

Relevancia y valoración de la disfunción cardiaca en la cirrosis

Rafael Bañares

Alteraciones cardiovasculares en la cirrosis en 1984

- “Circulación hiperdinámica”
 - Era un concepto novedoso
- “Miocardiopatía enólica”
 - Miocardiopatía dilatada
- “El corazón del paciente cirrótico está protegido frente al riesgo de enfermedad coronaria”

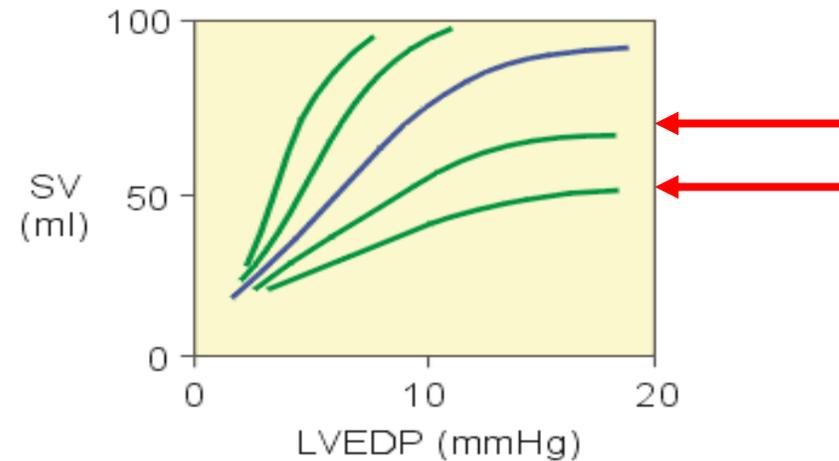
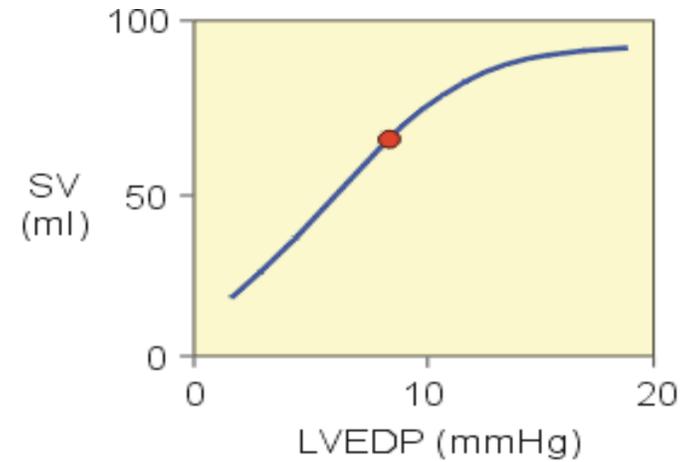
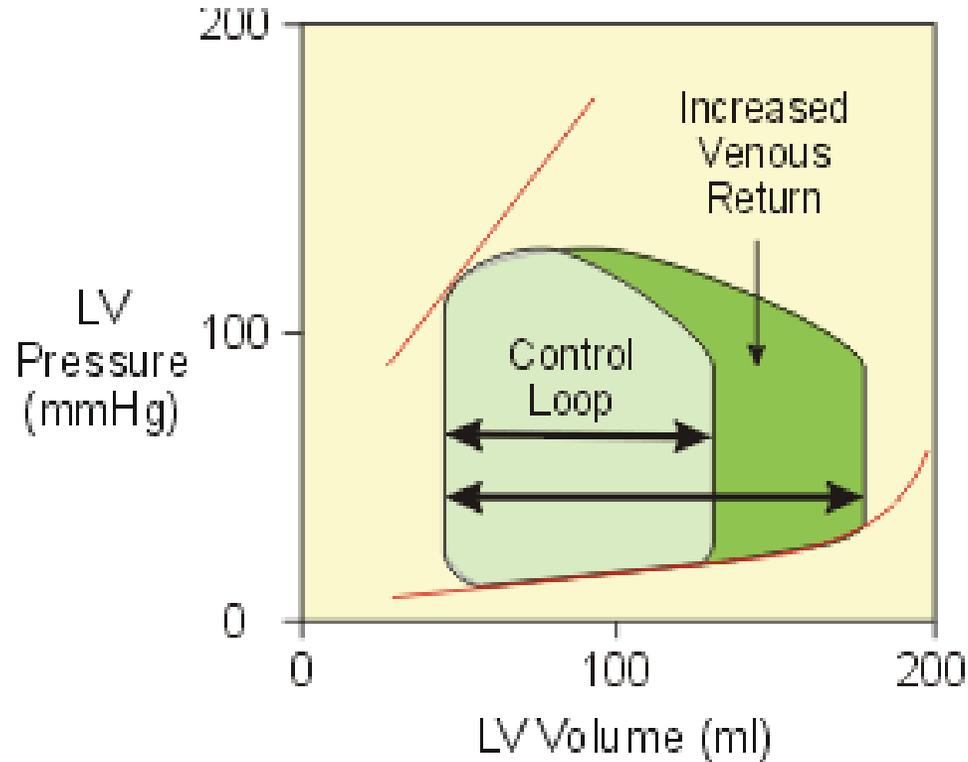
Unos años después... La clínica siempre enseña

El escenario clínico: Caso # 1

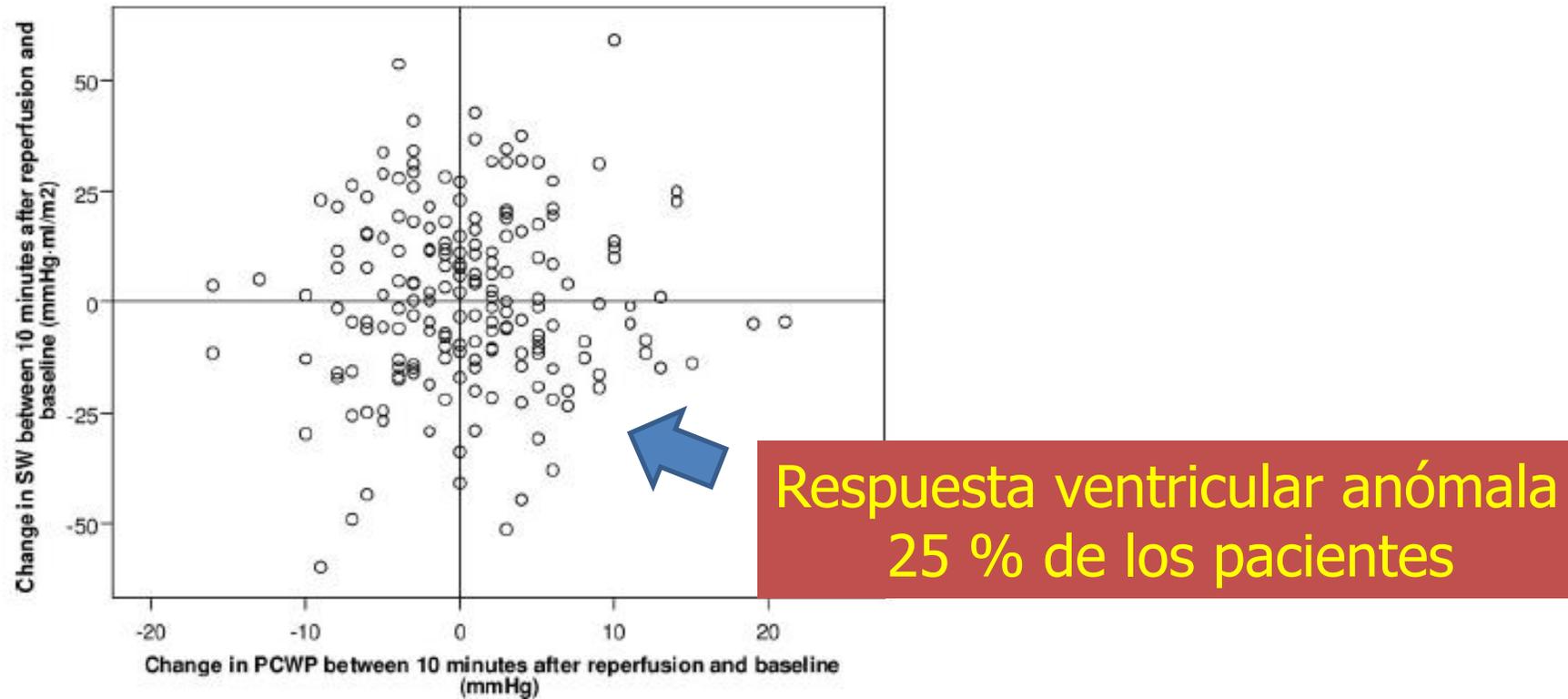
- Paciente de 52 años diagnosticado de cirrosis por NASH
 - Ascitis recidivante con PBE
 - Hidrotórax refractario
 - SHR tipo II resuelto
 - MELD 21
- Estudio de comorbilidad
 - Ecocardiograma: normal
 - Cateterismo cardiaco derecho: normal
- Trasplante electivo con injerto de donante cadavérico de 60 años
 - Isquemia total 8 h
 - Transfusión durante la hepatectomía: 2 unidades
- Durante la reperfusión, hipotensión prolongada con alta necesidad de inotrópicos
- Función inicial del injerto: normal
 - Moderada hipertensión arterial
 - Diuresis normal
- Bradicardia desde el inicio del PO
- El 2º día PO: **edema agudo de pulmón** que requiere reintubación prolongada
- Neumonía asociada a ventilación mecánica
 - Días de UVI: 22

• ¿ Qué ha pasado con el paciente?

Vamos a repasar un poco de fisiología: La ley de Frank-Starling



- ¿ Qué ha pasado con el paciente?



Cardiac Dysfunction During Liver Transplantation: Incidence and Preoperative Predictors

*Cristina Ripoll,¹ María-Vega Catalina,¹ Raquel Yotti,² Luis Olmedilla,³ José Pérez-Peña,³
Oreste Lo Iacono,¹ Diego Rincón,¹ Miguel Angel García-Fernández,² Javier Bermejo,² and Rafael Bañares^{1,4}*

Variables asociadas al desarrollo de respuesta cardiaca anómala

No diferencias en ecocardiograma:

Estructurales: tamaño de cavidades cardiacas
Función diastólica: E/A ratio, tiempo de deceleración
Función sistólica: fracción de eyección

No diferencias en datos de la enfermedad hepática:

Etiología
Tipo de descompensación
Gravedad de la enfermedad hepática

Variable	R. cardiaca normal	R. cardiaca anómala	p
PAP (mmHg)	21.5 (19-26)	19.0 (15.0-21.0)	<0.001
PCP (mmHg)	15 (11-18)	11 (7.0-13.0)	< 0.001
PVC (mmHg)	13 (10-16)	10 (7-13)	< 0.001
PAM (mmHg)	69 (59-78)	74 (64-84)	0.042
HVPG (mmHg)	19.5 (17-22.5)	20.5 (16-22)	0.286
Sodio sérico (mEq/l)	135 (132-138)	134 (129-138)	0.097

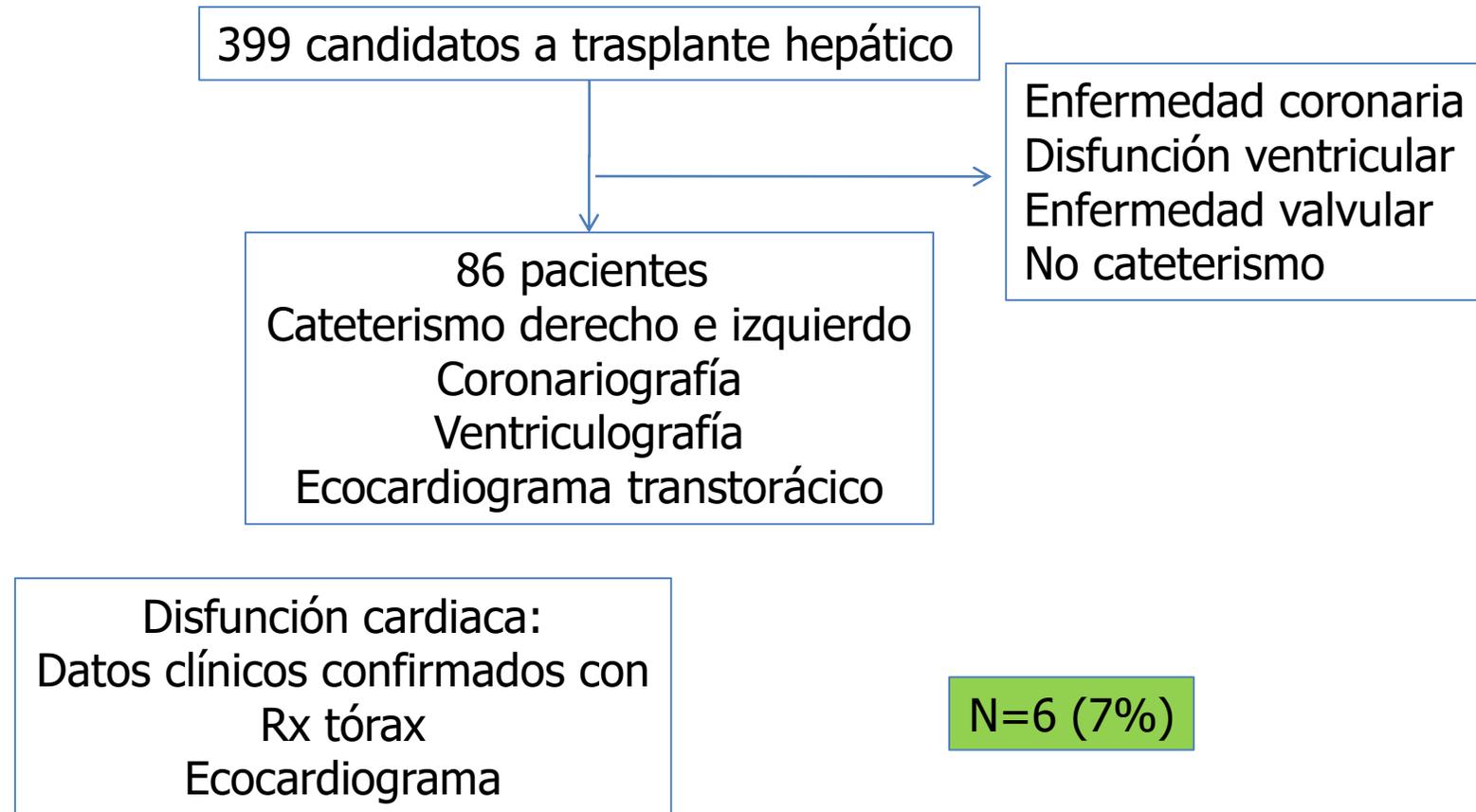
Análisis multivariante
Hiponatremia; OR: 5.6
PVC baja; OR: 0.86

Frequency and Significance of Acute Heart Failure Following Liver Transplantation

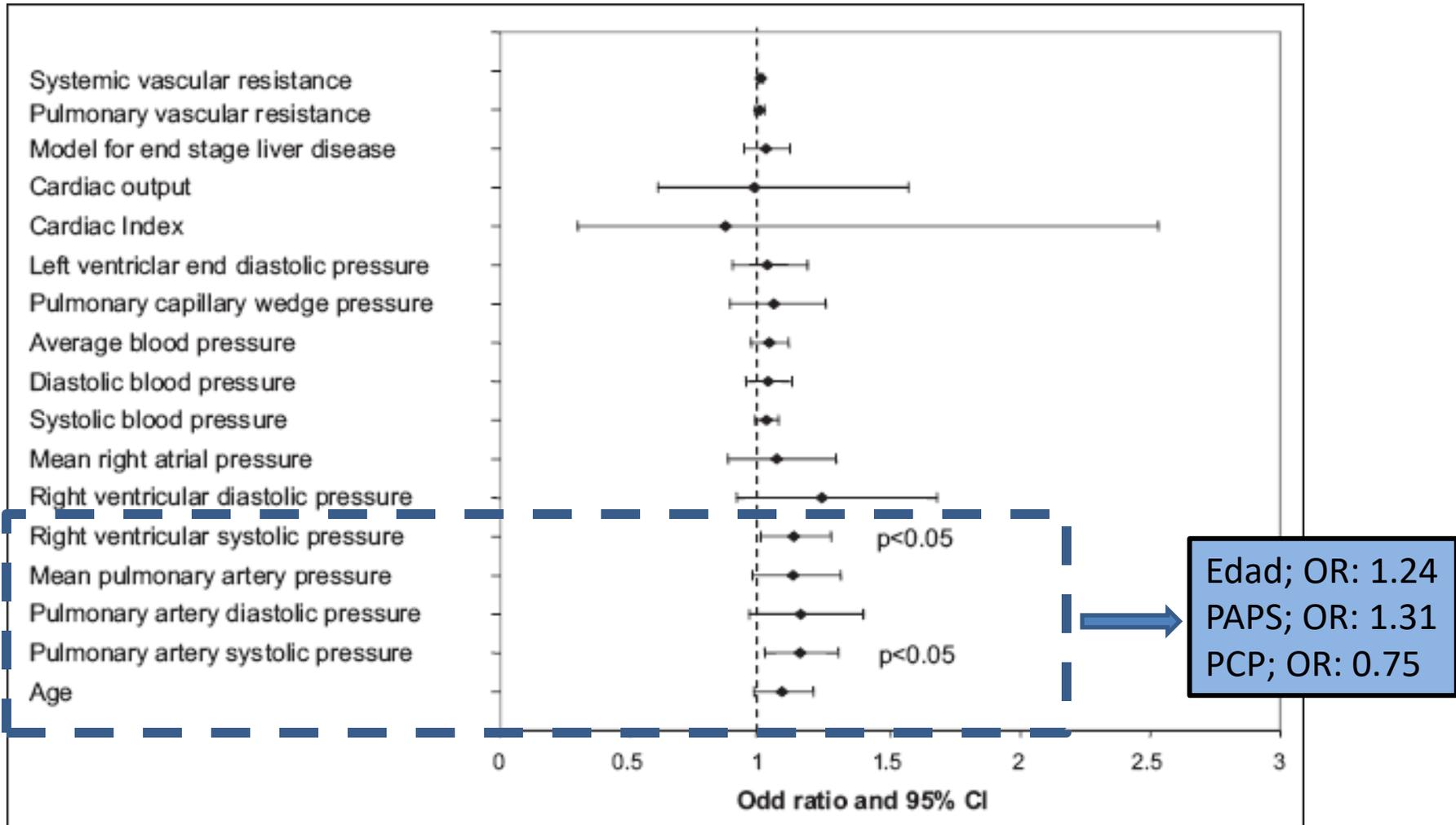
Micah J. Eimer, MD^{a,*}, Jennifer M. Wright, MD^a, Edward C. Wang, PhD^b, Laura Kulik, MD^c,
Andres Blei, MD^c, Steven Flamm, MD^c, Maribeth Beahan MSN^a, Robert O. Bonow, MD^a,
Michael Abecassis, MD^d, and Mihai Gheorghiade, MD^a

