



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTA DE MEDICINA, DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE  
POSGRADO**

---

## **INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “IGNACIO CHÁVEZ”**

**TESIS**

**“Características clínicas de los pacientes estudiados por  
gamagrama hepático y su relación con la disfunción  
ventricular derecha”**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN  
CARDIOLOGÍA**

**PRESENTA**

**Dr. Adrián Aquiles Valdespino Trejo**

México Distrito Federal, julio 2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTA DE MEDICINA, DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE  
POSGRADO**

---

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “IGNACIO  
CHÁVEZ”**

**TESIS**

**“Características clínicas de los pacientes estudiados por gamagrama  
hepático y su relación con la disfunción ventricular derecha”**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGÍA**

**PRESENTA**

**DR. ADRIÁN AQUILES VALDESPINO TREJO  
RESIDENTE DE CARDIOLOGÍA**

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DR. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO**

**ASESOR DE TESIS**

**DR. ERICK ALEXANDERSON ROSAS  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA NUCLEAR  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “IGNACIO CHÁVEZ”**

México Distrito Federal, julio 2014

## **TESIS**

**“Características clínicas de los pacientes estudiados por gammagrama hepático y su relación con la disfunción ventricular derecha”**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGÍA**

---

### **DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DR. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO**  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “IGNACIO CHÁVEZ “

---

### **ASESOR DE TESIS**

**DR. ERICK ALEXANDERSON ROSAS**  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA NUCLEAR  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “IGNACIO CHÁVEZ”

---

### **PRESENTA**

**DR. ADRIÁN AQUILES VALDESPINO TREJO**  
RESIDENTE DE CARDIOLOGÍA DE 3ER AÑO  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “IGNACIO CHÁVEZ “

México Distrito Federal, julio 2014

## CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS.....	5
RESUMEN.....	6
MARCO TEÓRICO.....	9
INTRODUCCIÓN.....	9
ANÁLISIS DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA.....	13
JUSTIFICACIÓN.....	19
OBJETIVOS.....	19
VARIABLES.....	20
METODOLOGÍA.....	23
DISEÑO DE ESTUDIO.....	23
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	23
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	23
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	23
ASPECTOS ÉTICOS.....	24
RESULTADOS.....	24
LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	58
CONCLUSIONES.....	59
BIBLIOGRAFÍA.....	61

## **AGRADECIMIENTOS:**

A mis padres por darme las herramientas necesarias para desarrollarme plenamente, por enseñarme a exigir la excelencia en todos los aspectos de la vida, por ser un soporte cariñoso y paciente.

A mis abuelos por enseñarme a ser una mejor persona, responsable, bondadosa y bromista.

A mis maestros por enseñarme disciplina y constancia.

A mis amigos por su infinita paciencia y apoyo moral.

**TÍTULO: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS POR GAMAGRAMA HEPÁTICO y SU RELACIÓN CON LA DISFUNCIÓN VENTRICULAR DERECHA.**

**SERVICIO DONDE SE REALIZÓ EL ESTUDIO:** Departamento de medicina nuclear, Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez “

**INTRODUCCIÓN:** El corazón y el hígado poseen una interacción bidireccional al mostrar algún tipo disfunción orgánica. La presencia de hepatopatía congestiva se presenta en 30% de los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, por lo que su evaluación es importante a fin de evitar un daño irreversible. La progresión hacia cirrosis cardiaca es muy variable. No obstante; una vez instaurado o sospechado; es imperativo estadificarlo mediante parámetros clínicos, estudios de laboratorio y gabinete. Dada la limitada disponibilidad y carácter invasivo de la biopsia hepática; los estudios no invasivos ha tenido un crecimiento exponencial en los últimos 20 años. En nuestro medio; además de los marcadores séricos y ultrasonido, contamos con la medición de la reserva funcional mediante medicina nuclear (gamagrama hepático con perfusión por sulfuro coloide). Este estudio ha demostrado tener buena correlación con la perfusión por verde de indocianina (estándar de perfusión hepática); así como con la biopsia hepática.

**OBJETIVOS:** Describir las características de los pacientes sometidos a gamagrama hepático, así como comparar su grado de disfunción con las evaluación cardiovascular hepática convencionales, en especial con los parámetros de disfunción ventricular derecha.

**METODOLOGÍA:** Estudio observacional, transversal, retrospectivo, descriptivo de los gamagramas hepáticos realizados entre enero 2013 a junio 2014.

**RESULTADOS:** Se analizaron 59 gamagramas en el periodo comprendido entre enero 2013 y junio 2014. La cardiopatía más común fue la reumática con 47%, seguida de la cardiopatía dilatada en 10% y la cardiopatía congénita en 8%. Existía prótesis mecánica mitral o aórtica previa en 21 pacientes (35%), 6 pacientes (10%) poseían ya una prótesis tricuspídeas y 1 plastia (1.6%). En total, 9 pacientes (15%) poseían prótesis tricúspidea, 6 pacientes (10%) tenían doble lesión de prótesis y 1 (1.6%) tenía doble lesión de válvula nativa. Existía fibrilación/ flutter auricular en 26 (44%); con 37 pacientes (62%) bajo anticoagulantes orales. Mediante gamagrama hepático, se encontraron 14 pacientes (23%) con función normal, 32 con disfunción ligera (54%) y 13 con disfunción hepática moderada- severa. No hubo diferencias estadísticamente significativas la disfunción hepática y las variables clínicas excepto en la ascitis. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre una mayor disfunción hepática y menores cifras de albúmina sérica, cuenta leucocitaria y plaquetaria; con una tendencia estadística para menores concentraciones de HDL. Solo 30 pacientes (50%) tenían ultrasonido hepático y 17 (28%) poseían mediciones de presión media de aurícula derecha mediante cateterismo derecho. Por ultrasonido, solo se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la disfunción hepática, la dilatación de vena cava inferior y la presencia de esplenomegalia. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el grado de disfunción hepática y los parámetros de disfunción ventricular derecha disponibles (TAPSE, dilatación del VD, FAcVD y onda S' tricuspídea) o con la dilatación ventricular derecha, PSAP, HAP como PSAP > 50 mmHg, grado de

insuficiencia tricuspídea, doble lesión tricuspídea o colapso de la vena cava inferior. Hubo una tendencia hacia la significancia entre el grado de disfunción hepática y la presión media de la aurícula izquierda ( $p=0.08$ ). El grado de insuficiencia tricuspídea por ecocardiograma se relacionó con la ascitis, hepatomegalia y edema periférico. Se compararon los diferentes parámetros hepáticos secundarios por medicina nuclear, teniendo una buena correlación con el grado de disfunción hepática.

**CONCLUSIONES:** Independientemente de los datos de disfunción ventricular derecha, los datos que más apoyan hacia una disfunción hepática son la ascitis, esplenomegalia, leucopenia, trombocitopenia e hipoalbuminemia. Por lo que una valoración por escalas clínicas como el MELD modificado para tiempos de coagulación podría ser una herramienta útil en la valoración de la reserva hepática.

## **INTRODUCCIÓN:**

### **MARCO TEÓRICO:**

La insuficiencia cardiaca es consecuencia de una amplia gama de patologías cardiacas, por lo que se le considera un problema ascendente en la salud pública mundial. Su prevalencia en los Estados Unidos de América alcanza ya 5 millones de personas, con más de 550 mil nuevos casos cada año. Se calculan 1 millón de hospitalizaciones al año, con 6.5 millones de días/ cama y un costo anual aproximado casi 30 mil millones de dólares. Principalmente los pacientes afectados son mayores de 65 años (80%). Esta patología constituye el 5% de las admisiones hospitalarias al servicio urgencias, con una prevalencia de 10% en pacientes hospitalizados (1, 2). Se considera a esta patología como un síndrome clínico en el cual los cambios hemodinámicos asociados a cambios en la presión de perfusión y elevación de presiones venosas provocan daño multiorgánico (3).

### **Definición, fisiopatología y traducción clínica:**

El corazón y el hígado son órganos que poseen una interacción bidireccional cuando muestran algún tipo disfunción. Las alteraciones hepáticas se presentan hasta en un 30% de los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica.

La hepatopatía congestiva específicamente; se define como la disfunción hepática secundaria a insuficiencia cardiaca ya sea de predominio izquierdo o disfunción ventricular derecha aislada. Dicha patología es cada vez más relevante en nuestro medio debido que la evolución de varias cardiopatías ya tratadas, era desconocida (4).

Las cavidades derechas, diseñadas para presiones y resistencias bajas, poseen paredes delgadas y distensibles a diferencia del ventrículo izquierdo. Una vez alcanzada su máxima función sistólica, utilizan el mecanismo de Starling por lo que evolucionan hacia un aumento de precarga con dilatación progresiva y aumento de su estrés parietal. El aumento retrógrado de las presiones en las cavidades derechas ocasiona hiperemia y daño orgánico por aumento de la presión hidrostática. Este principio; aplicado a la insuficiencia renal; no ha sido demostrado ya que la traducción de presión y volumen del ventrículo derecho hacia el sistema venoso posee una adaptabilidad variable. (5-10).

Entre los mecanismos disfunción hepática propuestos en la insuficiencia cardiaca, podemos enumerar a la congestión venosa sistémica, hipoxia, isquemia y bajo gasto cardiaco (11). De estos, en la hepatopatía crónica parece ser más importante la congestión venosa sistémica que el bajo gasto cardiaco (12). Existe evidencia por biopsia hepática del daño por congestión venosa sistémica; el cual incluye dilatación y edema perisinusoidal, con necrosis hemorrágica, reducción del flujo portal con daño endotelial, trombosis, daño en los canalículos biliares y edema linfático (13-16). La progresión hacia cirrosis depende igualmente del tipo y grado de daño hepático concomitante por hepatitis crónica, consumo de alcohol o esteatohepatitis (17).

La elevación de dichas presiones venosas traduce a la exploración física ingurgitación del sistema venoso por plétora yugular importante, edema intestinal, ictericia (5%), hepatomegalia (90-95%), ascitis (17- 25%) y esplenomegalia (7- 20%) y edema periférico (18). Dentro de las alteraciones de laboratorio, la hepatopatía congestiva crónica muestra alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático mayormente de patrón mixto y predominio colestásico; es decir; con elevaciones características de las bilirrubinas,

fosfatasa alcalina (FA), GGT ( $\gamma$ - glutamil transpeptidasa) y disminución de la relación ALT/ FA < 2. Dichas alteraciones muestran una prevalencia entre 10 a 40% (12, 19-21).

La insuficiencia cardiaca aguda descompensada traducida como elevación en la presión auricular derecha, presión venosa hepática y disminución del gasto cardiaco; se relacionan a daño hepatotóxico con elevaciones de las transaminasas ALT (alanina aminotransferasa), AST (aspartato aminotransferasa) así como de DHL (deshidrogenasa láctica) entre 20 a 40% según la serie examinada (22-25). Específicamente se ha ligado a la elevación de la bilirrubina total como un traductor del perfil hemodinámico del paciente descompensado (26,27).

En promedio, hasta un 70% de los pacientes con insuficiencia cardiaca tiene por lo menos algún parámetro de las pruebas de función hepática fuera del límite superior de lo normal (25). La alteración de las pruebas de función hepática por si solas, aumenta la morbi-mortalidad tanto en los pacientes con insuficiencia cardiaca como con disfunción ventricular derecha aislada (19, 20, 26-31).

Ante estos hallazgos, la evaluación integral de la función hepática en los pacientes con insuficiencia cardiaca o disfunción ventricular derecha se ha vuelto imperativa; abriéndose paso dentro de las recomendaciones para una adecuada valoración pre-operatoria ya que aumenta el riesgo de disfunción hepática postoperatoria y de sangrado.

### **Análisis de la función ventricular derecha:**

Dentro de las patologías cardíacas mayormente relacionadas a congestión venosa sistémica y falla ventricular derecha se incluyen la pericarditis constrictiva, hipertensión arterial pulmonar, estenosis mitral, insuficiencia tricuspídea, *cor pulmonale*, cardiopatía isquémica así como pacientes postoperados de cirugía de Fontan o ventrículo izquierdo hipoplásico (4, 33).

Recientemente, ha habido un repunte en la descripción precisa de la función ventricular derecha es un importante predictor de morbi- mortalidad en la insuficiencia cardíaca asociada o no a hipertensión arterial sistémica. La determinación de sus dimensiones, volumen y función se ve mermada por su forma no geométrica; dependiente de la circunferencia ventricular izquierda y sus mismas presiones. Ante este problema han surgido algunos parámetros estandarizados para evaluar su función y morfología (34,35).

En el ecocardiograma de 2 dimensiones, se reconocen tres parámetros de función sistólica ventricular derecha que poseen mayor utilidad al ser fácilmente obtenidos y poseer valor diagnóstico razonable. Dichos parámetros son la Fracción de acortamiento del ventrículo derecho (FAC VD anormal  $< 35\%$ ), movimiento sistólico del plano anular tricuspídeo (TAPSE anormal  $> 16$  mm) y velocidad sistólica tricuspídea (Onda S' anormal  $< 10$  cm/seg) (36,37). La estimación de la presión venosa central y auricular derecha ha sido posible al extrapolar por ecocardiograma mediante los diámetros de la vena cava inferior (21 mm) y su respuesta respirofásica (colapso del 50% en inspiración) (38-40).

