

Departament de Medicina  
Facultat de Medicina  
Universitat Autònoma de Barcelona

Tesis doctoral:

**Miocardiopatía en el paciente con cirrosis  
hepática. Un trastorno reversible**

Mireia Torregrosa Roig  
Barcelona, 2004

Directores de la tesis doctoral:  
Dr. Joan Genescà Ferrer  
Dr. Antonio González Fernández

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero agradecer la colaboración prestada a todos los miembros del equipo médico y enfermería de la Unidad de Hepatología, del Departamento de Medicina Nuclear y del Departamento de Ecocardiografía, sin la cual no me hubiera sido posible la realización de esta tesis doctoral. Y especialmente agradecer la ayuda y dedicación a los directores de la misma.

# **ÍNDICE**

## Introducción

1. Alteraciones hemodinámicas en la cirrosis hepática:	
1.1 Circulación hiperdinámica	5
1.2 Papel del óxido nítrico	7
1.3 Otros mediadores: TNF y cannabinoides	13
2. Miocardiopatía del paciente cirrótico:	
2.1 Definición y manifestaciones clínicas	16
2.2 Fisiopatología	17
2.3 Alteraciones cardíacas en reposo	22
2.4 Alteraciones cardíacas tras estrés físico	24
2.5 Alteraciones cardíacas tras estrés farmacológico	27
3. Trasplante hepático y función cardiovascular:	
3.1 Cambios hemodinámicos tras el trasplante	29
3.2 Complicaciones cardiovasculares postrasplante	31
3.3 Valoración cardiológica pretrasplante	34
Objetivos	36
Pacientes y métodos	
Pacientes	37
Controles	39
Postrasplante	40
Protocolo del estudio	40
Ecocardiograma	41
Ventriculografía isotópica	44
Estadística	47
Resultados	
Controles versus pacientes	49
Pacientes con cirrosis hepática enólica versus pacientes con cirrosis hepática no enólica	53

Pacientes con y sin ascitis	55
Estudio pre y postrasplante hepático	62
Pacientes postrasplante hepático versus controles	66
Discusión	69
Resumen	76
Conclusiones	77
Bibliografía	78
Abreviaturas	98

# **INTRODUCCIÓN**

## **1. Alteraciones hemodinámicas en la cirrosis hepática**

### **1.1 Circulación hiperdinámica**

*Kowalski y Abelmann* documentaron por primera vez la existencia de circulación hiperdinámica en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada hace casi 50 años (1). Este síndrome se caracterizaba por la presencia de vasodilatación arterial con disminución de la presión arterial, aumento del gasto cardíaco y aumento del flujo sanguíneo regional. Desde entonces sigue siendo motivo de estudio la patogenia y las repercusiones clínicas de la vasodilatación arterial crónica existente en los pacientes cirróticos. Los cambios morfológicos que se producen en la arquitectura hepática como consecuencia de la presencia de una cirrosis hepática conllevan a un aumento de las resistencias vasculares intrahepáticas y la aparición de hipertensión portal (2). Sin embargo, estas alteraciones morfológicas no son el único factor que determina la existencia de hipertensión portal. El aumento del flujo sanguíneo esplácnico que drena al sistema portal es uno de los mecanismos más importantes para el mantenimiento y agravamiento de la hipertensión portal en condiciones de aumento de las resistencias al flujo portal (2-6).

La vasodilatación del lecho esplácnico es un factor primordial en la disminución de las resistencias vasculares periféricas. No obstante, se ha observado que también pueden contribuir a la existencia de estas resistencias bajas, la dilatación vascular arterial central, la cutánea periférica y la muscular (3,4,7,8). Tras la vasodilatación esplácnica y sistémica, se produce una disminución del volumen central efectivo, con la consiguiente estimulación de los baroreceptores y receptores de volumen vasculares y la activación del sistema nervioso simpático, el eje renina-angiotensina y la hormona antidiurética. Con esta activación neurohumoral se produce una retención renal de agua y sodio, que comporta una expansión plasmática y un aumento del volumen plasmático (2,9,10). Esto produce un estado circulatorio hiperdinámico. Ambas, la vasodilatación arterial y la expansión del volumen plasmático, son esenciales para

el desarrollo y mantenimiento de la circulación hiperdinámica observada en la hipertensión portal.

Como resultado de la hipertensión portal se produce el desarrollo de circulación colateral y shunts porto-sistémicos (2,3). Las resistencias vasculares en estas colaterales son inferiores a las del hígado cirrótico (no a las de un hígado sano), por lo que ayudan a descomprimir la circulación portal. Sin embargo estas colaterales comportan importantes complicaciones, entre ellas, el desarrollo de varices gastro-esofágicas. Además, la existencia de esta circulación colateral provoca que toxinas intestinales escapen del metabolismo hepático y no puedan ser depuradas, pasando a la circulación sistémica y produciendo encefalopatía hepática (2,3).

La retención renal de sodio es la más precoz y común alteración de la función renal en los pacientes cirróticos y es debida a la reabsorción de sodio mediante la acción del eje renina-angiotensina y estimulación de los receptores  $\alpha$ -1 adrenérgicos (11,12). La retención renal de agua es más compleja y se produce por un aumento de la secreción de la hormona antidiurética, una disminución de la tasa de filtrado en la porción ascendente del asa de Henle y a una disminución de la síntesis renal de prostaglandinas (13).

Un hecho que contribuye a la marcada vasodilatación existente en los pacientes cirróticos es la disminución de la reactividad de la vasculatura periférica en respuesta a vasoconstrictores (14,15). Tras la infusión de vasoconstrictores como la noradrenalina o la angiotensina II, se observa en pacientes cirróticos una respuesta vascular defectuosa (14,15). Esta hiporreactividad se ha localizado en el endotelio vascular, puesto que es corregible al extraer el mismo (16). El principal vasodilatador endotelial responsable de esta deficiente respuesta a los vasoconstrictores parece ser el óxido nítrico (NO), tal como comentaremos más adelante.

Las consecuencias clínicas del estado hiperdinámico en la cirrosis hepática no sólo se producen en el territorio hepato-esplácnico, sino que afectan a múltiples órganos, produciéndose múltiples fallos orgánicos (2,3):

-a nivel pulmonar se produce como consecuencia de la dilatación de la vasculatura pulmonar, una alteración del intercambio gaseoso en forma de hipoxemia, en ausencia de enfermedad cardíaca o respiratoria que lo explique, conocida como síndrome hepatopulmonar (17,18).

-a nivel cerebral, la vasodilatación cerebral es importante en la fisiopatología del coma hepático. Existe una estrecha relación entre el flujo cerebral, el edema cerebral y la profundidad del coma (19). La vasodilatación cerebral aumentaría la superficie capilar y favorecería la difusión de sustancias tóxicas, contribuyendo al desarrollo del coma hepático (20). Sin embargo, en situaciones crónicas parece ser que el cerebro mantiene la capacidad de regular el flujo sanguíneo en relación a sus demandas metabólicas, siendo éste normal o bajo a pesar de la circulación hiperdinámica sistémica (21).

-a nivel renal, la vasodilatación esplácrica y sistémica produce una disminución del volumen central efectivo y como consecuencia una activación de las sustancias vasoactivas que provocan retención renal de agua y sodio (11,12,13).

-a nivel cardíaco, se observa que, a pesar de que los pacientes cirróticos tienen un gasto cardíaco elevado en condiciones de reposo o basales, cuando se somete a éste a un estrés físico o farmacológico responde inadecuadamente. Estas alteraciones cardíacas se conocen con el término de miocardiopatía del paciente cirrótico (22,23,24).

## 1.2 Papel del óxido nítrico

Los mecanismos responsables de los cambios hemodinámicos observados en la cirrosis hepática han sido ampliamente estudiados. Se ha sugerido la implicación de varias sustancias vasodilatadoras, y entre éstas, tal como hemos mencionado, el NO, uno de los más potentes vasodilatadores conocidos implicado en el control del tono vascular, se ha propuesto como candidato principal para la génesis de los cambios fisiopatológicos observados en la hipertensión portal y la cirrosis hepática.

*Vallance y Moncada* en 1991 propusieron por primera vez al NO como responsable de los cambios hemodinámicos hallados en la cirrosis hepática (25). Estos cambios progresaban a la vez que la cirrosis hepática avanzaba a pesar del aumento del tono simpático, de los niveles elevados de noradrenalina y de la activación del eje angiotensina-aldosterona, según estos autores. El NO, inducido directamente por endotoxinas o indirectamente por citocinas, estaría implicado en

estas alteraciones cardiovasculares. Además la inhibición del NO debería corregir dichas alteraciones y devolver a la vasculatura endotelial la sensibilidad a los vasoconstrictores.

Desde entonces hasta nuestros días, el papel del NO en la patogenia de la circulación hiperdinámica ha sido evaluado por diferentes grupos de investigación en estudios *in vitro*, en modelos experimentales animales y en humanos para validar la hipótesis de *Vallance y Moncada* (25). La mayoría de ellos apuntan al importante papel del NO como mediador en el desarrollo y mantenimiento de las complicaciones hemodinámicas de la cirrosis hepática.

Los estudios experimentales en ratas cirróticas han mostrado el papel importante del NO como regulador del flujo esplácnico y hepático mediante la modulación de las resistencias vasculares en la hipertensión portal. Se ha comprobado una casi normalización de las alteraciones hemodinámicas tras administrar a ratas con hipertensión portal, un inhibidor de la NO sintetasa (NOS), el NG-monometil-L-arginina de forma aguda (26,27) o de forma crónica (28). A nivel esplácnico se observa una disminución del flujo portal y un aumento de las resistencias vasculares esplácnicas (26,27), y a nivel sistémico, una normalización de la presión arterial, el índice cardíaco y las resistencias vasculares sistémicas con disminución en plasma de la actividad de la renina, aldosterona y vasopresina (28).

Asimismo, al administrar N-nitro-L-arginina, un inhibidor no específico de NOS, a ratas sanas y ratas cirróticas, el efecto presor es más importante en las ratas cirróticas, lo cual es sugestivo de que existe un aumento de actividad del NO endógeno (29). En el modelo experimental de rata con hipertensión portal, la inhibición aguda de la producción de NO produce un aumento del tono vascular y suprime la vasodilatación causada por acetilcolina en las colaterales portosistémicas (30). Si se realiza la inhibición de la producción de NO de forma crónica, se observa que aumentan las resistencias y mejoran los shunts portosistémicos (31). Además, el NO también podría estar implicado en el desarrollo de colaterales. Algunos autores han sugerido que el desarrollo de la circulación colateral es debido en parte a la formación de nuevos vasos sanguíneos, así como a la apertura de canales venosos ya existentes (31,32). El NO está implicado tanto en la neovascularización (33) como en el remodelado de la pared vascular (34). Debido al aumento de las colaterales y del flujo sanguíneo

en éstas, se produciría un aumento del estrés de rozamiento que actúa como un potente activador de la NOS, estimulándose la liberación del NO desde el endotelio (3,4).

Otro hallazgo importante es que el NO también está implicado en la retención renal de agua y sodio y la consiguiente formación de ascitis en la cirrosis hepática. Tras inhibir la producción de NO en ratas cirróticas con ascitis durante una semana, se consigue un aumento de la excreción urinaria de sodio y del volumen de orina, así como una normalización del sodio plasmático y de la osmolaridad plasmática y un balance negativo de agua y sodio (35). La inhibición a corto plazo de la síntesis de NO comporta un aumento en el volumen de orina y un aumento en la excreción urinaria de sodio en ratas cirróticas con ascitis, pero no en ratas sanas (29,36). La inhibición prolongada de la síntesis de NO aumenta la excreción urinaria de sodio y agua con disminución de la ascitis en ratas con hipertensión portal (37). Se produce además una disminución de las concentraciones plasmáticas de renina, aldosterona y vasopresina hasta alcanzar rangos normales sin alterar la tasa de filtración glomerular (35). De hecho, la normalización de la producción de NO vascular en la cirrosis experimental además de causar una normalización de la presión arterial, del índice cardíaco y de las resistencias vasculares sistémicas, origina un aumento de la excreción urinaria de sodio y del volumen urinario, una normalización de los niveles sanguíneos de sodio y de la osmolaridad plasmática con un balance negativo de sodio y agua (28).

La disminución de la respuesta vascular a los vasoconstrictores también se ha estudiado en modelos animales tras la administración de norepinefrina, angiotensina, metoxamina, vasopresina y endotelina (38-41). Este defecto vascular en la circulación esplácnica se corrige al administrar inhibidores de la NOS (42,43) y además se localiza en el endotelio vascular, puesto que al extraerlo se restaura la capacidad de respuesta a los vasoconstrictores vascular (44).

El segundo mensajero intracelular del NO, el guanosín monofosfato cíclico (GMPc), ha sido utilizado como marcador sensible de la producción vascular de NO (45), comprobándose niveles elevados de GMPc en muestras de la arteria mesentérica superior de ratas cirróticas sobretodo con ascitis (46) y en la arteria aorta de ratas con hipertensión portal (47). En ratas cirróticas con ascitis,

la concentración de GMPC en tejido aórtico se correlaciona inversamente con la presión arterial y las resistencias vasculares periféricas y directamente con el índice cardíaco (48). El NO puede activar directamente, sin mediación del GMPC, los canales de potasio en la célula muscular lisa vascular (49). La administración conjunta de un inhibidor del GMPC y un bloqueante de los canales de potasio a ratas con hipertensión portal potencia la respuesta a los vasoconstrictores en la arteria mesentérica superior de ratas con hipertensión portal comparado al uso aislado de cada uno de ellos (50).

Se ha comprobado en extractos de arteria aorta y de arteria mesentérica superior de ratas cirróticas que tanto la producción de NO (48) como de NOS (51) son superiores en ratas cirróticas con y sin ascitis al compararlos con controles. Además, estudios *in vitro* también han demostrado un aumento de la síntesis de NOS endotelial (eNOS) en las arterias mesentéricas de ratas con hipertensión portal (52). La producción de NO en la vasculatura esplácnica en respuesta a los vasoconstrictores está elevada en ratas cirróticas al compararlas con ratas control (52).

Todos estos hallazgos en modelos experimentales permiten afirmar que el NO contribuye, no solo a las alteraciones hemodinámicas de la hipertensión portal, sino que también tiene un papel importante en la homeostasis del sodio y el agua (53).

En cuanto a las evidencias halladas en humanos con respecto al papel del NO en la patogenia de las alteraciones hemodinámicas en los pacientes cirróticos, se sabe que los pacientes con cirrosis hepática tienen unos niveles de NO, determinado mediante espectroscopia, superiores tanto en la circulación sistémica como en el sistema venoso portal, al compararlos con sujetos sanos (54). Además estos niveles de NO son superiores en el sistema venoso portal al compararlos con los niveles periféricos, lo que refleja su predominante origen esplácnico. También se ha constatado que los metabolitos del NO, nitratos y nitritos, están aumentados en los pacientes cirróticos independientemente que tengan o no ascitis, aunque los niveles hallados sean superiores en los pacientes con ascitis (55,56). En el aire exhalado en los pacientes cirróticos existe una concentración superior de NO que en sujetos sanos (57,58). Además la actividad de la NOS en polimorfonucleares y en monocitos está aumentada en pacientes cirróticos con ascitis y se correlaciona directamente con el índice cardíaco (59,60).

La administración de un inhibidor del NO consigue una corrección de la respuesta vasoconstrictora más acentuada en los pacientes cirróticos con ascitis que en los cirróticos sin ascitis (61). La misma respuesta se observa tras administrar metacolina, que estimula la producción de NO en el endotelio, mientras que tras administrar nitroprusiato sódico, una vasodilatador independiente del endotelio, no se objetivan diferencias con sujetos sanos (56).

Estos hallazgos en pacientes cirróticos hacen pensar que el NO tiene, probablemente, un importante papel en la patogenia de las alteraciones hemodinámicas de los pacientes cirróticos, pero se han llevado a cabo pocos trabajos dada la dificultad que representa el realizar estudio en humanos.

El NO es sintetizado bajo condiciones fisiológicas por la NOS. Se han aislado tres isoformas de NOS: la NOS inducible (iNOS), la NOS neuronal (nNOS) y la eNOS. nNOS y eNOS son calcio-dependientes y constitutivas mientras que iNOS es inducible, calcio independiente y genera una concentración de NO mucho más elevada (62). La iNOS se sintetiza de novo en macrófagos, células de la musculatura lisa vascular, células hepáticas estrelladas y hepatocitos bajo estímulo por los lipopolisacáridos, endotoxinas y citocinas inflamatorias. Una vez expresada, esta NOS sintetiza gran cantidad de NO durante largos periodos de tiempo independientemente de cualquier estímulo hemodinámico o mecánico (62). La eNOS sintetiza NO durante cortos periodos de tiempo en respuesta a varios estímulos endógenos o exógenos. Aunque el primer lugar donde se aisló fueron las células endoteliales, otros tipos celulares también pueden expresar eNOS. Tiene la habilidad de responder rápidamente produciendo NO al aumentar los niveles de calcio intracelular (62). La nNOS activada por la despolarización de las terminales nerviosas descrita inicialmente en el cerebro, posteriormente se ha aislado en el sistema nervioso autonómico y en las arterias interlobulares hepáticas y en la vena porta (63). El NO estimula directamente a la guanilato ciclase soluble, aumentando los niveles de GMPc, con la consiguiente disminución del calcio intracelular, provocando la vasodilatación (64,65). Todas las isoformas utilizan la L-arginina como substrato. El NADPH es el donante de electrones y los cofactores son flavín-dinucléotido de adenina, flavín mononucleótido, un complejo hem, tetrahidrobiopterina y calcio-calmodulina (62).

*Vallance y Moncada* propusieron en 1991 que la endotoxinemia de los pacientes cirróticos inducía, directa o indirectamente a través de las citocinas, la

expresión de iNOS en los vasos sanguíneos, con la consiguiente liberación de NO y posterior desarrollo del estado hiperdinámico (25). No obstante, hasta nuestros días esta hipótesis no ha podido ser demostrada. En varios trabajos con modelos experimentales de ratas cirróticas no ha podido ser demostrado un aumento de la expresión de iNOS en la vasculatura esplácrica y sistémica (51,66,67,68). Además la inhibición de iNOS no previene el desarrollo de la circulación hiperdinámica ni la hiporespuesta vascular en la hipertensión portal (69,70). Se ha constatado que la producción de NO mediada por iNOS es independiente de factores físicos tales como el flujo sanguíneo o el estrés de rozamiento (71). Todos estos datos no apoyan el que iNOS tenga un papel importante en la patogenia de la vasodilatación esplácrica y en la circulación hiperdinámica como se pensaba inicialmente. No obstante, si que se ha demostrado que los pacientes cirróticos tienen niveles circulantes elevados de citocinas y endotoxinas sin hallazgos clínicos ni analíticos de infección, sobretodo en estadios avanzados de la enfermedad (55,72,73,74) y que éstas se han asociado a un aumento en la producción de NO (55,65,75,76).

En estos últimos años numerosos estudios sugieren que la principal vía para la sobreproducción de NO proviene de la isoforma eNOS. Se ha evidenciado que existe un incremento en la expresión proteica de eNOS (35,51,66), un aumento en la actividad de eNOS (46,67) y un aumento de la liberación de NO en respuesta al flujo y al estrés de rozamiento en la arteria mesentérica superior en ratas con hipertensión portal (77). A nivel de la circulación esplácrica y sistémica, se observa una sobreproducción de NO vía eNOS. Esta sobreproducción de NO puede ser explicada como una adaptación crónica del endotelio vascular al aumento crónico del flujo esplácrico en la hipertensión portal (3,4), comportando una disminución del tono vascular. A nivel hepático, la propia cirrosis hepática produce una disfunción endotelial y un déficit en la producción de NO vía eNOS (78-81). Esta disfunción endotelial es similar a la encontrada en lechos vasculares con arterioesclerosis o en casos de hipercolesterolemia, diabetes, tabaco o traumatismos (82,83). Este déficit de NO provoca un aumento del tono vascular y por tanto, un aumento de las resistencias vasculares intrahepáticas (79). Esto provoca un aumento de la presión de perfusión en respuesta al aumento del flujo y por tanto, produce estrés de rozamiento (79). Coexisten dos eventos fisiopatológicos opuestos, un déficit de NO en la microcirculación hepática y una

sobreproducción de NO en el territorio vascular esplácnico y sistémico. Los mecanismos por los cuales se producen estos eventos no se conocen con exactitud todavía. Sin embargo, se ha demostrado recientemente que la liberación de NO procedente de eNOS en la vasculatura esplácnica, precede al desarrollo de la circulación hiperdinámica esplácnica en ratas con hipertensión portal (84). Esto indica que quizás existen otros factores implicados a parte del estrés de rozamiento en el aumento de la producción de NO. Han sido descritos varios moduladores positivos de la eNOS que actuarían sobre ella en estadios precoces de la hipertensión portal, activándola y aumentando la producción de NO. Uno de ellos es el Hsp 90 que al unirse a eNOS aumenta su activación (85). Se ha demostrado que la inhibición de Hsp90 devuelve al endotelio vascular la capacidad de respuesta respecto a los vasoconstrictores (86). Otro modulador descrito es una proteín-cinasa, Akt, que produce una fosforilación de eNOS, provocando su activación enzimática y aumentando la producción de NO (87).

### **1.3 Otros mediadores: TNF y cannabinoides**

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) es una citocina proinflamatoria secretada por las células mononucleares en respuesta a estímulos inflamatorios, infecciosos o a endotoxinas (88). La relación entre el NO, las endotoxinas y el TNF $\alpha$  ha sido estudiada en modelos experimentales animales y en humanos. Se ha demostrado experimentalmente que las endotoxinas son capaces de activar la síntesis de citocinas, siendo la más importante el TNF $\alpha$  (88). La concentración sanguínea de TNF $\alpha$  está aumentada en pacientes con enfermedad hepática crónica y en modelos experimentales de hipertensión portal al compararlos con controles sanos (76,89). Además, el TNF $\alpha$  está implicado en la patogénesis de la circulación hiperdinámica y es un importante mediador en la liberación del NO (75). En modelos experimentales de ratas con hipertensión portal, se detectan unos niveles plasmáticos elevados de TNF $\alpha$ . Si se administran anticuerpos policlonales anti-TNF $\alpha$  o se inhibe la síntesis de TNF $\alpha$  con talidomida (89,90) se previene el desarrollo de la circulación hiperdinámica y disminuye la presión portal, probablemente a través de la vía del NO.

La presencia de translocación bacteriana en los ganglios linfáticos mesentéricos de ratas cirróticas se asocia a un empeoramiento en la reactividad vascular de la arteria mesentérica al compararlo con la respuesta vascular observada en ratas cirróticas sin translocación bacteriana (91). Esta hiporeactividad vascular en ratas cirróticas con translocación bacteriana se correlaciona con un aumento significativo de la producción de NO proveniente de eNOS así como de su expresión proteica en la vasculatura mesentérica. La producción local de TNF $\alpha$  se correlaciona estrechamente con los niveles sanguíneos de TNF $\alpha$  y sólo se ve aumentada por la presencia de translocación bacteriana. Los niveles de tetrahidrobioptерина solo están aumentados en ratas cirróticas con translocación bacteriana. Es decir, el TNF $\alpha$  producido en los ganglios linfáticos mesentéricos podría ejercer un efecto local en los vasos esplácnicos, estimulando la producción de NO vía eNOS por la sobrestimulación de tetrahidrobioptерина y contribuir a la vasodilatación esplácrica (91).

En humanos, la relación entre la producción de TNF $\alpha$  y la translocación bacteriana ha sido sugerida tras comprobar que existen niveles elevados de TNF $\alpha$  en los ganglios linfáticos mesentéricos de los pacientes con enfermedad hepática avanzada, sobretodo si existe ascitis. Ambos factores parecen correlacionarse con la existencia de translocación bacteriana (92,93). Otro trabajo realizado por *Albillos et al*, corrobora la teoría de la relación existente entre la translocación bacteriana, el TNF $\alpha$  y los trastornos hemodinámicos en fases avanzadas de la enfermedad hepática (94). Al administrar norfloxacino, se observa una disminución de las citocinas, de los niveles de nitratos y nitritos, de los lipopolisacáridos y un aumento de las resistencias vasculares en pacientes cirróticos con ascitis.

