



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Valoración de la Función Ventricular Izquierda en la Cirrosis Hepática: Relación con la Hemodinámica Sistémica y la Disfunción Renal

André Nogueira Nazar

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

**VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA EN LA CIRROSIS
HEPÁTICA: RELACIÓN CON LA HEMODINÁMICA SISTÉMICA Y LA DISFUNCIÓN
RENAL.**

Memoria de Tesis Doctoral

André Nogueira Nazar

**VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA EN LA CIRROSIS
HEPÁTICA: RELACIÓN CON LA HEMODINÁMICA SISTÉMICA Y LA DISFUNCIÓN
RENAL.**

Memoria de tesis doctoral para optar al título de Doctor en Medicina

Barcelona 2018

UNIVERSIDAD DE BARCELONA

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina

DIRECTOR:

Prof. Pere Ginès i Gibert

Jefe del Servicio de Hepatología

Institut de Malalties Digestives i Metabòliques

Hospital Clínic Barcelona. IDIBAPS. CIBERehd

Catedrático del Departamento de Medicina

Universitat de Barcelona

AUTOR:

André Nogueira Nazar

Servicio de Hepatología

Institut de Malalties Digestives i Metabòliques

Hospital Clínic Barcelona. CIBERehd

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Hígado, Sistema Digestivo y Metabolismo

Fisiopatología y Tratamiento de la Ascitis y del Trastorno de la Función Renal en la Cirrosis Hepática.

Aos meus pais, que sempre me incentivaram a buscar o conhecimento e alcançar os meus objetivos. A minha esposa, que vive todas as minhas conquistas e me estimula, incondicionalmente, a crescer e concretizar os meus sonhos.

ÍNDICE

1. Introducción.....	8
1.1. Cambios morfológicos del corazón.....	15
1.2. Presiones cardiacas y pulmonares	17
1.3. Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.....	18
1.4. Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo.....	21
1.5. Daño cardiaco e hiperactividad del Sistema Nervioso Simpático.....	26
1.6. Anomalías en la conducción cardiaca.....	27
1.7. Substancias cardiodepresoras.....	29
2. Justificación y Objetivos	32
3. Metodología.....	40
4. Resultados.....	47
5. Discusión	58
6. Anexo	71
7. Conclusiones	79
8. Bibliografía.....	82

VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA EN LA CIRROSIS HEPÁTICA: RELACIÓN CON LA HEMODINÁMICA SISTÉMICA Y LA DISFUNCIÓN RENAL.

Antecedentes del tema: La disfunción circulatoria es una alteración característica de los pacientes con cirrosis hepática. Se caracteriza por una vasodilatación arterial esplácnica secundaria a la hipertensión portal. En los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de su patogenia y la alteración de la función cardíaca es un factor que también se ha implicado en la fisiopatología de la disfunción circulatoria en la cirrosis hepática.

Hipótesis: La disfunción circulatoria en la cirrosis hepática es el resultado de la progresión de la vasodilatación arterial esplácnica secundaria a la hipertensión portal. Se sugiere que en la cirrosis hepática existe una alteración en la función cardíaca que también está implicada en el desarrollo y/o empeoramiento de la disfunción circulatoria.

Objetivos: Caracterizar las anormalidades de la función cardíaca en la cirrosis hepática y evaluar su papel en la patogénesis de la disfunción circulatoria y renal.

Métodos: Se examinaron 152 pacientes (34 sin ascitis, 95 con ascitis sin insuficiencia renal y 21 con síndrome hepatorenal) mediante ecocardiografía Doppler. En 102 pacientes, se analizó la función diastólica midiendo parámetros relacionados con la velocidad del llenado ventricular izquierdo, la velocidad de la válvula mitral y las dimensiones de la aurícula izquierda. En un subgrupo de 54 pacientes, además se midieron las presiones cardiopulmonares por cateterismo cardíaco. En 50 pacientes se estudió la

función sistólica mediante la determinación de la deformidad del miocardio del ventrículo izquierdo ("strain miocárdico"), que estima la contractilidad miocárdica y la función sistólica.

Resultados: La disfunción diastólica de grados 1 y 2 se presentó en 42% y 16% de los pacientes, respectivamente. La disfunción diastólica grado 2 se asoció con presiones cardiopulmonares más elevadas, aunque los valores de estas presiones estaban dentro de los límites de normalidad en todos los casos. La disfunción diastólica tuvo una correlación directa con la insuficiencia hepática, pero no con el grado de alteración de las funciones circulatoria y renal. El porcentaje de pacientes sin o con disfunción diastólica de grado 1 o 2 fue semejante entre los casos con cirrosis compensada, cirrosis con ascitis sin insuficiencia renal o pacientes con síndrome hepatorenal, a pesar de las diferencias en el grado de disfunción circulatoria entre estos grupos, medida por la actividad de la renina y de la concentración de noradrenalina en el plasma. La frecuencia cardíaca y la función sistólica fueron normales en todos los casos.

Conclusiones: Aunque la prevalencia de disfunción diastólica es relativamente elevada en la cirrosis (58%), en la mayoría de los casos es de poca gravedad. La disfunción circulatoria en la cirrosis es el resultado del desarrollo simultáneo de vasodilatación arterial esplácnica y las funciones cardíacas cronotrópica e inotrópica alteradas.

1. INTRODUCCIÓN

1. Introducción

La hipertensión portal en la cirrosis está asociada a la vasodilatación de la circulación arterial esplácnica, secundaria a la liberación local de diversas sustancias vasodilatadoras. Entre ellas, la más estudiada y, por consiguiente considerada la más importante, es el óxido nítrico (1). Pero varias otras también son descritas, como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, sustancia P, monóxido de carbono y cannabinoides endógenos (2).

En la fase más precoz de la enfermedad hepática, la disminución de la resistencia vascular sistémica es compensada por la instalación de una circulación hiperdinámica, lo que significa aumento de la frecuencia cardíaca. No obstante, a medida que la enfermedad hepática avanza, hay un aumento gradual de la vasodilatación arterial, provocando un estado de hipovolemia arterial relativa. En determinado momento, incluso la circulación hiperdinámica pasa a ser insuficiente para corregir la hipotensión (3).

