

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2016/17

DOCTORANDO: **ACHECAR JUSTO, LINETTE MARÍA**

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D420 CIENCIAS DE LA SALUD**
DEPARTAMENTO DE: **MEDICINA Y ESPECIALIDADES MÉDICAS**
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

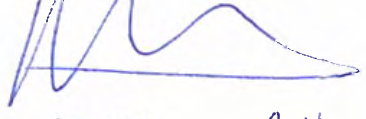
En el día de hoy 28/09/17, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de LUIS RUIZ DEL ÁRBOL OLMOS.

Sobre el siguiente tema: *LA DISFUNCIÓN CARDÍACA EN LA CIRROSIS CON HIPERTENSIÓN PORTAL. SU RELACIÓN CON LOS CAMBIOS CIRCULATORIOS-HEMODINÁMICOS Y CON EL PRONÓSTICO DE NUESTROS PACIENTES*

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL¹ de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): SOBRESALIENTE

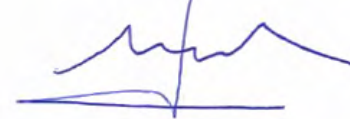
Alcalá de Henares, 28 de Septiembre de 2017

EL PRESIDENTE



Fdo.: M. Alcazar de Uyon

EL SECRETARIO



Fdo.: Eduardo Ayria Barrio

EL VOCAL



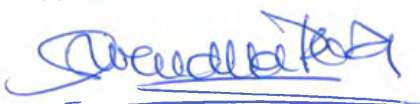
Fdo.: Alba Isabel Franco Moscoso

Con fecha 4 de octubre de 2017 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- Conceder la Mención de "Cum Laude"
 No conceder la Mención de "Cum Laude"

FIRMA DEL ALUMNO,

La Secretaria de la Comisión Delegada



Fdo.: Linette Achecar Justo



¹ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:



Universidad
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES
DE POSGRADO Y DOCTORADO

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 4 de octubre, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por ACHECAR JUSTO, LINETTE MARÍA, el día 28 de septiembre de 2017, titulada *LA DISFUNCIÓN CARDÍACA EN LA CIRROSIS CON HIPERTENSIÓN PORTAL. SU RELACIÓN CON LOS CAMBIOS CIRCULATORIOS-HEMODINÁMICOS Y CON EL PRONÓSTICO DE NUESTROS PACIENTES*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención “cum laude”, arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

MENCIÓN “CUM LAUDE”

Alcalá de Henares, 10 de octubre de 2017
EL PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE ESTUDIOS
OFICIALES DE POSGRADO Y DOCTORADO



Juan Ramón Velasco Pérez

Copia por e-mail a:

Doctorando: ACHECAR JUSTO, LINETTE MARÍA
Secretario del Tribunal: EDUARDO ALEGRÍA BARRERO.
Director de Tesis: LUIS RUIZ DEL ÁRBOL OLMOS



DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D^a _____
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo
presentado la misma en formato: soporte electrónico impreso en papel, para el depósito de la
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el nº de páginas: _____ se procede, con
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a ____ de _____ de 20 ____

Fdo. El Funcionario



*Melchor Álvarez de Mon Soto, Catedrático de Medicina y Director del
Departamento de Medicina y Especialidades Médicas*

INFORMA QUE:

En su opinión, el trabajo de investigación presentado por D^a. **Linette María Achécar Justo** titulado “**La disfunción cardíaca en la cirrosis con hipertensión portal. Su relación con los cambios circulatorios-hemodinámicos y con el pronóstico de nuestros pacientes**”, realizado bajo la dirección del Dr. D. Luis Ruíz del Árbol Olmos y, reúne los requisitos científicos, metodológicos, formales y de originalidad suficientes para ser defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

Y para que conste donde corresponda, a los efectos oportunos, se firma la presente, en Alcalá de Henares, a dieciocho de abril de dos mil diecisiete.



Yo, el Doctor Luis Ruíz del Árbol Olmos, hago constar que el trabajo: “La disfunción cardíaca en la cirrosis con hipertensión portal. Su relación con los cambios circulatorios-hemodinámicos y con el pronóstico de nuestros pacientes”. Ha sido realizado bajo mi dirección por la doctoranda Linette Achécar Justo, en virtud de obtener el grado de Doctor en medicina y expido este documento para que así conste.

Madrid, abril 2017



Fdo

Luis Ruíz Del Árbol Olmos.



Programa de doctorado: D234 Medicina Clínica

***LA DISFUNCIÓN CARDÍACA EN LA CIRROSIS CON HIPERTENSIÓN PORTAL.
SU RELACIÓN CON LOS CAMBIOS CIRCULATORIOS-HEMODINÁMICOS Y
CON EL PRONÓSTICO DE NUESTROS PACIENTES.***

Tesis doctoral presentada por:

Linette María Achécar Justo

Director:

Luis Ruíz del Árbol Olmos

Alcalá de Henares, 19 de Abril 2017

| ÍNDICE..... | PÁGINA |
|---|---------------|
| INTRODUCCIÓN..... | 3 |
| 1. Alteraciones hemodinámicas en la cirrosis hepática y su relación con el desarrollo de la cardiomiopatía cirrótica..... | 6 |
| 2. Cardiomiopatía de la cirrosis hepática..... | 10 |
| 2.1. Disfunción sistólica..... | 11 |
| 2.2. Disfunción diastólica..... | 13 |
| 2.3. Alteraciones electrofisiológicas..... | 15 |
| 3. Fisiopatología..... | 17 |
| 3.1. Disfunción sistólica..... | 18 |
| 3.2. Disfunción diastólica..... | 20 |
| 3.3. Alteraciones electrofisiológicas..... | 21 |
| 4. Manifestación clínica..... | 22 |
| 5. Diagnóstico..... | 24 |
| 6. Tratamiento..... | 33 |
| OBJETIVOS..... | 37 |
| MATERIAL Y MÉTODOS..... | 39 |
| RESULTADOS..... | 46 |
| DISCUSIÓN..... | 65 |
| CONCLUSIÓN..... | 71 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 75 |
| ABREVIATURAS..... | 89 |
| APÉNDICES..... | 92 |

Disfunción cardíaca en la cirrosis con hipertensión portal. Su relación con los cambios circulatorios-hemodinámicos y con el pronóstico de nuestros pacientes

INTRODUCCIÓN

La cirrosis hepática es la evolución final de las enfermedades hepáticas crónicas. Es un proceso caracterizado por la pérdida del parénquima hepático, que es sustituido por fibrosis y nódulos de regeneración, en un proceso anómalo de cicatrización del tejido hepático lesionado. Su etiología es variable predominando en el mundo occidental la cirrosis de origen viral por la hepatitis C y de etiología enólica y en los últimos años cada vez tiene más prevalencia la esteatohepatitis no alcohólica.

El desarrollo progresivo de la hipertensión portal como consecuencia de una resistencia incrementada al flujo sanguíneo vascular, provocada por la alteración estructural y celular con un incremento de sustancias vasoconstrictoras intrahepáticas y disminución del óxido nítrico, principal vasodilatador intrahepático, constituye el acontecimiento fisiopatológico más relevante para su evolución(1).

Las complicaciones de la cirrosis están desencadenadas por el desarrollo de la hipertensión portal. Las más comunes: la ascitis, la hemorragia por varices, la encefalopatía hepática y la disfunción renal; sin embargo, se han reportado numerosos casos en la literatura de pacientes que fallecen por complicaciones cardiovasculares.

Desde hace más de 60 años se describió que en la cirrosis existe una circulación hiperdinámica caracterizada por un aumento de la frecuencia y gasto cardíaco (GC) y una reducción en la resistencia vascular periférica (RVP) y presión arterial como consecuencia de la vasodilatación en la circulación esplácnica presente en la cirrosis, provocada por el aumento de sustancias vasodilatadoras, como es el óxido nítrico. Potente vasodilatador considerado como el mediador principal en el desarrollo y mantenimiento de las complicaciones hemodinámicas-cardiovasculares en la cirrosis hepática, entre ellas la cardiomiopatía cirrótica (CMC)(2, 3).

Inicialmente se atribuyó el origen de la CMC al efecto nocivo del alcohol, demostrándose más tarde que era independiente de la causa de la enfermedad hepática y una entidad distinta a la cardiomiopatía alcohólica, existiendo en esta última una cardiomiopatía dilatada con un aumento del volumen ventricular y una disminución de la fracción de eyección ventricular (FEVI).

En las dos últimas décadas diversos estudios ya han confirmado la existencia de alteraciones en la función cardíaca y cambios electrofisiológicos en la cirrosis en ausencia de una enfermedad cardíaca conocida(4-7). En la mayoría de los casos se mantiene latente hasta que una situación de estrés físico, farmacológico, procedimientos quirúrgicos, una derivación portosistémica percutánea intrahepática(DPPI) o el trasplante hepático la pone de manifiesto(8-10). A raíz de estas y otras publicaciones, se demostró que la CMC no guarda relación con la causa desencadenante de la cirrosis, confirmándose una vez más que se trata de una entidad clínica distinta a la cardiomiopatía enólica.

En 2005 hepatólogos y cardiólogos se reunieron para establecer una definición considerando la CMC una forma crónica de disfunción cardíaca, que implica una disfunción sistólica y/o diastólica con cambios electrofisiológicos (prolongación del intervalo QT, alteración de la coordinación eléctrica-mecánica y alteración cronotrópica) en ausencia de enfermedades cardíacas(6).

Se trata de una entidad frecuente, cuya prevalencia es del 40-50%, que en los últimos años ha adquirido una mayor relevancia debido a su asociación con el desarrollo de complicaciones propias de la cirrosis y a un peor pronóstico de estos pacientes.

La mayoría de los pacientes se mantienen asintomáticos y no suelen presentar una insuficiencia cardíaca, sin embargo, ante determinadas situaciones de estrés, físico o farmacológico, pueden presentar una clínica de insuficiencia cardíaca, arritmias ventriculares e incluso fallecer. Además de su relación con la progresión y desarrollo de complicaciones en la cirrosis(11).

Hasta la fecha no existe un tratamiento eficaz para esta entidad, siendo más bien preventivo, teniendo los beta-bloqueantes y los antagonistas de la aldosterona algún papel. El trasplante hepático como se detalla más adelante tiene un efecto beneficioso, consiguiendo revertir algunas de las alteraciones que la caracterizan.

1. ALTERACIONES HEMODINÁMICAS EN LA CIRROSIS HEPÁTICA Y SU RELACIÓN CON EL DESARROLLO DE LA CARDIOMIOPATÍA CIRRÓTICA.

En la cirrosis hepática, existe una disfunción de la circulación arterial sistémica caracterizada por una disminución de la RVP, provocada por una vasodilatación arterial esplácnica como consecuencia de la hipertensión portal (HTP), en la que existe un aumento de la producción y actividad de factores vasodilatadores, que eluden el paso hepático a través de las colaterales, dando lugar a la vasodilatación esplácnica y con esto a una disminución del volumen central, provocando la activación de sistemas vasoconstrictores como es el sistema renina angiotensina aldosterona y un aumento del GC. (1) (Figura 1)

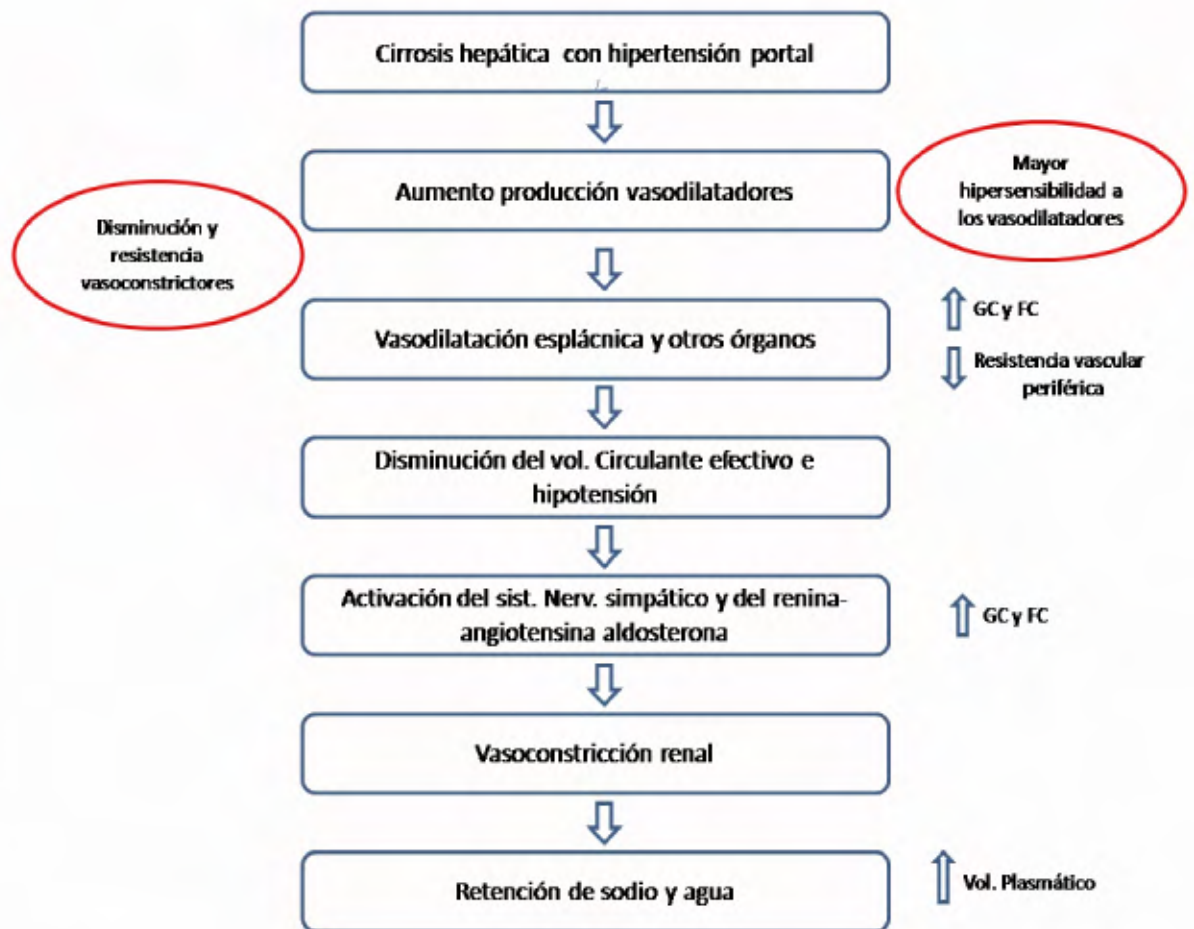


Figura 1 Fisiopatología de la circulación hiperdinámica en la cirrosis hepática.

El óxido nítrico, es considerado como el principal vasodilatador implicado en los cambios fisiopatológicos en la cirrosis e HTP. Diferentes estudios experimentales en ratas cirróticas han demostrado el importante papel de este en la regulación del flujo esplácnico y hepático, mediante la modulación de las resistencias vasculares en la HTP. Habiendo comprobado una práctica normalización de las alteraciones hemodinámicas tras administrar un inhibidor del óxido nítrico sintetasa(12, 13).

Otras sustancias vasodilatadores implicadas son: el monóxido de carbono y los cannabinoides endógenos(14). Su acumulación en la circulación porto sistémica actúa como agente inotrope negativo e intervienen en la patogénesis de la cardiomiopatía.

Además provocan una reducción de la respuesta al incremento de sustancias vasoconstrictoras(15, 16).

A medida que progresa la enfermedad hepática estos cambios hemodinámicos son más acusados. En una fase inicial de la enfermedad existe una ligera reducción de la RVP compensada por un aumento del GC que permite mantener un volumen arterial efectivo. Sin embargo, en estadios avanzados en donde se ha desarrollado alguna complicación propia de la cirrosis, la vasodilatación esplácnica es mayor y por tanto, el volumen arterial efectivo menor, no siendo compensada por un aumento en el GC, demostrando la evidencia clínica que en este estadio existe una reducción del GC(11). Por consiguiente, en fases avanzadas de la enfermedad existe una activación de los sistemas vasoconstrictores, sistema renina angiotensina, sistema nervioso simpático, hipersecreción de la vasopresina, que permiten mantener un volumen arterial efectivo y la presión arterial, aunque en contraposición tienen una importante implicación en el desarrollo de complicaciones ante su efecto en la función renal, provocan una vasoconstricción renal, retención de sodio y agua con el desarrollo de edema, ascitis y síndrome hepatorenal (SHR)(14) (Figura 2). Se ha demostrado una relación entre la insuficiencia hepatocelular y la presencia de disfunción diastólica ventricular izquierda (DDVI), así como una peor la respuesta sistólica ventricular izquierda ante la activación del sistema simpático (11,17).

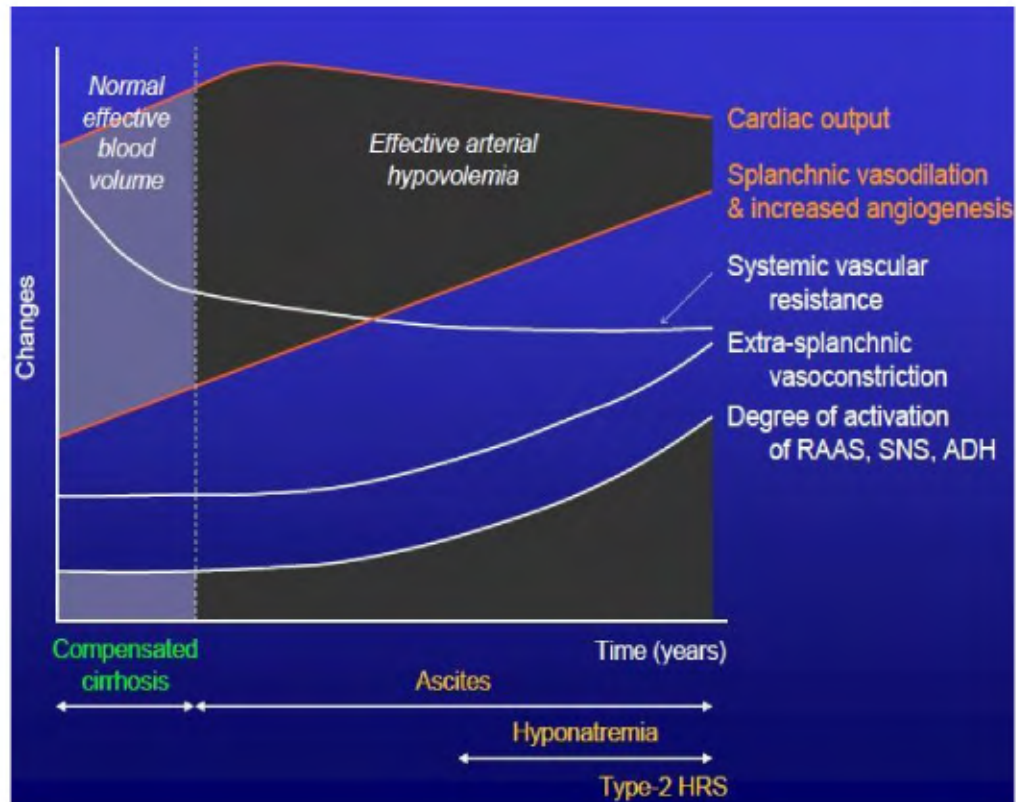


Figura 2 Teoría de la vasodilatación arterial periférica y su relación con el desarrollo de la disfunción renal en la cirrosis. Inicialmente esa vasodilatación en una fase inicial de la enfermedad se ve compensada por la circulación hiperdinámica con un aumento del GC. Una vez que se desarrollan complicaciones propias de la cirrosis esa vasodilatación es mayor sin existir en este momento un aumento del GC compensatorio, precisando de la activación de sistemas vasoconstrictores que como consecuencia favorecen el desarrollo de un SHR. Adaptada de Arroyo V y cols. J Hepatol 2007 (18).

En consecuencia, estas alteraciones hemodinámicas en la cirrosis con una incompetencia del corazón en fases generalmente avanzadas de la enfermedad, hacen que se exacerben y desarrollen complicaciones propias de la cirrosis como alteración en la función renal, cerebral y pulmonar (10,19). Por tanto existe ya evidencia de que un deterioro en la función cardíaca tiene un papel principal en el deterioro circulatorio y de la función renal.

