

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

TÍTULO

**“LA ADMINISTRACION DE TERLIPRESINA ES SEGURA Y EFICAZ EN EL  
TRATAMIENTO DE PACIENTES CIRROTICOS CON HEMORRAGIA VARICEAL AGUDA:  
ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS”**

TESIS QUE PRESENTA

**DR. OSCAR GIOVANNI AVELAR ESCOBAR**

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE

**GASTROENTEROLOGIA**

ASESORES

**DRA. NAYELI ORTIZ OLVERA  
DR JORGE MENDEZ NAVARRO  
DR SEGUNDO MORAN VILLOTA**

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2012



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

---

**DRA. DIANA MENEZ DÍAZ**  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI IMSS

---

**DRA. MARGARITA DEHESA VIOLANTE**  
JEFE DE SERVICIO - GASTROENTEROLOGIA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

---

**DRA. NAYELI ORTIZ OLVERA**  
MEDICO ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA  
ADSCRITA AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA  
UMAE CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI IMSS

---

**DR. JORGE MENDEZ NAVARRO**

MEDICOS ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA  
ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA  
UMAE CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI IMSS

---

**DR. SEGUNDO MORAN VILLOTA**

MEDICO ADSCRITO AL LABORATORIO DE GASTROENTEROLOGIA  
HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN SIGLO XXI



## REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

<b>Delegación</b>	3 SUR DEL DISTRITO FEDERAL	<b>Unidad de Adscripción</b>	HE CMN SIGLO XXI "DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIÉRREZ"
<b>Autor</b>			
<b>Apellido Paterno</b>	AVELAR	<b>Materno</b>	ESCOBAR
<b>Matricula</b>	509710396	<b>Especialidad</b>	GASTROENTEROLOGIA
<b>Fecha Grad.</b>	29 – FEBRERO – 2012	<b>No. de Registro</b>	F2011 3601 94

### Título de la tesis:

**La administración de terlipresina es segura y eficaz en el tratamiento de pacientes cirróticos con hemorragia variceal aguda: alteraciones electrocardiograficas**

### Resumen:

**Objetivo:** Determinar los hallazgos electrocardiográficos en los pacientes con cirrosis hepática y Hemorragia de Tubo Digestivo Alto Variceal.

**Material y Métodos:** Estudio retrospectivo. Se evaluarán las alteraciones cardíacas de todos los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática que consulten con cuadro compatible a Hemorragia de Tubo Digestivo Alto, mayores de 18 años de edad, a quienes de les haya realizado estudio de electrocardiograma y ecocardiograma. Se excluirán aquellos pacientes con antecedente de ingesta de alcohol mayor a 50gr/día, insuficiencia cardíaca descompensada, enfermedad renal crónica no relacionada con la cirrosis hepática, y enfermedades cardiopulmonares crónicas de etiología bien establecida.

**Análisis Estadístico:** Los datos son expresados como medianas (intervalos), promedios ( $\pm$  desviación estándar) y proporciones. Las variables cualitativas fueron evaluadas con prueba de  $\chi^2$  y Z. La comparación de parámetros cuantitativos se realizará utilizando pruebas paramétricas o no paramétricas de acuerdo a la distribución de los datos. Se utilizó la prueba de análisis de las varianzas para comparar entre grupos. Los valores de  $p < 0.05$  serán considerados como estadísticamente significativos. El análisis se realizó utilizando el paquete SPSS para Windows (versión 17.0; SPSS, Chicago, IL, USA).

**Resultados.** Se incluyeron dentro del estudio un total de 30 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática, 15 hombres y 15 mujeres; que consultaron al servicio de admisión continua del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social con sintomatología asociada a Hemorragia variceal aguda, a estos pacientes se les realizó EKG previo al inicio de tratamiento con terlipresina, posteriormente se les realizó estudio endoscópico y a la vez terapia según las características endoscópicas. Se excluyeron aquellos pacientes con diagnóstico de: Cardiopatía isquémica, insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, antecedentes de arritmias de cualquier tipo; carcinoma hepatocelular, y síndrome hepatorenal. Los pacientes se diagnosticaron según la clasificación de Child-Pugh (C-P), de estos 30 pacientes 5 pacientes C-P A, 17 pacientes C-P B y 8 pacientes C-P C. Las principales causas asociadas de cirrosis que se identificaron son. Criptogénica 10 (33,5%), Esteatosis Hepática Grasa no alcohólica (20%), Viral 5 (17%); Alcohol 1 (3%) y Cirrosis Biliar secundaria 1(3%). De los 30 pacientes a 17 se identificaron alteraciones electrocardiograficas, a 10 (33%) se identifica alteraciones electrocardiograficas asociadas a QT largo.

**Discusiones y Resultados.** Los pacientes con cirrosis hepática quienes se encuentran en situaciones de estrés se hacen evidentes alteraciones electrocardiograficas, no se encontró una asociación entre estas y el estadio de su enfermedad.

**Palabras Clave:** 1) Terlipresina; 2) Hemorragia Variceal Aguda; 3) Cirrosis; 4) Miocardiopatía cirrótica

Pags 39 Ilus 1

Tiempo de Investigación: \_\_\_\_\_

Tipo de Diseño: \_\_\_\_\_

Tipo de Estudio: \_\_\_\_\_



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud

**Dictamen de Autorizado**

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3601  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO  
XXI, D.F. SUR

FECHA 06/07/2011

**M.C. NAYELI XOCHIQETZAL ORTIZ OLVERA**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**La administración de Terlipresina es segura y eficaz en el tratamiento de pacientes  
citróticos con Hemorragia variceal aguda.**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo  
con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad  
metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es  
**A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
9-2011-3601-84

ATENTAMENTE

**DR. CARLOS FREDY CUERVAS GARCÍA**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud núm 3601

**IMSS**

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar agradecer a Dios por la oportunidad de llegar a un escaño mas este camino de la vida y finalizarlo con éxito.

A mi familia, a mis padres quienes en todo momento me apoyaron a no caer, a seguir mis sueños, a lograrlos y completarlos. A mi esposa Roxana por el soporte estos 3 años fuera de nuestro país, por la paciencia, a mi hija Sofía Reneé por ser junto a su mami una luz en todo momento

A todos mis maestros pero en especial la Dra. Margarita Dehesa por ser un ejemplo a seguir y de nombrar en esta carrera, a la Dra. Nayeli Ortiz por sus conocimientos y ayuda en estos tres años; y al Dr. Jorge Mendez Navarro por su continuo esfuerzo por mejorar el programa de Gastroenterología, dejarme participar en sus proyectos y demostrar que la calidad académica se logra con superación, esfuerzo y humildad.

Finalmente a mis compañeros quienes han sido una familia.

<b>1. Datos del Alumno</b>	<b>1. Datos del alumno</b>
Apellido paterno Apellido materno Nombre Teléfono Universidad Facultad o escuela Carrera Especialidad Universidad  No de cuenta	Avelar Escobar Oscar Giovanni 5514941087 Universidad de El Salvador Escuela de Medicina Medico Cirujano Gastroenterología Universidad Nacional Autónoma de México 509710396
<b>2. Datos del asesor</b>	<b>2. Datos del asesor</b>
Apellido paterno Apellido materno Nombre (s)	Ortiz Olvera Nayeli X
<b>Datos de la tesis</b>	<b>3. Datos de la tesis</b>
Título   No de páginas Año	La administración de terlipresina es segura y eficaz en el tratamiento de pacientes cirróticos con hemorragia variceal aguda: Alteraciones electrocardiográficas. 39 pp 2012



## INDICE

<b>TEMA</b>	<b>PAGINA</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>1</b>
<b>ANTECEDENTES</b>	<b>2</b>
<b>JUSTIFICACION</b>	<b>12</b>
<b>PLANTEAMIENTO</b>	<b>14</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>15</b>
<b>METODOLOGIA</b>	<b>22</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>27</b>
<b>DISCUSION</b>	<b>29</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>31</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>33</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>35</b>

## **LA ADMINISTRACION DE TERLIPRESINA ES SEGURA Y EFICAZ EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CIRROTICOS CON HEMORRAGIA VARICEAL AGUDA: ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS**

**Objetivo:** Determinar los hallazgos electrocardiográficos en los pacientes con cirrosis hepática y Hemorragia de Tubo Digestivo Alto Variceal.

**Material y Métodos:** Estudio retrospectivo. Se evaluarán las alteraciones cardiacas de todos los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática que consulten con cuadro compatible a Hemorragia de Tubo Digestivo Alto, mayores de 18 años de edad, a quienes de les haya realizado estudio de electrocardiograma y ecocardiograma. Se excluirán aquellos pacientes con antecedente de ingesta de alcohol mayor a 50gr/día, insuficiencia cardiaca descompensada, enfermedad renal crónica no relacionada con la cirrosis hepática, y enfermedades cardiopulmonares crónicas de etiología bien establecida.