Recientemente ha aparecido una nueva línea de trabajo que sugiere que el sistema endógeno cannabinoides estaría implicado en la patogénesis de las alteraciones cardiovasculares observadas en los pacientes cirróticos. La anandamida es el primer endocannabinoides descrito y el más conocido (95). Este mediador reproduce los efectos del tetracannabinol, el compuesto activo de la marihuana, produciendo analgesia, hipotermia, alteraciones inhibitorias motoras y también, alteraciones hemodinámicas (95). Tanto los macrófagos como las plaquetas contienen anandamida y ésta podría ser la responsable de la hipotensión producida por las endotoxinas a través de la activación de su receptor

vascular CB1 (97). En el modelo experimental de rata con shock endotóxico, la hipotensión producida por los lipoposacáridos puede ser prevenida mediante el pretratamiento con antagonistas de los receptores de cannabinoides (97). La activación de los receptores periféricos CB1 por sustancias producidas por los macrófagos y las plaquetas contribuye a la hipotensión en el shock hemorrágico en el modelo experimental de rata (98). A raíz de estos hallazgos se pensó en la posibilidad de que el sistema endógeno cannabinoide y sus receptores podrían estar implicados en las alteraciones hemodinámicas presentes en los pacientes cirróticos. Existen dos trabajos realizados en modelos experimentales de ratas que muestran que al bloquear los receptores CB1, no se producen modificaciones hemodinámicas sistémicas en ratas control, pero se produce un aumento de la presión arterial y un aumento de las resistencias periféricas en ratas cirróticas (99,100). Estos resultados sugieren que los cannabinoides están implicados en la patogénesis de las alteraciones hemodinámicas en los pacientes cirróticos. No obstante, existen en la actualidad controversias en relación a si la acción vasodilatadora de la anandamida está mediada o no por el NO (99-103). Tampoco se conocen los mecanismos activadores del sistema endógeno cannabinoide, ni el posible papel regulador de anandamida en otras funciones fisiológicas.

## **2. Miocardiopatía del paciente cirrótico**

### **2.1 Definición y manifestaciones clínicas**

Hace 50 años, se documentó por primera vez la existencia de un síndrome hiperdinámico en los pacientes con cirrosis hepática. Éste se caracterizaba por un aumento del gasto cardíaco y una disminución de las resistencias vasculares periféricas (1). Posteriormente, estudios complementarios mostraron que, a pesar de este aumento del gasto cardíaco en los pacientes cirróticos en condiciones de reposo, éstos presentaban una respuesta cardíaca deficiente al someterles a un estrés físico o farmacológico (22,23,24,104,105). Es decir, un corazón que tenía una contractilidad normal en reposo, al ser estimulado no respondía como era debido.

Durante muchos años, se creyó que esta respuesta cardíaca deficiente al esfuerzo era debida al efecto tóxico directo del alcohol en el músculo cardíaco, y por lo tanto, se trataba de una manifestación clínica de miocardiopatía alcohólica (22,23). Este hecho era debido a que los primeros estudios basados en pacientes cirróticos se realizaron en pacientes que tenían una cirrosis hepática de etiología alcohólica. Por tanto, ante los resultados obtenidos se asumió que el alcohol estaría implicado en la patogenia de las alteraciones hemodinámicas halladas, actuando como un tóxico contra el corazón. No fue hasta hace 8 años que se constató que todas las alteraciones cardiovasculares halladas podían aparecer tanto en cirróticos alcohólicos como en cirróticos de cualquier otra etiología. Esta observación también ha venido apoyada por los resultados obtenidos en modelos experimentales animales con cirrosis hepática no alcohólica en los que ha quedado manifiesta una deficiente contractilidad cardiaca en respuesta al estrés. Por lo tanto, la cirrosis hepática per se, independientemente del alcohol, se asocia con este tipo de trastorno cardíaco con gasto cardíaco elevado. Esta particular alteración cardiaca se denomina miocardiopatía del cirrótico (22,23).

La repercusión clínica de la miocardiopatía en el paciente cirrótico es relativa, puesto que ésta suele ser latente o subclínica, es decir puede no manifestarse en condiciones basales de reposo. No obstante, cuando se somete al paciente cirrótico a procedimientos quirúrgicos, como trasplante hepático,

cirugía porto-sistémica o colocación de TIPS, que comportan un estrés en el sistema cardiovascular, puede ponerse de manifiesto el trastorno en la contractilidad cardiaca en forma de insuficiencia cardiaca congestiva aumentando la morbilidad y la mortalidad del procedimiento (22,23,24,106-108).

La existencia de estas alteraciones en los pacientes cirróticos ha merecido especial atención en estos últimos años. Existen estudios clínicos realizados en pacientes cirróticos para describir las anormalidades o hallazgos cardiovasculares, en condiciones basales de reposo y en estrés, tras un esfuerzo o tras un estímulo farmacológico.

## 2.2 Fisiopatología

El miocardio está formado por células musculares estriadas individuales o fibras (109). Cada una de ellas contiene numerosas miofibrillas dispuestas de forma transversal que recorren toda su longitud y que a su vez, están formadas por sarcómeros que son estructuras que se repiten de forma seriada y están distribuidos en sentido longitudinal. El sarcómero es la unidad estructural y funcional de contracción. Está delimitado por dos líneas oscuras, las líneas Z; la distancia entre ambas varía según el grado de estiramiento o contracción del músculo. En el centro del sarcómero se halla la banda oscura A, de anchura constante. A ambos lados de ésta, dos bandas claras, las bandas I cuya longitud es variable. El sarcómero está formado por dos tipos de miofilamentos, gruesos y finos, que se entrelazan. Los filamentos más gruesos, compuestos principalmente por la proteína miosina, forman la banda A. Los filamentos más finos, compuestos principalmente por la proteína actina, se extienden desde la banda Z a la banda A, atravesando la banda I. En la banda A existe una superposición de filamentos gruesos y finos, mientras que en la banda I, sólo existen finos. Cada fibra muscular está separada por una membrana externa, el sarcolema, que es el responsable del mantenimiento de la integridad celular y actúa como una barrera iónica controlando los gradientes iónicos. Al activarse el sarcómero, los filamentos de actina son empujados hacia las bandas A cuya anchura permanece constante, mientras que las bandas I se estrechan y las líneas Z se aproximan entre sí.

La función contráctil cardíaca está regulada básicamente por el sistema nervioso simpático y el sistema nervioso parasimpático. Las catecolaminas estimulan el sistema  $\beta$  adrenérgico que está compuesto por el receptor  $\beta$  adrenérgico, el complejo proteico G y la adenilciclasa. Dicho estímulo provoca, al activar la adenilciclasa, la producción de adenosín monofosfato cíclico (AMPc) a partir de adenosín trifosfato (ATP). El AMPc, que es el segundo mensajero del sistema simpático, activa a la proteín-cinasa, que a su vez estimula la fosforilación del canal de calcio, lo que provoca un aumento de la entrada de calcio iónico a través del sarcolema desde el espacio extracelular. La proteín-cinasa activada también provoca la salida masiva de calcio del retículo sarcoplásmico. El calcio se une a la troponina C, modificando su estructura por lo que se produce la liberación de la unión troponina-tropomiosina. Esto permite que la actina se deslice sobre los filamentos de miosina, provocando el acortamiento muscular. Al disminuir el calcio intracelular, se vuelve a formar el complejo troponina-tropomiosina el cual bloquea los puentes de miosina y actina, iniciándose la relajación muscular. Por el contrario, la estimulación del receptor muscarínico del sistema parasimpático, se produce a través de la acetilcolina, con la formación de GMPc, que es el segundo mensajero intracelular del sistema parasimpático. El sistema parasimpático es capaz, a su vez, de inhibir la formación de AMPc (109).

Desde que se constató la existencia de la circulación hiperdinámica y las alteraciones cardiovasculares en los pacientes cirróticos, diferentes grupos de estudio han investigado su patogenia. A pesar de ello, la causa del empeoramiento de la función contráctil cardíaca, que probablemente es multifactorial, no se sabe con exactitud. Se han implicado varios factores como sería la alteración del receptor  $\beta$ -adrenérgico, del receptor muscarínico, de la membrana plasmática, del mecanismo del calcio, así como factores como el NO, endotoxinas, citocinas, ácidos biliares, bilirrubina y monóxido de carbono (CO). Entre los factores implicados en la deficiente contractilidad cardíaca en el paciente cirrótico, el empeoramiento de la función del receptor  $\beta$ -adrenérgico parece ser uno de los más importantes. La primera vez que se describió una alteración a dicho nivel fue hace más de 15 años, cuando se documentó una disminución de la función de los receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos en los linfocitos sanguíneos en pacientes cirróticos (110). Sin embargo, a pesar del tiempo transcurrido desde entonces, todavía no se conocen con exactitud los mecanismos que producen

esta alteración en la función del receptor  $\beta$ . Se ha sugerido que el aumento del tono simpático que se observa en los pacientes cirróticos puede tener un papel importante; al bloquear la actividad simpática con antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos, se produce una disminución del gasto cardíaco en los pacientes cirróticos (111). Según un trabajo realizado por *Ma et al* en un modelo experimental de rata cirrótica, la alteración en la función del sistema  $\beta$  adrenérgico no solo se produce a nivel del receptor  $\beta$ , sino que el deterioro funcional afecta a varios niveles como son el complejo proteico G y el enzima adenilciclasa (112).

También se ha estudiado si la membrana plasmática de los miocitos podría estar implicada en la patogenia de la miocardiopatía en el paciente cirrótico. La membrana plasmática de los miocitos es una membrana dinámica; sus componentes, lípidos y proteínas, son capaces de moverse en varias direcciones (113). En ratas cirróticas se ha demostrado que existe un aumento de colesterol en la membrana plasmática de los miocitos, lo que provoca una pérdida de flexibilidad de la misma (114). Esta alteración de las propiedades físicas de la membrana plasmática de los miocitos provocaría una alteración de la unión entre el receptor  $\beta$ -adrenérgico y la proteína G (115). Por lo tanto, parece evidente que la integridad de la membrana plasmática es básica para la correcta función de los receptores de membrana (22,23).

Dado que la contractilidad cardíaca depende de la interrelación entre la estimulación  $\beta$ -adrenérgica y la inhibición colinérgica, el posible papel de los receptores muscarínicos también se ha estudiado en el modelo experimental de rata cirrótica (116). No obstante, aunque los resultados obtenidos mostraron que la respuesta contráctil tras estimular los receptores muscarínicos está atenuada, esta deficiente respuesta no es debida a cambios en el receptor ni a su afinidad, sino que probablemente sea secundaria a cambios en el postreceptor. Los cambios hallados en la función muscarínica se cree que serían cambios compensatorios, y el aumento de la actividad muscarínica, no estaría implicado en la patogenia de la miocardiopatía del cirrótico (116).

*Ward et al* han investigado el papel del calcio en la regulación en la alteración de la contractilidad cardíaca en el modelo experimental de rata cirrótica (117). Los resultados obtenidos muestran que existe una disfunción en los canales de calcio en la membrana plasmática. Dicha disfunción consiste en un

número menor de canales y además, funcionalmente son peores. Sin embargo, no se ha constatado una alteración en el sistema intracelular del calcio.

El NO tiene un papel básico en la regulación de la contractilidad cardíaca y se ha implicado en la patogenia de diferentes modelos de disfunción o insuficiencia cardiaca en pacientes no cirróticos, tales como, la miocardiopatía isquémica (118), la miocarditis autoinmune (119), y el shock séptico produciendo una caída de las resistencias vasculares periféricas (120). Estudios recientes han mostrado que eNOS tiene un papel regulador de la contracción cardíaca en condiciones fisiológicas normales (121), mientras que iNOS, ejerce un papel inotropo negativo y disminuye la estimulación del receptor  $\beta$ -adrenérgico en pacientes no cirróticos con insuficiencia cardíaca (121,122).

En el modelo experimental de rata cirrótica, *Van Obbergh et al* demostraron que la cirrosis hepática produce una disminución de las resistencias coronarias y además provoca una disminución de la contractilidad cardíaca (123). Estas alteraciones hemodinámicas están mediadas por el NO, puesto que al utilizar un inhibidor del NO, NG-monometil-L-arginina, se conseguía una reversión de dichas alteraciones hemodinámicas. Estos resultados han sido corroborados por *Liu et al*, que hallaron que la contractilidad cardíaca en ratas cirróticas mejoraba tras añadir un inhibidor de la NOS como el Nitro-L-arginina-metil ester (L-NAME) (124). También demostraron que los niveles del RNA mensajero y proteína de iNOS están elevados, así como los niveles de GMPc cardíaco y los niveles de nitratos/nitritos en suero al comparar con ratas control. Otros resultados que obtuvieron fueron niveles elevados de citocinas como TNF $\alpha$  en tejido cardíaco e Interleukina-1 $\beta$  en suero. Ambas citocinas podrían ejercer un efecto inotropo negativo, y dado que dicho efecto desaparece al incubar el tejido miocárdico con el L-NAME, es muy probable que ejerzan su acción, a través del NO. El NO vía directa o indirecta podría inhibir la estimulación del receptor  $\beta$ -adrenérgico.

Recientemente ha sido publicado un trabajo realizado por *Inserte et al* en el cual han observado en el corazón de ratas cirróticas, una disminución de las resistencias vasculares sistémicas, pulmonares y coronarias así como un cierto grado de hipertrofia ventricular izquierda estrechamente correlacionado con el grado de aumento del índice cardíaco, al compararlas con ratas control (125). Esta disminución de las resistencias vasculares coronarias se correlaciona con los

niveles de NO, puesto que la inhibición de la NOS con N-nitro-L-arginina (L-NNA), aumenta las resistencias vasculares coronarias y elimina las diferencias halladas previamente entre el corazón de las ratas cirróticas y de las ratas control. Asimismo en el corazón de las ratas cirróticas se detectan niveles muy elevados de GMPc, los cuales disminuyen tras la adición de L-NNA. La expresión de eNOS está aumentada en el corazón de las ratas cirróticas en relación a las ratas control. A pesar de observar esta disminución de las resistencias vasculares coronarias, de la hipertrofia ventricular izquierda y de un aumento de la síntesis de NO miocárdico en las ratas cirróticas, no han constatado ni fibrosis miocárdica ni un empeoramiento de la función contráctil cardíaca basal.

El papel del TNF $\alpha$  y su receptor, TNFR1, en la inhibición de la contractilidad cardíaca ha sido estudiado en ratas cirróticas, observándose que los niveles de ambos están aumentados y que ejercen un efecto inhibitorio en la contractilidad del músculo papilar cardíaco (126).

Otros factores implicados en la patogenia de la miocardiopatía en el paciente cirrótico han sido los ácidos biliares, la bilirrubina o las catecolaminas. Se ha demostrado que altos niveles sanguíneos de ácidos biliares pueden empeorar la contractilidad cardíaca, sin que se conozca el motivo exacto (127). Asimismo *Ma et al* han observado en ratas que la ictericia puede empeorar la contractilidad cardíaca al inhibir la adenilciclasa (128).

Finalmente, estudios recientes han valorado el papel del CO en las alteraciones hemodinámicas de la cirrosis hepática. El enzima hemooxigenasa (HO) existe en dos isoformas, HO-1 o inducible y HO-2 o constitutiva y cataliza la oxidación del grupo hem, obteniéndose hierro, biliverdina y CO (129). El CO, al igual que el NO, es un gas de vida media muy corta, pero con importantes funciones dentro del organismo. El HO-1 responde a gran cantidad de estímulos, como isquemia, hipotermia, hipertermia, sepsis (130). *Liu et al* han demostrado que la transcripción del RNA mensajero de HO-1 y la expresión de la proteína está aumentada en el corazón del modelo experimental de rata cirrótica, así como la actividad total de HO (129). No se observaron variaciones respecto a la transcripción del RNA mensajero de HO-2 o la expresión de la proteína. Por tanto, el aumento de actividad de HO observado es tan sólo debido a HO-1. El CO aumenta los niveles de GMPc activando la guanilato ciclasa (131). El NO también estimula la guanilato ciclasa, pero probablemente, aunque el NO es el activador

más poderoso de la guanilato ciclase, podría ser que bajo determinadas circunstancias, el CO fuera fisiológicamente más importante que el NO. Además tras administrar un inhibidor de CO, se observa una disminución del GMPc y una mejoría de la contractilidad cardiaca en las ratas cirróticas, no así en las ratas control. Estos hallazgos sugieren que el aumento en la síntesis del CO a través del HO puede tener un papel importante en la patogenia de la miocardiopatía del cirrótico.

## 2.3 Alteraciones cardíacas en reposo

Las exploraciones complementarias que han sido utilizadas para valorar la función cardíaca en los pacientes cirróticos son, básicamente, el ecocardiograma y los intervalos de tiempo sistólico.

Entre los hallazgos ecocardiográficos que se han descrito destaca además de la existencia de una circulación hiperdinámica en condiciones basales de reposo, una función sistólica global normal mediante el cálculo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (132,133). Aunque, también se ha observado que los pacientes cirróticos tienen una fracción de eyección superior a los controles sanos, pero dentro de los límites de la normalidad (134).

Asimismo se ha descrito un aumento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo y del tabique interventricular (134-137). Recientemente se ha observado un aumento en el tamaño de las cavidades cardíacas derechas al comparar pacientes cirróticos con y sin ascitis (132,136).

La función diastólica ha sido valorada midiendo la velocidad de flujo transmitral mediante el ecocardiograma Doppler, con la determinación de los parámetros de llenado ventricular: la onda E, la onda A, el cociente E/A y el tiempo de desaceleración de la onda E y mediante el ecocardiograma modo-M, con la determinación del periodo de relajación isovolumétrico. 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 en reposo (138). Desde el cierre de la válvula aórtica hasta la apertura de la válvula mitral, el volumen en el ventrículo izquierdo es constante; es el periodo de relajación isovolumétrico. Posteriormente se produce el llenado ventricular, que se divide en tres fases en

pacientes con ritmo sinusal: la fase de llenado rápido o precoz, la segunda fase o fase de equilibrio y la fase tardía que corresponde a la contracción auricular. Tras la apertura de la válvula mitral, se produce el llenado ventricular rápido que en condiciones normales corresponde a 2/3 del volumen sistólico. Durante la segunda fase o fase de equilibrio, el volumen ventricular se mantiene constante debido al equilibrio de presión aurículo-ventricular. Posteriormente se produce la contracción auricular o llenado tardío que corresponde a 1/3 del volumen sistólico restante. La onda de llenado ventricular protodiastólico o precoz se denomina onda E y la onda de contracción auricular o tardía, onda A. La relación entre ambas ondas de llenado ventricular se expresa como cociente E/A y en condiciones normales, es superior a 1. El tiempo requerido para la desaceleración del flujo precoz diastólico, esto es, desde el pico de velocidad de la onda E hasta 0 es el tiempo de desaceleración del llenado protodiastólico o deflexión de la onda E (138).

En los pacientes cirróticos se ha constatado una disfunción diastólica manifestada por una disminución del cociente E/A (133,136) al aumentar la onda A y sobretodo, esta diferencia aparece al comparar pacientes cirróticos con y sin ascitis (132,134). Además se produce un alargamiento del tiempo de desaceleración de la onda E (133,136), que es superior si los pacientes tienen ascitis moderada o a tensión. El tiempo de relajación isovolumétrico también está aumentado independientemente de la presencia de ascitis (134,137). El tamaño de la aurícula izquierda también es superior en el paciente cirrótico (132,134,137,139), sobretodo si el paciente tiene ascitis (136).

En cuanto a la determinación de los tiempos de intervalo sistólico, se trata de una exploración no invasiva validada por cateterismo cardíaco, que evalúa la contractilidad ventricular mediante la práctica simultánea del electrocardiograma, la determinación del pulso carotídeo y el fonocardiograma (140). Los parámetros obtenidos más importantes son los siguientes: el periodo de preeyección (PPE), el tiempo de eyección del ventrículo izquierdo (TEVI) y la relación PPE/ TEVI. El PPE es el intervalo desde el inicio del complejo QRS en el electrocardiograma hasta la apertura de la válvula aórtica. El TEVI es el intervalo desde el inicio del flujo aórtico hasta su finalización, valorado mediante el pulso carotídeo. La relación PPE/TEVI es un importante parámetro para valorar la función contrátil del ventrículo izquierdo. En cardiomiyopatías de cualquier tipo el PPE está

alargado y el TEVI está acortado, por lo que la relación PPE/TEVI está aumentada (140).

Varios estudios realizados en pacientes cirróticos han observado un alargamiento del PPE, un acortamiento del TEVI y un aumento en la relación PPE/TEVI en condiciones basales de reposo (133,139,141). Además en este último trabajo, los resultados obtenidos fueron patológicos tanto en reposo como tras un esfuerzo, en los pacientes cirróticos, al comparar con controles sanos, sin observarse diferencias en cuanto a la etiología de la cirrosis hepática (141). No obstante, si se apreció, que las alteraciones de la contractilidad ventricular empeoraban con la progresión de la enfermedad siendo más marcadas en los pacientes con ascitis (141).

Han sido descritas alteraciones electrocardiográficas en los pacientes cirróticos (142,143). La más descrita es la prolongación del intervalo QTc (intervalo QT corregido por la frecuencia cardíaca), que puede producir arritmias ventriculares y muerte súbita (144). Se cree que las alteraciones en la función de dos tipos de canales de potasio en los miocitos ventriculares estaría implicada en la patogenia del QT largo (145). En cuanto a si se relaciona con la severidad de la enfermedad hepática, hay trabajos con resultados discordantes (146-149), pero todos ellos coinciden en su reversibilidad tras el trasplante hepático (147-149). El alargamiento del QTc produce alteraciones en la relación cardiaca de excitación-contracción manifestada como una alteración entre la función eléctrica y mecánica (150). Recientemente se ha indicado que el uso de los betabloqueantes no selectivos, que en los pacientes cirróticos puede mejorar la circulación hiperdinámica existente y disminuir la presión portal, también puede disminuir la prolongación del QTc hasta valores normales (151).

## 2.4 Alteraciones cardíacas tras estrés físico

En sujetos sanos durante el ejercicio o tras un estrés provocado por un estímulo farmacológico se producen una serie de cambios cardiovasculares fisiológicos encaminados a satisfacer el aumento de los requerimientos tisulares de oxígeno. Entre estos cambios destaca el aumento del gasto cardíaco; no

obstante en los pacientes cirróticos el aumento del gasto cardíaco es insuficiente para abastecer las necesidades de oxígeno.

Entre los primeros estudios encaminados a constatar la anormal respuesta del corazón cirrótico al esfuerzo, destaca el realizado por *Gould et al* (152). Realizaron un cateterismo cardíaco, derecho e izquierdo a 10 pacientes con enfermedad hepática crónica de etiología alcohólica. Entre los hallazgos hemodinámicos destacaba un aumento del índice cardíaco de hasta un 14% tras el esfuerzo, pero no a expensas de un aumento del índice volumen sistólico (que incluso no varió o disminuyó) sino debido a un aumento de la frecuencia cardíaca. En aquel momento se pensó que estas alteraciones cardiovasculares eran debidas al efecto cardiotóxico del alcohol, el cual empeoraba las propiedades contráctiles del ventrículo izquierdo y que podían estar presentes en cualquier paciente cirrótico alcohólico sin evidencia de enfermedad cardíaca en reposo.