La actividad de la renina plasmática (ARP) es un índice para estimar el volumen arterial, si es superior a 4 estamos ante un volumen arterial ineficaz(19)

2. CARDIOMIOPATÍA DE LA CIRROSIS HEPÁTICA

En la cirrosis hepática, al tener una circulación hiperdinámica, como ya se ha descrito, tienen un GC aumentado en situaciones de reposo, que al someterlos a una situación de estrés dicho aumento del GC es insuficiente para satisfacer las necesidades de la demanda(18-21).

A raíz de la publicación de casos de muerte inesperada tras un fallo cardíaco, al producirse un trasplante hepático (TH)(22) o la realización de una DPPI(23) o una derivación quirúrgica, se incrementa el interés por esta patología, en la que la evidencia acumulada en las últimas dos décadas demuestra que la cirrosis en si se asocia a una alteración cardíaca independiente de su causa.

Inicialmente se asoció al origen enólico de la cirrosis como consecuencia de los primeros registros de pacientes cuya cirrosis era de etiología alcohólica, asumiendo entonces que el alcohol estaría implicado en las alteraciones hemodinámicas, considerándose un agente tóxico para el corazón.

Desde hace unos 20 años se conoce que la alteración cardíaca existente en la cirrosis, es independiente de su causa y se trata de una entidad distinta a la miocardiopatía enólica(24).

Es una alteración cardíaca crónica, caracterizada por una disfunción sistólica y/o diastólica con alteraciones electrofisiológicas, que se mantiene silente debido a la reducción de la poscarga, pero que ante determinadas situaciones de estrés, se pone de manifiesto(6). Su prevalencia estimada es de un 40-50%.(25)

2.1. Disfunción sistólica

La función sistólica es la responsable de mantener una adecuada presión arterial (PA) y GC. En la mayoría de los pacientes cirróticos, la función sistólica es normal durante el reposo, debido a una reducción de la poscarga ante una RVP disminuida. Cambios sutiles se han podido detectar en reposo utilizando nuevas técnicas ecocardiográficas(26).

El ejercicio físico produce un aumento ligero de las presiones del ventrículo izquierdo (VI) y con ello un aumento de la FEVI y FC(21). Asimismo, la administración de vasoconstrictores como la terlipresina incrementa la RVP y con ello la poscarga(9). Es por ello que tanto el ejercicio como la administración de vasoconstrictores ponen de manifiesto una alteración contráctil, con una incapacidad para mantener una adecuada PA y GC con respecto a la demanda. En los pacientes con cirrosis se ha visto un ligero incremento de la FC y del volumen al final de la diástole y disminución de la FEVI (22).

Varias son las publicaciones que demuestran esta alteración contráctil en la cirrosis. Inicialmente, en modelos animales, ratas con una cirrosis no alcohólica. En este contexto el estudio más relevante es el de Carmelo y cols(27) que demostraron que a pesar de un incremento de la RVP existió una disminución del 50% del GC. Confirmando así su relación independiente con el alcohol. Posteriormente, estudios en humanos confirman estos hallazgos, en los que se compararon pacientes con y sin cirrosis enólica.

Bernardi y cols(28) encontraron una prolongación entre el período de preeyección y el tiempo de eyección ventricular en 22 pacientes con y sin cirrosis alcohólica, tanto en reposo como después de un ejercicio, siendo indicador de

disfunción contráctil, resultando la determinación de estos parámetros por cateterismo cardíaco un parámetro útil para determinar la función contráctil.

Grose y cols(19) objetivaron un incremento subóptimo del GC tras la realización de ejercicio en los pacientes con cirrosis con relación a los controles. Más tarde, Wong y cols(21)demostraron en 39 pacientes con cirrosis con una valoración cardiológica normal (incluyendo electrocardiograma, radiografía de tórax, sin historia de hipertensión arterial, enfermedad pulmonar o cardíaca) la existencia de una respuesta cardíaca reducida durante el ejercicio. Documentaron alteraciones estructurales como un mayor grosor ventricular y alteraciones en el funcionamiento cardíaco como un incremento significativamente menor del GC en los cirróticos con ascitis y sin ascitis, tras la realización de un ejercicio gradual con relación a los controles. Además, establecieron que a mayor deterioro de la función hepática mayor fue la disfunción contráctil. La alteración cardíaca más notable fue la disfunción diastólica asociada a una respuesta inotrópica y cronotrópica negativa durante el ejercicio, a pesar de tener una función sistólica normal en reposo, medida por la FEVI, que aunque era normal era menor que en los controles.

Ya a mediados de los años 70 y 80 se realizaban estudios valorando los cambios hemodinámicos y su repercusión en la función contráctil a través de cateterismos cardíacos tras la infusión de sustancias vasoconstrictoras. Limas C y cols (29)evaluaron la función ventricular en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica tras administrar angiotensina, en la que constataron un aumento de la RVP hasta valores normales sin que se tradujera en un aumento del GC, lo que ponía de manifiesto que una normalización de la poscarga empeora el funcionamiento cardíaco. Mikulic y cols(30), tras la administración de dobutamina en pacientes con cirrosis de origen enólico, constataron que a pesar de ser un agonista adrenérgico β_1 , el volumen sistólico se incrementó menos del esperado al compararlo con sujetos sanos. Otro estudio valoró la respuesta cronotrópica cardíaca tras la administración de

isoproterenol, observándose que en los cirróticos se requiere de más dosis que en los pacientes sanos para conseguir un aumento de la FC de 25 latidos/minuto(31). Un estudio más reciente desarrollado por Krag A y cols, estudiaron el funcionamiento cardíaco antes y después de administrar 2mg de terlipresina a un grupo de 24 pacientes con cirrosis y ascitis, 9 de ellos con ascitis refractaria. Observaron un incremento en la presión arterial media, con una disminución de la FEVI y GC en un 16 y 17% respectivamente, correlacionándose dicha alteración con el grado de descompensación(9).

2.2. Disfunción diastólica

La DDVI suele ser una manifestación temprana de las enfermedades cardiovasculares, ya que cualquier alteración estructural del miocardio afecta al VI con un patrón anormal de llenado, caracterizado por una alteración del flujo transmitral, con un incremento de la contribución auricular al llenado ventricular ante una presión auricular normal. La DDVI suele preceder a una disfunción sistólica. Su prevalencia está entre el 45-56%.

La DDVI se caracteriza por una alteración de la relajación del VI durante la diástole, como resultado de una hipertrofia del miocito o un aumento del colágeno intersticial. Esto provoca una relajación más lenta, una resistencia al llenado ventricular y un aumento de las presiones de llenado, siendo esto último la principal consecuencia fisiopatológica de la DDVI. Se consideran las presiones de llenado elevadas cuando la presión de enclavamiento pulmonar es $>12\text{mmHg}$ o la presión al final de la diástole es $>16\text{mmHg}$ (32).

La hipertrofia miocárdica es la alteración estructural más frecuente. En la autopsia de 135 pacientes con cirrosis un 43% presentó alteraciones estructurales, la mayoría hipertrofia ventricular izquierda(25).En la cirrosis se considera que la retención de sodio, la expansión de volumen y la activación del sistema nervioso simpático intervienen en el desarrollo de estos cambios estructurales en el miocardio (33, 34). La aurícula izquierda se dilata en respuesta a la mayor resistencia al llenado ventricular.

La diástole la podemos dividir en 4 fases que comprenden desde el cierre de la válvula aórtica al cierre de la mitral. La primera fase es la relajación isovolumétrica sin llenado ventricular. La segunda fase incluye el llenado precoz y rápido donde se produce el 60-90% del llenado ventricular. La tercera fase es un llenado lento que corresponde a un 5% y la cuarta fase es el llenado tardío producido por la aurícula izquierda y representa el 25%.

Como consecuencia de la hipertrofia del miocardio, la relajación del ventrículo es más lenta provocando una disminución del llenado ventricular en la fase precoz que ante una presión de la aurícula izquierda normal, el llenado se realizará en una gran parte por la contribución auricular, fase tardía. A medida que progresa la enfermedad la contractilidad auricular es menor, por lo que disminuye su contribución y así el llenado ventricular.

Varios son los estudios publicados que ponen de manifiesto la existencia en la cirrosis de una DDVI, con el hallazgo en el ecocardiograma bidimensional de una mayor contribución auricular al llenado ventricular, teniendo una relación directa con el deterioro de la función hepática, siendo más marcada en los pacientes con ascitis(17, 33, 34).

Además, se ha relacionado con el pronóstico de estos pacientes. Los pacientes con un índice E/A<1 se relacionaron con una mayor necesidad de TH, con datos de que tras el trasplante, la DDVI puede mejorar en algunos pacientes(35). Así mismo aquellos pacientes con un índice E/A<1 tuvieron una menor supervivencia tras 1 año de implantado una DPPI(8). El resultado de determinadas intervenciones en la cirrosis como un TH, la implantación de una DPPI y una paracentesis van a depender del grado de DDVI(36). Estando relacionado esta última con la gravedad de la enfermedad hepática (38,37), aunque no todos los estudios han podido demostrar dicha relación (39).

2.3. Alteraciones electrofisiológicas.

Estas alteraciones incluyen una prolongación del intervalo QT, una asincronía entre el estímulo eléctrico y mecánico de la sístole y un efecto cronotrope negativo. La prolongación del intervalo QT es la más característica en la CMC, representando una prolongación de la sístole ventricular, favoreciendo el desarrollo de arritmias y muerte súbita e interviniendo en la supervivencia de estos pacientes. El intervalo QT representa la despolarización y repolarización ventricular.

La prolongación del intervalo QT ocurre de manera frecuente en la cirrosis, con una prevalencia de un 45% con respecto al 5% de la población general. Dicha alteración es independiente del origen de la cirrosis y guarda una relación directamente proporcional con el grado de disfunción hepática, así en los pacientes con un Child-Pugh A solo está presente en el 25%, alcanzando el 51% y 60% en los pacientes Child-Pugh B y C, respectivamente(28).

El intervalo QT varía con la frecuencia cardíaca, siendo inversamente proporcional a esta, por lo que es preciso su corrección para una adecuada

interpretación del mismo, considerando un QTc patológico >440ms. La edad y el sexo también influyen en el mismo, siendo mayor en edades avanzadas y mujeres. Existen varias fórmulas para calcular el QTc, aquellas que utilizan la distancia del intervalo R-R son las que tienen mayor concordancia entre sí, como es la fórmula de Fridericia (Figura 3). Se considera QTc normal de 400 a 440 ms. Es borderline en varones entre 430-450 ms y en mujeres, entre 451-470 ms. Elevado en varones por encima de 450 ms, y en mujeres, por encima de 470 ms(40).

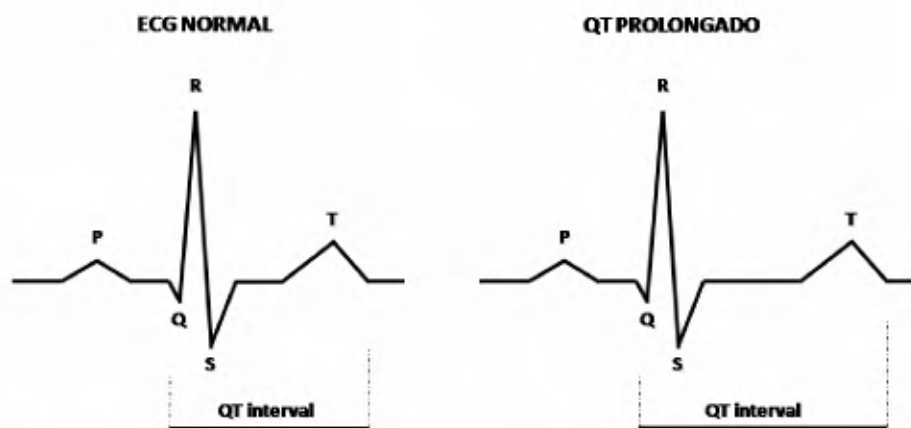


Figura 3 Intervalo QT. El intervalo QT es una medida a partir de la onda Q hasta la onda T durante el ciclo eléctrico. El intervalo QT es dependiente del sexo y de la FC y necesita ser corregido por la FC. El intervalo QT corregido (QTc) estima el intervalo QT con una FC de 60lpm. En la cirrosis se utiliza la fórmula de Fridericia: $QT/RR (0.33)$. Adaptada de Ruíz- del-Árbol L y cols. World J Gastroenterol 2015 (41)

Su relevancia clínica radica en la predisposición de arritmias ventriculares que pueden ocasionar muerte súbita y un incremento en la mortalidad de estos pacientes como se ha demostrado en varios estudios. La más característica la torsade de pointes que puede desencadenar una fibrilación ventricular. Ya en 1993 Day y cols. demostraron que aquellos pacientes con una hepatopatía enólica que presentaron una prolongación del QT, fallecieron durante el seguimiento a diferencia de los controles, y además reportaron que el 43% de estos pacientes tuvieron una muerte súbita(42). También Bernardi M y cols, observaron que la supervivencia de los pacientes con un

intervalo QT prolongado era menor, estableciendo una asociación clara en los pacientes con un Child-Pugh A, en los que si se pudo corroborar dicha relación, sugiriendo por tanto que en una etapa precoz de la cirrosis puede ser un importante factor de riesgo de mortalidad a tener en cuenta que se puede ver atenuado por otros factores de riesgo presentes en la cirrosis(28).

El estímulo eléctrico y mecánico de la sístole representa la duración total del intervalo sistólico que tiene dos componentes principales: el período de pre-eyección y el de eyección del ventrículo izquierdo. El período de preeyección es el intervalo de tiempo entre el inicio de la despolarización hasta el inicio de la eyección ventricular. El período de eyección es ya cuando la sangre sale hacia el sistema arterial. El estímulo eléctrico-mecánico en los pacientes cirróticos presenta una gran variabilidad, existiendo una asincronía entre ambos con una prolongación del período de preeyección(43).

La incompetencia cronotrópica se define como la incapacidad del corazón para incrementar la FC en respuesta a una demanda. Varios estudios han demostrado una alteración cronotrópica en respuesta al ejercicio, al estímulo farmacológico, paracentesis e infecciones. (10, 22)

3. FISIOPATOLOGÍA

Desde que se constató la existencia de una circulación hiperdinámica en la cirrosis y las alteraciones cardiovasculares, varias son las investigaciones desarrolladas en aclarar su patogenia y varios son los mecanismos implicados. En diversos estudios se ha demostrado que esta entidad es más prevalente en los pacientes con una cirrosis descompensada, por lo que el fallo hepático y el desarrollo de HTP se han considerado como un posible factor de los cambios cardíacos en estos pacientes. Asimismo, la disfunción autonómica, presente en los pacientes cirróticos, alteraciones estructurales

y funcionales en la membrana del cardiomiocito, así como una exposición prolongada a diversas sustancias como consecuencia de la disfunción circulatoria en la cirrosis son alguno de los mecanismos fisiopatológicos propuestos para esta entidad.

3.1. Disfunción sistólica:

- Disfunción autonómica: la contractilidad miocárdica es regulada sobre todo por el sistema nervioso simpático a través de los receptores β -adrenérgicos. En la cirrosis avanzada es conocido que existe una disfunción autonómica, presente en el 35-80% y está relacionada directamente con el deterioro de la función hepática(44-46). En la que existe una disminución de la sensibilidad, una hiporreactividad a la acción de las sustancias vasoconstrictoras. Además, una exposición prolongada a la noradrenalina termina provocando entre otras cosas una lesión miocárdica.

- Alteración en el sistema β -adrenérgico: la estimulación β -adrenérgica es imprescindible para la contracción miocárdica. Está demostrado que en los pacientes con cirrosis existe una disminución de los receptores β -adrenérgicos y de su funcionamiento, así como una disminución de la proteína G, siendo la interacción de ambos responsable de la activación de la adenilatociclasa que provoca la producción de adenosínmonofosfato cíclico (cAMP), que activa a la proteínkinasa, que interviene en la entrada de calcio iónico a través del sarcolema desde el espacio extracelular y también provoca la salida de calcio del retículo sarcoplásmico. El calcio se une a la troponina C produciendo la liberación de la unión troponina-tropomiosina que favorece el acortamiento muscular. Cuando disminuye el calcio intracelular, se vuelve a formar el complejo troponina-tropomiosina que bloquea los puentes de miosina y actina iniciando la relajación muscular(47, 48). Es por todo esto que la disminución de los receptores β -adrenérgicos, un peor funcionamiento de los mismos y la disminución de la proteína G tienen una repercusión negativa en la contracción cardíaca(49).

- Estudios con ratas cirróticas han demostrado que existe una alteración en la membrana plasmática del cardiomiocito, con un incremento de colesterol y fosfolípido que generan cambios en la permeabilidad de la membrana y provoca una disminución de los receptores β -adrenérgicos y su unión con la proteína G afectando por tanto la contractilidad miocárdica, siendo su integridad fundamental para un correcto funcionamiento de los receptores de membrana(50).

- Los endocannabinoides también han sido asociados a la CMC, ya que en la cirrosis existe un aumento del canabinoide subtipo 1, que inhibe la activación de la proteína G provocando una disminución de la entrada de calcio al citosol del cardiomiocito, teniendo por tanto un efecto inotrope negativo. Antagonistas de este canabinoide en modelos de ratas han demostrado una mejoría de la función contráctil en la CMC(51).

- El óxido nítrico y el monóxido de carbono, ambos con un efecto inotrope negativo, estimulan la guanilatociclasa que produce la guanosinmonofosfato cíclico (cGMP) que interviene en la inhibición de la entrada de calcio al miocito. La estimulación de la vía del óxido nítrico está probablemente relacionada con el aumento de citoquinas en la cirrosis. En modelos de ratas con ligadura del conducto biliar se observó un incremento del factor de necrosis tumoral (TNF α) y de la cGMP. En este mismo estudio demuestran que al administrar un inhibidor del óxido nítrico sintetasa mejoraba la contractilidad cardíaca(52). El papel del óxido nítrico en la patogenia de la disfunción contráctil ha sido estudiado en el desarrollo de otras cardiomiopatías no cirróticas, disminuyendo la estimulación de los receptores β -adrenérgicos(53).

- La alteración en los canales de calcio y potasio influyen en la hiporreactividad del miocardio a las catecolaminas(54). Ward y cols investigaron el papel del calcio y su relación con la alteración de la contractilidad cardíaca en ratas cirróticas. Sus resultados demostraron que existe una disfunción de los canales de calcio en la

membrana plasmática del miocito, encontrándose en menor número y con un peor funcionamiento(55).

- La inflamación puede tener un papel dado que altera la permeabilidad intestinal favoreciendo la traslocación bacteriana hacia la circulación sistémica y la liberación de citoquinas que disminuyen la función ventricular, causando un efecto a nivel de la contractilidad de los miocitos y de la matriz extracelular(56, 57).

3.2 Disfunción diastólica:

Su mecanismo fisiopatológico es un aumento de la rigidez de la pared del miocardio como consecuencia de fibrosis, hipertrofia del miocardio y edema subendotelial(58, 59). Se ha demostrado que la activación del sistema renina angiotensina aldosterona induce fibrosis, implicada directa e indirectamente con el desarrollo de disfunción diastólica(60).

En estudios con ratas sin hipertensión se evidencia que una retención de sodio provoca un incremento del peso ventricular izquierdo. Siendo además dicha hipertrofia proporcional a la cantidad de sodio en la dieta como consecuencia de un incremento en la producción de aldosterona cardíaca(61). Estudios en humanos han confirmado estos hallazgos. Además, el incremento del sodio puede estimular la producción de citoquinas intracárdicas como el factor de crecimiento $-\beta$ que incrementa la producción de endotelina -1, que tiene un efecto trófico directo en el miocardio(62).

En 1958, Lusent y cols(58)reportaron la presencia de una hipertrofia miocárdica, alteración en su pigmentación, edema y fibrosis, en la autopsia de una serie de pacientes con cirrosis que no tenían historia de hipertensión arterial o enfermedad valvular. En otro estudio más reciente, visualizaron en la autopsia de 135

pacientes con cirrosis hepática que un 43% presentaban alteraciones estructurales como cardiomegalia e hipertrofia ventricular izquierda(25).

