galeazzi M, Morozzi G, Veronesi M, et al. [Usefulness of the determination of C reactive protein and other acute phase proteins in rheumatoid arthritis]. *Recenti progressi in medicina*. Nov 1995;86(11):456-62. Utilità del dosaggio della proteina C reattiva e di altre proteine della fase acuta nell'artrite reumatoide.

149. Wu JF, Yang YH, Wang LC, Lee JH, Shen EY, Chiang BL. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in juvenile rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*. Sep-Oct 2007;25(5):782-5.
150. Otterness IG. The value of C-reactive protein measurement in rheumatoid arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. Oct 1994;24(2):91-104. doi:10.1016/s0049-0172(05)80003-4
151. Vogt B, Führrohr B, Müller R, Sheriff A. CRP and the disposal of dying cells: consequences for systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Autoimmunity*. Jun 2007;40(4):295-8. doi:10.1080/08916930701358925
152. Solem CA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. Aug 2005;11(8):707-12. doi:10.1097/01.mib.0000173271.18319.53
153. Rosenberg L, Nanda KS, Zenlea T, et al. Histologic markers of inflammation in patients with ulcerative colitis in clinical remission. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. Aug 2013;11(8):991-6. doi:10.1016/j.cgh.2013.02.030
154. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn's & colitis*. Jan 1 2020;14(1):4-22. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz180
155. Tanigaki K, Vongpatanasin W, Barrera JA, et al. C-reactive protein causes insulin resistance in mice through Fcγ receptor IIB-mediated inhibition of

skeletal muscle glucose delivery. *Diabetes*. Mar 2013;62(3):721-31.

doi:10.2337/db12-0133

156. King DE, Mainous AG, 3rd, Buchanan TA, Pearson WS. C-reactive protein and glycemic control in adults with diabetes. *Diabetes care*. May 2003;26(5):1535-9. doi:10.2337/diacare.26.5.1535

157. Mugabo Y, Li L, Renier G. The connection between C-reactive protein (CRP) and diabetic vasculopathy. Focus on preclinical findings. *Current diabetes reviews*. Jan 2010;6(1):27-34. doi:10.2174/157339910790442628

158. Das UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. Nov-Dec 2001;17(11-12):953-66. doi:10.1016/s0899-9007(01)00672-4

159. Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Poehlman ET. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation*. Feb 5 2002;105(5):564-9. doi:10.1161/hc0502.103331

160. Soeki T, Sata M. Inflammatory Biomarkers and Atherosclerosis. *International heart journal*. 2016;57(2):134-9. doi:10.1536/ihj.15-346

161. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet (London, England)*. Feb 15 1997;349(9050):462-6. doi:10.1016/s0140-6736(96)07591-5

162. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and

Disabilities Angina Pectoris Study Group. *The New England journal of medicine*. Mar 9 1995;332(10):635-41. doi:10.1056/nejm199503093321003

163. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation*. Nov 25 2008;118(22):2243-51, 4p following 2251. doi:10.1161/circulationaha.108.814251

164. de Ferranti S, Rifai N. C-reactive protein and cardiovascular disease: a review of risk prediction and interventions. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. Mar 2002;317(1-2):1-15. doi:10.1016/s0009-8981(01)00797-5

165. Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy. *International journal of cardiology*. Oct 15 2013;168(6):5126-34. doi:10.1016/j.ijcard.2013.07.113

166. Adukausienė D, Čiginskienė A, Adukauskaitė A, Pentiokinienė D, Šlapikas R, Čėponienė I. Clinical relevance of high sensitivity C-reactive protein in cardiology. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2016;52(1):1-10. doi:10.1016/j.medic.2015.12.001

167. Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL, et al. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *The Journal of experimental medicine*. Dec 20 1999;190(12):1733-40. doi:10.1084/jem.190.12.1733

168. Kuch B, von Scheidt W, Kling B, Heier M, Hoermann A, Meisinger C. Differential impact of admission C-reactive protein levels on 28-day mortality risk in patients with ST-elevation versus non-ST-elevation myocardial infarction

(from the Monitoring Trends and Determinants on Cardiovascular Diseases [MONICA]/Cooperative Health Research in the Region of Augsburg [KORA] Augsburg Myocardial Infarction Registry). *The American journal of cardiology*. Nov 1 2008;102(9):1125-30. doi:10.1016/j.amjcard.2008.06.034

169. Mani P, Puri R, Schwartz GG, et al. Association of Initial and Serial C-Reactive Protein Levels With Adverse Cardiovascular Events and Death After Acute Coronary Syndrome: A Secondary Analysis of the VISTA-16 Trial. *JAMA cardiology*. Apr 1 2019;4(4):314-320. doi:10.1001/jamacardio.2019.0179

170. Shrotriya S, Walsh D, Bennani-Baiti N, Thomas S, Lorton C. C-Reactive Protein Is an Important Biomarker for Prognosis Tumor Recurrence and Treatment Response in Adult Solid Tumors: A Systematic Review. *PloS one*. 2015;10(12):e0143080. doi:10.1371/journal.pone.0143080

171. Leuzzi G, Galeone C, Gisabella M, et al. Baseline C-reactive protein level predicts survival of early-stage lung cancer: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Tumori*. Oct 13 2016;102(5):441-449. doi:10.5301/tj.5000522

172. Asegaonkar SB, Asegaonkar BN, Takalkar UV, Advani S, Thorat AP. C-Reactive Protein and Breast Cancer: New Insights from Old Molecule. *International journal of breast cancer*. 2015;2015:145647. doi:10.1155/2015/145647

173. Gao N, Yang RN, Meng Z, Wang WH. The prognostic value of C-reactive protein/albumin ratio in nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis. *Bioscience reports*. Dec 21 2018;38(6)doi:10.1042/bsr20180686

174. Li W, Luo X, Liu Z, Chen Y, Li Z. Prognostic value of C-reactive protein levels in patients with bone neoplasms: A meta-analysis. *PloS one*. 2018;13(4):e0195769. doi:10.1371/journal.pone.0195769
175. Turco L, Garcia-Tsao G, Magnani I, et al. Cardiopulmonary hemodynamics and C-reactive protein as prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*. May 2018;68(5):949-958. doi:10.1016/j.jhep.2017.12.027
176. Piano S, Morando F, Carretta G, et al. Predictors of Early Readmission in Patients With Cirrhosis After the Resolution of Bacterial Infections. *The American journal of gastroenterology*. Oct 2017;112(10):1575-1583. doi:10.1038/ajg.2017.253
177. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. Jul 2018;69(1):182-236. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.019
178. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *The New England journal of medicine*. Apr 11 2019;380(15):1450-1462. doi:10.1056/NEJMra1713263
179. Zheng Z, Zhou L, Gao S, Yang Z, Yao J, Zheng S. Prognostic role of C-reactive protein in hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *International journal of medical sciences*. 2013;10(6):653-64. doi:10.7150/ijms.6050
180. Mao M, Wang X, Sheng H, et al. A novel score based on serum apolipoprotein A-1 and C-reactive protein is a prognostic biomarker in hepatocellular carcinoma patients. *BMC cancer*. Nov 28 2018;18(1):1178. doi:10.1186/s12885-018-5028-8

181. Nagaoka S, Yoshida T, Akiyoshi J, et al. Serum C-reactive protein levels predict survival in hepatocellular carcinoma. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. Oct 2007;27(8):1091-7. doi:10.1111/j.1478-3231.2007.01550.x
182. Sieghart W, Pinter M, Huckle F, et al. Single determination of C-reactive protein at the time of diagnosis predicts long-term outcome of patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md)*. Jun 2013;57(6):2224-34. doi:10.1002/hep.26057
183. Imai N, Kinoshita A, Onoda H, et al. Persistent elevated C-reactive protein after treatment is an independent marker of a poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. Jul 2013;15(7):575-81. doi:10.1007/s12094-012-0976-y
184. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Seminars in liver disease*. 1999;19(3):329-38. doi:10.1055/s-2007-1007122
185. Kinoshita A, Onoda H, Imai N, et al. The Glasgow Prognostic Score, an inflammation based prognostic score, predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *BMC cancer*. Feb 2 2013;13:52. doi:10.1186/1471-2407-13-52
186. Pang S, Zhou Z, Yu X, et al. The predictive value of integrated inflammation scores in the survival of patients with resected hepatocellular carcinoma: A Retrospective Cohort Study. *International journal of surgery (London, England)*. Jun 2017;42:170-177. doi:10.1016/j.ijso.2017.04.018

187. Kinoshita A, Onoda H, Imai N, et al. The C-reactive protein/albumin ratio, a novel inflammation-based prognostic score, predicts outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. *Annals of surgical oncology*. Mar 2015;22(3):803-10. doi:10.1245/s10434-014-4048-0
188. An HJ, Jang JW, Bae SH, et al. Serum C-reactive protein is a useful biomarker for predicting outcomes after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. Dec 2012;18(12):1406-14. doi:10.1002/lt.23512
189. Meischl T, Rasoul-Rockenschaub S, Györi G, et al. C-reactive protein is an independent predictor for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *PloS one*. 2019;14(5):e0216677. doi:10.1371/journal.pone.0216677
190. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *The New England journal of medicine*. Mar 14 1996;334(11):693-9. doi:10.1056/nejm199603143341104
191. Mortensen C, Andersen O, Krag A, Bendtsen F, Møller S. High-sensitivity C-reactive protein levels predict survival and are related to haemodynamics in alcoholic cirrhosis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. Jun 2012;24(6):619-26. doi:10.1097/MEG.0b013e328351db6e
192. Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, et al. Alcoholic liver disease. *Nature reviews Disease primers*. Aug 16 2018;4(1):16. doi:10.1038/s41572-018-0014-7
193. Michelena J, Altamirano J, Abrales JG, et al. Systemic inflammatory response and serum lipopolysaccharide levels predict multiple organ failure and

death in alcoholic hepatitis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. Sep 2015;62(3):762-72. doi:10.1002/hep.27779

194. Vanbiervliet G, Le Breton F, Rosenthal-Allieri MA, et al. Serum C-reactive protein: a non-invasive marker of alcoholic hepatitis. *Scandinavian journal of gastroenterology*. Dec 2006;41(12):1473-9. doi:10.1080/00365520600842195