Existen otros estudios también encaminados a demostrar la mala adaptabilidad cardíaca en los pacientes cirróticos realizados mediante técnicas no invasivas como la ventriculografía isotópica de esfuerzo (134,137,139,153,154). En estos estudios se describen los hallazgos hemodinámicos tras la realización de una ventriculografía en reposo y en esfuerzo en pacientes cirróticos alcohólicos y no alcohólicos. Los hallazgos más destacables fueron el aumento de la frecuencia cardíaca en reposo y la incompetencia cronotrópica durante el esfuerzo, es decir, la imposibilidad de alcanzar el 85% de la frecuencia cardíaca máxima esperada. También se ha observado que en condiciones basales, la fracción de eyección en pacientes cirróticos es similar que en sujetos sanos. Sin embargo, no se produce un aumento similar al esperado tras el esfuerzo (134,139). En cuanto al gasto cardíaco, éste aumenta tras el ejercicio, pero menos de lo previsto (154). Asimismo se produce un aumento del volumen telediastólico y del volumen telesistólico, produciendo un ligero aumento del volumen sistólico (154). En los pacientes sanos, como respuesta al esfuerzo, se produce también un aumento del volumen sistólico, pero a expensas de un discreto aumento del volumen telediastólico y una disminución del volumen telesistólico. Es decir, a pesar que estos autores mostraron que en los pacientes cirróticos se observa un aumento del volumen sistólico como respuesta al esfuerzo, ésta es totalmente patológica puesto que son incapaces de aumentar la función sistólica. Los pacientes cirróticos con leve disfunción hepática (Child A)

mostraron una respuesta cardíaca mejor que aquellos con disfunción hepática severa y las alteraciones se observaron tanto en los cirróticos alcohólicos como en los no alcohólicos (134,154). La presencia de sutiles alteraciones tanto en cirróticos con ascitis como en estadios precoces de la enfermedad hepática, indica que la existencia de miocardiopatía puede ocurrir independientemente del grado de disfunción hepática.

La respuesta cardiovascular ha sido también investigada tras aplicar estímulos fisiológicos como la aplicación de hielo en la piel sin aviso previo, la maniobra de Valsalva y una prueba aritmética de estrés mental (155), comprobándose una disminución de la misma. *Lee et al* valoraron la respuesta hemodinámica postprandial en pacientes cirróticos (156). Tras administrar una dieta líquida se objetivó que la circulación esplácnica en los pacientes cirróticos reacciona diferente que en los sujetos sanos. En estos pacientes se produce una disminución del gasto cardíaco precoz, a los treinta minutos postingesta.

También se ha evaluado la respuesta cardíaca en pacientes cirróticos tras otros estímulos como serían los cambios de posición, desde la posición decúbito supino al ortostatismo, observándose que la circulación hiperdinámica sólo se produce al adoptar la posición supina (157-159). En la posición supina, los pacientes cirróticos tienen una fracción de eyección del ventrículo izquierdo y un índice cardíaco superiores y un índice volumen telesistólico del ventrículo izquierdo y unas resistencias periféricas inferiores al compararlos a cuando adoptan la posición ortostática, mientras que la tensión arterial media y la frecuencia cardíaca son similares (159). Este aumento del índice cardíaco es debido a un aumento del índice volumen latido dado que la frecuencia cardíaca no varía. El aumento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la disminución del índice volumen telesistólico del ventrículo izquierdo observada durante la posición supina provocan una disminución de la postcarga, siendo más evidente en los pacientes que retienen sodio. El aumento del índice volumen telediastólico del ventrículo izquierdo refleja un aumento de la precarga secundaria a un aumento del volumen sanguíneo, que sólo se observa en pacientes cirróticos sin evidencia de retención de sodio (159).

*Trevisani et al* exploraron la función hemodinámica y del sistema nervioso autónomo en pacientes cirróticos mediante varias pruebas cardiovasculares. Los resultados obtenidos mostraron una disfunción autónoma, más importante en la

función parasimpática. Los pacientes con mayor disfunción autónoma mostraron, a su vez, una frecuencia cardíaca y un índice cardíaco superiores y unas resistencias vasculares periféricas inferiores (160).

En la actualidad existen escasos estudios publicados que hayan valorado la función cardiaca en los pacientes cirróticos tras el estrés físico mediante la ventriculografía isotópica de esfuerzo. Los primeros trabajos publicados por *Kelbaek et al*, se realizaron en pacientes cirróticos alcohólicos, con muy buena función hepática (139,153). En el trabajo realizado por *Grose et al*, los pacientes fueron escasamente explorados, y los controles, ni eran simultáneos, ni estaban apareados por edad y sexo (154). Por lo respecta a los trabajos de *Wong et al*, son incompletos, puesto que no existe un análisis de los cambios de la función cardiaca sistólica y diastólica durante el esfuerzo, y además, la distribución del grupo de pacientes, en relación al sexo, no es uniforme (134,137).

## 2.5 Alteraciones cardíacas tras estrés farmacológico

Existen otros estudios que valoran la respuesta cardiovascular tras la administración de fármacos tales como la angiotensina o la dobutamina que provocan estrés cardíaco. *Limas et al* (161) y *Mikulic et al* (162) evaluaron la función ventricular en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica mediante cateterismo cardíaco derecho tras administrar angiotensina y dobutamina respectivamente. El primer grupo constató, tras la administración de angiotensina, una elevación de las resistencias vasculares periféricas hasta rangos normales y un aumento de la presión enclavada pulmonar que es un reflejo del llenado ventricular telediastólico. Sin embargo, esto no se traducía en un aumento del gasto cardíaco lo cual indica que, la normalización de la postcarga empeora el comportamiento cardíaco y enmascara el fallo del ventrículo izquierdo. Asimismo se constató que el gasto cardíaco tampoco aumentaba tras infusión de digoxina (161).

*Mikulic et al* utilizaron también un exploración invasiva, el cateterismo cardíaco, para evaluar la respuesta cardíaca en pacientes cirróticos alcohólicos tras la administración de dobutamina (162). La dobutamina es un agonista  $\beta_1$  que provoca en sujetos sanos, un aumento del gasto cardíaco y una disminución de la

presión telediastólica del ventrículo izquierdo sin demasiado efecto taquicardizante. Al administrarla a pacientes cirróticos, se observó un aumento del volumen sistólico, pero dicho incremento fue inferior al esperado al compararlo con sujetos sanos.

Otros autores también constataron una disminución de la respuesta vascular periférica en los pacientes cirróticos tras administrar noradrenalina, así como una incapacidad de modular el comportamiento cardíaco tras sobrecargas de presión o de volumen (155). Asimismo se ha valorado la respuesta cronotrópica cardíaca tras la administración de isoproterenol, observándose que en los pacientes cirróticos es necesario administrar más dosis que en los pacientes sanos para conseguir un aumento de frecuencia cardíaca de 25 latidos/minuto (163).

### **3. Trasplante hepático y función cardiovascular**

#### **3.1 Cambios hemodinámicos tras el trasplante**

El trasplante hepático se ha convertido en esta última década en la mejor alternativa terapéutica en aquellos pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada. Tras el trasplante hepático, las alteraciones hemodinámicas observadas en los pacientes cirróticos desaparecen en gran parte. Existen varios trabajos publicados en la literatura, realizados en pacientes transplantados hepáticos que tratan de describir los cambios hemodinámicos que se producen en el periodo postrasplante.

Después del trasplante hepático, tanto la presión arterial como las resistencias vasculares periféricas aumentan hasta alcanzar valores normales debido al restablecimiento de la función hepática y a la disminución de la presión portal (164-166), aunque el inicio del tratamiento inmunosupresor, especialmente en el caso de la ciclosporina, puede ser un factor que probablemente contribuya a la normalización de estos parámetros hemodinámicos (165). En cuanto al gasto cardíaco, existe cierta controversia con respecto a su evolución tras el trasplante. Estudios iniciales realizados en pacientes transplantados para valorar los cambios del gasto cardíaco en el periodo postrasplante mostraban resultados discordantes. Así, *Henderson* (167) y *Hadengue* (168), en sus estudios, mostraron una persistencia del gasto cardíaco elevado tanto al medirlo unas horas después de realizado el trasplante hepático, como a los 6 meses de éste, respectivamente. Sin embargo, los resultados obtenidos por *Navasa* (169) y *Textor* (170), revelaron una disminución del índice cardíaco y un aumento de las resistencias vasculares periféricas y de la presión arterial media a las 2 semanas de realizado el trasplante hepático. Posteriormente, han sido publicados otros dos trabajos en pacientes transplantados que han estudiado los cambios hemodinámicos en el periodo postrasplante (166,171). *Nasraway et al* observaron que, durante el periodo postrasplante precoz se producía una disminución de la presión arterial media, del volumen sistólico, del índice cardíaco, del índice del volumen sistólico del ventrículo izquierdo y del intercambio de oxígeno en todos los pacientes transplantados (171). Tras separar en dos grupos a los pacientes transplantados, los

que sobrevivían y los que fallecían, en el grupo de pacientes que fallecían constataron que los valores de estos parámetros hemodinámicos, eran inferiores, tanto en el periodo preoperatorio como en el postoperatorio precoz. Esta disminución de la función cardíaca observada en los pacientes que no sobrevivían, era más marcada durante las primeras doce horas postrasplante. Sin embargo, ninguno de estos cambios hemodinámicos fue determinante en la supervivencia. *Piscaglia et al* investigaron en un grupo de pacientes, los cambios hemodinámicos a largo plazo originados por el trasplante hepático (166). Evidenciaron que se producía una disminución del índice cardíaco y de la frecuencia cardíaca y un aumento de la presión arterial media y de las resistencias vasculares periféricas a los 6 meses del trasplante hepático. Además de estas variaciones hemodinámicas a nivel sistémico, a nivel de la circulación renal, se observó que la vasoconstricción renal existente en las determinaciones pretrasplante, desapareció progresivamente con un restablecimiento completo del tono vascular arterial al año del trasplante.

Recientemente ha sido publicado otro trabajo por *Therapondos et al*, en el cual se realiza un investigación prospectiva de la evolución de la función cardíaca a un grupo de pacientes transplantados hepáticos durante los tres primeros meses postrasplante mediante la realización de ecocardiogramas seriados (172). Los resultados obtenidos muestran un leve incremento de las dimensiones de la pared interventricular, así como un empeoramiento de la función diastólica durante el periodo de seguimiento. Por lo que respecta a la función sistólica, ésta no experimenta ningún cambio en el periodo postrasplante. Según estos autores, aunque el grupo de pacientes transplantados que recibía tratamiento inmunosupresor con tacrolimus obtuvo unos resultados peores que el grupo que recibía ciclosporina, esto no se tradujo en una mayor incidencia de eventos cardiovasculares.

En cuanto a los cambios hemodinámicos esplácnicos, varios trabajos han mostrado un aumento del flujo portal y hepático tras el trasplante (164,166-168,173-176), así como una persistencia del tamaño del bazo (166,177,178). Recientemente, *Bolognesi et al* estudiaron en un grupo de pacientes transplantados hepáticos, los cambios producidos en la circulación esplácnica y portal con un periodo de seguimiento de hasta 4 años (179). Observaron que los primeros días tras el trasplante, se produce un aumento en la velocidad y en el

volumen del flujo portal muy importante, para en días posteriores observarse hasta una disminución del 20% en ambos. El flujo portal disminuye progresivamente, pero no alcanza valores normales hasta 2 años postrasplante. El índice de resistencia de la arteria hepática también aumenta de manera espectacular durante los primeros días tras el trasplante y posteriormente disminuye hasta un 25% entre la primera y segunda semana, y un 35% entre los 3 y 6 meses postrasplante. Se observa una correlación entre los parámetros de la vena porta y la resistencia arteria hepática tras la primera semana, lo cual sugiere que se produce una mejoría de la vasoconstricción arterial y una progresiva mejoría de la perfusión arterial hepática. Los cambios hemodinámicos descritos no estaban influenciados ni por el tipo de tratamiento inmunosupresor que recibían los pacientes ni por la etiología de su cirrosis hepática. El tamaño de la esplenomegalia se observó que disminuía progresivamente, pero que persistía hasta 4 años después de realizado el trasplante. *Bolognesi et al* sugieren que la persistencia de la circulación colateral portal y la esplenomegalia quizás son importantes en la hiperemia esplánica de los pacientes cirróticos tras el trasplante hepático.

### **3.2 Complicaciones cardiovasculares postrasplante**

La supervivencia de los receptores de un trasplante hepático ha mejorado notablemente en estos últimos años debido a varios factores, como son la adecuada selección de los candidatos, la mejoría de las técnicas quirúrgicas y anestésicas, la preservación de los órganos, el uso de potentes agentes inmunosupresores y el seguimiento postoperatorio (180). Es por ello, que en los últimos años, en los pacientes transplantados hepáticos, han aparecido una serie de complicaciones que en los primeros años no se observaban. Entre éstas, las complicaciones cardiovasculares han emergido como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los receptores de un trasplante hepático. En los primeros estudios realizados en pacientes que habían sido sometidos a trasplante hepático, la enfermedad cardiovascular ocupaba el tercer lugar entre las causas de mortalidad a largo plazo, tras la recurrencia de la enfermedad hepática y los problemas derivados de la inmunosupresión (181). Esta alta

prevalencia de eventos cardiovasculares se había relacionado con la administración de ciclosporina y de corticoides a dosis superiores a las que se utilizan hoy en día como inmunosupresor. No obstante, estudios publicados más recientemente como el de *Jain et al*, que incluye a 4.000 pacientes trasplantados hepáticos, demuestra que en el seguimiento a largo plazo, las complicaciones cardiovasculares ocupan el tercer lugar dentro de las causas de mortalidad global, con un 8,3% por detrás de las infecciones y de las neoplasias de novo (182). Otro trabajo realizado por *Vogt et al*, concluye que, tras el seguimiento a largo plazo en los pacientes trasplantados hepáticos que sobreviven más de un año, la recurrencia de la enfermedad hepática primaria, es la responsable de la mayor parte de las muertes de origen hepático (180). Las complicaciones cardiovasculares y las neoplasias de novo son las principales causas de mortalidad de origen no hepático.

Por tanto, es importante la detección y el posterior control de los factores de riesgo cardiovascular como son la hipertensión arterial, la diabetes, la dislipemia y la obesidad, tanto en los candidatos a trasplante hepático como durante el seguimiento posterior tras el trasplante. En general, los pacientes trasplantados hepáticos suelen ser hipertensos y según el tipo de tratamiento inmunosupresor que siguen, ciclosporina o tacrolimus, la incidencia de hipertensión arterial varía. Un estudio realizado en Nueva York en pacientes que seguían tratamiento inmunosupresor, principalmente con ciclosporina, mostró que el 75% de ellos eran hipertensos (183). Otro estudio realizado en Pittsburg examinó a 1.000 pacientes que seguían tratamiento con tacrolimus, siendo la prevalencia de hipertensión arterial a los 3 meses del trasplante del 29% y a los 60 meses, del 46% (184). *Canzanello et al* analizaron las cifras de tensión arterial a los 24 meses postrasplante en dos grupos de trasplantados hepáticos, uno tratado con ciclosporina y el otro con tacrolimus (185). En el grupo de ciclosporina, el 82% eran hipertensos y en el grupo de tacrolimus, el 64%. En cuanto a los corticoides, en la actualidad se recomienda su suspensión tan precozmente como sea posible en pacientes hipertensos trasplantados hepáticos, puesto que todos los estudios realizados han mostrado una disminución de las cifras de tensión arterial y un mejor control de las mismas, tras la retirada de dicho inmunosupresor (186).

La prevalencia de la diabetes mellitus en pacientes cirróticos es del 53% (187). Varios trabajos han evaluado la supervivencia de los pacientes diabéticos que son trasplantados con resultados discordantes. *Shields et al* mostraron que, la tasa de mortalidad en los pacientes diabéticos es 4 veces superior que en los no diabéticos, y entre los diabéticos, los insulinodependientes tienen un peor pronóstico que los que se controlan sólo con dieta (188). Además, en el grupo de diabéticos, la causa de la muerte suele ser multifactorial, aunque existe una cierta tendencia hacia un aumento de la prevalencia de sepsis. Otros trabajos, sin embargo, han obtenido tasas de supervivencia similares en pacientes diabéticos y no diabéticos (187). En cuanto al manejo de los pacientes diabéticos en el periodo postrasplante, las normas no varían especialmente en relación a los pacientes no transplantados. La dieta y la modificación del estilo de vida son los dos pilares básicos junto con el ejercicio y el control del peso. Los niveles de glucosa en sangre deben ser controlados rigurosamente para modificar, si es preciso, el tratamiento de la diabetes. En relación al tratamiento inmunosupresor, los principales fármacos son diabetógenos; es por este motivo que también la disminución de la dosis de corticoides o su suspensión, se relaciona con un mejor control metabólico de la diabetes. Los inhibidores de la calcineurina, la ciclosporina y el tacrolimus, deben ser especialmente ajustados en los pacientes diabéticos para optimizar los niveles de glucemia (189).

La dislipidemia es otro reconocido factor de riesgo cardiovascular. Después del trasplante hepático, entre el 16 y el 43% de los receptores tienen hipercolesterolemia y alrededor del 40%, hipertrigliceridemia (190-195). La incidencia de hipercolesterolemia es menor en los pacientes transplantados que reciben tacrolimus (193,196). No obstante, los corticoides, más que la ciclosporina o el tacrolimus, parecen influir en los niveles de colesterol (197). Un trabajo realizado por *Johnston et al*, observó que tanto los niveles elevados de colesterol como cifras de tensión arterial superiores a 140 mmHg, aumentan el riesgo relativo para el desarrollo de eventos isquémicos cardíacos y muerte de origen cardiovascular en los receptores de trasplante hepático al compararlos con la población no transplantada (198).

A pesar de que clásicamente se consideraba que la obesidad era un factor de riesgo que aumentaba la morbilidad y la mortalidad de numerosos procedimientos quirúrgicos (199,200), los trabajos realizados en pacientes obesos

trasplantados hepáticos mostraban unos resultados, en cuanto a mortalidad a largo plazo, similares a los pacientes no obesos (201-204). No obstante, se observaban, más casos de infecciones de la herida quirúrgica (201,203), o mayores necesidades transfusionales durante la intervención quirúrgica (202,203), o estancias hospitalarias superiores en los pacientes obesos (204). Asimismo se observaba cierta tendencia hacia una mayor duración de la intervención quirúrgica (202), y una disminución precoz de la supervivencia del injerto y un aumento de las muertes precoces por fallo multiorgánico (203). Sin embargo, un trabajo publicado recientemente por *Nair et al*, ha mostrado que la mortalidad a los 5 años, en un grupo de 18.172 pacientes trasplantados hepáticos, es superior en los pacientes con obesidad severa (Índice masa corporal, IMC = 35-40 Kg/m<sup>2</sup>) y obesidad mórbida (IMC > 40 Kg/m<sup>2</sup>) debido a una mayor proporción de acontecimientos cardiovasculares (205). La disfunción primaria del injerto y la mortalidad inmediata, al año y a los dos años, ha sido significativamente superior en el grupo de obesidad mórbida. Tras estos resultados obtenidos, sería recomendable aconsejar a los candidatos a trasplante hepático con IMC > 35 Kg/m<sup>2</sup>, que perdieran peso previo al trasplante. En el periodo postrasplante, se ha observado una tendencia al aumento ponderal, debido probablemente a los mismos factores que hemos comentado para la diabetes y la dislipemia. La inmunosupresión con tacrolimus está menos asociada al aumento de peso que la ciclosporina (185).

### **3.3 Valoración cardiológica pretrasplante**

La exploración complementaria más utilizada para la valoración de la función ventricular en los candidatos a trasplante hepático es el ecocardiograma. No obstante, dado que la morbilidad y la mortalidad por causas cardiovasculares han aumentado en esta última década, existen varios trabajos realizados por equipos de trasplante hepático, encaminados a una mejor evaluación y detección de los trastornos cardíacos en los candidatos. Para ello, se ha utilizado el ecocardiograma de estrés con dobutamina que es una exploración validada para la detección de enfermedad coronaria (206-208). *Donovan et al* investigaron el papel del ecocardiograma bidimensional y el ecocardiograma de estrés con

dobutamina en la detección de anormalidades cardíacas y su implicación pronóstica, en los candidatos a trasplante hepático (209). Los resultados obtenidos mostraron que un ecocardiograma de estrés con dobutamina sin isquemia comporta un bajo riesgo para el desarrollo de complicaciones isquémicas cardíacas. Sin embargo, ningún parámetro ecocardiográfico incluyendo isquemia en el ecocardiograma con dobutamina, fue capaz de predecir ni las complicaciones isquémicas peroperatorias ni la disfunción ventricular izquierda postoperatoria. Resultados parecidos obtuvieron *Williams et al* en un grupo de candidatos a trasplante hepático con un riesgo bajo o moderado de enfermedad coronaria, en los cuales el ecocardiograma de estrés con dobutamina no fue capaz de detectar los pacientes que posteriormente peroperatoriamente presentaron complicaciones mayores cardiovasculares (210). Aunque el ecocardiograma bidimensional y el ecocardiograma de estrés son dos exploraciones atractivas por su escaso coste, su disponibilidad y ausencia de invasividad, son poco útiles para predecir las complicaciones cardiovasculares per y postoperatorias (22,23). También se ha investigado la utilidad de la tomografía computerizada con emisión de positrones, el SPECT, en la predicción de la enfermedad coronaria en los candidatos a trasplante hepático con resultados poco satisfactorios dada su escasa sensibilidad (211).

Aunque se ha sugerido que probablemente la miocardiopatía del paciente cirrótico desaparezca tras el trasplante hepático, en la actualidad no existe ningún trabajo que nos permitan aseverar esta hipótesis. Es por este motivo que nosotros nos planteamos el siguiente estudio; evaluar la función cardiaca en pacientes con cirrosis hepática avanzada y determinar si existen diferencias entre los pacientes con respecto a la etiología de la cirrosis hepática y si la presencia de ascitis comporta un mayor trastorno hemodinámica y cardíaco. La evaluación de la función cardíaca en reposo se realizó mediante la práctica de un ecocardiograma. Para determinar las modificaciones hemodinámicas que suceden al someter al paciente a un estrés físico, se realizó una ventriculografía isotópica de esfuerzo. Una segunda parte del trabajo consistió en comprobar en un grupo de pacientes que habían sido sometidos a trasplante hepático, si las alteraciones cardíacas que se habían detectado en la primera parte del estudio, desaparecían entre los 6 y 12 meses del trasplante, tanto en reposo como en esfuerzo.

## **OBJETIVOS**

1. Determinar la prevalencia, el grado y las características del trastorno cardíaco en la cirrosis hepática.
2. Comparar si existen diferencias entre los pacientes con cirrosis hepática enólica y con cirrosis hepática no enólica.
3. Investigar si la presencia de ascitis en los pacientes cirróticos comporta un mayor trastorno hemodinámico y cardíaco.
4. Averiguar si el trastorno cardíaco es reversible y desaparece tras el trasplante hepático.

## **PACIENTES Y METODOS**

### **Pacientes**

Para la realización de este estudio se incluyeron 40 pacientes con cirrosis hepática. La cirrosis hepática se diagnosticó por parámetros clínicos, analíticos, ecográficos y endoscópicos en todos los pacientes y se confirmó mediante biopsia hepática en 15 de ellos. Los pacientes se dividieron en dos grupos según la etiología de su cirrosis hepática; un grupo de 20 pacientes con cirrosis hepática enólica y otro grupo de 20 pacientes con cirrosis hepática no enólica, de etiología vírica u otras (14 con hepatitis crónica C, 3 con hepatitis crónica B, 1 con cirrosis autoinmune, 1 con cirrosis biliar secundaria, 1 con colangitis esclerosante primaria). La cirrosis hepática enólica se definió por la ingesta crónica de alcohol ( $>80$  g/día en varones,  $>60$  g/día en mujeres) durante más de 10 años y tras la exclusión de otras enfermedades hepáticas crónicas. Los dos grupos estaban apareados por edad, sexo y función hepática, tal como se muestra en la tabla 1. La presencia de ascitis se comprobó por exploración física. La existencia de varices esofágicas se valoró según la última gastroscopia realizada durante el último año.