De esa manera ocurre la activación de barorreceptores de alta presión (ubicados en el ventrículo izquierdo, seno carotideo, arco aórtico y aparato yuxtaglomerular), con consecuente aumento de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y del sistema nervioso simpático (SNS). La respuesta fisiológica a estos nuevos estímulos determina la retención de sodio y agua, con la elevación de la presión arterial y formación de ascitis (3).

El estímulo a la secreción de la hormona antidiurética (HAD) es el evento fisiológico más tardío en el paciente cirrótico, debido a que la hipovolemia primero determina la activación del SRAA y del SNS, y sólo después causa aumento en la liberación del HAD. Cuando esto ocurre, los pacientes presentan una acentuada reducción de la capacidad de excretar agua libre, con retención de agua proporcionalmente mayor que la retención de sodio y, en consecuencia, desarrollan hiponatremia dilucional (4).

En esa etapa de la enfermedad, el SRAA y el SNS también están intensamente estimulados, y la presión arterial es críticamente dependiente del efecto vasoconstrictor de esos sistemas.

Una vez que la circulación arterial esplácnica es resistente al efecto de esos vasoconstrictores endógenos, el mantenimiento de la presión arterial se debe a la vasoconstricción en otros territorios vasculares, como riñones, músculo, piel y cerebro (5). El estímulo homeostático del SRAA, del SNS y del HAD termina acarreado una intensa vasoconstricción renal, con marcada reducción de su perfusión y de la tasa de filtración glomerular, con consecuente retención nitrogenada, caracterizando el síndrome hepatorenal (SHR) (figura 1).

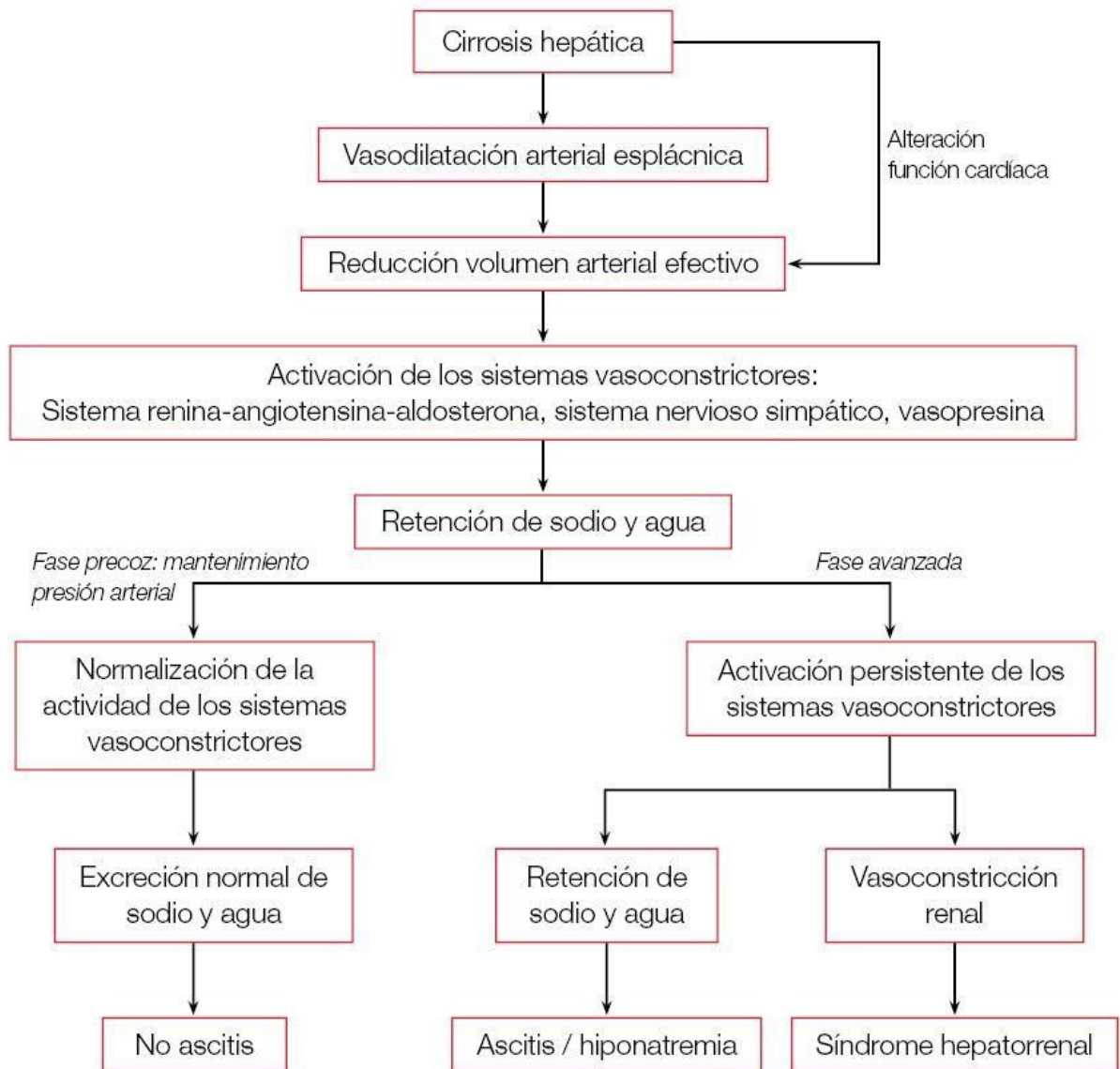


Figura 1. Fisiopatología de las alteraciones de la función renal en pacientes con cirrosis, según la teoría de la vasodilatación arterial (Gines P, Sola E. En: Lorenzo V, López Gómez JM (eds) Nefrología al Día. <http://www.revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-sindrome-hepatorrenal-29>.