## **EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA:**

### **Paso 1: Evaluación clínica y exámenes de laboratorio**

La cirrosis hepática se define como un grado histológico de fibrosis extensa y nódulos de regeneración, con disminución importante de las funciones de síntesis y degradación metabólicamente específicas de dicho órgano (41). Estas alteraciones tiene diversas manifestaciones tanto por clínica, análisis de laboratorio y estudios de gabinete. Una vez que el grado de daño hepático alcanza este estadio, la mortalidad aumenta aún más; siendo ésta muy parecida en las diferentes etiologías. (45- 59). No existe como tal una serie específica de pacientes con cirrosis cardiaca en la cual se compare su pronóstico.

Una vez instaurado o sospechado un daño hepático importante secundario a insuficiencia cardiaca; es imperativo estadificarlo mediante los tres parámetros antes mencionados (clínicos, estudios de laboratorio y gabinete).

En un meta análisis por Udell et al (41), los datos clínicos más importantes para el diagnóstico de cirrosis hepática son la encefalopatía (Likelihood Ratio positivo o LR 10, Intervalo de Confianza 95% o IC: 1-5- 77), nevos en araña (LR 7.2, IC 2.4-6.2), complejo venoso en cabeza de medusa (LR 11, IC: 2.7- 44), esplenomegalia (LR 3.5, IC 1.8-5.2), hepatomegalia (LR 2.4, IC 1.2- 3.6) y un hígado firme a la palpación (LR 3.3, IC 2.3- 4.7). La ascitis, aunque es un dato muy importante (LR de 7.2, IC: 2.9 -12); perdería valor diagnóstico en el contexto de hepatopatía congestiva y fuga linfática de líquido y proteínas hacia la cavidad peritoneal. Otros datos clínicos menos relevante pero que apoyan la sospecha son ictericia, eritema palmar, ginecomastia, atrofia testicular, uñas de Terry; sin embargo sus intervalos de confianza abarcan la unidad (41).

Dentro de los primeros pasos para una evaluación integral de la función hepática, se encuentra la medición los marcadores séricos; los cuales permiten la clasificación inicial del 50- 70% de los pacientes hacia una enfermedad significativa con altos valores predictivos (42- 44). En el mismo estudio de Udell et al; se identificaron los estudios de laboratorio más importantes para apoyar el diagnóstico; dentro de los cuales se encuentran la trombocitopenia  $< 160 \times 10^3 / \text{ul}$  (LR+ 6.3, IC 4.3- 8.3 con LR negativo de 0.29, IC 0.2- 0.39), Tiempo de protrombina o INR prolongados (LR 5, IC 3.2- 6.9), e hipoalbuminemia  $< 3.5 \text{ g/ dl}$  (LR 4.4, IC 1.5- 7.3). Otros parámetros menos útiles son la elevación de bilirrubinas y transaminasas (sus intervalos de confianza abarcan la unidad) (41). Dentro de algunos índices de laboratorio validados para un diagnóstico más fácil, se encuentra el de APRI (relación AST: cuenta plaquetaria) siendo analizado su  $> 1$  (LR 2.7, IC 2.3- 3.2) y  $> 2$  (LR 4.6, IC 3.2- 6), así como la relación AST: ALT (LR 4.6, IC 2.6- 6.5) (50). Otro índice como el de Bonacini, incluye medición de los tiempos de coagulación, por lo que no es útil en la población cardiovascular que usa anticoagulación oral. (41).

Recientemente, la hipoalbuminemia, definida como cifra menor de  $3.5 \text{ g/ dl}$ , se ha considerado un nuevo marcador independiente para mal pronóstico en insuficiencia cardíaca, lo que condiciona mayores tasas de mortalidad, re-hospitalización y estancia hospitalaria. La hipoalbuminemia se encuentra asociada a la insuficiencia cardíaca hasta en un 54%, independientemente del tipo de disfunción ventricular (51-59). Cabe mencionar que esta tiene distintas etiologías. Dentro de las probables causas de esta condición destacan la desnutrición calórico-proteica, hemodilución por retención hídrica, congestión hepática, fuga transcapilar, enteropatía pierde proteínas, aumento del catabolismo, inflamación, pérdidas renales y enterales. Así mismo, refleja peores condiciones de estos

pacientes, como son la hiponatremia, anemia, insuficiencia renal crónica, peor clase funcional, mayores niveles de péptido natriurético y marcadores inflamatorios (60-68).

## **Paso 2: Evaluación de fibrosis hepática**

### **El papel de la biopsia hepática:**

El estándar de oro para la evaluación de la fibrosis hepática sigue siendo la biopsia, si embargo esta tiene varias limitaciones tanto en el diagnóstico como en el hecho de ser un procedimiento invasivo. Dentro sus limitaciones en el rendimiento diagnóstico podemos mencionar a la calidad de la muestra realizada, su variabilidad en la interpretación tanto intra e inter-observador así como sus complicaciones inherentes a un proceso invasivo (dolor en 20% y hemorragia en 0.5%) (69- 75).

### **Estudios hepáticos no invasivos**

Dentro de la evaluación integral de la función hepática, además de las herramientas antes discutidas como son la clínica, los exámenes de laboratorio y la biopsia; poseemos varios marcadores séricos específicos para fibrosis hepática los cuales no están disponibles en nuestro medio. Dentro de estos se encuentran los productos de síntesis, degradación o modificación de matriz extracelular. Por ejemplo se cuenta con la medición sérica de ácido hialurónico, colagenasas séricas o sus inhibidores (inhibidor tisular de metaloproteinasas o TIMP), así como citosinas profibrogénicas (TGF-  $\beta$ ) (76-77).

Los estudios no invasivos ha tenido un crecimiento exponencial en los últimos 20 años. Usualmente como segundo paso en la valoración hepática; se incluye un estudio de imagen encaminado a la detección de cambios estructurales en el parénquima (tamaño, configuración y textura) solo presentes cuando hay fibrosis significativa, o por la presencia de hipertensión portal (por medición de flujos e indirectamente por esplenomegalia o colaterales venosas). Dentro de los estudios que evalúan a dicha estructura podemos mencionar comúnmente al ultrasonido hepático, tomografía computada o resonancia magnética (78- 81). De estos, el ultrasonido es el método mayormente utilizado por su disponibilidad y bajo costo, mismo que posee una precisión diagnóstica para cirrosis hepática del 73 a 84% (82,83). Así mismo, el análisis no invasivo de la hipertensión portal correlaciona con la gravedad de la fibrosis hepática tanto por biopsia como por la escala de Child- Pugh (84).

#### **Análisis por elastografía transitoria (FibroScan):**

Lamentablemente los marcadores séricos tanto generales como específicos, así como el análisis estructural por imagen, poseen una baja sensibilidad cuando la fibrosis está en una etapa inicial.

El análisis por elastografía transitoria (FibroScan); mediante vibración a bajas frecuencias combinadas con adquisición ultrasónica; ha demostrado tener una relación indirecta con la fibrosis hepática. Sin embargo la presencia de obesidad, de inflamación hepática o colestasis extrahepática incrementa los falsos positivos de este estudio. Otro de los métodos no invasivos disponibles en nuestro medio es la resonancia magnética con sus diferentes

secuencias y fases contrastadas; mismo estudio que recientemente ha adoptado a la elastografía en su arsenal diagnóstico (42, 85- 89).

### **Análisis de la función hepática por medicina nuclear / Gamagrama hepático:**

En nuestro medio; además de los marcadores séricos y de imagen convencionales como el ultrasonido, contamos con la medición de la reserva funcional mediante medicina nuclear mediante el método de perfusión por sulfuro coloide, a una dosis de 5 MCi. Este estudio ha demostrado ser equivalente a las curvas de perfusión por la prueba de verde de indocianina; el cual es el estándar en la investigación de perfusión hepática. El método de sulfuro coloide evalúa la “masa hepática perfundida”, la cual a su vez es la función de la captación de los hepatocitos y las células de Kupffer (sistema reticuloendotelial o fagocítico). Dentro de su distribución normal, 90% se acumula en el hígado, mientras que 5% se distribuye en el bazo y otro 5% en el sistema reticuloendotelial medular (90). Se ha calculado una sensibilidad de hasta el 93% y especificidad del 84% (91).

Este método se ha correlacionado de manera adecuada con la presencia de disfunción hepática tanto bioquímica como por biopsia hepática. Así también como ha demostrado su utilidad como parte de la evaluación de la función hepática residual previa a hepatectomía parcial por diversas causas (91, 92).

A grandes rasgos, por este método de imagen nuclear; un hígado muestra progresivamente mayores datos de disfunción mientras presenta mayor distribución heterogénea del radiotrazador, con menor captación hepática, mayor esplenomegalia, mayor captación esplénica y también mayor captación por parte del sistema retículo-endotelial. A mayor

captación del sistema retículo-endotelial, menor función hepática (90, 91). Como se muestra en la figura 1, existen grados progresivos de disfunción hepática por este método de imagen unificando todos los parámetros antes mencionados.

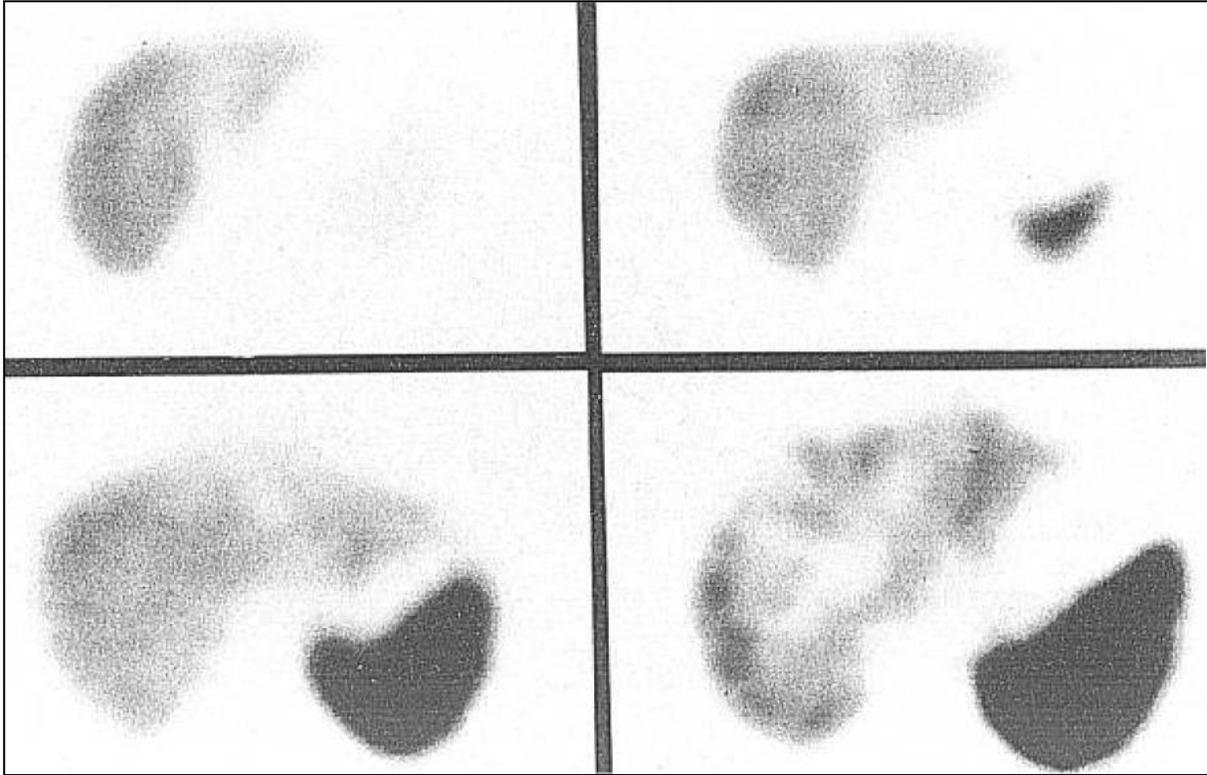


Figura 1. Se muestra la severidad progresiva de la función hepática, medida por gamagrama hepático con sulfuro-coloide. Dichas imágenes dependen del grado de captación hepática, su distribución intrahepática, así como el grado de captación esplénica y la presencia de esplenomegalia. Cortesía de Van Heertum et al (91).

## **JUSTIFICACIÓN:**

En nuestro Instituto, no existe una descripción de las características clínicas de los pacientes a quienes se les practica gamagrama hepático.

En nuestro Instituto, la disfunción ventricular derecha clínica es una de las patologías más comunes por las cuales se solicita este estudio de medicina nuclear.

Si bien es sospechada la disfunción hepática por datos inespecíficos como trombocitopenia y hepatomegalia, no existe una relación clara entre la disfunción hepática por medicina nuclear y los parámetros de disfunción ventricular derecha.

## **OBJETIVOS:**

### **OBJETIVO PRIMARIO:**

- Describir las características de los pacientes sometidos a gamagrama hepático.

### **OBJETIVO SECUNDARIO:**

1. Relacionar el grado de disfunción hepática por medicina nuclear, con los parámetros de disfunción ventricular derecha.
2. Relacionar el grado de disfunción hepática por medicina nuclear, con los demás estudios hepáticos convencionales (exploración física, laboratorio y ultrasonido).
3. Relacionar los datos de disfunción ventricular derecha por exploración física con los parámetros de disfunción por ecocardiograma.