En el momento de la inclusión de los pacientes en el estudio, se les realizó una historia clínica detallada y una exploración física, así como una analítica en sangre, una radiografía de tórax y un electrocardiograma. En relación a la ingesta de alcohol, en el grupo de pacientes con cirrosis hepática enólica, sólo fueron incluidos los pacientes que habían abandonado la ingesta de alcohol al menos seis meses antes de su inclusión en el estudio. En cuanto al grupo de pacientes con cirrosis hepática no enólica, en todos ellos se confirmó que el consumo de alcohol hubiera sido inferior a 40 g/día en varones y 20 g/día en mujeres.

Los pacientes incluidos debían tener una hemoglobina superior a 10 g/dl y una función renal normal (creatinina inferior a 1.5 mg/dl). No se incluyeron pacientes diabéticos, hipertensos o afectos de cualquier cardiopatía (isquémica, valvular) o con disfunción tiroidea. Tampoco se aceptaron pacientes con enfermedades severas concomitantes, tales como enfermedad pulmonar crónica

Tabla 1. Características de los controles y de los pacientes cirróticos

	Controles	Cirrosis enólica	Cirrosis no enólica	P
N	15	20	20	
Edad (años)	55± 8	55± 7	58± 12	NS
Sexo (v)	60%	60%	55%	NS
Child A	-	6 (30%)	6 (30%)	NS
Child B	-	5 (25%)	7 (35%)	NS
Child C	-	9 (45%)	7 (35%)	NS
Ascitis	-	9 (45%)	10 (50%)	NS
Varices	-	13 (65%)	14 (70%)	NS
Hepatocarcinoma	-	3 (15%)	4 (20%)	NS

obstructiva, neoplasias, etc. No se incluyeron pacientes con sospecha o confirmación posterior de hemocromatosis. Los enfermos con encefalopatía hepática grado 2 o superior no fueron incluidos.

En cuanto a los fármacos, no se incluyeron pacientes que siguieran tratamiento con nitratos,  $\beta$ -bloqueantes u otros fármacos vasoactivos. No se aceptaron pacientes con infecciones activas recientes (infecciones del tracto urinario, peritonitis bacteriana espontánea, etc), ni pacientes con hemorragia digestiva actual ni aquéllos a los que se hubiera practicado una paracentesis evacuadora masiva en las dos semanas previas a su inclusión en el estudio. Tampoco se aceptaron enfermos que seguían tratamiento antibiótico. Si los pacientes recibían tratamiento con diuréticos o lactulosa/ lactitiol, éstos eran retirados 7 días antes del inicio del estudio. Los pacientes con hepatocarcinoma fueron aceptados e incluidos si éste era único e inferior a 5 cm de diámetro.

## **Controles**

El grupo control estaba compuesto por 15 personas, 8 de ellas portadoras crónicas de HBsAg con función hepática normal y las 7 restantes, personas sanas, apareadas por edad y sexo al grupo de pacientes (tabla 1). En relación al consumo de alcohol, no se aceptó ningún control con un consumo diario superior a 40 g/día en varones y 20 g/día en mujeres.

En el momento de la inclusión de los controles en el estudio, se realizó una historia clínica detallada y una exploración física así como una analítica en sangre, una radiografía de tórax y un electrocardiograma. Los parámetros analíticos, radiológicos y de electrocardiograma obtenidos debían ser normales. No se incluyeron controles diabéticos, hipertensos o afectos de cualquier cardiopatía (isquémica, valvular) o con disfunción tiroidea. Tampoco se aceptaron controles con enfermedades severas concomitantes tales como enfermedad pulmonar crónica obstructiva, neoplasias, etc. No se aceptaron controles que seguían tratamiento con fármacos vasoactivos.

## **Postrasplante**

El grupo postrasplante estaba formado por 15 pacientes trasplantados hepáticos que habían pertenecido al grupo de pacientes con cirrosis hepática del estudio inicial y que habían sido sometidos a trasplante hepático; 6 de ellos por cirrosis hepática enólica y los 9 restantes, por cirrosis hepática no enólica. Entre los 6 y 12 meses posteriores al trasplante hepático, si el paciente estaba asintomático y cumplía los criterios de inclusión, entraba a formar parte de la segunda parte de nuestro estudio. Este grupo también estaba apareado por edad y sexo al grupo control.

Se les realizó una historia clínica detallada y una exploración física, así como una analítica en sangre, una radiografía de tórax y un electrocardiograma. Los criterios de inclusión eran los siguientes: hemoglobina superior a 10 g/dl, función renal normal (creatinina inferior a 1.5 mg/dl) y función hepática normal, sin evidencia de cirrosis hepática. Tampoco se aceptaron si tenían alguna infección activa, rechazo o si seguían tratamiento antibiótico. Dos pacientes habían desarrollado hipertensión arterial en el periodo postrasplante, pero ninguno de ellos diabetes mellitus. En relación al tratamiento inmunosupresor, 12 pacientes recibían tacrolimus y 3 ciclosporina. Ninguno de los pacientes trasplantados incluidos había presentado complicaciones cardiovasculares durante el periodo postrasplante inmediato. En 4 de estos 15 pacientes (26%) se detectó un intervalo QTc largo ( $> 440$  ms) en el electrocardiograma realizado previo al trasplante hepático.

## **Protocolo del estudio**

El primer día del estudio se realizó una hoja de recogida de datos clínicos, analíticos y endoscópicos (no en controles), comprobando que todos los sujetos cumplían los criterios de inclusión y no existía ninguna contraindicación. Fueron pesados y medidos. La superficie corporal de los pacientes cirróticos con ascitis se calculó utilizando el peso obtenido tras realizar una paracentesis evacuadora masiva una vez finalizado el estudio. Durante la semana anterior al inicio del estudio tanto el grupo control como los grupos de pacientes cirróticos y

trasplantados, habían seguido una dieta con bajo contenido en sal (70 mmol/ día). Las dos exploraciones cardiológicas se practicaron tras un ayuno de 4 horas. El primer día del estudio se realizó un ecocardiograma basal para valorar las estructuras cardíacas y la función sistólica y diastólica. El segundo día del estudio se realizó la ventriculografía isotópica basal y de esfuerzo que nos permitió estimar los volúmenes cardíacos y la función sistólica y diastólica, en reposo y mientras el paciente realizaba un esfuerzo determinado.

El protocolo fue aprobado por el comité ético del hospital y todos los pacientes y los controles firmaron un consentimiento informado previo a su inclusión en el estudio.

## **Ecocardiograma**

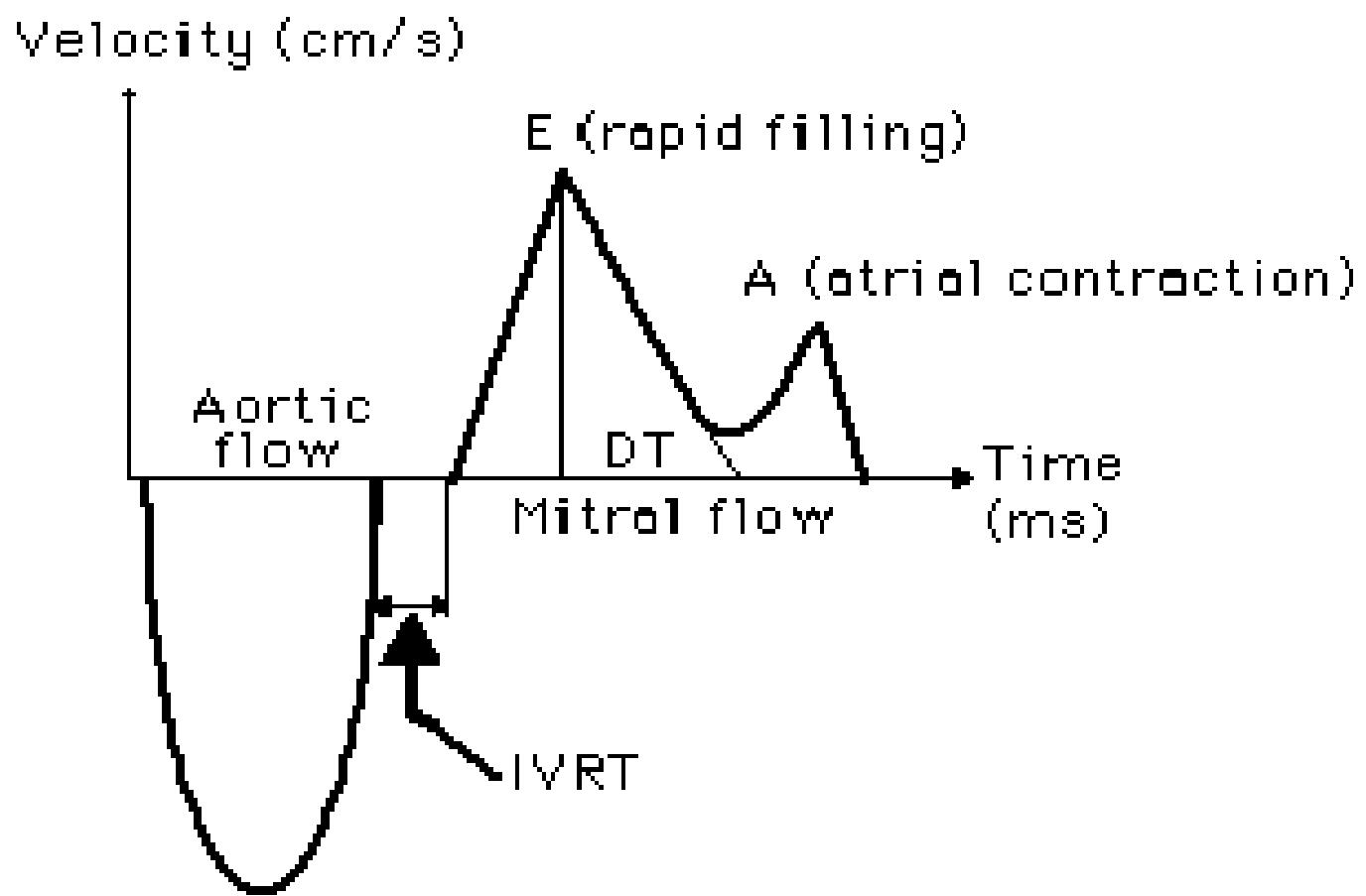
Se realizó un ecocardiograma transtorácico completo utilizando un aparato de ecocardiografía comercial (General Electrics: ViVid 7). Previamente a la realización de la prueba y tras 30 minutos de reposo en decúbito supino, se determinó la tensión arterial para calcular las resistencias periféricas. Se realizó un ecocardiograma estándar en modo M, 2-D o bidimensional y Doppler mientras el paciente permanecía en decúbito lateral izquierdo en reposo, con el tronco elevado unos 30°, aplicándose el transductor sobre la piel en las ventanas acústicas, paraesternal, apical y subxifoidea.

Mediante el modo M se obtuvieron determinaciones de las dimensiones de las cavidades ventriculares izquierdas en sístole y diástole y de la aurícula izquierda, los grosos del tabique interventricular, de la pared posterior del ventrículo izquierdo y la masa ventricular izquierda. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo se calculó mediante el ecocardiograma bidimensional utilizando el método de Simpson. El cálculo del índice del volumen latido o sistólico se realizó mediante el producto de la integral de la velocidad tiempo por el área en el trácto de salida del ventrículo izquierdo ajustado a la superficie corporal.

El Doppler permite obtener la velocidad de llenado ventricular de manera precisa. La diástole ventricular izquierda se extiende desde el cierre de la válvula aórtica hasta el cierre de la válvula mitral y suele comprender 2/3 del ciclo

cardíaco en reposo (138). Se divide en cuatro fases: la primera fase diastólica comprende desde el cierre de la válvula aórtica hasta la apertura de la válvula mitral, es el periodo de relajación isovolumétrico. Durante éste, el volumen en el ventrículo izquierdo es constante y la presión intraventricular disminuye con gran rapidez, previa al inicio del llenado ventricular. Éste comprende tres fases en pacientes con ritmo sinusal. Tras la apertura de la válvula mitral, se produce el llenado ventricular rápido que en condiciones normales corresponde a 2/3 del volumen sistólico. Durante la segunda fase o fase de equilibrio, el volumen ventricular se mantiene constante debido al equilibrio de presión auricular-ventricular. Posteriormente, se produce la contracción auricular o llenado tardío que corresponde a 1/3 del volumen sistólico restante. La onda de llenado ventricular protodiastólico o precoz se denomina onda E y la onda de contracción auricular o tardía, onda A. La relación entre las ondas de llenado ventricular precoz y tardía se expresa como relación E/A y permite evaluar la función diastólica mediante el ecocardiograma Doppler, puesto que refleja el grado de deterioro de la relajación diastólica ventricular. El tiempo requerido para la desaceleración del flujo precoz diastólico, esto es, desde el pico máximo de la onda E hasta 0, es el tiempo de desaceleración del llenado protodiastólico o deflexión de la onda E (ver Figura 1) (138).

Un patrón de llenado ventricular normal se caracteriza por una onda E prominente, con aceleración rápida y desaceleración gradual. La amplitud de la onda E está determinada por la rápida relajación. Por lo que respecta a la onda A, es de menor proporción, debido al bajo volumen, y por tanto, la relación E/A es superior a 1. Un patrón de relajación ventricular lenta se caracteriza por una disminución de la velocidad de relajación de las fibras miocárdicas. Ello conlleva una disminución en la amplitud de la onda E. La contracción auricular se inicia antes que haya finalizado la relajación ventricular, por lo que, el volumen auricular es mayor. Es por este motivo que el volumen de eyeción auricular durante la sístole auricular es mayor, dando lugar a una onda A de mayor amplitud. El patrón de relajación lenta se caracteriza por una relación E/A inferior a 1, un tiempo de desaceleración de la onda E superior a 240 ms y un mayor tamaño de la aurícula izquierda.



E. onda E

A: onda A

DT: tiempo desaceleración onda E

IVRT: tiempo de relajación isovolumétrico

Figura 1: Fases del llenado ventricular izquierdo. Adaptada de: Tesis doctoral de Bertil Andrén, "Left Ventricular Morphology and Function in a population Sample of Elderly Men. An Echocardiographic Study", Uppsala University, 1996.

El criterio que utilizamos para valorar la presencia de hipertrofia ventricular izquierda fue: masa del ventrículo izquierdo  $> 130 \text{ g/m}^2$  en los varones y  $> 110 \text{ g/m}^2$  en las mujeres.

Todos los ecocardiogramas fueron realizados por el mismo observador e interpretados con la ayuda de un segundo observador (212). El coeficiente de variabilidad interobservador en el Laboratorio de Ecocardiograma es del 5% para los parámetros obtenidos mediante el modo M y de un 10% para los valores obtenidos mediante el modo bidimensional y el Doppler.

Los parámetros que determinamos durante el ecocardiograma son los siguientes:

- Frecuencia cardíaca (FC), tensión arterial media (TAM= TA sistólica + 2 x TA diastólica/3), índice volumen latido (IVL), fracción de eyeción del ventrículo izquierdo (FE), índice cardíaco (IC= IVL x FC) e índice de las resistencias vasculares sistémicas (IRVS= TAM x 80/IC)
- Diámetro sistólico y diastólico del ventrículo izquierdo (DVS y DVD) y diámetro auricular izquierdo (DAI)
- Grosor del tabique interventricular (TIV), de la pared posterior del ventrículo izquierdo (PP) y la suma de ambos (TIV+PP)
- Masa ventricular izquierda (Masa VI=  $0.8 \times [1.05 \times (\text{DVD} + \text{TIV} + \text{PP})^3 - \text{DVD}^3] / \text{m}^2$ )
- E/A, tiempo de desaceleración de la onda E (T.desac E)

## **Ventriculografía isotópica**

Se realizó una gammagrafía cardíaca en reposo y durante un esfuerzo físico con medición los volúmenes cardíacos y parámetros de función sistólica y diastólica.

Una descripción completa de la técnica empleada para calcular los parámetros cardíacos mediante la ventriculografía isotópica ha sido publicada previamente (213). En resumen, una muestra de glóbulos rojos se marcó con 900 MBq de Tc-99m pertecnectato mediante una técnica in vivo-in vitro. La detección se realizó mediante una gammacámara ELSINT SP-4 con un colimador de baja

energía y media resolución y un 15% de ventana por encima del fotópico del tecnecio. El estudio en reposo se realizó con la adquisición de 32 imágenes/ciclo con 250.000 cuentas/imagen y 10% de tolerancia de R-R, mientras el estudio en esfuerzo se realizó con la adquisición de 24 imágenes/ciclo con 250.000 cuentas/imagen y 15% de tolerancia de R-R.

Tras realizar la ventriculografía isotópica en reposo en una posición supina medio-incorporada, los pacientes iniciaron en la misma posición y en una bicicleta ergonómica de resistencia graduada, el esfuerzo físico, partiendo desde una carga de cero y aumentando 10 vatios cada minuto. Se animó a los pacientes a ir incrementando el esfuerzo hasta que alcanzasen una potencia máxima que pudieran mantener constante, sin desarrollar síntomas de cansancio intolerables. Se obtuvo entonces, un segundo ventriculograma durante 4-5 minutos de ejercicio. Durante el proceso se monitorizaron la frecuencia cardíaca, la tensión arterial y el electrocardiograma.

Tras la adquisición de las imágenes, éstas fueron procesadas con un método automático que calcula inicialmente la fracción de eyeción del ventrículo izquierdo (FE) y el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (VTD) supervisado por el mismo observador. Mediante este método la variabilidad intra e interobservador de la técnica está alrededor del 2% (213). Posteriormente el programa calculó los otros valores asociados: el volumen telesistólico del ventrículo izquierdo (VTS), el índice volumen latido (IVL) y el índice cardíaco (IC). La función diastólica se evaluó mediante el pico máximo de velocidad de llenado del ventrículo izquierdo (VMax) y el tiempo para alcanzarlo (TVMax). Una disminución de la VMax y un aumento del TVMax sugieren una disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, puesto que la respuesta fisiológica al esfuerzo se caracteriza por un aumento de la VMax y una disminución del TVMax. Para obtener la VMax, se calcula la máxima pendiente en la fase de llenado rápido en la curva de volumen siendo la VMax, el instante en el que se produce la máxima velocidad que viene determinada por la primera derivada de la curva de volumen. Se expresa, habitualmente, en unidades relativas al VTD: VTD/segundo. Los valores de normalidad para la máxima velocidad de llenado serían superiores a 2,5 VTD/s. El TVMax es el tiempo que transcurre hasta alcanzar la VMax y se expresa en ms (ver Figura 2).

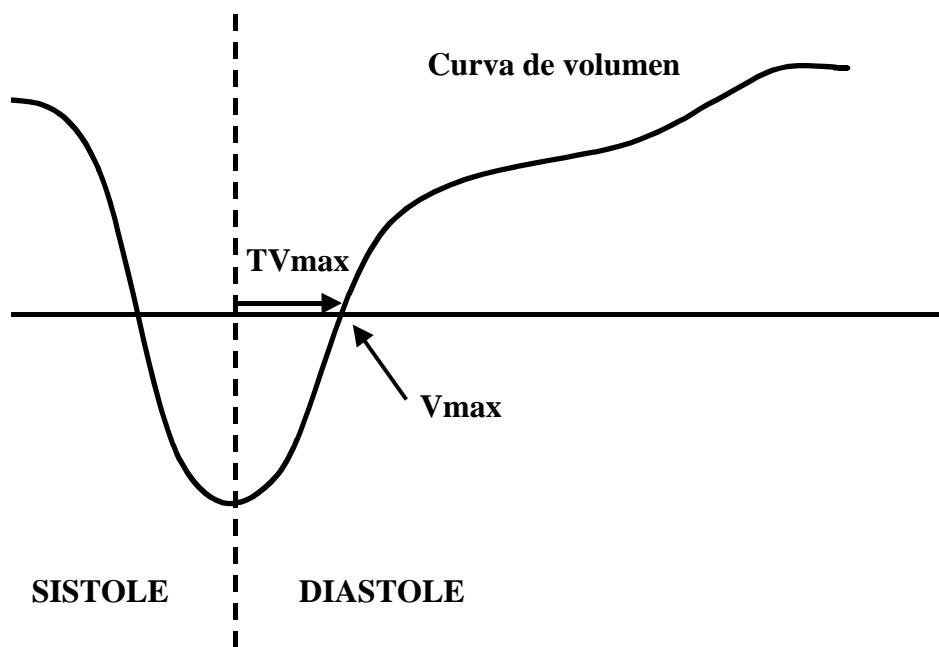


Figura 2: Determinación de la VMax y TVMax. Adaptada de: Ortega-Alcalde D. Gated blood pool radionuclide ventriculography. En: Candell-Riera J, Ortega-Alcalde D, eds. Nuclear Cardiology in everyday practice. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1994; 145-157.

Los parámetros que se determinaron durante la ventriculografía isotópica de reposo fueron los siguientes:

- Volumen telesistólico y telediastólico del ventrículo izquierdo (VTS y VTD)
- Frecuencia cardíaca (FC), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FE), índice del volumen latido (IVL) e índice cardíaco (IC)
- Pico de velocidad máxima de llenado ventricular izquierdo (VMax) y tiempo para la VMax (TVMax)

Para valorar la respuesta cardíaca durante el esfuerzo utilizamos, no sólo los valores absolutos de los parámetros cardíacos obtenidos durante la ventriculografía de esfuerzo, si no los incrementos de los mismos durante el esfuerzo en relación a las determinaciones basales que habíamos obtenido previamente en la ventriculografía isotópica en reposo:

- Incremento de VTD ( $\Delta$  VTD) y de VTS ( $\Delta$  VTS)
- Incremento de FC ( $\Delta$  FC), incremento de FE ( $\Delta$  FE), incremento del IVL ( $\Delta$  IVL) e incremento del IC ( $\Delta$  IC)
- Incremento de VMax ( $\Delta$  VMax) e incremento de TVMax ( $\Delta$  TVMax)
- Capacidad de esfuerzo desarrollada por los pacientes (Carga)

## Estadística

Los datos estadísticos están expresados en medias  $\pm$  error estándar. Las variables cualitativas fueron comparadas utilizando la prueba de  $X^2$ . La comparación de los parámetros cuantitativos entre grupos se realizó mediante la prueba de la t de Student y cuando fue necesario se utilizó esta prueba para datos apareados (comparaciones pre y postrasplante). Cuando se compararon más de dos grupos se utilizó el análisis de la varianza. La respuesta al estrés para cada parámetro analizado durante la ventriculografía se expresó como el porcentaje del incremento ( $\Delta$ ) con respecto a las determinaciones basales obtenidas. Se utilizó el análisis de la varianza para medidas repetidas para analizar las diferencias entre los resultados de las determinaciones basales y durante el esfuerzo entre los

diferentes grupos estudiados. Se consideró como estadísticamente significativo una  $p<0.05$ . Se utilizó el paquete estadístico Sigma 3.00.

## **RESULTADOS**

Los 40 pacientes cirróticos incluidos en nuestro estudio cumplían los criterios de inclusión y tenían una radiografía de tórax y un electrocardiograma normales, excepto en 8 (20%) de los 40 pacientes, en los cuales se detectó, en el electrocardiograma, un intervalo QTc largo ( $>440$  ms). Asimismo los 15 controles apareados por edad y sexo con el grupo de pacientes cirróticos, también tenían una radiografía de tórax y un electrocardiograma normales. El estudio constaba de dos partes; una primera en la que se realizaban dos exploraciones cardíacas, un ecocardiograma y una ventriculografía isotópica basal y durante el esfuerzo para valorar la función cardíaca en los pacientes cirróticos y compararla con un grupo control. Una segunda parte del estudio, realizada en un subgrupo de 15 pacientes cirróticos del estudio inicial que habían sido sometidos a trasplante hepático, a los cuales se les repitieron el ecocardiograma y la ventriculografía isotópica basal y durante el esfuerzo, para valorar la función cardíaca tras el trasplante.