3.3. Alteraciones electrofisiológicas:

Una alteración en los canales de potasio prolonga el potencial de acción y por tanto el intervalo QT. Además los procesos infecciosos y las hemorragias contribuyen a una alteración en la contractilidad y excitabilidad miocárdica(28, 63).

La administración de determinados fármacos como: los antiarrítmicos clase Ia y III, neurolépticos, fenotiacidas, antidepresivos tricíclicos, quinolonas, macrólidos y vasopresina están relacionados con una prolongación del QT.

Al estar relacionada la prolongación del QT con los niveles del péptido natriurético ventricular, conocido también como cerebral (BNP de las siglas en inglés Brain natriuretic peptide) se considera que una alteración estructural del VI contribuye a su desarrollo(64).

Hay que tener en cuenta que diversas cardiomiopatías que provocan una disfunción sistólica presentan el QT prolongado, así como enfermedades no cardiológicas como: un desequilibrio electrolítico (hipocalcemia, hipocalcemia e hipomagnesemia), anorexia, hemorragia subaracnoidea, neuropatía diabética.

También se ha relacionado el TH con un aumento del intervalo QT, observando que en la fase anhepática, independientemente del intervalo QT previo, existe una prolongación del mismo(65).

Las endotoxinas y citoquinas son sustancias cardiotóxicas que alteran también el acoplamiento eléctrico-mecánico de la sístole ventricular(66).Asimismo, la

hiperinsulinemia presente en la cirrosis favorece a una prolongación de la repolarización y con esto una prolongación del intervalo QT(67).

Se ha demostrado también que un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático, presente sobretodo en fases avanzadas de la enfermedad, se correlaciona con la prolongación del intervalo QT, debido a que prolonga el proceso de repolarización(4). Por esto y por otros factores es que diversos eventos estresantes como puede ser una hemorragia gastrointestinal en pacientes cirróticos aumenta el intervalo QT(68).

4. MANIFESTACIÓN CLÍNICA

Se trata de una patología con escasa expresión clínica, una entidad subclínica, resultando extraño el desarrollo de insuficiencia cardíaca en la cirrosis, debido a la disminución de la poscarga como consecuencia de la vasodilatación. Es una entidad bien tolerada, que se puede manifestar ante cualquier situación que normalice el tono vascular periférico.

Cuando los pacientes son expuestos a un cambio brusco en la circulación, asociado con un incremento en las presiones de llenado ventricular por una relajación alterada, una DDVI. Están en riesgo de desarrollar una insuficiencia cardíaca congestiva, esto es lo observado tras la implantación de una DPPI o un shunt quirúrgico o el TH(8, 20, 69).

La función sistólica en la cirrosis durante el reposo es aparentemente normal, definida como una FEVI > 50%. Esta normalidad es debido a la reducción de la poscarga, pero al someter a estos pacientes a un estrés físico o farmacológico queda desenmascarada la incapacidad del corazón, para compensar esa situación de mayor demanda. Numerosos son los estudios que demuestran este hallazgo(9, 21, 33).

La presencia de la CMC se ha relacionado con el desarrollo de complicaciones propias de la cirrosis como es el SHR. El SHR es un trastorno funcional que se desarrolla en una etapa avanzada de la enfermedad, como consecuencia de una mayor vasodilatación esplácnica y una vasoconstricción renal intensa, ante la activación del sistema renina angiotensina aldosterona y el sistema nervioso simpático, todo esto frecuente en los pacientes con cirrosis y ascitis. Se clasifica en dos tipos: el tipo 1 caracterizado por un deterioro rápido y progresivo usualmente desencadenado por un fenómeno precipitante como puede ser: una infección y el tipo 2 caracterizado por un deterioro lento y estable de la función renal y con un inicio insidioso(70, 71).

En un estudio(10) en pacientes cirróticos con HTP, con ascitis a tensión y creatinina normal observaron que aquellos que desarrollaron un SHR (40%) en el estudio basal realizado, tenían de manera significativa un menor GC, volumen sistólico y una menor presión arterial media con una actividad renina plasmática (ARP) mayor con relación a aquellos que no desarrollaron un SHR. Después del desarrollo del SHR los pacientes presentaron un incremento aún mayor de las sustancias vasoconstrictoras y un mayor deterioro de los parámetros hemodinámicos con una presión arterial media, GC, volumen sistólico y función ventricular izquierda menor. Los niveles basales de la ARP y del GC fueron los únicos factores predictores para el desarrollo del SHR. Otro estudio distinto publicado por el mismo grupo (58) vieron que aquellos pacientes con una peritonitis bacteriana espontánea que desarrollaron un SHR su GC disminuyó en un 32%, no observando esto en aquellos con peritonitis que no desarrollaron un SHR. Demostrando así que una incapacidad del corazón para mantener un adecuado GC en la presencia de un factor precipitante, como puede ser una infección bacteriana, contribuía a reducir la perfusión renal y con esto al desarrollo del SHR.

Otro estudio por Krag A y cols, (72) recientemente también han establecido una relación significativa entre el grado de disfunción sistólica y la disfunción renal en pacientes con cirrosis descompensada.

A pesar de que se trata de un entidad con escasa manifestación clínica, es importante que la identifiquemos, ya que incrementa la morbi-mortalidad de estos pacientes, favoreciendo el desarrollo de complicaciones como hemos visto, y también como quedó reflejado en el estudio de un incremento de la mortalidad, en aquellos que con un cociente E/A <1 al mes de colocarles un DPPI. Orientándonos por tanto el conocimiento de esta patología a adaptar el manejo habitual a estos pacientes.(8, 73)

5. DIAGNÓSTICO

La CMC puede ser diagnosticada realizando un electrocardiograma (ECG) y un estudio ecocardiográfico bidimensional (2D) con Doppler y tisular y con la determinación de varios marcadores séricos como son los péptidos natriuréticos.

Hasta la fecha la disfunción sistólica no tiene una técnica específica no invasiva que nos permita precisar su diagnóstico, siendo valorada sobretodo por cateterismo cardíaco con la determinación del período de preeyección, que indica el inicio del complejo QRS, y el período de eyección ventricular que corresponde el inicio del flujo aórtico hasta su finalización. En las cardiomiopatías el período de preeyección está alargado y el de eyección acortado, indicando una disfunción contráctil, como demostraron Bernardi y cols(28) en su estudio en pacientes cirróticos.

La FEVI es el parámetro más empleado que, de manera global, nos da información sobre la función sistólica. Es calculada a partir del volumen al final de la diástole y el volumen al final de la sístole. Varios son los métodos que pueden ser empleados para su determinación. En los estudios de pacientes con cirrosis la ecocardiografía ha sido el método más empleado, siendo el método modificado de Simpson el de elección para su obtención(74).

De acuerdo con el consenso recientemente publicado de cardiología, se considera una FEVI baja < 52% en el hombre y <54% en la mujer, utilizando la ecocardiografía bidimensional(74).En la reunión del congreso mundial de gastroenterología en 2005 fue donde se definió la CMC y se propuso que una FEVI en reposo <55% fuera un criterio diagnóstico de disfunción sistólica(6).Sin embargo, la FEVI es muy dependiente de la sobrecarga de volumen y probablemente un valor más elevado debe ser utilizado en la cirrosis, debido a la vasodilatación y a la disminución de la poscarga en estos pacientes, lo que explicaría el valor normal durante el reposo(75).

La DDVI podemos diagnosticarla con parámetros fiables a través de métodos no invasivos como es la ecocardiografía y la resonancia.

La ecocardiografía es un estudio accesible, indoloro, que nos aporta información sobre alteraciones estructurales como aumento de grosor de la pared del VI y del tabique interventricular. Así como el aumento de la aurícula izquierda y de cavidades derechas. También nos permite identificar cambios hemodinámicos con la medición de diversos parámetros entre ellos: la FEVI, el flujo transmitral y las presiones(21, 33, 34).

El estudio ecocardiográfico, es el método diagnóstico de elección para la DDVI. Nos proporciona información sobre todo del VI, a través de diversos parámetros que nos permiten valorar su funcionamiento y la existencia de una DDVI, con la medición de la velocidad de flujo transmitral de manera adecuada en la mayoría de los pacientes. El patrón de flujo transmitral nos permite conocer parámetros de llenado ventricular. Dicha determinación se realiza con el Doppler pulsado desde el plano apical de cuatro cámaras, el volumen de muestra del Doppler pulsado se coloca en la cúspide de las valvas de la válvula mitral.

La diástole ventricular se extiende desde el cierre de la válvula aórtica hasta el cierre de la válvula mitral, y suele comprender 2/3 del ciclo cardíaco. El tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) corresponde al tiempo desde el cierre de la válvula aórtica y la apertura de la mitral, donde el volumen en el ventrículo izquierdo es constante. Posteriormente, se produce el llenado ventricular, que se divide en 3 fases en pacientes con ritmo sinusal: la primera fase de llenado rápido (onda E), la segunda fase de equilibrio, el volumen se mantiene constante ante un equilibrio de presiones auriculo-ventricular, y la tercera o llenado tardío (onda A) corresponde a la contribución auricular, que es 1/4 del volumen sistólico (25%). El tiempo de desaceleración (DT) es el tiempo requerido para la desaceleración del flujo precoz (la deflexión desde el pico de la onda E a 0).

El cociente E/A representa las velocidades de llenado ventricular, llenado pasivo o fase precoz (onda E) y en la fase tardía (onda A). Se considera normal en sujetos jóvenes >1 . El índice de relajación isovolumétrica se encuentra prolongado ante una relajación más lenta, al igual que el de desaceleración ante un llenado más lento (>200 ms). (Ver figura 3)

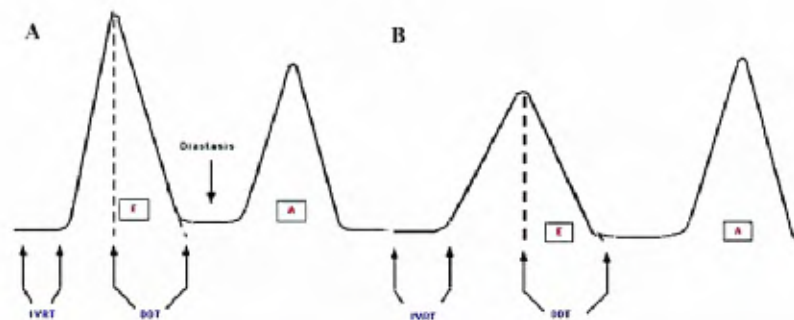


Figura 4 Patrón de llenado ventricular. **A: Situación normal** del patrón de llenado ventricular. Con la apertura de la válvula mitral se produce un llenado rápido (onda E), luego un período de llenado más lento diástasis y por último otro pico ante el llenado auricular (onda A). **B: Situación de disfunción diastólica** con prolongación del volumen isovolumétrico (IVRT) y tiempo de desaceleración (DDT), así como una mayor contribución al llenado por la contracción auricular (onda A). Adaptada de Wong F y cols.(6)

Todos estos parámetros se ven influenciados por la edad y por cambios de volumen, así como por el ritmo cardíaco y trastornos de la conducción.

En pacientes jóvenes (<60 años) el cociente E/A se considera normal >1 (patrón de flujo normal). Considerado como una alteración de la relajación un cociente E/A <1, DDVI leve o grado I, donde se incrementa la contribución auricular al llenado ventricular (onda A). Sin embargo, a medida que progresa la enfermedad ese cociente puede ser >1, conocido esto como patrón pseudonormal o una DDVI tipo II, que refleja un aumento leve-moderado de la presión en la aurícula izquierda, que provoca un patrón de llenado normal durante la diástole temprana y asimismo, la presión en el VI al final de la diástole es mayor, por lo que la contribución auricular es menor. Mientras la enfermedad continúa progresando y dicha presión auricular es mayor, existe un llenado vigoroso durante la diástole temprana y una reducción del DT (<160ms), que corresponde a un patrón restrictivo o una DDVI tipo III, asociado este último a un peor pronóstico.(Figura 5).

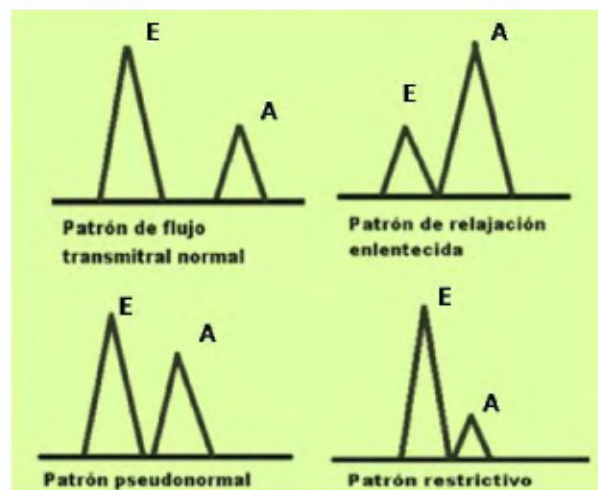


Figura 5 Patrón de llenado ventricular. Patrón de flujo transmitral normal y el patrón en los 3 tipos de DDVI.

En el Consenso llevado a cabo en 2005 para definir la cardiomiopatía en el

paciente cirrótico, se consideró una DDVI a un cociente E/A ratio <1.0 , tiempo de desaceleración > 200 ms y un tipo de relajación isovolumétrica > 80 ms(6). Hoy en día estos criterios son muy inespecíficos, permitiendo solo diagnosticar una DDVI leve o tipo I.

Sólo con las velocidades del flujo transmitral es complicado poder diagnosticar el patrón pseudonormal, pudiendo pasar desapercibido, ya que no todos los pacientes consiguen realizar adecuadamente las maniobras de valsalva, que consiste en una espiración forzada con boca y nariz cerrada, disminuyendo la precarga y desenmascarando un patrón pseudonormal, que cambia con esta maniobra. Por esto, y por las limitaciones en cuanto a las condiciones de carga y FC que tiene el patrón de flujo transmitral pudiendo modificar de manera importante el cociente E/A y el tiempo de desaceleración, los diferentes estudios en cardiología y la sociedad de cardiología consideran imprescindible la realización tanto del estudio Doppler pulsado como del Doppler tisular (DTI)(76).

El DTI, permite registrar velocidades del miocardio y del anillo mitral tanto en sístole como en diástole. Los índices derivados del DTI, del anillo mitral se consideran que están menos influidos por la precarga ventricular, especialmente la velocidad diastólica precoz del anillo mitral lateral, siendo más específico el cociente E/e' obtenido del DTI, con menos factores de confusión que el cociente E/A obtenido del Doppler convencional, con una correlación adecuada con la presión de enclavamiento pulmonar. Aporta importante información sobre las presiones del VI y el llenado ventricular, sobre todo en los pacientes con FEVI conservada, constituyendo un mayor reto que en los pacientes con una FEVI deprimida(76, 77).

El DTI determina la velocidad mitral anular precoz (e'), siendo menos volumen dependiente. La DDVI se define por una reducción de la velocidad mitral anular (e' septal <8 cms/seg y e' lateral <10 cms/seg) y un aumento del tamaño de la aurícula izquierda (>34 ml/m²). El índice E/e' nos orienta sobre el grado de disfunción. Un índice $E/e' <8$ cms/seg se considera normal, mientras que >13 cms/seg se considera

patológico traduciendo que existe poco cambio de volumen entre las dos cámaras, reflejando un incremento de las presiones de llenado del VI. Valores entre 8-13cms/seg requieren de la determinación de otros índices ecocardiográficos, como es el aumento de la aurícula izquierda ($>34\text{ml/m}^2$) o el cociente E/A con la maniobra de valsalva >0.5 (76).

Cuando revisamos los estudios de hepatología es poco frecuente que se haga referencia al DTI y que por tanto se tomen en cuenta sus parámetros para el diagnóstico de esta patología, utilizando solo como referencia los parámetros del Doppler convencional, el cociente $E/A < 1$ para definir la presencia de disfunción diastólica, que solo permite diagnosticar el grado I, no pudiendo realizar con este cociente una adecuada distinción del grado II de DDVI o patrón pseudonormal y la normalidad, quedando por tanto infra diagnosticada esta patología. Es por esto que las sociedades de cardiología recomiendan la utilización del cociente E/e' obtenido del DTI para diagnosticar la DDVI (32). Ya en las publicaciones más recientes se va haciendo referencia al DTI.

Utilizando conjuntamente las determinaciones del Doppler convencional y del tisular podemos definir los grados de DDVI en:

- **Disfunción diastólica tipo I o leve:** ante un cociente $E/A < 0.8$, DT 200 ms, TRIV ≥ 100 ms, velocidad anular $e' < 8$ cm/seg y el E/e' (septal y lateral) < 8 cms/seg. Una situación de estrés puede desenmascarar la DDVI tipo I.
- **Disfunción diastólica moderada o tipo II:** tienen un cociente E/A entre 0.8-1.5 (patrón pseudonormal) y disminuye un 50% con las maniobras de valsalva. El índice E/e' es entre 9-12 y la $e' < 8$ cm/seg.
- **Disfunción diastólica grave o tipo III:** en la que existe un llenado restrictivo del VI donde el $E/A > 2$, DT < 160 ms, TRIV ≤ 60 ms, E/e' promedio ≥ 13 (septal ≥ 15 y lateral ≥ 12).

El volumen de la aurícula izquierda está incrementado sobre todo en el grado II y III de la DDVI, pudiendo estar dentro de la normalidad en la DD leve.

Es importante al realizar estas determinaciones ecográficas, tener en cuenta la edad y la frecuencia cardíaca. En pacientes mayores de 60 años el cociente E/A suele ser <1 y tienen un DT (>200), cifras que corresponden a una DDVI tipo I, por esto ante ausencia de enfermedad cardiológica conocida u otros datos ecocardiográficos como evidencia de hipertrofia ventricular (HVI), estos valores en dicho grupo etario se pueden considerar normales. Asimismo, ante un incremento de la FC el índice E/A y la velocidad anular e' disminuyen, lo que puede conllevar sobre todo en los pacientes con cirrosis a un falso diagnóstico de DDVI.

Con esto dado, que ni el Doppler pulsado ni el Doppler tisular son perfectos para realizar el diagnóstico de la DDVI, es importante apoyarnos en otros parámetros ecocardiográficos, bien sea estructurales como la HVI o el aumento de volumen de la aurícula izquierda, así como las presiones en las venas pulmonares(76, 78).

La determinación del volumen de la aurícula izquierda es una medida mandatoria para investigar la DDVI. El índice del volumen auricular izquierdo (IVAI) tiene una fuerte asociación con la gravedad y duración de la DDVI, reflejando el efecto acumulativo de las presiones de llenado en el tiempo. En la cirrosis se ha identificado un volumen auricular izquierdo elevado, el cual ha sido interpretado como un marcador de la DDVI en estos pacientes(79). Sin embargo, hay que saber que este volumen, como ya se ha dicho con otros parámetros, no es específico, ya que puede verse en pacientes con sobrecarga de volumen, anemia y estados de elevado gasto como puede ser la cirrosis.

La determinación de la presión pulmonar nos puede orientar al diagnóstico, ya que ante la ausencia de enfermedad pulmonar el tener una presión pulmonar elevada sugiere un incremento de las presiones en el ventrículo izquierdo(80).

La resonancia cardíaca es un método fiable e ideal para realizar determinadas mediciones de la función VI. Ha emergido como el método de referencia para valorar la morfología cardíaca y sus volúmenes(81, 82). Al igual que le ecocardiografía, aporta información morfológica y funcional, teniendo mejor resolución que la ecocardiografía bidimensional. Tiene el potencial de demostrar cambios miocárdicos subclínicos antes de manifestarse la DDVI. Sus mayores desventajas son: su disponibilidad, no encontrándose en todos los centros, su coste y complejidad. En la cirrosis, su uso además en el momento actual puede estar limitado ante la necesidad de espiraciones forzadas con períodos de apnea para la adquisición de imágenes y por la presencia de taquicardia que disminuye su resolución(75).

La tomografía computarizada con emisión de fotones simples, también ha sido utilizada en algún estudio para la evaluación de la función ventricular en pacientes cirróticos. Su principal desventaja es la radiación y su resolución temporal(9, 83).