**Análisis Estadístico:** Los datos son expresados como medianas (intervalos), promedios ( $\pm$  desviación estándar) y proporciones. Las variables cualitativas fueron evaluadas con prueba de  $\chi^2$  y Z. La comparación de parámetros cuantitativos se realizará utilizando pruebas paramétricas o no paramétricas de acuerdo a la distribución de los datos. Se utilizó la prueba de análisis de las varianzas para comparar entre grupos. Los valores de  $p < 0.05$  serán considerados como estadísticamente significativos. El análisis se realizó utilizando el paquete SPSS para Windows (versión 17.0; SPSS, Chicago, IL, USA).

**Resultados.** Se incluyeron dentro del estudio un total de 30 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática, 15 hombres y 15 mujeres; que consultaron al servicio de admisión continua del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social con sintomatología asociada a Hemorragia variceal aguda, a estos pacientes se les realizó EKG previo al inicio de tratamiento con terlipresina, posteriormente se les realizó estudio endoscópico y a la vez terapia según las características endoscópicas. Se excluyeron aquellos pacientes con diagnóstico de: Cardiopatía isquémica, insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, antecedentes de arritmias de cualquier tipo; carcinoma hepatocelular, y síndrome hepatorenal. Los pacientes se diagnosticaron según la clasificación de Child-Pugh (C-P), de estos 30 pacientes 5 pacientes C-P A, 17 pacientes C-P B y 8 pacientes C-P C. Las principales causas asociadas de cirrosis que se identificaron son. Criptogénica 10 (33,5%), Esteatosis Hepática Grasa no alcohólica (20%), Viral 5 (17%); Alcohol 1 (3%) y Cirrosis Biliar secundaria 1(3%). De los 30 pacientes a 17 se identificaron alteraciones electrocardiograficas, a 10 (33%) se identifica alteraciones electrocardiograficas asociadas a QT largo.

**Discusiones y Resultados.** Los pacientes con cirrosis hepática quienes se encuentran en situaciones de estrés se hacen evidentes alteraciones electrocardiográficas, no se encontró una asociación entre estas y el estadio de su enfermedad.

## **ANTECEDENTES**

La enfermedad hepática crónica y la cirrosis causan aproximadamente 35,000 muertes al año en los Estados Unidos de Norteamérica (EEUU). La cirrosis hepática (CH) es la novena causa de muerte y es responsable del 1.2% de todas las defunciones en este mismo país. En México en el 2008 el Instituto Nacional de Estadística y Geografía registró 31,528 defunciones por CH (23,258 en hombres y 8,263 en mujeres), la causa más frecuente de CH fue el consumo de alcohol, ocupando la quinta causa de muerte en hombres y el sexto en mujeres (1). En EEUU el consumo excesivo de alcohol es la causa mas frecuente de CH, seguida de la hepatitis crónica por virus de hepatitis C (VHC) y la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). En el 2004 en México, Méndez-Sánchez y cols, reportaron que la principal causa de cirrosis es por consumo de alcohol (39.5%), seguida por la hepatitis crónica por VHC (36,6%) y sin causa conocida o criptogénica (10.4%)(2).

De acuerdo a la historia natural de la enfermedad, se han establecido 4 estadios de la CH; así, el estadio 1 se caracteriza por ausencia de ascitis y varices esofágicas con una mortalidad anual baja de 1%; el estadio 2 se caracteriza por la presencia de varices esofágicas pero sin eventos de hemorragia ni desarrollo de ascitis, con una mortalidad anual de 3.7%; en el estadio 3 hay ascitis con o sin varices esofágicas pero que nunca han sangrado con una mortalidad anual promedio de 20%; finalmente, en el estadio 4 el paciente ha presentado ya el primer evento de hemorragia de tubo digestivo alto secundario a ruptura variceal con o sin ascitis, incrementándose la mortalidad anual de manera importante a 57% (3).

La CH es una patología de alta incidencia y cada vez se describen nuevas complicaciones, entre ellas las alteraciones cardiovasculares descritas hace más de 5 décadas caracterizadas por un estado hiperdinámico con afección cardíaca, inicialmente se describió en pacientes con cirrosis hepática secundaria a alcohol con un incremento en la postcarga asociándose a vasodilatadores endógenos secundario al déficit de tiamina, pero en las últimas dos décadas se ha descrito que un porcentaje importante de cirróticos fallecen por complicaciones cardiovasculares(4). En series de autopsias realizadas en pacientes con cirrosis se ha identificado como hallazgos importantes la hipertrofia cardíaca y edema de miocardiocito en ausencia de enfermedad coronaria, hipertensión o enfermedad valvular. (5)

En México, un estudio realizado en autopsias en pacientes cirróticos, fallecidos por diferentes causas, se reportan como hallazgos importantes la alta frecuencia de cardiomegalia e hipertrofia de ventrículo izquierdo (6).

La cardiomiopatía cirrótica (CmC) se define como un síndrome que se caracteriza por disfunción cardíaca crónica en pacientes con cirrosis, el corazón tiene una pobre respuesta contráctil al estrés, alteraciones en la relajación diastólica con anomalías electrofisiológicas en ausencia de alguna patología cardíaca conocida.(4) Este síndrome se encuentra asociado a hipertensión portal y cirrosis, y se caracteriza por alteraciones intrínsecas en la función miocárdica.

## **FISIOPATOLOGÍA**

### **Deterioro de la contractilidad bajo estrés fisiológico.**

Durante el ejercicio o estrés la demanda de consumo de oxígeno se ve incrementada, además de la respuesta fisiológica, hay un incremento en la postcarga cardíaca. Sin embargo, en los pacientes con cirrosis la contractibilidad miocárdica es insuficiente ante la demanda de oxígeno requerida, y se ha observado que durante el estrés o ejercicio la presión diastólica del ventrículo izquierdo y la presión de la arteria pulmonar se incrementa; sin embargo, el índice cardíaco de eyección no cambia, es más se ve disminuido lo cual es contradictorio al aumento de llenado y de presiones que se da en el ventrículo izquierdo. (7).

El deterioro de la función miocárdica se ha estudiado por diferentes métodos. Kelback y colaboradores utilizaron el ecocardiograma y estudios de medicina nuclear para evaluar la función cardíaca en pacientes cirróticos por alcohol, al reposo no se identificó mayor diferencia entre los pacientes con CH y el grupo control, únicamente aumento en la frecuencia cardíaca, pero con el estrés o ejercicio hay un deterioro en la función miocárdica con caída de la función de eyección del ventrículo izquierdo. (8) Se ha reportado otras anormalidades cardíacas en pacientes con CH y ascitis. Grose y colaboradores demostraron que los pacientes cirróticos sometidos a ejercicio máximo, la postcarga cardíaca se incrementa en un 97%, comparándolo con sujetos sanos en quienes esta misma variable cardíaca se incrementa un 300%. (9)

## **Deterioro de la contractibilidad bajo estrés farmacológico**

Se han realizado estudios en pacientes cirróticos donde se han utilizado agentes vasoactivos y se ha logrado demostrar la respuesta inefectiva cardiaca a estos agentes. Limas y cols (10) investigaron la respuesta cardiaca de los pacientes cirróticos, e identificaron que la resistencia vascular periférica en estos pacientes se encuentra significativamente disminuida.

## **Epidemiología, Historia Natural y Presentación Clínica**

La prevalencia y la historia natural de la cardiomiopatía cirrótica aun es limitada en humanos, y su diagnóstico es difícil debido a que la función cardiaca en los pacientes cirróticos en reposo es normal. En su mayoría los pacientes son diagnosticados durante fases de descompensación clínica, identificándose falla cardiaca diastólica y alta función en la postcarga cardiaca. Los pacientes son asintomáticos o los síntomas son indistinguibles de su enfermedad de base (4).

## **Cambios electrofisiológicos**

Se han identificado múltiples anomalías eléctricas en pacientes con cirrosis hepática (anomalías en el intervalo QT, desincronización mecánica y eléctrica, incompetencia cronotrópica) las cuales se encuentran asociadas a las alteraciones de disfunción autonómica que existen en estos pacientes (deterioro en el sistema

nerviosos simpático y deterioro vagal), además severa hipertensión portal, disfunción hepática, citoquinas y endotoxinas. Estos cambios electrofisiológicos al parecer son independientes de la etiología que cause la cirrosis hepática.

La incompetencia cronotrópica se define como falla cardíaca para responder a estímulos fisiológicos o farmacológicos, se da una activación simpática por varios mecanismos (maniobras de Mansalva, estimulación por cambios de temperatura, estrés, ejercicio) no produciéndose un aumento en la frecuencia cardíaca a pesar de elevadas concentraciones de norepinefrina. (11).

