

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

**“CARDIOMIOPATIA Y CIRROSIS: ALTERACIONES MORFOLOGICAS Y FUNCIONALES EN
CIRROSIS HEPATICA NO ALCOHOLICA”**

TESIS QUE PRESENTA

DR. SERGIO FELIX IBARRA

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN

GASTROENTEROLOGÍA

ASESOR DE TESIS

DRA. NAYELI XOCHIQUETZAL ORTIZ OLVERA

MEXICO, D.F

FEBRERO 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DOCTORA
DIANA G. MENEZ DÍAZ
JEFE DE LA DIVISIÒN DE EDUCACIÒN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTORA
MARGARITA DEHESA VIOLANTE
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGÍA
PROFESOR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DOCTORA
DRA. NAYELI XOCHQUETZAL ORTIZ OLVERA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



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

FECHA 08/04/2010

Estimado NAYELI XOCHIQETZAL ORTIZ OLVERA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle que, el protocolo de investigación en salud presentado por usted, cuyo título es:

CARDIOMIOPATIA CIRROTICA

fue sometido a consideración del Comité Local de Investigación en Salud, quien de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores consideraron que cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética médica y de investigación vigentes, por lo que el dictamen emitido fue de: **A U T O R I Z A D O**.

Habiéndose asignado el siguiente número de registro institucional

No. de Registro
R-2010-3601-36

Atentamente


Dr(a). Mario Madrazo Navarro
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud Núm 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación: SUR DEL DISTRITO FEDERAL Unidad de adscripción: UMAE HE CMNSXXI

AUTOR:

Apellido:

Paterno: FELIX Materno: IBARRA Nombre: SERGIO
Matrícula: 99147770 Especialidad: GASTROENTEROLOGIA Fecha Grad : 28/02/2011

Asesor:

Apellido:

Paterno: ORTIZ Materno: OLVERA Nombre: NAYELI XOCHIQUETZAL
Matrícula: 99375202 Especialidad: GASTROENTEROLOGIA Registro: R- 2010- 3601- 36

Título de la tesis:

CARDIOMIOPATÍA Y CIRROSIS: ALTERACIONES MORFOLÓGICAS Y FUNCIONALES EN CIRROSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA.

Resumen:

Introducción: En las últimas dos décadas, se ha demostrado que la cirrosis hepática (CH), independientemente de su etiología, está asociada con alteraciones cardiovasculares. Las alteraciones cardiovasculares descritas son: incremento del gasto cardíaco (GC) en reposo, disminución de la resistencia vascular sistémica (RVS), contractilidad miocárdica disminuida o disfunción sistólica, hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) asociado a disfunción diastólica y anomalías electrofisiológicas. Estos hallazgos sugieren que en cirrosis también hay una disfunción cardíaca, hasta ahora llamada "cardiomiopatía cirrótica" (CmC). Los estudios validados para valorar función cardíaca en el paciente cirrótico son el ecocardiograma (ECO) y la medición en suero del péptido natriurético cerebral (BNP), observando una correlación entre la elevación del BNP, el grado de insuficiencia cardíaca y hepática (Clasificación de Child T. Pugh).

Objetivo: Describir la frecuencia y el tipo de alteraciones morfológicas y funcionales cardíacas presente en los pacientes con CH de etiología no alcohólica.

Material y Métodos: Estudio prospectivo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de CH no alcohólica, mayores de 18 años de edad, con Hb \geq 10gr/dl y pruebas de función hepática completas, a quienes se les realizó Electrocardiograma (EKG) y ECO. Se excluyeron los pacientes con CH por alcohol, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica no relacionada con la cirrosis hepática, enfermedades cardiopulmonares crónicas de etiología bien establecida, y pacientes descompensados por hemorragia, infecciones (PBE) o encefalopatía manifiesta.

Análisis Estadístico: Los resultados se expresarán en promedios (\pm desviación estándar), mediana (intervalos) y proporciones. Se considerarán estadísticamente significativos los valores de $p < 0.05$.

Resultados: Se incluyeron 30 pacientes, con edad promedio 56,3 años (\pm 13,8), 22 mujeres y 8 hombres; la etiología fue viral en 57% (n=17), criptogénica en 30% (n= 9) y cirrosis biliar primaria en 13,3% (n=4). El Child Pugh (C-P) fue A en 16; B en 10; y C en 4. El 37% presentó ascitis (CP-B= 5; CP-C=4). El 67% recibió propranolol. El EKG fue anormal en el 80% (n=24), con prolongación de QT en el 41% y crecimiento de cavidades en 12%. El ecocardiograma fue anormal en el 80% (n=24), con insuficiencia valvular (tricuspídea y/o mitral ligera) en el 80%; disfunción diastólica en el 66%, e hipertrofia del ventrículo izquierdo en 13,3%. **Conclusiones:** Los resultados confirman la alta frecuencia de alteraciones cardíacas en los pacientes con CH, independientemente de su etiología, la presencia de ascitis, y/o estadios avanzados de la enfermedad hepática. Sin embargo, es necesario realizar estudios con un mayor número de pacientes que nos permita evaluar diferencias significativas.

Palabras Clave:

1) CARDIOMIOPATIA 2) CIRROSIS HEPATICA 3) _____
4) _____ 5) _____ Pags: 51 Ilus: 1

(Anotar el número real de páginas en el rubro correspondiente sin las dedicatorias ni portada)

Para ser llenado por el jefe de Educación en Salud

Tipo de Investigación: _____

Tipo de Diseño: _____

Tipo de Estudio: _____

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis maestros por su gran disposición, paciencia y gran ayuda brindada y a todas las personas que participaron de manera directa e indirectamente.

En especial a la Dra. Nayeli X. Ortiz y al Dr. Oscar Orihuela que dieron la dirección a este trabajo.

1.- DATOS DEL ALUMNO	
APELLIDO PATERNO:	FÉLIX
APELLIDO M ATERNO:	IBARRA
NOMBRE:	SERGIO
TELÉFONO:	5532731208
UNIVERSIDAD:	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA
CARRERA:	MEDICINA GENERAL
ESPECIALIDAD:	GASTROENTEROLOGÍA
No DE CUENTA:	508228115
2.- DATOS DEL ASESOR	
APELLIDO PATERNO:	ORTÍZ
APELLIDO MATERNO:	OLVERA
NOMBRE:	NAYELI XOCHIQUETZAL
3.- DATOS DE LA TESIS	
NOMBRE:	CARDIOMIOPATIA Y CIRROSIS: ALTERACIONES MORFOLOGICAS Y FUNCIONALES EN CIRROSIS HEPATICA NO ALCOHOLICA
No.DE PÁGINAS	51
AÑO	2011

ÍNDICE

Resumen	1
Marco teórico	2
1. Alteraciones hemodinámicas en la cirrosis hepática:	4
1.1. Circulación hiperdinámica	4
1.2. Papel del óxido nítrico	6
1.3. Otros mediadores: TNF y cannabinoides	9
2. Miocardiopatía del paciente cirrótico	11
2.1. Definición y manifestaciones clínicas	11
2.2. Fisiopatología	12
2.3. Alteraciones cardíacas en reposo	14
2.4. Alteraciones cardíacas tras estrés físico	16
2.5. Alteraciones cardíacas tras estrés farmacológico	17
2.6. Diagnóstico	18
Justificación	20
Planteamiento del problema	21
Objetivos	22
Material, pacientes y métodos	23
Procedimiento	27
Electrocardiograma	27
Ecocardiograma	28
Análisis estadístico	30
Consideraciones éticas	30
Resultados	31
Discusión	36
Conclusión	38
Referencias	39
Anexos	48