### **Controles versus pacientes**

Los parámetros hemodinámicos generales obtenidos mediante el ecocardiograma al comparar el grupo control con el grupo de pacientes con cirrosis hepática mostraron que el grupo de pacientes tenían una tensión arterial media (TAM) inferior al grupo control con diferencias significativas, mientras que la frecuencia cardíaca (FC) era superior en los pacientes cirróticos, también con diferencias significativas (tabla 2). Tanto el índice volumen latido (IVL) como la fracción de eyeccción del ventrículo izquierdo (FE) eran superiores en el grupo de pacientes cirróticos ( $p < 0.001$ ). Por lo que respecta al índice cardíaco (IC) fue superior en el grupo de pacientes mientras que el índice de resistencias vasculares sistémicas (IRVS) fue inferior en el grupo pacientes al comparar con el grupo control, con diferencias significativas. Estos resultados confirman la existencia de un estado hiperdinámico basal en los pacientes cirróticos.

Tabla 2. Parámetros hemodinámicos generales, estructuras cardíacas y función diastólica mediante el ecocardiograma en los controles y en los pacientes cirróticos

	Control N= 15	Cirrosis N= 40	P
FC (lat/min)	67± 8	76± 13	<b>0.01</b>
TAM (mm Hg)	97± 8	85± 11	<b>&lt;0.001</b>
IVL (mL/m <sup>2</sup> )	40± 4	51± 10	<b>&lt;0.001</b>
FE (%)	65± 4	73± 6	<b>&lt;0.001</b>
IC (L/min . m <sup>2</sup> )	2.6± 0.5	3.6± 0.7	<b>&lt;0.001</b>
IRVS (dinas . s/ cm <sup>5</sup> . m <sup>2</sup> )	2984± 552	1960± 528	<b>&lt;0.001</b>
DVS (mm)	29± 3	26± 5	0.05
DVD (mm)	48± 3	47± 5	0.5
DAI (mm)	39± 4	41± 6	0.1
TIV (mm)	10.3± 1	10.5± 0.9	0.3
PP (mm)	8.8± 1.2	9.6± 1.2	<b>0.02</b>
TIV + PP (mm)	19.1± 1.9	20.2± 1.7	<b>0.04</b>
Masa VI (g/m <sup>2</sup> )	96± 4.8	108± 3.5	0.08
E/A	1.2± 0.4	1.1± 0.3	0.3
T desac E (ms)	222± 40	233± 50	0.4

En relación a las estructuras cardíacas no se detectaron ni lesiones valvulares ni anomalías en la contractilidad cardíaca tanto en el grupo control como en el grupo de pacientes cirróticos. El diámetro sistólico del ventrículo izquierdo (DVS) presentaba una tendencia a ser inferior en el grupo de pacientes, mientras que no se observaron diferencias en relación al diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DVD), ni al diámetro de la aurícula izquierda (DAI). En cuanto al grosor del tabique interventricular (TIV), no se observaron diferencias entre los dos grupos, pero el grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo (PP) fue superior en el grupo de pacientes cirróticos así como la suma de TIV y PP, ambas con diferencias significativas. La masa ventricular izquierda (masa VI) fue similar entre los dos grupos, detectándose criterios de hipertrofia ventricular izquierda en 10 de los 40 pacientes (25%). No se detectó hipertrofia ventricular en ninguno de los controles. Por lo que respecta a la función diastólica valorada por el Doppler, no se observaron diferencias en la relación E/A ni en el tiempo de desaceleración de la onda E.

Por lo tanto, mediante el ecocardiograma se observa que los pacientes cirróticos tienen un estado hiperdinámico basal con un cierto grado de hipertrofia ventricular al compararlos con el grupo control. La función diastólica basal es similar en ambos grupos.

Los parámetros hemodinámicos generales obtenidos mediante la ventriculografía isotópica basal mostraron un índice cardíaco (IC) superior, con diferencias significativas, en el grupo de pacientes cirróticos al compararlo con el grupo control (tabla 3). Asimismo la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FE) y el índice del volumen latido (IVL) eran superiores en el grupo de pacientes, con diferencias significativas entre los dos grupos. Los dos parámetros que valoraban la función diastólica, el pico de velocidad máxima de llenado ventricular izquierdo (VMax) y el tiempo para VMax (TVMax) no mostraron diferencias entre los dos grupos. Tampoco se observaron diferencias al comparar los volúmenes sistólico y diastólico del ventrículo izquierdo entre el grupo de pacientes cirróticos y el grupo control.

Por tanto, mediante la ventriculografía isotópica basal se observa un estado hiperdinámico en el grupo de pacientes con cirrosis hepática al compararlo con el grupo control. La función diastólica es similar en ambos grupos.

Tabla 3. Parámetros hemodinámicos, volúmenes cardíacos, función sistólica y diastólica mediante la ventriculografía isotópica basal en los controles y en los pacientes cirróticos

	Control N=15	Cirrosis N=40	P
VTD (mL)	87± 22	93± 30	0.4
VTS (mL)	38± 12	33±12	0.2
FE (%)	56± 7	64± 9	<b>0.006</b>
IVL (mL/m <sup>2</sup> )	27.5± 7.5	35± 11.5	<b>0.01</b>
IC (L/min . m <sup>2</sup> )	2± 0.5	2.6± 0.8	<b>0.009</b>
VMax (ml/s)	2.3± 0.4	2.8± 1	0.09
TVMax (ms)	223± 115	215± 93	0.7

Tabla 4. Parámetros hemodinámicos, volúmenes cardíacos, función sistólica y diastólica mediante los incrementos en la ventriculografía de esfuerzo en relación a los basales en los controles y en los pacientes cirróticos

	Control N= 15	Cirrosis N=40	P
Δ FC (%)	63± 8	38± 3	<b>&lt;0.001</b>
Δ VTD (%)	10± 7	3± 3	0.6
Δ VTS (%)	4± 8	12± 5	0.3
Δ FE (%)	6± 3	-2± 2	<b>0.03</b>
Δ IVL (%)	16± 8	1± 3	<b>0.04</b>
Δ IC (%)	90± 14	38± 5	<b>0.01</b>
Δ VMax (%)	122± 23	61± 16	<b>0.001</b>
Δ TVMax (%)	-25± 7	-8± 7	0.3
Carga (vatio)	76± 24	48± 21	<b>&lt;0.001</b>

Los parámetros hemodinámicos generales obtenidos mediante la ventriculografía isotópica de esfuerzo al comparar los incrementos de éstos con las determinaciones basales, mostraron un incremento de frecuencia cardíaca ( $\Delta$  FC) superior en el grupo control ( $p<0.001$ ) (tabla 4). Asimismo los incrementos del índice cardíaco ( $\Delta$  IC) y de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo ( $\Delta$  FE) fueron significativamente superiores en el grupo control. En el grupo de pacientes cirróticos observamos que la FE no sólo no aumentó, si no que experimentó un incremento negativo con el esfuerzo. Por lo que respecta al índice volumen latido ( $\Delta$  IVL), el incremento con el esfuerzo fue significativamente superior en el grupo control con respecto al grupo de pacientes cirróticos. Es decir, se observa durante el esfuerzo un aumento insuficiente de la FC, el IVL y el IC en el grupo de pacientes cirróticos al compararlo con el grupo control. Además, la FE experimenta un incremento negativo, una respuesta sistólica claramente anormal. En relación a la función diastólica, el pico de velocidad máxima de llenado ventricular izquierdo ( $\Delta$  VMax) aumentó de forma significativamente superior en el grupo control en relación al grupo de pacientes, constatándose una evidente disfunción diastólica en el grupo de pacientes cirróticos; en cuanto al incremento del tiempo para VMax ( $\Delta$  TVMax) fue similar en los dos grupos. Los incrementos en los volúmenes ventriculares fueron equiparables en los dos grupos. La capacidad de esfuerzo del grupo control fue significativamente superior que la del grupo de pacientes cirróticos.

Por tanto, se observa como respuesta a un esfuerzo físico, una falta de respuesta cronotrópica e inotrópica, así como una disfunción diastólica en el grupo de pacientes cirróticos al compararlo con el grupo control. Además la capacidad de esfuerzo del grupo de pacientes cirróticos es claramente inferior a la del grupo control.

## **Pacientes con cirrosis hepática enólica versus pacientes con cirrosis hepática no enólica**

Los parámetros hemodinámicos generales obtenidos mediante el ecocardiograma al comparar el grupo de pacientes con cirrosis hepática enólica y no enólica no mostraron diferencias en los dos grupos (tabla 5). Tampoco se

Tabla 5. Parámetros hemodinámicos generales, estructuras cardíacas y función diastólica mediante el ecocardiograma en los pacientes con cirrosis hepática enólica y no enólica

	Cirrosis enólica N= 20	Cirrosis no enólica N= 20	P
FC (lat /min)	72± 11	76± 13	0.08
TAM (mm Hg)	82± 10	86± 10	0.1
IVL (mL/m <sup>2</sup> )	52± 9	49± 11	0.3
FE (%)	73± 6	73± 7	0.8
IC (L/min . m <sup>2</sup> )	3.7± 0.7	3.5± 0.5	0.4
IRVS (dinas . s/ cm <sup>5</sup> . m <sup>2</sup> )	1816± 424	2096± 584	0.1
DVS (mm)	27± 5	25± 4	0.6
DVD (mm)	48± 5	47± 4	0.4
DAI (mm)	42± 6	40± 6	0.5
TIV (mm)	10.5± 0.8	10.6± 1	0.8
PP (mm)	9.7± 1.3	9.5± 1.1	0.6
TIV + PP (mm)	20.2± 1.7	20.1± 1.7	0.8
E/A	1.1± 0.3	1± 0.2	0.1
T desac E (ms)	221± 40	245± 50	0.1

observaron diferencias ni en la función sistólica y diastólica, ni en las dimensiones auriculares o ventriculares, ni en el grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo ni del tabique interventricular.

Mediante la ventriculografía isotópica basal tampoco se observaron diferencias en los dos grupos de pacientes con cirrosis hepática enólica y no enólica en relación a los parámetros hemodinámicos generales, ni a la función sistólica y diastólica (tabla 6). En cuanto a los volúmenes ventriculares se observó una tendencia a un mayor VTD y un IVL superior en el grupo de cirrosis hepática enólica pero sin diferencias significativas.

Al valorar los incrementos de los diferentes parámetros con el esfuerzo en la ventriculografía isotópica, tampoco se observaron diferencias significativas en los dos grupos de pacientes con cirrosis hepática enólica y no enólica (tabla 7). No se hallaron diferencias en relación a la capacidad de esfuerzo mostrada por los dos grupos de pacientes cirróticos.

Por tanto, las determinaciones fueron similares en los dos grupos de pacientes cirróticos mediante el ecocardiograma, la ventriculografía isotópica basal y los incrementos en la ventriculografía isotópica de esfuerzo. .

## **Pacientes con y sin ascitis**

Los parámetros hemodinámicos generales obtenidos mediante el ecocardiograma al comparar el grupo control con el grupo de pacientes con ascitis y sin ascitis mostraron que la FC en el grupo de pacientes era superior a la del grupo control, mientras que la TAM era inferior, con diferencias significativas (tabla 8). Al comparar los dos grupos de pacientes cirróticos entre sí, no mostraron diferencias con respecto a la FC ni la TAM. Por lo que respecta al IC y al IVL, fueron superiores en el grupo de pacientes ( $p<0.001$ ), sin constatarse diferencias entre ambos grupos de pacientes. El IRVS fue significativamente inferior en el grupo de pacientes con respecto al grupo control, con una cierta tendencia a valores inferiores en el grupo de pacientes con ascitis. La FE fue

Tabla 6. Parámetros hemodinámicos, volúmenes cardíacos, función sistólica y diastólica mediante la ventriculografía isotópica basal en los pacientes con cirrosis hepática enólica y no enólica

	Cirrosis enólica N=20	Cirrosis no enólica N=20	P
VTD (mL)	98± 34	88± 25	0.2
VTS (mL)	34.5± 12	31.6± 12	0.4
FE (%)	64± 8	63± 9	0.7
IVL (mL/m <sup>2</sup> )	37.4± 12	33± 10	0.2
IC (L/min . m <sup>2</sup> )	2.7± 0.8	2.6± 0.8	0.8
VMax (ml/s)	2.8± 1.1	2.8± 0.9	0.9
TVMax (ms)	212± 85	220± 102	0.7

Tabla 7. Parámetros hemodinámicos, volúmenes cardíacos, función sistólica y diastólica mediante los incrementos en la ventriculografía de esfuerzo en relación a los basales en los pacientes con cirrosis hepática enólica y no enólica

	Cirrosis enólica N= 20	Cirrosis no enólica N= 20	P
Δ FC (%)	42± 5	34± 3	0.6
Δ VTD (%)	-2± 4	6± 4	0.1
Δ VTS (%)	7± 6	16± 8	0.7
Δ FE (%)	-3.6± 2.5	-1.5± 3.4	0.6
Δ IVL (%)	-5± 5	8± 5	0.1
Δ IC (%)	30± 7	46± 9	0.3
Δ VMax (%)	60± 30	62± 14	0.4
Δ TVMax (%)	-10± 9	-7.5± 12	0.5
Carga (vatio)	51± 23	45± 19	0.3

Tabla 8. Parámetros hemodinámicos generales, estructuras cardíacas y función diastólica mediante el ecocardiograma en los controles, en los pacientes sin ascitis y en los pacientes con ascitis

	Control N=15	No ascitis N=21	Ascitis N=19	P
FC (lat /min)	67± 8	73± 14*	79± 11*	<b>0.01</b>
TAM (mm Hg)	97± 8	88± 11*	81± 9*	<b>&lt;0.001</b>
IVL (mL/m <sup>2</sup> )	40± 4	53± 11*	48± 8*	<b>&lt;0.001</b>
FE (%)	65± 4	74± 5*	72± 7*	<b>&lt;0.001</b>
IC (L/min . m <sup>2</sup> )	2.6± 0.5	3.7± 0.9*	3.5± 0.5*	<b>&lt;0.001</b>
IRVS (dinas . s/ cm <sup>5</sup> . m <sup>2</sup> )	2984± 552	2032± 656*	1880± 304*	<b>&lt;0.001</b>
DVS (mm)	29± 3	28± 3	24± 5*#	<b>0.006</b>
DVD (mm)	48± 3	48± 5	46± 5	0.4
DAI (mm)	39± 4	39± 6	43± 6*#	<b>0.04</b>
TIV (mm)	10.3± 1	10.5± 0.9	10.5± 0.8	0.5
PP (mm)	8.8± 1.2	9.6± 1.3	9.6± 1	0.05
TIV + PP (mm)	19.1± 1.9	20.2± 1.7	20.1± 1.6	0.1
E/A	1.2± 0.4	1.1± 0.3	1± 0.3	0.4
T desac E (ms)	222± 40	215± 40	255± 50*#	<b>0.02</b>

\* p < 0.05 al comparar pacientes con ascitis o sin ascitis y controles

# p < 0.05 al comparar pacientes con ascitis y sin ascitis

significativamente superior en el grupo de pacientes, sin diferencias entre los pacientes con y sin ascitis. Tal como se esperaba, el grupo de pacientes cirróticos mostró un estado hiperdinámico basal, con una cierta tendencia a unos resultados peores en el grupo de pacientes cirróticos con ascitis.

En cuanto a las dimensiones del ventrículo izquierdo y de la aurícula izquierda, el grupo de pacientes sin ascitis mostró un DVS similar al grupo control, mientras que el grupo con ascitis mostró un DVS significativamente inferior en relación con el grupo control y con el grupo de pacientes sin ascitis. El DVD fue similar en el grupo de pacientes cirróticos con y sin ascitis y en el grupo control. El tamaño de la aurícula izquierda (DAI) fue superior en el grupo de pacientes con ascitis, con diferencias significativas tanto al compararlo con el grupo control como con el grupo de pacientes sin ascitis. Al valorar la función diastólica, no se observaron diferencias en la relación E/A ni entre los dos grupos de pacientes entre sí, ni al compararlos con el grupo control, pero el T.desac E fue significativamente superior en el grupo de pacientes con ascitis, tanto al compararlo con el grupo control como con el grupo de pacientes sin ascitis. En relación al grado de hipertrofia ventricular fue similar en los dos grupos de pacientes cirróticos.

En resumen, en los grupos de pacientes cirróticos con y sin ascitis se observa un estado hiperdinámico similar con una cierta tendencia a unos resultados peores en el grupo con ascitis. El grado de hipertrofia ventricular fue similar en los dos grupos de pacientes cirróticos. Sin embargo, en relación a la función diastólica, en el grupo de pacientes con ascitis, se observa disfunción diastólica con un alargamiento del T. desac E y un aumento de DAI, al compararlo con el grupo de pacientes sin ascitis y con el grupo control.

Mediante la ventriculografía isotópica basal los resultados obtenidos mostraron un IC significativamente superior en el grupo de pacientes al compararlos con el grupo control, sin que se apreciaran diferencias entre sí al comparar los valores obtenidos en los dos grupos de pacientes (tabla 9). En relación a la FE, los valores obtenidos fueron superiores en el grupo de pacientes respecto al grupo control, con diferencias significativas. Al comparar los dos grupos de pacientes, no se observaron diferencias en relación a la FE. En cuanto al IVL, fue superior en el grupo de pacientes cirróticos en relación al grupo control

Tabla 9. Parámetros hemodinámicos generales, estructuras cardíacas y función diastólica mediante la ventriculografía basal en los controles, en los pacientes sin ascitis y en los pacientes con ascitis

	Control N=15	No ascitis N=21	Ascitis N=19	P
VTD (mL)	87± 22	102± 33	82± 21 <sup>#</sup>	<b>0.04</b>
VTS (mL)	38± 12	36± 12	29±10* <sup>#</sup>	<b>0.04</b>
FE (%)	56± 7	63± 9*	64± 8*	<b>0.02</b>
IVL (mL/m <sup>2</sup> )	27.5± 7.5	38± 13*	31± 7 <sup>#</sup>	<b>0.007</b>
IC (L/min . m <sup>2</sup> )	2± 0.5	2.8± 1*	2.4± 0.6*	<b>0.01</b>
VMax (ml/s)	2.3± 0.4	2.7± 1.2	2.8±0.6	0.2
TVMax (ms)	223± 115	210± 93	222± 94	0.8

\* p < 0.05 al comparar pacientes con ascitis o sin ascitis y controles

<sup>#</sup> p <0.05 al comparar pacientes con ascitis y sin ascitis

aunque solo se obtuvieron diferencias significativas al comparar el grupo sin ascitis y el grupo control. En cuanto a los volúmenes ventriculares, el VTD es similar en el grupo control y en el grupo de pacientes, siendo significativamente inferior en el grupo de pacientes con ascitis al compararlo con el grupo sin ascitis. El VTS fue significativamente inferior en el grupo de pacientes con ascitis, tanto al compararlo con el grupo de pacientes sin ascitis como al compararlo con el grupo control. En relación a los parámetros de función diastólica, no se observaron diferencias significativas.

Por lo tanto, mediante la ventriculografía isotópica basal se observa una hiperdinamia en el grupo de pacientes cirróticos con y sin ascitis en relación al grupo control.

Los parámetros hemodinámicos generales obtenidos mediante la ventriculografía isotópica de esfuerzo al comparar los incrementos en relación a las determinaciones basales mostraron un  $\Delta$  FC significativamente inferior en el grupo de pacientes respecto al grupo control (tabla 10). Al comparar los dos grupos de pacientes entre sí, con ascitis y sin ascitis, se observó que los pacientes con ascitis tenían un  $\Delta$  FC inferior, con diferencias significativas, en relación a los pacientes sin ascitis. El  $\Delta$  FE fue inferior en el grupo de pacientes al compararlo con el grupo control, con diferencias significativas. Asimismo el  $\Delta$  IC fue inferior en el grupo de pacientes en relación con el grupo control con diferencias significativas. No se observaron diferencias ni en el  $\Delta$  FE ni en el  $\Delta$  IC al comparar los dos grupos de pacientes, con y sin ascitis, entre sí. En cuanto al  $\Delta$  IVL, éste también fue inferior en el grupo de pacientes, pero sin diferencias significativas. En relación a los incrementos en los volúmenes cardíacos no se observaron diferencias entre el grupo de pacientes y el grupo control. Con respecto a la función diastólica se observó un  $\Delta$  VMax inferior en el grupo de pacientes, con diferencias significativas, respecto al grupo control. No se observaron diferencias al comparar los dos grupos de pacientes entre sí. No se observaron diferencias en relación al  $\Delta$  TVMax. En cuanto a la capacidad de esfuerzo desarrollada fue inferior en el grupo de pacientes cirróticos respecto al grupo control, sin diferencias entre los dos grupos de pacientes entre sí.

Tabla 10. Parámetros hemodinámicos, volúmenes cardíacos, función sistólica y diastólica mediante los incrementos en la ventriculografía de esfuerzo en relación a los basales en los controles y en los pacientes sin ascitis y en los pacientes con ascitis

	Control N=15	No ascitis N=21	Ascitis N=19	P
Δ FC (%)	63±8	45± 5*	30± 3*#	<b>0.01</b>
Δ VTD (%)	10± 7	1± 5	5± 4	0.4
Δ VTS (%)	4± 8	12± 7	11± 7	0.5
Δ FE (%)	6± 3	-3± 2*	-2± 3*	<b>0.04</b>
Δ IVL (%)	16± 8	-2± 6	5± 4	0.07
Δ IC (%)	90± 14	42± 10*	34± 5*	<b>0.002</b>
Δ VMax (%)	122± 23	74± 30*	47± 11*	<b>0.005</b>
Δ TVMax (%)	-25± 7	-7± 12	-10± 8	0.3
Carga (vatio)	76± 24	45± 20*	51± 22*	<b>0.005</b>

\* p <0.05 al comparar pacientes con ascitis o sin ascitis y controles

# p <0.05 al comparar pacientes con ascitis y sin ascitis

En resumen, al valorar los incrementos respecto a las determinaciones basales en la ventriculografía isotópica de esfuerzo se observa que, el grupo de pacientes con y sin ascitis tiene una respuesta al esfuerzo similar, tan solo difieren en la respuesta cronotrópica al esfuerzo es peor en el grupo de pacientes con ascitis. Por este motivo, el aumento del IC observado, es insuficiente. También se observa una disfunción diastólica durante el esfuerzo, más acusada en el grupo de pacientes cirróticos con ascitis.

## **Estudio pre y postrasplante hepático**

Los parámetros hemodinámicos generales obtenidos mediante el ecocardiograma al comparar los datos obtenidos pretrasplante con los obtenidos postrasplante hepático, mostraron que en el postrasplante se observa una FC inferior y una TAM superior, ambas con diferencias significativas (tabla 11). Además tras el trasplante hepático, el IC y la FE son significativamente inferiores. Por lo que respecta al IRVS fue significativamente superior tras el trasplante. Es decir, se observa una mejoría significativa de los parámetros hemodinámicos basales tras el trasplante hepático con una disminución de la FC, el IC, la FE y un aumento de la TAM y el IRVS. En relación a las dimensiones auriculares y ventriculares tras el trasplante, el DVD y el DAI fueron inferiores, con diferencias significativas, en relación a los valores obtenidos antes del trasplante. Sin embargo se obtuvieron valores similares en relación al DVS. En cuanto al grado de hipertrofia ventricular, tras el trasplante hepático observamos una PP y un TIV inferiores, aunque con diferencias significativas entre los dos grupos sólo en relación a la PP. También merece especial mención la disminución de la masa del ventrículo izquierdo tras el trasplante hepático, con diferencias significativas en las determinaciones antes y después del trasplante. La función diastólica fue similar, aunque se observa una tendencia a una mejoría de la disfunción diastólica, con un T desac E inferior tras el trasplante.