### **Prolongación del Intervalo QT.**

La prolongación del QT es un hallazgo electrocardiográfico frecuente en pacientes con cirrosis hepática, esto independientemente de la etiología. Su prevalencia es de aproximadamente un 45%, muy por encima del promedio en la población normal que es de aproximadamente un 5%. Se asocia a la severidad de la enfermedad hepática, presente en el 25% de los paciente con Child-Pugh A, 51% en Child-Pugh B y 60% en Child-Pugh C. (4,11,12) La prolongación del intervalo QT favorece a la presencia de arritmias ventriculares y se asocia a muerte súbita; esto se ha observado en pacientes sometidos a derivación transyugular y/o trasplante hepático.

### **Marcadores séricos**

Péptido natriurético cerebral (PNC), ha demostrado ser un marcador de cardiomiopatía cirrótica desde estadios tempranos de la enfermedad. Los valores

elevados de PNC son proporcionales al engrosamiento de la pared interventricular y del ventrículo izquierdo, se reportan además valores elevados de Troponina 1, que es un marcador de daño cardíaco, y que se ha identificado con valores aumentados en pacientes con daño hepático. (11). Se reportan además valores elevados de adrenomedulina la cual se encuentra relacionada en la regulación del tono vascular y natriuresis, inotropismo cardíaco y también esta elevado en pacientes con cirrosis hepática sin daño cardíaco, así como se encuentra elevado en pacientes con falla cardíaca e hipertrofia de ventrículo izquierdo. Adrenomenulina ejerce su efecto a través de segundos mensajeros como adenosina de monofosfato cíclico (AMPc) el cual incrementa los valores de oxido nítrico el cual provoca reducción en la postcarga, produce dilatación de los vasos coronarios; pero el rol en específico de la función de adrenomenulina en pacientes cirróticos y su asociación en disfunción miocárdica no se ha determinado.

### **Mecanismo fisiopatológicos asociados de cardiomiopatía cirrótica.**

#### Disfunción sistólica

La contractibilidad miocárdica esta regulada principalmente por estimulación beta-adrenérgica. La activación de adrenalina y noradrenalina en los receptores beta-adrenérgicos, conlleva a estimulación de la AMPc. La disfunción sistólica ha sido atribuida a los pacientes con cirrosis hepática por alcohol; sin embargo, también se ha observado en pacientes con cirrosis hepática no alcohólica. La disfunción sistólica empeora con el aumento de la falla hepática. La presencia de ascitis no empeora la



disfunción, ni tampoco la realización de paracentesis. (4)

### Disfunción diastólica

Los hallazgos de disfunción diastólica en cirrosis fueron reportados en 1997. (13) Las alteraciones diastólicas suelen preceder los cambios en la función sistólica, ambas se pueden observar en pacientes cirróticos. La hipertrofia excéntrica del ventrículo izquierdo se asocia al síndrome hiperdinámico, observado en los pacientes con cirrosis, esto se menciona es asociado al aumento de los depósitos de colágeno. Los hallazgos de disfunción diastólica se observan en pacientes con hipertensión portal no cirrótica y en pacientes con ascitis sin hallazgos de hipertrofia cardíaca. Estos hallazgos cardiovasculares se encuentran asociados a deterioro en la relajación miocárdica.

Los cambios en las alteraciones cardíacas en los pacientes con cirrosis se deben a una serie de mecanismos patogénicos, mencionándose cambios en la membrana del cardiomiocito, alteraciones en los receptores beta en los ventrículos, en los receptores muscarínicos, y alteración en los canales de calcio de los ventrículos.

### Disfunción renal

La asociación entre cardiomiopatía cirrótica y la patogénesis en disfunción renal se encuentra en estudio, en pacientes con cirrosis hepática sin complicaciones

asociadas como ascitis, se ha identificado disfunción ventricular contráctil con aumento en la ingesta de sodio en la dieta, aumentando la retención de sodio esto en comparación con pacientes sanos.(14)

Ruiz del Árbol y colaboradores estudiaron la relación entre síndrome hepatorenal y función cardíaca en 23 pacientes con peritonitis bacteriana espontánea, ellos identificaron las variables hemodinámicas previo al tratamiento antimicrobiano y después del tratamiento, mas de un tercio de los pacientes desarrollaron síndrome hepatorenal, 6 fallecieron durante la hospitalización. Los pacientes que desarrollaron síndrome hepatorenal tenían una baja postcarga cardíaca al ingreso y posterior a la resolución del proceso infeccioso, en comparación con los pacientes sin deterioro renal. Se identifico que en los pacientes con proceso infecciosos hubo deterioro en cuanto a la presión arterial media sin cambios en las resistencia sistémica (15)

## **Tratamiento**

En la mayoría de los pacientes la CmC es asintomática, o cursan con manifestaciones subclínicas y es evidente en aquellos casos en los cuales hay aumento del gasto cardíaco. Una vez se identifica el manejo es similar que en pacientes no cirróticos; sin embargo, la reducción de la postcarga será pobremente tolerada en aquellos con falla hepática avanzada en quienes se encuentran con vasodilatación sistémica. Al momento no hay estudios clínicos que indiquen el manejo de la CmC; sin embargo, su estudio se encuentra muy avanzada esto debido a su alta morbilidad y mortalidad.(11)

El bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos disminuye la presión portal y potencialmente reduce el grado de cardiotoxinas de la circulación esplacnica a la circulación sistémica. Henriksen y colaboradores reportaron que la administración de propranolol mejora el intervalo QT en cirrosis. (16). Zambruni y colaboradores estudiaron los efectos de la administración crónica de beta-bloqueadores no selectivos en el intervalo QT en una cohorte de pacientes cirróticos con diferentes grados de descompensación, demostrando que hay mejoría en el intervalo QT en aquellos pacientes con alteraciones en QT de base. No se pudo demostrar alguna asociación en la disminución de la presión portal y el cambio en el intervalo QT. Al final del estudio los autores sugieren que la principal anormalidad en los pacientes cirróticos con alteración en el QT puede deberse probablemente a disociación en los canales de potasio. (17)

## **Pronostico**

Los pacientes con cirrosis hepática son pacientes con pronósticos generalmente desfavorable, y en especial si el trasplante no es realizado. La progresión a neoplasias, sangrados, infecciones entre otras complicaciones hacen peor el pronóstico de estos pacientes. Situaciones que aumentan el gasto cardíaco pueden incidir en un incremento en el daño renal, el cual se ve favorecido por activación del sistema simpático, con un incremento en la contractibilidad cardiaca, se estimula el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Los cambios hemodinámicos asociados a la colocación de sistemas de derivación transyugular porto sistémica e incluso el trasplante hepático aumentan el llenado cardíaco conllevando a insuficiencia cardiaca

congestiva, esto por deterioro en la relajación diastólica aumentando la presión ventricular y llegando a la dilatación ventricular. El deterioro en la función cardiaca produce una disminución en el volumen circulatorio efectivo y aumenta la retención de sodio.(8)

Al momento no existe tratamiento farmacológico para los pacientes con CmC, el trasplante hepático se asocia como la cura para la cirrosis y probablemente también cure este padecimiento. Mientras no exista una terapia específica, el manejo debe considerar el tratamiento según guías para el manejo de insuficiencia cardiaca.

## **Conclusiones**

Las complicaciones cardiovasculares en los pacientes con cirrosis hepática aumentan producto de una combinación de cambios humorales, nerviosos y hemodinámicas. La CmC es producto de disfunción sistólica, diastólica y anomalías electrofisiológicas. La herramienta para el diagnóstico de esta entidad se basa en ecocardiografía y electrocardiograma, y las complicaciones cardiovasculares son producto de disfunción multiorgánica lo cual produce que el pronóstico de estos pacientes sea malo. No hay tratamiento específico, el trasplante se considera como el manejo ideal.(18)

Se necesitan más estudios para que en un futuro se determine el tratamiento ideal en estos pacientes, y determinar de forma aleatorizada las terapias farmacológicas ideales.

## JUSTIFICACION

En nuestro medio existe una elevada prevalencia de pacientes con CH, en el año 2005 el INEGI publicó que se registraron 472,140 defunciones en México; la CH fue la tercera causa de muerte en hombres y la octava en mujeres, para el 2008 las defunciones por enfermedad hepática, especialmente relacionadas a la ingesta de alcohol continúan dentro de las primeras 10 causas de muerte en hombres y en mujeres.

Históricamente la cirrosis hepática no había sido asociada con alteraciones cardíaca, a pesar de que desde la década de los cincuentas se describe un estado hiperdinámico acompañado de múltiples alteraciones vasculares. El estudio de las alteraciones cardíacas en pacientes cirróticos inicia a finales de la década de los ochentas por la muerte súbita de pacientes cirróticos a quienes se les había realizado trasplante hepático, procedimientos derivativos transyugulares sistémicos y procedimientos derivativos quirúrgicos.