RESUMEN

CARDIOMIOPATÍA Y CIRROSIS: ALTERACIONES MORFOLÓGICAS Y FUNCIONALES EN CIRROSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA

En las últimas dos décadas, se ha demostrado que la cirrosis hepática (CH), independientemente de su etiología, está asociada con alteraciones cardiovasculares. Las alteraciones cardiovasculares descritas son: incremento del gasto cardíaco (GC) en reposo, disminución de la resistencia vascular sistémica (RVS), contractilidad miocárdica disminuida o disfunción sistólica, hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) asociado a disfunción diastólica y anomalías electrofisiológicas. Estos hallazgos sugieren que en cirrosis también hay una disfunción cardíaca, hasta ahora llamada “cardiomiopatía cirrótica” (CmC). Los estudios validados para valorar función cardíaca en el paciente cirrótico son el ecocardiograma (ECO) y la medición en suero del péptido natriurético cerebral (BNP), observando una correlación entre la elevación del BNP, el grado de insuficiencia cardíaca y hepática (Clasificación de Child T. Pugh).

Objetivo: Describir la frecuencia y el tipo de alteraciones morfológicas y funcionales cardíacas presente en los pacientes con CH de etiología no alcohólica.

Material y Métodos: Estudio prospectivo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de CH no alcohólica, mayores de 18 años de edad, con Hb ≥ 10 gr/dl y pruebas de función hepática completas, a quienes se les realizó Electrocardiograma (EKG) y ECO. Se excluyeron los pacientes con CH por alcohol, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica no relacionada con la cirrosis hepática, enfermedades cardiopulmonares crónicas de etiología bien establecida, y pacientes descompensados por hemorragia, infecciones (PBE) o encefalopatía manifiesta.

Análisis Estadístico: Los resultados se expresarán en promedios (\pm desviación estándar), mediana (intervalos) y proporciones. Se considerarán estadísticamente significativos los valores de $p < 0.05$.

Resultados: Se incluyeron 30 pacientes, con edad promedio 56,3 años ($\pm 13,8$), 22 mujeres y 8 hombres; la etiología fue viral en 57% ($n=17$), criptogénica en 30% ($n=9$) y cirrosis biliar primaria en 13,3% ($n=4$). El Child Pugh (C-P) fue A en 16; B en 10; y C en 4. El 37% presentó ascitis (CP-B= 5; CP-C=4). El 67% recibió propranolol. El EKG fue anormal en el 80% ($n=24$), con prolongación de QT en el 41% y crecimiento de cavidades en 12%. El ecocardiograma fue anormal en el 80% ($n=24$), con insuficiencia valvular (tricuspídea y/o mitral ligera) en el 80%; disfunción diastólica en el 66%, e hipertrofia del ventrículo izquierdo en 13,3%.

Conclusiones: Los resultados confirman la alta frecuencia de alteraciones cardíacas en los pacientes con CH, independientemente de su etiología, la presencia de ascitis, y/o estadios avanzados de la enfermedad hepática. Sin embargo, es necesario realizar estudios con un mayor número de pacientes que nos permita evaluar diferencias significativas.

MARCO TEÓRICO

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) ocupa la novena causa de muerte en EEUU y es responsable del 1.2% de todas las defunciones. El consumo excesivo de alcohol es la primera causa de cirrosis hepática en EEUU seguida de la hepatitis C crónica (VHC) e hígado graso no alcohólico (EHGNA), cuya evolución a la cirrosis se estima en alrededor del 8 a 10% de los casos. La CH constituye la enfermedad hepática crónica de mayor prevalencia en nuestro medio. En el 2003, en México se registraron 26,810 defunciones por CH (6,332 en mujeres y 20,748 en hombres). En el caso de los hombres fue la tercera causa de mortalidad general, tan solo después de la Diabetes mellitus tipo 2 y la cardiopatía isquémica¹. En 2004, Méndez-Sánchez y cols, reportaron que en México la principal causa de cirrosis es el consumo excesivo de alcohol (39.5%), seguida por la hepatitis crónica por VHC y criptogénica (36.6% y 10.4% respectivamente), otras causas menos frecuentes fueron la cirrosis biliar primaria (CBP) y la hepatopatía crónica por virus B (VHB)².

Históricamente la CH no había sido asociada a anormalidades cardíacas, a pesar del hecho que la circulación hiperdinámica ha sido descrita en pacientes cirróticos hace más de 50 años³. Se ha reportado que los pacientes cirróticos presentan taquicardia en reposo, aumento de la temperatura periférica y pulso "saltón", alteraciones inicialmente atribuidas al efecto cardiotóxico del alcohol. Asimismo, reportes de muerte súbita debida a falla cardíaca en el postrasplante hepático, colocación de TIPS y derivaciones quirúrgicas, originó el interés en investigar disfunción cardíaca relacionada a cirrosis.

En 2005, un grupo de hepatólogos y cardiólogos expertos se reunieron en Montreal y propusieron definir y caracterizar la Cardiomiopatía cirrótica (CmC). *Así, se define como una forma de insuficiencia cardíaca crónica en pacientes cirróticos, caracterizada por respuesta contráctil atenuada al estrés y/o relajación diastólica alterada, acompañada de alteraciones electrofisiológicas en ausencia de enfermedad cardíaca conocida*⁴.

La insuficiencia cardiocirculatoria es una alteración relativamente frecuente en los enfermos con CH, especialmente en las fases avanzadas de la enfermedad (pacientes con ascitis). Esta disfunción circulatoria es debida principalmente a la vasodilatación arterial esplácnica, secundaria a hipertensión portal, la cual es debida a alteraciones vasculares a nivel hepático que finalmente conlleva a la repercusión sistémica (Tabla 1).

En las últimas dos décadas, se ha demostrado que la cirrosis *per se* está asociada con anormalidades cardiovasculares, independientemente de su etiología. Hasta ahora se han descrito alteraciones en el gasto cardiaco (GC) en reposo, disminución de la resistencia vascular sistémica (RVS), contractilidad miocárdica disminuida y/o incompetencia sistólica, las cuales están presentes especialmente bajo condiciones de estrés (fisiológico, físico o farmacológico); la hipertrofia del ventrículo izquierdo (VI) se ha asociado a disfunción diastólica y anormalidades electrofisiológicas⁵.

Tabla 1. Cambios en los territorios vasculares en el paciente cirrótico

1. Circulación hepática:

- Aumento de la resistencia del flujo portal.
- Disminución de la distensibilidad sinusoidal.
- Incremento de la producción de vasoconstrictores.
- Disminución intrahepática de óxido nítrico.

2. Circulación esplácnica:

- Aumento de la presión en el sistema venoso portal.
- Vasodilatación de arteriolas esplácnicas
- Aumento en el flujo de la vena porta.
- Aumento de la presión intestinal capilar.
- Desarrollo de la circulación portocolateral.

3. Circulación sistémica:

- Disminución del volumen arterial efectivo.
- Aumento del gasto cardiaco.
- Disminución de la resistencia vascular sistémica.
- Aumento de los sistemas vasoactivos endógenos (SNS, SRAA y ADH)*.
- Disminución de la presión arterial sistémica.