(Am J Cardiol 2008;101:242-244)

Disfunción cardiaca aguda postrasplante



Variables asociadas a disfunción cardiaca aguda postrasplante



INTRAOPERATIVE TROPONIN ELEVATION DURING LIVER TRANSPLANTATION IS INDEPENDENTLY ASSOCIATED WITH MORTALITY: A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL SINGLE CENTER STUDY

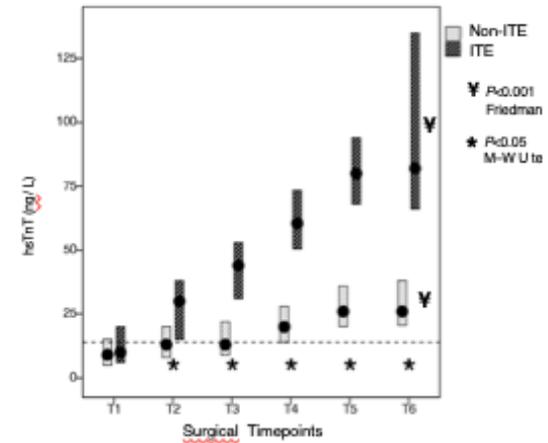
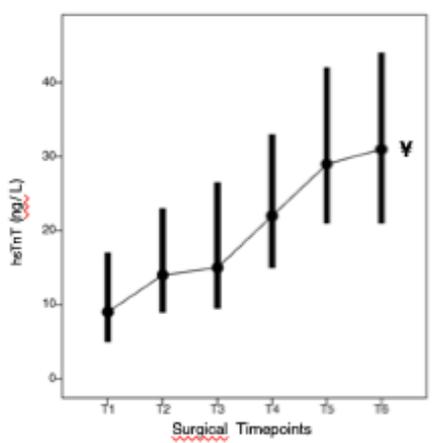
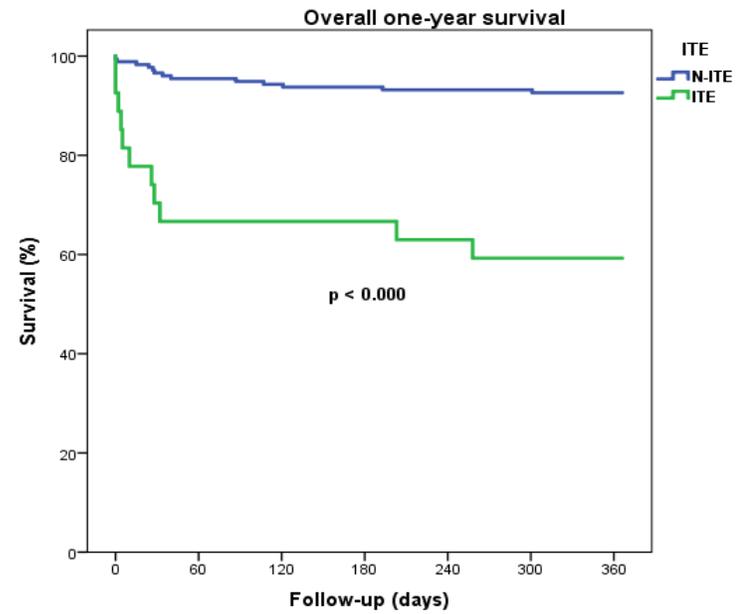
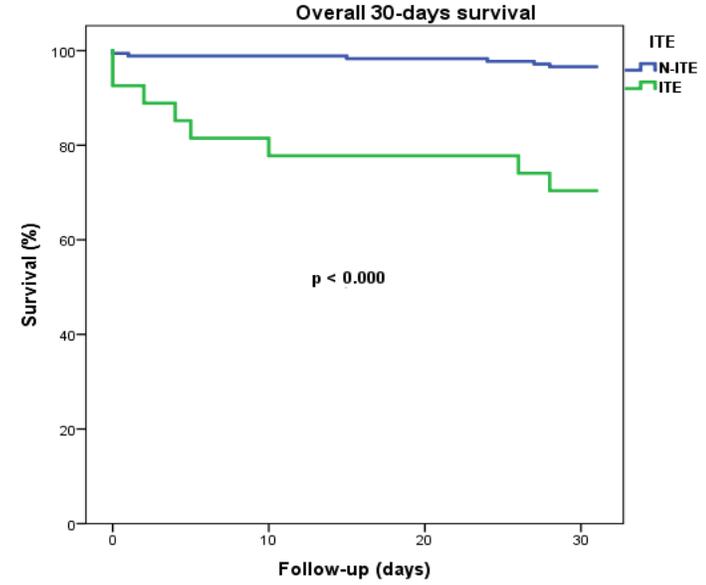
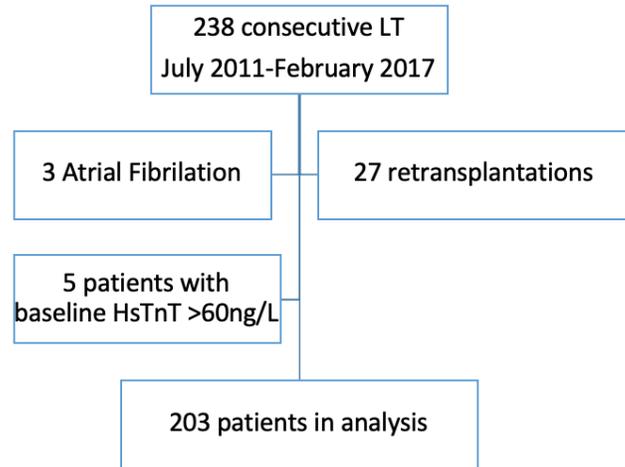
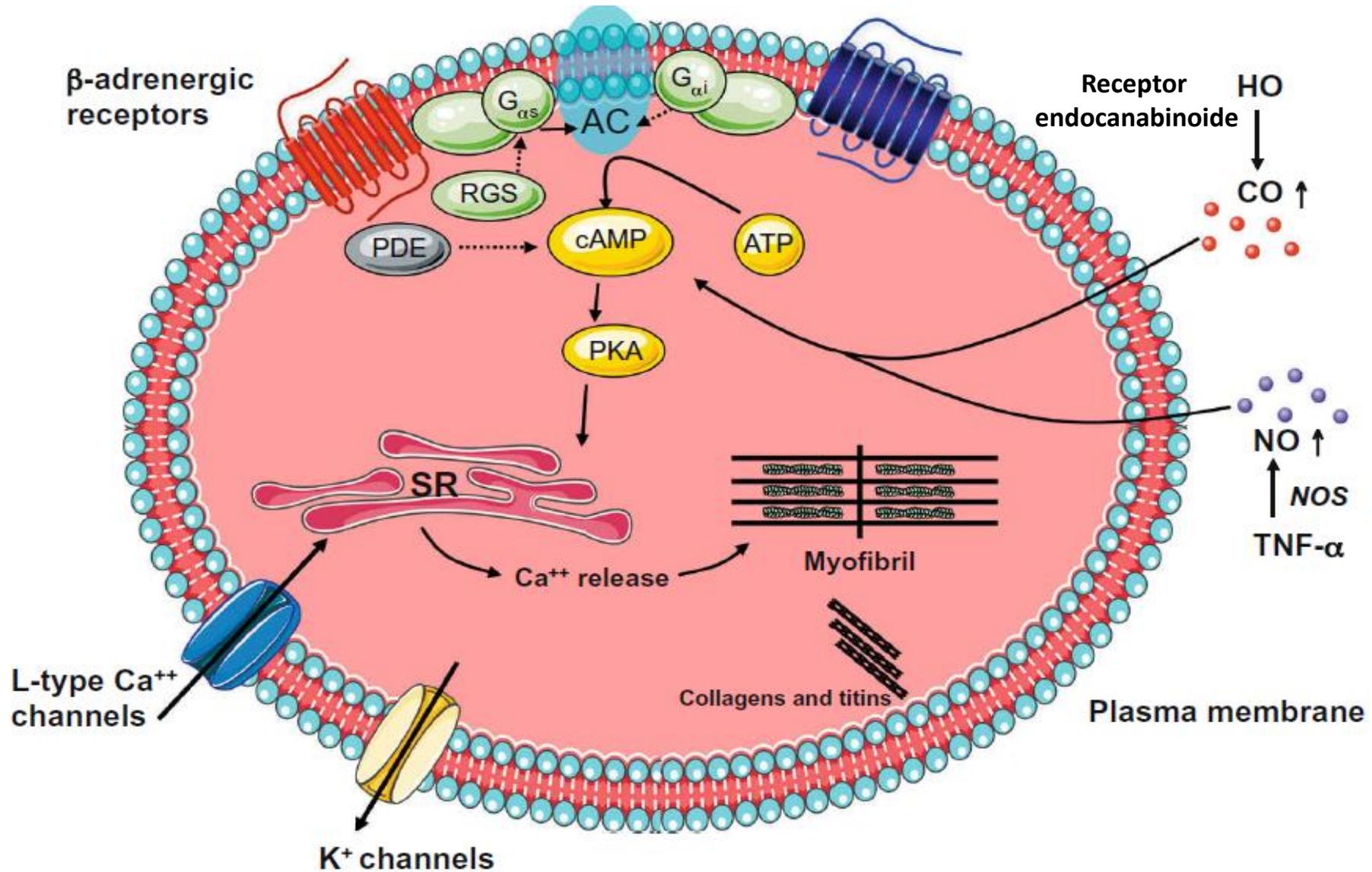


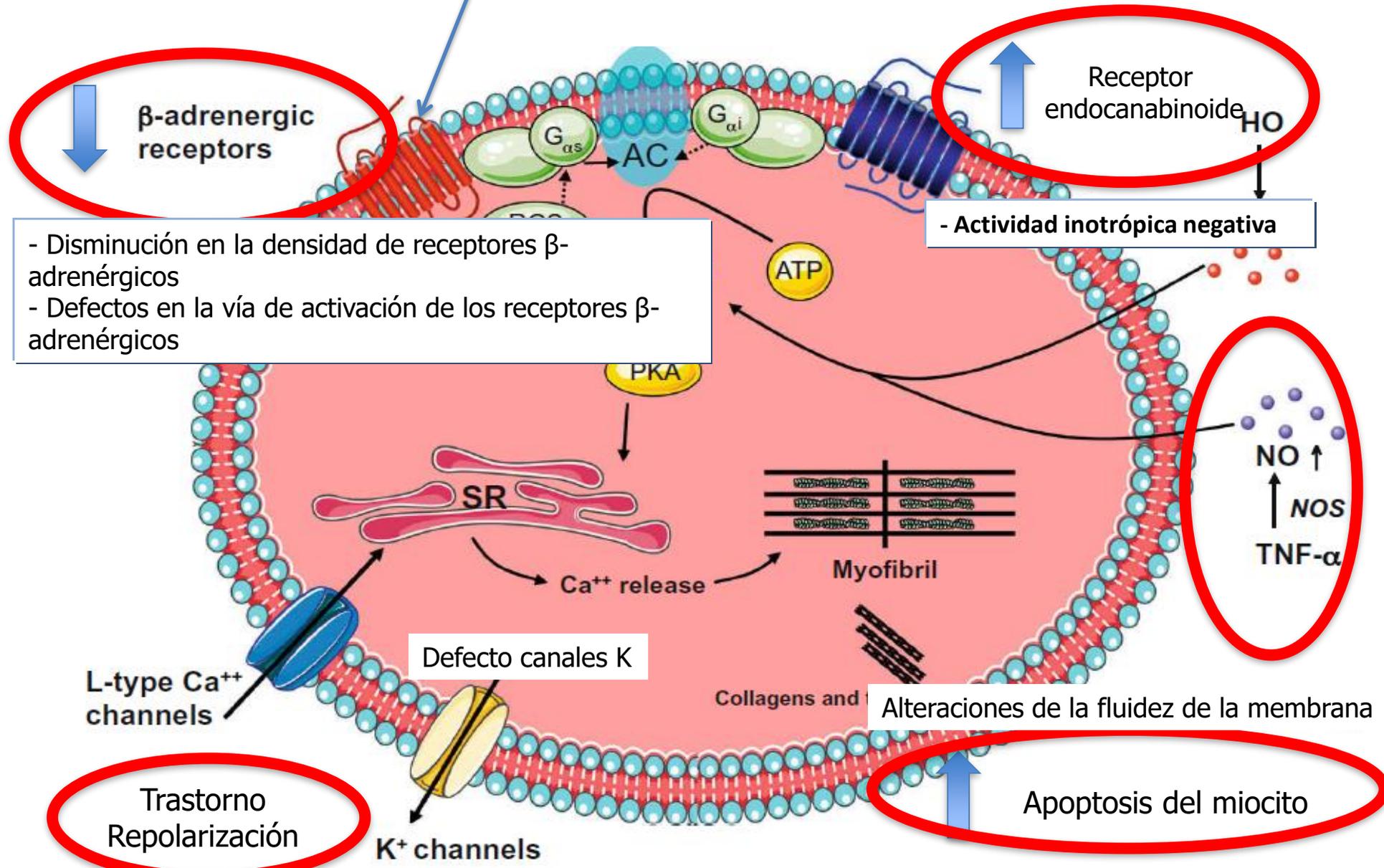
Fig 3.a Overall troponin changes.

Fig 3.b

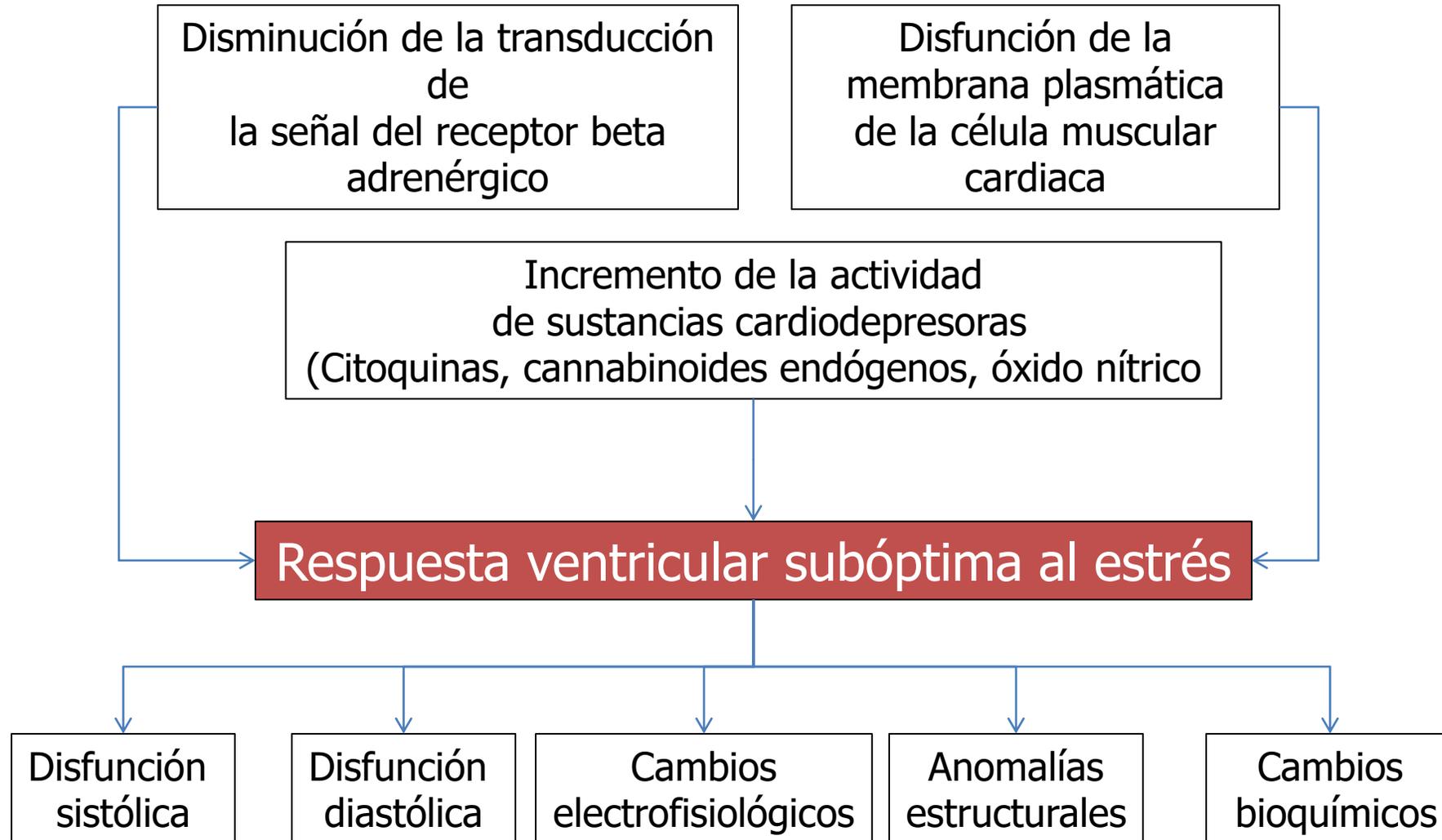
¿Qué tiene la enfermedad hepática para afectar la función del corazón?
El miocardiocito en la cirrosis: posibles mecanismos de interacción