En 2005 un grupo de expertos definieron el término de cardiomiopatía cirrótica, como una disfunción crónica cardíaca en pacientes con cirrosis, que se caracteriza por una pobre respuesta del músculo cardíaco a situaciones de estrés, hay alteración en la función diastólica así como anomalías electrofisiológicas.

La CmC es una entidad que aún se encuentra en estudio, la información sobre la prevalencia, historia natural de la enfermedad y el diagnóstico aun es limitado en

humanos, probablemente debido a que la función cardíaca en los pacientes cirróticos en reposo es normal; sin embargo, durante los cuadros de descompensación se hacen manifiestas las alteraciones cardíacas. Por lo que se propone en este estudio evaluar las alteraciones electrocardiográficas durante el evento de hemorragia variceal aguda, ya que el manejo estándar en este grupo de pacientes son los vasoconstrictores como la Terlipresina, los cuales se conoce pueden causar alteraciones en la conducción eléctrica cardíaca.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuál es la prevalencia de alteraciones electrocardiográficas asociadas a cardiomiopatía cirrótica en pacientes cirróticos con hemorragia variceal aguda en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI?

## **OBJETIVOS**

### Objetivo Primario

- Conocer la prevalencia de alteraciones electrocardiográficas en los pacientes cirróticos durante el evento de hemorragia variceal aguda.

### Objetivos Secundarios

- Describir las alteraciones electrocardiográficas presentes durante el evento de hemorragia variceal aguda.
- Determinar la relación entre las alteraciones electrocardiográficas y el grado de insuficiencia hepática, mediante la escala de Child-Pugh.
- Determinar el ritmo cardíaco en el electrocardiograma
- Determinar la frecuencia cardíaca en el electrocardiograma.
- Determinar el intervalo QTc
- Evaluar la relación entre la etiología de la cirrosis y los hallazgos electrocardiográficos.
- Determinar si la presencia de ascitis incrementa la frecuencia de alteraciones eléctricas.



## **MATERIAL, PACIENTES Y METODOS**

### **1. Tipo de estudio**

Transversal.

### **2. Universo de trabajo**

Pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática de cualquier etiología, derechohabientes del IMSS, que acudieron al servicio de Admisión Continua del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HE CMN S XXI), de junio de 2010 a junio 2011.

### **3. Selección de la muestra**

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de hemorragia variceal aguda, con base a los resultados de las pruebas analíticas y endoscopia, a quienes se les realizó EKG durante el evento agudo y que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio, todos los pacientes dieron su consentimiento para participar en el estudio por escrito (Anexo 1 y 2).

#### **a) Criterios de Inclusión**

- a. Mayores de 18 años de edad.

- b. Ambos géneros.
- c. Que aceptaron participar en el estudio.

**b) Criterios de exclusión**

- a. Infecciones activas recientes (PBE, IVU, Neumonía)
- b. Insuficiencia cardiaca compensada o descompensada.
- c. Enfermedad renal crónica no relacionada con la cirrosis.
- d. Enfermedad cardio-pulmonar intrínseca.
- e. Ingesta de alcohol reciente o antigua mayor a 50 gramos/día.
- f. Diagnóstico previo de hipertensión arterial sistémica u otra enfermedad con repercusión cardiopulmonar independiente.

**d) Criterios de eliminación**

- a) Los pacientes que no contaron con los exámenes bioquímicos y de gabinete necesarios para los fines de este estudio.

**4. Realización del Estudio**

Todos los pacientes fueron evaluados bajo el mismo protocolo. En la primera evaluación se recolectaron los siguientes datos:

**a) Historia clínica:** Se aplicó a cada sujeto el formato de historia clínica (HC), el cual fue llenado por el investigador responsable (Anexo 1).

**b) Electrocardiograma:** Se realizó un electrocardiograma de manera convencional

con 12 derivaciones, 6 precordiales con el paciente en decúbito sin que tenga contacto con objetos metálicos despojándolos de los mismos y colocando gel electroconductor o limpiando la superficie de la piel con alcohol en donde colocaremos los electrodos de la siguiente manera: (ver Fig.1)(19)

- Cable RA (right arm o brazo derecho) al electrodo de la muñeca derecha.
- Cable LA (left arm o brazo izquierdo) al electrodo de la muñeca izquierda.
- Cable LL (left leg o pierna izquierda) al electrodo del tobillo izquierdo.
- Cable RL (right leg o pierna derecha) al electrodo del tobillo derecho.
  
- V1. Cuarto espacio intercostal derecho, junto al esternón.
- V2. Cuarto espacio intercostal izquierdo, junto al esternón.
- V3. En un lugar equidistante entre V2 y V4
- V4. Quinto espacio intercostal izquierdo, en la línea medioclavicular.
- V5. Quinto espacio intercostal izquierdo, en la línea axilar anterior.
- V6. Quinto espacio intercostal izquierdo, en la línea axilar media.

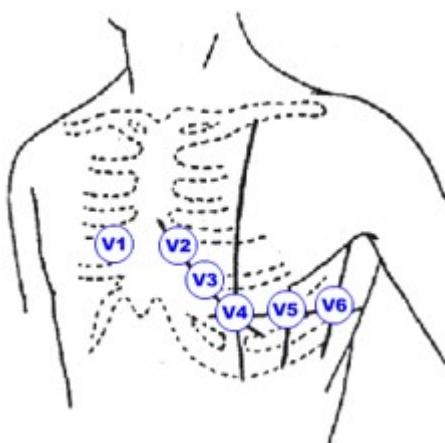


Fig. 1

## 5. Descripción de las variables

**Cirrosis hepática:** Consecuencia final de una gran variedad de enfermedades hepáticas crónicas, que lleva a la pérdida de la arquitectura normal del hígado y una disminución progresiva de sus funciones. La histología es lo que define esta entidad y se caracteriza por la aparición de necrosis hepatocelular, fibrosis y nódulos de regeneración. El termino *cirrosis* deriva del griego que significa “*duro*”.

**Clase funcional de Child Pugh:** El índice actual de Child Pugh incluye 5 variables, 3 bioquímicas, bilirrubina total, albúmina y tiempo de protrombina y 2 clínicas, ascitis y encefalopatía hepática. A estas 5 variables se les otorga un puntaje (a. ascitis: ausente (1), leve (2), moderada (3), b. encefalopatía: no (1), grado I-II (2), grado III-IV (3), c. albúmina: >3.5 gr/dL (1), 2.8-3.5 gr/dL (2), <2.8 gr/dL (3), d. BT: <2 (1), 2-3 (2), >3 (3), y, e. tiempo de protrombina: <2 segundos (1), 2-4 segundos (2), >4 segundos (3)), este puntaje puede ir de 5 a 15 y se clasifica en 5 grupos funcionales, Child Pugh A (5-6 puntos), Child Pugh B (6-9 puntos) y Child Pugh C (10-15 puntos).

**Hemorragia variceal aguda:** La hemorragia gastrointestinal por ruptura variceal es la complicación más frecuente y severa de la hipertensión portal, ocurre en el 30 a 40% de los pacientes con CH y varices, aunque ha mejorado el pronóstico, la tasa de mortalidad en las primeras 6 semanas posterior al sangrado no se ha modificado (15-30%). El diagnóstico y tratamiento es por método endoscópico. Los hallazgos clínicos son la presencia de hematemesis, vómitos en posos de café, melena o hematoquecia según el compromiso vascular.

**Ascitis:** Es la presencia de líquido libre en cavidad abdominal mayor a 25ml. Complicación más frecuente de la cirrosis, se menciona que un 60% de los pacientes con cirrosis hepática compensada desarrolla ascitis en un curso de 10 años, la misma solo ocurre ante la presencia de hipertensión portal y se relaciona a la inadecuada excreción de sodio. El desarrollo del mismo se asocia con un pobre pronóstico y deterioro en la calidad de vida de los pacientes. Se puede clasificar por grados dependiendo de la cantidad de líquido siendo: leve, cuando se identifica únicamente por métodos ultrasonográficos; moderada, si causa distensión del abdomen; y severa, si además de la distensión abdominal hay compromiso respiratorio que amerite tratamiento evacuatorio de urgencia.

**Anormalidades electrofisiológicas:** Intervalo QT prolongado, se considera que debe ser  $>0,44$  segundos en hombres ó  $0,45$  en mujeres, y su estudio permite evaluar las propiedades de la repolarización ventricular.

## **6. Tamaño de la muestra**

Por conveniencia, se seleccionaron todos los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática con Hemorragia Variceal aguda esofágica y/o gástrica.