## VARIABLES

<b>DEFINICIONES</b>			
<b>VARIABLES</b>	<b>CONCEPTUAL</b>	<b>CATEGORÍA</b>	<b>ESCALA</b>
Edad	Años de vida cronológica	Cuantitativa continua de intervalo	Años
Género	Sexo del paciente	Cualitativa dicotómica nominal	Masculino / femenino
Índice de masa corporal	Índice de composición corporal	Cuantitativa continua	Kg/ m <sup>2</sup>
Tabaquismo	Uso de tabaco en los antecedentes personales	Cualitativa dicotómica nominal	S/N
Consumo de alcohol	Consumo significativo de alcohol (más de 3 veces por semana, llegando frecuentemente a la embriaguez)	Cualitativa dicotómica nominal	S/N
Diabetes Mellitus	Glucosa en ayuno >126 en 2 ocasiones	Cualitativa dicotómica nominal	S/N
Hipertensión arterial sistémica	Presión arterial > 140/ 90 mmHg	Cuantitativa continua	mmHg
Dislipidemia	Alteración de los niveles de lípidos LDL > 130 mg/ dl o Triglicéridos > 200 mg/ dl	Cualitativa dicotómica nominal	S/N
Insuficiencia renal crónica	Tasa de filtración glomerular < 60 ml/ min/ m <sup>2</sup> por más de 3 meses	Cualitativa dicotómica nominal	S/N
Cardiopatía isquémica	Disminución del suministro de oxígeno al miocardio secundario a obstrucción arterial coronaria	Cualitativa dicotómica nominal	S/N
Evento vascular cerebral	Déficit neurológico secundario a disminución del flujo sanguíneo cerebral	Cualitativa dicotómica nominal	S/N

Uso de anticoagulantes orales	Uso vía oral de antagonistas de la vitamina K	Cualitativa dicotómica nominal	S/N
Insuficiencia cardíaca crónica	Incapacidad del corazón para cumplir los requerimientos metabólicos del organismo	Cualitativa dicotómica nominal	S/N
Tasa de filtración glomerular Formulas: CKD- EPI y MDRD (92, 93)	Volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales	Continua	ml/ min/ 1.73 m <sup>2</sup>
Hiperuricemia	Elevación de los niveles de ácido úrico > 7 mg/ dl	Cualitativa dicotómica nominal	S/N
Fibrilación auricular/ Flutter auricular	Taquiarritmia por fibrilación auricular o flutter auricular	Cualitativa dicotómica nominal	S/N
Protesis mecánica	Presencia de prótesis mecánica en posición mitral o aórtica	Cualitativa dicotómica nominal	S/N
Disfunción hepática por gamagrama	Defectos de perfusión hepáticos	Cuantitativa continua de intervalo	No, ligero o moderado/ importante.
Hepatomegalia por gamagrama	Aumento cualitativo de dimensiones hepáticas	Cualitativa dicotómica nominal	S/N
Distribución del radiotrazador intrahepático	Distribución intrahepática homogénea o heterogénea	Cualitativa dicotómica nominal	Homogénea/ heterogénea
Esplenomegalia por gamagrama	Aumento cualitativo de dimensiones esplénicas	Cualitativa dicotómica nominal	S/N
Captación esplénica por gamagrama	Aumento de captación esplénica	Cualitativa dicotómica nominal	S/N
Captación retículo endotelial	Aumento de captación	Cuantitativa continua de intervalo	No, ligera o moderada/ importante
Cirrosis por ultrasonido	Hígado disminuido de tamaño con	Cualitativa dicotómica nominal	S/N

	bordes nodulares macro o micronodulares, con o sin hipertofia del lóbulo caudado.		
Hepatomegalia por ultrasonido	Aumento del diámetro cráneo-caudal hepático > 12 cm	Cualitativa dicotómica nominal	S/N
Hipertensión portal por ultrasonido Doppler	Disminución de flujo portal < 15 cm/seg, asociado a flujo unifásico o bifásico.	Cualitativa dicotómica nominal	S/N
Esplenomegalia por ultrasonido	Aumento del diámetros craneocaudal > 13 cm	Cualitativa dicotómica nominal	S/N
Dilatación de vena cava inferior	Diámetro mayor de 21 mm	Cuantitativa continua y Cualitativa dicotómica nominal	Mm Y S/N
Presión media de aurícula izquierda	Proporción entre la presión sistólica y diastólica de la aurícula derecha	Cuantitativa continua	mmHg
Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI)	Formula por método de Simpson en 2 planos que utiliza el volumen diastólico y el volumen sistólico del VI.	Cuantitativa continua	Porcentaje
Presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP)	Estimación ecocardiográfica que utiliza la velocidad del flujo regurgitante tricuspídeo y la estimación de la presión de aurícula derecha por los diámetros de la VCI.	Cuantitativa continua	mmHg
Hipertensión arterial pulmonar estimada (94)	Estimación ecocardiográfica de una PSAP > 50 mmHg	Cualitativa dicotómica nominal	S/N

## **METODOLOGÍA:**

**Diseño del estudio:** Estudio observacional, transversal, retrospectivo, descriptivo.

Se revisó la información contenida en la base de datos de los pacientes sometidos a gamagrama hepático entre enero 2013 a junio 2014.

**Criterio de inclusión:** Pacientes a quienes se les realizó un estudio de medicina nuclear hepático (gamagramas con sulfuro coloide) entre enero 2013 a junio 2014.

**Criterios de exclusión:** No poseer los datos correspondientes al reporte del gamagrama hepático.

**Tamaño de la muestra:** Se incluyeron a todos los pacientes que reunieron los criterios de selección.

### **Análisis estadístico:**

Se describieron las variables continuas con media y desviación estándar si presentaban una distribución normal, o en su defecto como media y percentilas si presentaban una distribución anormal. Las variables categóricas fueron expresadas en porcentaje.

Se utilizó el análisis de varianza de ANOVA para comparar a las variables continuas (laboratorio, ecocardiograma) con el grado de disfunción hepática por medicina nuclear, así como con el grado de insuficiencia tricuspídea por ecocardiograma 2-D. Se utilizó la prueba de  $X^2$  analizar a las variables categóricas. Se consideró una significancia estadística por una p menor a 0.05. Se utilizó el programa SPSS, Chicago, versión 21.0.

## **Aspectos éticos:**

Investigación sin riesgo.

Se considera la confidencialidad de los pacientes y los datos obtenidos.

Este estudio se basa en las recomendaciones de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en el Reglamento de la Ley en Materia de Investigación para la Salud, Capítulo Único, Título Segundo, Artículos 13, 14, 16, 17, 20, 21 y 22.

## **RESULTADOS:**

### **Descripción de las características de los pacientes sometidos a gamagrama hepático.**

#### **Tabla 1.**

Se revisó la información contenida en la base de datos de los pacientes sometidos a gamagrama hepático entre enero 2013 a junio 201, dentro de los cuales analizaron 59 estudios. Los datos demográficos de los pacientes de muestran en la tabla 1. De estos son mujeres 33 (55%) y hombres 26 (44%). La media de edad fue de 54.2 +/- 15.6 años. Dentro de los parámetros de composición corporal, 11 pacientes tenían obesidad (18%), 25 pacientes con sobrepeso (42%) y 4 pacientes con desnutrición o un IMC < 18 (6%).

Dentro de los factores de riesgo coronarios se encontraron tabaquismo en 16 pacientes (27%), consumo considerable de alcohol en 4 pacientes (6%), diabetes mellitus en 13 pacientes (22%), hipertensión arterial sistémica en 21 pacientes (35%), dislipidemia en 15 pacientes (25%), 3 pacientes con EPOC (5%), así como hiperuricemia en 18 pacientes (30%). Se encontraron 18 pacientes (30%) con una tasa de depuración renal menor a 60 ml/

min/ 1.73 m<sup>2</sup>. De estos, solo 5 pacientes (8.5%) tenían una tasa menor a 30 ml/ min/ 1.73 m<sup>2</sup>. La media y desviación estándar de la tasa de depuración renal por las fórmulas de CKD- EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Colaboration, más recientemente validada) así como de MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) fueron de 74.4 +/- 29 ml/ min/ 1.73 m<sup>2</sup> y 75.8 +/- 32 ml/ min/ 1.73 m<sup>2</sup>, respectivamente (92, 93).

Dentro de las comorbilidades hepáticas, solo un paciente presentaba infección crónica por hepatitis C (1.6%) y 6 pacientes tenían datos de esteatosis hepática por ultrasonido (10%). Había 6 pacientes (10%) con historia de evento vascular cerebral tanto isquémico como hemorrágico. Existían 8 pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica, de los cuales 6 tenían historia de enfermedad trivascular y de esos 3 habían sido revascularizados. Dentro de los antecedentes electrofisiológicos; se encontró la presencia de fibrilación auricular o flutter auricular en 26 pacientes (44%), solo un paciente con historia de taquicardia ventricular (1.6%), 11 pacientes con marcapaso (18%), así como 5 pacientes con Desfibrilador automático implantable/ resincronizador (8%). Tabla 1.

<b>TABLA 1</b>		
<b>CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO Y SU RELACIÓN CON EL GRADO DE DISFUNCIÓN HEPÁTICA POR MN = 59 PACIENTES</b>		
<b>VARIABLE</b>	<b>NÚMERO DE PACIENTES (%)</b>	<b>P</b>
Femenino	33 pacientes (55%)	0.39
Masculino	26 (44%)	0.39
Edad media global +/- desviación estándar	54.2 +/- 15.6 años	0.25
Obesidad (IMC > 31 kg/ m <sup>2</sup> )	11 (18%)	0.78
Sobrepeso (IMC 25- 30 kg/ m <sup>2</sup> )	25 (42%)	
Desnutrición (IMC < 18 kg/ m <sup>2</sup> )	4 (6%)	
Tabaquismo	16 (27%)	
Consumo de alcohol	4 (6%)	0.5
Diabetes Mellitus	13 (22%)	0.15
Hipertensión arterial sistémica	21 (35%)	0.09
Dislipidemia	15 (25%)	0.19
EPOC	3 (5%)	0.18
Hiperuricemia	18 (30%)	<b>0.09</b>
Cardiopatía reumática	30 (50%)	0.58
Infección crónica por virus Hepatitis C	1 (1.6%)	0.16
Insuficiencia renal crónica (Depuración renal < 60 ml/ min/ 1.73 m <sup>2</sup> )	18 (30%)	<b>0.07</b>

Depuración renal (media +/- desviación estándar) CKD-EPI	74.4 +/- 29 ml/ min/ 1.73 m <sup>2</sup> 75.8 +/- 32 ml/ min/ 1.73 m <sup>2</sup>	0.28 0.62
MDRD (92, 93)		
Esteatosis hepática por US hepático	6 (10%)	0.38
Evento vascular cerebral	6 (10%)	0.33
Cardiopatía isquémica	8 (13%)	0.1
Infarto del miocardio	7 (11%)	0.16
Enfermedad trivascular	6 (10%)	0.06
Revascularización Qx	3 (5%)	0.26
Fibrilación auricular/ Flutter auricular	26 (44%)	0.6
Taquicardia ventricular	1 (1.6%)	0.5
Marcapaso	11 (18%)	0.33
Desfibrilador automático/ Resincronizador	5 (8%)	0.97
Prótesis mecánica (Aórtica o mitral)	21 (35%)	0.15
Prótesis tricuspídea (todas con disfunción)	9 (15%)	0.17
Doble lesión tricuspídea	Prótesis 6 (8%) / nativa 1 (1.6%)	0.81
Anticoagulación oral	37 (62%)	0.85
Hospitalizados por datos de insuficiencia cardiaca de predominio derecho	23 (38%)	
Ultrasonido hepático realizado	30 (50%)	

Presión Media de la Aurícula Derecha (PMAD) por cateterismo derecho	17 (28%)	
---	----------	--

Cabe destacar que 51 de los 59 pacientes tenían alguna clase de cardiopatía ligada a la solicitud del gamagrama hepático. Las causas más comunes de cardiopatía se enumeran en la tabla 2. Dentro de las cardiopatías congénitas encontradas (6 pacientes o 10%), 2 pacientes presentaban CIA con hipertensión pulmonar y otros 2 con CIV igual con HAP; 1 paciente poseía anomalía de Ebstein y otra con persistencia del conducto arterioso con HAP.

<b>TABLA 2</b>	
<b>CAUSAS MÁS COMÚNES DE CARDIOPATÍA= 51 PACIENTES</b>	
<b>VARIABLE</b>	<b>NÚMERO DE PACIENTES (%)</b>
Cardiopatía reumática	28 (47%)
Miocardopatía dilatada	6 (10%)
Cardiopatía congénita	6 (10%)
Valvulopatía primaria degenerativa	5 (8%)
Cardiopatía isquémica	4 (6%)
Endocarditis	1 (1.6%)
Pericarditis constrictiva	1 (1.6%)

Dentro de los pacientes evaluados, 21 pacientes (35%) portaban prótesis mecánica mitral o aórtica al momento del estudio. Se encontró prótesis tricúspidea en 9 pacientes (15%), dentro todos presentaban disfunción de la misma, 1 paciente (1.6%) ya había sido sometido a plastia tricúspidea con anterioridad. En total 6 pacientes (10%) tenían doble

lesión tricuspídea, de los cuales 5 (8%) tenían poseían prótesis y solo 1 paciente tenía doble lesión de válvula nativa (1.6%). Solamente 37 pacientes (62%) estaban recibiendo anticoagulantes orales al momento del estudio hepático.

De los pacientes estudiados, 23 habían sido ingresados por datos de insuficiencia cardiaca de predominio derecho (38%).