* SRAA, sistema renina-angiotensina-aldosterona; SNS, sistema nervioso simpático; ADH, hormona antidiurética

Desde que se constató la existencia de la circulación hiperdinámica y las alteraciones cardiovasculares en el paciente cirrótico, diferentes grupos han investigado su patogenia. A pesar de ello, la causa del deterioro en la función contráctil cardiaca, que probablemente es multifactorial, no se conoce con exactitud. Se han implicado varios factores como la alteración del receptor B-adrenérgico, del receptor muscarínico, de la membrana plasmática, del mecanismo del calcio, así como factores como el óxido nítrico (ON), endotoxinas, citocinas, ácido biliar, bilirrubinas y monóxido de carbono (CO). Entre los factores implicados, el deterioro de la función del receptor B-adrenérgico parece ser uno de los más importantes⁶

La disfunción cardiaca no ha sido documentada en todos los pacientes cirróticos, especialmente en aquellos con buena reserva hepática (ej. Clasificación de A de Child T. Pugh o estado pre-ascítico) y su significado clínico continúa bajo discusión e investigación⁷.

Alteraciones hemodinámicas en la cirrosis hepática

Circulación hiperdinámica

Kowalski y Abelmann documentaron por primera vez la existencia de circulación hiperdinámica en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada hace casi 50 años³. 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 portal⁸. 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 portal⁸⁻⁹. La vasodilatación del lecho esplácnico es un factor primordial en la disminución de las resistencias vascular es 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. 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^{8,10,11}. 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. 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^{8,12}. 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 α -1 adrenérgicos^{13,14}. 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. 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^{15,16}. Tras la infusión de vasoconstrictores como la noradrenalina o la angiotensina II, se observa en pacientes cirróticos una respuesta vascular defectuosa. Esta hiporreactividad se ha localizado en el endotelio vascular, puesto que es corregible al extraer el mismo¹⁷. 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, si no que afectan a múltiples órganos, produciéndose múltiples fallos orgánicos^{8,12}. 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^{18,19}, 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 coma²⁰. La vasodilatación cerebral aumentaría la superficie capilar y favorecería la difusión de sustancias tóxicas, contribuyendo al desarrollo del coma hepático²¹. 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 sistémica²². A nivel renal, la vasodilatación esplácnica 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^{13,14,23}. 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^{24,25,26}.

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 hepática²⁷. 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 Moncada²⁷. 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^{28,29} o de forma crónica³⁰. A nivel esplácnico se observa una disminución del flujo portal y un aumento de las resistencias vasculares esplácnicas^{28,29}, 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 vasopresina³⁰. Asimismo, al administrar N-nitro-L-arginina, un inhibidor no específico de NOS, a ratas sanas y ratas cirróticas, el efecto presores más importante en las ratas cirróticas, lo cual es sugestivo de que existe un aumento de actividad del NO endógeno³¹. 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 portosistémicas³².

Si se realiza la inhibición de la producción de NO de forma crónica, se observa que aumentan las resistencias y mejoran los shunts portosistémicos³³. 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^{33,34}. El NO está implicado tanto en la neovascularización como en el remodelado de la pared vascular³⁴. 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 endotelio¹². 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 sodio³⁵. 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 sanas³¹. 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 portal³⁶. Se produce además una disminución de las concentraciones plasmáticas de renina, aldosterona y vasopresina hasta alcanzar rangos normales sin alterar la tasa de filtración glomerular³⁵. 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 agua³⁰. 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 endotelina³⁷. Este defecto vascular en la circulación esplácnica se corrige al administrar inhibidores de la NOS y además se localiza en el endotelio vascular, puesto que al extraerlo se restaura la capacidad de respuesta a los vasoconstrictores vascular. El segundo mensajero intracelular del NO, el guanosín monofosfato cíclico (GMPc), ha sido utilizado como marcador sensible de la producción vascular de NO, comprobándose niveles elevados de GMPc en muestras de la arteria mesentérica superior de ratas cirróticas sobretodo con ascitis y en la arteria aorta de ratas con hipertensión portal³⁸. El NO puede activar directamente, sin mediación del GMPc, los canales de potasio en la célula muscular lisa vascular³⁹. 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 agua⁴⁰.

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 sanos⁴¹. 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 ascitis⁴¹. En el aire exhalado en los pacientes cirróticos existe una concentración superior de NO que en sujetos sanos. 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 cardíaco⁴².

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 elevada⁴³.

Vallance y Moncada propusieron en 1991 que la endotoxemia 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 hiperdinámico²⁷. No obstante, hasta nuestros días esta hipótesis no ha podido ser demostrada. 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 y que éstas se han asociado a un aumento en la producción de NO^{44,45,46,47}. A nivel de la circulación esplácnica 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 esplácnico en la hipertensión portal 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^{48,49}. Este déficit de NO provoca un aumento del tono vascular y por tanto, un aumento de las resistencias vasculares intrahepáticas⁵⁰. Esto provoca un aumento de la presión de perfusión en respuesta al aumento del flujo y por tanto, produce estrés de rozamiento. 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. Esto indica que quizás existen otros factores implicados a parte del estrés de rozamiento en el aumento de la producción de NO.

Otros mediadores: TNF y cannabinoides

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es una citocina proinflamatoria secretada por las células mononucleares en respuesta a estímulos inflamatorios, infecciosos o a endotoxinas. La relación entre el NO, las endotoxinas y el TNF α ha sido estudiada en modelos experimentales animales y en humanos. La concentración sanguínea de TNF α está aumentada en pacientes con enfermedad hepática crónica y en modelos experimentales de hipertensión portal al compararlos con controles sanos. Además, el TNF α está implicado en la patogénesis de la circulación hiperdinámica y es un importante mediador en la liberación del NO⁴⁶. En modelos

experimentales de ratas con hipertensión portal, se detectan unos niveles plasmáticos elevados de TNFa. Si se administran anticuerpos policlonales anti-TNFa o se inhibe la síntesis de TNFa con talidomida se previene el desarrollo de la circulación hiperdinámica y disminuye la presión portal, probablemente a través de la vía del NO⁵¹. En humanos, la relación entre la producción de TNFa y la translocación bacteriana ha sido sugerida tras comprobar que existen niveles elevados de TNFa 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 bacteriana⁵². Al administrar norfloxacin, 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 cannabinoide estaría implicado en la patogénesis de las alteraciones cardiovasculares observadas en los pacientes cirróticos. La anandamida es el primer endocannabinoide descrito y el más conocido⁵³. Este mediador reproduce los efectos del tetracannabinol, el compuesto activo de la marihuana, produciendo analgesia, hipotermia, alteraciones inhibitorias motoras y también, alteraciones hemodinámicas⁵³. En el modelo experimental de rata con shock endotóxico, la hipotensión producida por los lipopolisacáridos puede ser prevenida mediante el pretratamiento con antagonistas de los receptores de cannabinoides. 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 cirróticas⁵⁴. Estos resultados sugieren que los cannabinoides están implicados en la patogénesis de las alteraciones hemodinámicas en los pacientes cirróticos.

Miocardopatía del paciente cirrótico

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 periféricas³. 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 farmacológico⁴. 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 miocardopatía alcohólica. 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 11 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 cardíaca 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 cardíaca se denomina miocardopatía del cirrótico^{5,25}. La repercusión clínica de la miocardopatía 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 cardíaca en forma de insuficiencia cardíaca congestiva aumentando la morbilidad y la mortalidad del procedimiento. 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 anomalías o hallazgos cardiovasculares, en condiciones basales de reposo y en estrés, tras un esfuerzo o tras un estímulo farmacológico.

Fisiopatología

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 β -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 β -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 β 2-adrenérgicos en los linfocitos sanguíneos en pacientes cirróticos⁵⁵. 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 β . 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 β -adrenérgicos, se produce una disminución del gasto cardíaco en los pacientes cirróticos.