En resumen, tras el trasplante hepático se observa una normalización de del estado hiperdinámico basal existente en los pacientes cirróticos que consiste

Tabla 11. Parámetros hemodinámicos generales, estructuras cardíacas y función diastólica mediante el ecocardiograma pre y postrasplante

	Pretrasplante N= 15	Postrasplante N= 15	P
FC (lat /min)	76± 11	65± 10	<b>0.003</b>
TAM (mm Hg)	83± 9	99± 7	<b>&lt;0.001</b>
IVL (mL/m <sup>2</sup> )	47± 7	45± 7	0.4
FE (%)	73± 5	67± 5	<b>0.007</b>
IC (L/min . m <sup>2</sup> )	3.5± 0.7	2.9± 0.5	<b>&lt;0.001</b>
IRVS (dinas . s/ cm <sup>5</sup> . m <sup>2</sup> )	1944± 536	2760± 448	<b>&lt;0.001</b>
DVS (mm)	26± 6	26± 5	0.9
DVD (mm)	49± 6	47± 5	<b>0.03</b>
DAI (mm)	44± 6	41± 5	<b>0.04</b>
TIV (mm)	10.4± 0.8	10.1± 0.9	0.2
PP (mm)	10.2± 1.3	9.5± 1.2	<b>0.04</b>
TIV + PP (mm)	20.7± 1.9	19.6± 1.8	0.06
Masa VI (g/m <sup>2</sup> )	115± 7.8	97± 4.9	<b>0.002</b>
E/A	1.1± 0.3	1± 0.3	0.2
T desac E (ms)	241± 60	232± 20	0.6

en una disminución de la FC, de FE y de IC y aumento de la TAM y IRVS. También se observa una tendencia a una mejoría de la disfunción diastólica con una disminución significativa de las dimensiones de la aurícula izquierda. En relación al grado de hipertrofia ventricular, se produce una mejoría, especialmente del grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo. Asimismo se observa una disminución significativa de la masa ventricular izquierda tras el trasplante hepático.

Los parámetros hemodinámicos generales mediante la ventriculografía isotópica de reposo al comparar los resultados obtenidos antes y después del trasplante hepático mostraron un IC inferior, con diferencias significativas (tabla 12). Por lo que respecta a la FE y al IVL, se observó una tendencia a una disminución de ambos parámetros tras el trasplante, pero sin diferencias significativas respecto a las determinaciones previas al trasplante hepático. Los volúmenes ventriculares fueron similares pre y postrasplante, así como los parámetros de función diastólica.

Por tanto, mediante la ventriculografía isotópica basal al comparar las determinaciones antes y después del trasplante podemos decir que se observa una mejoría de la hiperdinamia.

Los parámetros hemodinámicos generales obtenidos mediante la ventriculografía isotópica de esfuerzo al comparar los incrementos en relación a las determinaciones basales pre y postrasplante mostraron un  $\Delta$  FC y  $\Delta$  IC significativos tras el trasplante respecto a las determinaciones previas al trasplante (tabla 13). Asimismo se produjo un  $\Delta$  FE y  $\Delta$  IVL, ambos con diferencias significativas, tras el trasplante. Es decir, se observa una clara mejoría de la respuesta cardíaca, cronotrópica e inotrópica durante el esfuerzo. En relación a los volúmenes ventriculares, el  $\Delta$  VTD fue superior tras el trasplante, mientras que el  $\Delta$  VTS fue similar antes y después del trasplante. En cuanto a los parámetros de disfunción diastólica, se observó una mejoría tras el trasplante con un  $\Delta$  VMax postrasplante significativo al compararlo con las determinaciones previas la trasplante hepático. El esfuerzo realizado por los pacientes tendía a ser superior tras el trasplante, aunque sin significación estadística.

En resumen, mediante los incrementos en la ventriculografía isotópica de esfuerzo se observa una normalización de la respuesta miocárdica, cronotrópica e

Tabla 12. Parámetros hemodinámicos generales, estructuras cardíacas y función diastólica mediante la ventriculografía basal pre y postrasplante

	Pretrasplante	Postrasplante	P
	N=15	N=15	
VTD (mL)	98± 40	85± 23	0.2
VTS (mL)	36± 12	35±12	0.9
FE (%)	61± 8	59± 6.5	0.1
IVL (mL/m <sup>2</sup> )	36± 16	29± 7	0.09
IC (L/min . m <sup>2</sup> )	3.6± 0.9	2± 0.5	<b>0.02</b>
VMax (ml/s)	2.8± 0.7	2.5± 0.9	0.3
TVMax (ms)	192± 76	238± 68	0.09

Tabla 13. Parámetros hemodinámicos, volúmenes cardíacos, función sistólica y diastólica mediante los incrementos en la ventriculografía de esfuerzo en relación a los basales pre y postrasplante

	Pretrasplante	Postrasplante	P
	N= 15	N= 15	
Δ FC (%)	46± 8	65± 7	<b>0.01</b>
Δ VTD (%)	2± 6	19± 8	0.05
Δ VTS (%)	10± 8	6± 8	0.5
Δ FE (%)	-2± 3	7± 2	<b>0.007</b>
Δ IVL (%)	1± 7	28± 9	<b>0.007</b>
Δ IC (%)	42± 10	98± 17	<b>0.02</b>
Δ VMax (%)	49± 15	93± 21	<b>0.04</b>
Δ TVMax (%)	-2± 10	-9± 14	0.5
Carga (vatio)	55± 25	70± 22	0.08

inotrópica tras el trasplante con un incremento superior de la FC, de la FE, del IVL y del IC en relación a las determinaciones previas al trasplante. También se observa una mejoría de la disfunción diastólica tras el trasplante. En relación a la capacidad de desarrollar un esfuerzo, tiende a mejorar tras el trasplante hepático.

En los 4 pacientes trasplantados en los que se había constatado un intervalo QTc largo en el ECG previo al trasplante, se observó una normalización del mismo tras el trasplante hepático.

## **Pacientes postrasplante hepático versus controles**

Los parámetros hemodinámicos generales obtenidos mediante el ecocardiograma al comparar el grupo de pacientes postrasplante hepático con el grupo control mostraron que no existían diferencias entre los dos grupos (tabla 14). Tampoco se detectaron diferencias al comparar el IVL y la FE. Las dimensiones auriculares y ventriculares fueron similares así como los parámetros de función diastólica. Los grosores de la PP y del TIV fueron semejantes entre ambos grupos. No se observaron diferencias entre los pacientes trasplantados por cirrosis enólica y los trasplantados por cirrosis no enólica.

Los parámetros hemodinámicos generales mediante la ventriculografía isotópica de reposo al comparar el grupo de pacientes postrasplante con el grupo control no mostraron diferencias entre ambos (tabla 15). Los volúmenes ventriculares fueron similares en los dos grupos así como los parámetros de función diastólica.

Los parámetros hemodinámicos generales obtenidos mediante la ventriculografía isotópica de esfuerzo al comparar los incrementos en relación a las determinaciones basales no mostraron diferencias entre el grupo de pacientes postrasplante y el grupo control (tabla 16). No se observaron diferencias en relación a la capacidad de esfuerzo por parte de los dos grupos.

En resumen, no se observaron diferencias ni mediante el ecocardiograma basal, ni la ventriculografía isotópica de reposo, ni los incrementos en la ventriculografía isotópica de esfuerzo al comparar pacientes postrasplante hepático y controles.

Tabla 14. Parámetros hemodinámicos generales, estructuras cardíacas y función diastólica mediante el ecocardiograma en los pacientes postrasplante y en los controles

	Postrasplante N= 15	Control N= 15	P
FC (lat /min)	65± 10	67± 8	0.7
TAM (mm Hg)	99± 7	97± 8	0.1
IVL (mL/m <sup>2</sup> )	45± 7	40± 4	0.05
FE (%)	67± 5	65± 4	0.3
IC (L/min . m <sup>2</sup> )	2.9± 0.5	2.6± 0.5	0.1
IRVS (dinas . s/ cm <sup>5</sup> . m <sup>2</sup> )	2760± 448	2984± 552	0.2
DVS (mm)	26± 5	29± 3	0.1
DVD (mm)	47± 5	48± 3	0.2
DAI (mm)	41± 5	39± 4	0.1
TIV (mm)	10.1± 0.9	10.3± 1	0.6
PP (mm)	9.5± 1.2	8.8± 1.2	0.1
TIV + PP (mm)	19.6± 1.8	19.1± 1.9	0.4
E/A	1± 0.3	1.2± 0.4	0.1
T desac E (ms)	232± 20	222± 40	0.4

Tabla 15. Parámetros hemodinámicos generales, estructuras cardíacas y función diastólica mediante la ventriculografía basal en los pacientes postrasplante y en los controles

	Postrasplante N=15	Control N=15	P
VTD (mL)	85± 23	87± 22	0.8
VTS (mL)	35±12	38± 12	0.6
FE (%)	59± 6.5	56± 7	0.3
IVL(mL/m <sup>2</sup> )	29± 7	27.5± 7.5	0.6
IC (L/min . m <sup>2</sup> )	2± 0.5	2± 0.5	0.8
VMax (ml/s)	2.5± 0.9	2.3± 0.4	0.4
TVMax (ms)	238± 68	223± 115	0.6

Tabla 16. Parámetros hemodinámicos, volúmenes cardíacos, función sistólica y diastólica mediante los incrementos en la ventriculografía de esfuerzo en relación a los basales en los pacientes postrasplante y en los controles

	Postrasplante N= 15	Control N= 15	P
Δ FC (%)	65± 7	63± 8	0.4
Δ VTD (%)	19± 8	10± 7	0.4
Δ VTS (%)	6± 8	4± 8	0.8
Δ FE (%)	7± 2	6± 3	0.8
Δ IVL (%)	28± 9	16± 8	0.3
Δ IC (%)	98± 17	90± 14	0.7
Δ VMax (%)	93± 21	122± 23	0.3
Δ TVMax (%)	-9± 14	-25± 7	0.3
Carga (vatio)	70± 22	76± 24	0.4

## **DISCUSION**

Nuestro estudio demuestra que los pacientes cirróticos, con independencia de la etiología de su cirrosis hepática presentan una serie de alteraciones cardiovasculares añadidas al ya descrito estado circulatorio hiperdinámico. Estas alteraciones son: un cierto grado de hipertrofia ventricular, una disfunción diastólica que empeora en los pacientes cirróticos con ascitis y con el esfuerzo y una insuficiente y anormal respuesta sistólica al esfuerzo. Este estudio además demuestra que dichas alteraciones cardíacas son reversibles tras el trasplante hepático. Las diferencias halladas entre el grupo de pacientes cirróticos y el grupo control, en relación a la función cardíaca y a las estructuras cardíacas, son bastante evidentes con las dos exploraciones utilizadas, el ecocardiograma basal y la ventriculografía isotópica basal y durante el esfuerzo físico. Los hallazgos obtenidos están en concordancia con lo publicado recientemente en la literatura sobre la miocardiopatía del paciente cirrótico y el alcohol (132,134,154). Tal como se ha comentado en la introducción, hasta hace escasos años, se creía que las alteraciones cardíacas en los pacientes cirróticos estaban relacionadas con el efecto tóxico directo del alcohol en el músculo cardíaco. Posteriormente han ido apareciendo varios trabajos en los cuales se constata que las anormalidades cardíacas existentes en los pacientes cirróticos, acontecen de forma similar en pacientes con cirrosis hepática enólica y no enólica. En nuestro estudio, las alteraciones cardíacas observadas en el grupo de pacientes con cirrosis hepática enólica son indistinguibles de las halladas en el grupo de pacientes con cirrosis hepática no enólica. Además, tras la práctica del trasplante hepático, tienden a la normalización por igual en los dos grupos de pacientes cirróticos.

Los pacientes cirróticos tienen una función sistólica normal o ligeramente elevada de forma basal dentro del estado circulatorio hiperdinámico que presentan. Sin embargo, en condiciones de estrés muestran una disfunción sistólica. Esta alteración fue la primera descrita y probablemente, es la más frecuente (22,134,139,152,154). En nuestro estudio observamos, en condiciones basales, una fracción de eyección del ventrículo izquierdo superior con un volumen telesistólico del ventrículo izquierdo inferior en el grupo de pacientes

cirróticos al compararlos con el grupo control, lo cual es indicativo de una función sistólica basal hiperdinámica. Sin embargo, la respuesta sistólica al esfuerzo durante la ventriculografía isotópica fue anormal e insuficiente, observándose una falta de respuesta cronotrópica e inotrópica miocárdica durante el ejercicio. Nuestros pacientes cirróticos fueron incapaces de aumentar la frecuencia cardíaca, el índice de volumen sistólico, y por tanto, el índice cardíaco durante el esfuerzo. Además, la fracción de eyeción del ventrículo izquierdo, no solo no aumento con el esfuerzo sino que disminuyó en los pacientes cirróticos al compararlos con el grupo control. Una respuesta que es claramente anormal y patológica.

La causa de esta disfunción sistólica es actualmente desconocida. Se han implicado varios factores que podrían tener un papel patogénico como serían una alteración en la señal del receptor  $\beta$ -adrenérgico y un exceso en la producción de óxido nítrico (22,23,112,123,124).

Los pacientes cirróticos muestran una disminución de la capacidad de realizar ejercicio, lo cual se refleja en un menor esfuerzo alcanzado en la ventriculografía isotópica de esfuerzo. Se podría argumentar que esta inferior capacidad de esfuerzo es consecuencia de los efectos de la cirrosis hepática sobre el organismo: la inactividad física, la caquexia, la debilidad muscular, la presencia de ascitis o de anemia. Todos estos factores podrían mermar las condiciones físicas de los pacientes y como resultado, su capacidad para realizar cualquier tipo de ejercicio físico. Sin embargo, se sabe que durante el ejercicio físico se producen una serie de cambios fisiológicos encaminados a aumentar el aporte de oxígeno a los músculos. La habilidad del sistema cardiovascular en aumentar este aporte de oxígeno es un factor determinante en la capacidad de esfuerzo exhibida (109). En personas con la función cardíaca normal, durante un esfuerzo físico, el gasto cardíaco aumenta más de 500 mL/minuto por cada incremento de 100 mL en el consumo de oxígeno por minuto. Asimismo la presión telediastólica del ventrículo izquierdo, no varía o aumenta o disminuye levemente, mientras que el volumen sistólico aumenta, sobretodo cuando el ejercicio se realiza en bipedestación. En los pacientes con deterioro de la función cardíaca, durante el esfuerzo físico, se produce un aumento inferior al normal en el gasto cardíaco, acompañado de un aumento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo sin casi variaciones en el volumen sistólico. A pesar del aumento del

consumo de oxígeno por los tejidos durante el esfuerzo, no se consigue un aporte sanguíneo adecuado, apareciendo un umbral precoz anaeróbico (109). En los pacientes cirróticos se observa un consumo de oxígeno máximo inferior con un umbral anaeróbico precoz durante el esfuerzo. Este hecho apoya la hipótesis de que la defectuosa respuesta cardíaca al esfuerzo observada en los pacientes cirróticos contribuye de manera importante a una disminución de su capacidad de realizar un esfuerzo (134,154). Otros datos que también apoyan la hipótesis de la disfunción cardiaca primaria son la defectuosa respuesta sistólica observada en los pacientes cirróticos con los cambios posturales y tras el estrés farmacológico (159,161-163).

Otro factor que puede influir en la capacidad de realizar ejercicio físico es la anemia. El oxígeno necesario para el metabolismo tisular normal lo aportan los hematíes circulantes. Cuando existe anemia, al disminuir el número de glóbulos rojos, disminuye el aporte de oxígeno a los tejidos, y por tanto, queda limitada la capacidad para desarrollar un esfuerzo (214). Es por este motivo que uno de los criterios de inclusión que utilizamos en la selección de nuestros pacientes cirróticos, fue el tener una hemoglobina superior a 10 g/dl.

La presencia de ascitis en los pacientes cirróticos no influyó significativamente en la respuesta inotrópica sistólica al esfuerzo, puesto que no hallamos diferencias entre los pacientes cirróticos al dividirlos según la existencia de ascitis. En cuanto a la respuesta cronotrópica fue peor en el grupo de pacientes cirróticos con ascitis, mostrando una taquicardicación inferior durante el esfuerzo. Aunque algunos parámetros tienden a empeorar en los pacientes con ascitis, no hallamos diferencias en cuanto a la capacidad de esfuerzo realizada, descartando la sospecha inicial que la presencia de ascitis pudiera interferir en la habilidad para desarrollar un esfuerzo.

Otro hallazgo importante en nuestros pacientes cirróticos fue un cierto grado de hipertrofia ventricular con un aumento del grosor del tabique interventricular y de la pared posterior del ventrículo izquierdo. Aunque de hecho, más que hipertrofia ventricular, lo que detectamos fue un grosor superior de las paredes ventriculares en los pacientes cirróticos al compararlos con los controles. La hipertrofia miocárdica en los pacientes cirróticos fue descrita hace 50 años en estudios de autopsias en enfermos alcohólicos, atribuyéndose a la miocardiopatía alcohólica (215-217). Tal como demostramos en nuestro estudio y en otros

trabajos publicados anteriormente, la hipertrofia ventricular se halla igualmente en pacientes con cirrosis hepática enólica y no enólica (134-136). La causa de esta hipertrofia ventricular podría ser la sobrecarga hemodinámica que produce un estrés mecánico continuado o la activación neuroendocrina (aumento de la actividad del sistema nervioso simpático, activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, elevación de la endotelina-1 y del neuropéptido Y) que se observan en los pacientes cirróticos. Es posible que el principal factor que provocaría la hipertrofia ventricular sería la sobrecarga hemodinámica o estrés mecánico, según un trabajo experimental publicado recientemente por *Inserte et al* (125). En este estudio realizado en ratas cirróticas, los autores comprobaron que los cardiomiositos estaban hipertrofiados con un aumento en su tamaño, pero no observaron cambios en la cantidad de colágeno miocárdico ni reacción fibrótica alguna. Además la severidad de la hipertrofia ventricular se correlacionaba estrechamente con el incremento del índice cardíaco. El hecho que no se apreciara ninguna reacción fibrótica en los cardiomiositos, sugiere que la sobrecarga hemodinámica sería la que produciría la hipertrofia ventricular, puesto que se sabe que la hipertrofia ventricular secundaria a la activación neuroendocrina provoca a nivel de los cardiomiositos una reacción fibrótica (218). La rápida regresión de la hipertrofia ventricular izquierda de nuestros pacientes cirróticos, también apunta a una regresión del tamaño de los cardiomiositos tras la mejoría del estrés mecánico.

La disfunción diastólica basal es otra alteración común en la miocardiopatía del paciente cirrótico, ya descrita por varios autores previamente (132,134,136). En nuestros pacientes cirróticos la disfunción diastólica se manifestó, mediante el ecocardiograma, en los pacientes con ascitis con un alargamiento del tiempo de desaceleración de la onda E y unas dimensiones de la aurícula izquierda superiores. No observamos diferencias entre el grupo de pacientes sin ascitis y el grupo control. En cuanto a la relación E/A, aunque no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes cirróticos y el grupo control, se apreció una tendencia a una relación E/A inferior en el grupo de pacientes cirróticos con ascitis al compararlo con el grupo control. Al evaluar la función diastólica durante el esfuerzo, comprobamos que los pacientes cirróticos son incapaces de aumentar el pico máximo de velocidad de llenado ventricular, la VMax, que es un indicador de disfunción diastólica, en

comparación con el grupo control. La peor respuesta la observamos en los pacientes con ascitis. La relación entre la existencia de ascitis y la disfunción diastólica ha sido detallada previamente por *Pozzi et al* (136). Estos autores observaron que tras la práctica de una paracentesis evacuadora masiva a los pacientes cirróticos con ascitis, se producía una disminución de la onda A, y por tanto un aumento de la relación E/A alcanzando valores similares a los observados en pacientes cirróticos sin ascitis, pero sin llegar a los valores del grupo control. El mayor deterioro de la función diastólica observado en los pacientes cirróticos con ascitis podría ser debido en parte a factores físicos, tales como una carga hemodinámica superior y un aumento de la presión intratorácica y elevación del diafragma secundario al acumulo de líquido ascítico en la cavidad abdominal (219). Otro mecanismo que podría colaborar en la disfunción diastólica y la rigidez ventricular es la hipertrofia ventricular detectada en nuestros pacientes, la cual alteraría el llenado ventricular por una deficiente distensibilidad de las paredes ventriculares. Este hecho se observa en otras enfermedades cardíacas (220). Sin embargo, este mecanismo exclusivamente no explicaría la disfunción diastólica basal en los pacientes cirróticos con ascitis, puesto que se observa un grado de hipertrofia ventricular similar en los pacientes con y sin ascitis.

La segunda parte de nuestro estudio pretendía averiguar si las alteraciones cardíacas detectadas en los pacientes cirróticos eran reversibles tras la realización del trasplante hepático. Dado que las alteraciones cardiovasculares descritas en los pacientes cirróticos eran consecuencia de la cirrosis hepática, era de esperar que, tras la realización del trasplante hepático por enfermedad hepática avanzada, dichas alteraciones desaparecieran. Los estudios publicados en pacientes transplantados, han mostrado que se produce una mejoría del estado hiperdinámico de forma precoz (169, 170) o a medio plazo (166) tras el trasplante hepático, observándose una disminución de la frecuencia cardíaca, del índice cardíaco y un aumento de la tensión arterial y de las resistencias vasculares sistémicas. Por lo que respecta concretamente a la función cardíaca y su posible recuperación tras el trasplante hepático, no existía ningún estudio que lo investigara de forma detallada. Recientemente se ha publicado un trabajo realizado por *Therapondos et al* en el cual se realiza un seguimiento a un grupo de pacientes transplantados hepáticos durante los primeros tres meses

postrasplante (172). El seguimiento se realizaba mediante la práctica de ecocardiogramas seriados para investigar la evolución de la función sistólica, la función diastólica y las dimensiones del ventrículo izquierdo tras el trasplante hepático. Los resultados obtenidos por estos autores muestran que durante este periodo se produce una disfunción diastólica y un leve aumento del grosor de la pared interventricular, pero, curiosamente, la función sistólica no varía tras el trasplante. Las anormalidades de la función cardíaca fueron más importantes en el grupo de pacientes transplantados que recibía tratamiento inmunosupresor con tacrolimus que en el grupo ciclosporina, sin provocar un mayor número de eventos clínicos cardiológicos.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio muestran que se produce una mejoría significativa de los parámetros de función cardíaca entre los 6 y 12 meses después de realizado el trasplante hepático. De hecho, todas las alteraciones cardíacas descritas antes del trasplante hepático vuelven a la normalidad. El estado hiperdinámico desaparece produciéndose una disminución de la frecuencia cardíaca y un aumento del índice cardíaco y de las resistencias vasculares sistémicas. La función sistólica basal se normaliza con una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Asimismo la masa del ventrículo izquierdo disminuye claramente. Se produce una regresión de la hipertrofia ventricular con una disminución del grosor del tabique interventricular y de la pared posterior del ventrículo izquierdo. También se observa una mejoría de la función diastólica tanto en reposo como durante el esfuerzo, con una disminución de las dimensiones de la aurícula izquierda y un aumento del pico de velocidad máxima de llenado ventricular. En los 4 pacientes en los que el electrocardiograma practicado previo al trasplante mostraba un QT largo, éste se normaliza tras el trasplante hepático. Y finalmente, se produce una normalización de la respuesta sistólica, cronotrópica e inotrópica y de la capacidad de trabajo durante el esfuerzo físico. Debido a ello, los resultados obtenidos por el grupo postrasplante son indistinguibles de los obtenidos por el grupo control.

Los resultados obtenidos por *Therapondos et al* son diferentes a los nuestros, pero un dato importante es que el periodo de seguimiento no es el mismo. Es teóricamente posible que tras una primera fase de empeoramiento de varios parámetros cardíacos por causas no aclaradas, posteriormente se produzca una recuperación progresiva de los mismos. No obstante, dado que

nosotros no realizamos evaluaciones de la función cardíaca secuenciales, esta cuestión queda sin respuesta. En nuestra opinión, probablemente se produce una rápida mejoría de los parámetros cardíacos tras el trasplante hepático debido a la disminución de la sobrecarga hemodinámica y a la disminución de la activación neuroendocrina de los sistemas nervioso simpático y renina-angiotensina-aldosterona.