195. Riquelme A, Arrese M, Soza A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its association with obesity, insulin resistance and increased serum levels of C-reactive protein in Hispanics. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. Jan 2009;29(1):82-8.

doi:10.1111/j.1478-3231.2008.01823.x

196. Zimmermann E, Anty R, Tordjman J, et al. C-reactive protein levels in relation to various features of non-alcoholic fatty liver disease among obese patients. *Journal of hepatology*. Sep 2011;55(3):660-665.

doi:10.1016/j.jhep.2010.12.017

197. Targher G. Relationship between high-sensitivity C-reactive protein levels and liver histology in subjects with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*. Dec 2006;45(6):879-81; author reply 881-2.

doi:10.1016/j.jhep.2006.09.005

198. Hui JM, Farrell GC, Kench JG, George J. High sensitivity C-reactive protein values do not reliably predict the severity of histological changes in NAFLD. *Hepatology (Baltimore, Md)*. May 2004;39(5):1458-9.

doi:10.1002/hep.20223

199. Zhu S, Waili Y, Qi X, Chen Y, Lou Y, Chen B. Serum C-reactive protein predicts early mortality in hospitalized patients with HBV-related

decompensated cirrhosis. *Medicine*. Jan 2017;96(4):e5988.

doi:10.1097/md.0000000000005988

200. Huang SS, Xie DM, Cai YJ, et al. C-reactive protein-to-albumin ratio is a predictor of hepatitis B virus related decompensated cirrhosis: time-dependent receiver operating characteristics and decision curve analysis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. Apr 2017;29(4):472-480.

doi:10.1097/meg.0000000000000807

201. Kalabay L, Nemesánszky E, Csepregi A, et al. Paradoxical alteration of acute-phase protein levels in patients with chronic hepatitis C treated with IFN-alpha2b. *International immunology*. Jan 2004;16(1):51-4.

doi:10.1093/intimm/dxh024

202. Che W, Zhang B, Liu W, Wei Y, Xu Y, Hu D. Association between high-sensitivity C-reactive protein and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in patients with hepatitis C virus infection. *Mediators of inflammation*.

2012;2012:730923. doi:10.1155/2012/730923

203. Salter ML, Lau B, Mehta SH, Go VF, Leng S, Kirk GD. Correlates of elevated interleukin-6 and C-reactive protein in persons with or at high risk for HCV and HIV infections. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. Dec 15 2013;64(5):488-95. doi:10.1097/QAI.0b013e3182a7ee2e

204. Shah S, Ma Y, Scherzer R, et al. Association of HIV, hepatitis C virus and liver fibrosis severity with interleukin-6 and C-reactive protein levels. *AIDS (London, England)*. Jul 17 2015;29(11):1325-33.

doi:10.1097/qad.0000000000000654

205. Fernández J, Navasa M, Gómez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis.

- Hepatology (Baltimore, Md)*. Jan 2002;35(1):140-8.
doi:10.1053/jhep.2002.30082
206. Piano S, Singh V, Caraceni P, et al. Epidemiology and Effects of Bacterial Infections in Patients With Cirrhosis Worldwide. *Gastroenterology*. Apr 2019;156(5):1368-1380.e10. doi:10.1053/j.gastro.2018.12.005
207. Fernández J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2012;56 Suppl 1:S1-12. doi:10.1016/s0168-8278(12)60002-6
208. Pieri G, Agarwal B, Burroughs AK. C-reactive protein and bacterial infection in cirrhosis. *Annals of gastroenterology*. 2014;27(2):113-120.
209. Papp M, Vitalis Z, Altorjay I, et al. Acute phase proteins in the diagnosis and prediction of cirrhosis associated bacterial infections. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. Apr 2012;32(4):603-11. doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02689.x
210. Bota DP, Van Nuffelen M, Zakariah AN, Vincent JL. Serum levels of C-reactive protein and procalcitonin in critically ill patients with cirrhosis of the liver. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. Dec 2005;146(6):347-51. doi:10.1016/j.lab.2005.08.005
211. Spahr L, Morard I, Hadengue A, Vadas L, Pugin J. Procalcitonin is not an accurate marker of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis. *Hepato-gastroenterology*. Mar-Apr 2001;48(38):502-5.
212. Le Moine O, Devière J, Devaster JM, et al. Interleukin-6: an early marker of bacterial infection in decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*. Jun 1994;20(6):819-24. doi:10.1016/s0168-8278(05)80155-2

213. Lazzarotto C, Ronsoni MF, Fayad L, et al. Acute phase proteins for the diagnosis of bacterial infection and prediction of mortality in acute complications of cirrhosis. *Annals of hepatology*. Jul-Aug 2013;12(4):599-607.
214. Deutsch M, Manolakopoulos S, Andreadis I, et al. Bacterial infections in patients with liver cirrhosis: clinical characteristics and the role of C-reactive protein. *Annals of gastroenterology*. Jan-Feb 2018;31(1):77-83.
doi:10.20524/aog.2017.0207
215. Ha YE, Kang CI, Joo EJ, et al. Usefulness of C-reactive protein for evaluating clinical outcomes in cirrhotic patients with bacteremia. *The Korean journal of internal medicine*. Jun 2011;26(2):195-200.
doi:10.3904/kjim.2011.26.2.195
216. Mackenzie I, Woodhouse J. C-reactive protein concentrations during bacteraemia: A comparison between patients with and without liver dysfunction. *Intensive care medicine*. Sep 2006;32(9):1344-51. doi:10.1007/s00134-006-0251-1
217. Park WB, Lee KD, Lee CS, et al. Production of C-reactive protein in Escherichia coli-infected patients with liver dysfunction due to liver cirrhosis. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. Apr 2005;51(4):227-30.
doi:10.1016/j.diagmicrobio.2004.11.014
218. Gradel KO, Thomsen RW, Lundbye-Christensen S, Nielsen H, Schönheyder HC. Baseline C-reactive protein level as a predictor of mortality in bacteraemia patients: a population-based cohort study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. Apr 2011;17(4):627-32.
doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03284.x

219. Janum SH, Søvsø M, Gradel KO, Schönheyder HC, Nielsen H. C-reactive protein level as a predictor of mortality in liver disease patients with bacteremia. *Scandinavian journal of gastroenterology*. Dec 2011;46(12):1478-83. doi:10.3109/00365521.2011.615855
220. Campillo B, Sherman E, Richardet JP, Bories PN. Serum leptin levels in alcoholic liver cirrhosis: relationship with gender, nutritional status, liver function and energy metabolism. *European journal of clinical nutrition*. Nov 2001;55(11):980-8. doi:10.1038/sj.ejcn.1601255
221. Tilg H, Wilmer A, Vogel W, et al. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology*. Jul 1992;103(1):264-74. doi:10.1016/0016-5085(92)91122-k
222. Wiese S, Mortensen C, Gøtze JP, et al. Cardiac and proinflammatory markers predict prognosis in cirrhosis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. Jul 2014;34(6):e19-30. doi:10.1111/liv.12428
223. Cervoni JP, Thévenot T, Weil D, et al. C-reactive protein predicts short-term mortality in patients with cirrhosis. *Journal of hepatology*. Jun 2012;56(6):1299-304. doi:10.1016/j.jhep.2011.12.030
224. Di Martino V, Coutris C, Cervoni JP, et al. Prognostic value of C-reactive protein levels in patients with cirrhosis. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. Jun 2015;21(6):753-60. doi:10.1002/lt.24088
225. Cervoni JP, Amorós À, Bañares R, et al. Prognostic value of C-reactive protein in cirrhosis: external validation from the CANONIC cohort. *European*

journal of gastroenterology & hepatology. Sep 2016;28(9):1028-34.

doi:10.1097/meg.0000000000000676

226. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document.

International Ascites Club. *Journal of hepatology*. Jan 2000;32(1):142-53.

doi:10.1016/s0168-8278(00)80201-9

227. Xiol X, Castellví JM, Guardiola J, et al. Spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients: a prospective study. *Hepatology (Baltimore, Md)*. Apr 1996;23(4):719-23. doi:10.1002/hep.510230410

1996;23(4):719-23. doi:10.1002/hep.510230410

228. Altman DG, Andersen PK. Bootstrap investigation of the stability of a Cox regression model. *Statistics in medicine*. Jul 1989;8(7):771-83.

doi:10.1002/sim.4780080702

229. Rincon D, Lo Iacono O, Ripoll C, et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient for in-hospital mortality of patients with severe acute alcoholic hepatitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. Apr 1 2007;25(7):841-8. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03258.x

2007;25(7):841-8. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03258.x

230. Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP, et al. Standard Definitions and Common Data Elements for Clinical Trials in Patients With Alcoholic Hepatitis: Recommendation From the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia.

Gastroenterology. Apr 2016;150(4):785-90. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.042

231. Organization WH. International Agency for Research on Cancer, Cancer today. <https://gco.iarc.fr/today/home>

232. Organization WH. Projections of mortality and causes of death, 2016 to 2060. https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/

233. Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. May 2020;158(7):1999-2014.e1. doi:10.1053/j.gastro.2019.11.312
234. Augustin S, Muntaner L, Altamirano JT, et al. Predicting early mortality after acute variceal hemorrhage based on classification and regression tree analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. Dec 2009;7(12):1347-54. doi:10.1016/j.cgh.2009.08.011
235. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*. 1987;40(5):373-83. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8
236. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nature immunology*. May 2015;16(5):448-57. doi:10.1038/ni.3153
237. Lopez-Castejon G, Brough D. Understanding the mechanism of IL-1 β secretion. *Cytokine & growth factor reviews*. Aug 2011;22(4):189-95. doi:10.1016/j.cytogfr.2011.10.001
238. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology (Baltimore, Md)*. Oct 2004;40(4):802-10. doi:10.1002/hep.20405
239. Moylan CA, Brady CW, Johnson JL, Smith AD, Tuttle-Newhall JE, Muir AJ. Disparities in liver transplantation before and after introduction of the MELD score. *Jama*. Nov 26 2008;300(20):2371-8. doi:10.1001/jama.2008.720