## **7. Análisis estadístico.**

Los datos son expresados como medianas (intervalos), promedios ( $\pm$  desviación estándar) y proporciones. Las variables cualitativas fueron evaluadas con prueba de

$\chi^2$  y Z. La comparación de parámetros cuantitativos se realizará utilizando pruebas paramétricas o no paramétricas de acuerdo a la distribución de los datos. Se utilizó la prueba de análisis de las varianzas para comparar entre grupos. Los valores de  $p < 0.05$  serán considerados como estadísticamente significativos. El análisis se realizó utilizando el paquete SPSS para Windows (versión 17.0; SPSS, Chicago, IL, USA).

## **Resultados**

Se incluyeron dentro del estudio un total de 30 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática (tabla 1), 15 hombres y 15 mujeres; que consultaron al servicio de admisión continua del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social con sintomatología asociada a Hemorragia variceal aguda, a estos pacientes se les realizó EKG previo al inicio de tratamiento con terlipresina, posteriormente se les realizó estudio endoscópico y a la vez terapia según las características endoscópicas descritas en la tabla 2. Se excluyeron aquellos pacientes con diagnóstico de: Cardiopatía isquémica, insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, antecedentes de arritmias de cualquier tipo; carcinoma hepatocelular, y síndrome hepatorenal. Los pacientes se diagnosticaron según la clasificación de Child-Pugh (C-P), de estos 30 pacientes 5 pacientes C-P A, 17 pacientes C-P B y 8 pacientes C-P C. Las principales causas asociadas de cirrosis que se identificaron son..

- Criptogénica 10 pacientes (33,5%), de estos pacientes únicamente a 1 paciente se le realizó biopsia hepática identificándose fibrosis portal severa, el resto de pacientes se encontraban al momento de ser valorados en nuestro servicio con hallazgos clínicos, bioquímicos, radiológicos y endoscópicos asociados a hipertensión portal,

realizándosele protocolo de estudio sin asociarse a una posible etiología.

- Etiología autoinmune 7 pacientes, incluyéndose en este grupo por cirrosis biliar primaria 4 pacientes (13,5%), colangitis esclerosante primaria 2 (7%) y hepatitis autoinmune 1.(3%)
- Esteatosis Hepática Grasa no alcohólica 6 pacientes, (20%)
- Viral 5, (17%) con anticuerpos positivos para hepatitis C.
- Alcohol 1 pacientes (3%), cirrosis biliar secundaria 1 pacientes (3%).

**Tabla 1.** Características generales de la población

<b>Características</b>		<b>N= 30 (100%)</b>
Género:	Masculino/Femenino	15/15
Edad (años $\pm$ DE)		56,9 $\pm$ 12,3
Etiología	Criptogénica	10 (33.5)
	EHGNA	6 (20)
	Virus de hepatitis C	5 (17)
	Cirrosis biliar primaria	4 (13.5)
	Colangitis esclerosante primaria	2 (7)
	Alcohólica	1 (3)
	Hepatitis autoinmune	1 (3)
	Cirrosis biliar secundaria	1 (3)
Ascitis		12 (40)
Child-Pugh	A	5 (17)
	B	17 (57)
	C	8 (26)
Diabetes Mellitus		13 (43)

Otras características de los pacientes eran que 12 (40%) tenían por clínica o por

hallazgos ultrasonográficos ascitis, 7 en C-P B, y 6 en C-P C. Ictericia 13 pacientes (43%), 3 pacientes (10%) presentaron encefalopatía hepática. En 5 casos (16,12%) se tenían el antecedente de consumo de tabaco; diagnóstico de diabetes mellitus 13 pacientes (43%).

Los hallazgos endoscópicos (Tabla 2) que se encontraron a los pacientes 26 pacientes (86,6%) se les diagnóstico varices esofágicas; 12 pacientes (40%) con várices gástricas; y 11 pacientes con varices esofágicas y gástricas simultáneamente.

**Tabla. 2.** Características endoscópicas de los pacientes (N=30)

	N	M	F
Panendoscopia			
VE	27	15	12
VG	12	5	7
VEG	11		
GP			
Leve	10		
Severa	7		
Tratamiento			
LV	24		
TE	7		
Otras	0		

VE=varices esofágicas; VG=varices gástricas; VEG=varices esofágicas/gástricas; GP=gastropatía portal; LV=ligadura variceal; TE=terapia con esclerosantes



**Tabla. 3.** Características bioquímicas basales de la población.

Características bioquímicas	N= 30
Hemoglobina gr/dL, md (intervalo)	9.1 (6 – 13.2)
Hematocrito %, md (intervalo)	27.8 (20.2 – 38.7)
Leucocitos cel/mm <sup>3</sup> , md (intervalo)	7340 (1500-18650)
Plaquetas (10 <sup>9</sup> /L), md (intervalo)	103.5 (33 - 228)
Tiempo de protrombina (seg), md (intervalo)	16.6 (13.4 – 23.9)
Aspartato-amino-transferasa UI/L, md (intervalo)	41.5 (20 - 316)
Aspartato-alanino-transferasa UI/L, md (intervalo)	33.5 (11 - 212)
Fosfatasa alcalina UI/L, md (intervalo)	97 (59 - 321)
Gama-glutamyl-transpeptidasa UI/L, md (intervalo)	61 (14-461)
Bilirrubina total mg/dL, md (intervalo)	1.21 (0.4 – 16.8)
Albúmina g/L, md (intervalo)	2.8 (2.1 – 4.5)
Glucosa mg/dL, md (intervalo)	154 (73- 398)
Creatinina mg/Dl, md (intervalo)	0.7 (0.4 – 10.1)
Sodio mEq/L, md (intervalo)	141.5 (134-151)
Potasio mEq/L, md (intervalo)	4.05 (2.8 – 5.4)
Cloro mEq/L, md (intervalo)	110 (99-118)
DVP mm, md (intervalo)	12 (10-16.3)
Bazo cm, md (intervalo)	13,71 (7.7-16.7)

Md=mediana; DE=desviación estandar; IMC=índice de masa corporal; Hb=hemoglobina; GB=glóbulos blancos; Pqt=plaquetas; Tp=tiempo de protrombina; AST=aspartato amina transferasa; ALT=alanita amina transferasa; FA=fosfatasa alcalina; BT=bilirrubina total; Gluc=glucosa; GGT=gamma glutamil transferasa; Alb=albumina; CT=colesterol total; TG=triglicéridos; Cr=creatinina; Na=sodio;K=potasio;AFP=alfafetoproteina; USG=ultarsonografía; DVP=diámetro de vena porta; MB=medida de bazo.

Otros hallazgos endoscópicos: gastropatía portal a 17 pacientes (57%). A 23

pacientes (77%) se les realizó ligadura de paquetes variceales, 6 pacientes (20%) aplicación de cianocrilato, y aplicándose a 1 paciente (3%) escleroterapia con polidocanol.

Las características de la edad de los pacientes, el índice de masa corporal; los datos de laboratorio y dentro de los hallazgos ultrasonográficos como el diámetro de la vena porta, y las medidas del bazo se describe en la tabla 3.

De los 30 pacientes 18 (60%) tenían manejo con profilaxis secundaria mixta; 11 pacientes (37%) sin tratamiento profiláctico; y 1 (3%) paciente con profilaxis primaria. Se tomaron durante el internamiento rayos X posteroanterior (RxPA) de tórax, para encontrar alguna asociación entre los cambios electrocardiográficos, y si estos tenía alguna relación al estadio de la enfermedad hepática. Tabla 4. La RxPA fue normal en 26 pacientes (87%), 3 pacientes con cardiomegalia grado I (10%) y 1 paciente con cardiomegalia grado II.