### **Disfunción hepática por medicina nuclear: Clasificación y descripción. Tabla 3.**

En el estudio de medicina nuclear se analizaron varias variables, dentro de las cuales, se dividió a los pacientes en disfunción hepática ligera o moderada- severa (se unieron por el tamaño de la muestra). Se encontraron 14 pacientes (23%) con función normal, 32 con disfunción ligera (54%) y 13 (22%) con disfunción hepática moderada- severa. Esta división se utilizó para encontrar diferencias estadísticamente significativas por medio de la prueba de  $X^2$ .

Otras variables dicotómicas que se tomaron en cuenta para el análisis del gamagrama hepático fueron hepatomegalia, distribución heterogénea del radiotrazador, esplenomegalia, captación esplénica aumentada, así como captación por parte del sistema retículo-endotelial óseo. Tabla 3.

<b>TABLA 3.</b>		
<b>PARÁMETROS DE DISFUNCIÓN HEPÁTICA POR MEDICINA NUCLEAR (GAMAGRAMA HEPÁTICO COLOIDE- SULFURO) Y SU RELACIÓN CON DISFUNCIÓN HEPÁTICA GLOBAL POR MN</b>		
<b>VARIABLE</b>	<b>NÚMERO DE PACIENTES (%)</b>	<b>p</b>
Función hepática normal	14 (23%)	NV
Disfunción hepática ligera	32 (54%)	NV
Disfunción hepática moderada- importante	13 (22%)	NV
Hepatomegalia por MN	19 (32%)	<b>0.05</b>
Distribución hepática heterogénea	17 (28%)	<b>0.02</b>
Esplenomegalia por MN	20 (33%)	<b>0.006</b>
Captación esplénica aumentada	12 (20%)	<b>0.001</b>
Aumento ligero de captación retículo endotelial	30 (50%)	<b>0.0001</b>
Aumento moderado/ importante de captación retículo endotelial	14 (23%)	

**Relación del grado de disfunción hepática global por medicina nuclear con los demás parámetros medidos por este método. Tabla 3.**

Como asevera la literatura, mediante la prueba de  $X^2$ ; se confirmó una diferencia estadísticamente significativa entre el grado de disfunción hepática global y sus demás parámetros medidos por este método. Entre estas variables se describen la presencia de hepatomegalia ( $p= 0.05$ ), distribución hepática heterogénea ( $p= 0.02$ ), esplenomegalia

( $p= 0.006$ ), captación esplénica aumentada ( $p= 0.001$ ) y el grado de captación del sistema retículo- endotelial ( $p= 0.0001$ ).

**Descripción de los parámetros de función ventricular en los pacientes de la muestra. Tabla 4.**

Dentro de los 3 parámetros de función sistólica ventricular derecha escogidos en este estudio se encuentran la Fracción de acortamiento del ventrículo derecho (FAC VD anormal  $< 35\%$ ), movimiento sistólico del plano anular tricuspídeo (TAPSE anormal  $< 16$  mm) y velocidad sistólica tricuspídea (Onda S' anormal  $< 10$  cm/ seg). Dentro de estos parámetros se describe su prevalencia en la tabla 4. Se clasificó a los pacientes por la presencia de un resultado anormal en los valores de TAPSE, FAc VD, Onda S' tricuspídea y dilatación de VCI. Mediante la prueba de  $X^2$  no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el grado de disfunción hepática y estos parámetros anormales. Tabla 4.

Se dividió a los pacientes por la presencia de hipertensión pulmonar, teniendo como valor de corte un valor de PSAP (presión sistólica de la arteria pulmonar) de 50 mmHg. Valores mayores a este son denominados como Hipertensión pulmonar probable por parte de las guías europeas de hipertensión arterial pulmonar (94).

Tampoco se encontró diferencia estadísticamente significativa en relación a la dilatación ventricular derecha ( $p= 0.44$ ), HAP como PSAP  $> 50$  mmHg ( $p= 0.61$ ), grado de insuficiencia tricuspídea ( $p=0.85$ ), doble lesión tricuspídea ( $p= 0.8$ ), fracción de expulsión ventricular izquierda o colapso de la vena cava inferior ( $p= 0.19$ ). Tabla 4.

<b>TABLA 4.</b>		
<b>PREVALENCIA DE PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS 2-D DE FUNCIÓN VENTRICULAR DERECHA Y RELACIÓN CON DISFUNCIÓN HEPÁTICA POR MN X<sup>2</sup> Y MEDIAS +/- DE)</b>		
<b>VARIABLES</b>	<b>NUMERO DE PACIENTES (%)</b>	<b>P</b>
Prevalencia TAPSE	58 (98.4%) Media 15.9 +/- 4.8	0.19
TAPSE anormal (< 16 mm)	29 (49%)	0.47
Prevalencia FAc VD	38 (64%) Media 33.8 +/- 10.6	
FAc VD anormal (< 35%)	23 (38%)	0.26
Prevalencia Onda S tricuspídea	16 (27%) Media 9.2 +/- 2.5	
Onda S tricuspídea anormal (< 10 cm/ seg)	12 (20%)	0.8
Insuficiencia tricuspídea ligera	15 (25%)	0.85
Insuficiencia tricuspídea moderada/ importante	38 (64%)	0.85
Dilatación ventricular derecha	41 (67%)	0.44
Diámetro de vena cava inferior (VCI)	47 (79%) Media 22 +/- 7.1	0.34
Dilatación VCI anormal (>21 mm)	26 (44%)	0.48
Ausencia de colapso de VCI	45 (76%)	0.19
Presión Sistólica de la Arteria	58 (98.4%)	0.68

Pulmonar (PSAP)	Media 52 +/- 19 mmHg	
Hipertensión pulmonar (PSAP > 50 mmHg)	30 (50%)	0.61

**Relación del grado de disfunción hepática por medicina nuclear con los parámetros de disfunción ventricular derecha por ecocardiograma 2- D y presión media auricular derecha por cateterismo. Tabla 5.**

Mediante el análisis por ANOVA, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el grado de disfunción hepática y los parámetros de disfunción ventricular derecha disponibles (TAPSE, FAc VD, Onda S' tricuspídea, diámetros VCI y PSAP). Tabla 5.

Sin embargo se encontró una tendencia hacia la significancia estadística con respecto a mayor presión media auricular derecha (p= 0.08) (Tabla 5).

**TABLA 5**

**RELACIÓN DEL GRADO DE DISFUNCIÓN HEPÁTICA POR MEDICINA NUCLEAR CON LOS PARÁMETROS DE DISFUNCIÓN VENTRICULAR DERECHA POR ECOCARDIOGRAMA 2- D Y PRESIÓN MEDIA AURICULAR DERECHA POR CATETERISMO. (ANOVA)**

<b>VARIABLE</b>	<b>DISFUNCIÓN HEPÁTICA POR MN</b>	<b>N</b>	<b>MEDIA</b>	<b>DESV EST.</b>	<b>p</b>
TAPSE (mm) (Total 58)	No	14	17.5	3.6	0.19
	Ligera	31	14.8	4.5	
	Mod/ importante	13	16.6	6.3	
FAc VD (%) (Total 38)	No	10	36.6	10.1	0.63
	Ligera	20	32.6	11	
	Mod/ importante	8	33.3	10.7	
Onda S' tricusp (cm/ seg) (Total 16)	No	4	9.2	1.7	0.95
	Ligera	6	9	3	
	Mod/ importante	6	9.5	2.8	
Diámetro VCI (mm) (Total 47)	No	12	21.3	4.1	0.34
	Ligera	26	22	7.4	
	Mod/ importante	9	25.6	9	
PSAP (mmHg) (Total 58)	No	13	56.5	28.1	0.68
	Ligera	32	51.3	16.7	
	Mod/ importante	13	50.6	15.2	
Pres media AD (mmHg) (Total 17)	No	4	12.2	4.8	<b>0.08</b>
	Ligera	10	14.2	5.9	
	Mod/ importante	3	22.3	5.8	

Así mismo en la tabla 6 de enumeran los parámetros de disfunción ventricular izquierda con media +/- desviación estándar de sus valores. No se encontró diferencia significativamente estadística entre el grado de disfunción hepática y una FEVI menor del 35% (p= 0.87).

<b>TABLA 6.</b>		
<b>PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS 2-D DE FUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA Y SU RELACIÓN CON DISFUNCIÓN HEPÁTICA POR MN</b>		
<b>VARIABLES</b>	<b>NUMERO DE PACIENTES (%)</b>	<b>P (X<sup>2</sup>)</b>
Fracción de expulsión del ventrículo izquierda (FEVI %) (Análisis ANOVA)	58 (98.4%) Media 46.4 +/- 15.8%	
FEVI < 35%	15 (25%)	0.87
Estenosis o insuficiencia aórtica	22 (37%)	
Insuficiencia mitral ligera	28 (47%)	
Insuficiencia mitral moderada/ importante	19 (32%)	
Doble lesión mitral	10 (16%)	
Diámetro diastólico del VI (DDVI) (mm)	48.7 +/- 9.4	
Diámetro sistólico del VI (DSVI) (mm)	35.6 +/- 12	
Septum IV (SIV) (mm)	10.8 +/- 2.9	
Pared posterior (PP) (mm)	11 +/- 3.7	

**Relación del grado de disfunción hepática por medicina nuclear con los datos de cirrosis por exploración física. Tabla 7.**

Solo hubo diferencia estadísticamente significativa entre el grado de disfunción hepática y la presencia de ascitis a la exploración física (p= 0.02). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la disfunción hepática y las variables clínicas de hepatomegalia (p= 0.19), edema (p= 0.14) o ictericia (p= 0.22).

Tabla 7.

<b>TABLA 7</b>		
<b>RELACIÓN ENTRE EL GRADO DE DISFUNCIÓN HEPÁTICA Y LA EXPLORACIÓN FÍSICA (X<sup>2</sup>)</b>		
<b>VARIABLE</b>	<b>NUMERO PACIENTES (%)</b>	<b>p</b>
Ascitis	15 (25%)	<b>0.02</b>
Edema periférico	31 (52%)	0.14
Ictericia	8 (13%)	0.22
Hepatomegalia	21 (35%)	0.19
Insuficiencia tricuspídea ligera	15 (25%)	
Insuficiencia tricuspídea moderada/ importante	38 (64%)	0.85

**Relación del grado de disfunción hepática por medicina nuclear con los datos de cirrosis por estudios de laboratorio. Tabla 8.**

Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el grado de disfunción hepática y la presencia de hipoalbuminemia ( $p= 0.004$ ), anemia por Hb ( $p= 0.006$ ), menor hematocrito ( $p= 0.009$ ). Se encontró mediante análisis por ANOVA una relación de mayor disfunción hepática y el grado de leucopenia ( $p= 0.11$ ), sin embargo mediante  $X^2$  no se encontró relación con leucopenia presente como  $< 4.5 \times 10^3$  cels/ul. Así 54% de los pacientes presentaban trombocitopenia  $< 150 \times 10^3$  cels/ul ( $p= 0.03$ ) y confirmada por ANOVA ( $p= 0.01$ ), sin embargo llama la atención que la trombocitopenia solo fue significativa para la disfunción hepática ligera, más no así para la disfunción importante. No hubo diferencia entre la presencia de linfopenia, y si bien 88% de los pacientes presentaban neutropenia  $< 1.500$  cels/ ul, mientras mayor grado de disfunción hepática había mayor cifra de neutrófilos totales. Tabla 8.

Así mismo existe una tendencia hacia la significancia estadística entre el grado de disfunción hepática y menores concentraciones de colesterol HDL ( $p= 0.09$ ), más no para LDL; triglicéridos o colesterol total. Existió tendencia estadística también para neutropenia ( $p= 0.09$ ). Solo 5% de los pacientes presentaron AST  $> 2$  veces el límite superior de los normal (LSN) y 0% para ALT. En cuanto a la albúmina sérica, 38% de los pacientes presentaban hipoalbuminemia definida como  $< 3.5$  g/ dl (0.001), mismo que fue confirmado por cifras decrecientes a mayor disfunción hepática medida por ANOVA (0.004). En cuanto al índice de APRI (relación AST/ plaquetas) solo existió una tendencia hacia la diferencia estadística por ANOVA ( $p= 0.09$ ). Mediante  $X^2$  no se encontró diferencia para un APRI  $> 1$  pero si para una APRI  $> 2$  ( $p= 0.002$ ) sine mbargo se advierte que esta solo abarco 2 pacientes (3%). Tabla 8.

**TABLA 8**

**RELACIÓN DEL GRADO DE DISFUNCIÓN HEPÁTICA POR MEDICINA NUCLEAR CON LOS DATOS DE CIRROSIS POR ESTUDIOS DE LABORATORIO. ANALISIS ANOVA Y X<sup>2</sup> RESPECTIVAMENTE**

<b>VARIABLE</b>	<b>MEDIA (DESV EST) / NÚMERO (%)</b>		<b>p</b>
Hemoglobina (Hb) g/ dl	No	14.9 +/- 2.3	<b>0.006</b>
	Ligera	14 +/- 2.7	
	Mod / sev	11.6 +/- 2.8	
	Total	13.7 +/- 2.9	
Hemoglobina < 10 g/ dl (X <sup>2</sup> )	7 (11%)		<b>0.05</b>
Hematocrito (Hct) %	No	44.3 +/- 7.2	<b>0.009</b>
	Ligera	42.3 +/- 8.6	
	Mod / sev	34.7 +/- 8.7	
	Total	41.1 +/- 8.9	
Volumen corpuscular medio (VCM) fl	No	91.2 +/- 4.1	0.52
	Ligera	93.7 +/- 5.5	
	Mod / sev	92 +/- 7.8	
	Total	92.9 +/- 5.8	
VCM < 80 (Fisher)	1 (1.6%)		0.32
Leucocitos x 10 <sup>3</sup> / ul	No	7.7 +/- 2.1	0.11
	Ligera	5.8 +/- 1.7	
	Mod / sev	5.9 +/- 2.1	
	Total	6.3 +/- 2	
Leucocitos < 4.5 x 10 <sup>3</sup> / ul (X <sup>2</sup> )	10 (16%)		0.5

Linfocitos totales x 10 <sup>3</sup> / ul	No	288.8 +/- 183.4	0.16
	Ligera	497.6 +/- 370.6	
	Mod / sev	435.5 +/- 370.2	
	Total	434.4 +/- 341.5	
Linfocitos < 1.5 x 10 <sup>3</sup> / ul (Fisher)	58 (98%)		0.67
Neutrófilos x 10 <sup>3</sup> / ul	No	935.7 +/- 278.3	<b>0.03</b>
	Ligera	1065.6 +/- 338.6	
	Mod / sev	1314 +/- 531.4	
	Total	1089.7 +/- 393	
Neutrofilos < 1.5 x 10 <sup>3</sup> / ul (X <sup>2</sup> )	52 (88%)		<b>0.03</b>
Plaquetas x 10 <sup>3</sup> / ul	No	180.9 +/- 66.6	<b>0.016</b>
	Ligera	130 +/- 48.8	
	Mod / sev	181.5 +/- 95.1	
	Total	153 +/- 69.3	
Plaquetas < 150 x 10 <sup>3</sup> / ul (X <sup>2</sup> )	32 (54%)		<b>0.03</b>
Volumen plaquetario medio (VPM) fl	No	9.4 +/- 1.5	0.38
	Ligera	9.6 +/- 1.6	
	Mod / sev	8.9 +/- 1.1	
	Total	9.4 +/- 1.54	
VPM > 10.4 fl (X <sup>2</sup> )	15 (25%)		0.21
TP (Tiempo de protrombina) (seg)	22.4 +/- 13.6		NV
TTP (Tiempo parcial de tromboplastina) (seg)	45.7 +/- 14.5		NV
INR	1.94 +/- 1.2		NV
Colesterol total (mg/ dl)	No	145.6 +/- 23.3	0.45

	Ligera	141.1 +/- 29.5	
	Mod / sev	131.6 +/- 35.7	
	Total	140 +/- 29.5	
Colesterol HDL (mg/ dl)	No		<b>0.09</b>
	Ligera		
	Mod / sev		
	Total	43.7 +/- 16.5	
Colesterol LDL (mg/ dl)	No	99.9 +/- 27.7	0.31
	Ligera	85.8 +/- 25.2	
	Mod / sev	84. +/- 27	
	Total	88.5 +/- 26.3	
Triglicéridos (mg/ dl)	No	101.9 +/- 31.3	0.8
	Ligera	111.7 +/- 50.6	
	Mod / sev	109 +/- 30.8	
	Total	108.8 +/- 42.3	
Glucosa (mg/ dl)	No	100.6 +/- 20.1	0.73
	Ligera	104.6 +/- 32.7	
	Mod / sev	109.4 +/- 23.1	
	Total	104.8 +/- 27.9	
Ácido úrico (mg/ dl)	No	6 +/- 1.5	0.17
	Ligera	7.2 +/- 1.89	
	Mod / sev	7.4 +/- 2.9	
	Total	7 +/- 2.1	
Creatinina (mg/ dl)	No	0.88 +/- 0.19	0.18

	Ligera	1.1 +/- 0.58	
	Mod / sev	1.2 +/- 0.8	
	Total	1.13 +/- 0.59	
Nitrógeno ureico (mg/ dl)	No	19.4 +/- 6.6	0.25
	Ligera	26 +/- 17.7	
	Mod / sev	31.6 +/- 27	
	Total	25.7 +/- 18.7	
Sodio (Na) (mmol/L)	No	139.1 +/- 2.7	0.35
	Ligera	138 +/- 5.3	
	Mod / sev	136.3 +/- 5.2	
	Total	137.9 +/- 4.8	
Potasio (K) (mmol/L)	No	4.2 +/- 0.38	0.78
	Ligera	4.3 +/- 0.41	
	Mod / sev	4.4 +/- 0.78	
	Total	4.3 +/- 0.5	
Bilirrubina total (mg/ dl)	No	1.4 +/- 0.84	0.14
	Ligera	1.4 +/- 1	
	Mod / sev	2.2 +/- 1.6	
	Total	1.6 +/- 1.2	
Bilirrubina directa (mg/ dl)	No	0.55 +/-0.46	0.2
	Ligera	0.74 +/- 0.8	
	Mod / sev	1.1 +/- 1	
	Total	0.78 +/- 0.82	
Bilirrubina indirecta (mg/ dl)	No	0.83 +/- 0.58	0.19

	Ligera	0.74 +/- 0.44	
	Mod / sev	1 +/- 0.77	
	Total	0.84 +/- 0.57	
AST (aspartato amino transferasa) (U/ L)	No	29.9 +/- 35.2	0.35
	Ligera	31.1 +/- 14	
	Mod / sev	41.2 +/- 25.4	
	Total	33.1 +/- 22.9	
AST > 2 veces límite superior normal (LSN) (X <sup>2</sup> )	3 (5%)		0.75
ALT (alanin amino transferasa) (U/ L)	No	19.9 +/- 8.2	0.75
	Ligera	22 +/- 10.1	
	Mod / sev	23.1 +/- 15-6	
	Total	21.8 +/- 11.1	
ALT > 2 veces límite superior normal (LSN) (X <sup>2</sup> )	0 (0%)		NV
FA (Fosfatasa alcalina) (U/ L)	No	104.8 +/- 47.6	0.29
	Ligera	119.2 +/- 49.8	
	Mod / sev	141 +/- 60	
	Total	121.6 +/- 52.2	
Albúmina sérica (g/ dl)	No	4.1 +/- 0.7	<b>0.004</b>
	Ligera	3.9 +/- 0.6	
	Mod / sev	3.2 +/- 0.6	
	Total	3.8 +/- 0.71	
Albúmina sérica < 3.5 g/ dl (X <sup>2</sup> )	20 (38%)		<b>0.01</b>
Proteínas totales séricas (g/ dl)	No	6.7 +/-0.9	0.77

	Ligera	6.6 +/- 1	
	Mod / sev	6.9 +/- 0.7	
	Total	6.7 +/- 0.9	
Deshidrogenasa láctica (U/ L)	No	445 +/- 262.9	0.48
	Ligera	452.7 +/- 304.3	
	Mod / sev	598 +/- 575.1	
	Total	486 +/- 377	
Índice APRI	No	0.41 +/- 0.39	0.09
	Ligera	0.69 +/- 0.37	
	Mod / sev	0.81 +/- 0.78	
	Total	0.65 +/- 0.5	
Índice APRI > 1 (X <sup>2</sup> )	9 (15%)		0.51
Índice APRI > 2 (X <sup>2</sup> )	2 (3%)		<b>0.02</b>

**Relación del grado de disfunción hepática por medicina nuclear con los datos de cirrosis por ultrasonido. Tabla 9.**

Al momento del estudio nuclear, solo 30 pacientes (50%) tenían ultrasonido hepático y 17 (28%) poseían mediciones de presión media de aurícula derecha mediante cateterismo derecho.

Solo se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el grado de disfunción hepática y la dilatación de la vena cava inferior ( $p= 0.05$ ), así como con la presencia de esplenomegalia ( $p= 0.04$ ). No se encontró diferencia significativa para las variables de

cirrosis por ultrasonido ( $p= 0.19$ ), hepatomegalia (0.34) e hipertensión portal ( $p= 0.34$ ), sin embargo si existió una distribución tendiente hacia mayor grado de disfunción. Tabla 9.

<b>TABLA 9</b>		
<b>RELACIÓN ENTRE EL GRADO DE DISFUNCIÓN HEPÁTICA Y LOS DATOS DE CIRROSIS POR ULTRASONIDO</b>		
<b>VARIABLE</b>	<b>NUMERO PACIENTES (%)</b>	<b>p</b>
Cirrosis estructural (tamaño, ecogenicidad y bordes lobulados)	9 (15%)	0.19
Hepatomegalia	5 (8%)	0.34
Hipertensión portal	5 (8%)	0.34
Dilatación de VCI	14 (23%)	<b>0.05</b>
Esplenomegalia	5(8%)	<b>0.04</b>

**Relación entre el grado de insuficiencia tricuspídea por ecocardiograma 2- D con los hallazgos de disfunción hepática por exploración física (Análisis  $X^2$ ). Tabla 10.**

Existe diferencia estadísticamente significativa entre el grado de insuficiencia tricuspídea y la presencia de ascitis ( $p= 0.01$ ), edema periférico (0.03), mayor grado de insuficiencia tricuspídea ( $p= 0.01$ ) y una tendencia hacia la significancia en la hepatomegalia ( $p= 0.09$ ). No se encontró diferencia en relación a la ictericia ( $p= 0.12$ ). Tabla 10.

<b>TABLA 10</b>		
<b>RELACIÓN ENTRE EL GRADO DE INSUFICIENCIA TRICUSPÍDEA ECOCARDIOGRAMA 2-D Y LA EXPLORACIÓN FÍSICA (X<sup>2</sup>)</b>		
<b>VARIABLE</b>	<b>NUMERO PACIENTES (%)</b>	<b>p</b>
Ascitis	15 (25%)	<b>0.01</b>
Edema periférico	31 (52%)	<b>0.03</b>
Ictericia	8 (13%)	0.12
Hepatomegalia	21 (35%)	<b>0.09</b>
Insuficiencia tricuspídea ligera	15 (25%)	
Insuficiencia tricuspídea moderada/ importante	38 (64%)	<b>0.01</b>

**Relación de los parámetros de disfunción ventricular derecha con ascitis a la exploración física. (T de Student). Tabla 11.**

Al ser significativa la relación entre la ascitis con la insuficiencia tricuspídea; se realizó un análisis de T de Student para muestras independientes para encontrar relación entre los parámetros de disfunción ventricular derecha con la ascitis a la exploración física. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa las ascitis y el grado de insuficiencia tricuspídea ( $p= 0.08$ ), mayor dilatación ventricular derecha ( $p= 0.04$ ), menor TAPSE ( $p= 0.007$ ), y FAc VD ( $p= 0.001$ ). No se encontró relación con la Onda S<sup>tricuspidéa</sup>. Tabla 11.

<b>TABLA 11</b>	
<b>RELACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE DISFUNCIÓN VENTRICULAR DERECHA CON LOS HALLAZGOS DE INSUFICIENCIA CARDIACA DERECHA POR EXPLORACIÓN FÍSICA. ( SPEARMAN)</b>	
<b>VARIABLE</b>	<b>p</b>
Insuficiencia tricuspídea	<b>0.08</b>
Dilatación ventricular derecha	<b>0.04</b>
TAPSE	<b>0.007</b>
FAc VD	<b>0.001</b>
Onda S' Tricuspídea	0.36

**Relación del grado de insuficiencia tricuspídea por ecocardiograma 2- D con los exámenes de laboratorio. (Análisis ANOVA). Tabla 12.**

De todos los exámenes de laboratorio, solo se encontró una diferencia estadísticamente significativa para mayores niveles de ALT e insuficiencia tricuspídea, sin embargo sus niveles permanecen por debajo del límite superior de lo normal. Tabla 12.

**TABLA 12****RELACIÓN DEL GRADO DE INSUFICIENCIA TRICUSPÍDEA POR ECOCARDIOGRAMA 2- D CON LOS EXÁMENES DE LABORATORIO. (ANÁLISIS ANOVA)**

<b>VARIABLE</b>	<b>MEDIA (DESV EST) / NÚMERO (%)</b>		<b>p</b>
Hemoglobina (Hb) g/ dl	No	13.7 +/- 2.6	0.96
	Ligera	13.9 +/- 2.9	
	Mod / sev	13.6 +/-2.9	
	Total	13.7 +/- 2.9	
Hematocrito (Hct) %	No	40. +/- 7.5	0.97
	Ligera	41.5 +/- 8.8	
	Mod / sev	41 +/- 9.3	
	Total	41.1 +/- 8.9	
Volumen corpuscular medio (VCM) fl	No	95.3 +/- 7.1	0.46
	Ligera	91.8 +/- 5.5	
	Mod / sev	93 +/- 5.7	
	Total	92.9 +/- 5.8	
Leucocitos x 10 <sup>3</sup> / ul	No	7.7 +/- 2.1	0.67
	Ligera	5.8 +/- 1.7	
	Mod / sev	5.9 +/- 2.1	
	Total	6.3 +/- 2	
Linfocitos totales x 10 <sup>3</sup> / ul	No	511.7 +/- 98.7	0.37
	Ligera	328.8 +/- 194.7	
	Mod / sev	463.9 +/- 401	

	Total	343.4 +/- 341.5	
Neutrófilos x 10 <sup>3</sup> / ul	No	1028.6 +/- 374	0.75
	Ligera	1040 +/- 304	
	Mod / sev	1118 +/- 430	
	Total	1089.7 +/- 393	
Plaquetas x 10 <sup>3</sup> / ul	No	180.9 +/- 66.6	0.36
	Ligera	130 +/- 48.8	
	Mod / sev	181.5 +/- 95.1	
	Total	153 +/- 69.3	
Volumen plaquetario medio (VPM) fl	No	9.4 +/- 1.5	0.26
	Ligera	9.6 +/- 1.6	
	Mod / sev	8.9 +/- 1.1	
	Total	9.4 +/- 1.54	
TP (Tiempo de protrombina) (seg)	22.4 +/- 13.6		NV
TTP (Tiempo parcial de tromboplastina) (seg)	45.7 +/- 14.5		NV
INR	1.94 +/- 1.2		NV
Colesterol total (mg/ dl)	No	145.6 +/- 23.3	<b>0.09</b>
	Ligera	141.1 +/- 29.5	
	Mod / sev	131.6 +/- 35.7	
	Total	140 +/- 29.5	
Colesterol HDL (mg/ dl)	No		0.72
	Ligera		
	Mod / sev		
	Total	43.7 +/- 16.5	

Colesterol LDL (mg/ dl)	No	94 +/- 24	0.37
	Ligera	95.2 +/- 21	
	Mod / sev	84 +/- 28	
	Total	88.5 +/- 26.3	
Triglicéridos (mg/ dl)	No	121.3 +/- 30.6	0.43
	Ligera	117.3 +/- 32.1	
	Mod / sev	103.2 +/- 47.2	
	Total	108.8 +/- 42.3	
Glucosa (mg/ dl)	No	112.3 +/- 32.2	0.63
	Ligera	108.1 +/- 30.4	
	Mod / sev	102.3 +/- 26.7	
	Total	104.8 +/- 27.9	
Ácido úrico (mg/ dl)	No	5.5 +/- 1.3	0.18
	Ligera	7.2 +/- 2.5	
	Mod / sev	7.2 +/- 2	
	Total	7 +/- 2.1	
Creatinina (mg/ dl)	No	0.85 +/- 0.15	0.32
	Ligera	1.2 +/- 0.62	
	Mod / sev	1.1 +/- 0.6	
	Total	1.13 +/- 0.59	
Nitrógeno ureico (mg/ dl)	No		0.23
	Ligera		
	Mod / sev		
	Total	25.7 +/- 18.7	

Sodio (Na) (mmol/L)	No		<b>0.09</b>
	Ligera		
	Mod / sev		
	Total	137.9 +/- 4.8	
Potasio (K) (mmol/L)	No		0.62
	Ligera		
	Mod / sev		
	Total	4.3 +/- 0.5	
Bilirrubina total (mg/ dl)	No	1.4 +/- 0.84	0.43
	Ligera	1.4 +/- 1	
	Mod / sev	2.2 +/- 1.6	
	Total	1.6 +/- 1.2	
Bilirrubina directa (mg/ dl)	No	0.55 +/-0.46	0.36
	Ligera	0.74 +/- 0.8	
	Mod / sev	1.1 +/- 1	
	Total	0.78 +/- 0.82	
Bilirrubina indirecta (mg/ dl)	No	0.83 +/- 0.58	0.81
	Ligera	0.74 +/- 0.44	
	Mod / sev	1 +/- 0.77	
	Total	0.84 +/- 0.57	
AST (aspartato amino transferasa) (U/ L)	No	29.9 +/- 35.2	0.88
	Ligera	31.1 +/- 14	
	Mod / sev	41.2 +/- 25.4	
	Total	33.1 +/- 22.9	

ALT (alanin amino transferasa) (U/ L)	No	19.9 +/- 8.2	<b>0.002</b>
	Ligera	22 +/- 10.1	
	Mod / sev	23.1 +/- 15-6	
	Total	21.8 +/- 11.1	
FA (Fosfatasa alcalina) (U/ L)	No	104.8 +/- 47.6	0.94
	Ligera	119.2 +/- 49.8	
	Mod / sev	141 +/- 60	
	Total	121.6 +/- 52.2	
Albúmina sérica (g/ dl)	No	4.1 +/- 0.7	0.89
	Ligera	3.9 +/- 0.6	
	Mod / sev	3.2 +/- 0.6	
	Total	3.8 +/- 0.71	
Proteínas totales séricas (g/ dl)	No	6.7 +/-0.9	0.79
	Ligera	6.6 +/- 1	
	Mod / sev	6.9 +/- 0.7	
	Total	6.7 +/- 0.9	
Deshidrogenasa láctica (U/ L)	No	445 +/- 262.9	0.23
	Ligera	452.7 +/- 304.3	
	Mod / sev	598 +/- 575.1	
	Total	486 +/- 377	
Índice APRI	No	0.89 +/- 0.83	0.46
	Ligera	0.64 +/- 0.59	
	Mod / sev	0.61 +/- 0.4	
	Total	0.65 +/- 0.5	

### **Relación entre una FEVI < 35% o HAP por PSAP > 50 mmHg, con los exámenes de laboratorio. (Análisis T Student)**

Se realizó también una prueba de T de Student para muestras independientes en la cual se compararon los estudios de laboratorio con la presencia de FEVI <35% y de HAP por PSAP > 50 mmHg. Solo se encontró una diferencia estadísticamente significativa para una relación entre mayor creatinina y FEVI < 35%. A menor FEVI, en este caso < 35%, mayor creatinina con una diferencia de medias de 1.4 y 1 mg/ dl respectivamente. (dato no mostrado en tablas).

### **DISCUSIÓN:**

Las características demográficas como edad y género encontradas en nuestra casuística, coinciden con las descritas en series hepáticas previas (19-31).

La justificación de encontrar la asociación entre la disfunción ventricular derecha y la disfunción hepática se basa en que 51 de los 59 pacientes (86%) tenían alguna clase de cardiopatía ligada a la solicitud del gamagrama hepático. Es relevante mencionar que 38% habían sido ingresados por síntomas de disfunción ventricular derecha (38%). Dado que el pronóstico es peor cuando existe hepatopatía crónica en estos pacientes, es clínicamente importante encontrar algún dato a la exploración cardiovascular que

prediga la presencia de cirrosis más que una descompensación cardiaca derecha. (19, 20, 26-31).

Al dividir a los pacientes por el grado de disfunción hepática por medicina nuclear (disfunción hepática ligera o moderada- severa), fue posible analizar más fácilmente su papel en los diferentes aspectos estudiados. En primer lugar, se confirmó el apoyo de los parámetros hepáticos secundarios medidos por medicina nuclear, ya que todos se relacionan con mayor disfunción hepática. Este hallazgo nos ayuda a saber que el gamagrama hepático es un estudio que si bien no es infalible, posee varios datos dentro del mismo estudio que concuerdan con la gravedad de su función orgánica (90, 91, 95-97).

Una vez analizado este método se comparó con la exploración física, que es lo primordial en la evaluación inicial de los pacientes. Solo se encontró una relación estadísticamente significativa entre la presencia de ascitis y la disfunción hepática, mientras que los demás datos a la exploración física son irrelevantes.

Una vez encontrada a las ascitis como dato que a la exploración física apoya a la disfunción hepática, nos dimos la tarea de buscar si había una relación entre la insuficiencia tricuspídea y la presencia de la misma; ya que por lo menos la función ventricular no era la responsable de la elevación de las presiones venosas. Un mayor grado de insuficiencia tricuspídea se relaciona a la presencia de ascitis, edema periférico y hepatomegalia (esta última solo tendencia estadística). Los pacientes con ascitis tienen también mayor dilatación ventricular derecha, menor TAPSE y fracción de acortamiento ventricular derecho.

El análisis de los exámenes de laboratorio se enfocó en detectar alteraciones de la síntesis hepática, daño hepatotóxico / colestásico y finalmente lisis celular por hiperesplenismo. Dentro de los resultados más importantes a investigar fueron la albúmina sérica, perfil de lípidos, biometría hemática y tiempos de coagulación.

Debido a que la causa más frecuente disfunción ventricular derecha fue la cardiopatía reumática en 47%, 37 pacientes (62%) estaban recibiendo anticoagulantes orales al momento del estudio hepático y no fue posible evaluar el papel de los tiempos de coagulación.

En nuestro estudio; se encontró una relación entre mayor disfunción hepática y peor hipoalbuminemia, anemia y trombocitopenia. En nuestra muestra, 38% de los pacientes presentaban hipoalbuminemia definida como  $< 3.5$  g/ dl. Dentro del perfil de lípidos, solo el colesterol de alta densidad (HDL) se relacionó con una tendencia a mayor hepatopatía. Solo 5% de los pacientes presentaron AST  $> 2$  veces el límite superior de los normal, mientras que la ALT permaneció en límites normales. Este hecho contrasta con las series de hepatopatía congestiva crónica mundial en la que las transaminasas están elevadas  $> 2$  veces el LSN es de 3- 9% y 15- 18% para  $> 3$  veces el LSN. (31)

La cuenta leucocitaria y plaquetaria puede estar influenciada tanto en la producción medular como en su lisis esplénica.

Normalmente hasta un tercio de la masa plaquetaria normal se encuentra en el bazo. El aumento de la presión venosa sistémica provoca a su vez congestión venosa hepática y grados variables de hipertensión portal. A través de esta última se genera hepato-

esplenomegalia. Según Tonelli et al, existe esplenomegalia por tomografía hasta en un 63% de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar en la Cleveland Clinic (98).

En el hiperesplenismo o en la “esplenomegalia congestiva”, la masa plaquetaria permanece igual sin embargo su medición de sangre periférica disminuye debido a redistribución y lisis esplénica aumentada. En promedio puede haber una cuenta entre 60 000 y 100 000 células / ul. Se ha descrito una disminución de la cuenta plaquetaria hasta en un 90% (99, 100).

En nuestro estudio 54% de los pacientes tenían una cifra plaquetaria menor a  $150 \times 10^3$  cels/ul, cifra relevante según Udell et al, para apoyar la sospecha de cirrosis (41). Sin embargo, la trombocitopenia, solo fue significativa para la disfunción hepática ligera, más no así para la disfunción importante. Al mostrar las cuenta plaquetaria esta conducta, el índice de APRI (relación AST/ plaquetas) tampoco mostró una relación clara, hecho que podría asociarse al número de la muestra.

Si bien 88% de los pacientes presentaban neutropenia ( $< 1.500$  cels/ ul), la cuenta de neutrófilos totales presentó una conducta paradójica al elevarse a mayor disfunción hepática. Tanto nuestro estudio, como el de Tonelli et al, no se encontró una relación contundente entre esplenomegalia y alguna citopenia en específico; por lo más estudios serán necesarios para determinar esta fisiopatología.

Como otra explicación a la anemia de los pacientes sin mayores antecedentes de sangrado de tubo digestivo; no se puede descartar un componente hemolítico como parte de la elevación de las bilirrubinas y anemia. En este estudio contamos con un porcentaje considerable de pacientes con prótesis mecánicas, a los cuales se asoció mayor

disfunción hepática y anemia. No obstante no hubo alguna asociación con elevación de bilirrubina indirecta o deshidrogenasa láctica (101).

También se analizaron los exámenes de laboratorio con relación a la PSAP; FEVI e insuficiencia tricuspídea, a lo cual no se encontró alguna diferencia estadísticamente significativa. A diferencia del estudio de Lau et al, nuestro estudio no encontró asociación entre el grado de insuficiencia tricuspídea con mayores niveles de los marcadores de colestasis, bilirrubina, así como hipoalbuminemia (29).

En la comparación de estudios de gabinete; no se encontró una relación entre los parámetros ecocardiográficos de disfunción ventricular derecha o FEVI baja (< 35%).

Aunque la causa más comunes de falla ventricular derecha sigue siendo la falla ventricular izquierda, en este estudio no se encontró relación directa con la insuficiencia hepática y la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (102).

El grado de disfunción hepática se relacionó con la presión media auricular derecha por cateterismo, lo cual confirma invasivamente el papel del cateterismo como estándar de oro para la medición congestión venosa en la fisiopatología de la hepatopatía congestiva (103).

Uniendo en los estudios de gabinete al ultrasonido hepático, a pesar de no tener pacientes suficientes con este estudio realizado (solo 50%), se encontró una relación positiva entre mayor disfunción hepática y mayores presiones venosas medias por este estudio; es decir; por medio de la dilatación de la vena cava inferior. No se encontraron otros datos de cirrosis estructural por este estudio por lo que asumimos igual que en la literatura que el cambio de congestión hacia cirrosis es variable y lento (13-17).

La presencia de esplenomegalia por ultrasonido y gamagrama nuclear; fue estadísticamente significativa como apoyo de la presencia de hepatopatía. La medición de esplenomegalia por ambos métodos está bien validada (104- 105).

La esplenomegalia presente en estos pacientes concuerda con la comprensión de las alteraciones sanguíneas de estos pacientes, como antes mencionado (106, 107).

Es más probable que los pacientes que insuficiencia cardiaca medida por una FEVI < 35% tengan mayores niveles de creatinina, independientemente de algún dato de presión venosa elevada. Esto se confirma con la fisiopatología diversa del síndrome cardiorrenal (108- 115).

La relación directamente proporcional entre las alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático con el aumento de la presión venosa central está bien establecida. El hígado puede aumentar su consumo de oxígeno a pesar de encontrarse en un ambiente de gasto cardiaco bajo, ya que el 70% de la perfusión hepática depende del sistema porta y solo 30% de la arteria hepática (116- 118).

A pesar de que existe una buena correlación entre la disfunción hepática por el gamagrama de sulfuro coloide, existe ya un método más novedoso en medicina nuclear es la albúmina marcada; por sus siglas en inglés TcGSA (albúmina humana sérica galactosilada con dietilenotriamina- ácido pentaacético). Este estudio posee varias ventajas dentro de las cuales está una especificidad de captación hepática, acumulación rápida y unión ligando-receptor en menos de 30 minutos (permite una saturación de receptores completa al tiempo de la obtención de imágenes) y la posibilidad de realizar índices cuantitativos de perfusión hepática los cuales convierten más objetiva su

interpretación (119, 120). Comúnmente se utilizan 2 índices para medir las curvas de actividad del radiotrazador; el HH15 (índice de depuración sérica o captación hepático / cardiaco) y el LHL15 (índice de receptor) (121, 122). Mediante estos índices no invasivos, existe buena correlación entre la función hepática y la mortalidad medida tanto en sujetos como con cirrosis hepática, incluso siendo equivalente al pronóstico por la escala de Child- Turcotte (123, 124). La medición de los parámetros cuantitativos de cantidad de receptor ( $R_{total}$ ) y depuración máxima en mg/ min ( $R_{max}$ ) son proporcionales a la masa hepática funcional calculada por biopsia y volumen hepático por TAC (125- 128).

Específicamente el índice de HH15 depende del flujo hepático. Dado que el flujo hepático se ve afectado en estados de gasto cardiaco bajo como la insuficiencia cardiaca o congestión venosa sistémica, podríamos inferir que la evaluación hepática cuantitativa por medicina nuclear no es infalible. No obstante; Nishi et al han demostrado que este índice es específicamente predictor de disfunción hepática postoperatoria en pacientes con insuficiencia tricuspídea importante, por lo que consideramos a este método mejor que el gamagrama por sulfuro coloide (129).

#### **LIMITACIONES DEL ESTUDIO:**

Las limitaciones de este estudio incluyen: su naturaleza observacional en un centro hospitalario de concentración de padecimientos cardiovasculares como es nuestro Instituto. Se posee un sesgo de selección al ser un centro de referencia de tercer nivel, donde ingresan los pacientes de mayor gravedad.

Así también, el tamaño de la muestra hace difícil algunas asociaciones entre estudios de laboratorio y gabinete, por lo que una muestra más grande deberá asegurarse para un análisis futuro.

El hecho de no contar con un diagnóstico histopatológico de disfunción hepática, el cual es el estándar de oro al cual se le compara, hace difícil una aseveración completa de este diagnóstico.

### **CONCLUSIONES:**

Dentro del gamagrama hepático por sulfuro coloide, existe una buena correlación entre la interpretación global de disfunción hepática y sus parámetros secundarios medidos por este mismo método de imagen (distribución hepática del radiotrazador, hepatomegalia, esplenomegalia, aumento de captación esplénica y aumento de captación del sistema reticuloendotelial).

Dentro de la exploración física, el único hallazgo que nos haría pensar en una mayor probabilidad de disfunción hepática concomitante a disfunción ventricular derecha sería las ascitis. Esta misma correlaciona con datos de dilatación ventricular derecha y presión venosa sistémica elevada.

El encontrar en los exámenes de laboratorio la presencia de anemia, trombocitopenia e hipoalbuminemia se relacionan a la presencia de disfunción hepática por gamagrama, por lo que además de confirmarla con este método de estudio; se necesitaría otro tipo de

estudio estructural como resonancia magnético, elastografía (FibroScan) o biopsia hepática.

El confirmar la elevación de la presión venosa sistémica aumenta la probabilidad de padecer disfunción hepática.

La presencia de esplenomegalia por ultrasonido o medicina nuclear podría apoyar la teoría del hiperesplenismo como causa de trombocitopenia, a pesar de no poseer hepatopatía importante. Este dato deberá de ser mayormente estudiado.

La realización de índices clínicos como el APRI, para apoyar la sospecha de hepatopatía crónica, puede tener relevancia clínica en estos pacientes debido a la presencia de trombocitopenia. Sin embargo, ya que nuestros pacientes no presentaron grandes elevaciones de la AST (aspartato amino transferasa) su utilidad en esta patología es dudosa

La realización de escalas clínicas para estadificar a la hepatopatía crónica como la de Child- Pugh o MELD, requieren de la medición confiable de tiempos de coagulación; misma que en estos pacientes no puede ser posible por el alto porcentaje de pacientes anticoagulados. A pesar de esto, la validación del índice de MELD- XI, el cual excluye a los tiempos de coagulación podría ser una herramienta útil como parte de la estratificación de estos pacientes. Este índice ya ha sido utilizado en pacientes cardiopatas anticoagulados, por lo que podría realizarse un estudio comparativo en la población de nuestro Instituto con fin de validarlo para este fin (130- 136).

## **BIBLIOGRAFÍA:**

1. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Apr 14; 53(15): e1-e90.
2. Dickstein et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure *European Heart Journal* (2008) 29, 2388–2442.
3. Nikolaou M, Parissis J, Yilmaz MB, et al. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J*. 2013 Mar; 34(10):742-9.
4. Fouad YM, Yehia R. Hepato-cardiac disorders. *World J Hepatol*. 2014 Jan 27; 6(1):41-54.
5. Mullens W et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am CollCardiol* 2009; 53: 589-596.
6. Ross EA, Congestive renal failure: The pathophysiology and treatment of renal venous hypertension. *Journal of cardiac failure*. 2012; 8: 930- 8.
7. Damman K et al. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 582- 588.
8. Gelman S. Venous function and central venous pressure: a physiologic story. *Anesthesiology*. 2008;108:735–748.

9. The ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators. Evaluation Study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: The ESCAPE Trial. *JAMA* 2005; 29: 1625- 33.
10. Aronson D, et al. Fluid loss, venous congestion, and worsening renal function in acute decompensated heart failure. *European Journal of Heart Failure* (2013) 15, 637–643
11. Møller S, Bernardi M. Interactions of the heart and the liver. *Eur Heart J*. 2013 Sep; 34(36):2804-11.
12. Van Deursen VM, Damman K, Hillege HL, et al. Abnormal liver function in relation to hemodynamic profile in heart failure patients. *J Card Fail*. 2010 Jan; 16(1):84-90.
13. Myers RP, Cerini R, Sayegh R, et al. Cardiac hepatopathy: clinical, hemodynamic, and histologic characteristics and correlations. *Hepatology*. 2003 Feb; 37(2):393-400.
14. Cogger VC, Fraser R, Le Couteur DG, et al. Liver dysfunction and heart failure. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1399
15. Wanless IR, Liu JJ, Butany J, et al. Role of thrombosis in the pathogenesis of congestive hepatic fibrosis (cardiac cirrhosis). *Hepatology* 1995; 21: 1232-1237
16. Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002; 123: 1367–84.
17. Poynard T, Mathurin P, Lai CL, et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2003; 38:257-265.
18. Giallourakis CC, Rosenberg PM, Friedman LS. The liver in heart failure. *Clin Liver Dis*. 2002 Nov; 6(4):947-67.

19. Poelzl G, Ess M, Mussner-Seeber C, et al. Liver dysfunction in chronic heart failure: prevalence, characteristics and prognostic significance. *Eur J Clin Invest.* 2012 Feb; 42(2):153-63.
20. Allen LA, Felker GM, Pocock S, et al. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Eur J Heart Fail.* 2009 Feb; 11(2):170-7.
21. Alvarez AM, Mukherjee D. Liver abnormalities in cardiac diseases and heart failure. *Int J Angiol* 2011; 20: 135-142.
22. Asrani SK, Asrani NS, Freese DK, et al. Congenital heart disease and the liver. *Hepatology.* 2012 Sep; 56(3):1160-9.
23. Battin DL, Ali S, Shahbaz AU, et al. Hypoalbuminemia and lymphocytopenia in patients with decompensated biventricular failure. *Am J Med Sci.* 2010 Jan;339(1):31-5
24. Dai DF, Swanson PE, Krieger EV, et al. Congestive hepatic fibrosis score: a novel histologic assessment of clinical severity. *Mod Pathol.* 2014 Jun 13.
25. Biegus J, Zymlński R, Sokolski M, et al. Liver function tests in patients with acute heart failure. *Pol Arch Med Wewn.* 2012; 122(10):471-9.
26. Shinagawa H, Inomata T, Koitabashi T, et al. Increased Serum Bilirubin Levels Coincident With Heart Failure Decompensation Indicate the Need for Intravenous Inotropic Agents. *Int Heart J,* 2007Vol 48, No 2; 195- 204.
27. Shinagawa H, Inomata T, Koitabashi T, et al. Prognostic Significance of Increased Serum Bilirubin Levels Coincident With Cardiac Decompensation in Chronic Heart Failure. *Circ J* 2008; 72: 364 –369.

28. Batin P, Wickens M, McEntegart D, et al. The importance of abnormalities of liver function tests in predicting mortality in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16: 1613 e8.
29. Lau GT, Tan HC, Kritharides L. Type of liver dysfunction in heart failure and its relation to the severity of tricuspid regurgitation. *Am J Cardiol* 2002; 90:1405 e9.
30. Ambrosy AP, Vaduganathan M, Huffman MD, et al. Clinical course and predictive value of liver function tests in patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail.* 2012 Mar; 14(3):302-11.
31. Nikolaou M, Parissis J, Yilmaz MB, et al. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J.* 2013 Mar; 34(10):742-9.
32. Alonso-Mercado JC, Molina-Mendez FJ, Chuquiure-Valenzuela EJ, et al. Valoración preoperatoria en cirugía cardiovascular. *Arch Cardiol Mex.*2011; 81(Supl.2):9-15.
33. Elder RW, McCabe NM, Hebson C, et al. Features of portal hypertension are associated with major adverse events in Fontan patients: the VAST study. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 9; 168(4):3764-9.
34. Mitoff PR, Beauchesne L, Dick AJ, et al. Imaging the failing right ventricle. *Curr Opin Cardiol.* 2012 Mar; 27(2):148-53.
35. Yalcinkaya E, Bugan B, Celik M, et al. Evaluation of right ventricle with echocardiography: Utility of combined techniques. *Ann Thorac Med.* 2013 Apr; 8(2):127.

36. Lai WW, Gauvreau K, Rivera ES, et al. Accuracy of guideline recommendations for two-dimensional quantification of the right ventricle by echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2008 Oct; 24(7):691-8.
37. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Dec; 18(12):1440-63.
38. Karas MG, Kizer JR. Echocardiographic assessment of the right ventricle and associated hemodynamics. *Prog Cardiovasc Dis*. 2012 Sep-Oct; 55(2):144-60.
39. Calafiore AM, Bartoloni G, Al Amri H, et al. Functional tricuspid regurgitation and the right ventricle: What we do not know is more than we know. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012 Nov; 10(11):1351-66.
40. Bussadori C, Salvo GD, Pluchinotta FR, et al. Evaluation of Right Ventricular Function in Adults with Congenital Heart Defects. *Echocardiography*. 2014 Mar 20.
41. Udell JA, Wang CS, Tinmouth J, et al. Does this patient with liver disease have cirrhosis? *JAMA*. 2012 Feb 22; 307(8):832-42.
42. Martínez SM, Crespo G, Navasa M, et al. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis. *Hepatology* 2011; 53, 1: 325- 335.
43. Nishi H, Takahashi T, Ichikawa H, et al. Prediction of postoperative hepatic dysfunction after cardiac surgery in patients with chronic congestive heart failure. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Jul; 57(7):357-62.

44. Ailawadi G, Lapar DJ, Swenson BR, et al. Model for end-stage liver disease predicts mortality for tricuspid valve surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009 May; 87(5):1460-7; discussion 1467-8.
45. Bosch FX, Ribes J, Cléries R, et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis.* 2005; 9(2):191-211.
46. Fontana RJ, Lok AS. Noninvasive monitoring of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2002; 36(5) (suppl 1):S57-S64.
47. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology.* 2009; 50(3):661-662.
48. Propst A, Propst T, Zangerl G, et al. Prognosis and life expectancy in chronic liver disease. *Dig Dis Sci.* 1995; 40(8):1805-1815.
49. Gentilini P, Laffi G, La Villa G, et al. Long course and prognostic factors of virus-induced cirrhosis of the liver. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92(1):66-72.
50. Pradat P, Alberti A, Poynard T, et al. Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2002; 36(4 pt 1):973-977.
51. Arques S, Ambrosi P. Human serum albumin in the clinical syndrome of heart failure. *J CardFail* 2011;17: 451–8.
52. Wenting Su et al. Serum albumin is a useful prognostic indicator and adds important information to NT-proBNP in a Chinese cohort of heart failure. *Clinical Biochemistry* 45 (2012) 561–565
53. Arques et al. Usefulness of serum albumin and serum total cholesterol in the prediction of hospital death in older patients with severe, acute heart failure. *Archives of Cardiovascular Disease* (2011) 104, 502—508

54. Uthamalingam et al. Serum albumin and mortality in acutely decompensated heart failure. *American Heart Journal*: 160, Number 6.
55. Filippatos GS, Desai RV, Ahmed MI, Fonarow GC, Love TE, Aban IB, Iskandrian AE, Konstam MA, Ahmed A. Hypoalbuminaemia and incident heart failure in older adults. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1078–1086.
56. Kinugasa Y, et al. A simple risk score to predict in-hospital death of elderly patients with acute decompensated heart failure--hypoalbuminemia as an additional prognostic factor. *Circ J* 2009; 73: 2276 – 2281.
57. Clarke MM, et al. Baseline albumin is associated with worsening renal function in patients with acute decompensated heart failure receiving continuous infusion loop diuretics *Pharmacotherapy*. 2013 Jun;33(6):583-8
58. Liu M, et al. Albumin levels predict survival in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure* (2012) 14, 39–44
59. Horwich TB et al. Albumin levels predict survival in patients with survival in patients with systolic heart failure. *Am heart J* 2008; 155: 883-9.
60. Ajayi AA, et al. Anthropometric evaluation of cachexia in chronic congestive heart failure: the role of tricuspid regurgitation. *Int J Cardiol* 1999;71:79–84.
61. Carr JG, et al. Prevalence and hemodynamic correlates of malnutrition in severe congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1989;63:709–713.q
62. Pasini E, et al. Inadequate nutritional intake for daily life activity of clinically stable patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2004; 93:41A–43A.
63. Mitch WE. Malnutrition: a frequent misdiagnosis for hemodialysis patients. *J Clin Invest* 2002;110:437–439.

64. De Feo P, et al. Liver protein synthesis in physiology and in disease states. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5:47–50.
65. Houben AJ, et al. Microvascular abnormalities in chronic heart failure: a cross-sectional analysis. *Microcirculation*. 2003;10:471-8.
66. Hesse B, et al. Transcapillary escape rate of albumin and right atrial pressure in chronic congestive heart failure before and after treatment. *Circ Res* 1976; 39:358-62.
67. Galatius S, Bent-Hansen L, Wroblewski H, et al. Plasma disappearance of albumin and impact of capillary thickness in idiopathic dilated cardiomyopathy and after heart transplantation. *Circulation*. 2000;102:319-25.
68. Miura et al. Urinary albumin excretion in heart failure with preserved ejection fraction: an interim analysis of the CHART 2 study. *European Journal of Heart Failure* (2012) 14, 367–376.
69. Bianchi L. Liver biopsy in elevated liver functions tests? *J Hepatol*. 2001; 35(2):290-294.
70. Quinn PG, Johnston DE. Detection of chronic liver disease. *Gastroenterologist*. 1997; 5(1):58-77.
71. Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France. *Hepatology*. 2000; 32(3):477-481.
72. Schöniger-Hekele M, Müller C. The combined elevation of tumor markers CA 19-9 and CA 125 in liver disease patients is highly specific for severe liver fibrosis. *Dig Dis Sci*. 2006; 51(2):338-345.

73. Montazeri G, Estakhri A, Mohamadnejad M, et al. Serum hyaluronate as a noninvasive marker of hepatic fibrosis and inflammation in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *BMC Gastroenterol.* 2005; 5:32.
74. Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99(6):1160-1174.
75. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology.* 2009; 49(3):1017-1044.
76. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004; 127:1704-1713.
77. Hoekstra LT, de Graaf W, Nibourg GA, et al. Physiological and biochemical basis of clinical liver function tests: a review. *Ann Surg.* 2013 Jan; 257(1):27-36.
78. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2008 Mar 8; 371(9615):838-51.
79. Ros PR1, Morteale KJ. Hepatic imaging. An overview. *Clin Liver Dis.* 2002 Feb; 6(1):1-16.
80. Morteale KJ, Ros PR. Imaging of diffuse liver disease. *Semin Liver Dis.* 2001 May; 21(2):195-212
81. Brancatelli G, Federle MP, Ambrosini R, et al. Cirrhosis: CT and MR imaging evaluation. *Eur J Radiol.* 2007 Jan; 61(1):57-69. Epub 2006 Dec 4.
82. Goyal N, Jain N, Rachapalli V, et al. Non-invasive evaluation of liver cirrhosis using ultrasound. *Clin Radiol.* 2009 Nov; 64(11):1056-66.
83. Bonekamp S, Kamel I, Solga S, et al. Can imaging modalities diagnose and stage hepatic fibrosis and cirrhosis accurately?. *Journal of Hepatology* 50 (2009) 17–35

84. Thabut D, Moreau R, Lebrec D, et al. Noninvasive assessment of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2011 Feb; 53(2):683-94.
85. Kettaneh A, Marcellin P, Douvin C, et al. Features associated with success rate and performance of Fibro-Scan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: a prospective study of 935 patients. *J Hepatol* 2007; 46: 628-634.
86. Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128: 343-350.
87. Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *HEPATOLOGY* 2006; 43: 1118-1124.
88. Ganne-Carrie N, Ziol M, de Ledinghen V, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *HEPATOLOGY* 2006; 44: 1511-1517.
89. Pandharipande PV, Krinsky GA, Rusinek H, et al. Perfusion imaging of the liver: current challenges and future goals. *Radiology*. 2005 Mar; 234(3):661-73.
90. Agool A, Glaudemans AW, Boersma HH, et al. Radionuclide imaging of bone marrow disorders. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Jan; 38(1):166-78.
91. Van Heertum RL, Yudd AP, Brunetti JC, et al. Hepatic SPECT imaging in the detection and clinical assessment of hepatocellular disease. *Clin Nucl Med*. 1992 Dec; 17(12):948-53.
92. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD

- study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA*. 2012 May 9; 307(18):1941-51.
93. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, et al. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2012 Jun 5; 156(11): 785-95.
94. Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2009 Dec; 62(12):1464.e1-1464.e58.
95. Hoefs JC, Chang K, Wang F, et al. The perfused Kupffer cell mass: Correlation with histology and severity of CLD. *Dig Dis Sci* 1995; 20:552-60.
96. Hoefs JC, Wang F, Kanel G. Functional measurement of nonfibrotic hepatic mass in cirrhotic patients. *Am J Gastroenterol*. 1997 Nov; 92(11):2054-8.
97. Rossleigh MA, Uren RF, Bernstein L. Focal defects on liver scintigraphy due to right ventricular failure. *Clin Nucl Med*. 1984 Apr; 9(4):196-8.
98. Tonelli AR, Yadav R, Gupta A, et al. Spleen size in idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension. *Respiration*. 2013; 85(5):391-9.
99. Aster RH. Pooling of platelets in the spleen: role in the pathogenesis of "hypersplenic" thrombocytopenia. *J Clin Invest*. 1966; 45(5):645.
100. Aster RH. Pooling of platelets in the spleen: role in the pathogenesis of "hypersplenic" thrombocytopenia. *J Clin Invest*. 1966; 45(5):645.
101. Young JB, Abraham WT, Albert NM, et al. Relation of low hemoglobin and anemia to morbidity and mortality in patients hospitalized with heart failure (insight from the OPTIMIZE-HF registry). *Am J Cardiol* 2008; 101: 223– 230.

102. Wilson SR, Ghio S, Scelsi L, et al. Pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction in left heart disease (group 2 pulmonary hypertension). *Prog Cardiovasc Dis.* 2012 Sep-Oct; 55(2):104-18.
103. Karas MG, Kizer JR. Echocardiographic assessment of the right ventricle and associated hemodynamics. *Prog Cardiovasc Dis.* 2012 Sep-Oct; 55(2):144-60.
104. Arkles LB, Gill GD, Molan MP, et al. A palpable spleen is not necessarily enlarged or pathological. *Med J Aust.* 1986; 145(1):15.
105. Aito H. The estimation of the size of the spleen by radiological methods. A comparative radiographic, gamma imaging and ultrasonic study. *Ann Clin Res.* 1974; 6 Suppl 15:1.
106. Pozo AL, Godfrey EM, Bowles KM. Splenomegaly: investigation, diagnosis and management. *Blood Rev.* 2009 May; 23(3):105-11.
107. Bennett MR, Shiu MF. Ebstein's anomaly associated with splenomegaly and reversible hypersplenism. *Br Heart J.* 1991 Apr; 65(4):223-4.
108. Valdespino-Trejo A, et al. Low albumin levels and high impedance ratio as risk factors for worsening kidney function during hospitalization of decompensated heart failure patients. *Exp Clin Cardiol.* 2013 Spring;18(2):113-7
109. Lanfear DE, et al. Relation of worsened renal function during hospitalization for heart failure to long-term outcomes and rehospitalization. *Am J Cardiol.* 2011 Jan;107(1):74-8
110. Damman K, et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2013 Oct 27.

111. Hata N, et al. Acute kidney injury and outcomes in acute decompensated heart failure: evaluation of the RIFLE in an acutely ill heart failure population. *Eur J of Heart Fail* 2010; 12: 32- 7.
112. Peacock WF, et al. Impact of intravenous loop diuretics on outcomes of patients hospitalized with acute decompensated heart failure: insights from the ADHERE registry. *Cardiology*.2009; 113: 12-9.
113. Hasselblad V, et al. Relation between dose of loop diuretics and out comes in a heart failure population: Results of the ESCAPE Trial. *Eur J of Heart Fail* 2007; 9: 1064-9.
114. Forman DE, et al. incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *JACC* 2004; 43: 61-7.
115. Gottlieb SS, et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail* 2002; 8: 136-41.
116. Naschitz JE, Slobodin G, Lewis RJ, et al. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart. *Am Heart J* 2000; 140:111e20.
117. Myers JD, Hickam JB. An estimation of the hepatic blood flow and splanchnic oxygen consumption in heart failure. *J Clin Invest* 1948; 27:620e7.
118. Zannad F, Mebazaa A, Juilliere Y, et al. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: the EFICA study. *Eur J Heart Fail* 2006; 8:697–705.
119. Kokudo N, Vera DR, Makuuchi M, et al. Clinical application of TcGSA. *Nuclear medicine and biology* 2003; 30: 845- 849.

120. Lin EC, Kuni CC: Radionuclide imaging of hepatic and biliary disease. *Semin Liver Dis* 21:179–194, 2001
121. Torizuka K, Ha-Kawa SK, Kudo M, Kitagawa S, Kubota Y, Tanaka Y, et al. Phase II clinical study on <sup>99m</sup>Tc-GSA, a new agent for functional imaging of the liver. *Kaku Igaku* 1992;29: 85–95.
122. Nakajima K1, Kinuya K, Mizutani Y, et al. Simple scintigraphic parameters with Tc-<sup>99m</sup> galactosyl human serum albumin for clinical staging of chronic hepatocellular dysfunction. *Ann Nucl Med*. 1999 Feb; 13(1):5-11.
123. Sasaki N, Shiomi S, Iwata Y, Hishiguchi S, Kuroki T, Kawabe J, et al. Clinical usefulness of scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-galactosyl-human serum albumin for prognosis of cirrhosis of the liver. *J Nucl Med* 1999; 40:1652–6.
124. Kudo M, Todo A, Ikekubo K, Yamamoto K, Vera DR, Stadalnik RC. Quantitative assessment of hepatocellular function via in vivo radioreceptor imaging: technetium-<sup>99m</sup>-galactosyl human serum albumin (Tc-GSA). *Hepatology* 1993;17:814–9.
125. Miki K, Kubota K, Inoue T, Vera DR, Makuuchi M. Receptor measurements via TcGSA kinetic modeling are proportional to functional hepatocellular mass. *J Nucl Med* 2001;42:733–7.
126. Fujioka, Hikaru M.D.; Kawashita, Yujo M.D.; Kamohara, et al. Utility of Technetium-<sup>99m</sup>-Labeled-Galactosyl Human Serum Albumin Scintigraphy for

- Estimating the Hepatic Functional Reserve. *Journal of Clinical Gastroenterology* 1999, 28(4); 329-333.
127. De Graaf W, Bennink RJ, Veteläinen R, et al. Nuclear imaging techniques for the assessment of hepatic function in liver surgery and transplantation. *J Nucl Med.* 2010 May; 51(5):742-52.
128. Schneider PD. Preoperative assessment of liver function. *Surg Clin North Am.* 2004 Apr;84(2):355-73.
129. Nishi H, Takahashi T, Matsumiya G, et al. Preoperative assessment of congestive liver dysfunction using technetium-99 m galactosyl human serum albumin liver scintigraphy in patients with severe valvular heart disease. *Surg Today.* 2007; 37(7):564-9.
130. Abe S, Yoshihisa A, Takiguchi M, et al. Liver Dysfunction Assessed by Model for End-Stage Liver Disease Excluding INR (MELD-XI) Scoring System Predicts Adverse Prognosis in Heart Failure. *PLoS One.* 2014 Jun 23; 9(6):e100618.
131. Scholfield M, Schabath MB, Guglin M. Longitudinal Trends, Hemodynamic Profiles, and Prognostic Value of Abnormal Liver Function Tests in Patients With Acute Decompensated Heart Failure: An Analysis of the ESCAPE Trial. *J Card Fail.* 2014 Jul; 20(7):476-84.
132. Kim MS, Kato TS, Farr M, et al. Hepatic dysfunction in ambulatory patients with heart failure: application of the MELD scoring system for outcome prediction. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jun 4; 61(22):2253-61.

133. Assenza GE, Graham DA, Landzberg MJ, et al. MELD-XI score and cardiac mortality or transplantation in patients after Fontan surgery. *Heart*. 2013 Apr; 99(7):491-6.
134. Yang JA, Kato TS, Shulman BP, et al. Liver dysfunction as a predictor of outcomes in patients with advanced heart failure requiring ventricular assist device support: Use of the Model of End-stage Liver Disease (MELD) and MELD eXcluding INR (MELD-XI) scoring system. *J Heart Lung Transplant*. 2012 Jun; 31(6):601-10.
135. Costa BP, Sousa FC, Serôdio M, et al. Value of MELD and MELD-based indices in surgical risk evaluation of cirrhotic patients: retrospective analysis of 190 cases. *World J Surg*. 2009 Aug; 33(8):1711-9.
136. Heuman DM, Mihas AA, Habib A, et al. MELD-XI: a rational approach to "sickest first" liver transplantation in cirrhotic patients requiring anticoagulant therapy. *Liver Transpl*. 2007 Jan; 13(1):30-7.