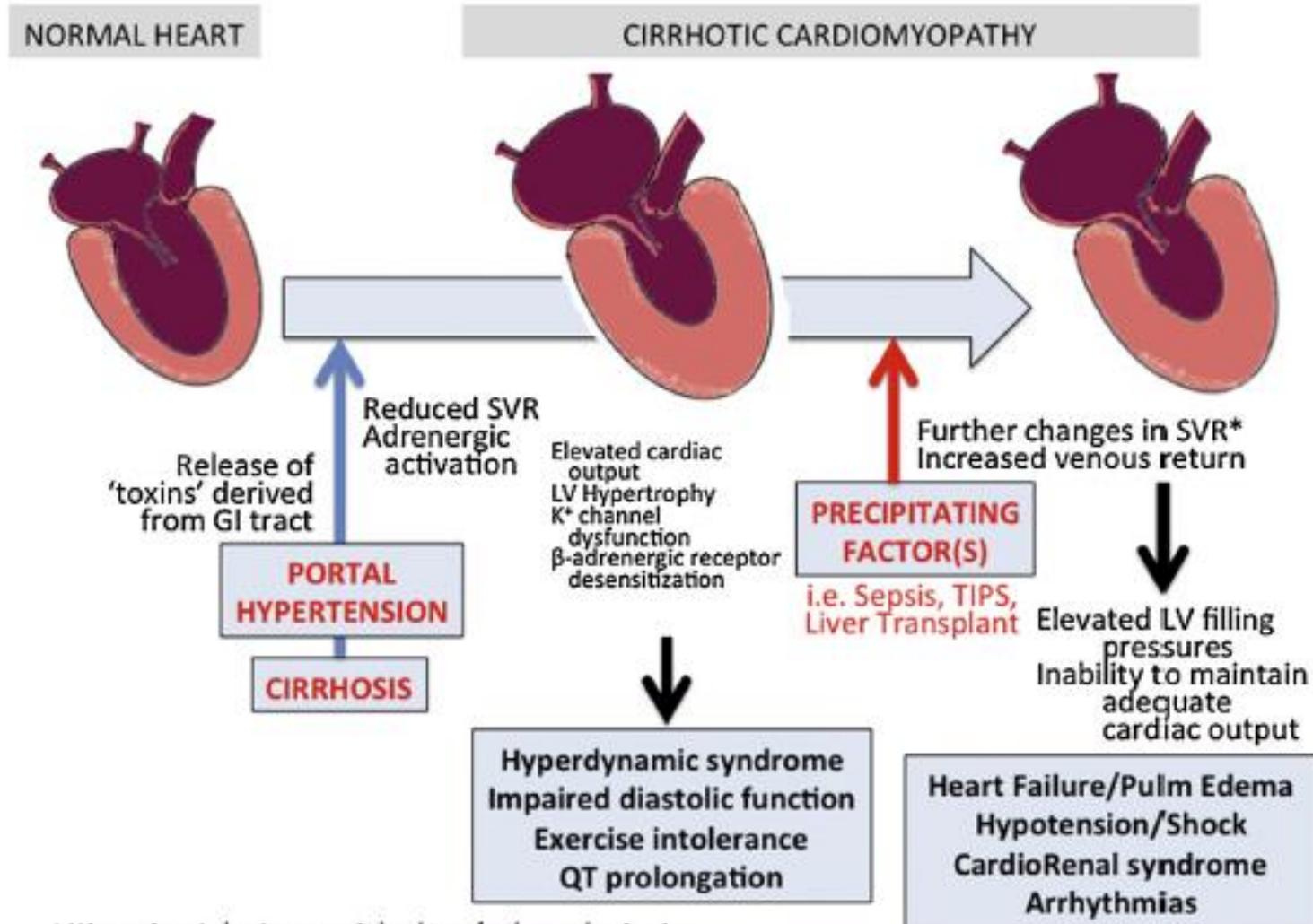
Hiperactividad compensatoria del sistema adrenérgico



Miocardiopatía del cirrótico



Cardiomiopatía del cirrótico: hoy por hoy una definición conceptual



*Worsening cirrhosis or sepsis lead to a further reduction in Systemic Vascular Resistance (SVR), whereas a rapid increase in SVR is seen after liver transplant.

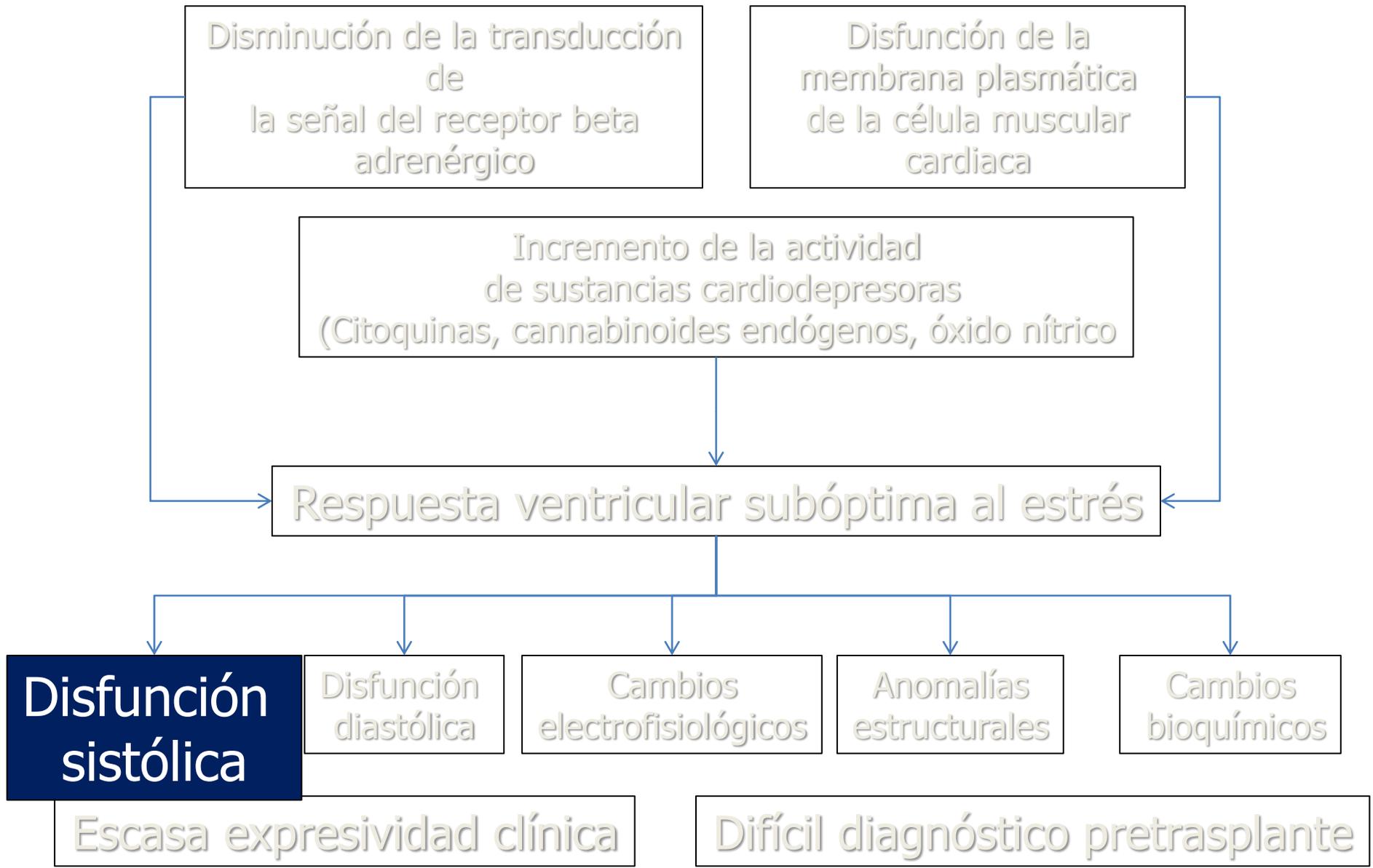
Epidemiología e Historia Natural

- Clínicamente silente en la mayoría de las ocasiones
 - Pasa desapercibida con frecuencia
 - Prevalencia difícil de estimar
- Dato indirecto: Prevalencia de incremento del intervalo QT:
 - Child A: 25%
 - Child B: 51%
 - Child C: 60% (Bernardi M, et al. Expert Rev Gastroenterol Hep 2012)
- Historia natural mal definida.
 - ¿Es difícil asegurar que el pronóstico de la hepatopatía empeora de forma clara como consecuencia de la afectación cardiaca?
 - No disponemos de datos que permitan prevenir el desarrollo de este síndrome.

Escasa expresividad

Difícil diagnóstico

Miocardiopatía del cirrótico

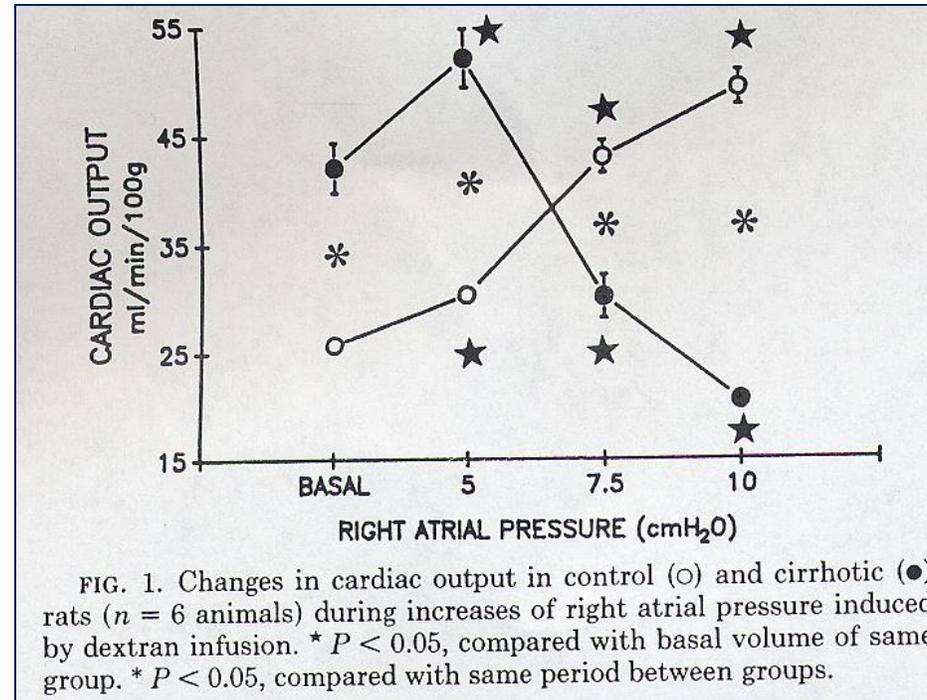
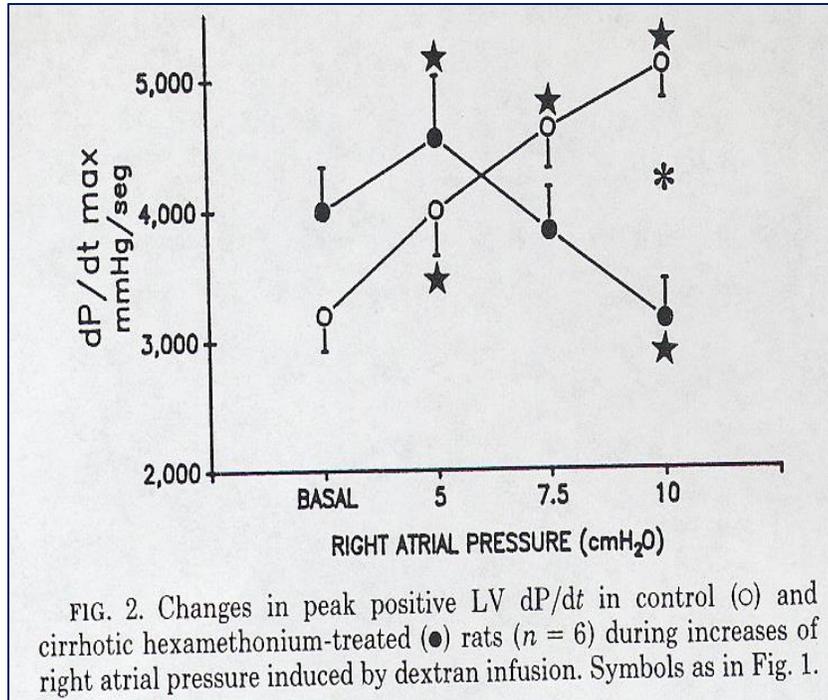


Datos indirectos de alteración de la función sistólica en pacientes con cirrosis

Fármaco	Respuesta esperada	Respuesta en pacs. cirróticos
Angiotensina- II	Aumento del trabajo ventricular sin cambio en la PCP	Aumento atenuado del trabajo ventricular con aumento de la PCP
Tiramina	Aumento de la presión arterial	Respuesta presora atenuada
Dobutamina	Aumento del trabajo ventricular	Ausencia de aumento del trabajo ventricular
Ouabaina	Aumento de la contractilidad ventricular	Sin cambios en la contractilidad

Los parámetros que estiman ecocardiográficamente la función sistólica son altamente dependientes de la precarga y de la poscarga

Cambios de contractilidad y gasto cardiaco en función de la precarga en un modelo animal de cirrosis

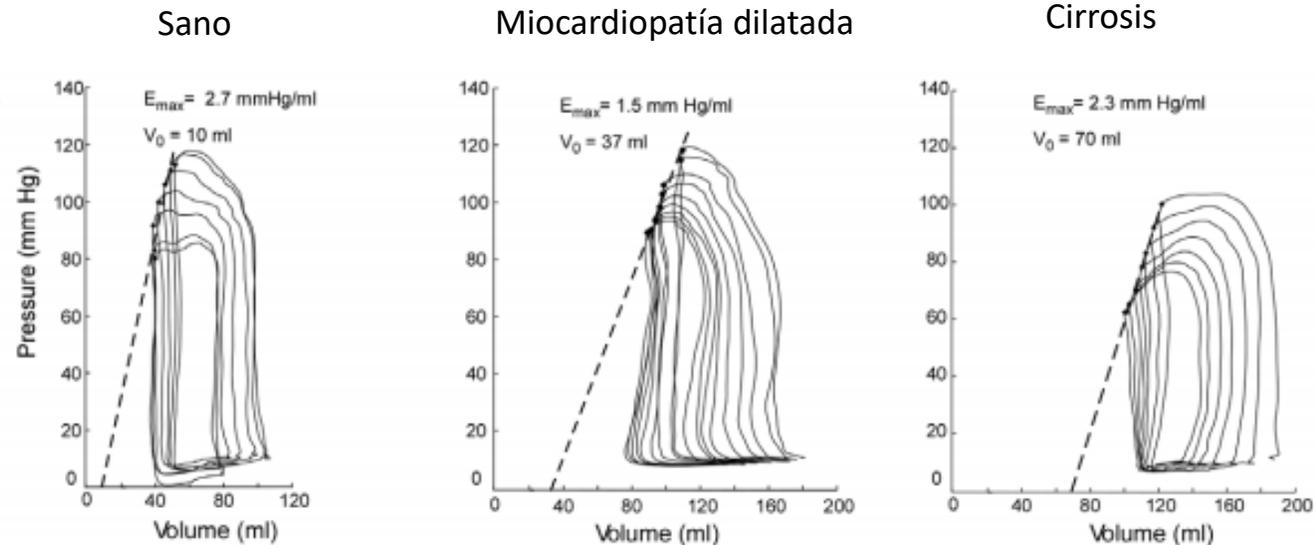


Inglés y cols. *Am J Physiol* 1991
Caramelo y cols. *Hepatology* 1986

¿Cómo se puede conocer la función sistólica?

Gold standard

Cateterismo cardiaco mediante curvas presión-volumen



Presión telesistólica- Volumen

$E_{m\acute{a}x}$ (Elastancia máxima) → Resistencia máxima al aumento del volumen

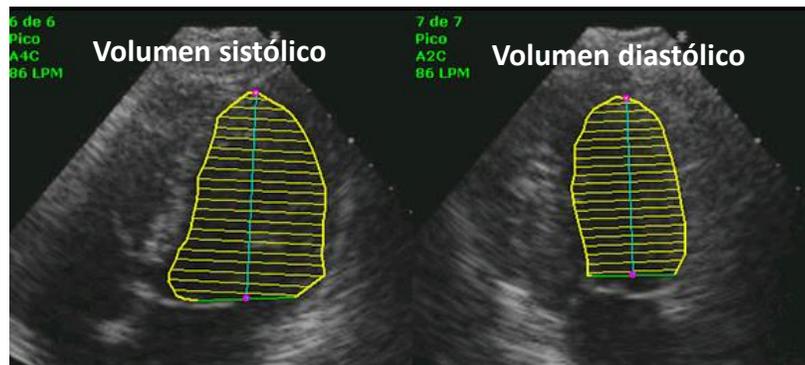
¿Cómo se puede conocer la función sistólica?