**Tabla 4.** Hallazgos Radiológicos – Clasificación Child Pugh

	CPA	CPB	CPC
RxT			
Normal	4	16	6
CGI	1	1	1
CGII	0	1	0

RxT=radiografía de tórax; CGI=cardiomegalia grado I; CGII=cardiomegalia grado II; CPA=child pugh A; CPB=child pugh B;CPC=child pugh C

**Tabla 5.** Alteraciones electrocardiograficas de la población por grado de insuficiencia hepática

<b>Hallazgos Electrocardiográficos</b>	<b>N= 30 (100%)</b>	<b>C-P A N= 5 (%)</b>	<b>C-P B N=17 (%)</b>	<b>C-P C N= 8 (%)</b>	<b>P*</b>
EKG Anormal	17 (57)	4 (80)	10 (59)	4 (50)	Ns
QT largo	10 (33)	3 (60)	4 (24)	3 (38)	Ns
Bloqueo incompleto de rama izquierda HH	3 (10)	1 (20)	2 (12)	0	Ns
Extrasístoles ventriculares	3 (10)	1 (20)	2 (12)	0	Ns
Bloqueo A-V 1er grado	2 (7)	1 (20)	1 (6)	0	Ns
Bloqueo de la rama derecha del	2 (7)	1 (20)	1 (6)	0	Ns
Sobrecarga sistólica del ventrículo izquierdo	2 (7)	0	1 (6)	1 (13)	Ns
Isquemia subepicardica	2 (7)	0	1 (6)	1 (13)	Ns
Bloqueo del fascículo anterior de rama izquierda HH	1 (3)	1 (20)	0	0	Ns
Hipertrofia del Ventrículo izquierdo	1 (3)	0	0	1 (13)	Ns
Sobrecarga diastólica del ventrículo izquierdo	1 (3)	1(20)	0	0	Ns
Dilatación del ventrículo izquierdo	1 (3)	0	0	1 (13)	Ns
Taquicardia sinusal	1 (3)	0	1 (6)	0	Ns
Bradicardia sinusal	1 (3)	1 (20)	0	0	Ns

CPA=child pugh A; CPB=child pugh B;CPC=child pugh C; HH. Haz de His

Dentro de los hallazgos electrocardiográficos identificados en los pacientes

hospitalizados, 17 pacientes (57%) tenían un trazo anormal; 10 pacientes (33%) con hallazgos reportados como QT largo; otros hallazgos reportados son bloqueo incompleto de rama izquierda de haz de his en 3 pacientes (10%), 3 con extrasistoles ventriculares (10%), bloqueo A-V de 1er grado 2 (7%), bloqueo de la rama derecha del Haz de His 2 (7%), sobrecarga sistólica del ventrículo izquierdo 2 (7%), isquemia subepicárdica 2(7%), bloqueo del fascículo anterior de la rama izquierda del Haz de His 1 (3%), hipertrofia de ventrículo izquierdo 1(3%), dilatación de ventrículo izquierdo 1(3%), taquicardia sinusal 1(3%),y bradicardia sinusal 1 (3%).

Se identificaron los pacientes con ascitis, y los hallazgos con el electrocardiograma. Tabla 6. Un total de 12 pacientes tenían ascitis por clínica, o por hallazgos ultrasonográficos 5 hombres y 7 mujeres; 18 sin evidencia. De los pacientes con ascitis 8 (67%) se reportaba un electrocardiograma anormal, comparándolos con los pacientes sin ascitis 9 (50%); siendo en ambas poblaciones el QT largo el hallazgo más común 4 en los pacientes con ascitis (33%), 6 en los pacientes sin ascitis (33%).

En la tabla 7 se describe la asociación de los hallazgos, y la presencia de los mismos en los pacientes con ingesta de propranolol. De la población 19 se encontraban con tratamiento profiláctico con propranolol, de estos 12 (63%) se identificaron anomalías electrocardiográficas, siendo el 8 (42%) con QT prolongado; de los pacientes sin tratamiento betabloqueador 5 con un electrocardiograma anormal (45%), y 2 (18%) con QT prolongado.

**Tabla 6.** Población con ascitis.

Hallazgos electrocardiográficos	Ascitis N= 12 (100%)	Sin Ascitis N= 18 (100%)	p
Género: Masculino/Femenino	5/7	10/8	-
EKG anormal	8 (67)	9 (50)	-
QTc largo	4 (33)	6 (33)	-
Bloqueo incompleto de rama izquierda HH	0	3 (17)	-
Extrasístoles ventriculares	0	3 (17)	-
Bloqueo A-V 1er grado	0	2 (11)	-
Bloqueo de la rama derecha del HH	1 (8)	1 (6)	-
Bloqueo del fascículo anterior de la rama izquierda HH	0	1 (6)	-
Hipertrofia del Ventriculo izquierdo	1 (8)	0	-
Sobrecarga sistólica del ventriculo izquierdo	1 (8)	1 (6)	-
Sobrecarga diastólica del ventriculo izquierdo	1 (8)	0	-
Isquemia subepicardica	1 (8)	1 (6)	-
Dilatación del ventriculo izquierdo	1 (8)	0	-

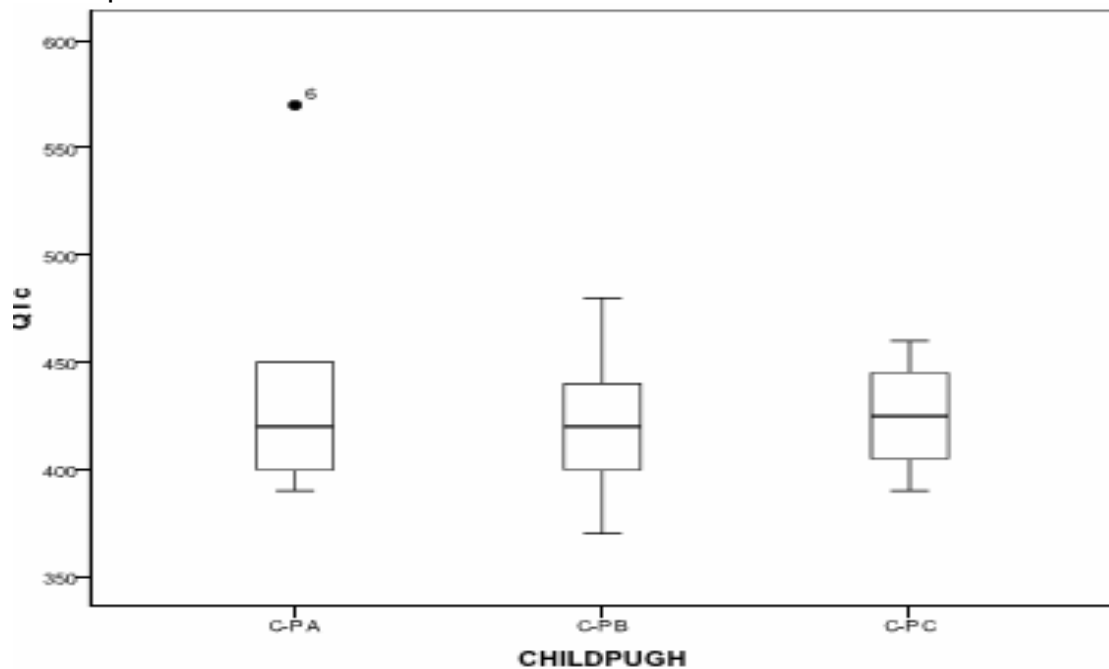
EKG= electrocardiograma; QTc= intervalo QT corregido; HH= haz de his; A-V= auriculo-ventricular.

**Tabla 7.** Población con propranolol como profilaxis para hemorragia variceal y alteraciones electrocardiográficas.

Hallazgos Electrocardiográficos	BB N= 19 (%)	SIN BB N=11 (%)	P
EKG Anormal	12 (63)	5 (45)	-
QTc largo	8 (42)	2 (18)	-
Bloqueo incompleto de rama izquierda HH	3 (16)	0	-
Extrasístoles ventriculares	2 (11)	1 (9)	-
Bloqueo A-V 1er grado	2 (11)	0	-
Bloqueo de la rama derecha del HH	1 (5)	1 (9)	-
Sobrecarga sistólica del ventriculo izquierdo	1 (5)	1 (9)	-
Isquemia subepicardica	1 (5)	1 (9)	-
Bloqueo del fascículo anterior de la rama izquierda HH	1 (5)	0	-
Hipertrofia del Ventriculo izquierdo	1 (5)	0	-
Sobrecarga diastólica del ventriculo izquierdo	1(5)	0	-
Dilatación del ventriculo izquierdo	0	1 (9)	-
Taquicardia sinusal	0	1 (9)	-
Bradicardia sinusal	1 (5)	0	-

BB= Beta-bloqueador; EKG= electrocardiograma; QTc= intervalo QT corregido; HH= haz de his; A-V= auriculo-ventricular.

En la figura 1 se identifican se explica por imagen de caja de valores extremos de QT en los pacientes estudiados.



**Figura 1.** . Caja de valores extremos del intervalo QTc en milisegundos (mms), en sujetos con cirrosis hepática y hemorragia variceal aguda. La línea horizontal representa el valor de la media y la línea vertical indica la inclinación de la distribución. El promedio del intervalo QTc en pacientes C-P A fue 446mms  $\pm$ 73mms, en C-P B fue 424mms  $\pm$ 31.4mms, y en C-P C fue 425mms  $\pm$ 24.5mms, sin diferencia estadísticamente significativa.

## Discusión

Los resultados de este estudio demuestran las que los pacientes con etiología avanzada por clasificación de Child-Pugh son los que mas presentan episodios de hemorragia de tubo digestivo alto, y se busco de forma intencionada los cambios por electrocardiograma a situaciones de estrés de los pacientes, en estos casos asociados a pérdidas de volumen. Tal como reporto Zenchua et al (7) durante el ejercicio o estrés la demanda de consumo de oxigeno se ve incrementada, a demás de la respuesta fisiológica, hay un incremento en la postcarga cardiaca.