La hipótesis de la vasodilatación arterial periférica ha sido la más aceptada en el campo de la cirrosis y sus complicaciones. Es incontestable que la vasodilatación arterial esplácnica contribuye a la hipertensión portal y que

es la base para alteraciones como la ascitis y el SHR. Las alteraciones inflamatorias y la microbiota del huésped también han sido ampliamente imbricadas en el espectro de la evolución de la cirrosis y de sus complicaciones. La insuficiencia hepática y la disfunción multiorgánica de la cirrosis tienen una compleja interpretación, pero la propagación sistémica de los productos bacterianos representa el evento primario. La activación de diversos factores inflamatorios y la respuesta inmune individual son puntos determinantes, para el surgimiento y la progresión de la vasodilatación arterial de los pacientes cirróticos. Resumidamente, la cirrosis avanzada debe ser vista como el resultado de un síndrome inflamatorio, en detrimento de un simple disturbio hemodinámico (2).

Cardiomiopatía cirrótica

Es bien conocido que las enfermedades cardiacas pueden afectar al hígado, dando origen a lo que se denomina hepatopatía de origen cardíaco. Además, hay enfermedades que afectan hígado y corazón y que comparten la misma etiología, por ejemplo, enfermedades metabólicas (hemocromatosis, enfermedad de Wilson) o enfermedades sistémicas (amiloidosis). Desde hace mucho tiempo se conoce que el abuso crónico del alcohol, que conduce a la cirrosis hepática, puede dar lugar a una enfermedad cardiológica, denominada cardiomiopatía alcohólica (6). La disfunción cardiovascular en pacientes con cirrosis también es bien conocida hace más de 60 años (7,8).

La cardiomiopatía alcohólica es definida por alteraciones estructurales en la síntesis de las proteínas contráctiles del miocardio y por un patrón de volúmenes ventriculares aumentados con fracción de eyección disminuida (9).

En los últimos años se ha determinado otro tipo distinto de enfermedad cardiológica relacionada a la cirrosis hepática, la "cardiomiopatía cirrótica no alcohólica". Esta patología se caracteriza, por un lado, por una hipertrofia del miocardio, que se traduce en un ventrículo más rígido y ocasiona una disfunción diastólica y, por otro lado, por una función sistólica normal en reposo, que se vuelve incompetente bajo condiciones de estrés, ya sea físico, farmacológico o debido a intervenciones terapéuticas (10,11). La alteración de los receptores β -adrenérgicos, la disfunción de la membrana plasmática y la circulación hiperdinámica parecen jugar un papel importante en la patogenia de estas alteraciones morfológicas y funcionales (11).

Sin embargo, todavía existen muchos puntos controvertidos respecto a la cardiomiopatía cirrótica. No sólo se desconoce la prevalencia, sino también la importancia clínica y pronóstica que implica el desarrollo de esta alteración.

En 2005, en el congreso mundial de gastroenterología, la cardiomiopatía cirrótica fue definida como una disfunción cardíaca crónica en pacientes con cirrosis, caracterizada por la reducción de la respuesta contráctil al estrés, alteración de la relajación y anormalidades electrofisiológicas, en ausencia de otra enfermedad cardíaca conocida. Se propusieron

diversos criterios para diagnosticar esta entidad, en la mayoría de veces, basados en métodos no invasivos para evaluar la función miocárdica (12-14).

Un artículo de revisión reciente hecho por Liu y colaboradores, hace referencia a las alteraciones del corazón de los pacientes con cirrosis avanzada antes, durante y después del trasplante hepático. Según este autor, el trasplante hepático induce una serie de anomalías en la precarga y poscarga, lo que aumenta el trabajo del corazón. Con esto, las alteraciones subclínicas de la función ventricular pueden exacerbar, lo que contribuye de manera marcada para la morbilidad y mortalidad asociadas al trasplante hepático. Los eventos cardiovasculares son la tercera causa de muerte más frecuente entre los receptores del hígado. Por otro lado el trasplante es la única alternativa terapéutica definitiva para los pacientes con cirrosis en fase avanzada, además de posibilitar la reversión de las anomalías cardíacas encontradas en estos pacientes (15).

Otro artículo de revisión reciente escrito por Moller y colaboradores afirma que la presencia de cardiomiopatía en la cirrosis parece empeorar el curso de la cirrosis y su pronóstico. Según este autor la presencia de DDVI parece relacionarse con la severidad de la disfunción hepática y con la presencia de ascitis. También afirma que la presencia de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (DDVI) en el pretrasplante empeora el pronóstico de estos pacientes tras el trasplante hepático y aumenta el riesgo de rechazo del injerto, pero las alteraciones cardíacas de los pacientes con cirrosis desaparecen después del trasplante de hígado. En este artículo de revisión,

Moller también refiere empeoramiento en la DDVI en los pacientes cirróticos después de la implantación de derivación percutánea porto-sistémica intra hepática (DPPI), lo que también determina una peor sobrevida en este grupo de pacientes (16).

Un tercer artículo de revisión reciente de Wiese y colaboradores relata que la cardiomiopatía de la cirrosis contribuye a diversas complicaciones de la cirrosis y parece estar asociada con el desarrollo de fallo cardiaco en situaciones tales como la realización de *shunt* y el trasplante hepático (17).

En los últimos años, ha ganado creciente importancia el papel de los métodos de imagen para el manejo de las enfermedades cardíacas. Estos métodos resultaron en un notable beneficio de la precisión diagnóstica, en el tratamiento y en la definición del pronóstico de estas enfermedades (18). No obstante, todavía existen muchas dudas con relación al uso de los métodos diagnósticos actuales en la cardiomiopatía cirrótica. Estudios recientes sugieren la utilización de algunos métodos diagnósticos específicos, como el Doppler Tisular y el *Speckle Tracking*, para evaluar la disfunción miocárdica de los pacientes con cirrosis (19,20).

1.1 Cambios morfológicos del corazón

Se han publicado varios estudios evaluando los cambios morfológicos de las cavidades cardíacas en pacientes con cirrosis, con diferentes resultados. Respecto a las cavidades izquierdas, se ha descrito que sus dimensiones pueden ser normales o aumentadas (21-35), en cambio, en el corazón derecho, los diferentes estudios observaron cavidades cardíacas tanto de

dimensiones normales o poco aumentadas, como también disminuidas (22,27,30,31,36,37). En resumen, la mayoría de los estudios han encontrado un aumento leve de las dimensiones de las cavidades izquierdas, tanto durante la sístole como durante la diástole. Sin embargo, sobre el corazón derecho los datos son muy contradictorios.

Debemos destacar que los diferentes estudios han utilizado técnicas diferentes, lo que podría haber influido sobre los resultados. Específicamente, las técnicas más utilizadas son la ecocardiografía convencional (la mayoría de los estudios), la angiografía con isótopos radioactivos y la resonancia nuclear magnética.

Un estudio reciente encontró un mayor volumen auricular izquierdo en los pacientes con cirroses que presentaban DDVI, en comparación con aquellos sin DDVI. Este estudio utilizó ecocardiografía con Doppler tisular para evaluar este parámetro (38).

Otro estudio reciente comparó pacientes con cirrosis con individuos normales y encontró mayores volúmenes auriculares y mayores masas cardíacas en los pacientes con cirrosis. Este estudio también utilizó ecocardiografía con Doppler tisular para evaluar estos parámetros (39).

Karagiannakis y colaboradores demostraron mayores volúmenes auriculares izquierdos en los pacientes con cirrosis con DDVI grado 2, en comparación con los pacientes sin DDVI y con DDVI grado 1, medido con ecocardiografía con Doppler tisular (40).

1.2 Presiones cardiacas y pulmonares

En la mayoría de los estudios, las presiones cardio-pulmonares durante el reposo están alrededor del límite superior de la normalidad (41-44), mientras que durante un estrés, ya sea físico, farmacológico o debido a intervenciones terapéuticas como la DPPI, están aumentadas. Ese aumento, sin embargo, es anormal, ya que se acompaña de una disminución del índice cardiaco (IC) y de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), lo que indica una respuesta ventricular anómala al estrés (29,41,44). Además, al aumentar las resistencias vasculares sistémicas (RVS) se produce un aumento de las presiones cardio-pulmonares, lo que indica que la normalización de la post- carga cardíaca puede inducir un fallo cardiaco. En este sentido, se sugiere que las RVS habitualmente bajas en los pacientes con cirrosis protegen el corazón y enmascaran una disfunción del ventrículo izquierdo, que es incapaz de modular su función en las diferentes condiciones de carga y estrés (24,29,45,46).

Ruíz-del-Árbol y colaboradores (38), comprobaron recientemente que, conforme hay más DDVI, hay también un aumento progresivo en las presiones cardiopulmonares. Hubo diferencia estadísticamente significativa entre las presiones cardiopulmonares de los pacientes sin DDVI, en comparación con aquellos con DDVI; y también hubo diferencia estadísticamente significativa entre las presiones cardiopulmonares mayores de los pacientes con DDVI grado 2, en comparación con aquellos con DDVI grado 1.

1.3 Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo

La fracción de eyección es el parámetro utilizado con más frecuencia para evaluar la función sistólica global del ventrículo izquierdo. La ecocardiografía es el método diagnóstico más frecuentemente utilizado para medir esta fracción de eyección en los estudios con pacientes con cirrosis (33,36,37). El método biplanar de Simpson es el más utilizado para calcular la fracción de eyección, según recomendación reciente. De acuerdo con el consenso vigente, por el método biplanar, una fracción de eyección menor de 52% en hombres y de 54% en mujeres, sugiere disfunción sistólica (47). En 2005, en el Congreso Mundial de Gastroenterología, se propuso una fracción de eyección en reposo menor de 55% como criterio diagnóstico de disfunción sistólica en los pacientes con cirrosis, tomándose en consideración la vasodilatación periférica y la reducción de la post-carga de estos pacientes. La disfunción sistólica forma parte de los criterios diagnósticos de la cardiomiopatía cirrótica, a pesar de que estos pacientes presentan un débito cardíaco aumentado, lo que es característico de su circulación hiperdinámica. Pocos estudios hacen referencia a la reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en los pacientes con cirrosis en reposo (19,36,48), lo que se justifica por la reducción de la post-carga y por las bajas resistencias vasculares sistémicas (13,22). Muchos estudios han demostrado que en los pacientes con cirrosis, en muchas ocasiones, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es normal en reposo (23,29,44,49); sin embargo, se ha observado que bajo ejercicio físico esa fracción de eyección aumenta mucho menos en los pacientes con cirrosis

que en los individuos sanos (29,44). Además, la capacidad de realizar esfuerzos aeróbicos y de alcanzar un número de latidos/minuto adecuado al esfuerzo realizado está muy comprometida en los pacientes con cirrosis (29,44,49). Podríamos decir que la mala respuesta cardíaca al ejercicio físico se deba probablemente a una alteración del cronotropismo y del inotropismo cardíacos, todo esto asociado a una pérdida severa de fuerza muscular en las extremidades (49,50).

Nuevas técnicas de ecocardiografía pueden identificar pacientes con disfunción ventricular subclínica. Un ejemplo que está ganando relevancia para esta finalidad es el ecocardiograma bidimensional *speckel-tracking*. Esta técnica permite acceder a la región del ventrículo izquierdo y su deformidad global en 3 dimensiones ortogonales (longitudinal, circunferencial y radial) a través de movimientos acústicos marcados, de tal forma que encuadra todos sus movimientos, a lo largo de todo el ciclo cardíaco (51) (Figura 2).

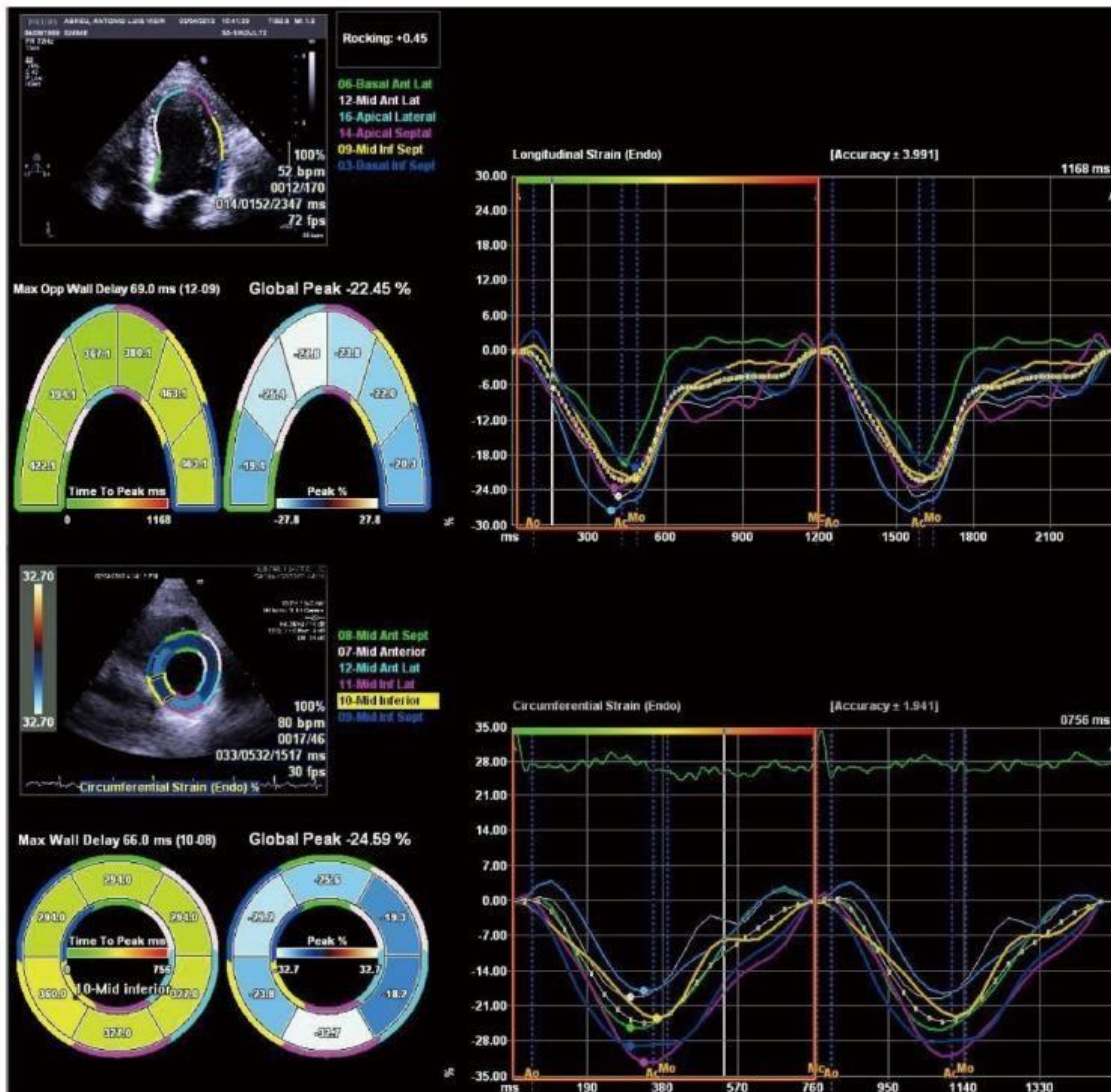


Figura 2. Análisis de la deformidad del ventrículo izquierdo usando ecocardiografía *speckel tracking*. Longitudinal (panel superior) y circunferencial (panel inferior). Sampaio F, Pimenta J. World Journal of Gastroenterology 2016;22(1):112-125.

Sampaio y colaboradores (20) y Altekin y colaboradores (52) utilizaron el método de la ecocardiografía *speckel tracking* recientemente y encontraron reducción de la función sistólica ventricular izquierda longitudinal en los pacientes con cirrosis, a pesar de que todos los pacientes presentaban fracción de eyección del ventrículo izquierdo normal.

En su estudio, Sampaio y colaboradores incluyeron 109 pacientes con cirrosis y evaluaron la función sistólica del ventrículo izquierdo con la técnica ecocardiográfica *speckel tracking* y la DDVI con la técnica ecocardiográfica Doppler tisular. También compararon estos pacientes con 18 controles. El pico sistólico longitudinal fue significativamente menor entre los pacientes, en comparación con los controles, a pesar de que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo estaba normal en ambos grupos. Este estudio encontró DDVI en 16,5% de los pacientes con cirrosis con la técnica ecográfica Doppler tisular(20).

Altekin y colaboradores incluyeron en su estudio 38 pacientes con cirrosis no alcohólicas y los compararon con un grupo de 37 individuos controles, a fin de evaluar la función sistólica del ventrículo izquierdo con la técnica ecocardiográfica *speckel tracking*. El pico sistólico longitudinal fue significativamente menor entre los pacientes, en comparación con los controles, a pesar de que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo estaba normal en ambos grupos (52).

1.4 Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo

La presencia de fibrosis con la consecuente rigidez del corazón podría causar una pérdida de distensibilidad de la pared miocárdica y ocasionar una disminución del llenado ventricular izquierdo y una disfunción ventricular diastólica (50). En los pacientes con cirrosis se ha demostrado una menor capacidad adaptativa a aumentos de la precarga, alteración que da lugar a una menor capacidad de modular la función cardíaca bajo diferentes

condiciones de carga (21,53). Por otra parte, los datos publicados sobre el estado de la precarga cardiaca en los pacientes con cirrosis son muy contradictorios. Se han encontrado valores aumentados de precarga, pero también normales o disminuidos. En cambio, todos los estudios coinciden en los resultados sobre la post-carga: ésta se encuentra disminuida debido a las bajas RVS que presentan estos pacientes (23,29,44,49-53).

La DDVI es el marcador más precoz de cardiomiopatía cirrótica no alcohólica. El mecanismo de esta DDVI todavía es incierto y algunas posibilidades que la explican son: defectos en la tensión pasiva de los miofilamentos de proteínas, anormalidades de los canales de calcio y alteraciones de la matriz extracelular miocárdica, entre otras.

Estudios recientes comprueban que la cirrosis puede llevar a alteraciones en la elasticidad de la pared cardíaca (54). Ruíz-del-Árbol y colaboradores observaron que el 75% de los pacientes con DDVI y cirrosis con hipertensión portal tienen hipertrofia cardíaca (38). Esta hipertrofia puede ser una respuesta adaptativa a la circulación hiperdinámica y al efecto de diversos sistemas neurohumorales.

La ecocardiografía con Doppler es la técnica no invasiva de elección para diagnosticar la DDVI. La DDVI se caracteriza por alteraciones en el flujo sanguíneo transmitral, con aumento de la contribución auricular en el llenado ventricular tardío. Pacientes con cirrosis presentan dilatación y aumento del volumen auricular, aumento del diámetro del ventrículo izquierdo, aumento del grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo y del septum interventricular, prolongación del tiempo de relajación

isovolumétrica, reducción de la velocidad de pico de la onda E, prolongamiento del tiempo de desaceleración de la onda E y un aumento del pico de velocidad de la onda A (39). Algunos estudios comprueban una significativa reducción de la relación E/A en pacientes con cirrosis y ascitis (24,36). Existen diversas limitaciones en relación a la utilización del ecocardiograma convencional para diferenciar los 3 grados de DDVI; en cambio, la utilización de la ecocardiografía con Doppler tisular logra diferenciar de forma más clara cada grado de DDVI. Esta técnica registra la velocidad basal y septal en el anillo mitral (e'), lo que representa un parámetro más sensible para la caracterización de la relajación anormal del miocardio (55).

La prevalencia de DDVI en pacientes con cirrosis es relativamente alta (43-70%), a pesar de la fracción de eyección normal (56,57), y no está relacionada con la etiología de la cirrosis (58). En la mayoría de casos, la DDVI es leve (grado 1) o moderada (grado 2) (38,39).

Raevens y colaboradores encontraron DDVI en el 43% de los pacientes con cirrosis evaluados con ecocardiografía convencional (56).

Dadhich y colaboradores encontraron DDVI en el 70% de los pacientes con cirrosis evaluados con ecocardiografía convencional y con Doppler tisular (57).

Un estudio reciente realizado por Ruíz-del-Árbol y colaboradores investigó la DDVI y su relación con la función circulatoria y el pronóstico de pacientes con cirrosis que presentaban hipertensión portal y creatinina normal. En este estudio se evaluó a 80 pacientes usando la ecocardiografía

convencional y el Doppler tisular, además de un análisis hemodinámico sistémico y medición de la actividad de los sistemas vasoactivos endógenos. Estos pacientes fueron seguidos durante 12 meses. Todos los pacientes de este estudio tuvieron fracción de eyección del ventrículo izquierdo normal (>50%) y el 46% de ellos presentó DDVI; siendo el 22,5% de grado 2. Los pacientes con DDVI presentaron más hipertrofia del ventrículo izquierdo, mayores volúmenes auriculares izquierdos, más activación de los sistemas vasoactivos endógenos y mayores niveles de péptido natriurético atrial. Cuando comparados los pacientes con disfunción diastólica de grado 2 con aquellos sin disfunción diastólica o con disfunción diastólica de grado 1, se observó que el primer grupo presentó menores presiones arteriales medias, valores de MELD más elevados, mayor relación E/e' (onda E transmitral/velocidad diastólica precoz del anillo mitral), mayores presiones cardiopulmonares, mayor actividad de la renina plasmática y mayores niveles del péptido natriurético atrial. Las funciones sistólica y cronotrópica cardíaca fueron significativamente menores en los pacientes con disfunción diastólica grado 2, en comparación con aquellos sin disfunción diastólica. La DDVI fue más frecuente en los pacientes con ascitis y actividad de la renina plasmática elevada. En el seguimiento de 12 meses, se observó que el 17,5% de los pacientes con DDVI desarrolló SHR tipo 1. La sobrevida en este estudio fue significativamente menor en los pacientes con disfunción diastólica de grado 2 y el análisis multivariado mostró que el MELD y la relación E/e' fueron los factores predictivos independientes de mortalidad. Según este autor, la DDVI ocurre

simultáneamente con otras alteraciones estructurales y de la función cardíaca, y está asociada con la reducción del volumen sanguíneo arterial efectivo, además, la DDVI es un marcador sensible de cirrosis avanzado, del desarrollo de SHR tipo 1 y de mortalidad (38).

A pesar de que algunos estudios reportan una correlación de la cardiomiopatía cirrótica y la intensidad de la disfunción hepática (59), otros investigadores concluyeron que tales anormalidades cardíacas no son diferentes entre los diversos grados de disfunción hepática (39). Merli y colaboradores, en un estudio con 74 pacientes con cirrosis y 25 individuos controles, encontraron el 64% de DDVI global entre los pacientes con cirrosis, siendo el 13,5% de grado 2. En este estudio, no hubo relación de la DDVI con la severidad de la enfermedad hepática, sin embargo, los pacientes con ascitis tuvieron más frecuencia de DDVI que aquellos sin ascitis (39).

Un estudio reciente mostró que la severidad de la DDVI determinada por la relación E/e' se correlacionó con el nivel sérico de la proteína vinculada a lipopolisacaridasis, un marcador de exposición a la endotoxina bacteriana, lo que sugiere que la DDVI se asocia independientemente con la presencia de endotoxina bacteriana (40).

Dos estudios que se realizaron anteriormente a los cambios en los criterios diagnósticos de la cardiomiopatía cirrótica demostraron que una relación E/A menor que 1 es un factor predictivo independiente de muerte en pacientes con cirrosis tratados con DPPI (60,61).

Algunos estudios comprueban que la categorización de los grados de DDVI es relevante en el sentido de definiciones pronósticas (38).

Según Ruiz-del-Árbol y colaboradores, la DDVI grado 2 reduce la sobrevida de los pacientes con cirrosis con hipertensión portal y creatinina sérica normal. En este estudio, la sobrevida fue significativamente menor en los pacientes con relación E/e' mayor que 10. La precisión de la relación E/e' como predictor de sobrevida no fue afectada por la severidad de la disfunción hepática estimada por el MELD (38).

Dos otros estudios realizados por Sampaio y colaboradores no demostraron asociación entre la DDVI y un peor pronóstico, tratándose de pacientes con cirrosis (20,62).

Otro estudio reciente también demostró menor sobrevida de los pacientes con cirrosis con DDVI, cuando acompañados por 2 años (63).

1.5 Daño cardíaco e hiperactividad del Sistema Nervioso Simpático

El aumento de actividad del SNS, propia del estado hiperdinámico del paciente con cirrosis, determina altos niveles de noradrenalina (NA) circulante. Si actúan durante un largo periodo de tiempo, esos niveles pueden causar un daño miocárdico. Niveles altos de troponina I podrían estar relacionados con ese daño (64,65). Sin embargo, aún no está aclarado si un aumento en la concentración plasmática de troponina I, en ausencia de los criterios típicos que detectan una isquemia cardíaca, podrían jugar un papel como biomarcador de la cardiomiopatía cirrótica.

Además, los niveles elevados de NA podrían ser la causa de una respuesta disminuida a las sustancias con poder vasoconstrictor (NA, angiotensina II, vasopresina), lo que podría ser debido a un defecto a nivel del receptor y/o

post-receptor de los receptores β - adrenérgicos (66-72).

La contractilidad cardíaca es primariamente regulada por el SNS a través de los receptores beta adrenérgicos. La disfunción autonómica cardiovascular es frecuente en la cirrosis avanzada y está relacionada a un defecto en la sensibilidad de los barorreceptores, lo que lleva a una reducción del volumen sanguíneo arterial y central (73).

Niveles séricos aumentados de biomarcadores cardíacos, tales como el péptido natriurético atrial del tipo B (BNP) y su pro-hormona (pro-BNP), pueden reflejar disfunción cardíaca. Ellos son secretados por los ventrículos en respuesta a una injuria cardíaca o a la hipertrofia miocárdica y se asocian con la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. Existe evidencia de concentración sérica aumentada de estos marcadores en pacientes con cirrosis compensada y descompensada, lo que ha sido relacionado con la gravedad de la enfermedad y con la presencia de disfunción cardíaca (74).

1.6 Anomalías en la conducción cardíaca

La mayoría de los estudios demuestran una alteración de la fluidez de la membrana plasmática y de la función de sus canales iónicos. Estas alteraciones podrían ser la causa de un aumento del intervalo QT, lo cual indica un retardo en la repolarización y podría determinar arritmias ventriculares y muerte súbita (75-78). Sin embargo, estos últimos eventos no son causas frecuentes de muerte en los pacientes con cirrosis.

El prolongamiento del intervalo QT fue referido en más del 50% de los pacientes con cirrosis, independiente de la etiología de la enfermedad

hepática (77). El intervalo QT representa la despolarización y la repolarización de los ventrículos y los valores de QT mayores que 440 segundos son considerados aumentados. Habitualmente existe una sincronía entre el componente eléctrico y el componente mecánico del corazón. En los casos de prolongamiento del intervalo QT, este componente puede estar alterado, generando un defecto en la contractilidad cardíaca, lo que está íntimamente relacionado con el grado de disfunción hepática y de hipertensión portal (79).

Existe una discordancia entre algunos estudios con relación al prolongamiento del intervalo QT en la cirrosis y su asociación con el mayor índice de mortalidad.

Bernardi y colaboradores, en un estudio con 94 pacientes con cirrosis comparados con 37 individuos controles, relatan que el prolongamiento del intervalo QT estuvo relacionado significativamente con el empeoramiento en la sobrevida de los pacientes. También el estudio encontró relación directamente proporcional entre el prolongamiento del intervalo QT y el grado de la cirrosis por la clasificación de Child-Pugh (77).

Un estudio reciente realizado por Zhao y colaboradores con 1.268 pacientes con cirrosis hospitalizados identificó el 38,2% de los pacientes con prolongamiento del intervalo QT. Así mismo, observó una relación directa del prolongamiento del intervalo QT con el grado de la enfermedad hepática, sin embargo, no reportó una relación de este hallazgo con el aumento de la mortalidad (79).

1.7 Sustancias cardiodepresoras

Algunos estudios han sugerido que algunas sustancias presentes en la sangre de los pacientes con cirrosis en concentraciones elevadas, podrían actuar sobre el corazón deprimiéndolo y, por eso, jugar un papel importante en el desarrollo de la cardiomiopatía. Sin embargo, la evidencia disponible todavía es escasa. Las sustancias eventualmente implicadas en deprimir la función miocárdica serían: el óxido nítrico (ON) (80,81), el monóxido de carbono (MC) (82), y los ácidos biliares (83,84).

Además de la actividad del SNS y del SRAA, otros factores desempeñan un papel importante en la patogénesis de la disfunción cardíaca de los pacientes con cirrosis. Entre ellos, están el ON, el MC y los cannabinoides endógenos (CE) (17). Los CE son lípidos bioactivos que están aumentados en la cirrosis y que activan moléculas que reducen la función contráctil del músculo cardíaco en pacientes con cirrosis (85).

La inflamación desempeña un papel importante en la patogénesis de la disfunción cardíaca de pacientes con cirrosis descompensada. Estudios recientes muestran que el supercrecimiento bacteriano intestinal, la permeabilidad alterada de la barrera intestinal y la translocación bacteriana ejercen presión continua sobre el sistema inmunológico. En estas circunstancias, los receptores especializados de los monocitos y de los linfocitos reconocen esos factores y activan mediadores inflamatorios, tales como las citocinas y los radicales de nitrógeno, que inhiben la función del ventrículo izquierdo (2,86,87,88). La inflamación también puede ser responsable por la producción local de CE.