Cateterismo cardiaco mediante curvas presión-volumen

Métodos de "estimación"

Métodos convencionales

Fracción de eyección del VI



Son altamente dependientes de la volemia (precarga y postcarga)

Gran problema en la cirrosis

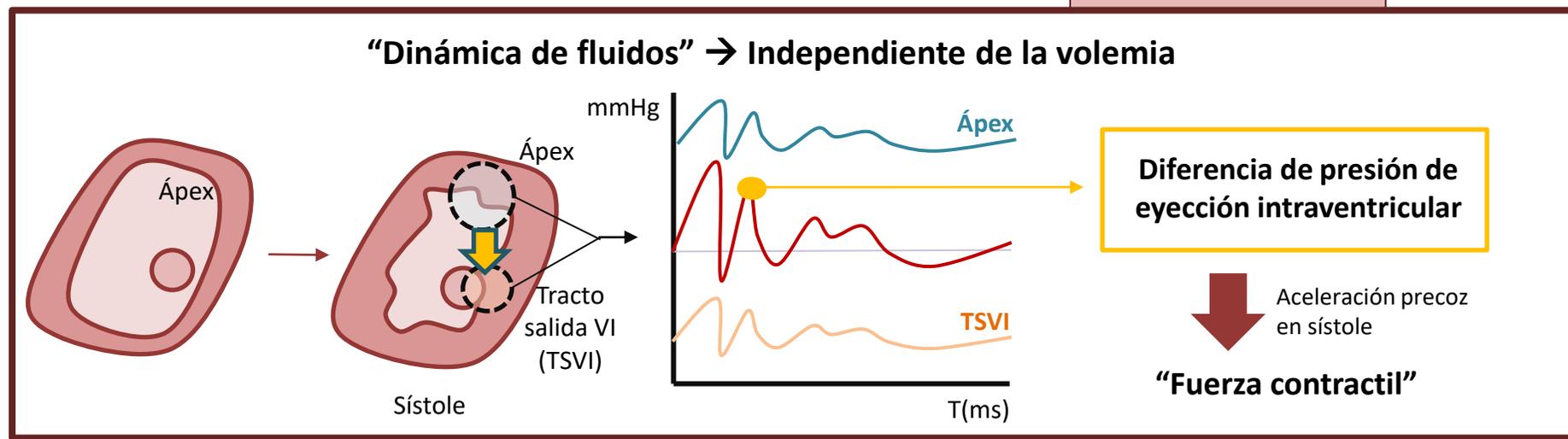


¿Cómo se puede conocer la función sistólica?

Cateterismo cardiaco mediante curvas presión-volumen

Métodos de "estimación"

Nuevos métodos

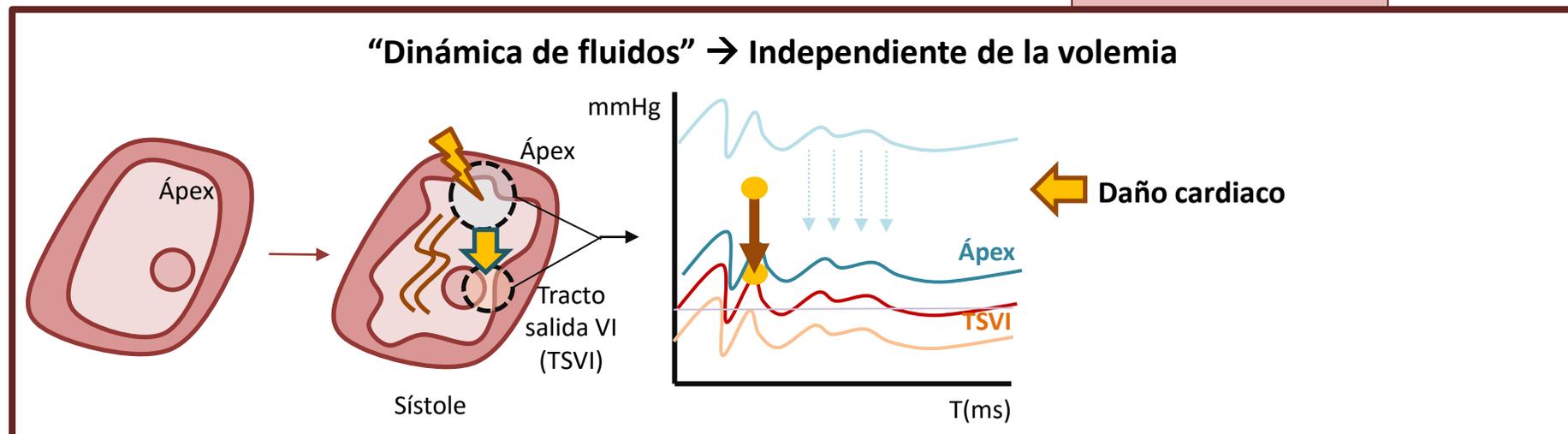


¿Cómo se puede conocer la función sistólica?

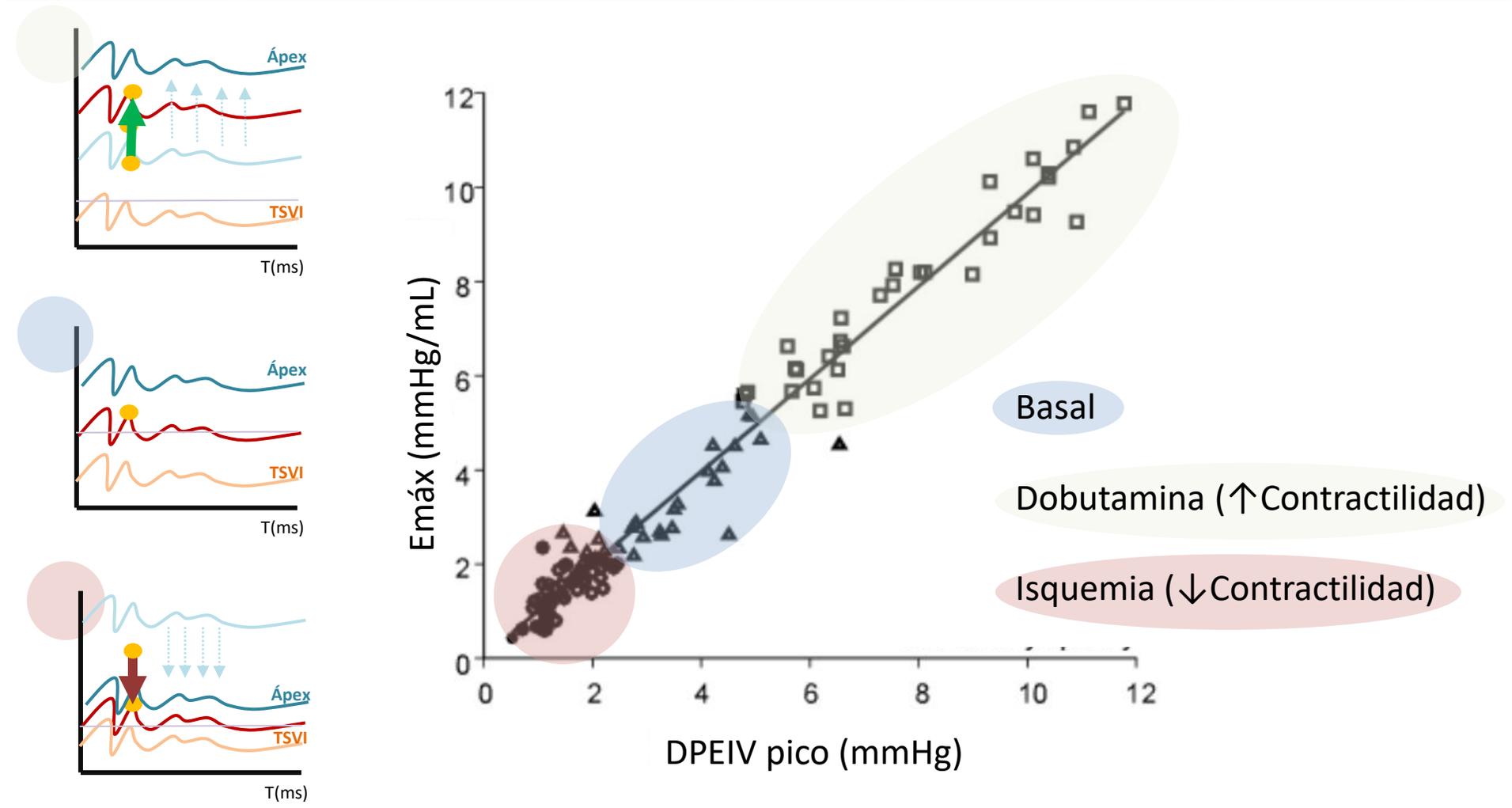
Cateterismo cardiaco mediante curvas presión-volumen

Métodos de "estimación"

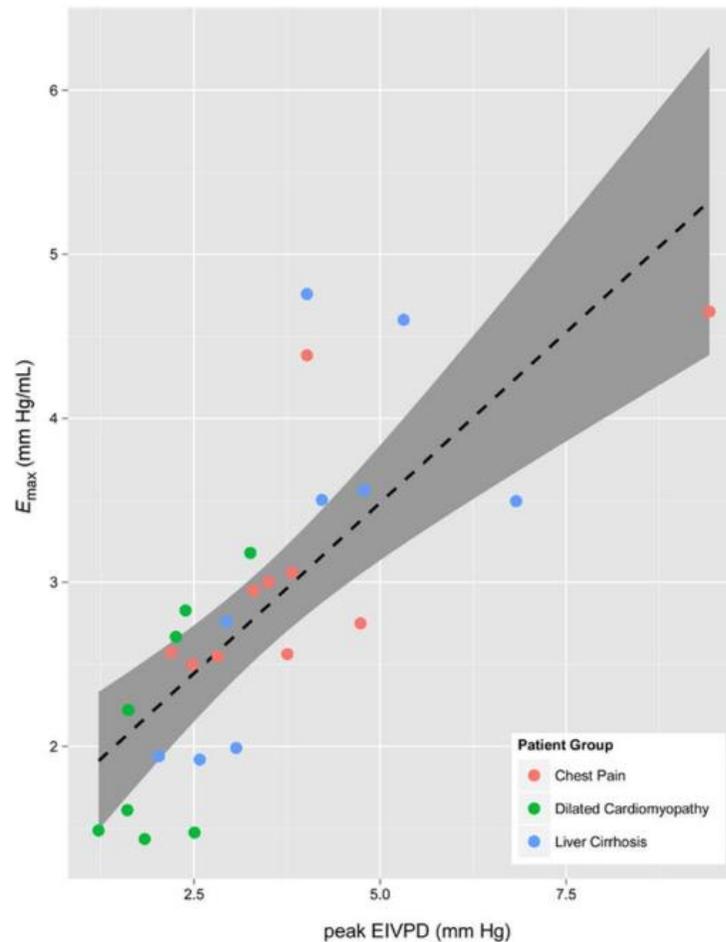
Nuevos métodos



Utilidad de la “diferencia de presión sistólica intraventricular”



Utilidad de la DPEIV en la cirrosis

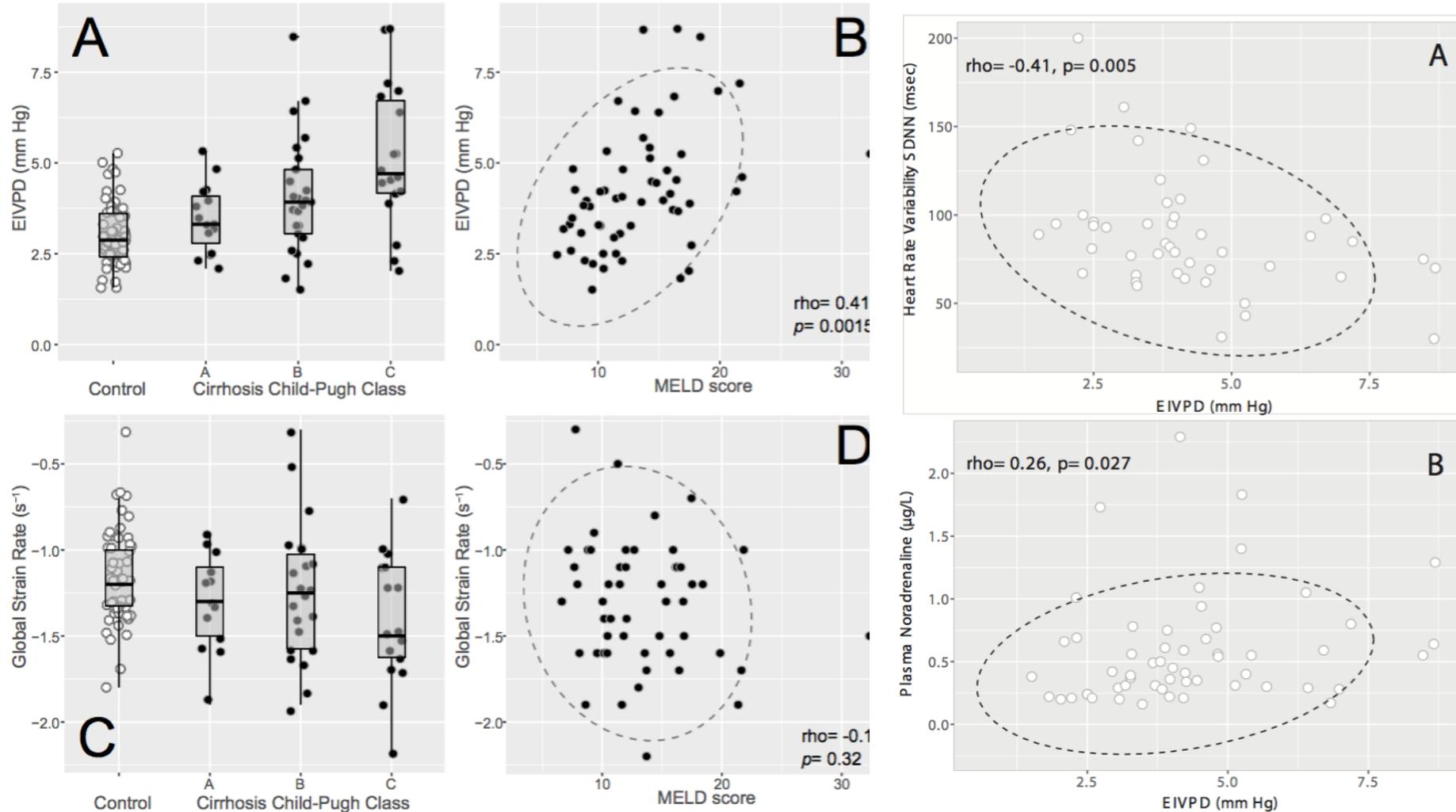


Método no invasivo (ecocardiografía)	Emax
	R
Fracción de eyección	0,41
DPEIV	0,75
Strain circunferencial	-0,53
Strain rate circunferencial	-0,46
Strain longitudinal	-0,35
Strain rate longitudinal	-0,37

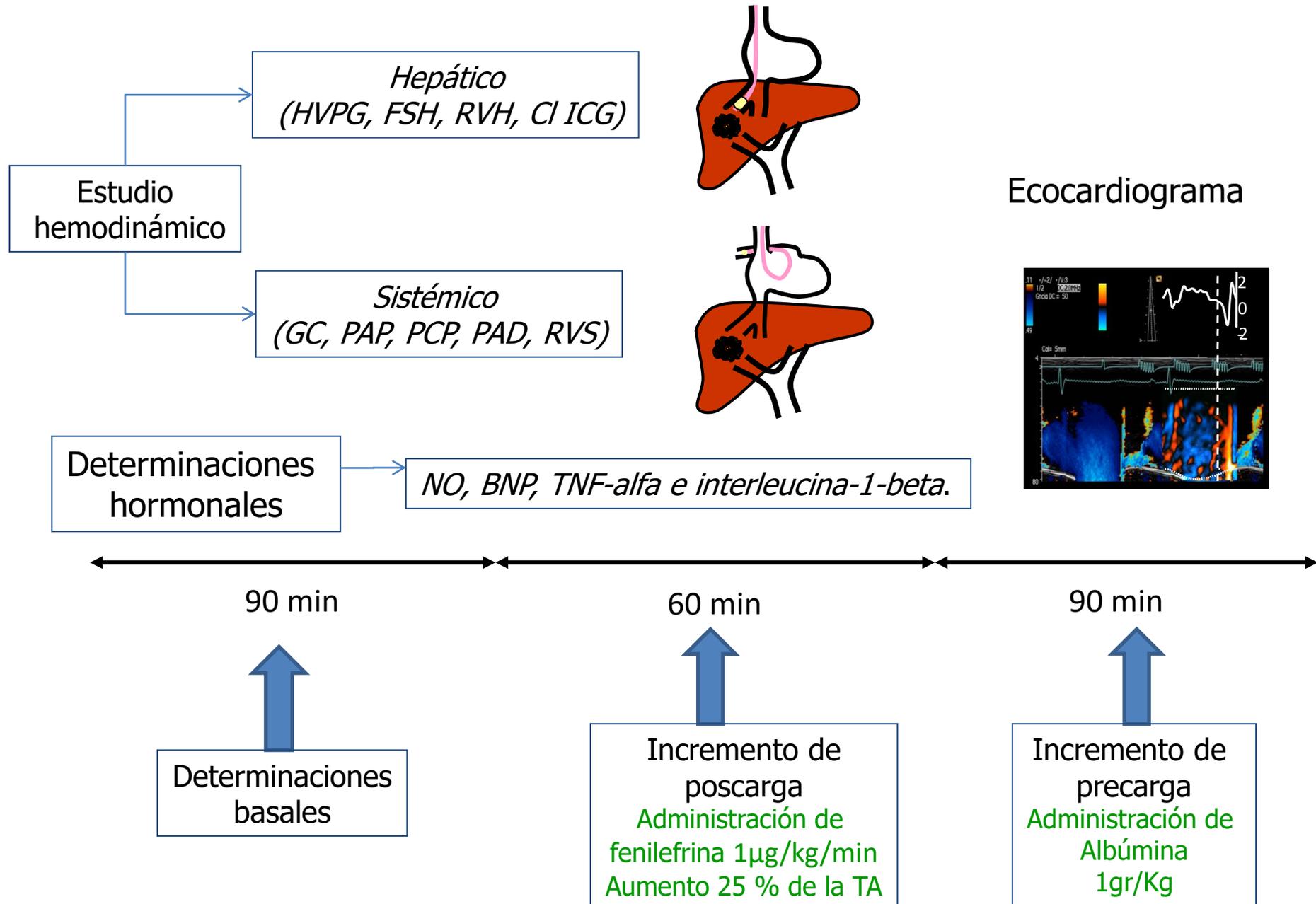
DPEIV: Diferencia de presión de eyección intraventricular