Para excluir que los cambios en estrés son asociados a miocardiopatía cirrótica de etiología alcoholica se descartaron los pacientes que presentaron HTDA variceal,

cuyo origen de la insuficiencia hepática haya sido secundaria a alcohol, por lo mismo las principales etiología de los pacientes fueron Criptogénica con un total de 10 pacientes (33,5%) del total, se descartaron otras causas de la etiología de estos pacientes pero muchos se encontraban al momento del sangrado con estudio previos donde se encontraban por hallazgos clínicos, radiológicos, bioquímicos de cirrosis hepática, lo cual no justificaba la realización de estudios invasivos para confirmar por hallazgos histológicos; de etiología autoinmune fueron 7 pacientes, como se describe previamente en este grupo se juntaron pacientes con cirrosis biliar primaria (4), colangitis esclerosante (2) y hepatitis autoinmune (1). El tercer grupo se identificaron los pacientes con EHGNA con un total de 6 pacientes (20%); el grupo de etiología viral fueron pacientes con diagnósticos previo 5 pacientes (17%) de cirrosis hepática por virus C no candidatos a tratamiento antiviral por tener contraindicación por el estadio avanzado de su enfermedad, y 1 paciente con diagnóstico durante su internamiento.

No se identifico alguna asociación entre le estadio de la insuficiencia hepática, y su relación con hallazgos radiológicos de los 31 pacientes, 26 (87%) con hallazgos radiológicos normales, la radiografías fueron tomadas durante el internamiento, cuando los pacientes se encontraban hemodinámicamente estables previo a su egreso, y de los 4 pacientes en los que se encontraban dentro de cardiomegalia Grado I o Grado II no hubo asociación entre el estadio de su enfermedad.

La prolongación del QT es un hallazgo electrocardiográfico frecuente en pacientes con cirrosis hepática, esto independientemente de la etiología. Su prevalencia es de aproximadamente un 45%, muy por encima del promedio en la población normal que es de aproximadamente un 5%. Se asocia a la severidad de la enfermedad hepática,

presente en el 25% de los paciente con Child-Pugh A, 51% en Child-Pugh B y 60% en Child-Pugh C. (4,11,12) Desde la década de los noventas se identificaron estos hallazgos los cuales se identificaron en los pacientes del estudio, un total de 10 pacientes (33%) con hallazgos de QT largo. En los pacientes con ascitis el porcentaje fue igual en 33%, pero se identifico que los pacientes que se encontraban en tratamiento profiláctico con propranolol este hallazgos era mas frecuente en el grupo de pacientes con esta terapia 42% contra 18% en los pacientes sin tratamiento. Para descartar causas adquiridas asociadas a QT prolongado los pacientes incluidos no tenía factores de riesgo para el desarrollo del mismo como alteraciones electrolíticas, perfil tiroideo dentro de rangos normales.

### **Conclusión**

Los estados de estrés por pérdida de volumen en los pacientes cirróticos pueden hacer presentes los hallazgos de miocardiopatía cirrótica, lo mismo se identificaron en nuestro estudio. El uso de terlipresina puede aumentar sus efectos secundarios en los pacientes con cirrosis Child-pugh B y C en quienes es más frecuente esta anormalidad electrocardiográfica de forma adquirida, al momento la cirrosis hepática no se encuentra como factor de riesgo para integrarla dentro de las patologías de riesgo para el síndrome de QT largo adquirido. Siendo una entidad nueva, poco estudiada puede en un futuro ser parte de la búsqueda en pacientes con estadios avanzados de cirrosis hepática, por lo que independientemente de su etiología se debe se integrar estudios cardiovasculares (electrocardiograma, ecocardiografía) con el fin de identificar aquellos pacientes con esta patología para evitar complicaciones en aquellos pacientes candidatos a trasplante hepático o derivación transyugular



portal sistémica donde se hacen mas evidentes estos cambios por el estrés postoperatorio.

## BIBLIOGRAFIA

1. Poo JL, Sánchez-Ávila F, López-Méndez E, et al. Consenso mexicano sobre diagnóstico y tratamiento de la cirrosis hepática. *Ann Hepatol* 2007;6
2. Méndez-Sánchez N, Aguilar-Ramírez JR, Reyes A, et al. Etiology liver cirrhosis in Mexico. *Ann Hepatol* 2004;3:30-3
3. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217-31.
4. Zardi EM, Abbate A, Zardi DM et al. Cirrhotic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardio* 2010;56:539-549.
5. Lunseth JH, Olmstead EG, Abboud F. A study of heart disease in one hundred eight hospitalized patients dying with portal cirrhosis. *Arch Intern Med* 1958;102:405-13.
6. Ortiz NX, Castellanos G, Gómez L et al. Anatomical cardiac alterations in liver cirrosis. An autopsy study. *Annals of Hepatology* 2011;10:321-326.
7. Zenchua M, Lee S. Cirrhotic Cardiomyopathy: Getting to the Heart of the Matther. *Hepatology* 1996;24:451-459.
8. Kelback H, Eriksen J, Brynjolf I et al. Cardiac performance in patient with asyntomatic alcoholic cirrhosis of the liver. *Am J Cardiol* 1984;54:852-855.
9. Grose RD, Nolan J, Dillon JF et al. Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and no-alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 1995;26:326-332.
10. Limas CJ, Guiha NH, Legaki O. Impaired left ventricular function in alcoholic cirrhosis. *Circulation* 1974; 49:755-760.
11. Wong F. Cirrhotic Cardiomyopathy. *Hepatol Int.* 2009;3:294-304.

12. Bernard M, Calandra S, Colantoni A et al. QT-interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible etiology of the disease and possible pathogenic factors. *Hepatology* 1998;27:28-34.
13. Pozzi M, Carugo S, Boari G et al. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 1997;26: 1131-7.
14. Alqahtani S, Fouad Y, Lee S et al. Cirrhotic Cardiomyopathy. *Semin Liver Dis* 2008; 28:59-69.
15. Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernandez J et al. Systemic, renal and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003;8:1210-1218.
16. Henriksen JH, Bentsen F, Hansen EF et al. Acute non-selective beta-adrenergic blockade reduces prolonged frequency adjusted QT interval (QTc) in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 40:239-246.
17. Zambruni A, Trevisani F, Di Micoli A et al. Effect of chronic beta-blockade on QT interval in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2008;48:415-421.
18. Møller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications in cirrhosis. *Gut* 2008; 57:268-278.
19. Mirvis D, Goldberger A. Bonow: Braunwald Heart's Disease – A textbook of Cardiovascular Medicine. 9<sup>th</sup> Ed Elsevier Saunders; 2011; p123.

# ANEXOS

## Anexo 1 SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA HOJA DE RECOLECCION DE DATOS DE PACIENTES CON CIRROSIS HEPATICA

**PACIENTES**  
 No. \_\_\_\_\_  
 Nombre \_\_\_\_\_  
 Registro \_\_\_\_\_  
 Teléfono \_\_\_\_\_  
 Edad \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_ Peso \_\_\_\_\_  
 Talla \_\_\_\_\_ PVT \_\_\_\_\_ PCB \_\_\_\_\_  
 Dx \_\_\_\_\_  
**ANTECEDENTES**  
 Diabetes Mellitus SI NO  
 Hiperlipidemia SI NO  
 Transfusiones SI NO  
 Unidades \_\_\_\_\_ Año \_\_\_\_\_  
 Cirugía SI NO Año \_\_\_\_\_  
 Alcohol SI NO  
 Cantidad/día \_\_\_\_\_ Años \_\_\_\_\_  
 Tabaquismo SI NO  
 Cantidad/día \_\_\_\_\_ Años \_\_\_\_\_  
**CUADRO CLINICO**  
 Asintomático SI NO  
 Fatiga SI NO  
 Pérdida de peso SI NO  
 Ictericia SI NO  
 Ascitis SI NO  
 Perímetro abd \_\_\_\_\_ Gdo \_\_\_\_\_  
 Encefalopatía SI NO  
 Grado \_\_\_\_\_  
**CHILD-PUGH**  
 HTD SI NO  
 VE SI NO  
 VG SI NO  
 GPH SI NO  
 Edema SI NO  
 Estigmas hep SI NO  
 Hepátomegalia SI NO  
 Esplenomegalia SI NO

**TOMOGRAFIA**  
 Fecha \_\_\_\_\_  
 Normal SI NO  
 Hepatopatía crón SI NO  
 Esteatosis SI NO  
 Esplenomegalia SI NO  
 Lesiones Focales SI NO  
 Litiasis vesicular SI NO  
 Dilatación vía biliar SI NO