Los péptidos natriuréticos tanto el auricular (ANP) como el ventricular, mejor conocido BNP, han demostrado ser sensibles en el diagnóstico de estadíos tempranos de las enfermedades cardiovasculares. El BNP y su porción terminal NTProBNP han sido los más estudiados. Utilizados en el diagnóstico y pronóstico de la disfunción ventricular tanto sistólica como diastólica, expresando el aumento del mismo un estrés de la pared ante la sobrecarga de volumen o el aumento de presiones ventriculares(84, 85).

En la cirrosis ambos péptidos se han encontrado elevados asociándose a una sobrecarga de volumen más que a una patología cardíaca. Sin embargo, hay estudios en donde se ha asociado a la presencia de una DDVI, como es el de Wong y cols,(86) quienes desarrollaron un estudio en 36 pacientes donde encontraron que el BNP tenía una sensibilidad del 85% y especificidad del 74% en los pacientes con DDVI. Recientemente, otros estudios han confirmado su asociación con la incidencia de fallo renal, mortalidad del trasplante, su asociación con el MELD score, gravedad de la cirrosis y con la disfunción sistólica y diastólica(64, 87).

Con el electrocardiograma (ECG) podemos determinar la prolongación del intervalo QT (QTc, corregido por la FC).

Ruíz del Árbol, en una reciente revisión(41) propone un algoritmo diagnóstico de la cardiomiopatía cirrótica, que hemos tomado para este trabajo. (Figura 6)

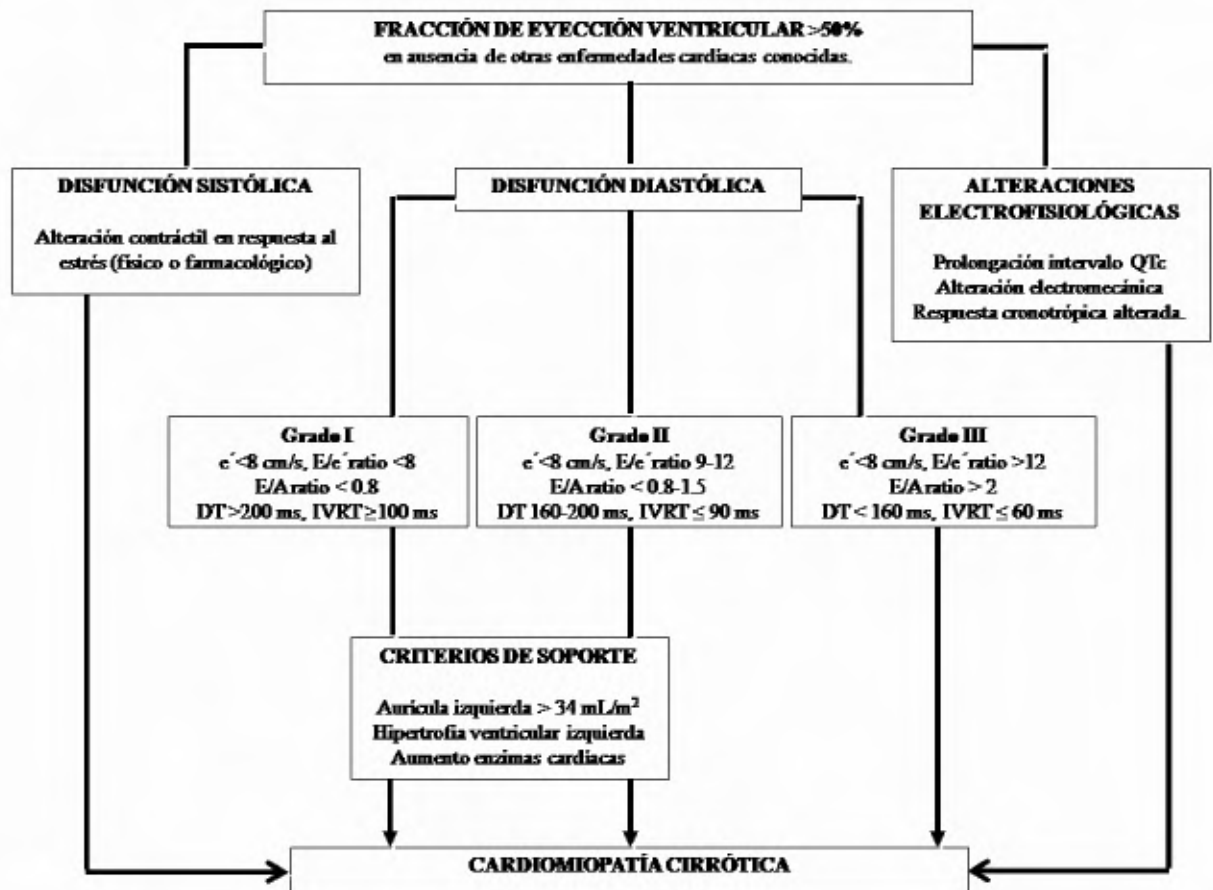


Figura 6 Algoritmo diagnóstico de la cardiomiopatía cirrótica. No existe un método estandarizado para el diagnóstico de la disfunción sistólica. La disfunción diastólica la podemos determinar con parámetros ecocardiográficos siendo el DTI el recomendado en combinación del Doppler convencional asociando la identificación de alteraciones estructurales. Las alteraciones electrofisiológicas la más representativa la prolongación del intervalo QT siendo preciso su corrección (QTc).

Es importante realizar un diagnóstico temprano para evitar complicaciones y realizar un manejo apropiado, e incluso valorar la priorización de estos pacientes en lista de TH.

6. TRATAMIENTO

No existe una terapia específica que mejore la DDVI en la cirrosis. En los pacientes no cirróticos con DDVI se pueden utilizar varios fármacos que teóricamente mejorarían la relajación del VI como son los β -bloqueantes, los antagonistas del calcio, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de la angiotensina II. No obstante en los pacientes cirróticos debido a sus alteraciones hemodinámicas y cardiovasculares, sobre todo en aquellos con una cirrosis descompensada no están recomendados. Estando contraindicados los IECA y los antagonistas de la angiotensina II por agravar la vasodilatación sistémica en estos pacientes.

Los β -bloqueantes han demostrado ser beneficiosos tanto en la prolongación del intervalo QT como en la DDVI. En esta última, al disminuir la FC, existe un mayor tiempo para el período de relajación y de llenado(88). Sin embargo, el uso de los β -bloqueantes en la cirrosis con ascitis refractaria se ha asociado a una disminución de la supervivencia, por lo que deben ser evitados en estos pacientes(89).

En cuanto al desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva su manejo no difiere con relación al de otros pacientes con DDVI sin cirrosis. Se basa sobre todo en la mejoría sintomática con diuréticos, restricción de sodio y agua y una reducción de la poscarga y de la precarga. La administración de diuréticos sobre todo antagonistas de la aldosterona ha demostrado que mejora la HVI. Pozzi y cols, (90)demostraron que el bloqueo de la aldosterona con la administración de Canreonato en pacientes con cirrosis compensada, Child A, disminuye la HVI. A pesar de ello no hubo cambio significativo en el cociente E/A en los 6 meses siguientes, probablemente por el corto período. El efecto cardiológico de los antagonistas de la aldosterona en pacientes con cirrosis descompensada Child B o C es desconocido. Si bien, es recomendable el uso con precaución de los diuréticos en estadíos avanzados de la cirrosis, pudiendo una diuresis excesiva disminuir el volumen sistólico.

La cardiomiopatía asociada a la insuficiencia adrenal ocasiona un deterioro en la contractilidad miocárdica. La insuficiencia adrenal está presente en el 10-26% de los pacientes cirróticos sin un estado crítico(91, 92). En esta situación el uso de esteroides ante una situación de estrés puede ser beneficioso en mejorar la función cardíaca, aunque se requiere de más datos.

La prolongación del QT tras el TH puede regresar en la mitad de los pacientes, tratándose probablemente de una alteración funcional en un gran porcentaje de casos, sin poder descartar alteraciones estructurales en aquellos que no regresan.

Los β -bloqueantes se han asociado con una disminución del intervalo QT en aquellos que lo presentaban elevado. Un estudio reciente confirmó que la administración de propanolol en los pacientes cirróticos en lista de espera para TH reducía el intervalo QT(93).

A pesar de que el TH es considerado como parte del tratamiento de estos pacientes, es importante tener en cuenta que los receptores de trasplante son cada vez mayores, que asocian comorbilidades cardiológicas como diabetes, hiperlipemia, con un considerable incremento de enfermedad coronaria en pacientes con enfermedad hepática terminal, estando presente entre un 18-28% de los pacientes(94).

El fallo cardíaco, infarto del miocardio y las arritmias son eventos cardiovasculares frecuentes en el perioperatorio como en el posoperatorio del TH, una importante causa de morbilidad y mortalidad presente en la mitad de los receptores(95). Recientemente, Coss y cols(96), reportaron que la edad, la diabetes, la enfermedad coronaria previa, HVI y niveles de troponina I >0.07 en el preoperatorio eran factores predictores de eventos cardiovasculares post TH.

En la fase anhepática existe una prolongación del intervalo QT en más de un 50% de los pacientes, asociando un elevado riesgo de arritmias ventriculares(65). También durante los 3 primeros meses existe un empeoramiento de la DDVI(97). Pero

a partir del 6to-12avo mes postrasplante tanto la función cardíaca y los cambios hemodinámicos mejoran.

Varios estudios han demostrado que tanto el QT como la DDVI en la mitad de los pacientes se revierten o mejoran con una disminución de la HVI y mejoran en el funcionamiento cardíaco tras un año del mismo. A pesar de esto, la DDVI se asocia a un peor pronóstico e incremento del rechazo del injerto(35, 98, 99).

Disfunción cardíaca en la cirrosis con hipertensión portal. Su relación con los cambios circulatorios-hemodinámicos y con el pronóstico de nuestros pacientes

Disfunción cardíaca en la cirrosis con hipertensión portal. Su relación con los cambios circulatorios-hemodinámicos y con el pronóstico de nuestros pacientes

OBJETIVOS

En resumen la cardiomiopatía cirrótica (CMC) es una entidad propia de la cirrosis, frecuente y que se caracteriza por alteraciones tanto estructurales como funcionales. Tiene una implicación en los cambios hemodinámicos-circulatorios observados en la cirrosis y además parece guardar relación con el pronóstico de la enfermedad, aunque no todos los estudios coinciden al respecto.

Hemos desarrollado un estudio prospectivo en pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal con una función renal normal, medida por la creatinina en suero, en el que hemos querido evaluar varias funciones cardíacas entre ellas la respuesta cardíaca ante un incremento de la actividad endógena del sistema nervioso simpático en una gran serie de pacientes con cirrosis compensada y descompensada. Nuestro estudio pretende con una metodología novedosa, siendo prospectivo y con un seguimiento a largo plazo (1 año), además de utilizar y combinar nuevas herramientas diagnósticas, con relación a los estudios previamente desarrollados, investigar la relación de la CMC y la disfunción circulatoria, así como su implicación en el desarrollo del síndrome hepatorenal y determinar a corto y largo plazo la influencia de la CMC en el pronóstico de los pacientes.

Con este estudio nos hemos planteado varios objetivos:

1. - Investigar la prevalencia y características de la CMC en el paciente cirrótico con HTP.
2. - Su relación con la función circulatoria en el paciente cirrótico con HTP y función renal normal.
3. - Establecer su asociación con el pronóstico de estos pacientes a corto y largo plazo.
- 4.- Resaltar la importancia de la realización del ecocardiograma con estudio Doppler Tisular (DTI) para mejorar su diagnóstico.

Disfunción cardíaca en la cirrosis con hipertensión portal. Su relación con los cambios circulatorios-hemodinámicos y con el pronóstico de nuestros pacientes

MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio

Un total de 220 pacientes con cirrosis hepática con datos de HTP fueron admitidos en el Departamento de Gastroenterología del Hospital Universitario Ramón y Cajal, en el período comprendido entre noviembre 2007 y noviembre 2009.

Criterios de Inclusión:

- Edad entre 18-60 años
- Cirrosis diagnosticada por biopsia hepática o datos clínicos, de laboratorio y ecografía abdominal.
- Presencia HTP y concentración normal de creatinina en suero (<1.2 mg/dL).

Criterios de exclusión:

Un total de 140 pacientes fueron excluidos.

- Edad superior a 60 años (n=46)
- Enfermedad cardíaca (n= 5)
- Hipertensión arterial (n=7)
- Obesidad (n=3)
- Diabetes mellitus (n=20)
- Enfermedad respiratoria (n=9)
- Enfermedad renal (n= 10)
- Trombosis de la vena portal (n=2)
- Inserción DPPI (n=5)
- Carcinoma hepatocelular (n=23)
- Toma de medicamentos que pudieran afectar potencialmente la función cardíaca (n=10).

Ningún paciente estaba recibiendo betabloqueantes como profilaxis de la hemorragia digestiva por varices esofágicas, bien por estar contraindicados para el tratamiento o porque estaban en profilaxis solo con ligaduras con bandas elásticas. Diez pacientes alcohólicos eran bebedores activos en el momento de su inclusión y todos tenían una cirrosis compensada. Pacientes con infección, encefalopatía (EH) grado III-IV, ascitis a tensión o hemorragia gastrointestinal fueron evaluados para entrar en el estudio después de un mes de haberse recuperado de estas complicaciones.

Todos los pacientes dieron su consentimiento informado para participar en el estudio, el cual fue aprobado por el comité de ética e investigación clínica del Hospital Ramón y Cajal de Madrid.

Después de al menos 4 días de seguir una dieta de 50-70-mmol/día de sodio y sin utilizar diuréticos, se realizó un estudio basal en el que incluía una historia clínica completa y examen físico, radiografía de tórax y abdomen, ECG, ecografía abdominal, pruebas de laboratorio y cultivos de sangre y líquido ascítico.

A las 8:00 am del quinto día, después de haber ayunado durante la noche y tras una hora de descanso en la cama, se obtuvieron muestras para medir la función hepática y renal, la actividad de renina plasmática (ARP), concentración plasmática de aldosterona (ALDO), norepinefrina (NE), péptido natriurético auricular (ANP) y péptido natriurético ventricular (BNP). Asimismo, se recogió una muestra de orina de 24 horas. Posteriormente, fueron trasladados a la Unidad de Hemodinámica donde se obtuvieron parámetros de función hemodinámica sistémica y hepática.

Dos horas después de las mediciones hemodinámicas, todos los pacientes del estudio se sometieron a una ecocardiografía transtorácica (ETT) para evaluar la estructura cardíaca y la función sistólica y diastólica.

Los pacientes fueron dados de alta del hospital con diuréticos, norfloxacino, lactulosa o sesión de ligadura con banda elástica para prevenir la recurrencia de ascitis, peritonitis bacteriana espontánea (PBE), EH y sangrado variceal, respectivamente.

Mantuvieron un seguimiento de al menos un año en el hospital como pacientes ambulatorios. Durante la consulta, realizamos una evaluación de todas las posibles complicaciones que iban desarrollando como: infecciones bacterianas, hemorragia variceal, encefalopatía hepática (EH), síndrome hepatorenal (SHR) tipo 1. Todas estas complicaciones fueron tratadas con terapia estándar, recomendada en las guías clínicas de acuerdo a la complicación que presentaran (Apéndice). Los pacientes que recibieron un TH durante el seguimiento fueron considerados como censurados en el momento del trasplante.

Mediciones hemodinámicas y neurohormonales

Bajo control fluoroscópico, un catéter Swan-Ganz (Abbott Labs, Abbott Park, IL) se colocó en la arteria pulmonar para medir las presiones cardiopulmonares (presión de la aurícula derecha [PAD], presión pulmonar arterial [PPA] y presión de enclavamiento capilar pulmonar [PCWP]) y gasto cardíaco (GC). Un catéter de 7F con un balón en la punta (MediTech Cooper Scientific Corp., Watertown, MA) se colocó en la vena hepática derecha principal para medir la presión del enclavamiento y la presión venosa libre hepática (WHVP y PVLH, respectivamente). El gradiente de la presión venosa hepática (GPVH) se calculó como la diferencia entre WHVP y PVLH. Todas las mediciones fueron realizadas por triplicado y se tomó el promedio(100). La frecuencia cardíaca (FC) y la presión arterial media (PAM) se midieron con un esfigmomanómetro

automático. La resistencia vascular periférica (RVP) se calculó de la siguiente manera: $\text{PAM (mmHg) - PAD (mmHg)/GC (L/min-1) x 80}$. El trabajo sistólico del ventrículo izquierdo se calculó con la siguiente fórmula: $(\text{volumen sistólico x [PAM - PCWP] X 0.0136})$ (g m-m).

La ARP, ALDO, NE y el ANP fueron determinados según se describió previamente(100). El BNP se midió usando un inmuno ensayo quimioluminométrico ejecutado por el analizador ADVIA Centaur Immunochemistry (Siemens Health-care Diagnostics, Tarrytown, NY). Los valores en sujetos saludables sometidos a una dieta baja en sodio fueron los siguientes: 1.35 ± 0.94 ng/mL/hora, 24.2 ± 11.3 ng/dL, 253 ± 114 pg/mL, 6 ± 0.5 fmol/mL y 25 ± 10 pg/mL, respectivamente.

Ecocardiografía

La ecocardiografía transtorácica (ETT) fue realizada por un cardiólogo utilizando un transductor de 2.5-5.0 MHz con visualización paraesternal y apical estándar de acuerdo con las recomendaciones de la American Society of Echocardiography (ASE)(76). Diferentes cálculos de dimensión y volúmenes cardíacos fueron evaluados en modo M. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) se obtuvo de una versión modificada del método Simpson(101).

La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) se definió como un índice de masa ventricular izquierdo (IMVI) con relación al área de superficie corporal que superó los 143 o 102 g para los hombres y las mujeres, respectivamente(102).

El patrón de flujo mitral, se obtuvo con la realización del Doppler pulsado de un volumen de la muestra situada en la cúspide de las valvas de la válvula mitral, paralelo al flujo entrante durante la diástole al final de la espiración. Los siguientes parámetros fueron medidos: tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV); pico de llenado precoz (E) y su tiempo de desaceleración (DT); pico de llenado auricular (A) y el índice de velocidad de llenado precoz del flujo mitral/diastólico final (E/A). El índice E/A fue

corregido por edad. Las grabaciones del flujo mitral con la maniobra de Valsava no fueron realizadas de manera general, debido a la imposibilidad de algunos pacientes para realizarla. Se tomaron mediciones con el Doppler tisular (DTI) a nivel del anillo mitral sobre la pared septal. El pico de velocidad anular de llenado precoz (e') fue medido en los lados septal y lateral del anillo mitral (76). Los valores de e' medidos en ambos lados fueron promediados. El cociente E/e' también fue calculado. Las grabaciones fueron realizadas a una velocidad de barrido de 50-100 mm/seg y promediados sobre tres ciclos cardiacos consecutivos. Todos los ecocardiogramas fueron interpretados por un solo cardiólogo, quien no conocía los datos clínicos ni de laboratorio.

Definiciones

La DDVI fue definida y clasificada de acuerdo a las recomendaciones de la ASE(76). La DDVI se clasificó de la siguiente manera:

- **Grado 1:** $e' < 8$ cm/seg, E/e' ratio < 8 , E/A ratio < 0.8 , y $DT > 200$ ms.
- **Grado 2:** $e' < 8$ cm/seg, E/e' ratio 9-15, E/A ratio 0.8-1.5, y DT 160-200 ms.
- **Grado 3:** $e' < 8$ cm/sec, E/e' ratio > 15 , E/A ratio > 2 , y $DT < 160$ ms.

Se definió una función ventricular normal en reposo por una FEVI $> 50\%$ y una función diastólica normal por: $e' \geq 8$ cm/s, E/e' ratio < 8 , y E/A ratio > 1 .

La función cronotrópica fue estimada por la FC/NE plasmática.

El volumen arterial efectivo fue evaluado midiendo la concentración plasmática de la ARP. La disminución del volumen arterial se derivó de los valores utilizados en estudios previos como un aumento en la ARP a un nivel > 4 ng/mL/hora(100).

Análisis estadístico

Los resultados son reportados como frecuencias o medias \pm desviación estándar (SD) más 95% de intervalo de confianza (IC) de la media. La t-student y la prueba de Mann-Whitney o el chi-cuadrado fueron usadas para comparar variables continuas o categóricas. La prueba de Kruskal-Wallis fue utilizada para comparar múltiples variables independientes, seguido por la prueba de Mann-Whitney. El Análisis univariado fue usado para identificar variables asociadas con el desarrollo de SHR tipo 1 igual que con supervivencia. El método de riesgo proporcional de Cox fue usado para evaluar el valor pronóstico de estas variables. La precisión en cada factor predictivo independiente de supervivencia fue evaluada por las curvas de característica operativa del receptor. El análisis de Kaplan-Meier fue usado para sacar un estimado de supervivencia, y las curvas de probabilidad fueron comparadas con una prueba de rango logarítmico. Un valor de $P < 0.025$ fue considerado estadísticamente significativo para comparaciones con múltiples grupos. Todos los análisis estadísticos fueron realizados usando SPSS 15.0 software (SPSS, Inc., Chicago, IL).

Disfunción cardíaca en la cirrosis con hipertensión portal. Su relación con los cambios circulatorios-hemodinámicos y con el pronóstico de nuestros pacientes

RESULTADOS

La investigación incluyó a 80 pacientes. En situación de reposo, todos tenían una FEVI normal (>50%). Cuarenta y tres pacientes tenían una función diastólica del VI normal, 19 tenían DDVI grado 1 y 18 tenían DDVI grado 2. No hubo pacientes con DDVI grado 3. Todos los pacientes con cirrosis con alcoholismo activo, un total de 9, en el momento de la inclusión en el estudio no tenían DDVI.

Características de los pacientes

En la tabla 1 se muestran los datos demográficos, clínicos y bioquímicos de todos los pacientes incluidos en el estudio. No hubo diferencias significativas entre los subgrupos de acuerdo a la edad, sexo, etiología de enfermedad hepática y pruebas de función renal. La mayoría de los pacientes eran hombres (83.7%) y la etiología de la cirrosis por alcohol un 43.7% y virus un 40%. Los pacientes del subgrupo de DDVI grado 2 de manera significativa presentaban un mayor deterioro de la función hepática. Presentaron una mayor frecuencia de EH, ascitis y una puntuación más elevada del MELD score y de la puntuación de Child-Pugh en comparación con los pacientes de los otros subgrupos. No hubo diferencias significativas en estos parámetros entre pacientes con DDVI grado 1 y grado 0. Los pacientes con algún grado de DDVI tenían un mayor deterioro circulatorio expresado por un incremento significativo de la ARP con relación a los pacientes sin DDVI (grado 0), siendo este mayor en los pacientes con DDVI grado 2.

Tabla 1. *Características demográficas, clínicas, bioquímicas y neurohormonales de los pacientes con cirrosis en el momento de la inclusión según su grado de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo.*

| Características | Grado-0 DDVI (n = 43) | Grado-1 DDVI (n = 19) | Grado-2 DDVI (n = 18) |
|---|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Edad (años) | 49 ± 8 (46-52) | 52 ± 8 (48-55) | 46 ± 10 (41-51) |
| Sexo (hombre/mujer) | 35/8 | 17/2 | 15/3 |
| Etiología de la cirrosis n (Alcohol / Virus / Otros) | 19 / 18 / 6 | 10 / 5 / 4 | 6 / 9 / 3 |
| Presencia de ascitis, n (%) | 23 (53) | 14 (74) | 17 (94) ***† |
| Encefalopatía hepática grado I-II n (%) | 2 (5) | 2 (10) | 7 (39) ****† |
| Albúmina sérica (g/L) | 34 ± 6 (32-36) | 31 ± 5 (28-33) | 31 ± 5 (28-33) |
| Bilirubina sérica (mg/dL) | 3.6 ± 2.8 (2.7-4.4) | 3.8 ± 3.0 (2.4-5.3) | 6.7 ± 5.6 (3.9-9.5) |
| INR | 1.5 ± 0.4 (1.3-1.6) | 1.5 ± 0.3 (1.3-1.6) | 1.8 ± 0.6 (1.5-2.0) |
| Child-Pugh (A/B/C) n | 11/16/16 | 1/8/10 | 0/6/12 |
| Child-Pugh Puntuación | 8 ± 2 (7-9) | 9 ± 2 (9-10) | 10 ± 2** (9-11) |
| MELD Score | 15 ± 6 (13-17) | 16 ± 5 (14-19) | 21 ± 6****† (18-24) |

Disfunción cardíaca en la cirrosis con hipertensión portal. Su relación con los cambios circulatorios-hemodinámicos y con el pronóstico de nuestros pacientes

| Características | Grado-0 DDVI (n = 43) | Grado-1 DDVI (n = 19) | Grado-2 DDVI (n = 18) |
|--|----------------------------------|---|-----------------------------------|
| Leucocitos, x10 ⁻³ /mm ³ | 5.5 ± 3.2 (4.5-6.5) | 5.4 ± 2.4 (4.2-6.5) | 6.5 ± 4.6 (4.1-8.7) |
| Creatinina sérica(mg/dL) | 0.9 ± 0.2 (0.8-0.9) | 1.0 ± 0.2 (0.9-1.0) | 1.0 ± 0.2 (0.9-1.1) |
| Sodio sérico (mEq/L) | 136 ± 6 (134-137) | 133 ± 5 (131-135) | 134 ± 6 (131-137) |
| Potasio sérico (mEq/L) | 3.9 ± 0.5 (3.8-4.1) | 4.0 ± 0.8 (3.6-4.4) | 4.2 ± 0.4 (4.0-4.4) |
| Actividad renina plasmática (ng/mL/h) | 3.3 ± 3.2 (2.2-4.3) | 4.6 ± 3.9 [§] (2.7-6.5) | 6.8 ± 3.0****†† (5.3-8.3) |
| Aldosterona plasmática (ng/dL) | 43.6 ± 38.0 (32-55) | 79.3 ± 72.3 [§] (44-114) | 104.2 ± 82.4**** (63-145) |
| Norepinefrina plasmática (pg/mL) | 310.0 ± 167.8 (258-361) | 461.2 ± 306.0 [§] (351.7-634.9) | 578.5 ± 244.5**** (457-700) |
| Péptido natriurético-B (pg/mL) | 26.1 ± 14.0 (22-30) | 57.6 ± 25.8 ^{§§§} (45-70) | 146.2 ± 78.0****†††† (107-185) |
| Péptido natriurético atrial (fmol/mL) | 10.7 ± 7.8 (7.0-14.3) | 22.9 ± 13.4 ^{§§} (15-31) | 43.4 ± 17.4****††† (35-52) |

NOTA: Los datos están expresados como media ± DE

*P < .025; **P < .01; ***P < .005; ****P < .001 DDVI grado 2 respecto a los valores de DDVI grado 0.

†P < .025; ††P < .01; †††P < .005; ††††P < .001 DDVI grado 2 respecto a los valores de DDVI grado 1.

§ P < .025; §§ P < .01; §§§ P < .005; §§§§ P < .001 DDVI grado 1 con respecto a losvalores DDVI grado 0.

DDVI: su relación con la presión cardiopulmonar y los péptidos natriuréticos

Los datos ecocardiográficos y hemodinámicos de los pacientes clasificados de acuerdo al grado de DDVI se muestran en la tabla 2. Por definición, los pacientes con DDVI tenían una velocidad precoz anular (e') más bajo. Según se esperaba, el cociente E/e' aumentó de manera significativa con un mayor grado de DDVI. Los pacientes con DDVI grado 1 y grado 2 tenían HVI y un índice elevado de volumen auricular izquierdo (IVAI) que en los pacientes sin DDVI (grado 0). Esto se asoció con un aumento progresivo significativo de los niveles plasmáticos de ANP y BNP (tabla 1). En comparación con los pacientes con DDVI grado 1, los pacientes con DDVI grado 2 mostraron un aumento significativo de IVAI, presiones cardiopulmonares (PAD, PAP y PCWP) y niveles plasmáticos circulantes de los péptidos natriuréticos (ANP y BNP), ver tabla 1 y 2. En la serie completa de pacientes, se observó una correlación directa del cociente E/e' con la PCWP ($r=0.567$; $P < 0.001$) y BNP ($r= 0.688$; $P < 0.001$).

Tabla 2. Datos ecocardiográficos y hemodinámicos de los pacientes con cirrosis en el momento de inclusión, clasificados según el grado de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (DDVI).

| Parámetro | Grado-0 DDVI (n = 43) | Grado-1 DDVI (n = 19) | Grad0-2 DDVI (n = 18) |
|-------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| PAM (mm Hg) | 88 ± 9 (85-90) | 83 ± 6 (79-87) | 75 ± 9****†† (69-80) |
| FC (lpm) | 79 ± 14 (75-84) | 78 ± 12 (72-83) | 75 ± 13 (68-81) |
| FEVI (%) | 76.0 ± 7.3 (73-78) | 73.4 ± 7.0 (70-77) | 68.9 ± 6.9*** (65-72) |

Disfunción cardíaca en la cirrosis con hipertensión portal. Su relación con los cambios circulatorios-hemodinámicos y con el pronóstico de nuestros pacientes

| Parámetro | Grado-0 DDVI (n = 43) | Grado-1 DDVI (n = 19) | Grado-2 DDVI (n = 18) |
|---------------------------------|----------------------------------|--|--|
| VVIFD (mL) | 108 ± 46 (92-124) | 133 ± 53 (104-161) | 137 ± 46 (114-160) |
| VVIFS (mL) | 20 ± 8 (16-23) | 31 ± 17 [§] (22-40) | 37 ± 20 ^{***} (27-49) |
| Índice VAI (mL/m ²) | 19.7 ± 6.6 (17- 22) | 23.5 ± 7.7 ^{§§} (20-27) | 34.5 ± 10.5 ^{****†††} (29-40) |
| TRIV (ms) | 89.5 ± 15.0 (83-96) | 106.0 ± 11.2 ^{§§§§†††} (100-111) | 80.7 ± 24.0 (72.6-100.5) |
| E/A relación | 1.2 ± 0.3 (1.1-1.3) | 0.8 ± 0.3 ^{§§§§††††} (0.71-1.0) | 1.3 ± 0.4 (1.1-1.5) |
| TD (ms) | 206 ± 40 (192-219) | 253 ± 58 [§] (218-274) | 212 ± 43 (190-233) |
| e' (cm/s) | 10.6 ± 1.8 (10.1-11.2) | 7.5 ± 0.9 ^{§§§§} (7.0-7.9) | 6.8 ± 1.3 ^{****} (6.1-7.5) |
| E/e' ratio | 7.2 ± 1.1 (6.8-7.5) | 8.2 ± 1.0 ^{§§} (7.7-8.6) | 12.3 ± 1.6 ^{****†††} (11.5-13.0) |
| IMVI (g/m ²) | 145 ± 35 (132-156) | 177 ± 43 [§] (154-200) | 207 ± 40 ^{****} (187-227) |
| PAD (mm Hg) | 4.5 ± 2.1 (3.9-5.2) | 4.3 ± 3.2 (2.7-5.8) | 6.7 ± 2.9 ^{**††} (5.3-8.2) |
| PAP (mm Hg) | 13.0 ± 2.9 (12.2-14.0) | 13.3 ± 4.1 (11.3-15.3) | 17.0 ± 6.2 ^{****†} (14.0-20.2) |

Disfunción cardiaca en la cirrosis con hipertensión portal. Su relación con los cambios circulatorios-hemodinámicos y con el pronóstico de nuestros pacientes

| Parámetro | Grado-0 DDVI (n = 43) | Grado-1 DDVI (n = 19) | Grado-2 DDVI (n = 18) |
|--------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| PWCP(mmHg) | 7.2 ± 2.3 (6.5-8.0) | 7.3 ± 3.4 (5.6-9.0) | 11.2 ± 4.8****††† (8.8-13.6) |
| GC (L/min) | 6.5 ± 1.6 (6.0-7.0) | 6.0 ± 1.6 (5.3-6.9) | 5.4 ± 0.9** (4.8-5.7) |
| RVP (dyne·s/cm ⁻⁵) | 1107 ± 341 (1002-1211) | 1142 ± 367 (965-1318) | 1013 ± 254 (887-1139) |
| WHVP (mm Hg) | 31.0 ± 5.0 (28.5-33.0) | 30.0 ± 7.0 (26-34) | 30.0 ± 6.5 (27-34) |
| PVLH (mm Hg) | 11.0 ± 5.5 (7.5-12.0) | 10.5 ± 4.5 (8.0-12.5) | 10.0 ± 4.5 (8.0-13.0) |
| GPVH (mmHg) | 20.0 ± 3.5 (19.0-21.0) | 19.5 ± 4.0 (17.5-21.5) | 20.0 ± 5.5 (17.5-22.5) |

NOTA. Los datos están expresados como media ± DE.

P* < .025; *P* < .01; ****P* < .005; *****P* < .001 DDVI grado 2 con respecto a los valores de DDVI grado 0.

†*P* < .025; ††*P* < .01; †††*P* < .005; ††††*P* < .001 DDVI grado 2 respecto a los valores de DDVI grado 1.

§*P* < .025; §§*P* < .01; §§§*P* < .005; §§§§*P* < .001 DDVI grado1 respecto DDVI grado 0.

Abreviaturas: PAM presión arterial media; FC frecuencia cardiaca; FEVI fracción de eyección ventricular izquierda. VVIFD volume ventricular izquierdo final de la diastole; VVIFS volume ventricular izquierdo final de la sistole; VAI volumen aurícula izquierda; TRIV tiempo de relajación isovolumétrica, TD tiempo desaceleración; IMVI masa ventricular izquierda; PAD presión auricular derecha; PAP presión arteria pulmonar arterial; PWCP presión de enclavamiento pulmonar; GC gastro cardiaco; RVP Resistencia vascular periférica; WHVP presión de enclavamiento venosa hepatica; PVHL Presión venosa hepatica libre; GPVH gradiente de presión venosa hepatica.

Función sistólica del ventrículo izquierdo, función cronotrópica cardíaca, hemodinámica y sistema neurohormonal: su relación con DDVI.

La función sistólica del VI, estimada por el GC, el trabajo sistólico del VI y la FEVI (Tabla 2), mostraron una reducción significativa en los pacientes con DDVI grado 2 en comparación con aquellos sin DDVI (grado 0). En cuanto a la función cronotrópica cardíaca (FC/ NE plasmática; Figura. 7) Mostraron una reducción significativa aquellos pacientes que presentaban un mayor deterioro de su función circulatoria expresada por la presencia de ascitis y un aumento de la ARP en comparación con aquellos sin ascitis o con ascitis y ARP normal, teniendo estos pacientes la mayoría una DDVI grado 2, como se detalla más adelante. En estos parámetros de función sistólica no hubo una diferencia significativa cuando se compararon a pacientes con DDVI grado 1 y grado 0.

Los pacientes con DDVI grado 2 mostraron un PAM significativamente más baja, en comparación con los pacientes en los otros dos subgrupos. Los pacientes con DDVI grado 1 y grado 2 mostraron de manera significativa, una mayor estimulación progresiva de la ARP igual que de los niveles plasmáticos de la ALDO y la NE que en los pacientes con DDVI grado 0, lo que indica que estos pacientes tenían una mayor disfunción circulatoria. No hubo diferencias entre los subgrupos en la RVP ni en la WHVP, la PVLH y el GPVH.

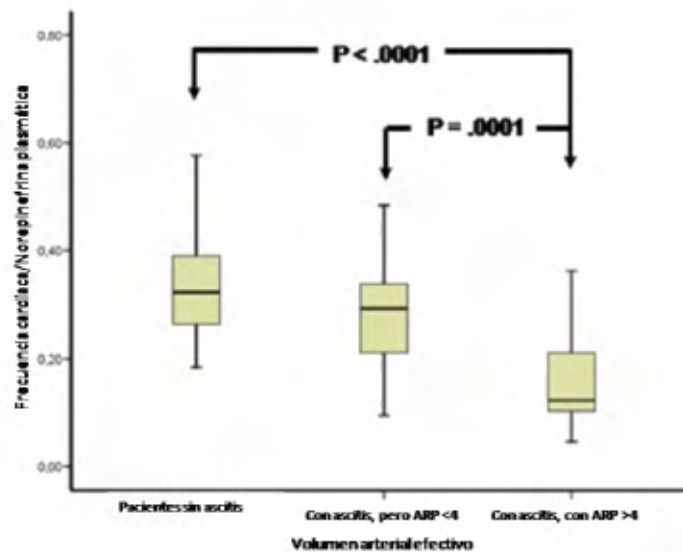


Figura. 7. Representación en diagrama de caja de la relación entre frecuencia cardíaca/norepinefrina plasmática en pacientes con cirrosis de acuerdo a la presencia de volumen sanguíneo arterial efectivo: sin ascitis, ascitis con actividad normal de renina plasmática, ascitis con actividad aumentada de renina plasmática (ARP) visto en la caja con rango intercuartil definido, con la media indicada en la barra transversal. Las barras de error indican los percentiles 5 y 95.

Disfunción circulatoria sistémica y su relación con las funciones del ventrículo izquierdo y función cronotrópica cardíaca

De acuerdo con la presencia de ascitis y el grado de discapacidad en el volumen sanguíneo arterial efectivo evaluado con la medición de la concentración plasmática de la ARP, los pacientes fueron divididos en tres grupos (Tabla 3). El grupo 1 incluyó pacientes con cirrosis compensada (pacientes que nunca han tenido ascitis; n=26). Todos tuvieron una ARP normal. El grupo 2 incluyó pacientes con ascitis, pero con una ARP normal (<4 ng/mL/hora). El grupo 3 incluyó pacientes con ascitis y un incremento en la ARP. La ARP se usó como sustituta del volumen arterial efectivo como se expuso anteriormente.

La DDVI grado 1 y grado 2 fue significativamente más frecuente en pacientes con ascitis e incremento de la ARP que en los otros dos grupos. No se observó una diferencia significativa cuando los pacientes con ascitis y una ARP normal fueron comparados con los pacientes sin ascitis. El deterioro de la función hepática fue mayor en los pacientes con ascitis que en los pacientes con cirrosis compensada. La PAM disminuyó de manera significativa con relación a los pacientes sin ascitis que en aquellos con ascitis y un incremento en la ARP. La función sistólica del VI (trabajo sistólico del VI) y la función cronotrópica cardíaca (Figura 7) se redujeron de manera significativa y la concentración plasmática de ALDO, NE, ANP y BNP aumentaron significativamente en pacientes con ascitis y una elevación de la ARP, según la comparación con los otros dos grupos.

Tabla 3. *Relación entre el grado de función circulatoria y la DDVI dividida acorde con la presencia de una cirrosis compensada o descompensada.*

| Características | Sin ascitis (n = 26) | Con ascitis y renina plasmática normal (n = 18) | Con ascitis y renina plasmática elevada (n=36) |
|----------------------|-------------------------|---|--|
| Escala de Child-Pugh | 7 ± 1 | 10 ± 1 ⁵⁵⁵ | 10±2*** |
| Escala MELD | 12 ± 5 | 16 ± 4 ⁵⁵⁵ | 19 ± 6*** |
| DDVI grado 0 | 20(77) | 16(89) | 7(19.5) |
| DDVI grado 1 | 5(19) | 2(11) | 12(33.3) * [†] |
| DDVI grado 2 | 1(4) | 0(0) | 17(47.2) *** ^{††} |
| FEVI (%) | 75.4±6.8 | 74 ± 7,2 | 78±8 |
| e' (cm/s) | 10.1 ± 2,1 | 10.3 ± 1.8 | 7.6 ± 2*** ^{†††} |
| E/e' | 7.6 ± 1.8 | 7.2 ± 1 | 10.2 ± 2.4*** ^{††††} |

| Características | Sin ascitis (n = 26) | Con ascitis y renina plasmática normal (n = 18) | Con ascitis y renina plasmática elevada (n=36) |
|---|---------------------------------|--|---|
| PAM (mm Hg) | 90 ± 7 | 84 ± 8 | 78 ± 8**** [†] |
| Fc (latidos/min) | 78 ± 10 | 76 ± 15 | 78±13 |
| PAD (mm Hg) | 4.8 ± 2 | 4.8 ± 2.5 | 5.2±3.2 |
| PAP (mm Hg) | 14 ± 3.1 | 13.4 ± 2.6 | 14.4±5.6 |
| PCWP (mmHg) | 7.5 ± 2.5 | 8 ± 2.5 | 8.7±4.6 |
| GC (L/min) | 6.9 ± 1.4 | 6.4 ± 1.3 | 5.6 ± 1.1*** |
| Vol. Sistólico | 101± 22 | 91± 26 | 68± 18*** ^{†††} |
| RVP (dyne·s/cm ⁻⁵) | 1123 ± 374.1 | 1046 ± 296 | 1096 ± 366.5 |
| Actividad renina plasmática (ng/mL/h) | 2± 1.6 | 2.5± 1.1 | 7± 3 **** ^{††††} |
| Aldosterona plasmática (ng/dL) | 28.2± 24.5 | 55.4 ± 59 | 98± 69**** [†] |
| Norepinefrina plasmática (pg/mL) | 238.5± 63.2 | 293± 125.2 | 584± 262.3 **** ^{††††} |
| Peptido natriurético cerebral (BNP) (pg/mL) | 31.6±27.8 | 31.4± 16.1 | 96.2± 75.6 **** ^{†††} |
| Péptido natriurético auricular (fmol/mL) | 15 ± 13.3 | 10± 6.5 | 31± 19.6 ** |

NOTA. Los datos son presentados como media ± DE.