240. Cholongitas E, Marelli L, Kerry A, et al. Female liver transplant recipients with the same GFR as male recipients have lower MELD scores--a systematic bias. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. Mar 2007;7(3):685-92. doi:10.1111/j.1600-6143.2007.01666.x
241. Sheriff A, Kayser S, Brunner P, Vogt B. C-Reactive Protein Triggers Cell Death in Ischemic Cells. *Frontiers in immunology*. 2021;12:630430. doi:10.3389/fimmu.2021.630430
242. Yang M, Qiu S, He Y, et al. Genetic ablation of C-reactive protein gene confers resistance to obesity and insulin resistance in rats. *Diabetologia*. Feb 5 2021;doi:10.1007/s00125-021-05384-9
243. Tang Y, Mak SK, Xu AP, Lan HY. Role of C-reactive protein in the pathogenesis of acute kidney injury. *Nephrology (Carlton, Vic)*. Oct 2018;23 Suppl 4:50-52. doi:10.1111/nep.13454
244. Gill R, Kemp JA, Sabin C, Pepys MB. Human C-reactive protein increases cerebral infarct size after middle cerebral artery occlusion in adult rats. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. Nov 2004;24(11):1214-8. doi:10.1097/01.wcb.0000136517.61642.99
245. Chen J, Jin J, Song M, Dong H, Zhao G, Huang L. C-reactive protein down-regulates endothelial nitric oxide synthase expression and promotes apoptosis in endothelial progenitor cells through receptor for advanced glycation end-products. *Gene*. Apr 1 2012;496(2):128-35. doi:10.1016/j.gene.2011.12.039

246. Singh U, Devaraj S, Vasquez-Vivar J, Jialal I. C-reactive protein decreases endothelial nitric oxide synthase activity via uncoupling. *Journal of molecular and cellular cardiology*. Dec 2007;43(6):780-91.
doi:10.1016/j.yjmcc.2007.08.015
247. Hein TW, Singh U, Vasquez-Vivar J, Devaraj S, Kuo L, Jialal I. Human C-reactive protein induces endothelial dysfunction and uncoupling of eNOS in vivo. *Atherosclerosis*. Sep 2009;206(1):61-8.
doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.02.002
248. Iwakiri Y, Shah V, Rockey DC. Vascular pathobiology in chronic liver disease and cirrhosis - current status and future directions. *Journal of hepatology*. Oct 2014;61(4):912-24. doi:10.1016/j.jhep.2014.05.047
249. Alcaraz-Quiles J, Titos E, Casulleras M, et al. Polymorphisms in the IL-1 gene cluster influence systemic inflammation in patients at risk for acute-on-chronic liver failure. *Hepatology (Baltimore, Md)*. Jan 2017;65(1):202-216.
doi:10.1002/hep.28896.

TABLAS

	Cohorte exploratoria (n=266)	Cohorte validación externa (n=115)	p
Edad (años; mediana, RIQ)	58 (52 – 69)	62 (51 – 72)	0.276
Sexo masculino (%)	76.7	65.2	0.023
Índice de comorbilidad Charlson (%)			0.215
-Sin comorbilidad	60.2	69.6	
-Baja	22.2	17.4	
-Alta	17.7	13.0	
Etiología (%)			0.013
-Alcohol	38.7	45.2	
-VHC	23.3	31.3	
-VHB	9.4	0.9	
-Mixta (viral y alcohol)	14.3	13.9	
-EHGNA	3	0.9	
-Colestásica	1.9	3.5	
-Autoinmune	2.3	0	
-Criptogénica	6.4	2.6	
-Otras	0.8	1.7	
Child-Pugh (%)			0.066
-A	15.8	6.8	
-B	49.4	51.4	
-C	34.8	41.8	
MELD (mediana, RIQ)	12.70 (8.05 – 17.65)	16.08 (12.71 – 22.06)	< 0.001
PCR (mg/dL; mediana, RIQ)	1.35 (0.40 – 3.52)	2.36 (0.76 – 6.17)	< 0.001
Motivo de ingreso (%)			< 0.001
-Ascitis	33.5	23.5	
-EH	19.5	21.7	
-Hemorragia varicosa	24.1	9.6	
-PBE	9	11.3	
-Infección no PBE	10.9	27	
-Fracaso renal	0.8	7	
-Otros	2.3	0	
CHC (Estadio BCLC; %)	n = 73 (27.4%)	n = 21 (18.2%)	0.013
-0	0	4.8	
-A	45.2	9.5	
-B	22	47.6	
-C	19.1	23.8	
-D	13.7	14.3	
ACLF al ingreso (grado; %)	n = 49 (18.4%)	n = 28 (24.3%)	0.562
1	49	42.8	
2	38.8	42.8	
3	12.2	14.4	
CLIF-C ADs (media, DE)	50.78 (8.06)	57.55 (10.14)	< 0.001

CLIF-C ACLFs (media, DE)	44.24 (10.73)	51.40 (8.70)	< 0.001
Tiempo de seguimiento (días; mediana; RIQ)	268 (52 – 762)	141 (27 – 708)	0.918
Mortalidad a 90 días (%)	26.7	37.4	0.052

Tabla 1. Características demográficas y de la enfermedad hepática de la cohorte exploratoria y de la cohorte de validación externa.

Abreviaturas: ACLF, Acute on chronic liver failure; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; CHC, Carcinoma hepatocelular; CLIF-C ACLFs, Chronic Liver Failure Consortium Acute on Chronic Liver Failure score; CLIF-C ADs, Chronic Liver Failure Consortium Acute Decompensation score; DE, Desviación estándar; EH, Encefalopatía hepática; EHGNA, Enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica; MELD, Model for End-stage Liver Disease; PBE, Peritonitis bacteriana espontánea; PCR, Proteína C reactiva; RIQ, Rango intercuartílico; VHB, Virus B de la hepatitis, VHC, Virus C de la hepatitis.

Variable	UNIVARIANTE		MULTIVARIANTE	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Sexo	0.951 (0.501 – 1.804)	0.877		
Edad	1.026 (1.003 – 1.049)	0.025	1.034 (1.006 – 1.062)	0.016
CHC	3.002 (1.679 – 5.368)	<0.001	2.511 (1.275 – 4.947)	0.008
Charlson	3.195 (1.818 – 5.617)	<0.001		
Temperatura	0.432 (0.167 – 1.116)	0.083		
SpO ₂	0.939 (0.819 – 1.077)	0.369		
FC	1.018 (0.990 – 1.046)	0.221		
TAS	0.988 (0.956 – 1.021)	0.472		
TAD	0.995 (0.936 – 1.058)	0.875		
Leucocitos	1.000 (1.000 – 1.000)	0.003		
Plaquetas	1.000 (1.000 – 1.000)	0.745		
Albúmina	0.998 (0.967 – 1.030)	0.911		
Sodio	0.922 (0.877 – 0.970)	0.002		
PCR	1.175 (1.084 – 1.273)	<0.001	1.088 (1.000 – 1.185)	0.051
Δ PCR	0.970 (0.864 – 1.091)	0.615		
MELD	1.121 (1.075 – 1.169)	<0.001	1.122 (1.071 – 1.176)	< 0.001
Child-Pugh		0.027		
• B Vs A	1.798 (0.638 – 4.736)	0.235		
• C Vs A	3.282 (1.236 – 8.717)	0.017		

Tabla 2. Modelo de regresión logística univariante y multivariante en la cohorte exploratoria.

Abreviaturas: CHC, Carcinoma hepatocelular; FC, Frecuencia cardiaca; IC, Intervalo de confianza; MELD, Model for End-stage Liver Disease; OR, Odds ratio; PCR, Proteína C reactiva; Δ PCR, Delta de PCR (Diferencia entre valores de PCR a las 48 horas del ingreso y los valores de PCR al ingreso); SpO₂, Saturación periférica de oxígeno; TAD, Tensión arterial diastólica; TAS, Tensión arterial sistólica; Vs, versus.

Variable	OR (IC 95%)	p
Edad	1.028 (1.007 – 1.049)	0.010
CHC		
<i>Categoría referencia:</i>		
- Sin CHC		
• 0 - A	1.954 (0.860 – 4.438)	0.110
• B	1.464 (0.567 – 3.780)	0.430
• C	3.558 (1.222 – 10.360)	0.020
• D	7.327 (1.477 – 36.364)	0.015
PCR	1.078 (1.022 – 1.137)	0.006
MELD	1.097 (1.060 – 1.134)	<0.001

Tabla 3. Modelo de regresión logística multivariante en la cohorte exploratoria incluyendo la variable CHC estratificada de acuerdo a las categorías de la escala BCLC.

Abreviaturas: CHC, Carcinoma hepatocelular; IC, Intervalo de confianza; MELD, Model for End-stage Liver Disease; OR, Odds ratio; PCR, Proteína C reactiva.

	ACLF o Infección al ingreso (n=87)	Sin ACLF ni infección al ingreso (n=179)	p
Edad (años; mediana, RIQ)	60 (52 – 73)	58 (51 – 69)	0.531
Sexo masculino (%)	85.1	72.6	0.016
Índice de comorbilidad Charlson (%)			0.008
-Sin comorbilidad	49.4	65.4	
-Baja	23.0	21.8	
-Alta	27.6	12.8	
Etiología (%)			0.927
-Alcohol	40.2	38.0	
-VHC	23.0	23.5	
-VHB	10.3	8.9	
-Mixta (viral y alcohol)	14.9	14.0	
-EHNA	1.1	3.9	
-Colestásica	1.1	2.2	
-Autoinmune	1.1	2.8	
-Criptogénica	6.9	6.1	
-Otras	1.1	0.6	
Child-Pugh (%)			0.013
-A	8.8	19.3	
-B	45.0	51.6	
-C	46.3	29.2	
MELD (mediana, RIQ)	17.41 (11.55 – 24.39)	11.33 (7.31 – 15.24)	< 0.001
PCR (mg/dL; mediana, RIQ)	2.10 (0.70 – 6.00)	1.00 (0.30 – 2.70)	< 0.001
Motivo de ingreso (%)			< 0.001
-Ascitis	17.2	41.3	
-EH	14.9	21.8	
-Hemorragia varicosa	3.4	34.1	
-PBE	27.6	0	
-Infección no PBE	33.3	0	
-Fracaso renal	1.1	0.6	
-Otros	2.3	2.2	
CHC (Estadio BCLC; %)	n = 27 (31%)	n = 46 (25.7%)	0.797
-0	0	0	
-A	44.4	45.7	
-B	26	19.6	
-C	14.8	21.7	
-D	14.8	13	
Tiempo de seguimiento (días; mediana; RIQ)	129 (21 – 397)	339 (85 – 838)	0.004
Mortalidad a 90 días (%)	37.2	22.2	0.008

Tabla 4. *Características demográficas y de la enfermedad hepática de la cohorte exploratoria estratificada por la presencia o no de infección o ACLF al ingreso.*

Abreviaturas: ACLF, Acute on chronic liver failure; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; CHC, Carcinoma hepatocelular; DE, Desviación estándar; EH, Encefalopatía hepática; EHGNA, Enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica; MELD, Model for End-stage Liver Disease; PBE, Peritonitis bacteriana espontánea; PCR, Proteína C reactiva; RIQ, Rango intercuartílico; VHB, Virus B de la hepatitis, VHC, Virus C de la hepatitis.