Finalmente, un aspecto que creemos merece atención es la relativa rápida desaparición de la hipertrofia ventricular tras el trasplante hepático. Tal como hemos mencionado, las determinaciones del grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo y del tabique interventricular en los pacientes transplantados hepáticos son similares a las del grupo control. Esta mejoría de la hipertrofia ventricular ya se había constatado en otras patologías tras la supresión de la sobrecarga ventricular. Así por ejemplo, en los pacientes afectos de hipertensión arterial, se ha observado una disminución del grado de hipertrofia ventricular con el tratamiento antihipertensivo (221). También en los pacientes afectos de estenosis aórtica severa, tras el recambio valvular aórtico, podemos observar una mejoría de la hipertrofia (222). En los atletas, tras el cese de una actividad física importante de forma continua se ha apreciado la misma regresión (223).

## **RESUMEN**

1. Los pacientes con cirrosis hepática presentan en situación basal, comparado a los controles, un estado hiperdinámico con un ligero aumento del grosor de las paredes ventriculares. Durante el esfuerzo muestran una insuficiente respuesta cronotrópica e inotrópica miocárdica, una disfunción diastólica y una menor capacidad de esfuerzo.
2. No existen diferencias entre los pacientes con cirrosis hepática enólica y no enólica en relación a los parámetros obtenidos durante el ecocardiograma y la ventriculografía isotópica basal y de esfuerzo.
3. En los pacientes cirróticos la presencia de ascitis se acompaña de una disfunción diastólica basal que empeora durante el esfuerzo, junto con una menor respuesta cronotrópica durante el ejercicio.
4. Tras el trasplante hepático se observa una desaparición del estado hiperdinámico basal presente en los pacientes cirróticos, y una disminución de la masa del ventrículo izquierdo. Durante el esfuerzo se objetiva una normalización de la respuesta cronotrópica e inotrópica miocárdica y una mejoría de la disfunción diastólica. Asimismo se observa una recuperación de la capacidad de realizar un esfuerzo.
5. En aquellos pacientes cirróticos en los que se había detectado un QTc largo previo al trasplante, se observa una normalización del mismo tras la realización del trasplante hepático.

## **CONCLUSIONES**

La miocardiopatía del paciente con cirrosis hepática es un trastorno leve que se caracteriza por un estado hiperdinámico basal, una insuficiente respuesta sistólica al esfuerzo que limita su capacidad para realizar un ejercicio físico, una disfunción diastólica que empeora con el esfuerzo y la presencia de ascitis, y un aumento del grosor de las paredes del ventrículo izquierdo. Este trastorno es independiente de la etiología de la cirrosis y es reversible tras el trasplante hepático.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Kowalski HJ, Abelmann WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest* 1953; 32: 1025-1033.
2. Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: Pathophysiology and clinical consequences. *Hepatology* 1994; 20: 1359-1363.
3. Wiest R, Groszmann RJ. Nitric oxide and portal hypertension: its role in the regulation of intrahepatic and splanchnic vascular resistance. *Semin Liver Disease* 1999, 19: 411-426.
4. Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology* 2002; 35: 478-491.
5. Vorobioff J, Bredfeldt JE, Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation in portal-hypertensive rat model: a primary factor for maintenance of chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 1983; 244: G52-G57.
6. Sikuler E, Kravetz D, Groszmann RJ. Evolution of portal hypertension and mechanisms involved in its maintenance in a rat model. *Am J Physiol* 1985; 248: G618-625.
7. Bernardi M, Trevisani F. Systemic and regional hemodynamics in pre-ascitic cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 27: 588-591.
8. Fernandez-Seara J, Prieto J, Quiroga J, et al. Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure. *Gastroenterology* 1989; 97: 1304-1312
9. Colombato LA, Albillos A, Groszmann RJ. Temporal relationship of peripheral vasodilatation, plasma volume expansion and the hyperdynamic circulatory state in portal-hypertensive rats. *Hepatology* 1992; 15: 323-328.
10. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilatation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8: 1151-1157.
11. Epstein M. The Kidney and Liver Disease. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1988; 1-656.
12. Schrier RW, De Wardener HE. Tubular reabsorption of sodium ion: influence of factors other than aldosterone and glomerular filtration rate 1. *N Engl J Med* 1971; 285:1231-1243.

13. Gines P, Martin PY, Niederberger M. Prognostic significance of renal dysfunction in cirrhosis. *Kidney Int Suppl* 1997; 61: S77-82.
14. MacGilchrist AJ, Sumner D, Reid JL. Impaired pressor reactivity in cirrhosis: evidence for a peripheral vascular defect. *Hepatology* 1991; 13: 689-694.
15. Ryan J, Sudhir K, Jennings G, Ester M, Dudley F. Impaired reactivity of the peripheral vasculature to pressor agents in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1993; 105: 1167-1172.
16. Atucha NM, Shah V, Garcia-Cardena G, Sessa WE, Groszmann RJ. Role of endothelium in the abnormal response of mesenteric vessels in rats with portal hypertension and liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1996; 111: 1627-1632.
17. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome versus portopulmonary hypertension: distinctions and dilemmas. *Hepatology* 1997; 25: 1282-1284.
18. Herve P, Lebrec D, Brenot F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O, Duroux P. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998; 11: 1153-1166.
19. Aggarwal S, Kramer D, Yonas H, et al. Cerebral hemodynamic and metabolic changes in fulminant hepatic failure: a retrospective study. *Hepatology* 1994; 19: 80-87.
20. Lockwood AH, Yap EW, Rhoades HM, Wong WH. Altered cerebral blood flow and glucose metabolism in patients with liver disease and minimal encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; 11: 331-336.
21. Srivastava A, Gottstein J, Blei AT. Cerebral blood flow and the hyperdynamic circulation of rats after portacaval anastomosis. *J Hepatol* 1993; 17: 15-19.
22. Ma Z, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter. *Hepatology* 1996; 24: 451-459.
23. Myers RP, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy and liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6: S44-52.
24. Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart* 2002; 87: 9-15.
25. Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? *Lancet* 1991; 337: 776-778.
26. Pizcueta MP, Pique JM, Fernandez M, et al. Modulation of the hyperdynamic circulation of cirrhotic rats by nitric oxide inhibition. *Gastroenterology* 1992; 103: 1909-1915.

27. Pizcueta MP, Pique JM, Bosch J, Whittle BJ, Moncada S. Effects of inhibiting nitric oxide biosynthesis on the systemic and splanchnic circulation of rats of portal hypertension. *Br J Pharmacol* 1992; 105: 184-190.
28. Niederberger M, Martin PY, Gines P, et al. Normalization of nitric oxide production corrects arterial vasodilatation and hyperdynamic circulation in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 1995; 109: 1624-1630.
29. Claria J, Jimenez W, Ros J, et al. Pathogenesis of arterial hypotension in cirrhotic rats with ascites: role of endogenous nitric oxide. *Hepatology* 1992; 15: 343-349.
30. Mosca P, Lee FY, Kaumann AT, Groszmann RJ. Pharmacology of portal-systemic collaterals in portal hypertensive rats: role of endothelium. *Am J Physiol* 1992; 263: G544-550.
31. Lee FY, Colombato LA, Albillos A, Groszmann RJ. Administration of N omega-nitro-L-arginine ameliorates portal-systemic shunting in portal hypertensive rats. *Gastroenterology* 1993, 105: 1464-1470.
32. Halvorsen J, Myking AO. The porto-systemic collateral pattern in the rat. An angiographic and anatomical study after partial occlusion of the portal vein. *Eur Surg Res* 1974, 6:183-195.
33. Ziche M, Morbidelli L, Masini E, Amerini S, Granger HJ, Maggi CA, Geppetti P, Ledda F. Nitric oxide mediates angiogenesis in vivo and endothelial cell growth and migration in vitro promoted by substance P. *J Clin Invest* 1994; 94: 2036-2044.
34. Rudic RD, Shesely EG, Maeda N, Smithies O, Segal SS, Sessa WC. Direct evidence for the importance of endothelium-derived nitric oxide in vascular remodelling. *J Clin Invest* 1998; 101: 731-736.
35. Martin PY, Ohara M, Gines P, et al. Nitric oxide synthase (NOS) inhibition for one week improves renal sodium and water excretion in cirrhotic rats with ascites. *J Clin Invest* 1998; 101: 235-242.
36. Atucha NM, Garcia-Estan J, Ramirez A, Perez MC, Quesada T, Romero JC. Renal effects of nitric oxide synthesis inhibition in cirrhotic rats. *Am J Physiol* 1994; 267: R 1454-1460.
37. Lee FY, Colombato LA, Albillos A, Groszmann RJ. N omega-nitro-L-arginine administration corrects peripheral vasodilatation and systemic capillary

- hypotension and ameliorates plasma volume expansion and sodium retention in portal hypertensive rats. *Hepatology* 1993; 17: 84-90.
38. Kiel JW, Pitts V, Benoit JN, Granger DN, Shepherd AP. Reduced vascular sensitivity to norepinephrine in portal-hypertensive rats. *Am J Physiol* 1985; 248: G192-195.
39. Sieber CC, Groszmann RJ. Nitric oxide mediates hyporeactivity to vasopressors in mesenteric vessels of portal hypertensive rats. *Gastroenterology* 1992; 103: 235-239.
40. Sieber CC, Groszmann RJ. In vitro hyporeactivity to methoxamine in portal hypertensive rats: reversal by nitric oxide blockade. *Am J Physiol* 1992; 262: G996-1001.
41. Hartleb M, Moreau R, Cailmail S, Gaudin C, Lebrec D. Vascular hyporesponsiveness to endothelin 1 in rats with cirrhosis. *Gastroenterology* 1994; 107: 1085-1093.
42. Sieber CC, Lopez-Talavera JC, Groszmann RJ. Role of nitric oxide in the in vitro splanchnic vascular hyporeactivity in ascitic cirrhotic rats. *Gastroenterology* 1993; 104: 1750-1754.
43. Sieber CC, Sumanovki LT, Moll-Kaufmann C, Stalder GA. Hyposensitivity to nerve stimulation in portal hypertensive rats: role of nitric oxide. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 902-907.
44. Atucha NM, Shah V, Garcia-Cardena G, Sessa WE, Groszmann RJ. Role of endothelium in the abnormal response of mesenteric vessels in rats with portal hypertension and liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1996; 111: 1627-1632.
45. Murad F. Cyclic guanosine monophosphate as a mediator of vasodilatation. *J Clin Invest* 1986; 78:1-5.
46. Cahill PA, Redmond EM, Hodges R, Zhang S, Sitzmann JV. Increased endothelial nitric oxide synthase activity in the hyperemic vessels of portal hypertensive rats. *J Hepatol* 1996; 25: 370-378.
47. Niederberger M, Gines P, Tsai P, et al. Increased aortic cyclic guanosine monophosphate concentration in experimental cirrhosis in rats: evidence for a role of nitric oxide in the pathogenesis of arterial vasodilatation in cirrhosis. *Hepatology* 1995; 21: 1625-1631.
48. Ros J, Jimenez W, Lamas S, et al. Nitric oxide production in arterial vessels of cirrhotic rats. *Hepatology* 1995; 21: 554-560.

49. Bolotina VM, Najibi S, Palacino JJ, Pagano PJ, Cohen RA. Nitric oxide directly activates calcium-dependent potassium channels in vascular smooth muscle. *Nature* 1994; 368: 850-853.
50. Atucha NM, Ortiz MC, Fortepiani LA, Ruiz FM, Martinez C, Garcia-Estan J. Role of cyclic guanosine monophosphate and K<sup>+</sup> channels as mediators of the mesenteric vascular hyporesponsiveness in portal hypertensive rats. *Hepatology* 1998; 27: 900-905.
51. Martin PY, Xu DL, Niederberg M, et al. Upregulation of endothelial constitutive NOS: a major role in the increased NO production in cirrhotic rats. *Am J Physiol* 1996; 270: F494-499.
52. Wiest R, Hori N, Cadelina G, Das S, Groszmann RJ. Increased nitric oxide release in response to vasoconstrictors in the superior mesenteric arterial bed of cirrhotic rats. *Hepatology* 1997; 26: A390.
53. Martin PY, Gines P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 533-541.
54. Battista S, Bar F, Mengozzo G, Zanon E, Grosso M, Molino G. Hyperdynamic circulation in patients with cirrhosis: direct measurement of nitric oxide levels in hepatic and portal veins. *J Hepatol* 1997; 26: 75-80.
55. Guarner C, Soriano G, Tomas A, et al. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology* 1993; 18: 1139-1143.
56. Albillos A, Rossi I, Cacho G, et al. Enhanced endothelium-dependent vasodilatation in patients with cirrhosis. *Am J Physiol* 1995; 268: G459-464.
57. Matsumoto A, Ogura K, Hirata Y, et al. Increased nitric oxide in the exhaled air of patients with decompensated liver cirrhosis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 110-113.
58. Sogni P, Garnier P, Gadano A, et al. Endogenous pulmonary nitric oxide production measured from exhaled air is increased in patients with severe cirrhosis. *J Hepatol* 1995; 23: 471-473.
59. Laffi G, Foschi M, Masini E, et al. Increased production of nitric oxide by neutrophils and monocytes from cirrhotic patients with ascites and hyperdynamic circulation. *Hepatology* 1995; 22: 1666-1673.

60. Criado-Jimenez M, Rivas-Cabanero L, Martin-Oterino JA, Lopez-Novoa JM, Sanchez Rodriguez A. Nitric oxide production by mononuclear leukocytes in alcoholic cirrhosis. *J Mol Med* 1995; 73: 31-33.
61. Campillo B, Chabrier PE, Pelle G, et al. Inhibition of nitric oxide synthesis in the forearm arterial bed of patients with advanced cirrhosis. *Hepatology* 1995; 22: 1423-1429.
62. Sessa WC. The nitric oxide synthase family of proteins. *J Vasc Res* 1994; 31: 131-143.
63. Esteban FJ, Pedrosa JA, Jimenez A, Fernandez A, Bentura ML, Martinez-Murillo R, Rodrigo J, Peinado MA. Distribution of neuronal nitric oxide synthase in the rat liver. *Neurosci Lett* 1997; 226: 99-102.
64. Vanhoutte PM. Endothelium and control of vascular function. State of the Art lecture. *Hypertension* 1989; 13: 658-667.
65. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109-142.
66. Niederberger M, Gines P, Martin P, Tsai P, Morris K, McMurtry I, Schrier RW. Comparison of vascular nitric oxide production and systemic hemodynamics in cirrhosis versus prehepatic portal hypertension in rats. *Hepatology* 1996; 24: 947-951.
67. Cahill PA, Foster C, Redmond EM, Gingalewski C, Wu Y, Sitzmann JV. Enhanced nitric oxide synthase activity in portal hypertensive rabbits. *Hepatology* 1995; 22: 598-606.
68. Morales-Ruiz M, Jimenez W, Perez-Sala D, Ros J, Leivas A, Lamas S, Rivera F, Arroyo V. Increased nitric oxide synthase expression in arterial vessels of cirrhotic rats with ascites. *Hepatology* 1996; 24: 1481-1486.
69. Fernandez M, Garcia-Pagan JC, Casadevall M, et al. Evidence against a role for inducible nitric oxide synthase in the hyperdynamic circulation of portal-hypertensive rats. *Gastroenterology* 1995; 108: 1487-1495.
70. Heinemann A, Stauber RE. The role of inducible nitric oxide synthase in vascular hyporeactivity of endotoxin- treated and portal hypertensive rats. *Eur J Pharmacol* 1995; 278: 87-90.
71. Cooke JP, Rossitch E Jr, Andon NA, Loscalzo J, Dzau VJ. Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator. *J Clin Invest* 1991; 88: 1663-1671.

72. Lin RS, Lee FY, Lee SD, et al. Endotoxemia in patients with chronic liver diseases: relationship to severity of liver diseases, presence of esophageal varices and hyperdynamic circulation. *J Hepatol* 1995; 22: 165-172.
73. Lee FY, Wang SS, Yang MC, et al. Role of endotoxaemia in hyperdynamic circulation in rats with extrahepatic or intrahepatic portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11: 152-158.
74. Lumsden AB, Henderson JM, Kutner MH. Endotoxin levels measured by a chromogenic assay in portal, hepatic and peripheral venous blood in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8: 232-236.
75. Kilbourn RG, Belloni P. Endothelial cell production of nitrogen oxides in response to interferon gamma in combination with tumor necrosis factor, interleukin-1 or endotoxin. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 772-776.
76. Chu CJ, Lee FY, Wang SS, et al. Hyperdynamic circulation of cirrhotic rats with ascites: role of endotoxin, tumor necrosis factor-alpha and nitric oxide. *Clin Sci (Lond)* 1997; 93: 219-225.
77. Hori N, Wiest R, Groszmann RJ. Enhanced release of nitric oxide in response to changes in flow and shear stress in the superior mesenteric arteries of portal hypertensive rats. *Hepatology* 1998; 28: 1467-1473.
78. Gupta TK, Toruner M, Chung MK, Groszmann RJ. Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. *Hepatology* 1998; 28: 926-931.
79. Shah V, Toruner M, Haddad F, Cadelina G, Papapetropoulos A, Choo K, Sessa W, Groszmann RJ. Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with enhanced caveolin binding in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology* 1999; 117: 1222-1228.
80. Sarela AI, Mihaimeed FM, Batten JJ, Davidson BR, Mathie RT. Hepatic and splanchnic nitric oxide activity in patients with cirrhosis. *Gut* 1999; 44: 749-753.
81. Rockey DC, Chung JJ. Reduced nitric oxide production by endothelial cells in cirrhotic rat liver: endothelial dysfunction in portal hypertension. *Gastroenterology* 1998; 114: 344-351.
82. Busse R, Fleming I. Endothelial dysfunction in atherosclerosis. *J Vasc Res* 1996; 33: 181-194.

83. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315: 1046-1051.
84. Wiest R, Shah V, Sessa WC, Groszmann RJ. NO overproduction by eNOS precedes hyperdynamic splanchnic circulation in portal hypertensive rats. *Am J Physiol* 1999; 276: G1043-1051.
85. Garcia-Cardena G, Fan R, Shah V, Sorrentino R, Cirino G, Papapetropoulos A, Sessa WC. Dynamic activation of endothelial nitric oxide synthase by Hsp 90. *Nature* 1998; 392: 821-824.
86. Shah V, Wiest R, Garcia-Cardena G, Cadelina G, Groszmann RJ, Sessa WC. Hsp 90 regulation of endothelial nitric oxide synthase contributes to vascular control in portal hypertension. *Am J Physiol* 1999; 277: G463-468.
87. Iwakiri Y, Tsai MH, McCabe TJ, Gratton JP, Fulton D, Groszmann RJ, Sessa WC. Phosphorylation of eNOS initiates excessive NO production in early phases of portal hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H2084-2090.
88. Old LJ. Tumor necrosis factor (TNF). *Science* 1985; 230: 630-632.
89. Lopez Talavera JC, Cadelina G, Olchowski J, Merrill W, Groszmann RJ. Thalidomide inhibits tumor necrosis factor alpha, decreases nitric oxide synthesis, and ameliorates the hyperdynamic circulatory syndrome in portal-hypertensive rats. *Hepatology* 1996; 23: 1616-1621.
90. Lopez Talavera JC, Merrill WW, Groszmann RJ. Tumor necrosis factor alpha: a major contributor to the hyperdynamic circulation in prehepatic portal-hypertensive rats. *Gastroenterology* 1995; 108: 761-767.
91. Wiest R, Das S, Cadelina G, Garcia-Tsao G, Milstien S, Groszmann RJ. Bacterial translocation in cirrhotic rats stimulates eNOS-derived NO production and impairs mesenteric vascular contractility. *J Clin Invest* 1999; 104: 1223-1233.
92. Cirera I, Bauer TM, Navasa M, Vila J, Grande L, Taura P, Fuster J et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2001, 34. 32-37.
93. Genesca J, Marti R, Rojo F, Campos F, Peribanez V, Gonzalez A, Castells L, Ruiz-Marcellan C, Margarit C, Esteban R, Guardia J, Segura R. Increased

- tumour necrosis factor alpha production in mesenteric lymph nodes of cirrhotic patients with ascites. *Gut* 2003; 52: 1054-1059.
94. Albillos A, de la Hera A, Gonzalez M, Moya JL, Calleja JL, Montserrat J, Ruiz del Arbol L, Alvarez Mon M. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology* 2003; 37: 208-217.
95. Di Marzo V. "Endocannabinoids" and other fatty acid derivates with cannabimimetic properties: biochemistry and possible physiopathological relevance. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1392: 153-175.
96. Randall MD, Kendall DA. Endocannabinoids: a new class of vasoactive substances. *Trends Pharmacol Sci* 1998; 19: 55-58.
97. Varga K, Wagner JA, Bridgen DT, Kunos G. Platelet- and macrophage- derived endogenous cannabinoids are involved in endotoxin-induced hypotension. *FASEB J* 1998; 12: 1035-1044.
98. Wagner JA, Varga K, Ellis EF, Rzigelinski BA, Martin BR, Kunos G. Activation of peripheral CB1 cannabinoid receptors in haemorrhagic shock. *Nature* 1997; 390: 518-521.
99. Batkai S, Jarai Z, Wagner JA, Goparaju SK, Varga K, Liu J, Wang L, Mirshahi F, Khanolkar AD, et al. Endocannabinoids acting at vascular CB1 receptors mediate the vasodilated state in advanced liver cirrhosis. *Nat Med* 2001; 7: 827-832.
100. Ros J, Claria J, To-Figueras J, Planaguma A, Cejudo-Martin P, Fernandez-Varo G, Martin-Ruiz R, Arroyo V, Rivera F, Rodes J, Jimenez W. Endogenous cannabinoids: a new system involved in the homeostasis of arterial pressure in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology* 2002; 122: 85-93.
101. Shah V. Portal hypertension and the hyperdynamic circulation: nitric oxide in a haze of cannabinoid smoke. *Hepatology* 2001; 34: 1060-1061.
102. Deutsch DG, Goligorsky MS, Schmid PC, Krebsbach RJ, Schmid HH, Das SK, Dey SK, Arreaza G, Thorup C, Stefano G, Moore LC. Production and physiological actions of anandamide in the vasculature of the rat kidney. *J Clin Invest* 1997; 100: 1538-1546.
103. Garcia N Jr, Jarai Z, Mirshahi F, Kunos G, Sanyal AJ. Systemic and portal hemodynamic effects of anandamide. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G14-20.

104. Abelmann WH. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a historical perspective. *Hepatology* 1994; 20: 1356-1358.
105. Lee SS. Cardiac abnormalities in liver cirrhosis. *West J Med* 1989; 151: 530-535.
106. 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. *Zentralbl Chir* 1995; 120: 435-438.
107. Ochs A, Rossle M, Haag K, Hauenstein KH, Deibert P, Siegerstetter V, Huonker M, Langer M, Blum HE. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. *N Engl J Med* 1995; 332: 1192-1197.
108. Peron JM, Barange K, Otal P, Rousseau H, Payen JL, Pascal JP, Joffre F, Vinel JP. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts in the treatment of refractory ascites: results in 48 consecutive patients. *J Vasc Interv Radiol* 2000; 11: 1211-1216.
109. Braunwald E. Función miocárdica normal y anormal. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, eds. *Harrison, Principios de Medicina Interna*, 14<sup>a</sup> edición. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España, S.A.U., 1998; 1461-1471.
110. Gerbes AL, Remien J, Jungst D, Sauerbruch T, Paum-Gartner B. Evidence for down-regulation of beta-2-adrenoreceptors in cirrhotic patients with severe ascites. *Lancet* 1986; 1: 1409-1411.
111. Lebrec D. Beta-blockers and portal hypertension, hemodynamic effects and prevention of recurrent gastrointestinal bleeding. *Hepato-gastroenterology* 1990; 37: 556-560.
112. Ma Z, Miyamoto A, Lee SS. Role of altered beta-adrenoreceptor signal transduction in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in rats. *Gastroenterology* 1996; 110: 1191-1198.
113. Le Grimellec C, Friedlander G, Yandouzi EH, Zlatkine P, Giocondi MC. Membrane fluidity and transport properties in epithelia. *Kidney Int* 1992; 42: 825-836.
114. Ma Z, Meddings JB, Lee SS. Membrane physical properties determine cardiac beta-adrenergic receptor function in cirrhotic rats. *Am J Physiol* 1994; 267: G87-93.