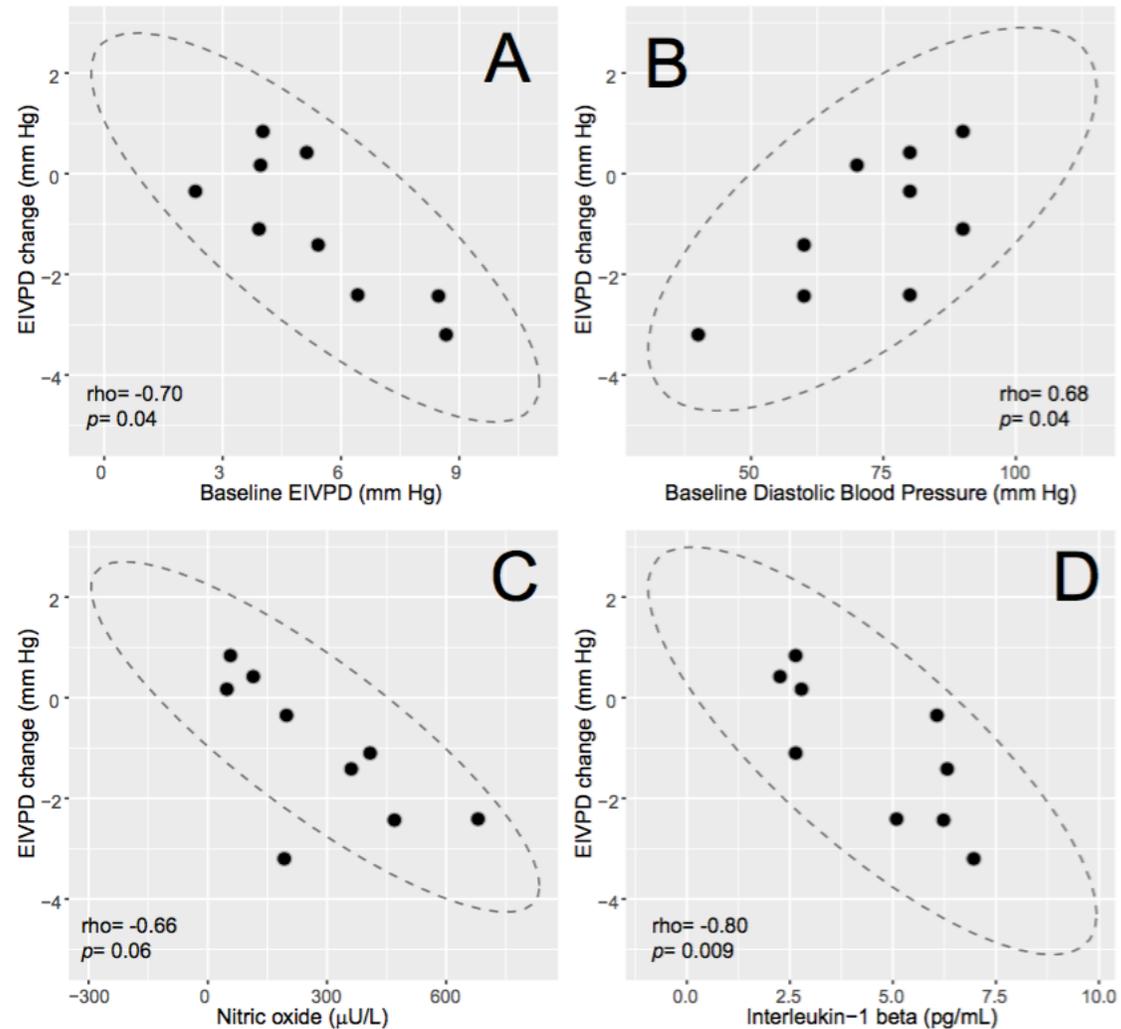
Existe un incremento de la función sistólica en pacientes con cirrosis que depende del grado de activación simpática



Dinámica del estudio



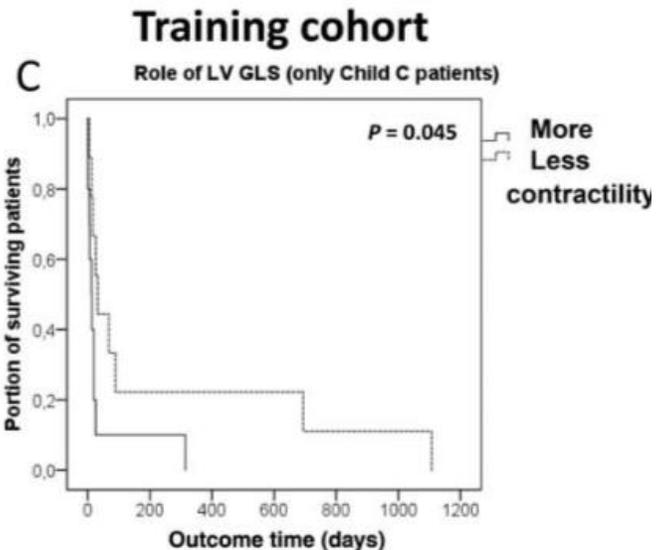
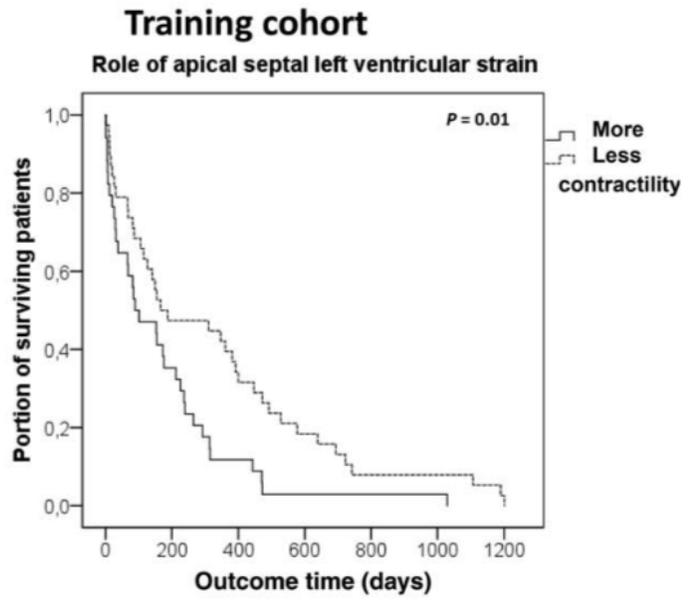
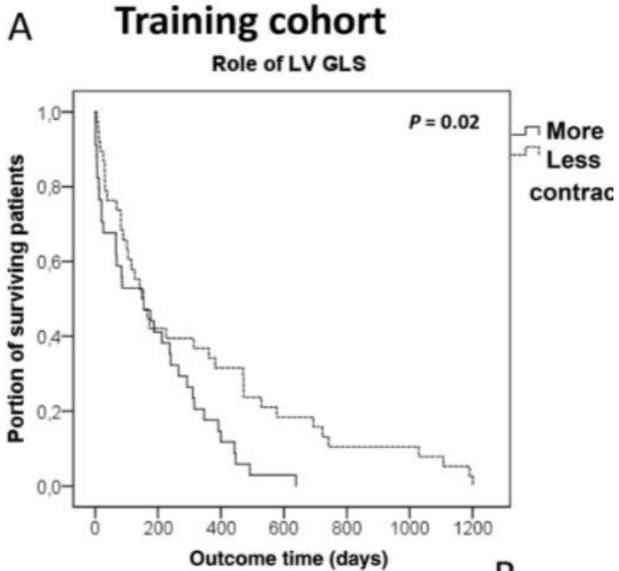
El descenso de la función sistólica ante el incremento de la poscarga depende de la activación circulatoria



Función sistólica en pacientes con cirrosis candidatos a trasplante hepático

- Existe una marcada activación de la función sistólica basal en pacientes con cirrosis que se correlaciona con el grado de deterioro de la función hepática y con el grado de activación de los sistemas presores lo que sugiere un máximo reclutamiento de la capacidad contráctil cardiaca en estos pacientes

Increased Myocardial Contractility Identifies Patients With Decompensated Cirrhosis Requiring Liver Transplantation



Posibles Consecuencias clínicas.

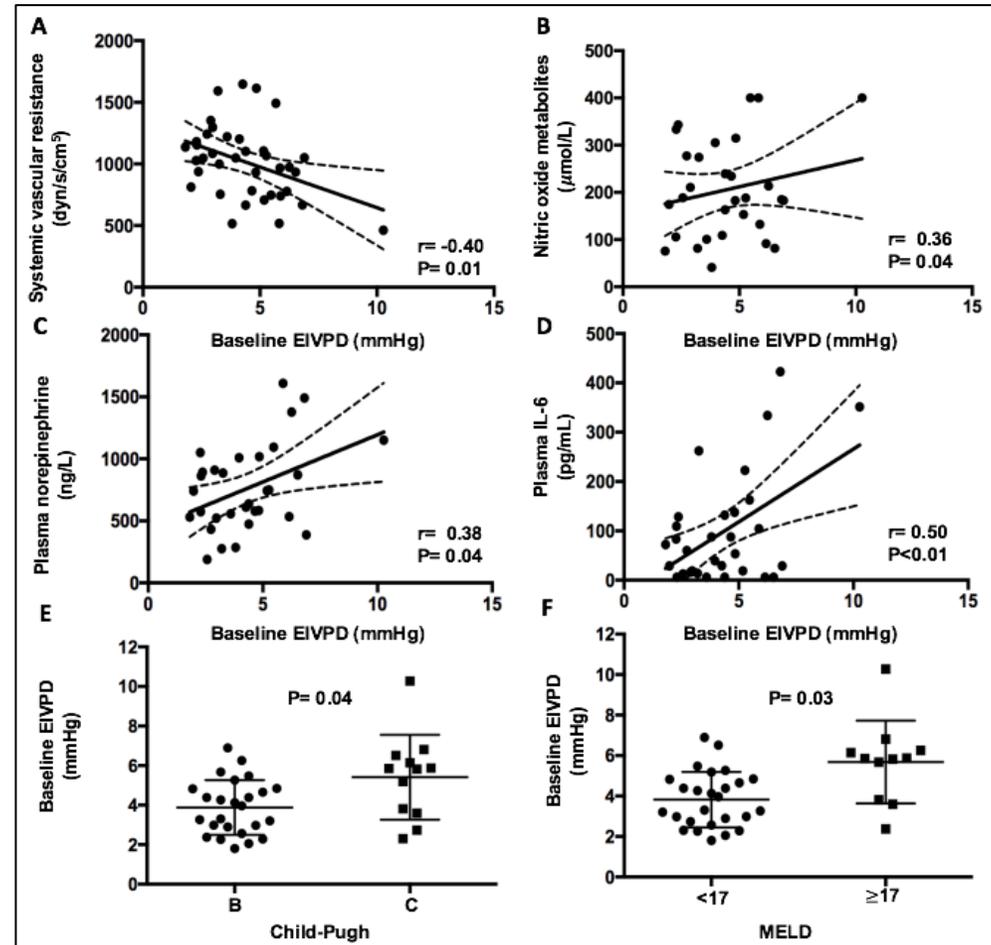
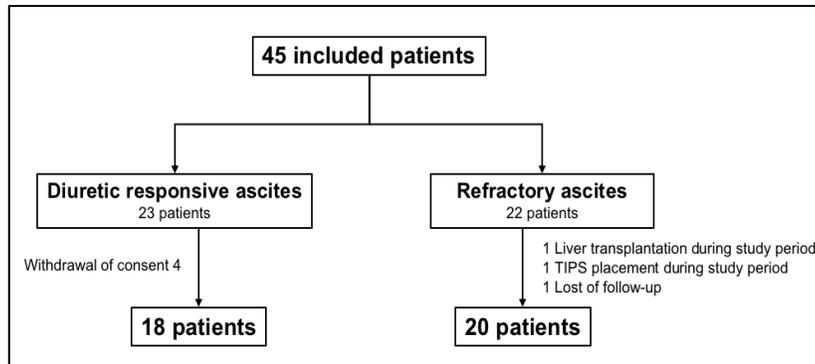
Insuficiencia cardiaca:

- Reposo
- Ejercicio
- Estrés
- Potencial implicación en el pronóstico del trasplante hepático

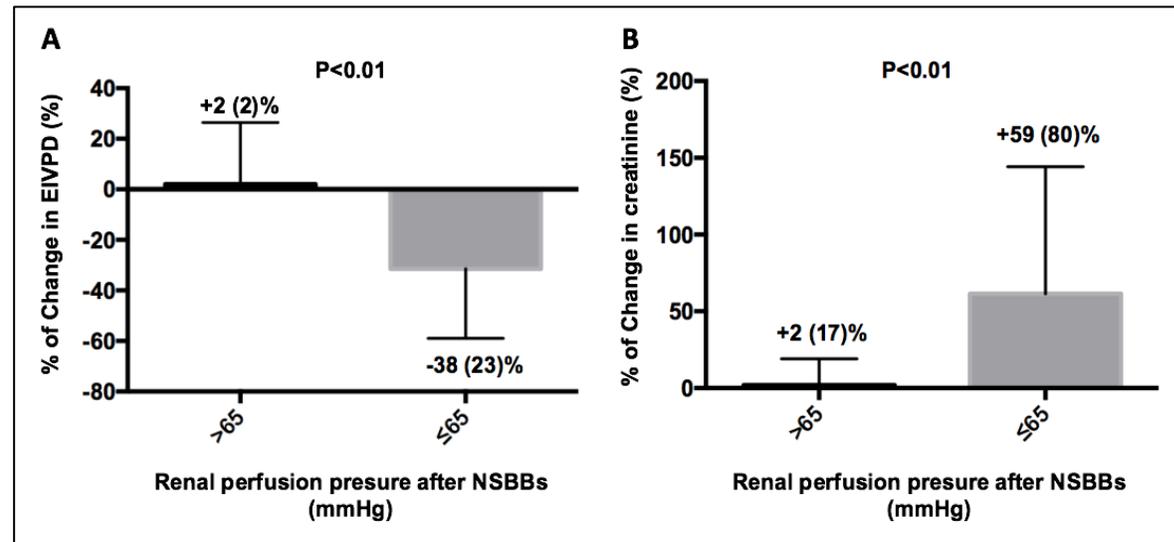
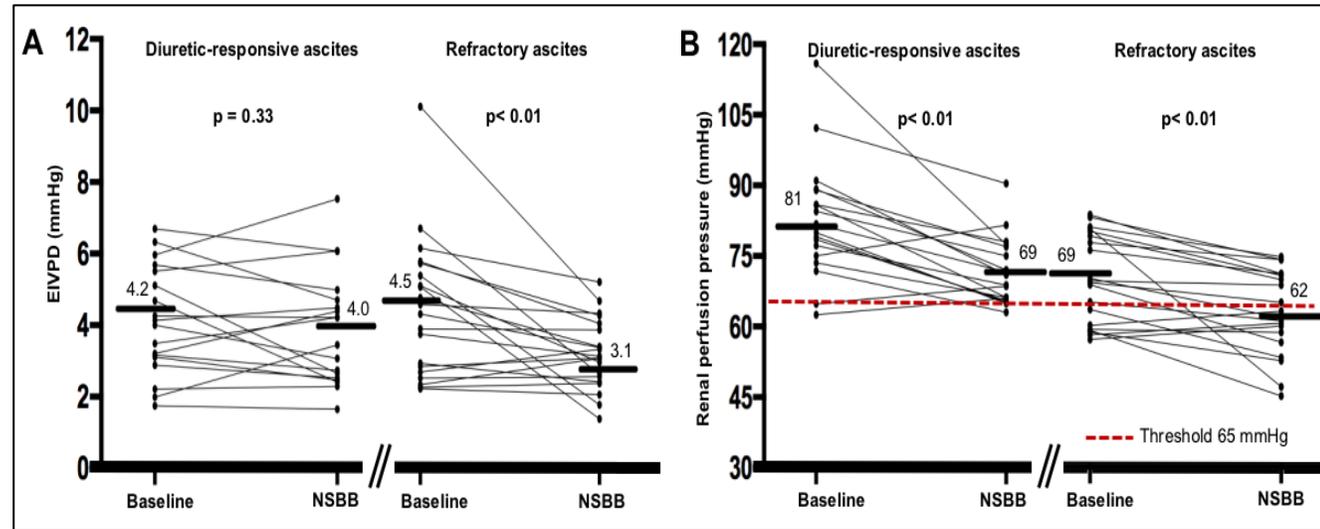
Puede empeorar el pronóstico de la hepatopatía. **En estudio**