*P < .025; **P < .01; ***P < .005; ****P < .001 con ascitis y actividad de renina plasmática baja con respecto a los valores de pacientes sin ascitis.

†P < .025; ††P < .01; ††† P < .005; ††††P < .001 con ascitis y actividad de renina plasmática baja con respecto a los valores de pacientes con ascitis y actividad de renina normal.

§ P < .025; §§ P < .01; §§§ P < .005; §§§§ P < .001 con ascitis y actividad de renina plasmática normal con respecto a los valores de pacientes sin ascitis.

Abreviaturas: DDVI disfunción diastólica ventrículo izquierdo; FEVI fracción de eyección ventricular izquierda; PAM presión arterial media; FC frecuencia cardíaca; PAD presión auricular derecha; PAP presión arteria pulmonar arterial; PWCP presión de enclavamiento pulmonar; GC gastro cardíaco; RVP Resistencia vascular periférica.

SHR tipo 1 y su desarrollo durante el seguimiento

Veintisiete de los 80 pacientes (34%) desarrollaron al menos un episodio de complicación relacionado con la cirrosis durante el seguimiento. En 4 casos se desarrolló un sangrado variceal, una EH en 12 e infecciones bacterianas en 27. Catorce pacientes desarrollaron un SHR tipo 1.

La tabla 4 compara a pacientes con una ascitis moderada que desarrollaron y no desarrollaron SHR tipo 1 durante el seguimiento. Solamente fueron comparados los pacientes con una ascitis moderada, porque ningún paciente con un mínimo o sin ascitis desarrolló este síndrome. Los pacientes del grupo A (pacientes que desarrollaron SHR tipo 1) mostraron una reducción en la función diastólica del VI expresada por un cociente E/e' mayor y una mayor HVI y una PAM más baja de manera significativa, y niveles más altos de la ARP igual que en la concentración plasmática del ALDO, NE, BNP y ANP, en comparación con pacientes del grupo B. No se observaron diferencias significativas en la función hepática y la hemodinámica.

De las variables que muestran diferencias significativas entre grupos, solamente la ARP (riesgo relativo [RR]: (1.24; 95% CI: 1.0-1.5; $P= 0.013$) y el cociente E/e' (RR,1.55; 95% CI: 1.2-2.0; $P= 0.002$) fueron asociados de manera independiente con el desarrollo de la SHR tipo 1 de acuerdo con el análisis multivariado.

Tabla 4. *Valores basales en pacientes con cirrosis y disfunción diastólica del ventrículo izquierdo grado 1 y 2 que desarrollaron (Grupo A) y no desarrollaron un síndrome hepatorenal tipo 1 (Grupo B) durante el seguimiento.*

| Características | Grupo A (n = 14) | Grupo B (n = 23) | Valor P |
|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| Escala de Child-Pugh | 10 ± 2 | 9 ± 2 | .3 |

Disfunción cardíaca en la cirrosis con hipertensión portal. Su relación con los cambios circulatorios-hemodinámicos y con el pronóstico de nuestros pacientes

| Características | Grupo A (n = 14) | Grupo B (n = 23) | Valor P |
|-------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| Escala MELD | 19 ± 6 | 18 ± 6 | .5 |
| Creatinina sérica (mg/dL) | 1.1 ± 0.1 | 0.9 ± 0.2 | .1 |
| Aclaramiento de creatinina (mL/min) | 70 ± 21 | 84 ± 38 | .4 |
| Sodio sérico (mEq/L) | 131 ± 5 | 134 ± 5 | .2 |
| Potasio sérico (mEq/L) | 4.2 ± 0.5 | 3.9 ± 0.7 | .1 |
| Osmolaridad sérica (mosm/kg) | 322 ± 164 | 300 ± 73 | .7 |
| Volumen urinario (mL/day) | 1148 ± 487 | 1343 ± 446 | .6 |
| Sodio urinario (mEq/L) | 30 ± 33 | 43 ± 27 | .1 |
| Osmolaridad urinaria (mosm/kg) | 359 ± 167 | 372 ± 211 | .4 |
| FEVI (%) | 69 ± 7 | 72 ± 7 | .5 |
| Índice E/A | 1.0 ± 0.2 | 1.1 ± 0.5 | .7 |
| TD (ms) | 229 ± 49 | 230 ± 55 | .6 |
| e' (cm/s) | 6.7 ± 1.3 | 7.5 ± 1.1 | .1 |
| E/e' | 11.5 ± 2.8 | 9.3 ± 1.9 | .04 |
| IMVI (g/m ²) | 210 ± 34 | 176 ± 45 | .03 |
| PAM (mm Hg) | 73 ± 11 | 83 ± 10 | .01 |
| Fc (latidos/min) | 74 ± 14 | 79 ± 12 | .2 |
| PAD (mm Hg) | 5.7 ± 2.6 | 5.4 ± 3.5 | .8 |
| PAP (mm Hg) | 13.8 ± 5.0 | 15.0 ± 6.0 | .8 |

| Características | Grupo A (n = 14) | Grupo B (n = 23) | Valor P |
|---|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| PCWP (mmHg) | 9.0 ± 4.7 | 9.0 ± 4.7 | .7 |
| GC (L/min) | 5.2 ± 1.0 | 6.2 ± 1.5 | .1 |
| RVP (dyne·s/cm ⁻⁵) | 1080 ± 338 | 1027 ± 252 | .4 |
| GPVH (mmHg) | 21.5 ± 4.0 | 19.0 ± 4.5 | .1 |
| Actividad renina plasmática (ng/mL/h) | 7.8 ± 4.5 | 4.7 ± 2.8 | .02 |
| Aldosterona plasmática (ng/dL) | 125.0 ± 91.5 | 53.7 ± 31.6 | .001 |
| Norepinefrina plasmática (pg/mL) | 661.7 ± 258.0 | 410.0 ± 262.3 | .001 |
| Peptido natriurético cerebral (BNP) (pg/mL) | 133.0 ± 90.4 | 82.3 ± 52.0 | .2 |
| Péptido natriurético auricular (fmol/mL) | 43.8 ± 18.8 | 27.4 ± 16.2 | .02 |

NOTA. Los datos son presentados como media±DE.

Abreviaturas: FEVI fracción de eyección ventricular izquierda, TD tiempo desaceleración; IMVI masa ventricular izquierdo; PAM presión arterial media; FC frecuencia cardíaca; PAD presión auricular derecha; PAP presión pulmonar arterial; PWCP presión de enclavamiento pulmonar; GC gastro cardíaco; RVP Resistencia vascular periférica; GPVH gradiente de presión venosa hepática.

Supervivencia

Al final del seguimiento, 56 (70%) de los 80 pacientes permanecían con vida, 17 (21%) habían muerto y 7 (9%) habían recibido un trasplante. La tabla 5 muestra la comparación entre los pacientes que murieron y los que sobrevivieron. Se encontraron diferencias significativas en las escalas Child-Pugh y MELD, función diastólica VI (e' y el cociente E/e'), PAM, ARP y en la concentración plasmática del ALDO, NE, BNP y ANP. En el análisis multivariado, solo el cociente E/e' y la escala MELD fueron significativas en su predicción de un año de mortalidad (área bajo la curva [AUC] = 0.793 [rango, 0.65-0.93] y 0.703 [rango, 0.56-0.840], respectivamente). La precisión del cociente E/e'

en la predicción de supervivencia no fue modificada por el aporte del fallo hepático, según fue estimado por la escala MELD >15 puntos (E/e' solo RR:2.10; 95% CI: 1.5-2.3; $P < 0.001$; MELD más E/e' RR: 1.99; 95% CI: 1.4-2.8; $P < 0.001$). El valor del cociente E/e' con una mayor sensibilidad y especificidad para predecir 12 meses de supervivencia fue de 10 (figura 8). La supervivencia fue significativamente más alta en aquellos con un cociente E/e' <10, comparada con el E/e' >10 (91% y 29% [$P < 0.0001$], respectivamente). La relación entre el cociente E/e' y los 12 meses de probabilidad de supervivencia se muestran en la figura 9.

Tabla 5. Comparación de las características bioquímicas, ecocardiografías, hemodinámicas y neurohormonales de los pacientes incluidos en el estudio clasificados según su supervivencia a los 12 meses.

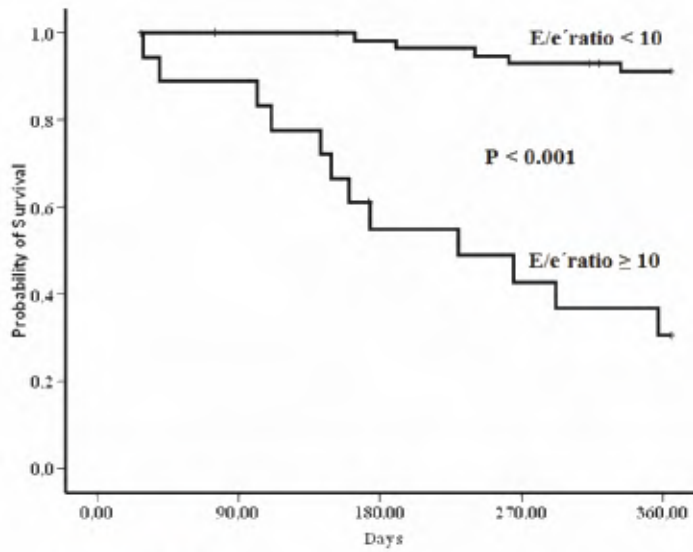
| Características | Vivos (n = 63) | Fallecidos (n = 17) | Pvalor |
|---------------------------|-------------------|------------------------|--------|
| Puntuación de Child-Pugh | 9 ± 2 | 10 ± 2 | .009 |
| Puntuación de MELD | 16 ± 6 | 19 ± 5 | .01 |
| PAM (mm Hg) | 86 ± 10 | 75 ± 8 | <.001 |
| FC (latidos/min) | 79 ± 13 | 74 ± 12 | .1 |
| FEVI (%) | 75 ± 7 | 70 ± 7 | .05 |
| VVIFD (mL) | 121 ± 51 | 131 ± 44 | .9 |
| VVIFS (mL) | 25 ± 14 | 33 ± 20 | .2 |
| IMAI (mL/m ²) | 22 ± 8 | 32 ± 10 | <.001 |
| TRIV (ms) | 94 ± 16 | 89 ± 26 | .5 |

Disfunción cardiaca en la cirrosis con hipertensión portal. Su relación con los cambios circulatorios-hemodinámicos y con el pronóstico de nuestros pacientes

| Características | Vivos (n = 63) | Fallecidos (n = 17) | Pvalor |
|--|---------------------------|--------------------------------|---------------|
| E/A ratio | 1.1 ± 0.3 | 1.1 ± 0.4 | .6 |
| TD (ms) | 216 ± 48 | 224 ± 54 | .4 |
| e´(cm/s) | 9.5 ± 2.2 | 7.1 ± 1.8 | <.001 |
| E/e´ratio | 7.9 ± 1.7 | 11.7 ± 3.8 | <.001 |
| IMVI (g/m ²) | 158 ± 45 | 199 ± 37 | .002 |
| PAD (mm Hg) | 5.0 ± 2.5 | 5.3 ± 2.2 | .7 |
| PAP (mm Hg) | 13.5 ± 3.5 | 15.3 ± 6.1 | .4 |
| PWCP (mmHg) | 7.5 ± 3.0 | 10.0 ± 4.4 | .07 |
| GC (L/min) | 6.3 ± 1.6 | 5.7 ± 1.0 | .1 |
| RVP (dyne·s/cm ⁻⁵) | 1116 ± 353 | 1012 ± 208 | .6 |
| GPVH (mmHg) | 19.5 ± 4.0 | 21.0 ± 4.0 | .1 |
| Actividad de renina plasmática (ng/mL/h) | 3.5 ± 2.8 | 7.8 ± 4.2 | <.001 |
| Aldosterona plasmática (ng/dL) | 52.6 ± 49.0 | 114.3 ± 87.2 | <.001 |
| Norepinefrina plasmática (pg/mL) | 340.8 ± 207.0 | 648.8 ± 243.5 | <.001 |
| BNP (pg/mL) | 45.2 ± 42.6 | 117.6 ± 87.8 | <.001 |
| ANP (fmol/mL) | 17.0 ± 13.5 | 42.3 ± 18.4 | <.001 |

NOTA. Los datos están presentados como media ± DE. Abreviaturas: PAM presión arterial media; FC frecuencia cardiaca; FEVI fracción de eyección ventricular izquierda. VVIFD volume ventricular izquierdo final de la diastole; VVIFS volume ventricular izquierdo final de la sistole; IMAI índice de masa aurícula izquierda; TRIV tiempo de relajación isovolumétrica, TD tiempo desaceleración; IMVI masa ventricular izquierda; PAD presión auricular derecha; PAP presión arteria pulmonar; PWCP presión de enclavamiento pulmonar; GC gastro cardiaco; RVP Resistencia vascular periférica; WHVP presión de enclavamiento venosa hepática; PVHL Presión venosa hepática libre; GPVH gradiente de presión venosa hepática

Disfunción cardíaca en la cirrosis con hipertensión portal. Su relación con los cambios circulatorios-hemodinámicos y con el pronóstico de nuestros pacientes



Patients at risk

| | | | | | |
|---------------------------|----|----|----|----|----|
| <u>E/e' ratio < 10</u> | 61 | 61 | 60 | 57 | 56 |
| <u>E/e' ratio ≥ 10</u> | 19 | 17 | 11 | 9 | 7 |

Figura 8. Probabilidad de supervivencia de pacientes con cirrosis y DDVI y sin DDVI clasificados según el índice E/e' obtenido en la inclusión del estudio. Área bajo las curvas son los pacientes con riesgo en diferentes puntos de tiempo.

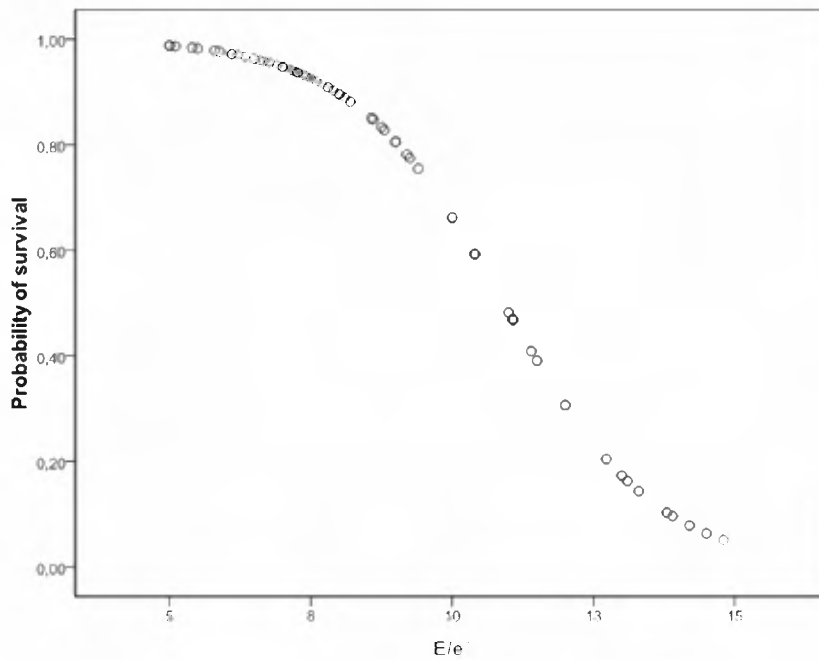
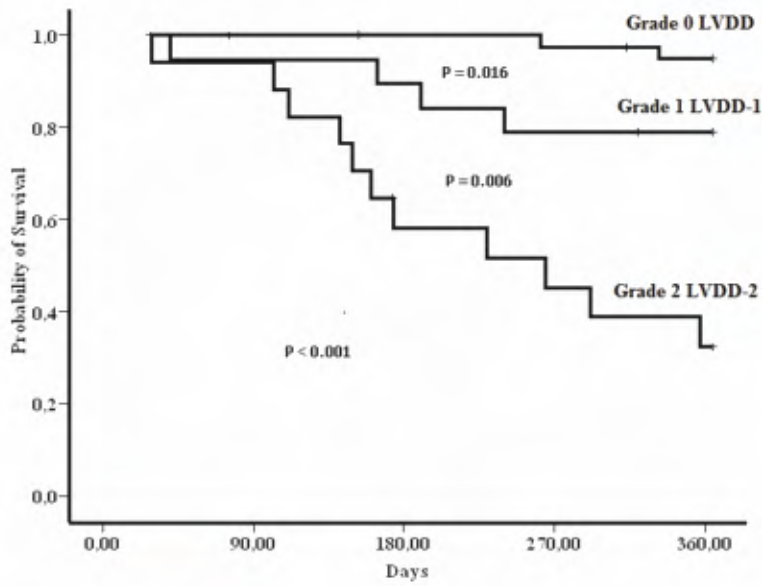


Figura. 9. Relación entre el ratio E/e' y la probabilidad de supervivencia en pacientes con cirrosis y DDVI y sin DDVI incluidos en este estudio.

La figura 10 muestra 1 año de probabilidad en las curvas de supervivencia, en pacientes clasificados de acuerdo a la función diastólica. La probabilidad de supervivencia fue diferente de manera significativa entre los tres grupos. Los pacientes sin DDVI tuvieron la más extensa probabilidad de supervivencia que los de grado 2 DDVI, los cuales tuvieron la probabilidad más corta (95% versus 39% [$P < 0.01$], respectivamente), habiendo fallecido 11 de los 18 pacientes con DDVI grado 2 al año (64.7%). Las causas de muerte fueron insuficiencia hepática/cirrosis ($n = 2$), SHR tipo 1 ($n = 5$), fallo multiorgánico ($n = 5$), infecciones ($n = 2$) y hemorragia ($n = 3$).

Disfunción cardíaca en la cirrosis con hipertensión portal. Su relación con los cambios circulatorios-hemodinámicos y con el pronóstico de nuestros pacientes



Patients at risk

| | | | | | |
|--------------|----|----|----|----|----|
| LVDD grade 0 | 43 | 43 | 43 | 42 | 41 |
| LVDD grade 1 | 19 | 18 | 17 | 15 | 15 |
| LVDD grade 2 | 18 | 17 | 11 | 9 | 7 |

Figura. 10. Doce meses de probabilidad de supervivencia en pacientes con cirrosis, categorizado en tres grupos diferentes de acuerdo con la severidad de la función diastólica VI: DDVI grados 0, 1 y 2 ($P < 0.001$). Bajo las curvas son los pacientes bajo riesgo en diferentes puntos de tiempo.

Disfunción cardíaca en la cirrosis con hipertensión portal. Su relación con los cambios circulatorios-hemodinámicos y con el pronóstico de nuestros pacientes

DISCUSIÓN

Este estudio es una investigación prospectiva de la DDVI en pacientes con cirrosis, con HTP y creatinina normal. Aporta información sobre los mecanismos de la disfunción cardiocirculatoria y sus relaciones con el curso clínico y el pronóstico de estos pacientes. En la mayoría de los estudios realizados hasta la fecha acerca de la cirrosis, el diagnóstico de la DDVI ha estado basado en el cociente E/A <1 usando una ecocardiografía Doppler bidimensional (2D). Sin embargo, el cociente E/A depende fuertemente de la precarga(76, 103) y puede subestimar la presencia de la DDVI, sobre todo la tipo 2 o patrón pseudonormal. En nuestro estudio 18 de los 80 (22,5%) pacientes presentaron una DDVI tipo 2. Nuestro estudio se basó en la realización del DTI en combinación con el Doppler bidimensional y la obtención de otros parámetros ecocardiográficos para establecer el diagnóstico de disfunción diastólica, como establecen las recientes recomendaciones de las sociedades de cardiología (66).

El DTI, es superior a la convencional ecocardiografía 2D con Doppler para diagnosticar la DDVI. Diferente al flujo de la válvula transmitral con Doppler, el DTI mide directamente la velocidad de flujo mientras el VI se expande en la diástole y por lo tanto es menos dependiente del volumen y de la presión de la aurícula izquierda. La velocidad tisular medida en la cara septal y lateral durante el llenado precoz (e'), es sobre todo determinada por la relajación del VI. Las velocidades del DTI tienen una alta reproducibilidad y una adecuada correlación con PCWP. Por ello la ASE, ha incluido los parámetros del DTI en la definición de la DDVI (66).

En nuestro estudio, pacientes con comorbilidades importantes fueron excluidos para evitar factores de confusión en cuanto a su efecto sobre la DDVI. No incluimos pacientes mayores de 60 años debido a que en este grupo etario y superior en sujetos sanos, es frecuente que los parámetros ecocardiográficos del Doppler bidimensional presenten características de DDVI tipo 1 o leve (76). Esto representa una limitación en nuestro estudio a la hora de investigar la prevalencia de esta entidad en la cirrosis.

La función sistólica del VI fue estimada por el GC, el volumen de trabajo sistólico medido por técnica estándar de hemodinámica y la FEVI fue estimada por la ecocardiografía convencional. La función cardíaca cronotrópica fue estimada por el cociente de FC/concentración de NE plasmática. Porque la NE en plasma es un sustituto de la volemia arterial efectiva, secundario a la activación del sistema nervioso simpático.

El incremento de la presión cardiopulmonar provocada por la disfunción del VI, fue estimada con la medición del IVAI, PAD, PAP y PWCP así como la concentración plasmática del BNP y ANP. La producción cardíaca de estas hormonas aumenta en respuesta al estiramiento de la pared ventricular y sobrecarga de volumen(102).

La RVP disminuye en pacientes con cirrosis como consecuencia de la vasodilatación arterial esplácnica(14).Sin embargo, es un parámetro pobre para estimar la progresión de esta anormalidad porque no toma en cuenta la respuesta homeostática a los sistemas vasoconstrictores endógenos (el sistema renina-angiotensina, el sistema nervioso simpático y la hormona antidiurética) que induce a la vasoconstricción en los territorios vasculares extraespláncnicos(104, 105). Por consiguiente, el volumen sanguíneo arterial efectivo (que es el resultado de la interacción del GC y la resistencia vascular periférica) se estima generalmente en la cirrosis por el grado de actividad de estos sistemas vasoconstrictores endógenos(106). En nuestro estudio, usamos la ARP como sustituto del volumen sanguíneo arterial efectivo.

Treinta y siete pacientes presentaron una DDVI. Diecinueve de ellos (51.3%), su DDVI fue de grado 1 o leve y en 18 pacientes (48.6%) fue de grado 2. Los pacientes con grados 1 y 2 de DDVI mostraron un significativo incremento del IVAI y del IMVI que los pacientes con grado 0, así como un incremento de los péptidos natriuréticos auricular y ventricular (ANP y BNP). Asimismo tenían un deterioro mayor en la función circulatoria con una elevación significativa de las sustancias vasoconstrictoras y de la actividad de la reína plasmática con relación a aquellos sin DDVI. Las presiones

cardiopulmonares fueron significativamente más elevadas en pacientes con grado 2 de DDVI que en los pacientes con grados 0 y 1. Hubo una relación entre los valores de PCWP y concentración de BNP y el cociente E/e' . Aunque el aumento en PCWP fue menos pronunciado en pacientes con cirrosis (107) que en aquellos pacientes con DDVI provocada por enfermedad cardíaca, sus valores excluyen la posibilidad de que los pacientes cirróticos con DDVI no tuvieran suficiente volumen circulatorio. Además, la DDVI se asoció con cambios en la estructura cardíaca, explicando ello la elevación en plasma de los péptidos natriuréticos. Un 75% de los pacientes con DDVI tenían un aumento del IMVI, indicando la existencia de HVI.

En las enfermedades cardíacas, la DDVI usualmente precede la DSVI. Sin embargo, a pesar de que la función sistólica estuvo normal en todos los casos, los pacientes con DDVI tipo 2 presentaban una disminución significativa en reposo del GC, el volumen sistólico VI y la FEVI en comparación con aquellos sin DDVI. Otros estudios también han reportado que el GC disminuye durante el curso de la enfermedad hepática(72). Por consiguiente, la DDVI puede comprometer la función sistólica del VI en reposo. Finalmente, no hubo ninguna taquicardia en pacientes con DDVI a pesar del significativo aumento de los niveles de NE plasmática. En consecuencia, la relación FC/NE plasma se redujo en estos pacientes, indicando que existe un deterioro de la función cronotrópica(11, 21, 43, 72), que era más pronunciado en aquellos que tenía un mayor grado de DDVI. Estos hallazgos sugieren que hay una relación entre la severidad de la DDVI y otro tipo de anomalías en la función cardíaca.

Investigamos la relación entre la disfunción cardíaca y el grado de deterioro del volumen arterial efectivo (estimado por la ARP) después de clasificar a los pacientes en tres grupos: 1- pacientes sin hipovolemia, sin disminución del volumen arterial efectivo (cirrosis compensada); 2- pacientes con ascitis y ARP normal, representado a un subgrupo de pacientes con cirrosis descompensada temprana, y 3- pacientes con ascitis y una ARP aumentada (traduciendo una hipovolemia arterial significativa). El mecanismo de la retención de sodio y ascitis en los pacientes del grupo 2 con ascitis y ARP normal es desconocido, aunque se ha sugerido que podría estar relacionado a una

ligera disminución en el volumen sanguíneo arterial que no ha podido ser detectado por los marcadores actuales (108). Según se esperaba, los pacientes en el grupo 3 también mostraron un significativo aumento plasmático en las concentraciones de ALDO y NE. Hay estudios que indican que estos pacientes aumentan las resistencias vasculares en territorios vasculares no esplácnicos, tales como: el cerebro, los riñones, músculos y piel(104, 105). La presencia de DDVI tanto tipo 1 y 2 fue más significativo en el grupo de pacientes con ascitis y ARP aumentado que en aquellos con ascitis pero con un ARP normal o sin ascitis. Los pacientes con cirrosis con una disminución significativa del volumen arterial efectivo mostraron hipotensión arterial, reducción de la función sistólica del VI (GC y trabajo sistólico) y de la función cronotrópica cardíaca, según se comparó con los otros dos grupos. Estos datos indican que la disfunción cardíaca juega un importante papel en la patogénesis del deterioro del volumen circulante arterial efectivo en la cirrosis. Nuestros resultados difieren de los reportados por Nazar A y cols (109) en el que no encuentran relación entre la presencia de DDVI y un mayor deterioro de la función circulatoria, esto quizás puede explicarse porque el porcentaje de pacientes en su serie con una DDVI grado 2 fue del 16%. Si observaron una correlación en aquellos con un deterioro en la función cronotrópica e inotrópica con la disfunción circulatoria, acorde con nuestros hallazgos.

Nuestros resultados indican que pacientes con cirrosis y función renal normal con DDVI están especialmente predispuestos a desarrollar SHR. Durante el seguimiento, el SHR tipo 1 fue diagnosticado en 14 de 80 pacientes, 17%, todos presentaban una DDVI y estaban claramente en un estado más avanzado de deterioro hemodinámico y circulatorio con un menor volumen arterial efectivo que los pacientes que no desarrollaron SHR tipo 1 y una menor PAM.

La categorización de pacientes en tres grupos de acuerdo a su función diastólica tiene una relevancia pronóstica. Los pacientes sin DDVI tuvieron una probabilidad de supervivencia más larga que aquellos con DDVI sobretodo la DDVI tipo 2 cuya probabilidad fue más corta. La disfunción cardíaca estuvo relacionada con el deterioro de la función hepática, ante una mayor prevalencia de ascitis y EH, y mayores valores

en las escalas de Child-Pugh y MELD en pacientes con DDVI grado 2, que aquellos sin DDVI o DDVI leve. Esta observación también ha sido reportada por otros estudios(5, 6, 63). Los pacientes con una DDVI tipo 2 presentaron una menor probabilidad de supervivencia al año, habiendo fallecido el 61,1% de ellos. Nuestros datos también indican que el cociente E/e' es un factor pronóstico independiente de supervivencia, el valor de 10 fue con el obtuvimos una mayor sensibilidad y especificidad para predecir la supervivencia a 12 meses. Además, la precisión del cociente E/e' en la predicción de supervivencia no fue modificada por un estadio más avanzado de disfunción hepática, estimada por un MELD>15. Estudios previos también han demostrado que el cociente $E/A \leq 1$ fue un factor predictor independiente de mortalidad en pacientes con cirrosis que fueron tratados con una DPPI(8, 108). Sin embargo, nuestros datos contrastan con dos estudios recientes en donde no encontraron relación con la presencia de DDVI y la supervivencia (109, 110)en el último estudio esta diferencia puede ser por un período de seguimiento más corto. Otros dos estudios recientes y con un mayor período de seguimiento sí establecieron una peor supervivencia en aquellos pacientes con DDVI (111, 112). Nuestros datos indican que el aumento de riesgo en mortalidad en DDVI podría estar relacionado a una función cardiocirculatoria más deteriorada, que ocurre simultáneamente y en paralelo con la progresión del fallo hepático. Estos pacientes son incapaces de adaptar su funcionamiento cardíaco a una situación de mayor demanda.

Disfunción cardíaca en la cirrosis con hipertensión portal. Su relación con los cambios circulatorios-hemodinámicos y con el pronóstico de nuestros pacientes

CONCLUSIÓN

De acuerdo a los objetivos marcados, a partir de nuestro estudio podemos concluir lo siguiente:

1.- Nuestros datos confirman que la CMC es una entidad frecuente, independiente de la etiología de la cirrosis, en la que predomina la presencia de DDVI sobre la disfunción sistólica.

En nuestra serie el 46,2% de los pacientes tenían una DDVI que fue leve-moderada, de ellos el 51.3% presentaban una DDVI grado 1 y una DDVI grado 2 el 48.6%. Ningún paciente tuvo una DDVI grave o grado 3.

2.- Pudimos establecer una relación directa con la disfunción circulatoria propia de la cirrosis hepática.

La DDVI estuvo presente de manera significativa en los pacientes con una disminución del volumen arterial efectivo, el 80.5% de estos pacientes tenían algún grado de DDVI, predominando la DDVI grado 2 en el 58.6% de los casos.

Nuestros resultados coinciden con la literatura descrita referente al concepto de que la disfunción circulatoria en la cirrosis es el resultado de un deterioro simultáneo de la vasodilatación esplácnica y de la función cronotrópica e inotrópica cardíaca, pudiendo establecer una relación directa con el grado de DDVI.

3.- En cuanto al factor pronóstico nuestro estudio aporta información relevante no solo con el desarrollo de complicaciones como es el SHR y con una relación directa con

el deterioro de la función hepática, sino también con una menor supervivencia a largo plazo.

La DDVI grado 2 se asoció con un mayor deterioro de la función hepática caracterizada por una mayor puntuación del Child Pugh y del MELD, así como por presentar más ascitis y EH, en comparación con los que no tenían o tenían una DDVI leve o grado 1.

Los pacientes con una DDVI presentan una mayor predisposición al desarrollo del SHR. En nuestra serie 14 pacientes (17%) presentaron un SHR y todos tenían una DDVI, asociándose de manera directa para su desarrollo un incremento de las ARP y un cociente E/e' elevado.

La DDVI asocia una menor probabilidad de supervivencia, que se relaciona directamente con el grado de DDVI. Al año habían fallecido 17 pacientes, de estos el 64.7% tenían una DDVI tipo 2 frente al 23.5 y al 12% de aquellos con DDVI tipo 1 y sin DDVI, respectivamente.

El cociente $E/e' > 10$ fue el principal factor discriminante para establecer la supervivencia a 1 año, con una probabilidad de supervivencia del 91% frente al 29% en aquellos con un cociente $E/e' < 10$ y > 10 , respectivamente. Estos datos pueden servir de indicador para que los pacientes con un mayor grado de DDVI y que sean candidatos a trasplante hepático se considere su priorización o bien el realizarles un seguimiento más estrecho.

4.- El diagnóstico de la DDVI en nuestro estudio se llevó a cabo con una combinación de técnicas ecocardiográficas.

La utilización del DTI nos permitió identificar al 22,5% de los pacientes del total de nuestra serie con una DDVI tipo 2 o con patrón pseudonormal, con la implicación clínica y pronóstica que esto tiene. Como reflejan nuestros resultados el cociente E/e' obtenido por el DTI constituye un factor pronóstico de supervivencia.

Disfunción cardíaca en la cirrosis con hipertensión portal. Su relación con los cambios circulatorios-hemodinámicos y con el pronóstico de nuestros pacientes

BIBLIOGRAFÍA

1. Garcia-Pagan JC, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2012;57(2):458-61.
2. Kowalski HJ, Abelmann WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *The Journal of clinical investigation*. 1953;32(10):1025-33.
3. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology*. 2006;43(2 Suppl 1):S121-31.
4. Bernardi M, Maggioli C, Dibra V, Zaccherini G. QT interval prolongation in liver cirrhosis: innocent bystander or serious threat? *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2012;6(1):57-66.
5. Lee SS. Cardiac abnormalities in liver cirrhosis. *The Western journal of medicine*. 1989;151(5):530-5.
6. Moller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut*. 2008;57(2):268-78.
7. Wong F. Cirrhotic cardiomyopathy. *Hepatology international*. 2009;3(1):294-304.
8. Cazzaniga M, Salerno F, Pagnozzi G, Dionigi E, Visentin S, Cirello I, et al. Diastolic dysfunction is associated with poor survival in patients with cirrhosis with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut*. 2007;56(6):869-75.
9. Krag A, Bendtsen F, Mortensen C, Henriksen JH, Moller S. Effects of a single terlipressin administration on cardiac function and perfusion in cirrhosis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2010;22(9):1085-92.
10. Mohamed R, Forsey PR, Davies MK, Neuberger JM. Effect of liver transplantation on QT interval prolongation and autonomic dysfunction in end-stage liver disease. *Hepatology*. 1996;23(5):1128-34.
11. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Gines P, Moreira V, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 2005;42(2):439-47.

12. Pizcueta MP, Pique JM, Bosch J, Whittle BJ, Moncada S. Effects of inhibiting nitric oxide biosynthesis on the systemic and splanchnic circulation of rats with portal hypertension. *British journal of pharmacology*. 1992;105(1):184-90.
13. Pizcueta P, Pique JM, Fernandez M, Bosch J, Rodes J, Whittle BJ, et al. Modulation of the hyperdynamic circulation of cirrhotic rats by nitric oxide inhibition. *Gastroenterology*. 1992;103(6):1909-15.
14. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology*. 1988;8(5):1151-7.
15. De BK, Majumdar D, Das D, Biswas PK, Mandal SK, Ray S, et al. Cardiac dysfunction in portal hypertension among patients with cirrhosis and non-cirrhotic portal fibrosis. *Journal of hepatology*. 2003;39(3):315-9.
16. Helmy A, Newby DE, Jalan R, Hayes PC, Webb DJ. Enhanced vasodilatation to endothelin antagonism in patients with compensated cirrhosis and the role of nitric oxide. *Gut*. 2003;52(3):410-5.
17. Xiaopeng Li, Shanshan Yu, Lu Li, Donggang Han, Shejiao Dai, Ya Gao. Cirrhosis-related changes in left ventricular function and corelation with the model for end-stage liver disease score. *Int J Clin Exp Med* 2014;7:5751-5757.
18. Arroyo V, Terra C, Gines P. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. *Journal of hepatology*. 2007;46(5):935-46.
19. Grose RD, Nolan J, Dillon JF, Errington M, Hannan WJ, Bouchier IA, et al. Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *Journal of hepatology*. 1995;22(3):326-32.
20. Myers RP, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy and liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2000;6(4 Suppl 1):S44-52.
21. Wong F, Girgrah N, Graba J, Allidina Y, Liu P, Blendis L. The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut*. 2001;49(2):268-75.
22. Rayes N, Bechstein WO, Keck H, Blumhardt G, Lohmann R, Neuhaus P. [Cause of death after liver transplantation: an analysis of 41 cases in 382 patients]. *Zentralblatt fur Chirurgie*. 1995;120(6):435-8.

23. Lebrec D, Giuily N, Hadengue A, Vilgrain V, Moreau R, Poynard T, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. French Group of Clinicians and a Group of Biologists. *Journal of hepatology*. 1996;25(2):135-44.
24. Ma Z, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter. *Hepatology*. 1996;24(2):451-9.
25. Ortiz-Olvera NX, Castellanos-Pallares G, Gomez-Jimenez LM, Cabrera-Munoz ML, Mendez-Navarro J, Moran-Villota S, et al. Anatomical cardiac alterations in liver cirrhosis: an autopsy study. *Annals of hepatology*. 2011;10(3):321-6.
26. Kazankov K, Holland-Fischer P, Andersen NH, Torp P, Sloth E, Aagaard NK, et al. Resting myocardial dysfunction in cirrhosis quantified by tissue Doppler imaging. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2011;31(4):534-40.
27. Caramelo C, Fernandez-Munoz D, Santos JC, Blanchart A, Rodriguez-Puyol D, Lopez-Novoa JM, et al. Effect of volume expansion on hemodynamics, capillary permeability and renal function in conscious, cirrhotic rats. *Hepatology*. 1986;6(1):129-34.
28. Bernardi M, Calandra S, Colantoni A, Trevisani F, Raimondo ML, Sica G, et al. Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. *Hepatology*. 1998;27(1):28-34.
29. Limas CJ, Guiha NH, Lekagul O, Cohn JN. Impaired left ventricular function in alcoholic cirrhosis with ascites. Ineffectiveness of ouabain. *Circulation*. 1974;49(4):754-60.
30. Mikulic E, Munoz C, Puntoni LE, Lebrec D. Hemodynamic effects of dobutamine in patients with alcoholic cirrhosis. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1983;34(1):56-9.
31. Ramond MJ, Comoy E, Lebrec D. Alterations in isoprenaline sensitivity in patients with cirrhosis: evidence of abnormality of the sympathetic nervous activity. *British journal of clinical pharmacology*. 1986;21(2):191-6.
32. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the

diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2007;28(20):2539-50.

33. Pozzi M, Carugo S, Boari G, Pecci V, de Ceglia S, Maggiolini S, et al. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology*. 1997;26(5):1131-7.

34. Wong F, Liu P, Lilly L, Bomzon A, Blendis L. Role of cardiac structural and functional abnormalities in the pathogenesis of hyperdynamic circulation and renal sodium retention in cirrhosis. *Clinical science*. 1999;97(3):259-67.

35. Torregrosa M, Aguade S, Dos L, Segura R, Gonzalez A, Evangelista A, et al. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *Journal of hepatology*. 2005;42(1):68-74.

36. Carvalheiro F, Rodrigues C, Adrego T, Viana J, Vieira H, Seco C, et al. Diastolic Dysfunction in Liver Cirrhosis: Prognostic Predictor in Liver Transplantation? *Transplantation proceedings*. 2016;48(1):128-31.

37. Li X, Yu S, Li L, Han D, Dai S, Gao Y. Cirrhosis-related changes in left ventricular function and correlation with the model for end-stage liver disease score. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2014;7(12):5751-7.

38. Merli M, Calicchia A, Ruffa A, Pellicori P, Riggio O, Giusto M, et al. Cardiac dysfunction in cirrhosis is not associated with the severity of liver disease. *European journal of internal medicine*. 2013;24(2):172-6.

39. Papastergiou V, Skorda L, Lisgos P, Papakonstantinou N, Giakoumakis T, Ntousikos K, et al. Ultrasonographic prevalence and factors predicting left ventricular diastolic dysfunction in patients with liver cirrhosis: is there a correlation between the grade of diastolic dysfunction and the grade of liver disease? *TheScientificWorldJournal*. 2012;2012:615057.

40. Rautaharju PM, Zhou SH, Wong S, Calhoun HP, Berenson GS, Prineas R, et al. Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age. *The Canadian journal of cardiology*. 1992;8(7):690-5.

41. Ruiz-del-Arbol L, Serradilla R. Cirrhotic cardiomyopathy. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(41):11502-21.

42. Day CP, James OF, Butler TJ, Campbell RW. QT prolongation and sudden cardiac death in patients with alcoholic liver disease. *Lancet*. 1993;341(8858):1423-8.
43. Bernardi M, Rubboli A, Trevisani F, Cancellieri C, Ligabue A, Baraldini M, et al. Reduced cardiovascular responsiveness to exercise-induced sympathoadrenergic stimulation in patients with cirrhosis. *Journal of hepatology*. 1991;12(2):207-16.
44. Bajaj BK, Agarwal MP, Ram BK. Autonomic neuropathy in patients with hepatic cirrhosis. *Postgraduate medical journal*. 2003;79(933):408-11.
45. Hendrickse MT, Thuluvath PJ, Triger DR. Natural history of autonomic neuropathy in chronic liver disease. *Lancet*. 1992;339(8807):1462-4.
46. Hendrickse MT, Triger DR. Peripheral and cardiovascular autonomic impairment in chronic liver disease: prevalence and relation to hepatic function. *Journal of hepatology*. 1992;16(1-2):177-83.
47. Lee SS, Marty J, Mantz J, Samain E, Braillon A, Lebrec D. Desensitization of myocardial beta-adrenergic receptors in cirrhotic rats. *Hepatology*. 1990;12(3 Pt 1):481-5.
48. Xiao RP, Cheng H, Zhou YY, Kuschel M, Lakatta EG. Recent advances in cardiac beta(2)-adrenergic signal transduction. *Circulation research*. 1999;85(11):1092-100.
49. Alqahtani SA, Fouad TR, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Seminars in liver disease*. 2008;28(1):59-69.
50. Ma Z, Lee SS, Meddings JB. Effects of altered cardiac membrane fluidity on beta-adrenergic receptor signalling in rats with cirrhotic cardiomyopathy. *Journal of hepatology*. 1997;26(4):904-12.
51. Gaskari SA, Liu H, Moezi L, Li Y, Baik SK, Lee SS. Role of endocannabinoids in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats. *British journal of pharmacology*. 2005;146(3):315-23.
52. Liu H, Ma Z, Lee SS. Contribution of nitric oxide to the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats. *Gastroenterology*. 2000;118(5):937-44.
53. Kelly RA, Balligand JL, Smith TW. Nitric oxide and cardiac function. *Circulation research*. 1996;79(3):363-80.
54. Barriere E, Tazi KA, Pessione F, Heller J, Poirel O, Lebrec D, et al. Role of small-conductance Ca²⁺-dependent K⁺ channels in in vitro nitric oxide-mediated aortic

hyporeactivity to alpha-adrenergic vasoconstriction in rats with cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2001;35(3):350-7.

55. Ward CA, Liu H, Lee SS. Altered cellular calcium regulatory systems in a rat model of cirrhotic cardiomyopathy. *Gastroenterology*. 2001;121(5):1209-18.

56. Prabhu SD. Cytokine-induced modulation of cardiac function. *Circulation research*. 2004;95(12):1140-53.

57. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010;140(6):805-20.

58. Lunseth JH, Olmstead EG, Abboud F. A study of heart disease in one hundred eight hospitalized patients dying with portal cirrhosis. *AMA archives of internal medicine*. 1958;102(3):405-13.

59. Wehmeyer MH, Heuer AJ, Benten D, Puschel K, Sydow K, Lohse AW, et al. High Rate of Cardiac Abnormalities in a Postmortem Analysis of Patients Suffering From Liver Cirrhosis. *Journal of clinical gastroenterology*. 2015;49(10):866-72.

60. Raizada V, Skipper B, Luo W, Griffith J. Intracardiac and intrarenal renin-angiotensin systems: mechanisms of cardiovascular and renal effects. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research*. 2007;55(7):341-59.

61. Takeda Y, Yoneda T, Demura M, Miyamori I, Mabuchi H. Sodium-induced cardiac aldosterone synthesis causes cardiac hypertrophy. *Endocrinology*. 2000;141(5):1901-4.

62. Yu HC, Burrell LM, Black MJ, Wu LL, Dilley RJ, Cooper ME, et al. Salt induces myocardial and renal fibrosis in normotensive and hypertensive rats. *Circulation*. 1998;98(23):2621-8.

63. Zambruni A, Trevisani F, Caraceni P, Bernardi M. Cardiac electrophysiological abnormalities in patients with cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2006;44(5):994-1002.

64. Henriksen JH, Gotze JP, Fuglsang S, Christensen E, Bendtsen F, Moller S. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease. *Gut*. 2003;52(10):1511-7.

65. Shin WJ, Kim YK, Song JG, Kim SH, Choi SS, Song JH, et al. Alterations in QT interval in patients undergoing living donor liver transplantation. *Transplantation proceedings*. 2011;43(1):170-3.
66. Haque R, Kan H, Finkel MS. Effects of cytokines and nitric oxide on myocardial E-C coupling. *Basic research in cardiology*. 1998;93 Suppl 1:86-94.
67. Zierler K, Wu FS. Insulin acts on Na, K, and Ca currents. *Transactions of the Association of American Physicians*. 1988;101:320-5.
68. Trevisani F, Di Micoli A, Zambruni A, Biselli M, Santi V, Erroi V, et al. QT interval prolongation by acute gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2012;32(10):1510-5.
69. Moller S, Bendtsen F, Henriksen JH. Effect of volume expansion on systemic hemodynamics and central and arterial blood volume in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1995;109(6):1917-25.
70. Gines A, Escorsell A, Gines P, Salo J, Jimenez W, Inglada L, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology*. 1993;105(1):229-36.
71. Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernandez J, Gonzalez M, Navasa M, Monescillo A, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 2003;38(5):1210-8.
72. Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, Moller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut*. 2010;59(1):105-10.
73. Rabie RN, Cazzaniga M, Salerno F, Wong F. The use of E/A ratio as a predictor of outcome in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(10):2458-66.
74. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of*

Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. 2015;28(1):1-39 e14.

75. Sampaio F, Pimenta J. Left ventricular function assessment in cirrhosis: Current methods and future directions. World journal of gastroenterology. 2016;22(1):112-25.

76. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. 2009;22(2):107-33.

77. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkenshoff U, Weitmann K, et al. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. Circulation. 2007;116(6):637-47.

78. Little WC, Oh JK. Echocardiographic evaluation of diastolic function can be used to guide clinical care. Circulation. 2009;120(9):802-9.

79. Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. Journal of hepatology. 2010;53(1):179-90.

80. Bouchard JL, Aurigemma GP, Hill JC, Ennis CA, Tighe DA. Usefulness of the pulmonary arterial systolic pressure to predict pulmonary arterial wedge pressure in patients with normal left ventricular systolic function. The American journal of cardiology. 2008;101(11):1673-6.

81. Attili AK, Schuster A, Nagel E, Reiber JH, van der Geest RJ. Quantification in cardiac MRI: advances in image acquisition and processing. The international journal of cardiovascular imaging. 2010;26 Suppl 1:27-40.

82. Lima JA, Desai MY. Cardiovascular magnetic resonance imaging: current and emerging applications. Journal of the American College of Cardiology. 2004;44(6):1164-71.

83. Dahl EK, Moller S, Kjaer A, Petersen CL, Bendtsen F, Krag A. Diastolic and autonomic dysfunction in early cirrhosis: a dobutamine stress study. Scandinavian journal of gastroenterology. 2014;49(3):362-72.

84. Baughman KL. B-type natriuretic peptide -- a window to the heart. The New England journal of medicine. 2002;347(3):158-9.

85. Martínez-Dolz L, Almenar L, Moro J, Agüero J, Hervás I, Rueda J, et al. Prognostic value of brain natriuretic peptide in heart transplant patients. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2007;26(10):986-91.
86. Wong F, Siu S, Liu P, Blendis LM. Brain natriuretic peptide: is it a predictor of cardiomyopathy in cirrhosis? *Clinical science*. 2001;101(6):621-8.
87. Saner FH, Neumann T, Canbay A, Treckmann JW, Hartmann M, Goerlinger K, et al. High brain-natriuretic peptide level predicts cirrhotic cardiomyopathy in liver transplant patients. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2011;24(5):425-32.
88. Bonow RO, Udelson JE. Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. Mechanisms and management. *Annals of internal medicine*. 1992;117(6):502-10.
89. Serste T, Melot C, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Valla D, et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology*. 2010;52(3):1017-22.
90. Pozzi M, Grassi G, Ratti L, Favini G, Dell'Oro R, Redaelli E, et al. Cardiac, neuroadrenergic, and portal hemodynamic effects of prolonged aldosterone blockade in postviral child A cirrhosis. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(5):1110-6.
91. Acevedo J, Fernández J, Prado V, Silva A, Castro M, Pavesi M, et al. Relative adrenal insufficiency in decompensated cirrhosis: Relationship to short-term risk of severe sepsis, hepatorenal syndrome, and death. *Hepatology*. 2013;58(5):1757-65.
92. Trifan A, Chiriac S, Stanciu C. Update on adrenal insufficiency in patients with liver cirrhosis. *World journal of gastroenterology*. 2013;19(4):445-56.
93. Kim YK, Hwang GS, Shin WJ, Bang JY, Cho SK, Han SM. Effect of propranolol on the relationship between QT interval and vagal modulation of heart rate variability in cirrhotic patients awaiting liver transplantation. *Transplantation proceedings*. 2011;43(5):1654-9.

94. Safadi A, Homsí M, Maskoun W, Lane KA, Singh I, Sawada SG, et al. Perioperative risk predictors of cardiac outcomes in patients undergoing liver transplantation surgery. *Circulation*. 2009;120(13):1189-94.
95. Mandell MS, Lindenfeld J, Tsou MY, Zimmerman M. Cardiac evaluation of liver transplant candidates. *World journal of gastroenterology*. 2008;14(22):3445-51.
96. Coss E, Watt KD, Pedersen R, Dierkhising R, Heimbach JK, Charlton MR. Predictors of cardiovascular events after liver transplantation: a role for pretransplant serum troponin levels. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2011;17(1):23-31.
97. Therapondos G, Flapan AD, Dollinger MM, Garden OJ, Plevris JN, Hayes PC. Cardiac function after orthotopic liver transplantation and the effects of immunosuppression: a prospective randomized trial comparing cyclosporin (Neoral) and tacrolimus. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2002;8(8):690-700.
98. Dowsley TF, Bayne DB, Langnas AN, Dumitru I, Windle JR, Porter TR, et al. Diastolic dysfunction in patients with end-stage liver disease is associated with development of heart failure early after liver transplantation. *Transplantation*. 2012;94(6):646-51.
99. Mittal C, Qureshi W, Singla S, Ahmad U, Huang MA. Pre-transplant left ventricular diastolic dysfunction is associated with post transplant acute graft rejection and graft failure. *Digestive diseases and sciences*. 2014;59(3):674-80.
100. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Jimenez W, Garcia-Plaza A, Arroyo V, Rodes J. Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1997;113(2):579-86.
101. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, 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. *Journal of the*

American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. 2005;18(12):1440-63.

102. Levy D, Savage DD, Garrison RJ, Anderson KM, Kannel WB, Castelli WP. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *The American journal of cardiology*. 1987;59(9):956-60.

103. Salerno F, Cazzaniga M, Pagnozzi G, Cirello I, Nicolini A, Merzaglia D, et al. Humoral and cardiac effects of TIPS in cirrhotic patients with different "effective" blood volume. *Hepatology*. 2003;38(6):1370-7.

104. Maroto A, Gines P, Arroyo V, Gines A, Salo J, Claria J, et al. Brachial and femoral artery blood flow in cirrhosis: relationship to kidney dysfunction. *Hepatology*. 1993;17(5):788-93.

105. Sacerdoti D, Bolognesi M, Merkel C, Angeli P, Gatta A. Renal vasoconstriction in cirrhosis evaluated by duplex Doppler ultrasonography. *Hepatology*. 1993;17(2):219-24.

106. Arroyo V, Bosch J, Mauri M, Ribera F, Navarro-Lopez F, Rodes J. Effect of angiotensin-II blockade on systemic and hepatic haemodynamics and on the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis with ascites. *European journal of clinical investigation*. 1981;11(3):221-9.

107. Henriksen JH, Bendtsen F, Sorensen TI, Stadeager C, Ring-Larsen H. Reduced central blood volume in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1989;97(6):1506-13.

108. Arroyo V, Guevara M, Gines P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Gastroenterology*. 2002;122(6):1658-76.

109. Nazar A, Guevara M, Sitges M, Terra C, Sola E, Guigou C, et al. LEFT ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction. *Journal of hepatology*. 2013;58(1):51-7.

110. Sampaio F, Pimenta J, Bettencourt N, Fontes-Carvalho R, Silva AP, Valente J, et al. Systolic dysfunction and diastolic dysfunction do not influence medium-term prognosis in patients with cirrhosis. *European journal of internal medicine*. 2014;25(3):241-6.

111. Alexopoulou A, Papatheodoridis G, Pouriki S, Chrysohoou C, Raftopoulos L, Stefanadis C, et al. Diastolic myocardial dysfunction does not affect survival in patients

with cirrhosis. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation. 2012;25(11):1174-81.

112. Karagiannakis DS, Vlachogiannakos J, Anastasiadis G, Vafiadis-Zouboulis I, Ladas SD. Diastolic cardiac dysfunction is a predictor of dismal prognosis in patients with liver cirrhosis. Hepatology international. 2014;8(4):588-94.

Disfunción cardíaca en la cirrosis con hipertensión portal. Su relación con los cambios circulatorios-hemodinámicos y con el pronóstico de nuestros pacientes

Disfunción cardíaca en la cirrosis con hipertensión portal. Su relación con los cambios circulatorios-hemodinámicos y con el pronóstico de nuestros pacientes

ABREVIATURAS

| | |
|------|---|
| A | Pico de llenado auricular |
| ANP | Péptido natriurético auricular |
| ARP | Actividad de renina plasmática |
| ASE | American Society of Echocardiography |
| ALDO | Concentración plasmática de aldosterona |
| BNP | Péptido natriurético ventricular |
| CMC | Cardiomiopatía cirrótica |
| DDVI | Disfunción diastólica ventrículo izquierdo |
| DSVI | Disfunción sistólica ventrículo izquierdo |
| DDPI | Derivación portosistémica percutánea intrahepática |
| DT | Tiempo de desaceleración |
| DTI | Doppler tisular |
| E | Pico de llenado precoz |
| e' | Pico de velocidad anular de llenado precoz |
| E/A | Índice de velocidad de llenado precoz del flujo mitral/diastólico final |
| ECG | Electrocardiograma |
| EH | Encefalopatía hepática |
| FEVI | Fracción de eyección ventricular izquierda |
| GC | Gasto cardíaco |
| GPVH | Gradiente de presión venosa hepática |
| HTP | Hipertensión portal |
| HVI | Hipertrofia del ventrículo izquierdo |
| IMVI | Índice de masa ventricular izquierda |
| IMAI | Índice de volumen auricular izquierda |
| NE | Norepinefrina |

| | |
|-------|---|
| PBE | Peritonitis bacteriana espontánea |
| PA | Presión arterial |
| PAM | Presión arterial media |
| PWCP | Presión de enclavamiento capilar pulmonar |
| PAD | Presión de la aurícula derecha |
| PPA | Presión pulmonar arterial |
| PVLH | Presión venosa libre hepática |
| RVP | Resistencia vascular periférica |
| SHR | Síndrome hepatorenal |
| TH | Trasplante hepático |
| TRIV | Tiempo de relajación isovolumétrica |
| VI | Ventrículo izquierdo |
| VVIFD | Volumen ventrículo izquierdo final de la diástole |
| VVIFS | volumen ventrículo izquierdo final sistole |
| WHVP | Presión de enclavamiento venosa hepática |

Disfunción cardíaca en la cirrosis con hipertensión portal. Su relación con los cambios circulatorios-hemodinámicos y con el pronóstico de nuestros pacientes

APÉNDICE

Las complicaciones de la cirrosis se trataron con terapia estándar establecida por las recomendaciones en las guías de práctica clínica. Los casos con ascitis moderada grave con discomfort abdominal, se manejaron con la realización de paracentesis y la reposición de volume con albúmina intravenosa posterior a la misma.

El manejo del fallo renal se realizó inicialmente con la retirada de diuréticos y cualquier medicación que potenciara el deterioro de la función renal. En aquellos con datos de depleción de volumen, se administraron expansores plasmáticos. En los que existía una sospecha de infección bacteriana recibieron tratamiento antibiótico. Pacientes con una creatinina >2.5mg/dl recibieron terlipresina (1-2mg cada 4horas) y albúmina intravenosa (20-40 gr/día). Los que presentaban una sobrecarga de volumen, acidosis metabólica e hipercalemia sin respuesta a la terapia médica se les realizó diálisis. Los pacientes no candidatos a trasplante hepático con deterioro de la función renal no recibieron una terapia específica (ejemplo terlipresina o diálisis).

La encefalopatía hepática fue tratada con lactulosa oral y si precisaban se les pautaba un laxante para favorecer el tránsito intestinal.

En los pacientes con infección que además tenían ascitis los diuréticos fueron retirados en el momento del diagnóstico de la infección para reiniciarse tras la resolución de la misma. Los pacientes con una peritonitis bacteriana espontánea fueron tratados con antibioterapia y albúmina en el momento del diagnóstico para prevenir el desarrollo del síndrome hepatorenal. Otras infecciones fueron tratada de la siguiente manera: (1) infección urinaria: ceftriaxona; (2) infección de la vía biliar: piperacilina-tazobactam; (3) neumonía adquirida en la comunidad: levofloxacino o ceftriaxona más claritromicina; (4) neumonía nosocomial: imipenem más ciprofloxacino; (5) infecciones de la piel: amoxicilina/ácido clavulánico; (6) sin un origen infeccioso claro: ceftriaxona, ceftazidima o cefotaxima. La dosis de antibiótico

se ajustaba de acuerdo a la función renal durante el tiempo de tratamiento. El tratamiento antibiótico empírico era modificado en función de los resultados del cultivo. El tratamiento antibiótico era mantenido hasta la desaparición de los signos y síntomas de infección, la normalización de los glóbulos blancos y la negatividad del cultivo. Los pacientes recibían fluidos intravenosos para asegurar una adecuada hidratación. Drogas vasopresoras únicamente eran administradas en aquellos pacientes con signos de fallo multiorgánico durante el curso de la infección.

En el presente estudio los pacientes con varices esofágicas con riesgo elevado de sangrado se les realizó la ligadura endoscópica como profilaxis primaria. El manejo de la hemorragia por varices se realizó de manera combinada con drogas vasoactivas (terlipresina o somatostatina) y ligadura endoscópica, asociando profilaxis antibiótica por lo general una cefalosporina de tercera generación ceftriaxona o cefotaxima y en los alérgicos a betalactámicos ciprofloxacino. En la hemorragia por varices fúndicas por vía endoscópica se colocaba el cianoacrilato. El tratamiento con drogas vasoactivas fue mantenido hasta que el paciente no mostrara signos de resangrado, idealmente se mantenía entre 3-5 días. La transfusión de hemoderivados se realizaba para mantener una hematocrito entre 25-30% y la expansión de plasma para mantener una estabilidad hemodinámica. Se consideraba un fallo del tratamiento con un episodio grave de resangrado precisando por ejemplo de al menos dos concentrados de hematíes o al menos dos episodios de resangrado. La DPPI se reservaba ante el fallo de la terapia médica y endoscópica.