**RESONANCIA MAGNETICA**  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**TRATAMIENTO**  
**P. PRIMARIA** SI NO  
 DOSIS FREC DIAS  
 B-bloq \_\_\_\_\_  
 5MNI \_\_\_\_\_  
**P. SECUNDARIA** SI NO  
 FARMACOS DOSIS FREC DIAS  
 Bbloqueador \_\_\_\_\_  
 5MNI \_\_\_\_\_  
**TX ENDOSCOPICO** SI NO  
 No. Programa \_\_\_\_\_  
 EV SI NO  
 No. Sesiones \_\_\_\_\_  
 LV SI NO  
 No. Sesiones \_\_\_\_\_  
**CIRUGIA** SI NO  
 Fecha \_\_\_\_\_

**LABORATORIOS**  
 Fecha \_\_\_\_\_  
 Hb \_\_\_\_\_  
 Hto \_\_\_\_\_  
 Leucos \_\_\_\_\_  
 Plaq \_\_\_\_\_  
 TP \_\_\_\_\_  
 TPT \_\_\_\_\_  
 AST \_\_\_\_\_  
 ALT \_\_\_\_\_  
 FAL \_\_\_\_\_  
 BT \_\_\_\_\_  
 BI \_\_\_\_\_  
 BD \_\_\_\_\_  
 Glucosa \_\_\_\_\_  
 BUN \_\_\_\_\_  
 GGT \_\_\_\_\_  
 Prot Tot \_\_\_\_\_  
 Albúmina \_\_\_\_\_  
 Colesterol \_\_\_\_\_  
 Triglicér \_\_\_\_\_  
 Cr \_\_\_\_\_  
 Cl \_\_\_\_\_  
 Na \_\_\_\_\_  
 K \_\_\_\_\_  
 DCr 24hr \_\_\_\_\_  
 Amonio \_\_\_\_\_  
 Hierro \_\_\_\_\_  
 Sat Trans \_\_\_\_\_  
 Ferritina \_\_\_\_\_  
**ELECTROLITOS URINARIOS**  
 Cl U \_\_\_\_\_  
 Na U \_\_\_\_\_  
 K U \_\_\_\_\_

**INFECCIONES**  
 Intrahospitalaria SI NO  
 Extrahospitalaria SI NO  
 NEUMONIA SI NO  
 IVU SI NO  
 PERITONITIS SI NO  
 FLEBITIS SI NO  
 TX DE INFECCIONES SI NO

**HEPATOCARCINOMA** SI NO  
 Fecha Dx \_\_\_\_\_  
 BIOPSIA SI NO  
 Fecha Bx \_\_\_\_\_

**SEROLOGIA**  
 VHB SI NO  
 VHC SI NO  
 GHE \_\_\_\_\_  
 Fecha \_\_\_\_\_  
 aFP \_\_\_\_\_  
 Fecha \_\_\_\_\_  
 EKG(Fecha) \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
**RX TORAX**  
 \_\_\_\_\_  
**PFRp**  
 \_\_\_\_\_  
 Gasometría \_\_\_\_\_ pH \_\_\_\_\_  
 PaO2 \_\_\_\_\_ PaCO2 \_\_\_\_\_  
 SO2 \_\_\_\_\_

**ESTUDIO ENDOSCOPICO**  
 Fecha \_\_\_\_\_  
 No. Estudio \_\_\_\_\_  
 VE SI NO  
 VG SI NO  
 VE Y VG SI NO  
 GPH SI NO  
 Leve Grave  
 VE, VG, GPH SI NO

**OTROS**  
**BIOPSIA HEPATICA**  
 Fecha \_\_\_\_\_  
 No. \_\_\_\_\_  
 Hepatitis crónica SI NO  
 Fibrosis portal SI NO  
 F0 F1 F2 F3 F4  
 Esteatosis (grado) \_\_\_\_\_  
 Cirrosis SI NO

**ULTRASONIDO**  
 Fecha \_\_\_\_\_  
 Normal SI NO  
 Porta (mm) \_\_\_\_\_  
 Bazo (mm) \_\_\_\_\_  
 Ascitis SI NO  
 Colaterales SI NO  
 Hepatopatía crón SI NO  
 Esteatosis SI NO  
 Esplenomegalia SI NO  
 Lesiones focales SI NO  
 Litiasis vesicular SI NO  
 Dilatación vía biliar SI NO  
 Flujo portal \_\_\_\_\_  
 Flujo esplénico \_\_\_\_\_  
 Hallazgos \_\_\_\_\_

**CATERETERISMO SH**  
 GPSH \_\_\_\_\_  
 PSHL \_\_\_\_\_  
 PSHE \_\_\_\_\_  
**PRESIONES CARDIOPUL**  
 GC \_\_\_\_\_  
 PAP \_\_\_\_\_  
 PCP \_\_\_\_\_  
 PAD \_\_\_\_\_

**VCI** \_\_\_\_\_  
**FC** \_\_\_\_\_  
**TA** \_\_\_\_\_  
**PAM** \_\_\_\_\_

**COMENTARIOS**  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
**ECCARDIOGRAMA**  
 Fecha \_\_\_\_\_  
 Parámetros \_\_\_\_\_

## **Anexo 2. Hoja de información a los pacientes**

Usted ha sido seleccionado para participar en el proyecto titulado: **“La administración de terlipresina es segura y eficaz en el tratamiento de pacientes cirróticos con hemorragia variceal aguda: alteraciones electrocardiograficas”**, y para incluirlo necesitamos su consentimiento.

El estudio requiere de hacer una evaluación clínica con interrogatorio de sus antecedentes y exploración de sus condiciones clínicas, toda la información será manejada de manera confidencial. Asimismo, dentro del estudio se realizarán una serie de estudios que incluyen: 1) electrocardiograma, 2) ecocardiograma y 3) estudios de laboratorio con medición de marcadores bioquímicos en sangre (PNC). Lo estudios mencionados son las pruebas no invasivas más útiles para la evaluación de función cardiaca y serán realizadas por médicos especialistas en el área de Cardiología.

Los resultados de este estudio permitirán conocer las anomalías cardiocirculatorias en pacientes con cirrosis hepática de nuestra población, su implicación clínica y pronóstica.

Su participación es voluntaria y por lo tanto, se podrá retirar en forma voluntaria del mismo.

Su participación en este estudio no será recompensada con ningún incentivo económico.

Le agradecemos de antemano su valiosa colaboración.

Para cualquiera aclaración o duda respecto a este estudio favor de acudir con el Dr. Oscar Giovanni Avelar Escobar y Dra. Nayeli Xochiquetzal Ortíz Olvera, al servicio de Gastroenterología Centro Médico Nacional Siglo XXI en horario de 07:00 a 14:00hrs, teléfono 56276900 extensión 21566.

### **Anexo 3. Hoja de consentimiento informado.**

#### **La administración de terlipresina es segura y eficaz en el tratamiento de pacientes cirróticos con hemorragia variceal aguda: alteraciones electrocardiograficas**

Se me ha preguntado si estoy de acuerdo en participar en un trabajo que investiga las alteraciones cardiocirculatorias que se presentan en mi enfermedad (cirrosis hepática) mediante pruebas de función cardiaca no invasivas con la finalidad entenderla y valorar su relación con la evolución de la enfermedad.

He recibido información clara y por escrito de los motivos (objetivos) del estudio, así como de los beneficios y riesgos de los procedimientos necesarios en el protocolo de investigación.

Se han atendido todas mis dudas a cerca de la participación en el protocolo denominado: Hallazgos electrocardiográficos en pacientes con Hemorragia de Tubo Digestivo Alto Variceal.

Seme ha explicado que este estudio consistirá en: asistir por la mañana o tarde según horario del gabinete del hospital de Cardiología Siglo XXI donde se me realizará el estudio Ecocardiograma, electrocardiograma así como la toma de una muestra de sangre.

Los estudios mencionados son pruebas de función cardiaca no invasivas los cuales no implican algún riesgo para su salud, asimismo la toma de muestra de sangre. Se me ha comunicado que los procedimientos empleados en este protocolo, no tendrán costo alguno para mí. Asimismo, se me ha notificado que, ante alguna eventualidad relacionada durante la realización de los estudios del protocolo, los gastos generados por mi atención médica serán cubiertos por el IMSS.

Se me ha informado que por participar en este estudio, no seré recompensado con ningún incentivo económico.

Acepto participar de manera voluntaria. Se me ha asegurado la confidencialidad de la investigación. Sé que puedo retirarme en cualquier momento y que por ello no voy a perder mis beneficios como paciente de instituto.

Nombre \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Testigo1 \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Relación con el sujeto de investigación \_\_\_\_\_

Testigo2 \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Relación con el sujeto de investigación \_\_\_\_\_

Investigador que obtiene el consentimiento

Nombre \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Fecha del consentimiento informado: \_\_\_\_\_ 2011