Deterioro de la función renal e impacto de los beta-bloqueantes: **ALB-BET**

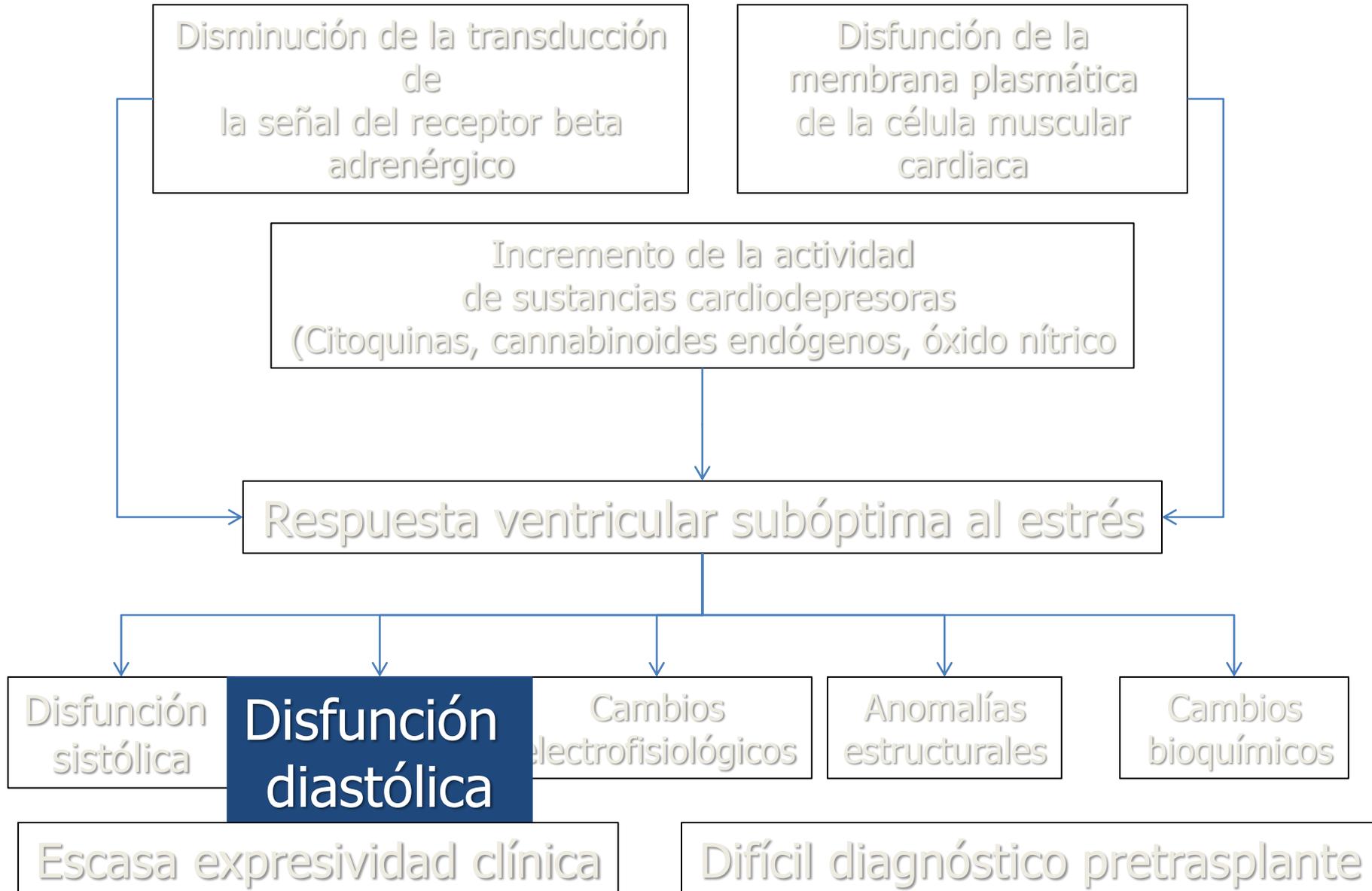
Estudio ALB-BET: resultados preliminares



Estudio ALB-BET: resultados preliminares



Miocardiopatía del cirrótico

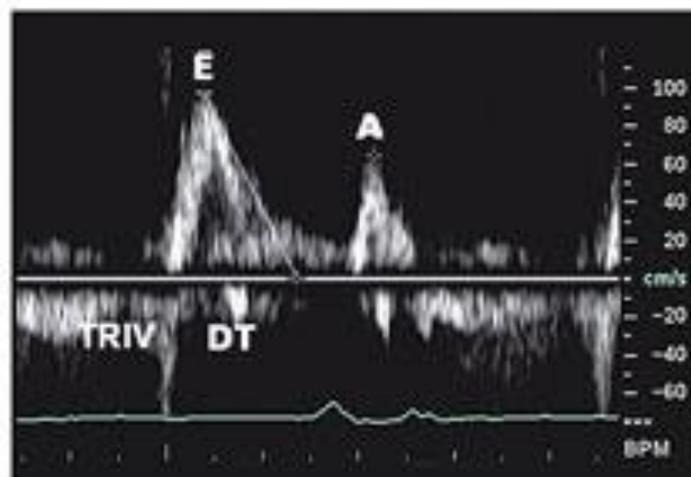


El escenario clínico: Caso # 2

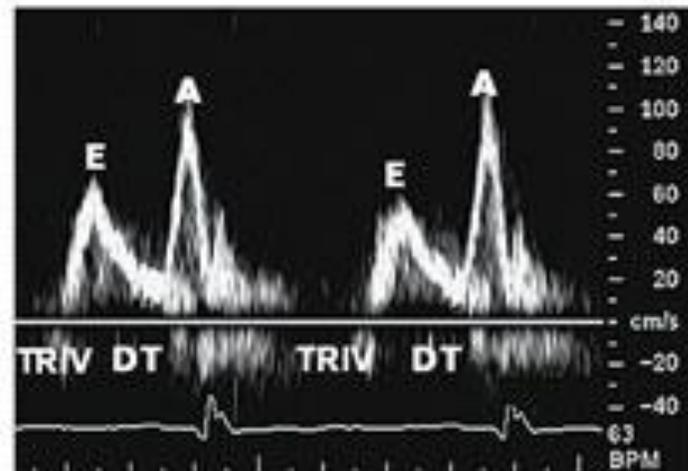
- Paciente ♂ 49 años diagnosticado de cirrosis enólica hace 2 años
 - Profilaxis primaria con betabloqueantes por varices de riesgo
 - Abstinencia completa
 - Child B 9 puntos; MELD 12
 - Ascitis refractaria con necesidades crecientes de paracentesis
 - Se decide la realización de TIPS
 - Ecocardiograma basal: Razón E/A < 1

- TIPS realizado sin incidencias
 - GPC pre-TIPS: 22 mmHg
 - GPC post-TIPS: 5 mmHg
- A las 48 horas del procedimiento
 - Disnea de comienzo súbito
 - Derrame pleural bilateral
 - Rx. Tórax: I. Cardíaca con edema pulmonar

NORMAL



CIRROSIS



TRIV. Tiempo de contracción isovolumétrica.
 E. Velocidad llenado protodiastólico precoz.
 A. Contracción auricular.
 DT. Tiempo de desaceleración de la onda E.
 E/A. Cociente de flujo mitral.

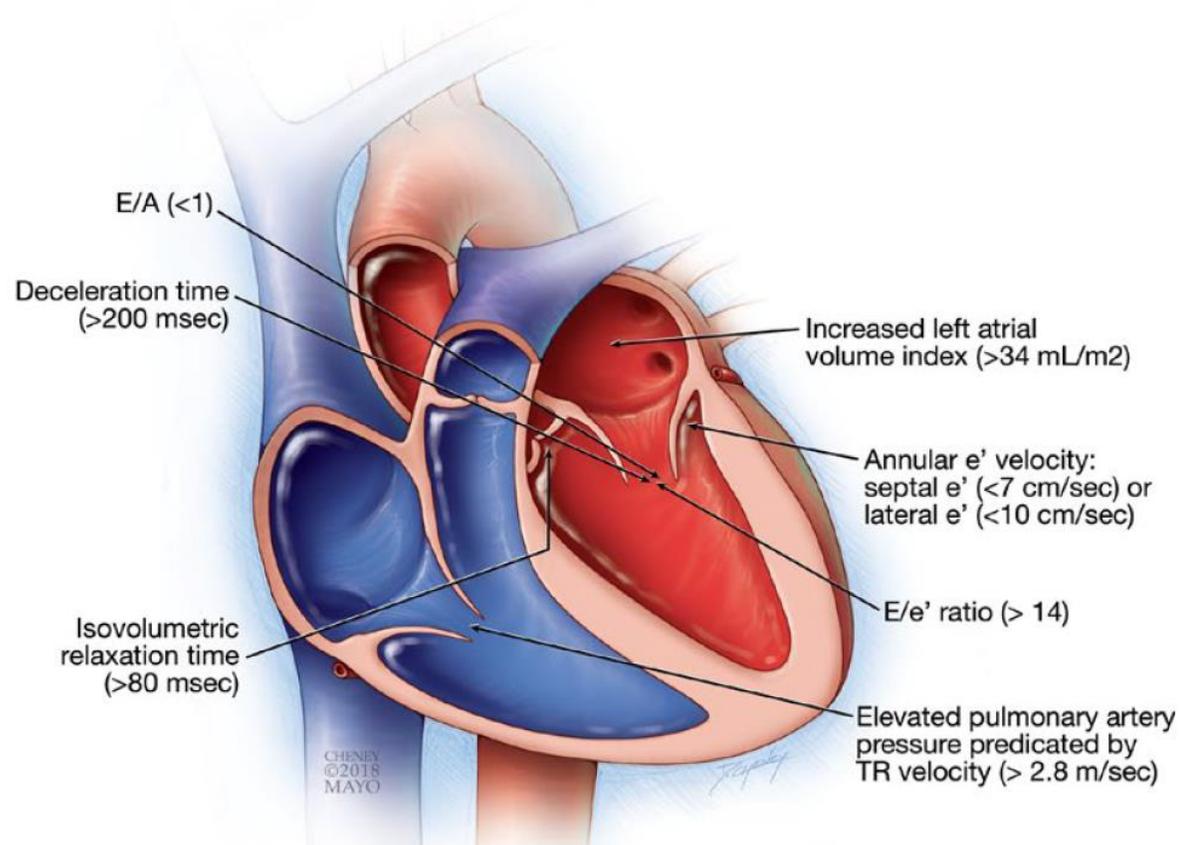
Sujetos Normales		Cirrosis
21-40 años	> 60 años	
67 ± 8 ms	87 ± 7 ms	Prolongado
75 ± 13 cm/s	71 ± 11 cm/s	Disminuido
51 ± 11 cm/s	75 ± 12 cm/s	Aumentado
166 ± 14 cm/s	200 ± 29 ms	Prolongado
1.5 ± 0.40	0.96 ± 0.18	Disminuido

Datos relacionados con disfunción diastólica

- Incremento del tiempo de deceleración
- Aumento del diámetro de la aurícula izquierda
- Descenso del peak filling rate en condiciones de ventriculografía de estrés
- Más marcado en pacientes con ascitis

Diastolic Dysfunction Criteria in Cirrhotic Cardiomyopathy According to
the World Congress of Gastroenterology
2005

Diastolic Dysfunction Criteria According to the American Society of
Endocardiology and the European Association of Cardiovascular Imaging
2016



¿Pero influye de alguna manera en la historia natural de la enfermedad?

Los pacientes con disfunción diastólica tienen mayor deterioro global

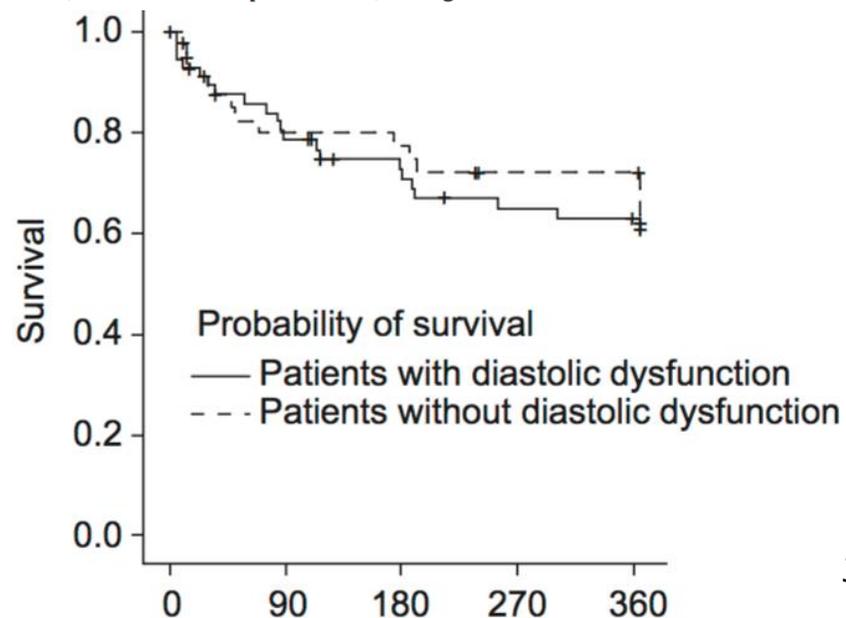
Variable	No diastolic dysfunction (n = 42)	Diastolic dysfunction (n = 58)	<i>p</i> value**
Age (yr)	55 ± 10	57 ± 10	n.s.
Sex (M/F)	31/11	39/19	n.s.
Alcoholic cirrhosis	16	29	n.s.
Ascites (n)	27 (63%)	47 (81%)	0.03
Bilirubin (mg/dl)	2.6 ± 2.6	5.4 ± 7.1	0.08
Albumin (mg/dl)	33 ± 7.05	29 ± 6	0.01
INR	1.3 ± 0.3	1.5 ± 0.4	0.025
Child-Pugh score	8 ± 2.2	9 ± 2	0.008
MELD score	14 ± 6	16 ± 8	0.07

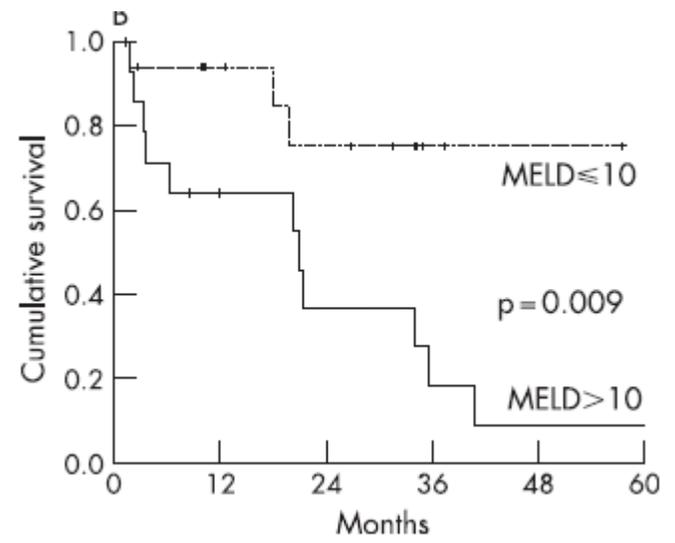
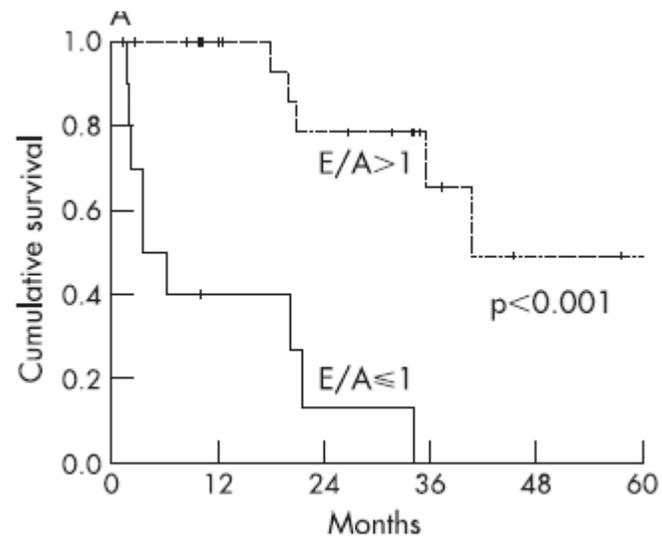
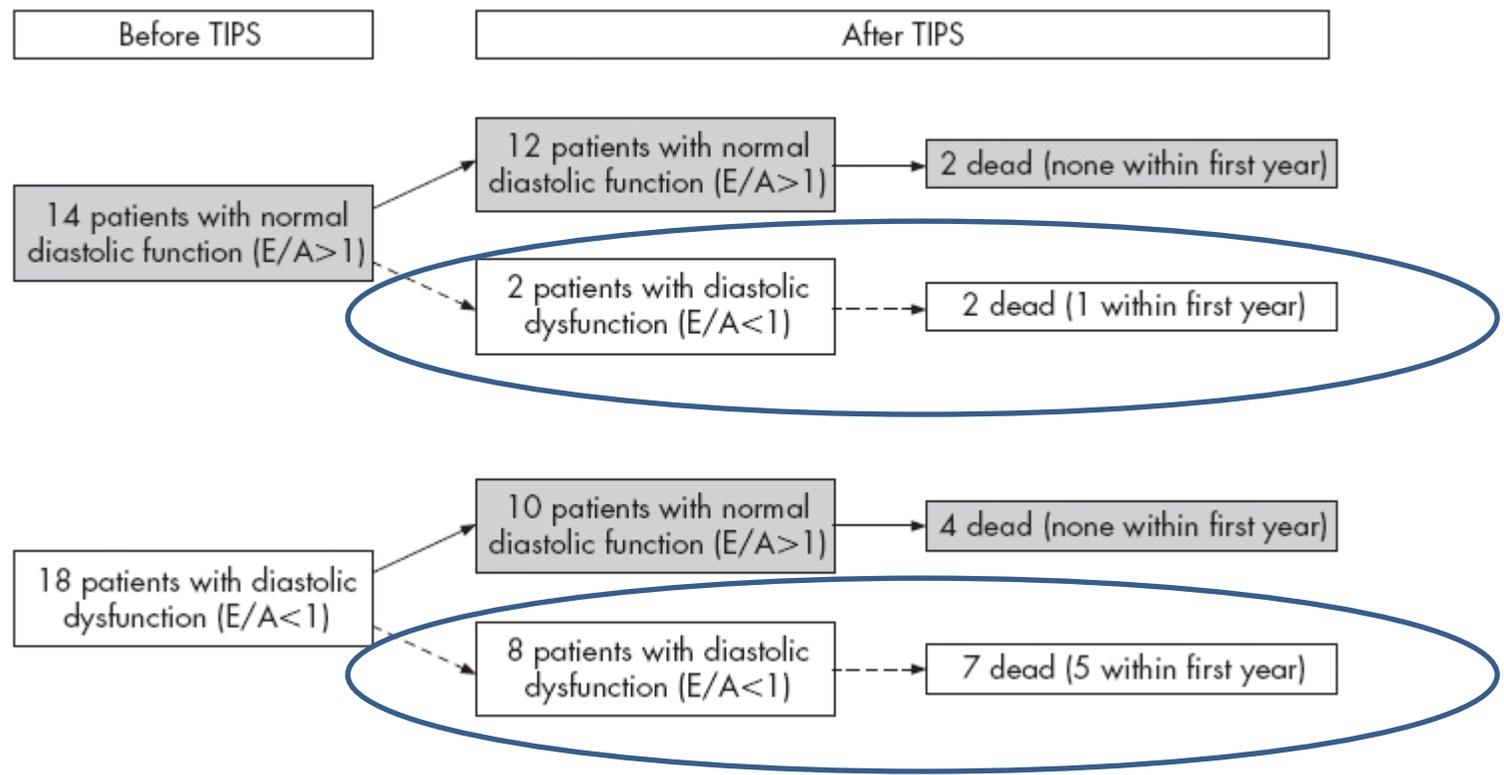
*Values are expressed as mean ± standard deviation; **non-parametric test for independent samples. n.s.; not significant.

Sin embargo, no se asocia a mayor disfunción circulatoria o a la supervivencia

Variables	Patients without ascites (n = 26)	Patients with ascites without renal failure (n = 59)	Patients with ascites and renal failure (n = 15)	p value*
Serum creatinine (mg/dl)	0.8 ± 1	0.9 ± 3	2.7 ± 1.2	<0.001
Serum sodium (mmol/L)	138 ± 4	133 ± 6	128 ± 7	<0.001
Mean arterial pressure (mmHg)	91 ± 7	83 ± 10	75 ± 16	<0.001
Heart rate (beat/min)	77 ± 10	82 ± 12	82 ± 10	n.s.
Ejection fraction (%)	62 ± 6	62 ± 7	68 ± 10	n.s.
Plasma renin activity (ng/ml·h)**	0.7 ± 1.6	3.2 ± 4.1	8 ± 10	<0.001
Plasma norepinephrine (pg/ml)**	226 ± 155	363 ± 241	669 ± 571	<0.001
Diastolic dysfunction				
Grade 0	15 (57%)	19 (32%)	8 (53%)	n.s.
Grade 1	7 (27%)	31 (53%)	4 (27%)	
Grade 2	4 (16%)	9 (15%)	3 (20%)	

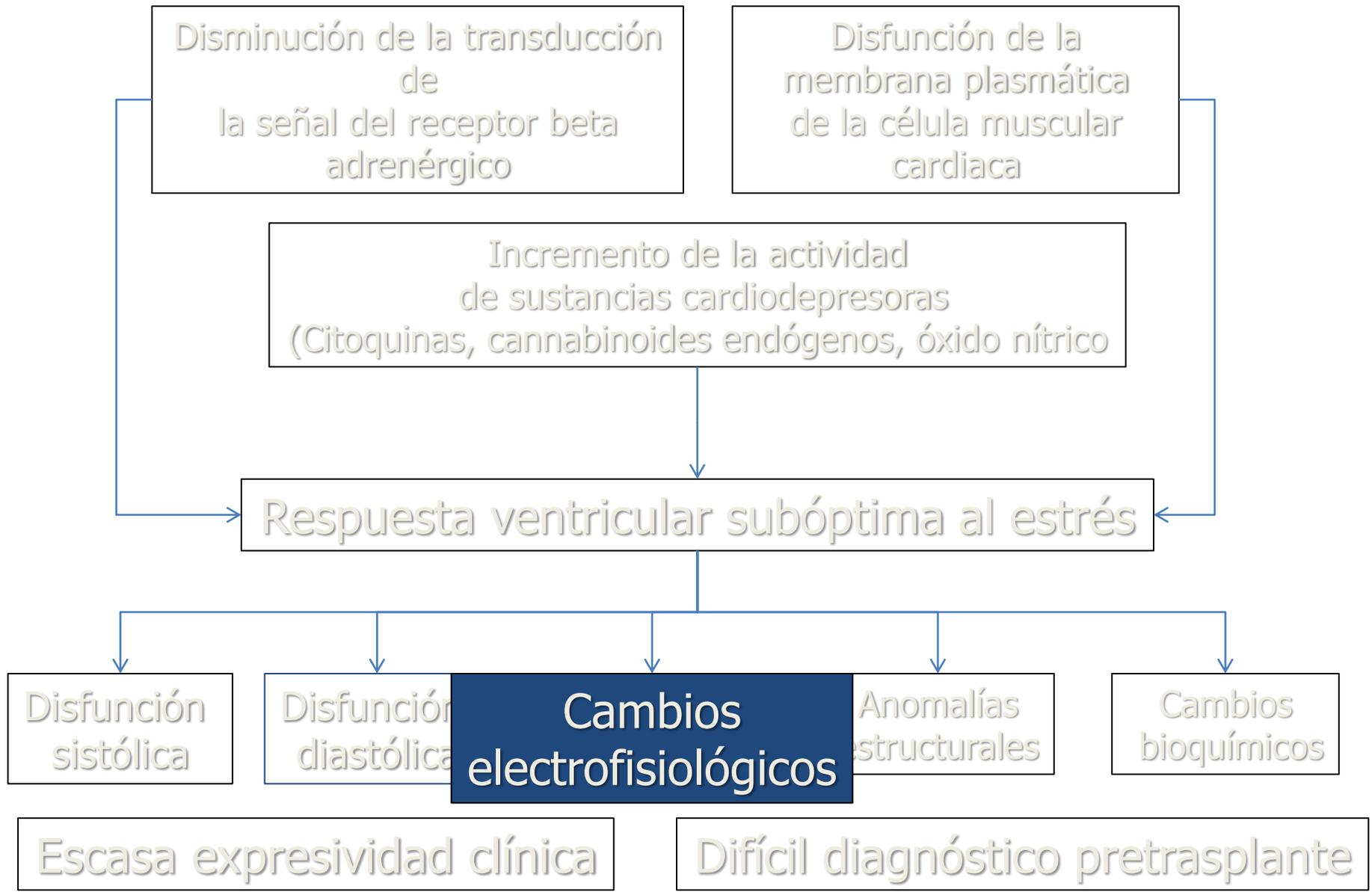
*Non-parametric test for multiple comparisons; **available in 84 patients. n.s.; not significative.





RR 8.9, 95% CI 1.9 to 41.5

Miocardiopatía del cirrótico



Anomalías electrofisiológicas

<i>Tipo de estímulo</i>	<i>Respuesta fisiológica</i>	<i>Respuesta en pacientes cirróticos</i>
Ejercicio	Aumento de la FC	Atenuación de la respuesta cronotrópica
Ortostatismo	Taquicardia.	Atenuación de la respuesta cronotrópica
Valsalva	Bradycardia	Atenuación de la respuesta cronotrópica
Respiración profunda	Arritmia respiratoria sinusal	Atenuación de la respuesta cronotrópica
Estimulación con frío	Bradycardia	Atenuación de la respuesta cronotrópica

Prolongación del intervalo QT

Disincronía electromecánica

Alteración de la respuesta cronotrópica

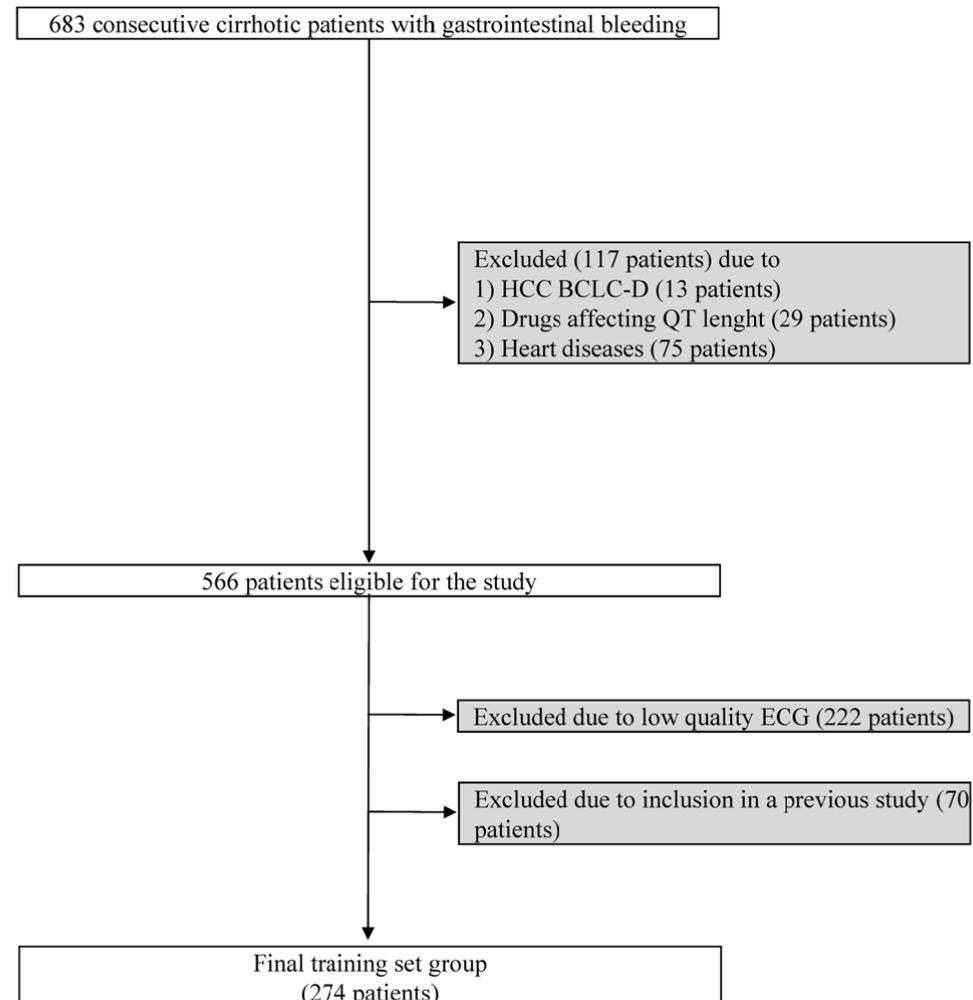
Impacto pronóstico de la prolongación del intervalo QT en pacientes cirróticos con hemorragia

Accepted Manuscript

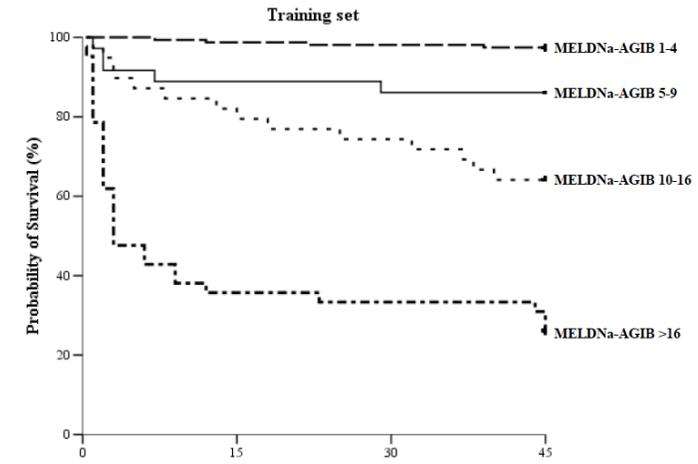
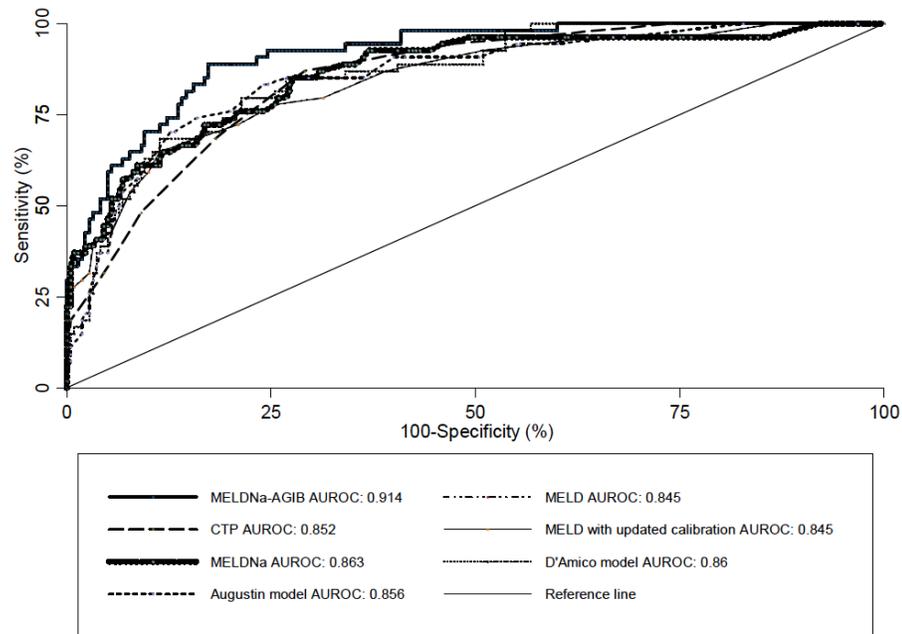
Development and Validation of a Scoring System That Includes Corrected QT Interval For Risk Analysis of Patients With Cirrhosis and Gastrointestinal Bleeding

Maurizio Biselli, MD, PhD, Annagiulia Gramenzi, MD, Barbara Lenzi, MD, Marco Dall'Agata, MD, Monica Loreta Pierro, MD, Giovanni Perricone, MD, Marta Tonon, Luca Bellettato, MD, Gennaro D'Amico, MD, Paolo Angeli, Silvia Boffelli, MD, Maria Elena Bonavita, MD, Marco Domenicali, MD, PhD, Paolo Caraceni, MD, Mauro Bernardi, MD, Franco Trevisani, MD

Clin Gastro Hep 2019

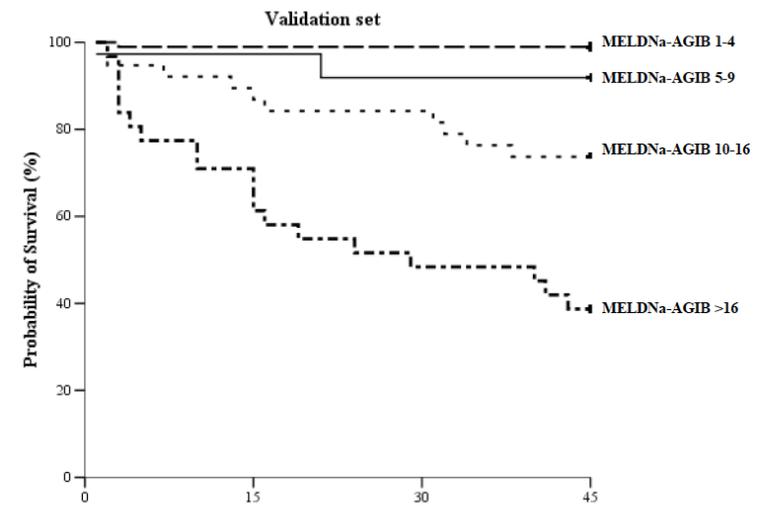


La prolongación del intervalo QTc influye de forma independiente en la supervivencia



Patients at risk:

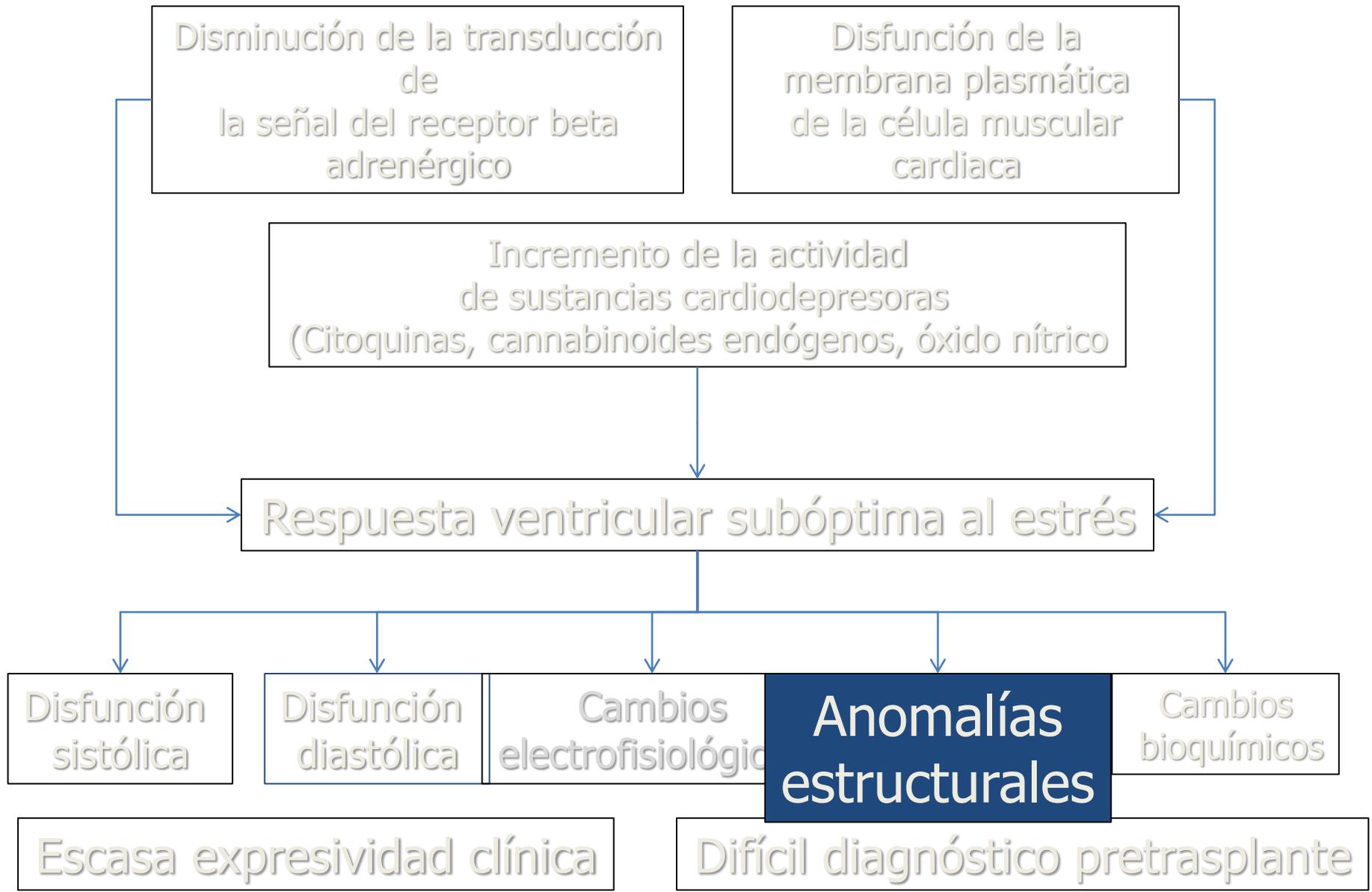
	0	15	30	45
MELDNa-AGIB 1-4:	157	155	154	153
MELDNa-AGIB 5-9:	36	32	31	31
MELDNa-AGIB 10-16:	39	31	29	25
MELDNa-AGIB >16:	42	27	12	0



Patients at risk:

	0	15	30	45
MELDNa-AGIB 1-4:	94	93	93	93
MELDNa-AGIB 5-9:	37	36	34	34
MELDNa-AGIB 10-16:	38	33	32	28
MELDNa-AGIB >16:	31	19	15	12

Miocardiopatía del cirrótico

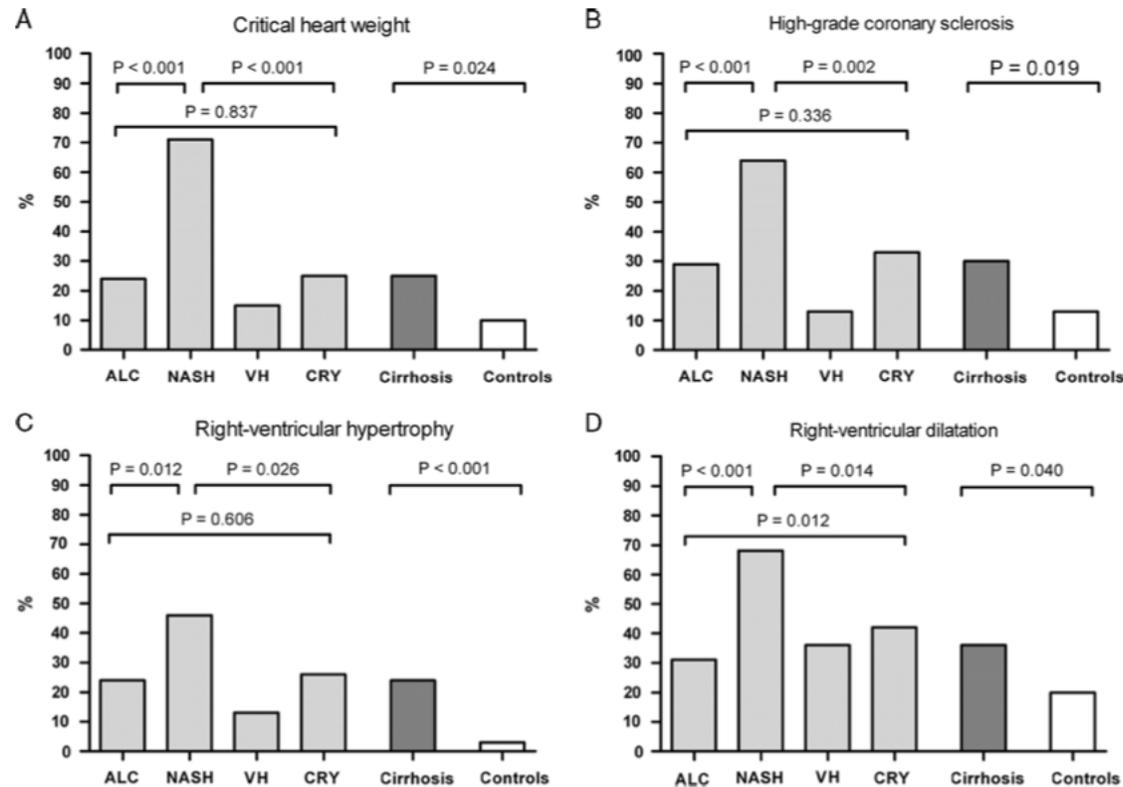


Alteraciones estructurales en la miocardiopatía de la cirrosis

ORIGINAL ARTICLE

High Rate of Cardiac Abnormalities in a Postmortem Analysis of Patients Suffering From Liver Cirrhosis

Malte H. Wehmeyer, MD,* Anika J. Heuer, MD,* Daniel Benten, MD,*
Klaus Püschel, MD,† Karsten Sydow, MD,‡ Ansgar W. Lohse, MD,*
and Stefan Lüth, MD*



Alteraciones estructurales en la miocardiopatía de la cirrosis

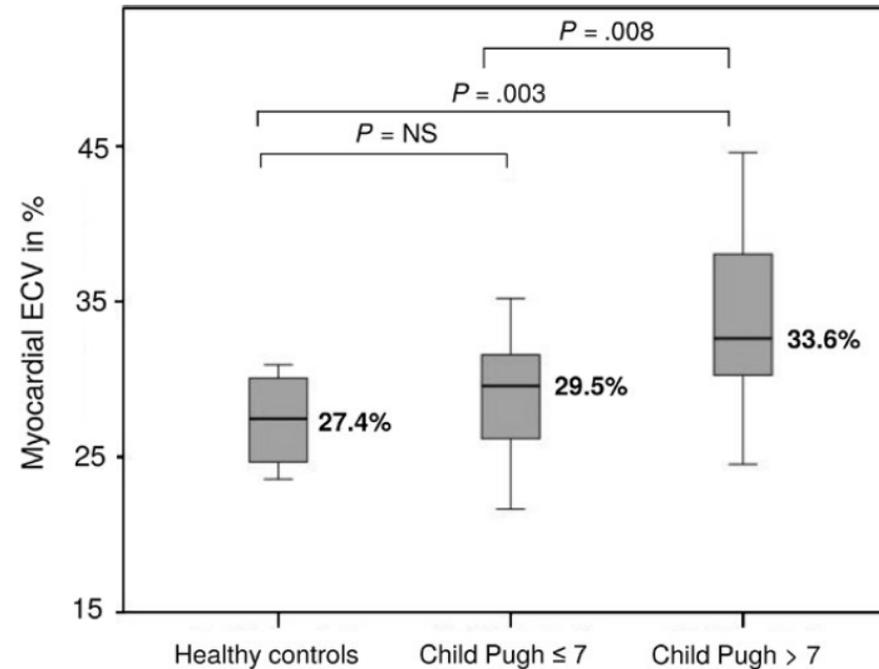
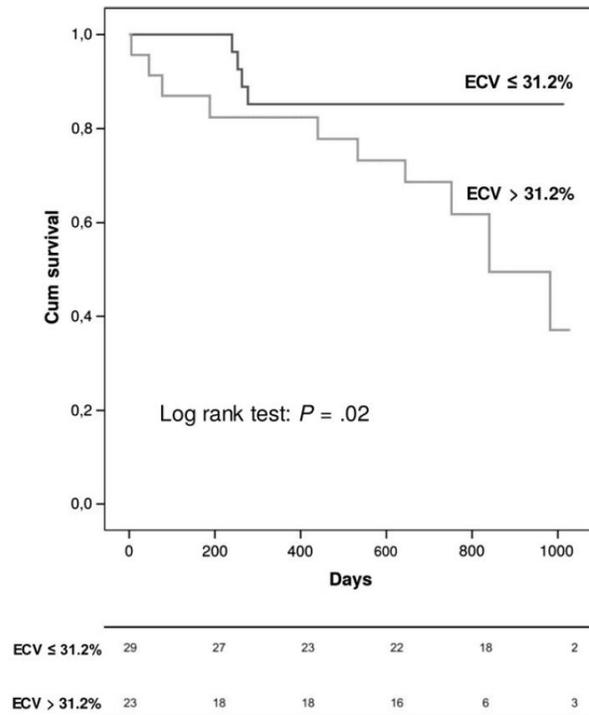
ORIGINAL ARTICLE



Myocardial extracellular volume quantified by magnetic resonance is increased in cirrhosis and related to poor outcome

El volumen miocárdico extracelular es un marcador de fibrosis miocárdica

Signe Wiese^{1,2} | Jens Hove³ | Silje Mo² | Rajeshwar P. Mookerjee⁴ |
Claus L. Petersen¹ | Marianne K. Vester-Andersen⁵ | Naja D. Mygind⁶ | Jens P.
Goetze⁷ | Andreas Kjær^{1,8} | Flemming Bendtsen² | Søren Møller¹

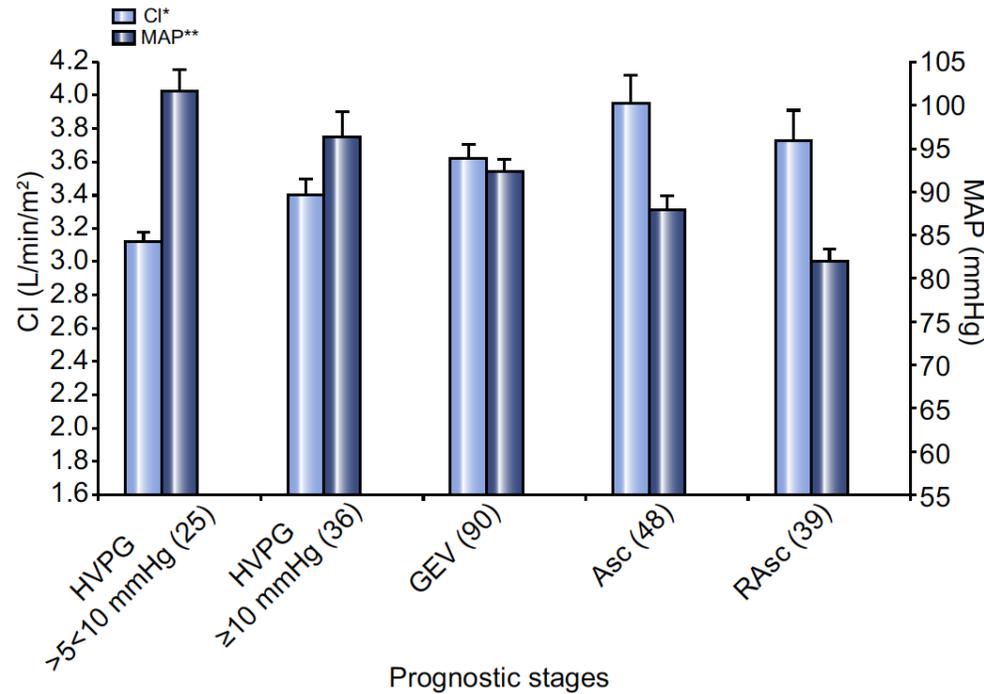


- Influencia pronóstica de la miocardiopatía de la cirrosis
 - ¿Es difícil asegurar que el pronóstico de la hepatopatía empeora de forma clara como consecuencia de la afectación cardiaca?

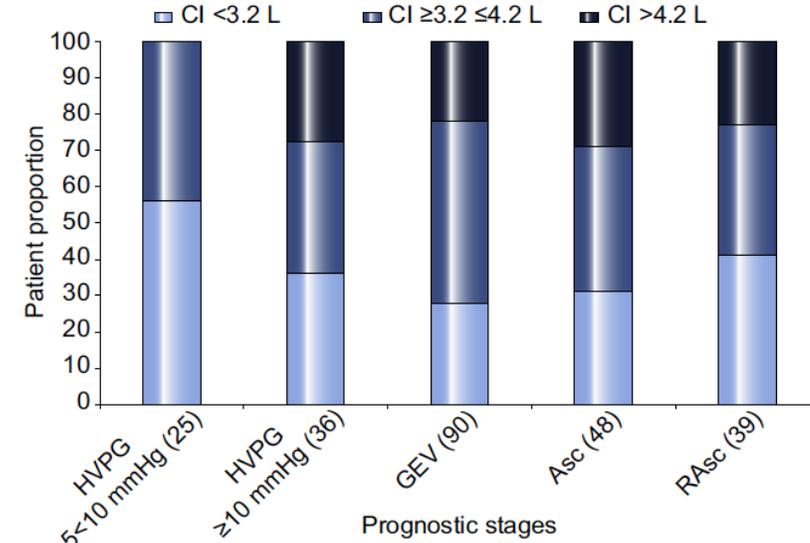
Cardiopulmonary hemodynamics and C-reactive protein as prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis

Laura Turco¹, Guadalupe Garcia-Tsao^{1,2,3}, Ilenia Magnani⁴, Marcello Bianchini¹, Martina Costetti¹, Cristian Caporali⁵, Stefano Colopi⁵, Emilio Simonini⁵, Nicola De Maria¹, Federico Banchelli⁶, Rosario Rossi⁴, Erica Villa¹, Filippo Schepis^{1,*}

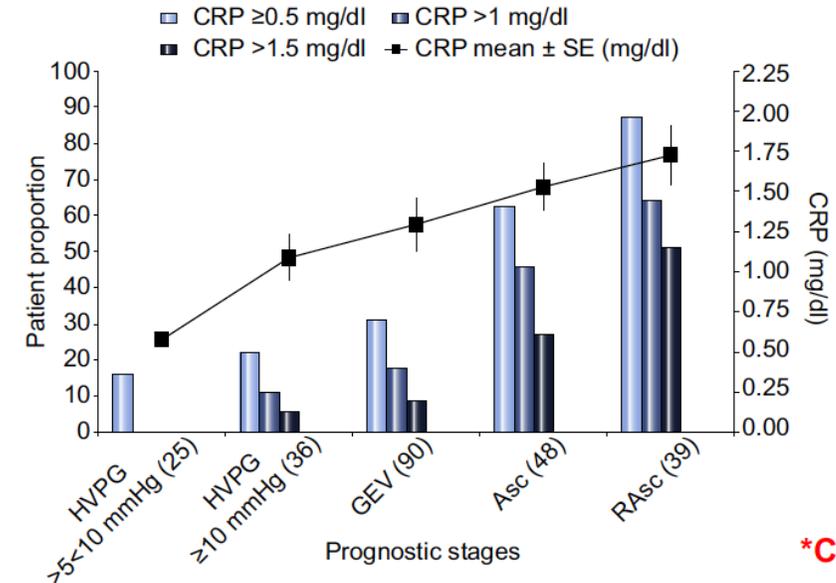
¹Division of Gastroenterology, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena and University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy; ²Section of Digestive Diseases, Yale School of Medicine, New Haven, CT, USA; ³Section of Digestive Diseases, VA Connecticut Healthcare System, West Haven, CT, USA; ⁴Division of Cardiology, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena and University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy; ⁵Division of Radiology, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena and University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy; ⁶Statistics Unit, Department of Clinical, Diagnostic and Public Health Medicine, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy



Cardiodynamic states in the five prognostic stages cirrhosis (CI, cardiac index)



Circulating C reactive protein (CRP) in the five prognostic stages of cirrhosis



Alteraciones cardiacas y pronóstico en la cirrosis: cuando el río suena...

Estudio	Parámetro cardiovascular con implicación pronóstica	Impacto fisiológico
Turco L	Índice cardiaco	Disfunción Sistólica
Cesari	Descenso PAM Aumento de aurícula izquierda Aumento E/e' Aumento de la FC	Disfunción diastólica Alteración estructural
Shin	Estimación dP/dT (ventriculo atrial coupling)	Disfunción sistólica
Krag	Descenso índice cardiaco	Disfunción sistólica
Merli	Aumento de aurícula izquierda Descenso de la masa ventricular izquierda	Alteración estructural
Biselli	Prolongación QTc	Alteración conducción
Ruiz del Arbol	Aumento E/e'	Disfunción diastólica
Sampaio	Descenso PAM	
Trebicka	Aumento Global Strain Rate	Disfunción sistólica
Wiese	Aumento del volumen miocárdico extracelular	Alteración estructural

Conducta a seguir

- iii Pensar en su existencia !!!
 - Otro órgano en el que pensar
- Pensar en la comorbilidad cardiaca asociada
 - Especialmente en NASH
- Pensar en el escenario clínico
 - Atención a los procedimientos (TIPS, Trasplante)

Implicaciones prácticas.

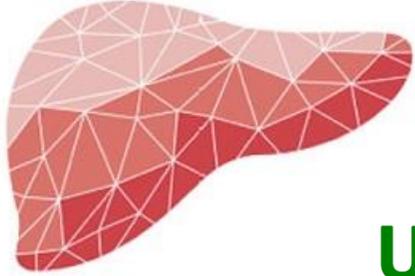
1. Estudio inicial: ECG, pruebas no invasivas de estrés y ecocardiograma. La práctica de angiografía o cateterismo derechos deben estar justificados.
2. Repetir ECG y eco y obtener biomarcadores BNP y troponina si;
 - ... Hospitalización por disnea con signos de insuficiencia cardíaca congestión en el examen clínico (elevado distensión venosa yugular, estertores pulmonares, galope)
 - ... Desarrollo del síndrome hepatorenal
 - ... Antes de la derivación portosistémica intrahepática

SENTIDO COMUN Y APROXIMACIÓN CLÍNICA

3. Especificaciones técnicas del eco.
 - ... Imágenes 2-D para la fracción de eyección, dimensiones
 - ... Evaluación diastólica utilizando velocidades de flujo de entrada mitral: E / A
 - ... Evaluación sistólica y diastólica evaluación mediante Doppler tisular: e', a', S`
 - ... Evaluación sistólica usando Doppler tisular e Imagen Strain

Conducta a seguir

- Tratamiento convencional
 - Preferible el descenso de la precarga al incremento de la contractilidad o al descenso de la poscarga
 - Remodelación cardíaca
- El trasplante (parece) es capaz de revertir los cambios ecocardiográficos, electrofisiológicos y funcionales



MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

UAM
Universidad Autónoma
de Madrid

 Universidad
de Alcalá