115. Ma Z, Lee SS, Meddings JB. Effects of altered cardiac membrane fluidity on beta-adrenergic receptor signalling in rats with cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol* 1997; 26: 904-912.
116. Jaue DN, Ma Z, Lee SS. Cardiac muscarinic receptor function in rats with cirrhotic cardiomyopathy. *Hepatology* 1997; 25: 1361-1365.
117. Ward CA, Liu H, Lee SS. Altered cellular calcium regulatory systems in a rat model of cirrhotic cardiomyopathy. *Gastroenterology* 2001, 121: 1209-1218.
118. Smith TW, Balligand JL, Kaye DM, Wiviott SD, Simmons WW, Han X, et al. The role of the NO pathway in the control of cardiac function. *J Card Fail* 1996; 2: S141-S147.
119. Ishiyama S, Hiroe M, Nishikawa T, Abe S, Shimojo T, Ito H, Ozasa S, Yamakawa K, Matsuzaki M, Mohammed MU, Nakazawa H, Kasajima T, Marumo F. Nitric oxide contributes to the progression of myocardial damage in experimental autoimmune myocarditis in rats. *Circulation* 1997; 95: 489-496.
120. Stoclet JC, Fleming J, Gray G, Julou Schaffer G, Schneider F, Schott C, Parratt. Nitric oxide and endotoxemia. *Circulation* 1993; 87: V77-80.
121. Hare JM, Colucci WS. Role of nitric oxide in the regulation of myocardial function. *Prog Cardiovasc Dis* 1995; 38: 155-166.
122. Kelly RA, Balligand JL, Smith TW. Nitric oxide and cardiac function. *Cir Res* 1996; 79: 363-380.
123. Van Obbergh L, Vallieres Y, Blaise G. Cardiac modifications occurring in the ascitic rat with biliary cirrhosis are nitric oxide related. *J Hepatol* 1996; 24: 747-752.
124. Liu H, Ma Z, Lee SS. Contribution of nitric oxide to the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats. *Gastroenterology* 2000; 118: 937-944.
125. Inserte J, Perelló A, Agulló L, Ruiz-Meana M, Schlüter KD, Escalona N, Graupera M, Bosch J, García Dorado D. Left ventricular hypertrophy in rats with biliary cirrhosis. *Hepatology* 2003; 38: 589-598.
126. Liu H, Lee SS. Tumor necrosis factor-alpha in cirrhotic cardiomyopathy. *Hepatology* 2001; 1479.
127. Green J, Better OS. Systemic hypotension and renal failure in obstructive jaundice-mechanistic and therapeutic aspects. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1853-1871.

128. Ma Z, Zhang Y, Huet PM, Lee SS. Differential effects of jaundice and cirrhosis on  $\beta$ -adrenoreceptor signaling in three rat models of cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol* 1999; 30: 485-491.
129. Liu H, Song D, Lee SS: Role of heme oxygenase-carbon monoxide pathway in pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G68-74.
130. García-Estan J, Ortiz MC, Lee SS. Nitric oxide and renal and cardiac dysfunction in cirrhosis. *Clin Sci (Lond)* 2002; 102: 213-222.
131. Ewing JF, Raju VS, Maines MD. Induction of heart heme oxygenase-1 (HSP32) by hyperthermia: possible role in stress-mediated elevation of cyclic 3':5'-guanosine monophosphate. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271: 408-414.
132. Valeriano V, Funaro S, Lionetti R, Riggio O, Pulcinelli G, Fiore P, Masini A, De Castro S, Merli M. Modification of cardiac function in cirrhotic patients with and without ascites. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3200-3205
133. Finucci G, Desideri A, Sacerdoti D, Bolognesi M, Merkel C, Angeli P, Gatta A. Left ventricular diastolic function in liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 279-284.
134. Wong F, Girgrah N, Graba J, Allidina Y, Liu P, Blendis L. The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut* 2001; 49: 268-275.
135. Arkansas A, Udoshi M, Sadjadi S.A. The heart in chronic alcoholism: a noninvasive study. *Am Heart Journal* 1980; 99: 9-16.
136. Pozzi M, Carugo S, Boari G, Pecci V, de Ceglia S, Maggiolini S, Bolla GB, Roffi L, Failla M, Grassi G, Giannattasio C, Mancia G. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients. *Hepatology* 1997; 26:1131-1137.
137. Wong F, Siu S, Liu P, Blendis LM. Brain natriuretic peptide: is it a predictor of cardiomyopathy in cirrhosis? *Clin Sci (Lond)* 2001; 101: 621-628.
138. Little WC. Assessment of normal and abnormal cardiac function. En: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. *Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine*, 6th Edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company , 2001; 479-502
139. Kelbaek H, Eriksen J, Brynjolf I, Raboel A, Lund JO, Munck O, et al. Cardiac performance in patients with asymptomatic alcoholic cirrhosis of the liver. *Am J Cardiol* 1984; 54: 852-855.

140. Weissler AM. Currents concepts in cardiology: Systolic-time intervals. *N Engl J Med* 1977; 296: 321-324.
141. Bernardi M, Rubboli A, Trevisani F, Cancellieri C, Ligabue A, Baraldini M, Gasbarrini G. Reduced cardiovascular responsiveness to exercise-induced sympathoadrenergic stimulation in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1991; 12: 207-216.
142. Mukaino S. Clinical observations on electrocardiographic changes in diseases of the liver. *Jpn Circ* 1964; 28: 148-152.
143. Kempler P, Szalay F, Varadi A, Keresztes K, Kadar E, Tanczos E, Petrik J. Prolongation of the QTc-interval reflects the severity of autonomic neuropathy in primary biliary cirrhosis and in other non-alcoholic liver disease. *Z Gastroenterol* 1993; 31: 96-98.
144. Day CP, James OF, Butler TJ, Campbell RW. QT prolongation and sudden cardiac death in patients with alcoholic liver disease. *Lancet* 1993; 341: 1423-1428.
145. Ward CA, Ma Z, Lee SS et al. Potassium currents in atrial and ventricular myocytes from a rat model of cirrhosis. *Am J Physiol* 1997; 273: G537-44.
146. Finucci G, Lunardi F, Sacerdoti D, Volpin R, Bortoluzzi A, Bombonato G, Angeli P, Gatta A. Q-T interval prolongation in liver cirrhosis. Reversibility after orthotopic liver transplantation. *Jpn Heart J* 1998; 39: 321-329.
147. Bernardi M, Calandra S, Colantoni A, et al. Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. *Hepatology* 1998; 27: 28-34.
148. Garcia Gonzalez M, Hernandez-Madrid A, Lopez-Sanroman A, Candela A, Nuno J, Barcena R. Reversal of QT interval electrocardiographic alterations in cirrhotic patients undergoing liver transplantation. *Transplant Proc* 1999; 31: 2366-2367.
149. Bal JS, Thuluvath PJ. Prolongation of QTc interval: relationship with etiology and severity of liver disease, mortality and liver transplantation. *Liver Int* 2003; 23: 243-248.
150. Henriksen JH, Fuglsang S, Bendtsen F, Christensen E, Moeller S. Dyssynchronous electrical and mechanical systole in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2002; 36: 513-520.

151. Henriksen JH, Bendtsen F, Hansen EF, Moeller S. Acute non-selective  $\beta$ -adrenergic blockade reduces prolonged frequency-adjusted Q-T interval ( $QT_C$ ) in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 40: 239-246.
152. Gould L, Shariff M, Zahir M, Di Lieto M. Cardiac hemodynamics in alcoholic patients with chronic liver disease and a presystolic gallop. *J Clin Invest* 1969; 48: 860-868.
153. Kelbaek H, Rabol A, Brynjolf I, Eriksen J, Bonnevie O, Godtfredsen J, Munck O, Lund JO. Haemodynamic response to exercise in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Clin Physiol* 1987; 7: 35-41.
154. Grose RD, Nolan J, Dillon JF, Errington M, Hannan WJ, Bouchier IAD, Hayes PC. Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 1995; 22: 326-332.
155. Lunzer MR, Newman SP, Bernard AG, Manghani KK, Sherlock SP, Gimburg J. Impaired cardiovascular responsiveness in liver disease. *Lancet* 1975; 2: 382-385.
156. Lee SS, Hadengue A, Moreau P, Sayegh R, Hillon P, Lebrec D. Postprandial hemodynamic responses in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8: 647-651.
157. Bernardi M, Di Marco C, Trevisani F, De Collibus C, Fornalé L, Baraldini M, Andreone P, Cursaro C, Zaca F, Ligabue A, et al. The hemodynamic status of preascitic cirrhosis: an evaluation under steady-state conditions and after postural change. *Hepatology* 1992; 16: 341-346.
158. Bernardi M, Fornalé L, Di Marco C, Trevisani F, Baraldini M, Gasbarrini G, De Collibus C, Zaca F, Ligabue A, Colantoni A, et al. Hyperdynamic circulation of advanced cirrhosis: a re-appraisal based on posture-induced changes in hemodynamics. *J Hepatol* 1995; 22:309-318.
159. Laffi G, Barletta G, La Villa G, Del Bene R, Riccardi D, Ticali P, Melani L, Fantini F, Gentilini P. Altered cardiovascular responsiveness to active tilting in non-alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113: 891-898.
160. Trevisani F, Sica G, Mainqua P, Santese G, De Notariis S, Caraceni P, Domenicali M, Zaca F, Grazi GL, Mazzotti A, Cavallari A, Bernardi M. Autonomic dysfunction and hyperdynamic circulation in cirrhosis with ascites. *Hepatology* 1999; 30: 1387-1397.

161. Limas CJ, Guiha NH, Lekagul O, Cohn JN. Impaired left ventricular function in alcoholic cirrhosis with ascites. Ineffectiveness of ouabain. *Circulation* 1974; 49: 754-760. 158-1.
162. Mikulic E, Munoz C, Puntoni LE, Lebrec D. Hemodynamic effects of dobutamine in patients with alcoholic cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 34: 56-59.
163. Ramond MJ, Comoy E, Lebrec D. Alterations in isoprenaline sensitivity in patients with cirrhosis: evidence of abnormality of the sympathetic nervous activity. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 21: 191-196.
164. Henderson JM. Abnormal splanchnic and systemic hemodynamics of end-stage liver disease: what happens after liver transplantation? *Hepatology* 1993; 17: 514-516.
165. Textor S, Schwartz L, Wilson D, Wiesner R, Romero J, Augustine J, Kos P, et al. Systemic and renal effects of nifedipine in cyclosporine-associated hypertension. *Hypertension* 1994; 23: 1220-1224.
166. Piscaglia F, Zironi G, Gaiani S, Mazziotti A, Cavallari A, Gramantieri L, Valgimigli M, Bolondi L. Systemic and splanchnic hemodynamic changes after liver transplantation for cirrhosis: a long-term prospective study. *Hepatology* 1999; 30: 58-64.
167. Henderson JM, Mackay GJ, Hooks M, Chezmar JL, Galloway JR, Dodson TF, Kutner MH. High cardiac output of advanced liver disease persists after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1992; 15:258-262.
168. Hadengue A, Lebrec D, Moreau R, Sogni P, Durand F, Gaudin C, Bernuau J, et al. Persistence of systemic and splanchnic hyperkinetic circulation in liver transplant patients. *Hepatology* 1993; 17: 175-178.
169. Navasa M, Feu F, Garcia Pagan J, Jimenez W, Llach J, Rimola A, et al. Hemodynamic and humoral changes after liver transplantation in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1993; 17: 355-360.
170. Textor S, Wiesner R, Wilson D, Porayko M, Romero J, Bennett J, Gores GJ, et al. Systemic and renal hemodynamic differences between FK506 and cyclosporine in liver transplant recipients. *Transplantation* 1993; 55: 1332-1339.
171. Nasraway SA, Klein RD, Spanier TB, Rohrer RJ, Freeman RB, Rand WM, Benotti PN. Hemodynamic correlates of outcome in patients undergoing

- orthotopic liver transplantation. Evidence for early postoperative myocardial depression. *Chest* 1995; 107: 218-224.
172. 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 cyclosporine (neoral) and tacrolimus. *Liver Transplantation* 2002; 8: 690-700.
173. Henderson JM, Millikan WJ, Hooks M, Noe B, Kutner MH, Warren WD. Increased galactose clearance after liver transplantation: a measure of increased blood flow through the denervated liver? *Hepatology* 1989; 10: 282-291.
174. Paulsen AW, Klintmalm GB. Direct measurement of hepatic blood flow in native and transplanted organs, with accompanying systemic hemodynamics. *Hepatology* 1992; 16: 100-111.
175. Henderson JM, Gilmore GT, Mackay GJ, Galloway JR, Dodson TF, Kutner MH. Hemodynamics during liver transplantation: the interactions between cardiac output and portal venous and hepatic arterial flows. *Hepatology* 1992; 16: 715-718.
176. Alvarez D, Gerona S, Waisburg Z, Ciardullo M, de Santibanes E, Mastai R. Splanchnic hyperemia after liver transplantation in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl Surg* 1998; 4: 300-303.
177. Chezmar JL, Redvanly RD, Nelson RC, Henderson JM. Persistence of portosystemic collaterals and splenomegaly on CT after orthotopic liver transplantation. *Am J Roentgenol* 1992; 159: 317- 320.
178. Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, Angeli P, Gerunda G, Merenda R, Volpin R, et al. Splenic impedance indices: a useful method to monitor patient after liver transplantation? *Hepatology* 1998; 27: 674-678.
179. Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, Merkel C, Sartori G, Merenda R, Nava V, Angeli P, Feltracco P, Gatta A. Change in portal flow after liver transplantation: effect on hepatic arterial resistance indices and role of spleen size. *Hepatology* 2002; 35: 601-608.
180. Vogt DP, Henderson JM, Carey WD, Barnes D. The long-term survival and causes of death in patients who survive at least 1 year after liver transplantation. *Surgery* 2002; 132: 775-78.

181. Asfar S, Metrakos P, Fryer J, Verran D, Ghent C, Grant D, et al. An analysis of late deaths after liver transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 1377-1381.
182. Jain A, Reyes J, Kashyap R, Dodson SF, Demetrio A, Ruppert K, et al. Long-term survival after liver transplantation in 4.000 consecutive patients at a single center. *Ann Surg* 2000; 232: 490-500.
183. Sheiner PA, Magliocca JF, Bodian CA, et al. Long-term medical complications in patients surviving > or = 5 years after liver transplant. *Transplantation* 2000; 69: 781-789.
184. Jain A, Reyes J, Kashyap R, et al. What have we learned about primary liver transplantation under tacrolimus immunosupresion? Long-term follow-up of the first 1000 patients. *Ann Surg* 1999; 230: 441-448.
185. Canzanello VJ, Textor SC, Taler SJ et al. Late hypertension after liver transplantation: a comparison of cyclosporine and tacrolimus (FK506). *Liver Transpl Surg* 1998; 4: 328-334.
186. Gonwa TA. Hypertension and renal dysfunction in long-term liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2001; 7: S22-S26.
187. Blanco JJ, Herrero JI, Quiroga J, Sangro B, Gomez-Manero N, Pardo F, et al. Liver transplantation in cirrhotic patients with diabetes mellitus: midterm results, survival and adverse events. *Liver Transpl* 2001; 7: 226-233.
188. Shields PL, Tang H, Neuberger JM, Gunson BK, McMaster P, Pirenne J. Poor outcome in patients with diabetes mellitus undergoing liver transplantation. *Transplantation* 1999; 68: 530-535.
189. Reuben A. Long-term management of the liver transplant patient: diabetes, hyperlipidemia, and obesity. *Liver Transpl* 2001; 7: S13-S21.
190. Imagawa DK, Dawson S 3rd, Holt CD, Kirk PS, Kaldas FM, Shackleton CR, et al. Hyperlipidemia after liver transplantation: natural history and treatment with the hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor pravastatin. *Transplantation* 1996; 62: 934-942.
191. Gisbert C, Prieto M, Berenguer M, Breto M, Carrasco D, de Juan M, et al. Hyperlipidemia in liver transplant recipients: prevalence and risk factors. *Liver Transpl Surg* 1997; 3: 416-422.
192. Mathe D, Adam R, Malmendier C, Gigou M, Lontie JF, Dubois D, et al. Prevalence of dyslipidemia in liver transplant recipients. *Transplantation* 1992; 54: 167-170.

193. Charco R, Cantarell C, Vargas V, Capdevila L, Lazaro JL, Hidalgo E, et al. Serum cholesterol changes in long-term survivors of liver transplantation: a comparison between cyclosporine and tacrolimus therapy. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 204-208.
194. Abouljoud MS, Levy MF, Klintmalm GB. Hyperlipidemia after liver transplantation: long-term results of the FK 506/cyclosporine a US Multicenter trial. *Transplant Proc* 1995; 27: 1121-1123.
195. Munoz SJ. Hyperlipidemia and other coronary risk factors after orthotopic liver transplantation: pathogenesis, diagnosis and management. *Liver Transpl Surg* 1995; 1: 29-38.
196. Guckelberger O, Bechstein WO, Neuhaus R, et al. Cardiovascular risk factors in long-term follow-up after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant* 1997; 11: 60-65.
197. Fernandez-Miranda C, Guijarro C, de la Calle A, et al. Lipid abnormalities in stable liver transplant recipients: effects of cyclosporine, tacrolimus, and steroids. *Transpl Int* 1998; 11: 137-142.
198. Johnston SD, Morris JK, Cramb R, Gunson BK, Neuberger J. Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2002; 73: 901-906.
199. Pemberton LB, Manax WG. Relationship of obesity to postoperative complications after cholecystectomy. *Am J Surg* 1971; 121: 87-90.
200. Postlethwait RW, Johnson WD. Complications following surgery for duodenal ulcer in obese patients. *Arch Surg* 1972; 105: 438-440.
201. Keeffe EB, Gettys C, Esquivel CO. Liver transplantation in patients with severe obesity. *Transplantation* 1994; 57: 309-311.
202. Braunfeld MY, Chan S, Prepler J, Neelakanta G, Sopher MJ, Busutil RW, Csete M. Liver transplantation in the morbidly obese. *J Clin Anesth* 1996; 8: 585-590.
203. Sawyer RG, Pelletier J, Pruett TL. Increased early morbidity and mortality with acceptable long-term function in severely obese patients undergoing liver transplantation. *Clin Transplant* 1999; 13: 126-130.
204. Nair S, Cohen DB, Cohen MP, Tan H, Maley W, Thuluvath PJ. Postoperative morbidity, mortality, costs, and long-term survival in severely

- obese patients undergoing liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 842-845.
205. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatology* 2002; 35: 105-109.
206. Sawada SG, Segar DS, Ryan T, et al. Echocardiographic detection of coronary artery disease during dobutamine infusion. *Circulation* 1991; 83: 1605-1614.
207. Cohen JL, Greene TO, Ottenweller J, et al. Dobutamine digital echocardiography for detecting coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1311-1318.
208. Marcovitz PA, Armstrong WF. Accuracy of dobutamine stress echocardiography in detecting coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1269-1273.
209. Donovan CL, Marcovitz PA, Punch JD, Bach DS, Brown KA, Lucey MR, Armstrong WF. Two-dimensional and dobutamine stress echocardiography in the preoperative assessment of patients with end-stage liver disease prior to orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 1180-1188.
210. Williams K, Lewis JF, Davis G, Geiser EA. Dobutamine stress echocardiography in patients undergoing liver transplantation evaluation. *Transplantation* 2000; 69: 2354-2356.
211. Davidson CJ, Gheorghiade M, Flaherty JD, Elliot MD, Reddy SP, Wang NC, et al. Predictive value of stress myocardial perfusion imaging in liver transplant candidates. *Am J Cardiol* 2002; 89: 359-360.
212. Evangelista A, Garcia-Dorado D, Garcia del Castillo H, Gonzalez Alujas, Soler Soler J. Cardiac index quantification by Doppler ultrasound in patients without left ventricular outflow tract abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 710-716.
213. Ortega-Alcalde D. Gated blood pool radionuclide ventriculography. En: Candell-Riera J, Ortega-Alcalde D, eds. *Nuclear Cardiology in everyday practice*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1994; 145-157.
214. Hillman RS. Anemia. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, eds. *Harrison, Principios de*

Medicina Interna, 14<sup>a</sup> edición. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España, S.A.U., 1998; 379-384.

215. Spatt SD, Rosenblatt P. The incidence of hypertension in portal cirrhosis: a study of 80 necropsied cases of portal cirrhosis. *Ann Intern Med* 1949; 31: 479-483.
216. Hall EM, Olson AY, Davis FE. Portal cirrhosis: clinical and pathological review of 782 cases from 16.600 necropsies. *Am J Pathol* 1953; 29: 993-1027.
217. Lunseth JH, Olmstead EG, Forks G, Abboud F. A study of heart disease in one hundred eight hospitalized patients dying with portal cirrhosis. *Arch Intern Med* 1958; 102: 405- 413.
218. Kim S, Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal disease. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 11-34.
219. Solís-Herruzo JA, Moreno D, Gonzales A, Larrodera L, Castellano G, Gutierrez J, Gozalo A. Effect of intrathoracic pressure on plasma arginine vasopressine levels. *Gastroenterology* 1991; 101: 607-617.
220. Grossmann WE. Diastolic dysfunction and congestive heart failure. *Circulation* 1990; 81 (Suppl III): 1-7.
221. Zhang R, Crump J, Reisin E. Regression of left ventricular hypertrophy is a key goal of hypertension management. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5: 301-308.
222. Rajappan K, Bellenger NG, Melina G, Di Terlizzi M, Yacoub MH, Sheridan DJ, Pennell DJ. Assessment of left ventricular mass regression after aortic valve replacement-cardiovascular magnetic resonance versus M-mode echocardiography. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24:59-65.
223. Pellicia A. Athlete's heart and hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep* 2000; 2:166-171.

## **ABREVIATURAS**

- $\Delta$  FC: incremento de FC
- $\Delta$  FE: incremento de FE
- $\Delta$  IC: incremento del IC
- $\Delta$  IVL: incremento del IVL
- $\Delta$  TVMax: incremento de TVMax
- $\Delta$  VMax: incremento de VMax
- $\Delta$  VTD: incremento de VTD
- $\Delta$  VTS: incremento de VTS
- AMPc: adenosín monofosfato cíclico
- ATP: adenosín trifosfato
- CO: monóxido de carbono
- DVD: diámetro diastólico del ventrículo derecho
- DVS: diámetro sistólico del ventrículo izquierdo
- eNOS: óxido nítrico sintetasa endotelial
- FC: frecuencia cardíaca
- FE: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
- GMPc: guanosín monofosfato cíclico
- HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B
- HO: enzima hemooxigenasa
- IC: índice cardíaco
- IMC: índice de masa corporal
- iNOS: óxido nítrico sintetasa inducible
- IRVS: índice de las resistencias vasculares sistémicas
- IVL: índice volumen latido
- L-NAME: Nitro-L-arginina metil ester
- L-NNA: N-nitro-L-arginina
- Masa VI: masa del ventrículo izquierdo
- NADPH: fosfato reducido del dinucléotido de  $\beta$ -nicotinamida-adenina
- nNOS: óxido nítrico sintetasa neuronal
- NO: óxido nítrico
- NOS: óxido nítrico sintetasa
- QTc: intervalo QT corregido por la frecuencia cardiaca.

- PP: pared posterior del ventrículo izquierdo
- PPE: periodo de preyección
- SPECT: tomografía computerizada con emisión de positrones
- T.desac E: tiempo de desaceleración de la onda E
- TA diastólica: tensión arterial diastólica
- TA sistólica: tensión arterial sistólica
- TAM: tensión arterial media
- TEVI: tiempo de eyeción del ventrículo izquierdo
- TIPS: derivación portosistémica percutánea intrahepática
- TIV: tabique interventricular
- TNF $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa
- TVMax: tiempo para alcanzar VMax
- VMax: pico máximo de velocidad de llenado del ventrículo izquierdo
- VTD: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo
- VTS: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo