**PROTOCOL ESTuDI**

**Títol del projecte:** Avaluació del risc de descompensació hepàtica i de mortalitat en pacients amb cirrosi hepàtica sotmesos a una intervenció quirúrgica.

**Versió del protocol i data:** Versió 1, a 01/06/2022.

**Codi del protocol: CIRCO22**

**Promotor:** Servei de Patologia Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. C/ Sant Quintí, 77-79, 08041, Barcelona.

Tel. 93 556 59 20, Fax 93 556 56 08.

**Investigadors principals:**

- Càndid Villanueva, Servei Patologia Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. C/ Sant Quintí, 77-79, 08041, Barcelona.

Tel. 93 556 59 20, Fax 93 556 56 08.

e-mail: cvillanueva@santpau.cat

- Anna Brujats Rubirola, Servei Patologia Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. C/ Sant Quintí, 77-79, 08041, Barcelona.

Tel. 93 556 59 20, Fax 93 556 56 08.

e-mail: [abrujats@santpau.cat](mailto:abrujats@santpau.cat)

1. **RESUM**

|  |  |
| --- | --- |
| **Identificació del promotor** | Servei de Patologia Digestiva de l’Hospital de la Santa Creu i Sant Pau –  c/ Sant Quintí, 77-79  08041 Barcelona  Tel : 93 556 59 20 |
| **Títol del projecte estudi** | Avaluació del risc de descompensació hepàtica i de mortalitat en pacients amb cirrosi hepàtica sotmesos a una intervenció quirúrgica |
| **Codi del protocol** | CIRCO22 |
| **Versió del protocol** | Versió 1. Data 1/06/2022 |
| **Investigador/s principal/s** | Càndid Villanueva  Servei Patologia Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. C/ Sant Quintí, 77-79, 08041, Barcelona. Tel. 93 556 59 20, Fax 93 556 56 08.  e-mail: [cvillanueva@santpau.cat](mailto:cvillanueva@santpau.cat)  Anna Brujats Rubirola,  Servei Patologia Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. C/ Sant Quintí, 77-79, 08041, Barcelona. Tel. 93 556 59 20, Fax 93 556 56 08.  e-mail: [abrujats@santpau.cat](mailto:abrujats@santpau.cat) |
| **Investigadors col·laboradors** | Edilmar Alvarado-Tapias,  Servei Digestiu, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. C/ Sant Quintí, 77-79, 08041, Barcelona.  Tel. 93 556 59 20, Fax 93 556 56 08.  e-mail: [ealvaradot@santpau.cat](mailto:ealvaradot@santpau.cat)  Claudia Pujol Camps,  Servei Digestiu, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. C/ Sant Quintí, 77-79, 08041, Barcelona.  Tel. 93 556 59 20, Fax 93 556 56 08.  e-mail: [cpujolc@santpau.cat](mailto:cpujolc@santpau.cat)  Cristina Roig Ramos,  Servei Digestiu, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. C/ Sant Quintí, 77-79, 08041, Barcelona.  Tel. 93 556 59 20, Fax 93 556 56 08.  e-mail: croigr@santpau.cat  Antonio Mombiela Lopez,  Servei Digestiu, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. C/ Sant Quintí, 77-79, 08041, Barcelona.  Tel. 93 556 59 20, Fax 93 556 56 08.  e-mail: [amombiela@santpau.cat](mailto:amombiela@santpau.cat)  Marta Teller Martin,  Servei Digestiu, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. C/ Sant Quintí, 77-79, 08041, Barcelona.  Tel. 93 556 59 20, Fax 93 556 56 08.  e-mail: mteller@santpau.cat |
| **CEIC de referencia** | CEIC Hospital de la Santa Creu i Sant Pau |
| **Objectiu/s principal/s** | - Avaluar si els pacients amb cirrosis hepàtica compensada que es sotmeten a una cirurgia major, presenten un major risc de descompensació hepàtica i de mort postquirúrgica o supervivència lliure de trasplantament, que els pacients amb cirrosis hepàtica compensada amb hipertensió portal clínicament significativa que no requereixen IQ.  - Avaluar si aquests pacients amb cirrosis hepàtica compensada que es sotmeten a una cirurgia major, la mortalitat està directament relacionada amb les complicacions pròpiament derivades de la cirurgia o amb la descompensació hepàtica  - Avaluar si en els pacients amb cirrosis hepàtica que es sotmeten a una cirurgia major, el risc de mortalitat postquirúrgica o supervivència lliure de trasplantament, es diferent entre aquells amb cirrosis compensada a la IQ vs descompensada, i si la mortalitat està directament relacionada amb les complicacions pròpiament derivades de la cirurgia o amb la descompensació hepàtica. |
| **Disseny** | Observacional, cohorts, retrospectiu, unicèntric. |
| **Problema a estudi** | Cirrosis hepàtica i cirurgia. |
| **Metodologia** | Revisió retrospectiva (2010-2021) de pacients amb cirrosi hepàtica que es sotmeten a una cirurgia major a l’hospital de Sant Pau amb l’avaluació de les variables especificades. |
| **Població a estudi**  **Mida mostral** | Pacients amb diagnòstic de cirrosi hepàtica de qualsevol etiologia, amb història prèvia de cirrosi compensada o descompensada, amb o sense estudi hemodinàmic d’hipertensió portal realitzat, que ingressen a l’Hospital de la Santa Creu i Sant Pau entre gener de 2010 i desembre de 2021, per a una cirurgia major. Mida mostral estimada: 165-200 pacients. |
| **Calendari, duració prevista** | Duració prevista: 1 any. |
| **Consideracions ètiques** | D’acord als principis ètics establerts per l'Associació Mèdica Mundial a la Declaració de Hèlsinki per a la investigació mèdica que impliqui subjectes humans, amb el compliment de la última versió d’octubre de 2013, Brasil. Protocol de recerca avaluat i aprovat pel Comitè Ètic d’Investigació Clínica (CEIC) de l’Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. "Llei orgànica 15/1999 de protecció de dades de caràcter personal", la informació personal i clínica dels participants és confidencial. |
| **Font de finançament** | No disposa. |

**2. MARC TEÒRIC**

Els procediments quirúrgics en pacients amb cirrosi hepàtica s’associen a una elevada morbiditat perioperatori (≈30%) i mortalitat postquirúrgica (10-30%). Els pacients amb cirrosi sotmesos a una cirurgia extrahepàtica presenten inclús una taxa més elevada de complicacions que els sotmesos a una cirurgia hepàtica (1). Els pacients amb cirrosi requereixen habitualment de procediments quirúrgics com la cirurgia de la paret abdominal, de la via biliar, intestinal, hepàtica (principalment la relacionada amb l’hepatocarcinoma), cardíaca, vascular, ortopèdica u oncològica. L’elevada morbimortalitat comporta que s’intenti evitar en molts casos la cirurgia electiva en aquest grup de pacients vulnerables, tret de ser absolutament necessària, podent conduir a complicacions futures que acabin derivant a la indicació d’una cirurgia d’emergència, associant-se a una major morbimortalitat (2).

La morbiditat relacionada amb la cirurgia en el pacient cirròtic inclou el desenvolupament d’infeccions, insuficiència renal, descompensació hepàtica, transfusió d’hemoderivats o necessitat de re-intervenció, entre d’altres (1, 3). S’han identificat alguns dels factors relacionats amb l’augment de morbimortalitat com són: 1) El grau de disfunció hepàtica (determinat a través del Child-Pugh i MELD *score*); 2) El tipus de cirurgia (hepàtica o extrahepàtica, major o menor, electiva o emergent, laparoscòpica o oberta); 3) Les comorbiditats dels pacients (classe ASA - *American Society of Anesthesiologists,* edat, Charlson *score*, malnutrició); 4) La presència de signes o símptomes d’hipertensió portal (HTP) (1, 3-9). Així per exemple, la majoria de cirurgies en pacients Child-Pugh A sense hipertensió portal són segures, les cirurgies amb menor risc són la colecistectomia laparoscòpica i la de paret abdominal electives, mentre que la cirurgia urgent en pacients amb hipertensió portal comporta major risc. Tanmateix, un inconvenient frequent és que la majoria dels estudis que investiguen els factors pronòstic en pacients amb cirrosi sotmesos a una cirurgia, són de caràcter retrospectiu i hi ha àmplia heterogeneïtat. No es disposa d’assajos clínics aleatoritzats que avaluïn el risc d’una cirurgia envers el maneig conservador no quirúrgic. Això fa que l’avaluació del risc quirúrgic d’aquests pacients en la pràctica clínica diària continuï essent un repte. Fins al moment, l’índex pronòstic més acceptat ha estat el de la *Mayo Clinic,* que es basa en el MELD, la classe ASA i l’edat (10).

El desenvolupament d’hipertensió portal en la cirrosi s’associa a l’aparició de complicacions i té importància pronòstica. L’evidència de la implicació de la hipertensió portal amb els resultats postquirúrgics i la morbimortalitat relacionada amb la cirurgia, prové de dades heterogènies, però en global, es demostra que hi ha taxes més altes de resultats adversos en els pacients cirròtics amb presència d’hipertensió portal (5). En la majoria d’estudis, la valoració de la presència d’hipertensió portal, s’ha estudiat a partir dels signes indirectes d’hipertensió portal, com són la presència d’esplenomegàlia, plaquetopènia, varius esofàgiques, circulació col·lateral i/o ascites (3, 5). Tanmateix, les guies defineixen que la presa de la pressió venosa hepàtica a través del cateterisme de les venes suprahepàtiques és el *gold standard* en la determinació i mesura de la hipertensió portal quantificada amb el gradient de pressió venosa hepàtica (GPVH) (11). Un GPVH superior a 5mmHg indica hipertensió portal sinusoidal i un GPVH major o igual a 10 mmHg determina la presència d’hipertensió portal clínicament significativa i prediu el desenvolupament de descompensacions de la cirrosi (11-12).

La mesura del GPVH ja ha demostrat tenir un valor important en l’estratificació pronòstica dels pacients amb hepatocarcinoma que es sotmeten a cirurgia hepàtica de resecció i s’ha adoptat com un mètode habitual d’estudi en la pràctica clínica d’aquests pacients (13). Recentment, s’han obtingut dades d’un estudi prospectiu que avalua el valor pronòstic del GPVH obtingut a través del cateterisme de venes suprahepàtiques per a establir el risc quirúrgic en pacients sotmesos a cirurgia extrahepàtica (14). La classe ASA, la cirurgia d’alt risc i el GPVH - com a mesura del grau d’hipertensió portal, són factors pronòstics independents de mortalitat postquirúrgica a l’any de la cirurgia en pacients sotmesos a cirurgia extrahepàtica. S’identifica el valor de GPVH de 16 mmHg com a punt de tall pronòstic i el valor de 20 mmHg com a punt de tall per a identificar els pacients amb major risc de mortalitat postquirúrgica (14).

La demostració de la relació entre el valor de GPVH amb la mortalitat postquirúrgica, i el fet que el grau d’hipertensió portal quantificat a través del GPVH sigui un factor modulable, ha induit la investigación d’opcions terapèutiques en els pacients amb hipertensió portal que es sotmeten a una cirurgia per tal de disminuir-ne la mortalitat relacionada amb la hipertensió portal. Una opció terapèutica, és el tractament amb beta-bloquejants no selectius (BBNSs), que han demostrat ser el pilar fonamental del tractament de la hipertensió portal. El propranolol, a través del bloqueig dels receptors ß1 i ß2, i el carvedilol, a través del bloqueig dels receptors alfa1-adrenèrgics, contribueixen a disminuir la pressió portal en la cirrosi (15). El seu efecte depèn de l’estadi de la cirrosi i del grau d’hipertensió portal, havent demostrat la disminució del GPVH prevenir la descompensació hepàtica en els pacients amb hipertensió portal clínicament significativa (GPVH≥10 mmHg) (16). Un altre opció terapèutica, és la col·locació d’una derivació porto-sistèmica (TIPS, *transjugular intrahepàtica portosystemic shunt*) (17-18). Al 2001 es va fer el primer estudi prospectiu sobre la col·locació d’un TIPS prequirúrgic, incloent a set pacients amb cirrosi i hipertensió portal, que es sotmetien a una cirurgia extrahepàtica abdominal electiva (tracte digestiu, renal, vascular), per tal d’obtenint un descens significatiu del GPVH que permetia una cirurgia electiva dels pacients en els següents mesos (19). Fins al moment però, no es disposa de suficients dades per a recomanar fefaenment la col·locació d’un TIPS preventiu prequirúrgic en pacients sotmesos a cirurgia extrahepàtica amb l’objectiu de disminuir la pressió portal i comportant així una millora en el pronòstic i els resultats postquirúrgics. Actualment hi ha estudis en marxa avaluant el seu paper especialment en pacients amb gradients de pressió portal de risc.

Tot i que, com ja hem comentat, s’ha constatat que la cirurgia en els pacients amb cirrosis i particularment en aquells amb HPCS, incrementa clarament el risc de descompensació de la cirrosis i incrementa la mortalitat, això s’ha demostrat en cohorts en les que la majoria de pacients ja havien presentat alguna descompensació de la cirrosis abans de la cirurgia (1-3). En canvi, no s’ha avaluat de forma especifica i per tant no s’ha aclarit, si la cirurgia augmenta el risc de descompensació i empitjora la supervivència, en aquells pacients amb cirrosis complertament compensada que no han presentat cap descompensació prèvia fins al moment de requerir la cirurgia. Aquesta no es una qüestió menor, ja que fins a un 10% dels pacients amb cirrosi hepàtica requeriran de cirurgia, electiva o emergent, al llarg de la seva vida. Aclarir el risc real dels pacients compensats, pot comportar clars avantatges per aquests pacients compensats, a l’hora d’indicar una cirurgia electiva. A mes ha de permetre igualment la possibilitat d’oferir també en aquests pacients un tractament prequirurgic invasiu com ara el TIPS de forma preventiva, o be no fer-ho, segons quin sigui el seu risc real amb la cirurgia. Això també ha de permetre per tant, un assessorament en la decisió quirúrgica mes fonamentat i una millor definició i estandardització de les estratègies i les intervencions possibles per tal d’optimitzar els riscs i millorar els resultats postquirúrgics.

**3. HIPÒTESIS**

- L’impacte clínic d’una cirurgia major sobre l’evolució natural de la cirrosis hepàtica amb hipertensió portal, pot estar relacionat amb l’estadi clínic de la cirrosis hepàtica (compensada vs descompensada), l’estat hemodinàmic del pacient (sistèmic i portal) i amb el tipus de cirurgia practicada. El risc quirúrgic pot ser menor als pacients compensats que als descompensats. Tanmateix, tant el risc de descompensació com la supervivencia poden ser pitjors als pacients compensats que requereixen cirurgia que en aquells que no la requereixen, inclús si aquest que no la requereixen tenen un elevat risc basal com pot indicar la presencia de HPCS.

**4. OBJECTIUS**

**Objectius principals:**

- Avaluar si els pacients amb cirrosis hepàtica compensada i amb hipertensió portal que es sotmeten a una cirurgia major, presenten un major risc de descompensació hepàtica i de mort postquirúrgica o supervivència lliure de trasplantament, que els pacients amb cirrosis hepàtica compensada i hipertensió portal clínicament significativa que no requereixen cirurgia.

- Avaluar si els pacients amb cirrosis hepàtica descompensada que es sotmeten a una cirurgia major, presenten un major risc de mortalitat postquirúrgica o supervivència lliure de trasplantament, que els pacients amb cirrosis compensada però ja amb presencia de hipertensió portal. Avaluar també si la mortalitat està directament relacionada amb les complicacions pròpiament derivades de la cirurgia o amb la descompensació hepàtica.

**Objectius secundaris:**

- Avaluar si la cirurgia major augmenta el risc de descompensació hepàtica en la cirrosi compensada sense cap descompensació prèvia a la intervenció.

- Avaluar quins són els factors directament relacionats amb la descompensació hepàtica post cirurgia en els pacients amb cirrosi hepàtica compensada.

- Avaluar si també als pacients compensats hi ha associació entre el grau d’hipertensió portal mesurat amb el valor del GPVH i l’aparició de descompensacions i/o mortalitat en el postquirúrgic d’una cirurgia major.

- Avaluar l’impacte clínic de la cirurgia sobre l’evolució de la hipertensió portal en els pacients compensats i descompensats.

- Identificar factors pronòstics no prèviament identificats en els estudis revisats que s’associïn a risc de descompensació hepàtica i de mortalitat en el postquirúrgic d’una cirurgia major, i estratificar-los d’acord al tipus de cirurgia major practicada.

**5. METODOLOGIA**

**5.1. DISSENY I TIPUS D’ESTUDI**

Estudi de tipus observacional, retrospectiu, de cohorts, de caràcter unicèntric, liderat pel servei de Patologia Digestiva de l’Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona i en col·laboració amb els serveis quirúrgics.

**5.2. POBLACIÓ**

La població inclou els pacients amb diagnòstic de cirrosi hepàtica de qualsevol etiologia, amb o sense història prèvia de descompensació de la hepatopatia i amb o sense estudi hemodinàmic d’hipertensió portal realitzat, que han ingressat a l’Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en el període comprès entre el gener de 2010 al desembre de 2021, i que han estat sotmesos a una cirurgia major. Es consideraran com a cirurgia major les abdominal (ja sigui via laparoscòpica o laparotomia, extrahepàtica o hepàtica), les de paret abdominal, les cardiovascular, ortopèdiques o traumatològiques, toràciques, neurocirurgies, ginecològiques i les otorinolaringològiques.

Tots els pacients han de tenir diagnòstic de cirrosis hepàtica documentada, per criteris histopatològics (biòpsia), o per troballes macroscòpiques compatibles amb cirrosi hepàtica, en probes d’imatge o be a nivell intraoperatori. Sense histologia, seran criteris diagnòstics de cirrosis a la presencia de com a mínim 2 de les següents troballes: 1) varius esofàgiques o gàstriques a la gastroscòpia; 2) albúmina sèrica ≤ 3.4 g/dL, INR ≥ 1.3 o bilirubina sèrica ≥ 2 mg/dL; 3) proves d’imatge (ecografia, TC o RM ), o be troballes quirúrgiques compatibles amb cirrosis hepàtica; 4) presència de signes d’hipertensió portal per probes d’imatge o a nivell perqurúrgic (1). Els pacients poden disposar d’un estudi hemodinàmic d’hipertensió portal a través del cateterisme de les venes suprahepàtiques, especificant si s’ha realitzat en el període comprès entre els 2 anys previs a la cirurgia a estudi o amb anterioritat.

Per tal d’avaluar si la cirurgia incrementa als pacients amb cirrosis compensada incrementa el risc de descompensació la mortalitat, s’inclourà també una altre cohort d pacients amb cirrosis compensada no sotmesos a cirurgia però amb alt risc basal de desenvolupar descompensació indicat per la presencia de HPCS. Aquesta cohort s’obtindrà avaluant als pacients amb cirrosis compensada i amb presencia de varices de risc sotmesos a la nostra unitat per valorar tractament. Es consideraran com a varices de risc aquelles de tamany gran, o be les petites amb presencia de signes vermells.

**5.3. MIDA MOSTRAL**

La mida de la mostra s’ha calculat en base a les dades dels estudis previs disponibles respecte a cirrosi hepàtica compensada i cirurgia major, en els que s’estudiava el valor del gradient de pressió venosa hepàtica, i a partir d’estudis propis del nostre grup en que s’ha avaluat el risc de descompensació en pacients amb cirrosi compensada no sotmesos a cirurgia. Al tractar-se d’un estudi de tipus cohort retrospectiu, observacional, no aleatoritzat, s’ha calculat la mida mostral a través de l’eina GRANMO, i assumint a partir de les dades prèvies, una incidència de descompensació i de mort al primer any del 38% en pacients amb cirrosi compensada i hipertensió portal sotmesos a una cirurgia major (2), i una incidència de descompensació a l’any del 18% en pacients amb cirrosi compensada no operats (20), eren precisos almenys 165-200 pacients per a detectar la variable principal a estudi. Assumint un error alfa del 0,05, un error beta del 0,20 i estimant unes pèrdues de seguiment d’un 5% (0,05).

**5.4. SELECCIÓ DELS PARTICIPANTS**

S’identificació dels pacients amb cirrosi hepàtica que han ingressat per sotmetre’s a una cirurgia major en el període comprés entre gener 2010 - desembre 2021, mitjançant els registres assistencials a través dels diagnòstics codificats pel departament de documentació mèdica i d’històries clíniques i a partir de la identificació de pacients addicionals a partir dels registres d’estudis hemodinàmics realitzats a la unitat d’hemodinàmica hepàtica, així com als registres que hi pugui haver disponibles als serveis quirúrgics de l’hospital.

***Criteris d’inclusió:***

S’inclouran pacients amb cirrosi hepàtica demostrada a través d’estudi histopatològic (biòpsia), a partir de troballes clíniques prèviament especificades, amb algun dels següents criteris:

- Pacients amb cirrosi sotmesos a una cirurgia major, hepàtica o extrahepàtica, electiva o urgent, que cursi amb ingrés hospitalari i amb anestèsia general o regional. Incloent com a cirurgies majors: l’abdominal (via laparoscòpica o laparotomia) i incloent la paret abdominal, la cardiovascular; l’ortopèdica o traumàtica; la toràcica; la neurocirurgia major; la ginecològica major (laparotomia o oncològica) i la otorinolaringològica major (oncològica).

- Pacients amb cirrosis compensada i amb varices de risc (prèviament definides) indicatives de HPCS.

***Criteris d’exclusió:***

- Edat < 18 anys o > 90 anys.

- Comorbiditats rellevants que condicionin un pronòstic en la supervivència inferior a 6 mesos, independent de la causa que indica la cirurgia realitzada.

- Trasplantament hepàtic previ.

- Cirurgies majors realitzades prèviament a l’any 2010.

- Cirurgies menors.

**5.5. SISTEMA DE RECOLLIDA DE DADES**

A través de la revisió de les històries mèdiques individuals dels pacients candidats a incloure’s a l’estudi, recull de la informació referent a historial mèdic, demogràfic, quirúrgic. Es considera com a data d’inclusió a l’estudi la data de la cirurgia i com a data final de seguiment, la data de l’última actualització disponible en els registres clínics, la data de mort o de trasplantament, o el final de seguiment. En cas de mort es recull la causa i la data, en cas de pèrdua de seguiment es recull l’últim dia de contacte amb el centre o la data de trasplantament hepàtic.

Recopilació de dades en una base pròpia Excel i importació al programa estadístic SPSS.

**5.6. VARIABLES A ESTUDI**

**Variables principals:**

- Incidència de descompensació en els primers 12 mesos de seguiment, en pacients amb cirrosis compensada sotmesos a cirurgia o be amb presencia de varices de risc. Es definirà com a descompensació de la cirrosis la presencia de: 1) ascites clinica (demostrada per paracentesis o per ecografia); 2) hidrotòrax; 3) hemorràgia digestiva alta en relació hipertensió portal (per varices esofàgiques, gàstriques o ectópiques, per gastropatia o per ulceres pis lligadura); 4) encefalopatia hepàtica >grau II per la calcificació de Wets Heven.

Es registraran tots els esdeveniments clínics (descompensacions hepatopatia) des de la inclusió en el moment de la cirurgia, a través dels registres de visites a urgències, consultes externes o ingressos hospitalaris. Es recollirà el tipus de descompensació, el temps en que ocorri a la descompensació, la duració de les descompensacions i el seu tractament.

- Taxa de mortalitat als 30, als 90 i als 365 dies o de trasplantament hepàtic en pacients amb cirrosi descompensada.

- Taxa de mortalitat global o de trasplantament hepàtic durant tot el seguiment disponible fins a l’actualitat. Es registrarà l’estat de supervivencia, mort o trasplantament, el temps fins a l’esdeveniment, la causa de mort, i les pèrdua de seguiment amb la data del darrer control disponible.

**Variables secundàries:**

**1) Demogràfiques:**

Edat, sexe, raça, talla, pes, IMC, hàbit tabàquic, consum enol i patró, hipertensió arterial, dislipèmia, diabetis, altres malalties basals associades, tractament diabetis-hipertensió-dislipèmia, índex Charlson.

**2) Clíniques:**

**· Basals històriques**:

Etiologia de la cirrosi i activitat o regressió de la etiologia; biòpsia hepàtica disponible; història de descompensació prèvia a la cirurgia (ascites, peritonitis bacteriana espontània, encefalopatia hepàtica, hemorràgia per hipertensió portal i tipus); tractament de les descompensacions (diürètics, paracentesis, TIPS, norfloxací); hepatocarcinoma previ; troballes endoscòpiques (varius esofàgiques o gàstriques, gastropatia per hipertensió portal); troballes proves d’imatge (esplenomegàlia, circulació col·lateral, shunts, trombosis portal, velocitat de la vena porta); signes indirectes d’hipertensió portal (varius esofago-gàstriques, ascites, esplenomegàlia >130mm i plaquetopènia); valor de fibroscan (kPA); portador de TIPS previ; tractament de la hipertensió portal (profilaxis primària o secundària, beta-bloquejants o lligadura de varius endoscòpica, tipus de beta-bloquejant, dosi).

**· Basals en el període immediat previ a la cirurgia o en el moment de l’ingrés per a la cirurgia:**

Presència d’ascites, peritonitis bacteriana espontània, encefalopatia hepàtica, peritonitis bacteriana secundària, punts i classe de Child Pugh, MELD.

**· Quirúrgiques i postquirúrgiques:**

- Tipus de cirurgia; indicació cirurgia; urgent o electiva; classe ASA; tractament antibiòtic previ, intra o post quirúrgic i motiu terapèutic o profilàctic de l’antibioticoteràpia; transfusió d’hemoderivats (hematies, plaquetes, plasma) pre-, intra- o postquirúrgic; administració d’altres tractaments hemostàtics (àcid tranexàmic, desmopresina, vitamina K, fibrinogen, combinació); realització de ROTEM en el perioperatori; suspensió del tractament beta-bloquejant previ a la cirurgia i dies totals sense tractament beta-bloquejant; tractament amb fàrmacs vasoactius perioperatori o postoperatori; col·locació de TIPS prequirúrgic.

- Presència de complicacions postquirúrgiques (si/no), tipus de complicacions, presència de descompensació hepàtica en el postquirúrgic (si/no), tipus de descompensació hepàtica, temps fins a la descompensació, infecció postquirúrgica i tipus d’infecció, presència de SIRS, presència de *Acute on Chronic Liver Failure* (ACLF), hepatitis postquirúrgica (causa, valors màxims ALT i AST), fracàs renal postquirúrgic (causa, valor màxim Creatinina), data d’alta i temps total d’ingrés (dies).

**· Al seguiment**:

Mort, causa, data de mort, mort als 7-30-60-365 dies; trasplantament hepàtic i data; punts i classe de Child Pugh i de MELD a l’any o a la data de l’últim control si no s’ha complert l’any de seguiment; desenvolupament d’ascites (data, temps des de la cirurgia, tractament amb diürètics o paracentesis, evolució); desenvolupament de peritonitis bacteriana espontània (data, temps des de la cirurgia); desenvolupament d’encefalopatia hepàtica (data, temps des de la cirurgia), desenvolupament d’insuficiència renal (data, temps des de la cirurgia, causa de la insuficiència renal); aparició d’hepatocarcinoma (data i temps des de la cirurgia); col·locació de TIPS; aparició de trombosis de l’eix espleno-porto-mesentèric (data i temps des de la cirurgia); data de l’últim control, pèrdua de seguiment i temps total de seguiment.

**3- Analítiques:**

**· Basals:** Data de l’analítica basal prèvia a la cirurgia o en el moment més pròxim a la cirurgia; valors de Na+, K+, creatinina, urea, Albúmina, Bilirubina, AST, ALT, GGT, FA, PCR, Hb, leucòcits, plaquetes, INR.

**· Post cirurgia:** En el postquirúrgic immediat definit pels 5-10 dies posteriors a la cirurgia o la última analítica disponible en cas d’alta més precoç; valors de Na+, K+, creatinina, urea, Albúmina, Bilirubina, AST, ALT, GGT, FA, PCR, Hb, leucòcits, plaquetes, INR. Punts i classe del Child Pugh.

**4- Hemodinàmiques:**

- Hemodinàmica hepàtica amb cateterisme de venes suprahepàtiques per a realització de la mesura del gradient de pressió venosa hepàtica basal (GPVH) disponible en qualsevol moment de la història del pacient (data i valor del GPVH).

- Hemodinàmica hepàtica amb mesura del GPVH disponible en els 2 anys previs a la cirurgia; data d’aquesta hemodinàmica; registre dels paràmetres hemodinàmics sistèmics, cardiopulmonars i hepàtics d’aquesta hemodinàmica més pròxima a la cirurgia (pressió arterial mitja, freqüència cardíaca, despesa i índex cardíac, pressió arterial pulmonar, pressió capil·lar pulmonar, resistència vascular pulmonar, pressió aurícula dreta, pressió suprahepàtica lliure, pressió suprahepàtica enclavada, pressió vena cava inferior, test agut a propranolol, GPVH post propranolol, resposta aguda a test propranolol); aldosterona basal, pro-BNP basal, insulina basal, activitat renina-angiotensina plasmàtica basal.

- Hemodinàmica hepàtica amb mesura del GPVH disponible en algun moment del postquirúrgic, amb data i valor del GPVH. Resposta hemodinàmica al test agut de beta-blocadors i resposta crònica al tractament. Relació temporal entre l’estudi hemodinàmic de mesura del GPVH i la cirurgia realitzada.

**5.7. ESTRATÈGIA ANÀLISI DE DADES**

- Anàlisi descriptiu global de la cohort, en el que les variables demogràfiques, clíniques, analítiques i hemodinàmiques s’expressen com a taxes, mitjanes i desviació estàndard (variables distribució normal, N>30) o medianes amb RIQ (distribució no normal).

- Anàlisi univariat. Variables qualitatives categòriques informades com a freqüències, expressades en taules de contingència i comparació amb el test de chi-quadrat ([*χ*](http://en.wikipedia.org/wiki/Chi_%28letter%29)2) o prova exacta de Fisher. Variables quantitatives o contínues informades com valors mitjans +/- desviació estàndard i comparació amb t de Student per a dades independents no aparellades o la prova no paramètrica de U-Mann Whitney.

- Anàlisi de la probabilitat de descompensació i de mort durant el seguiment a través de l’anàlisi per riscos competitius, on la mort i el trasplantament es consideren esdeveniments competitius.

- Anàlisi multivariat. A través de l'eliminació de variables no significatives de l'anàlisi univariat selecció de variables a incloure a l’anàlisi multivariat, considerant valors de P inferiors a 0,05 per a associacions per indicar significació estadística.

- Realització dels càlculs estadístics amb programa SPSS statistics versió 25. Realització dels gràfics amb el programa GraphPad – Prism.

**6. CONSIDERACIONS ÈTIQUES**

L’estudi es duu a terme d'acord amb els principis ètics establerts per l'Associació Mèdica Mundial a la Declaració de Hèlsinki de principis ètics per a la investigació mèdica que impliqui subjectes humans, amb el compliment de la última versió d’octubre de 2013, Brasil. El protocol de recerca és presentat per a la seva consideració, orientació i aprovació pel Comitè Ètic d’Investigació Clínica (CEIC) de l’Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Segons la "Llei orgànica 15/1999 de protecció de dades de caràcter personal", la informació personal i clínica dels participants és confidencial i només s’utilitzarà a efectes de la investigació. En aquest cas, al tractar-se d’un estudi de naturalesa observacional i retrospectiva no s’obtindrà el consentiment informat firmat per a cada participant.

**7. BIBLIOGRAFIA**

1. Csikesz NG, Nguyen LN, Tseng JF, Shah SA. Nationwide volume and mortality after elective surgery in cirrhotic patients. J. Am. Coll. Surg. 2009;208:96–103.
2. ﻿Carbonell AM, Wolfe LG, DeMaria EJ. Poor outcomes in cirrhosis-associated hernia repair: a nationwide cohort study of 32,033 patients. Hernia 2005;9(4):353–7.
3. Teh SH, Nagorney DM, Stevens SR, Offord KP, Therneau TM, Plevak DJ, et al. Risk Factors for Mortality After Surgery in Patients With Cirrhosis. Gastroenterology. 2007;132:1261–1269.
4. Northup PG, Wanamaker RC, Lee VD, Adams RB, Berg CL. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Predicts Nontransplant Surgical Mortality in Patients With Cirrhosis. Ann. Surg. 2005;242:244–251.
5. Nguyen GC, Correia AJ, Thuluvath PJ. The Impact of Cirrhosis and Portal Hypertension on Mortality Following Colorectal Surgery: A Nationwide, Population-Based Study. Dis. Colon Rectum. 2009;52:1367–1374.
6. Telem DA, Schiano T, Goldstone R, Han DK, Buch KE, Chin EH, et al. Factors That Predict Outcome of Abdominal Operations in Patients With Advanced Cirrhosis. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2010;8:451–457.
7. Artinyan A, Marshall CL, Balentine CJ, Albo D, Orcutt ST, Awad SS, et al. Clinical outcomes of oncologic gastrointestinal resections in patients with cirrhosis. Cancer. 2012;118:3494–3500.
8. Ziser A, Plevak DJ, Wiesner RH, Rakela J, Offord KP, Brown DL. Morbidity and Mortality in Cirrhotic Patients Undergoing Anesthesia and Surgery. Anesthesiology. 1999;90:42–53.
9. ﻿de Goede B, Klitsie PJ, Lange JF, Metselaar HJ, Kazemier G. Morbidity and mortality related to non-hepatic surgery in patients with liver cirrhosis; a systematic review. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2012;26:47–59.
10. ﻿Kim SY, Yim HJ, Park SM, Kim JH, Jung SW, Seo YS, et al. Validation of a Mayo post-operative mortality risk prediction model in Korean cirrhotic patients. Liver Int 2011;31:222–228.
11. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Abraldes JG, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. J Hepatol 2021;76(4):959–74.
12. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. Gastroenterology 2007;133(2):481–8.
13. ﻿Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Visa J, et al. Surgical ressection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. Gastroenterology 1996;1018–1022.
14. Reverter E, Cirera I, Albillos A, Debernardi-Venon W, Abraldes JG, Llop E, et al. The prognostic role of hepatic venous pressure gradient in cirrhotic patients undergoing elective extrahepatic surgery. J. Hepatol. 2019;71:942–950.
15. Rabiee A, Garcia-Tsao G, Tapper EB. An Official Learning Resource of AASLD review nonselective Beta-Blockers in Portal Hypertension: why, when, and How? Clinical Liver Disease, 2020;19:3:118-123.
16. Villanueva C, Albillos A, Genescà J, et al. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double‐blind, placebo‐controlled, multicentre trial. *Lancet* 2019;393:1597‐1608.
17. La Mura V, Abraldes JG, Raffa S, Retto O, Berzigotti A, García-Pagán JC, et al. Prognostic value of acute hemodynamic response to i.v. propranolol in patients with cirrhosis and portal hypertension. J. Hepatol. 2009;51:279–287.
18. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, García-Pagan JC. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2009;6:573–582.
19. Azoulay D, Buabse F, Damiano I, et al. Neoadjuvant transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a solution for extrahepatic abdominal operation in cirrhotic patients with severe portal hypertension. J Am Coll Surg 2001;193(1):46–51.
20. Alvarado-Tapias E, Ardevol A, Garcia-Guix M, Montañés R, Pavel O, Cuyas B, et al. Short-term hemodynamic effects of β-blockers influence survival of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol [Internet]. 2020 Oct 1;73(4):829–41.
21. Berzigotti A, Seijo S, Arena U, Abraldes JG, Vizzutti F, García-Pagán JC, et al. Elastography, spleen size, and platelet count identify portal Hypertension in patients with compensated cirrhosis. Gastroenterology 2013;144:102-111.