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 direcciones⁵⁶. 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. Esta alteración de las propiedades físicas de la membrana plasmática de los miocitos provocaría una alteración de la unión entre el receptor β -adrenérgico y la proteína G. Por lo tanto, parece evidente que la integridad de la membrana plasmática es básica para la correcta función de los receptores de membrana²⁵.

Dado que la contractilidad cardíaca depende de la interrelación entre la estimulación β -adrenérgica y la inhibición colinérgica, el posible papel de los receptores muscarínicos también se ha estudiado en el modelo experimental de rata cirrótica⁵⁷. 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 cirrótico⁵⁷.

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 cardíaca en pacientes no cirróticos, tales como, la miocardiopatía isquémica⁵⁹, la miocarditis autoinmune, y el shock séptico produciendo una caída de las resistencias vasculares periféricas, tiene un papel inotropeo negativo y disminuye la estimulación del receptor β -adrenérgico en pacientes no cirróticos con insuficiencia cardíaca.

El papel del TNF α 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 cardíaco⁶⁰.

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 exacto⁶¹.

Finalmente, estudios recientes han valorado el papel del CO en las alteraciones hemodinámicas de la cirrosis hepática. El CO, al igual que el NO, es un gas de vida media muy corta, pero con importantes funciones dentro del organismo. El CO aumenta los niveles de GMPc activando la guanilato ciclasa⁶². El NO también estimula la guanilato ciclasa, pero probablemente, aunque el NO es el activador más poderoso de la guanilato ciclasa, 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 cardíaca 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.

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 izquierdo⁶³. 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. Asimismo se ha descrito un aumento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo y del tabique interventricular⁶⁴. Recientemente se ha observado un aumento en el tamaño de las cavidades cardíacas derechas al comparar pacientes cirróticos con y sin ascitis⁶⁵. 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. 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 E⁶⁶.

En los pacientes cirróticos se ha constatado una disfunción diastólica manifestada por una disminución del cociente E/A al aumentar la onda A y sobretodo, esta diferencia aparece al comparar pacientes cirróticos con y sin ascitis⁶³. Además se produce un alargamiento del

tiempo de desaceleración de la onda E⁶³, 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 ascitis⁶⁴. El tamaño de la aurícula izquierda también es superior en el paciente cirrótico, sobretodo si el paciente tiene ascitis⁶⁷. 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 (. 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 contráctil del ventrículo izquierdo. En cardiomiopatía de cualquier tipo el PPE está alargado y el TEVI está acortado, por lo que la relación PPE/TEVI está aumentada.

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 reposo⁶³. 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 hepática⁶⁸. 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 ascitis⁶⁸. Han sido descritas alteraciones electrocardiográficas en los pacientes cirróticos. La más descrita es la prolongación del intervalo QTc (intervalo QT corregido por la frecuencia cardíaca), que puede producir arritmias ventriculares y muerte súbita⁶⁹. 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. En cuanto a si se relaciona con la severidad de la enfermedad hepática, hay trabajos con resultados discordantes⁷⁰, pero todos ellos coinciden en su reversibilidad tras el trasplante hepático. El alargamiento del QTc produce alteraciones en la relación cardíaca de excitación-contracción manifestada como una alteración entre la función eléctrica y mecánica. 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 normales⁷¹.

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 al⁷². 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.

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^{64,73}.

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 esfuerzo⁶⁴. En cuanto al gasto cardíaco, éste aumenta tras el ejercicio, pero menos de lo previsto. Asimismo se produce un aumento del volumen telediastólico y del volumen telesistólico, produciendo un ligero aumento del volumen sistólico. 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 alcohólicos⁶⁴. 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. Lee et al valoraron la respuesta hemodinámica postprandial en pacientes cirróticos⁷⁴. 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 supina⁷⁵.

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 similares⁷⁵. 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 sodio⁷⁵.

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 al⁷⁶ y Mikulic et al⁷⁷ 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 digoxina⁷⁶.

Mikulic et al utilizaron también un exploración invasiva, el cateterismo cardíaco, para evaluar la respuesta cardíaca en pacientes cirróticos alcohólicos tras la administración de dobutamina⁷⁷. La dobutamina es un agonista β_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. 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.

Diagnóstico

Los estudios complementarios que se han utilizado para valorar la función cardíaca en el paciente cirrótico es el ecocardiograma. Los hallazgos ecocardiográficos que se han descrito son: una función sistólica global normal con fracción de eyección normal del ventrículo izquierdo (FEVI), aumento del grosor de la pared, del tabique interventricular, y aumento del tamaño de las cavidades cardíacas derechas.

La función diastólica ha sido valorada midiendo la velocidad del flujo transmitral mediante el doppler, con medición de: la onda E, la onda A, relación E/A, tiempo de desaceleración de la onda E y tiempo de relajación isovolumétrica^{65,67}. La disfunción diastólica, se manifiesta por una disminución del cociente E/A, alargamiento del tiempo de desaceleración de la onda E, y aumento del tamaño de la aurícula izquierda, sobre todo si el paciente tiene ascitis; y aumento del tiempo de relajación isovolumétrico, independientemente de la presencia de ascitis.

Los intervalos de tiempo sistólico, es una medición no invasiva validada por estudio de cateterismo cardíaco, que evalúa la contractilidad ventricular con la toma del electrocardiograma, simultáneo a la determinación del pulso carotídeo y el fono cardiograma. Los parámetros obtenidos más importantes son: el periodo de preeyección (PPE), el tiempo de

eyección del VI (TEVI), y la relación PPE/TEVI. En pacientes cirróticos, se ha observado un alargamiento del PPE, acortamiento del TEVI y un aumento en la relación PPE/TEVI en condiciones basales de reposo y tras el esfuerzo. Asimismo, las alteraciones de la contractilidad ventricular empeoran con la progresión de la enfermedad, independientemente de la etiología, siendo más marcada en los pacientes con ascitis⁶⁶.

En el EKG se encuentra la prolongación del intervalo QT corregido (QTc), arritmias ventriculares y malignas que pueden predecir muerte súbita. Recientemente se ha indicado que el uso de los B-bloqueantes no selectivos, puede disminuir la prolongación del QTc hasta valores normales⁷⁸.

Un método bioquímico no invasivo para evaluar la función cardíaca, es la determinación del péptido natriurético cerebral (BNP), marcador sensible y específico para diagnóstico de Insuficiencia cardíaca en estadios tempranos, el cual se encuentra elevado en pacientes cirróticos pre-ascíticos pero más común en pacientes con ascitis⁷⁹. Existe correlación entre la elevación del BNP, la gravedad de la cirrosis (Clasificación de Child T. Pugh) y el grado de insuficiencia cardíaca. También los niveles del BNP son proporcionales al grosor de la pared septal interventricular y del ventrículo izquierdo⁷⁹.

JUSTIFICACIÓN

En nuestro medio existe una elevada prevalencia de pacientes con CH, la cual es una enfermedad de evolución crónica e incurable, por lo que el objetivo del tratamiento es prevenir el desarrollo de las complicaciones. La CH tiene dos fases una compensada en la cual están ausentes las complicaciones (sangrado variceal, ascitis, encefalopatía hepática e insuficiencia hepatocelular), y una fase descompensada que se caracteriza por el desarrollo de cualquiera de estas complicaciones. Otras complicaciones descritas en los pacientes cirróticos son la disfunción cardíaca, hipertensión portal, síndrome hepatopulmonar y cambios en los diferentes territorios vasculares (renal, cerebral, etc)⁴. El pronóstico de pacientes con cirrosis y enfermedad hepática aguda esta influenciado por la disfunción hepática pero también por las alteraciones de otros sistemas extrahepáticos. La insuficiencia cardiocirculatoria es una alteración relativamente frecuente en los enfermos con CH, especialmente en las fases avanzadas de la enfermedad (pacientes con ascitis). Esta disfunción circulatoria es debida principalmente a la vasodilatación arterial esplácnica, secundaria a hipertensión portal, la cual es debida a alteraciones vasculares a nivel hepático que finalmente conlleva a la repercusión sistémica.

Para el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca se pueden utilizar métodos no invasivo a través de la medición del péptido natriurético cerebral (BNP), EKG y la Ecocardiografía. La tendencia actual es diagnosticar de manera oportuna las complicaciones extrahepáticas del paciente con CH, las cuales pueden limitar las opciones terapéuticas, afectan la calidad de vida y ensombrecen el pronóstico del paciente cirrótico.

En este estudio se propuso evaluar las alteraciones morfológicas y funcionales del paciente cirrótico, de etiología no alcohólica, utilizando métodos no invasivos, y así conocer su prevalencia en nuestra población.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Describir los hallazgos ecocardiográficos y electrocardiográficos en pacientes con cirrosis hepática de etiología no alcohólica.

OBJETIVOS:

Objetivo primario:

1. Describir la frecuencia y el tipo de alteraciones morfológicas y funcionales cardíacas presentes en los pacientes con CH de etiología no alcohólica.

Objetivos secundarios:

1. Determinar el grado de insuficiencia hepática mediante la escala de Child T. Pugh.
2. Determinar el estadio de la enfermedad de acuerdo a la historia natural de la enfermedad.
3. Determinar el ritmo cardíaco en el electrocardiograma (EKG).
4. Determinar el Q-Tc.
5. Determinar la función sistólica.
6. Determinar la función diastólica.

MATERIAL, PACIENTES Y METODOS

1. Tipo de estudio

Diseño transversal.

2. Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de CH confirmada por biopsia hepática o por criterios clínicos, bioquímicos, de imagen y endoscópicos; de etiología no alcohólica, que acudieron de manera subsiguiente al servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HE CMN S XXI), a quienes se les realizó electrocardiograma y ecocardiograma durante el seguimiento, y que aceptaron participar en el estudio.

3. Selección de muestra

a) *Criterios de Inclusión*

- 1.- Pacientes mayores de 18 años y menores de 80.
- 2.- Hombres y mujeres
- 3.- Aceptación para participar en el estudio
- 4.- Niveles de Hb igual o mayor a 10gr/dl.
- 5.- Seguimiento mínimo de 1 año en la consulta externa.

b) Criterios de exclusión

- 1.- Enfermedad hepática descompensada por hemorragia, ascitis grado III, encefalopatía hepática o hepatocarcinoma.
- 2.- Infecciones activas recientes (PBE, IVU, Neumonía)
- 3.- Insuficiencia cardiaca compensada o descompensada.
- 4.- Enfermedad renal crónica no relacionada con la cirrosis (creatinina >1.5mg/dl).
- 5.- Enfermedad cardio-pulmonar intrínseca.
- 6.- Ingesta de alcohol reciente o antigua mayor a 50 gramos/día.
- 7.- Diagnóstico previo de Diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, cardiopatía isquémica o valvular, y enfermedad pulmonar crónica.
- 8.- Diagnóstico de enfermedades crónicas de mal pronóstico (ej. Cáncer, VIH, y disfunción tiroidea).

c) Criterios de eliminación

- 1.- Los pacientes que no cuenten con los exámenes bioquímicos y de gabinete necesarios para los fines de este estudio.

4.- Descripción de las variables

Cirrosis hepática: El término *cirrosis* deriva del griego que significa “duro”. 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.

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, el 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).

Ascitis: Acumulación patológica de líquido en la cavidad peritoneal.

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.

Disfunción sistólica: Incapacidad cardiaca para expulsar el volumen que debe satisfacer las necesidades metabólicas de los diferentes órganos y sistemas. Esta función dinámica efectiva se valorar a través de los índices de función sistólica (fracción de acortamiento y fracción de eyección)

- Fracción de acortamiento: relación entre la diferencia de los diámetros telediastólicos y telesistólicos del ventrículo izquierdo (VI). Su valor normal es superior al 25%. Expresa el grado de acortamiento sistólico del eje menor del ventrículo izquierdo

- Fracción de eyección: índice de función global que expresa el grado de acortamiento de las fibras, se define como la razón del volumen latido (volumen telediastólico-volumen telesistólico) con respecto al volumen telediastólico del VI

Disfunción diastólica: Índices patológicos de llenado que suelen descubrirse en ecocardiografía y se acompaña en una disminución de la frecuencia e llenado diastólico temprano o de una prolongación del período de relajación isovolumétrico, además existe aumento de la presión de llenado diastólico.

PROCEDIMIENTO

Todos los pacientes fueron evaluados bajo el mismo protocolo. En la primera evaluación se realizó: a) Historia clínica completa con características socio-demográficos, método diagnóstico de la cirrosis hepática, etiología de la cirrosis hepática, fecha y diagnóstico de la biopsia hepática, analítica para estadificar clase funcional, ultrasonido abdominal, endoscopia alta (anexo 1), y las pruebas de función cardíaca: Electrocardiograma y Ecocardiograma bidimensional.

a) Historia clínica: (Anexo 1).

b) Electrocardiograma: Se realizó un electrocardiograma de manera convencional, con el paciente en decúbito supino, 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 se colocaron los electrodos de la siguiente manera: (Fig.1)

- 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.

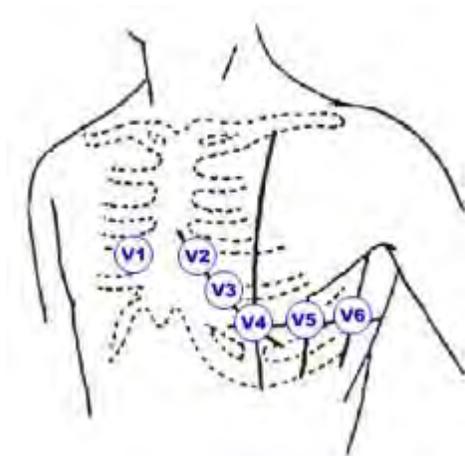


Fig. 1

c) Ecocardiograma bidimensional: Se realizó un ecocardiograma transtorácico completo utilizando un aparato de ecocardiografía comercial Philips iE33. Se realizó un ecocardiograma estándar en modo M, bidimensional (2-D) y doppler mientras el paciente permanece 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 las dimensiones de las cavidades ventriculares izquierdas en sístole y diástole y de las aurícula izquierda, el grosor del tabique interventricular, de la pared posterior del VI, y la masa VI. La FEVI se calculará mediante el ecocardiograma 2-D, utilizando el método de Teicholz. El cálculo del índice de volumen latido o sistólico se realizará mediante el producto de la integral de la velocidad tiempo por el área en el tracto de salida del VI ajustado a la superficie corporal. El doppler permitirá obtener la velocidad de llenado del VI.

El criterio que utilizamos para valorar la presencia de hipertrofia del VI fue: masa del VI >130g/m² en los varones y >110g/m² en las mujeres.

Todos los estudios de eco cardiografía serán realizado por el mismo observador e interpretados con la ayuda de un segundo observador.

Los parámetros que se determinaran por eco cardiografía son:

- Índice volumen latido (IVL), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI),
- 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= $0.8 \times [1.05 \times (DVD+TIV+PP)^3 - DVD^3] / m^2$).
- E/A, tiempo de desaceleración de la onda E.
- Eco tisular (TDI)
- Período expulsivo.

ANALISIS ESTADISTICO

Para las características demográficas, clínicas y bioquímicas se utilizó estadística descriptiva. Los resultados se expresan en promedios (\pm desviación estándar), medianas (intervalos), y proporciones. Las variables cualitativas se evaluaron con prueba de χ^2 . La comparación de parámetros cuantitativos se realizó utilizando pruebas paramétricas y no paramétricas de acuerdo a la distribución de los datos. Se utilizó la prueba de análisis de las varianzas para comparar más de dos grupos. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0.05$.

CONSIDERACIONES ETICAS

Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, título segundo, capítulo uno, artículo 17, fracción: investigación con riesgo mayor que el mínimo. El proyecto fue evaluado por el comité de investigación y ética del Hospital de Especialidades, del centro Médico Nacional Siglo XXI, con número de folio R-2010-3601-36

RESULTADOS

Se incluyeron 30 pacientes, con edad promedio 56,3 años ($\pm 13,8$), 22 mujeres y 8 hombres; la etiología fue viral en 57% (n=17), criptogénica en 30% (n= 9) y cirrosis biliar primaria en 13,3% (n=4), como se muestra en la tabla 1. En todos los casos los pacientes tenían pruebas de función hepática, biometría hemática completa, química sanguínea, electrolitos séricos; una radiografía de tórax, un electrocardiograma y un ecocardiograma.

Tabla 1. Características generales de los pacientes con CH de etiología no alcohólica.

CARACTERISTICAS	N=30 (%)
EDAD, media (\pm DE)	56,33 ($\pm 13,8$)
GENERO F/M	22 (73%)/ 8 (27%)
IMC, media (\pm DE)	23,74 ($\pm 2,9$)
DM 2	6 (20%)
DISLIPIDEMIA	3 (10%)
TABAQUISMO	5 (17%)
ETIOLOGIA	
VIRAL	17 (57%)
CRIPTOGENICA	9 (30%)
CIRROSIS BILIAR PRIMARIA (CBP)	4 (13%)
CHILD-PUGH	
A	16 (53%)
B	10 (33%)
C	4 (14%)
ASCITIS	11 (37%)
HIDROTORAX	2 (7%)
TRATAMIENTO CON PROPRANOLOL	20 (67%)

DE= desviación estándar; F= femenino; M= masculino; IMC= índice de masa corporal; DM= diabetes mellitus; CH= cirrosis hepática.

El grado de insuficiencia hepática fue evaluado por la escala de Child-Pugh (C-P), en 16 casos se clasificaron como A que correspondió al 53%; B en 10 (33%); y C en 4 (14%). Las pruebas de función hepática muestran diferencia entre grupos en las pruebas de síntesis hepática, como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Resultados de laboratorio de la población total y en base a su clase funcional.

Resultados de laboratorio	N=30	C-P A N= 16	C-P B N= 10	C-P C N= 4	P
HEMOGLOBINA gr/dL, media (±DE)	12,64 (2,3)	13,56 (2,6)	11,33 (1,5)	12,23 (1,3)	ns
LEUCOCITOS, media (±DE)	4,5 (1,8)	4,9 (1,7)	4,5 (1,9)	3,2 (1,5)	ns
PLAQUETAS, media (±DE)	86,633 (44,1)	90,250 (49,5)	84,100 (30,7)	78,500 (59,5)	ns
TP, media (±DE)	16,6 (4,6)	14,8 (1)	18,2 (6,4)	20,3 (5,2)	0,03
AST UI/L, media (±DE)	72,2 (44,7)	62,1 (29,4)	74,3 (62,2)	107 (34,6)	ns
ALT UI/L, media (±DE)	51,03 (32,3)	58,5 (31,9)	39,9 (35,3)	49 (23)	ns
FA UI/L, media (±DE)	169,4 (71,2)	167,6 (73,5)	171(81)	172,8 (47,8)	ns
BT, media (±DE)	3,14 (8,8)	1,12 (0,43)	1,46 (0,44)	15,5 (22,7)	0,01
GGT UI/L, media (±DE)	103,2 (86,5)	112,2 (88,1)	97,8 (100)	80,8 (48,5)	ns
ALBUMINA gr/L, media (±DE)	3,6 (0,6)	3,9 (0,34)	3,3 (0,7)	3,3 (0,8)	0,03
GLUCOSA mg/L, media (±DE)	110 (27,8)	115,8 (31,7)	102,3 (14,9)	106,5 (37)	ns
COLESTEROL mg/L, media (±DE)	135,2 (42)	149,2 (32,1)	135,1 (39,6)	79,5 (45)	0,01
TRIGLICERIDOS mg/L, media (±DE)	112,4 (51)	118,7 (60,8)	106,3 (33)	102,3 (53,6)	ns
UREA mg/dL	16,61 (±18,7)	16,25 (17,1)	14,6 (19)	23 (±27,6)	ns
CREATININAmg/L, media (±DE)	0,88 (0,34)	0,87 (0,37)	0,89 (0,34)	0,86 (0,31)	ns
Na mEq/L, media (±DE)	139,8 (4,5)	141 (3,5)	139,7 (3,4)	135 (7,7)	ns
K mEq/L, media (±DE)	4,2 (0,6)	4,17 (0,51)	4,1 (0,71)	4,3 (0,87)	ns
Cl mEq/L, media (±DE)	106,87 (5,1)	108,2 (4,1)	106,4 (6)	102,8 (4,6)	ns

DE= desviación estándar; C-P=Child-Pugh; ALT= aspartato-alanino-transferasa; AST= aspartato-amino-transferasa; GGT= gama-glutamyl-transpeptidasa, BT= bilirrubina total; TP= tiempo de protrombina; Na=sodio; K=potasio; Cl=cloro.

El 37% de la población presentó ascitis (CP-B= 5; CP-C=4), la ascitis fue grado I y II; en el 7% de los pacientes se hizo diagnóstico de hidrotórax por tele de tórax. La comorbilidad más frecuente en nuestra población fue la DM tipo 2, presente en 6 pacientes, seguido por la dislipidemia en 3 pacientes. En 5 pacientes se informó tabaquismo. El 67% de la población recibió propranolol como profilaxis de hemorragia por hipertensión portal, en 4 casos como profilaxis primaria y en 16 como profilaxis secundaria combinada con tratamiento endoscópico en todos los casos. El EKG fue normal en 10 pacientes y anormal en 20 (67%), en los cuales se detectó un intervalo QTc prolongado (>44mseg) en el 47%, crecimiento de cavidades en el 20%, bradicardia sinusal y BIRDHH en el 7%, como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3.- Diagnóstico electrocardiográfico de la población, según su clase funcional y la presencia de ascitis.

	N=30 (%)	C-P A N=16 (%)	C-P B N=10 (%)	C-P C N=4 (%)	Sin Ascitis N=19 (%)	Ascitis N=11 (%)	p
Anormal	20 (67)	12 (75)	5 (50)	3 (75)	15 (79)	5 (45)	ns
QT prolongado	14 (47)	8 (50)	4 (40)	2 (50)	11 (58)	3 (27)	ns
BIRDHH	2 (7)	2 (12,5)	0	0	2 (10)	0	ns
Bradicardia sinusal	2 (7)	2 (12,5)	0	0	2 (10)	0	ns
Crecimiento de aurícula izquierda	2 (7)	2 (12,5)	0	0	2 (10)	0	ns
Crecimiento del ventrículo derecho	2 (7)	0	1 (10)	1 (25)	0	2 (18)	ns
Crecimiento del ventrículo izquierdo	1 (3)	1 (6,2)	0	0	1 (5)	0	ns
Crecimiento de aurícula derecha	1 (3)	0	1 (10)	0	0	1 (9)	ns
Alteraciones de la polarización	1 (3)	0	1 (10)	0	0	1 (9)	ns
Bloqueo A-V de 1er grado	1 (3)	1 (6,2)	0	0	1 (5)	0	ns

DE= desviación estándar; C-P=Child-Pugh; QT= intervalo QT; BIRDHH=bloqueo incompleto de la rama derecha del haz de his, A-V=aurículo-ventricular.

Los parámetros hemodinámicos generales obtenidos mediante el ecocardiograma se muestran en la tabla 4. Encontramos que el 80% de los pacientes con CH presentan insuficiencia valvular, mitral y/o tricuspídea leve, y al evaluarlo por subgrupos en base al Child-Pugh no encontramos diferencias. La disfunción diastólica se diagnosticó en 20 pacientes y solo en un caso disfunción sistólica, la disfunción diastólica se presentó con mayor frecuencia en pacientes Child-Pugh B pero sin diferencia significativa, como se muestra en la tabla 4. La hipertrofia del ventrículo izquierdo se presentó en el 13,3%.

Tabla 4.- Diagnóstico Ecocardiográfico en la población, clasificado en base al Child-Pugh.

Diagnóstico ecocardiográfico	N=30 (%)	A N=16 (%)	B N=10 (%)	C N=4 (%)	p
Función sistólica anormal	1(3)	1(6)	0	0	ns
Función diastólica anormal	20 (66)	2 (12)	4 (40)	0	ns
Patrón de llenado tipo I	13 (15)	7 (44)	3 (30)	3 (75)	ns
Patrón de llenado tipo II	1 (5)	1 (6)	0	0	ns
Insuficiencia valvular	24 (80)	15 (94)	6 (60)	3 (75)	ns
Hipertensión arterial pulmonar	2 (6)	0	2 (20)	0	ns
Derrame pericárdico	2 (6)	0	1(10)	1 (25)	ns
Hipertrofia del ventrículo izquierdo	4 (13)	4 (25)	0	0	ns
Dilatación del ventrículo izquierdo	2 (6)	1 (6)	0	1 (25)	ns
Dilatación de aurícula izquierda	1 (3)	1 (6)	0	0	ns

Los parámetros hemodinámicos generales obtenidos mediante el ecocardiograma al comparar el grupo de cirróticos con ascitis y sin ascitis no mostraron diferencias significativas, como se muestra en la tabla 5. En los grupos de pacientes cirróticos con y sin ascitis se observan cambios cardíacos similares (insuficiencia valvular e hipertrofia del ventrículo izquierdo). La disfunción diastólica no incrementa en pacientes cirróticos con ascitis.

Tabla 5.- Diagnóstico Ecocardiográfico en la población según la presencia de ascitis.

Diagnóstico ecocardiográfico	N=30	No ascitis N=19 (%)	Ascitis N=11	p
Función sistólica anormal	1	1 (5)	0	ns
Función diastólica anormal	20	4 (20)	2 (10)	ns
Patrón de llenado tipo I	13	7 (35)	6 (30)	ns
Patrón de llenado tipo II	1	1(5)	0	ns
Movilidad global normal	24	14 (74)	10 (91)	ns
Movilidad segmentaria normal	23	14 (74)	9 (82)	ns
Insuficiencia valvular	24	17 (90)	7 (64)	ns
Hipertensión arterial pulmonar	2	1 (5)	1 (9)	ns
Derrame pericárdico	2	0	2 (18)	ns
Hipertrofia del ventrículo izquierdo	4	2 (11)	2 (18)	ns
Dilatación del ventrículo izquierdo	2	1(5)	1 (9)	ns
Dilatación de aurícula izquierda	1	0	1 (9)	ns

DISCUSION

Nuestro estudio demostró que los pacientes cirróticos de etiología no alcohólica presentan una serie de alteraciones en el ecocardiograma y electrocardiográficas. Las principales alteraciones electrocardiográficas fueron la prolongación del QT y en el ecocardiograma fueron la función diastólica anormal e insuficiencia valvular (principalmente la tricuspídea), esto demuestra la gran prevalencia de alteraciones cardiovasculares que presentan los pacientes cirróticos aunado a su estado de circulación hiperdinámica persistente y confirma con lo recientemente publicado. No encontramos en nuestro estudio diferencias entre la gravedad de la insuficiencia hepática y las alteraciones cardiovasculares. Tal y como se comenta en la introducción hasta hace varios años se creía que estas alteraciones cardiacas en los pacientes cirróticos estaban relacionadas con el efecto directo tóxico del alcohol en el músculo cardiaco. Con nuestro estudio y los publicados anteriormente se observa que estas alteraciones son independientes de la etiología y el mecanismo patogénico subyacente incluyen anomalías en las vías de señalización de los receptores beta adrenérgicos, inestabilidad de la membrana e hipertrofia del cardiomiocito, incremento de la fibrosis del miocardio y defectos en los canales iónicos, alteraciones relacionadas a los efectos estimuladores o inhibitorios de sustancias que se encuentran incrementadas en la cirrosis tal como el óxido nítrico, monóxido de carbono entre otras tal como se mencionó en la fisiopatología. La importancia de la miocardiopatía en la cirrosis radica en que por ser una patología subclínica y solo se hace manifiesta bajo condiciones de estrés como por ejemplo infecciones o intervenciones quirúrgicas mayores se han reportado casos de muerte súbitas inexplicables después de la colocación de TIPS o pos trasplante hepático, entonces las intervenciones para mejorar las alteraciones cardiovasculares tendrán una implicación clínica terapéutica importante en este tipo de pacientes. El poco conocimiento de esta entidad en nuestro medio está relacionado con la poca intervención que se realiza en pacientes con cirrosis hepática en estadios avanzados. Recientemente se publicó

un estudio⁸⁰ en el cual se evaluó la relación entre el grado de disfunción cardíaca y el desarrollo de síndrome hepatorenal en pacientes cirróticos con ascitis, para valorar la función y volúmenes cardíacos se utilizó estudio de imagen de perfusión miocárdica y para evaluar la función renal fue la tasa de filtración glomerular y flujo renal con un seguimiento de 12 meses. Se observó que en los pacientes con un índice cardíaco (IC) menor de 1.5l/min/m^2 tuvieron mayor desarrollo de síndrome hepatorenal que los pacientes con un IC mayor de 1.5l/min/m^2 además no tuvieron relación los pacientes con la escala de MELD por lo que otros factores pronósticos deben ser evaluados en pacientes con cirrosis y los parámetros cardíacos pueden ser una buena opción para nuevas escalas pronósticas⁸⁰.

Este es uno de los primero estudios en nuestro medio en describir la alta prevalencia de alteraciones cardiovasculares en pacientes cirróticos de etiología no alcohólica y la intervenciones en tratar de mejorar la función cardíaca tendrán un gran impacto en la sobrevida de los pacientes.

CONCLUSION

Los resultados confirman la alta frecuencia de alteraciones cardíacas en los pacientes con CH, independientemente de su etiología, la presencia de ascitis, y/o estadios avanzados de la enfermedad hepática. Sin embargo, es necesario realizar estudios con un mayor número de pacientes que nos permita evaluar diferencias significativas.

REFERENCIAS

1. Poo JL, Sánchez-Ávila F, López-Méndez E, et al. Consenso mexicano sobre diagnóstico y tratamiento de la cirrosis hepática. *Ann Hepatol* 2007; 6:1-12.
2. Méndez-Sánchez N, Aguilar-Ramírez JR, Reyes A, et al. Etiology liver cirrosis in Mexico. *Ann Hepatol* 2004; 3:30-3.
3. Kowalski HJ, Abelmann WH. The cardiac output at rest in Laennec cirrhosis. *J Clin Invest* 1953; (32):1025-1033.
4. Møller S, Henriksen J H, Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut* 2008;57;268-27.
5. Wong F, Cirrhotic cardiomyopathy. *Hepatol Int* 2009 (3):294–304
6. Gerbes AL. Et al. Evidence for down-regulation of beta-2-adrenoreceptors in cirrhotic patients with severe ascites. *Lancet* 1986; 1:1409-11.
7. Valeriano V, et al. Modification of cardiac function in cirrhotic patients with and without ascites. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3200-05.
8. Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: Pathophysiology and clinical consequences. *Hepatology* 1994; 20:1359-1363.
9. 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.
10. 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.
11. 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.

12. 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.
13. Epstein M. *The Kidney and Liver Disease*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1988; 1-656.
14. 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.
15. MacGilchrist AJ, Sumner D, Reid JL. Impaired pressor reactivity in cirrhosis: evidence for a peripheral vascular defect. *Hepatology* 1991; 13: 689-694.
16. 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.
17. 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.
18. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome versus portopulmonary hypertension: distinctions and dilemmas. *Hepatology* 1997; 25: 1282-1284.
19. 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.
20. 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.
21. 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.

22. Srivastava A, Gottstein J, Blei AT. Cerebral blood flow and the hyperdynamic circulation of rats after portocaval anastomosis. *J Hepatol* 1993; 17: 15-19.
23. Gines P, Martin PY, Niederberger M. Prognostic significance of renal dysfunction in cirrhosis. *Kidney Int Suppl* 1997; 61: S77-82.
24. Ma Z, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter. *Hepatology* 1996; 24: 451-459.
25. Myers RP, Lee SS. Cirrhotic c ardiomyopathy and liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6; S44-52.
26. Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart* 2002; 87: 9-15.
27. Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? *Lancet* 1991; 337: 776-778.
28. 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.
29. Pizcueta M P, 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.
30. 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.
31. 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.

32. 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.
33. 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.
34. 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.
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. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.

40. 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.
41. 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.
42. Criado-Jimenez M, Rivas-Cabanero L, Martin-Oterino JA, Lopez-Novoa JM, Sanchez Rodríguez A. Nitric oxide production by mononuclear leukocytes in alcoholic cirrhosis. *J Mol Med* 1995; 73: 31-33.
43. Sessa WC. The nitric oxide synthase family of proteins. *J Vasc Res* 1994; 31: 131-143.
44. Guamer 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.
45. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109-142.
46. 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.
47. 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.
48. 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.

49. 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.
50. 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.
51. Lopez Talavera JC, Merrill WW, Groszmann RJ. Tumor necrosis factor alpha: a major contributor to the hyperdynamic circulation in prehepatic portal- hypertensive rats. *Gastr oenterology* 1995; 108: 761-767.
52. 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.
53. Di Marzo V. "Endocannabinoids" and other fatty acid derivates with cannabimimetic properties: biochemistry and possible physiopathological relevance. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1392: 153-175.
54. 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.
55. 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
56. Le Grimellec C, Friedlander G, Yandouzi EH, Zlatkine P, Giocondi MC. Membrane fluidity and transport properties in epithelia. *Kidney Int* 1992; 42: 825-836.

57. Jaue DN, Ma Z, Lee SS. Cardiac muscarinic receptor function in rats with cirrhotic cardiomyopathy. *Hepatology* 1997; 25: 1361-1365.
58. Ward CA, Liu H, Lee SS. Altered cellular calcium regulatory systems in a rat model of cirrhotic cardiomyopathy. *Gastroenterology* 2001, 121: 1209-1218.
59. 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.
60. 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.
61. Green J, Better OS. Systemic hypotension and renal failure in obstructive jaundice-mechanistic and therapeutic aspects. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1853-1871.
62. 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.
63. 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.
64. Wong F, Girgrah N, Graba J, Allidina Y, Liu P, Blendis L. The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut* 2001; 49: 268-275.
65. 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

66. 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
67. Pozzi M, Carugo S, Boari G, Pecci V, de Ceglia S, Maggolini S, Bolla GB, Roffi L, Failla M, Grassi G, Giannattasio C, Mancina G. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients. *Hepatology* 1997; 26:1131-1137.
68. 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.
69. 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
70. 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.
71. Henriksen JH, Bendtsen F, Hansen EF, Moeller S. Acute non-selective β -adrenergic blockade reduces prolonged frequency-adjusted Q-T interval (QTC) in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 40: 239-246.
72. 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.
73. 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.
74. Lee SS, Hadengue A, Moreau P, Sayegh R, Hillon P, Lebrec D. Postprandial hemodynamic responses in patients with cirrhosis. Hepatology 1988; 8: 647-651.
75. 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
76. 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.
77. Mikulic E, Munoz C, Puntoni LE, Lebrec D. Hemodynamic effects of dobutamine in patients with alcoholic cirrhosis. Clin Pharmacol Ther 1983; 34: 56-59.
78. Bernardi M, et al. Q-T interval prolongation in cirrosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. Hepatology 1998;27:28-34.
79. Yildiz R, Yildirim B, Karıncaoglu M, Harputluoglu M, Hilmioglu F. Brain natriuretic peptide and severity of disease in non-alcoholic cirrhotic patients. J Gastroenterol Hepatol 2005;(20):1115–1120.
80. Krag A, Bendtsen F, Henriksen J H, et al. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. Gut 2010;59:105–110.

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

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 _____

ESTUDIO ENDOSCOPICO

Fecha _____
 No. Estudio _____
 VE SI NO
 VG SI NO
 VE YVG 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
 FO 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 _____

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

INFECCIONES

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

CATERETERISMO SH

GPSH _____
 PSHL _____
 PSHE _____
PRESIONES CARDIOPUL
 GC _____
 PAP _____
 PCP _____
 PAD _____

RESONANCIA MAGNETICA

HEPATOCARCINOMA SI NO
 Fecha Dx _____
 BIOPSIA SI NO
 Fecha Bx _____

VCI _____
 FC _____
 TA _____
 PAM _____

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 _____

SEROLOGIA

VHB SI NO
 VHC SI NO
 GHE _____
 Fecha _____
 aFP _____
 Fecha _____
 EKG(Fecha) _____
RX TORAX _____
 PFRp _____
 Gasometría _____ pH _____
 PaO2 _____ PaCO2 _____
 SO2 _____

COMENTARIOS

ECCOCARDIOGRAMA

Fecha _____
 Parámetros _____

Anexo 2. Hoja de información a los pacientes

Usted ha sido seleccionado para participar en el proyecto titulado: “**Cardiomiopatía cirrótica**”, 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). Los estudios mencionados son las pruebas no invasivas más útiles para la evaluación de función cardíaca 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. Sergio Félix Ibarra y Dra. Nayeli Xochiquetzal Ortiz 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.

Cardiomiopatía cirrótica

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 acerca de la participación en el protocolo denominado: Cardiomiopatía cirrótica. Se me 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: _____ 2009.