Variable	OR (IC 95%)	p
Edad	1.027 (0.995 – 1.059)	0.099
CHC	2.880 (1.322 – 6.274)	0.008
PCR	1.088 (1.000 – 1.185)	0.075
MELD	1.114 (1.039 – 1.194)	0.002

Tabla 5. Modelo de regresión logística multivariante en la cohorte exploratoria excluyendo a los pacientes con ACLF al ingreso (n=217).

Abreviaturas: ACLF, Acute on chronic liver failure; CHC, Carcinoma hepatocelular; IC, Intervalo de confianza; MELD, Model for End-stage Liver Disease; OR, Odds ratio; PCR, Proteína C reactiva.

Variable	OR (IC 95%)	p
Edad	1.029 (0.998 – 1.061)	0.064
CHC	2.303 (1.080 – 4.913)	0.031
PCR	1.117 (1.035 – 1.338)	0.013
MELD	1.115 (1.059 – 1.175)	<0.001

Tabla 6. Modelo de regresión logística multivariante en la cohorte exploratoria excluyendo a los pacientes con infección al ingreso (n=213).

Abreviaturas: CHC, Carcinoma hepatocelular; IC, Intervalo de confianza; MELD, Model for End-stage Liver Disease; OR, Odds ratio; PCR, Proteína C reactiva.

Variable	OR (IC 95%)	p
Edad	1.034 (1.006 – 1.062)	0.017
CHC	2.526 (1.283 – 4.975)	0.007
PCR	1.089 (1.000 – 1.185)	0.051
MELD	1.123 (1.072 – 1.177)	<0.001

Tabla 7. Validación interna del modelo pronóstico mediante análisis de remuestreo o bootstrapping.

Abreviaturas: CHC, Carcinoma hepatocelular; IC, Intervalo de confianza; MELD, Model for End-stage Liver Disease; OR, Odds ratio; PCR, Proteína C reactiva.

FIGURAS

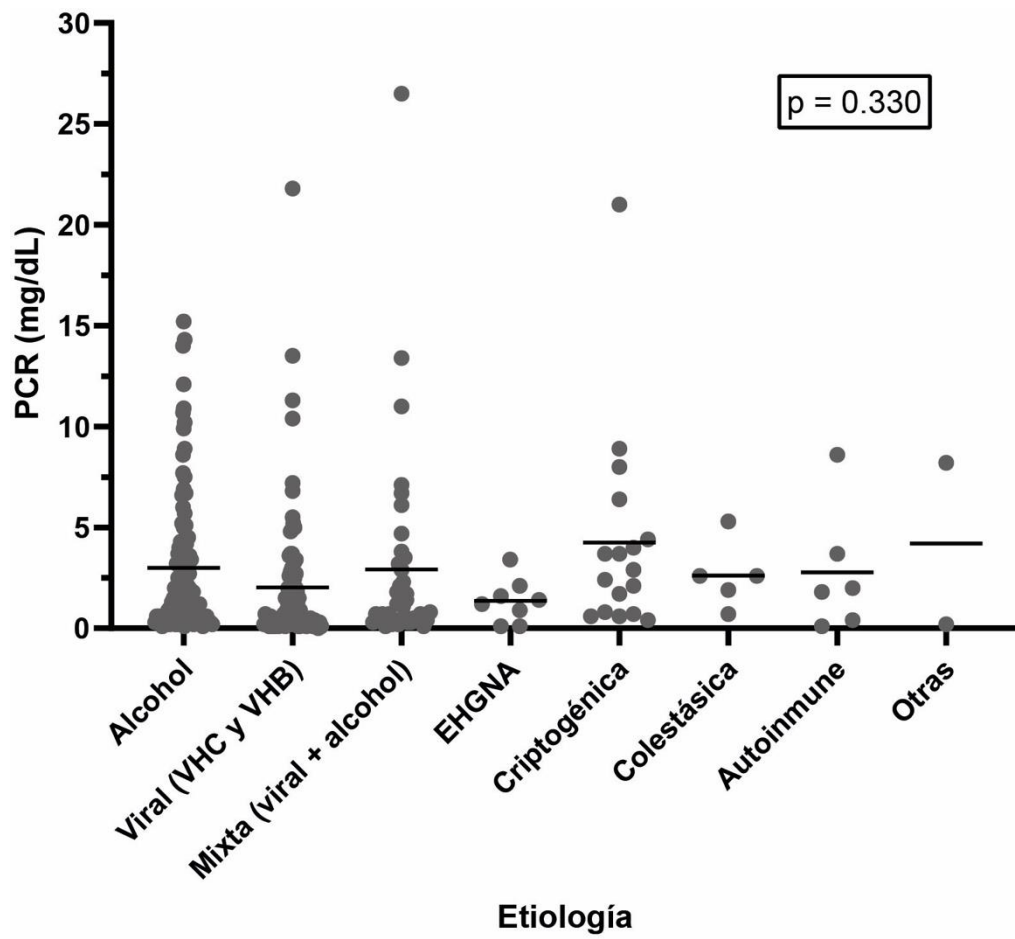


Figura 1. Valores de PCR al ingreso en función de la etiología de la enfermedad hepática.

Abreviaturas: EHGNA, Enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica; PCR, Proteína C reactiva; VHB, Virus B de la hepatitis; VHC, Virus C de la hepatitis.

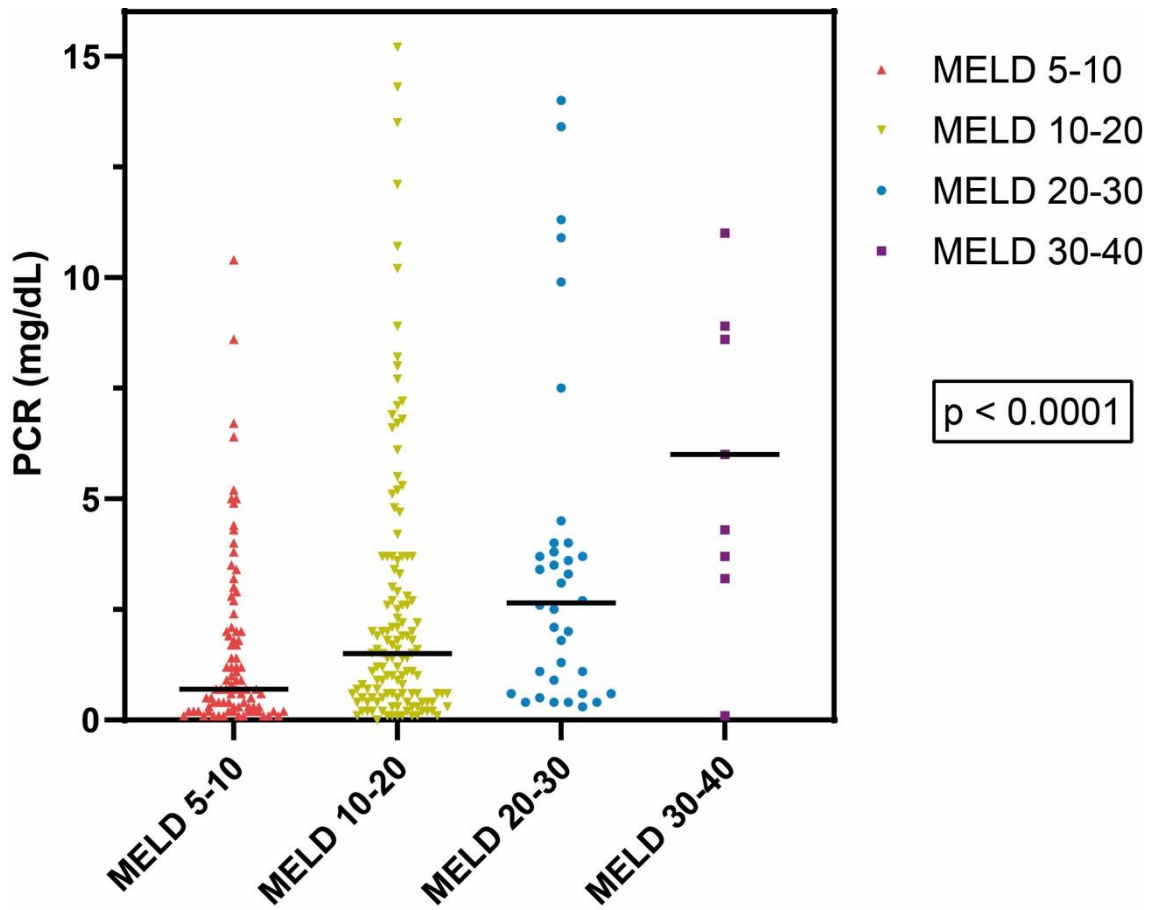


Figura 2. Valores de PCR al ingreso en función de las diferentes categorías de MELD.

Abreviaturas: MELD, Model for End-Stage Liver Disease; PCR, Proteína C reactiva.

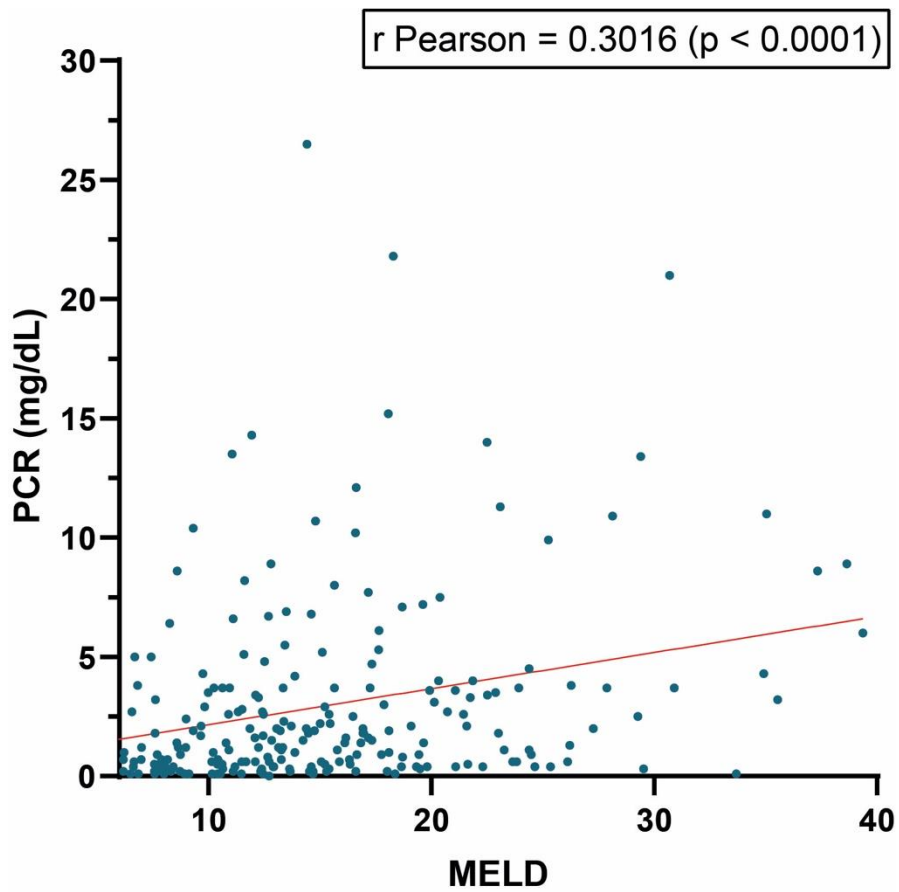


Figura 3. *Correlación entre los valores de PCR al ingreso y MELD.*

Abreviaturas: MELD, Model for End-Stage Liver Disease; PCR, Proteína C reactiva.

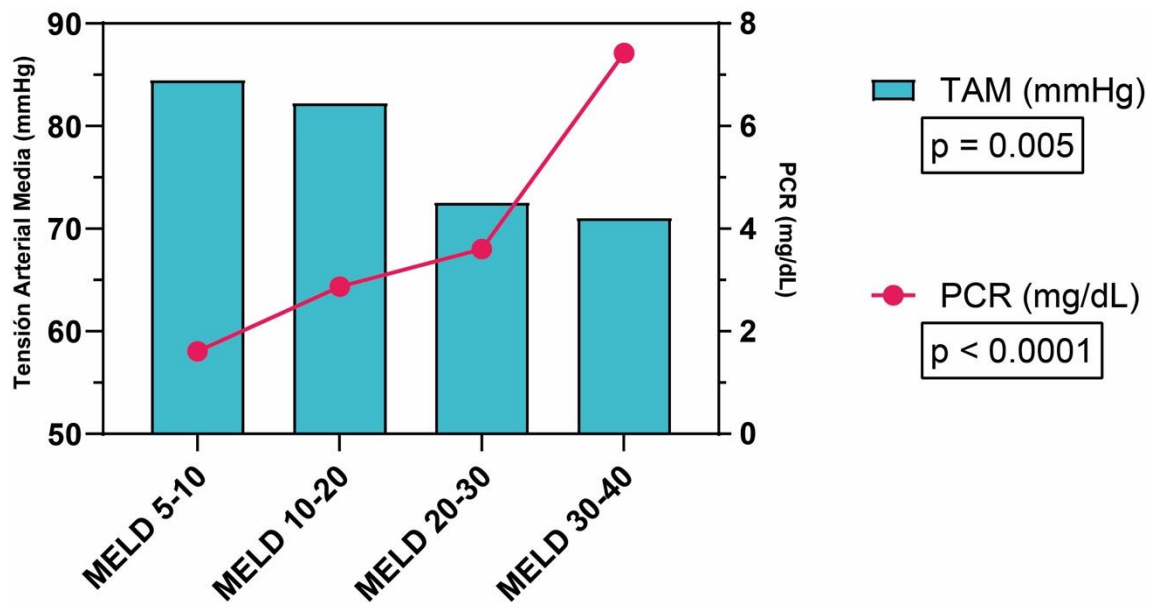


Figura 4. Tensión arterial media y valores de PCR en función de los estratos de MELD.

Abreviaturas: MELD, Model for End-Stage Liver Disease; PCR, Proteína C reactiva; TAM, Tensión arterial media.

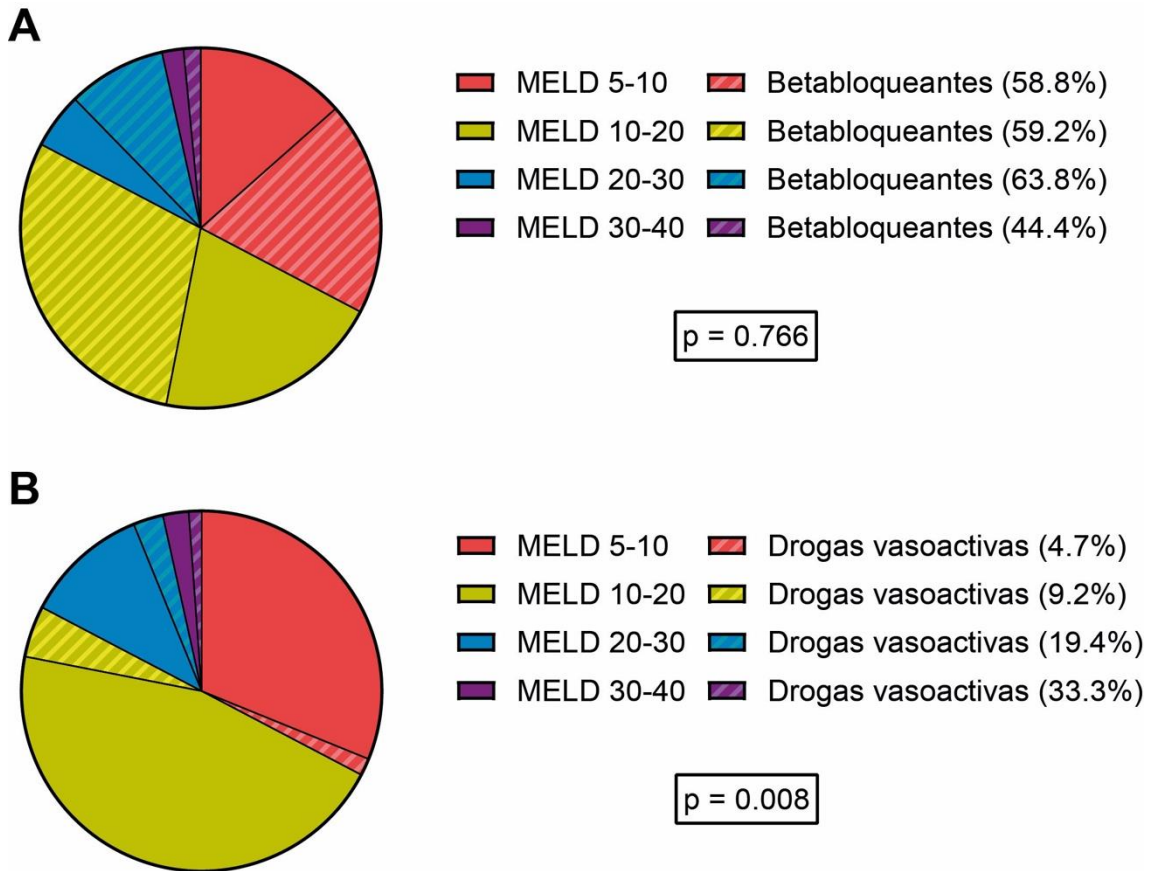


Figura 5. Distribución de los pacientes en función del tratamiento con betabloqueantes (5A) o drogas vasoactivas (5B) por estratos de MELD.

Abreviaturas: MELD, Model for End-Stage Liver Disease.

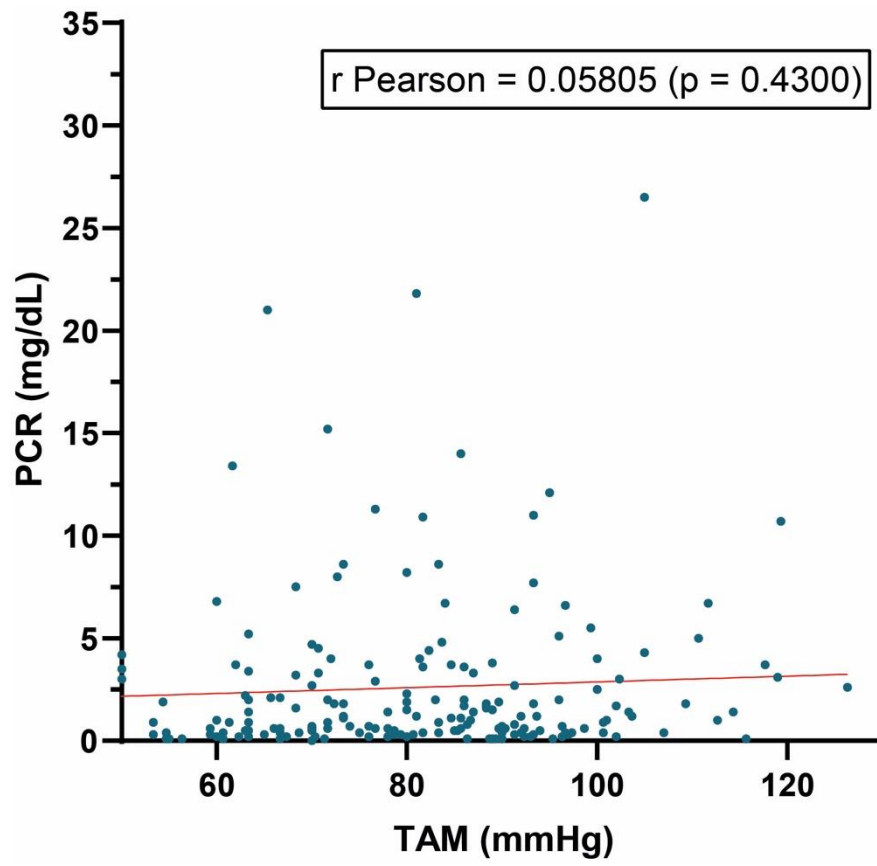


Figura 6. *Correlación entre los valores de PCR al ingreso y TAM.*

Abreviaturas: PCR, Proteína C reactiva; TAM, Tensión arterial media.

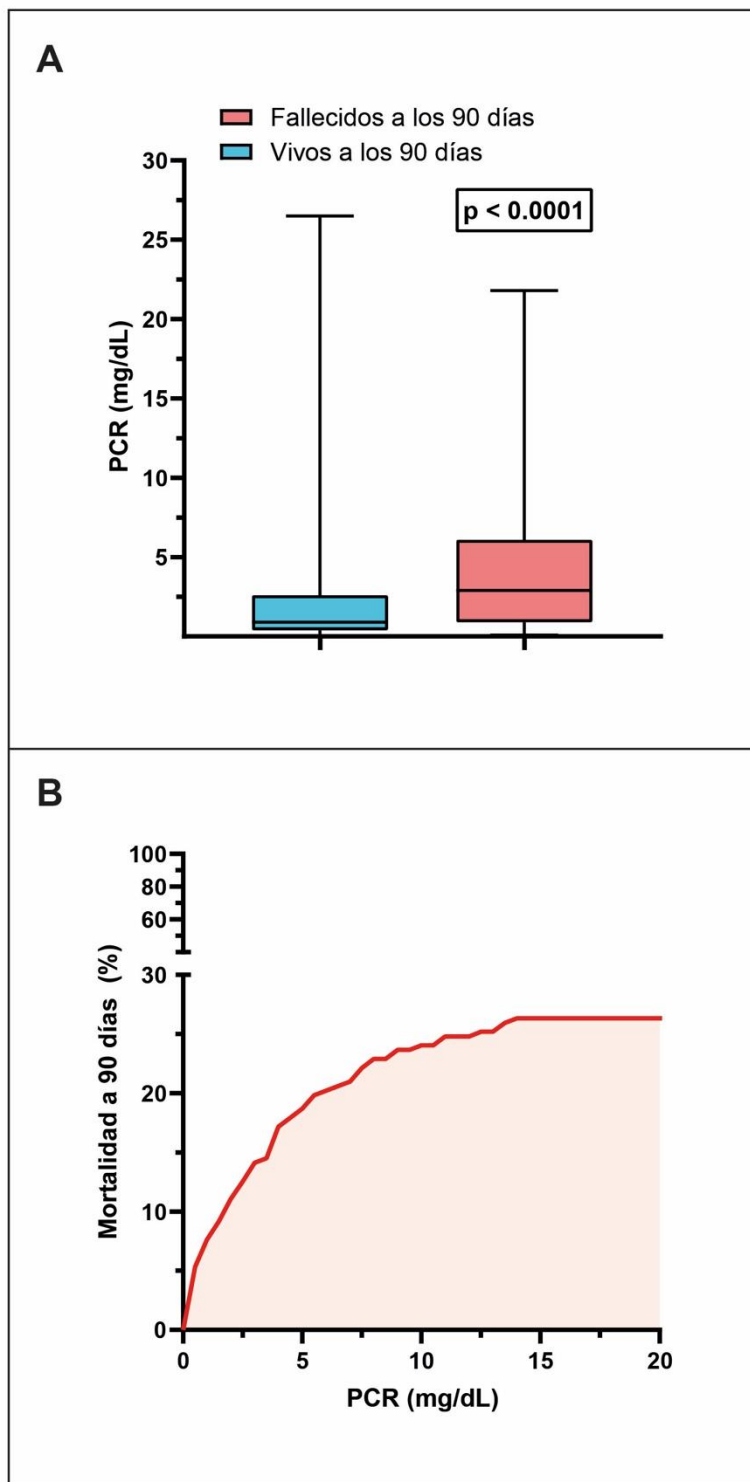
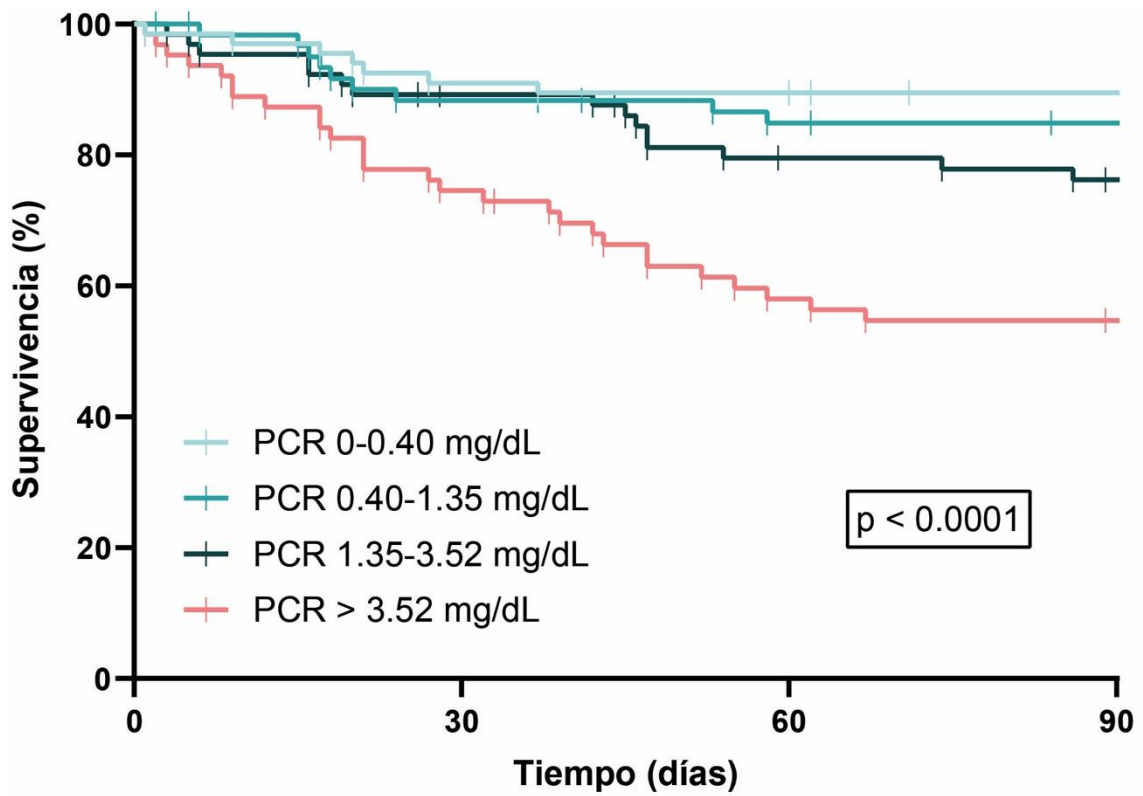


Figura 7. Niveles de PCR al ingreso y mortalidad a 90 días. Distribución de los pacientes en función de los niveles de PCR al ingreso y supervivencia a 90 días (7A) y mortalidad acumulada a 90 días en función de los niveles de PCR al ingreso (7B).

Abreviaturas: PCR, Proteína C reactiva.

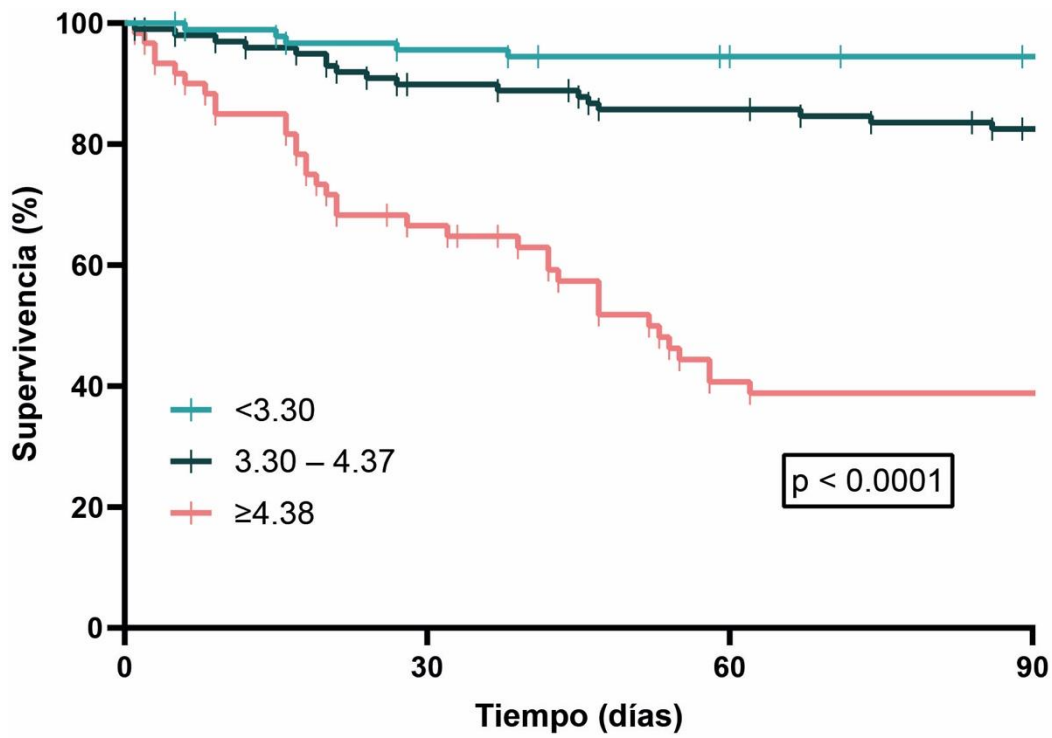


Número de pacientes en riesgo:

68	60	58	55
61	53	49	47
64	56	48	45
63	46	35	32

Figura 8. Supervivencia a 90 días en función de los niveles de PCR al ingreso estratificado por cuartiles.

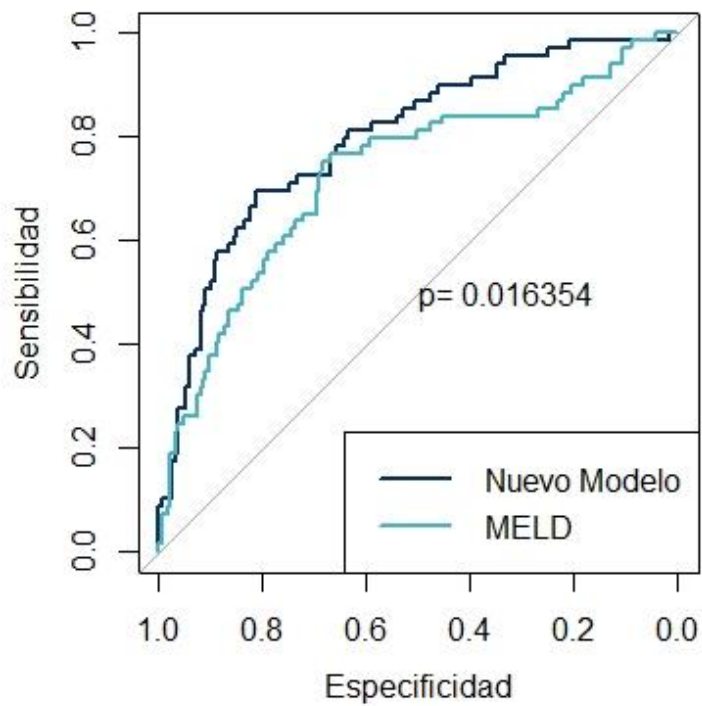
Abreviaturas: PCR, Proteína C reactiva



Número de pacientes en riesgo:

91	87	83	81
100	88	83	76
60	39	24	22

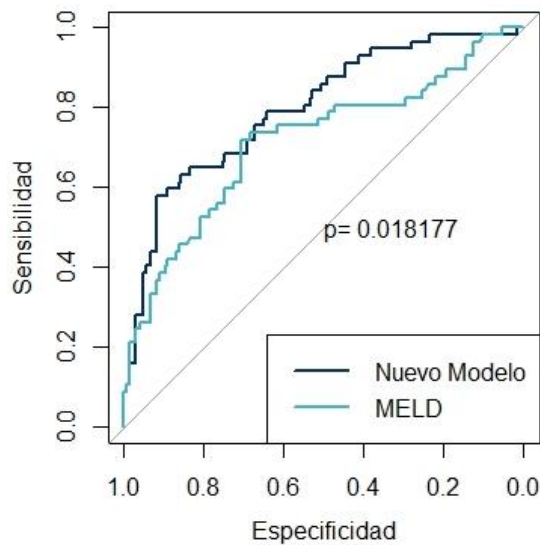
Figura 9. Supervivencia a 90 días en función de los grupos de riesgo generados a partir del nuevo modelo. Cohorte exploratoria (serie completa).



Modelo	Área bajo la curva (IC 95%)	<i>p</i>
Nuevo modelo	0.7976 (0.7351-0.8602)	0.016
MELD	0.7297 (0.6551-0.8042)	

Figura 10. Capacidad pronóstica del nuevo modelo Vs MELD. Cohorte exploratoria (serie completa).

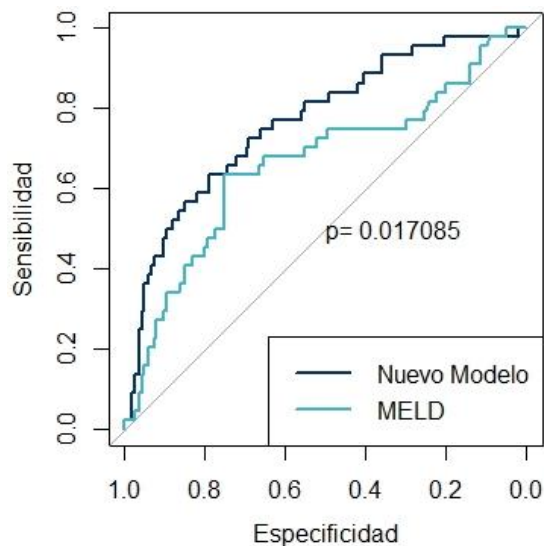
Abreviaturas: IC, Intervalo de confianza; MELD, Model for End-stage Liver Disease.



► **Figura 11 A**

Curvas ROC del nuevo modelo Vs MELD tras exclusión de los pacientes con infección al ingreso (n=213). **Abreviaturas:** IC, Intervalo de confianza; MELD, Model for End-stage Liver Disease.

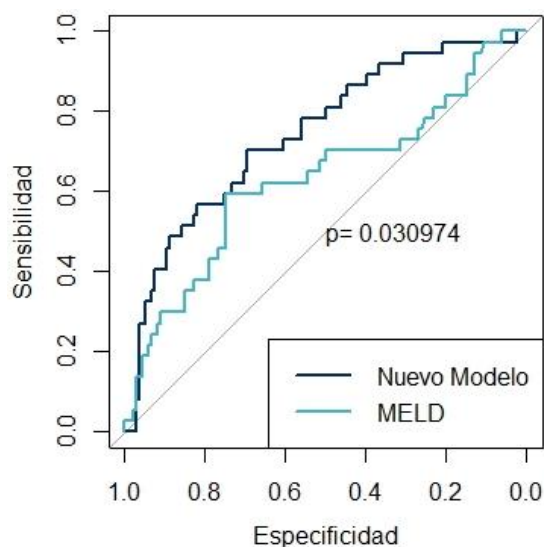
Modelo	Área bajo la curva (IC 95%)	p
Nuevo modelo	0.7967 (0.7266-0.8667)	0.018
MELD	0.7149 (0.6296-0.8002)	



► **Figura 11 B**

Curvas ROC del nuevo modelo Vs MELD tras exclusión de los pacientes con ACLF al ingreso (n=217). **Abreviaturas:** ACLF, Acute on chronic liver failure; IC, Intervalo de confianza; MELD, Model for End-stage Liver Disease.

Modelo	Área bajo la curva (IC 95%)	p
Nuevo modelo	0.7675 (0.6858-0.8492)	0.017
MELD	0.6625 (0.5632-0.7618)	

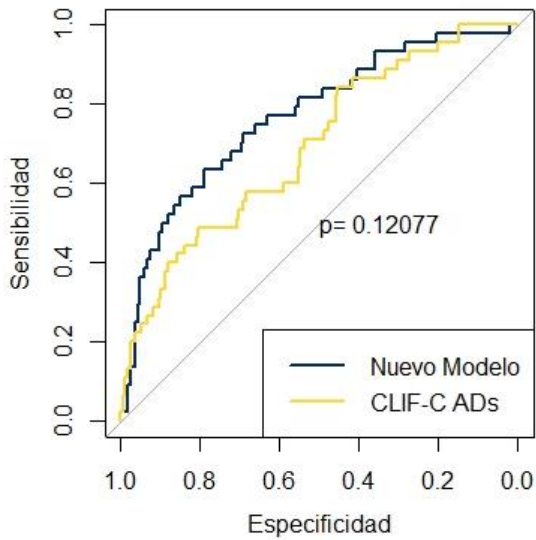


► **Figura 11 C**

Curvas ROC del nuevo modelo Vs MELD tras exclusión de los pacientes con infección y ACLF al ingreso (n=179). **Abreviaturas:** ACLF, Acute on chronic liver failure; IC, Intervalo de confianza; MELD, Model for End-stage Liver Disease.

Modelo	Área bajo la curva (IC 95%)	p
Nuevo modelo	0.7438 (0.6521-0.8356)	0.030
MELD	0.6303 (0.5186-0.7420)	

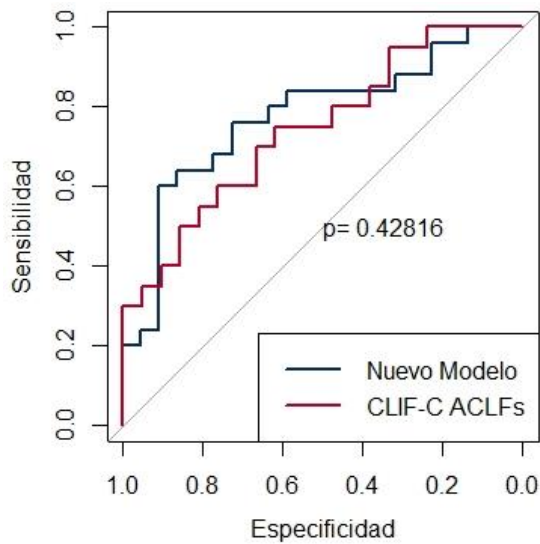
Figura 11. Capacidad pronóstica del nuevo modelo Vs MELD en la cohorte exploratoria tras exclusión de los pacientes con infección (10A), con ACLF (10B) y ambos (10C).



► **Figura 12 A**

Curvas ROC del nuevo modelo Vs CLIF-C ADs tras exclusión de los pacientes con ACLF al ingreso (n=217).

Modelo	Área bajo la curva (IC 95%)	<i>p</i>
Nuevo modelo	0.7675 (0.6858-0.8492)	0.120
CLIF-C ADs	0.6919 (0.6053-0.7786)	



► **Figura 12 B**

Curvas ROC del nuevo modelo Vs CLIF-C ACLFs en pacientes con ACLF al ingreso (n=49)

Modelo	Área bajo la curva (IC 95%)	<i>p</i>
Nuevo modelo	0.7745 (0.6365-0.9126)	0.428
CLIF-C ACLFs	0.7429 (0.5917-0.8940)	

Figura 12. Capacidad pronóstica del nuevo modelo frente al CLIF-C ADs en la cohorte exploratoria tras exclusión de los pacientes con ACLF (11A). Capacidad pronóstica del nuevo modelo frente al CLIF-C ACLFs en la cohorte exploratoria incluyendo sólo a los pacientes con diagnóstico de ACLF al ingreso (11B).

Abreviaturas: ACLF, Acute on chronic liver failure; CLIF-C ACLFs, Chronic Liver Failure Consortium Acute on Chronic Liver Failure Score; CLIF-C ADs, Chronic Liver Failure Consortium Acute Decompensation score; IC, Intervalo de confianza; MELD, Model for End-stage Liver Disease.

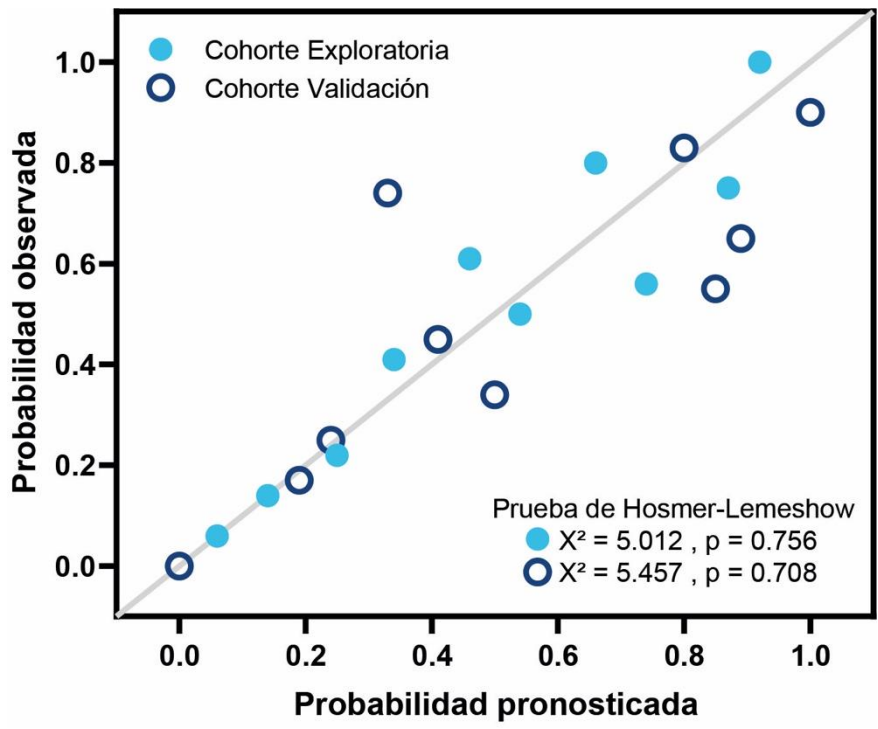
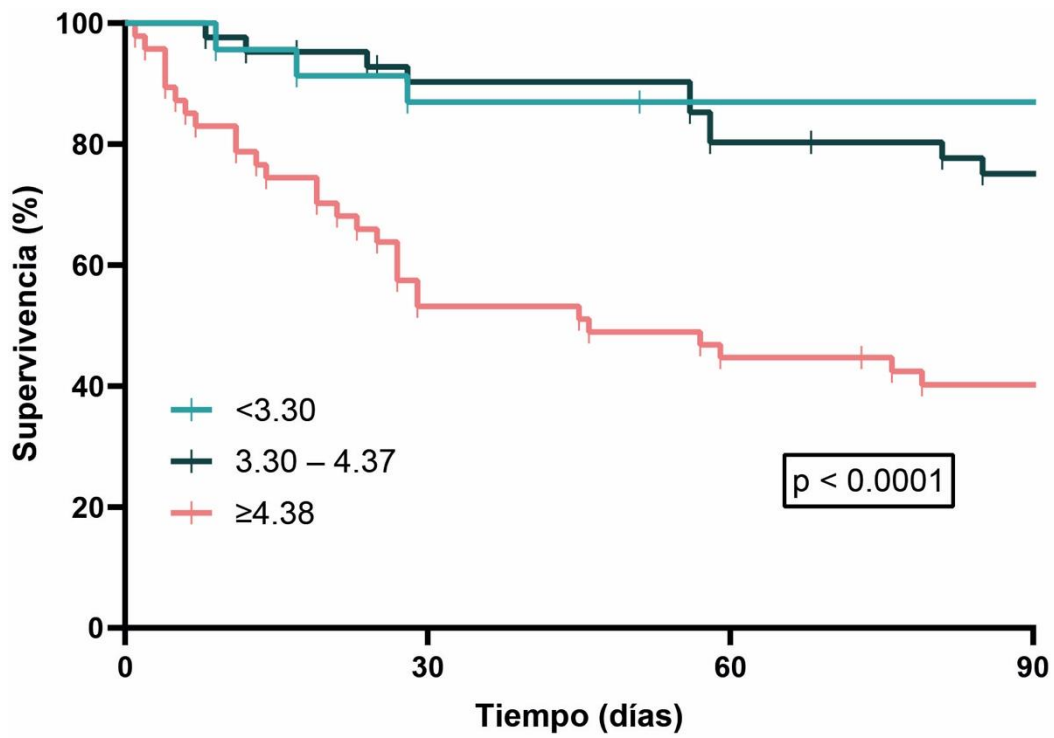


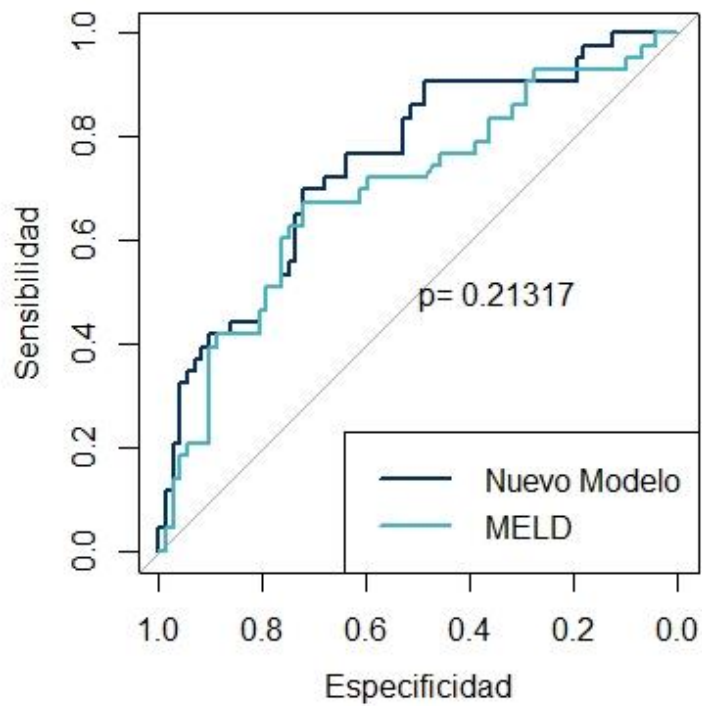
Figura 13. Gráfico de calibración y estadístico χ^2 de la prueba de Hosmer-Lemeshow para el estudio de ajuste de bondad del modelo en ambas cohortes.



Número de pacientes en riesgo:

23	21	20	20
42	37	34	30
47	27	22	19

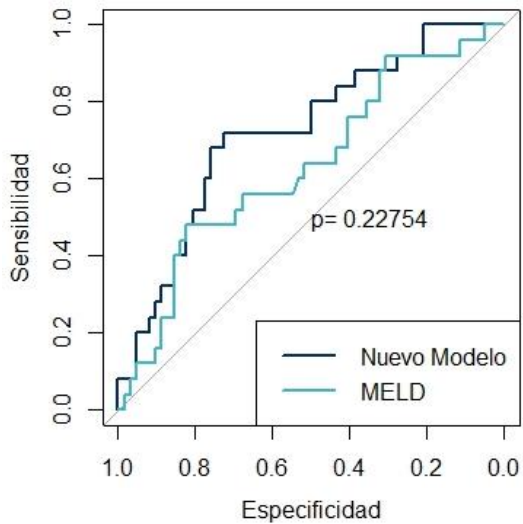
Figura 14. Supervivencia a 90 días en función de los grupos de riesgo generados a partir del nuevo modelo. Cohorte de validación externa (serie completa)



Modelo	Área bajo la curva (IC 95%)	<i>p</i>
Nuevo modelo	0.7490 (0.6565-0.8416)	0.213
MELD	0.6959 (0.5936-0.7982)	

Figura 15. Capacidad pronóstica del nuevo modelo Vs MELD. Cohorte de validación externa. (serie completa).

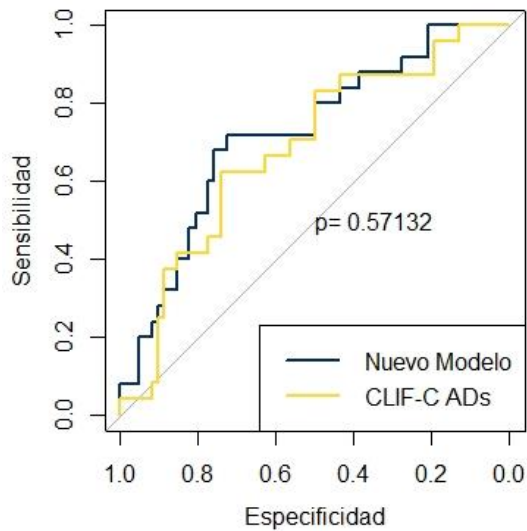
Abreviaturas: IC, Intervalo de confianza; MELD, Model for End-stage Liver Disease.



► **Figura 16 A**

Curvas ROC del nuevo modelo Vs MELD tras exclusión de los pacientes con ACLF al ingreso (n=87)

Modelo	Área bajo la curva (IC 95%)	p
Nuevo modelo	0.7213 (0.6031-0.8395)	0.227
MELD	0.6319 (0.4999-0.7640)	



► **Figura 16 B**

Curvas ROC del nuevo modelo Vs CLIF-C ADs tras exclusión de los pacientes con ACLF al ingreso (n=87)

Modelo	Área bajo la curva (IC 95%)	p
Nuevo modelo	0.7213 (0.6031-0.8395)	0.571
CLIF-C ADs	0.6848 (0.5604-0.8093)	

Figura 16. Capacidad pronóstica del nuevo modelo frente al MELD (13A) y CLIF-C ADs (13B) en la cohorte de validación externa tras exclusión de los pacientes con ACLF al ingreso.

Abreviaturas: ACLF, Acute on chronic liver failure; CLIF-C ADs, Chronic Liver Failure Consortium Acute Decompensation score; IC, Intervalo de confianza; MELD, Model for End-stage Liver Disease.