Los pacientes con cardiomiopatía cirrótica no logran una respuesta ventricular adecuada en eventos clínicos infecciosos. Un estudio realizado en pacientes con cirrosis y peritonitis bacteriana espontánea demostró que algunos pacientes desarrollan un rápido y progresivo deterioro de la función circulatoria, lo que parece tener relación con una menor respuesta de la circulación arterial periférica a los sistemas vasoconstrictores endógenos y a reducción del débito cardíaco (89). El empeoramiento de la función cardíaca ocurre debido a que los pacientes con cirrosis con peritonitis bacteriana espontánea tienen un deterioro de las funciones cronotrópica e inotrópica del corazón.

La tabla 1 hace el resumen de las alteraciones cardíacas en la cirrosis.

Tabla 1. Alteraciones cardíacas en la cirrosis.

Alteraciones estructurales
Cambios histológicos y en la masa cardíaca
Hipertrofia de los miocitos, daño celular, fibrosis
Hipertrofia del ventrículo izquierdo
Volúmenes cardíacos
Cavidades izquierdas: normales o aumentadas
Cavidades derechas: normales, aumentadas o disminuidas
Alteraciones de la función cardíaca
Disfunción diastólica
Disfunción sistólica
Alteraciones de la conductancia: prolongación del QT

En conclusión, hasta el momento, los diferentes estudios que se han realizado evaluando la cardiomiopatía cirrótica han observado resultados muy heterogéneos y no han sido capaces de definir con detalle las características de esta enfermedad. Casi no se ha investigado el grado de contracción de la fibra cardiaca en los pacientes con cardiomiopatía cirrótica. Por lo tanto, nuestro estudio se propone avanzar en la investigación y conocimiento de las alteraciones cardiacas que puedan presentar los pacientes con cirrosis hepática, y así progresar en la comprensión de este complejo síndrome.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2. Justificación y objetivos

La presente tesis doctoral se propone investigar la función ventricular izquierda en la cirrosis hepática y su relación con la hemodinámica sistémica y la disfunción renal.

La disfunción circulatoria es una importante característica en pacientes con cirrosis (3). Ésta desempeña un papel importante en el desarrollo de la ascitis, hiponatremia dilucional y SHR, como también puede ser un mecanismo que contribuye para el desarrollo de infecciones bacterianas y encefalopatía hepática. El concepto de la patogénesis de la disfunción circulatoria en la cirrosis ha evolucionado significativamente. Al inicio se pensaba que estaba relacionada con una vasodilatación arterial periférica generalizada, ya que las resistencias vasculares sistémicas se reducen en pacientes con cirrosis compensada y descompensada con hipertensión portal.

Tradicionalmente, la función cardiaca se ha considerado normal en la cirrosis debido a que el débito cardiaco está aumentado en estos pacientes. Estudios posteriores en pacientes con cirrosis con ascitis indican que la vasodilatación arterial ocurre predominantemente en la circulación esplácnica, con vasoconstricción compensatoria en órganos extra esplácnicos, incluyendo los riñones, cerebro e hígado (90-94). Finalmente, tres estudios recientes mostraron que el débito cardiaco disminuye en el transcurso de la enfermedad, llegando a valores normales o bajos en muchos pacientes con SHR, lo que indica que la patogénesis de la disfunción circulatoria es más compleja de lo que anteriormente se sugería (95-97).

Por tanto, se ha sugerido que la disfunción circulatoria en la cirrosis es el resultado de la progresión simultánea de la vasodilatación arterial esplácnica y de la alteración de la función cardiaca.

Durante la última década se ha dado gran atención a la cardiomiopatía cirrótica, una entidad compleja, caracterizada por la alteración de la reserva contráctil miocárdica al estrés, relajación diastólica alterada, función cronotrópica perjudicada y anormalidades electrofisiológicas, en la ausencia de otras causas conocidas de la enfermedad cardiaca (12,98,99,100). La disfunción diastólica ventricular izquierda es la anormalidad cardiaca más frecuentemente investigada en la cirrosis y está presente en 30%-50% de los pacientes (60,101-103). La función diastólica en esos estudios es evaluada por la medición del llenado mitral mediante la ecocardiografía Doppler, con sólo cuatro estudios usando la técnica de imagen más moderna, el Doppler Tisular (19,20,38,103). La cardiomiopatía cirrótica también se ha demostrado que está relacionada con el pronóstico de los pacientes con DPPI (60). La relación entre la disfunción diastólica y la alteración en la función circulatoria, sin embargo, ha sido investigada en un solo estudio (38). Además, tampoco existen estudios que hayan investigado con detalle la función sistólica en los pacientes con cirrosis.

Hipótesis:

La disfunción circulatoria en la cirrosis hepática es el resultado de la progresión de la vasodilatación arterial esplácnica secundaria a la hipertensión portal. Se sugiere que en la cirrosis hepática existe una alteración en la función cardiaca que también está implicada en el

desarrollo y/o empeoramiento de la disfunción circulatoria. Este dato necesita más comprobación científica para avanzar en el conocimiento de la cardiomiopatía cirrótica.

La mayor parte de los estudios que evalúa las alteraciones morfológicas del corazón de los pacientes con cirrosis utiliza la técnica de ecocardiografía convencional para identificar y cuantificar estas alteraciones. Pocos estudios utilizan la técnica de la ecocardiografía con Doppler tisular en pacientes con cirrosis y estos estudios han sido publicados en los últimos años. A través de esta técnica se puede evaluar con más precisión las alteraciones morfológicas y funcionales del corazón.

La DDVI es el marcador más precoz de cardiomiopatía cirrótica no alcohólica. La ecocardiografía con Doppler es la técnica no invasiva de elección para diagnosticar la DDVI. Existen diversas limitaciones con relación a la utilización del ecocardiograma convencional para diferenciar los 3 grados de DDVI, en cambio, la utilización de la ecocardiografía con Doppler tisular logra diferenciar de forma más clara cada grado de DDVI. La prevalencia de DDVI en pacientes con cirrosis es relativamente alta (43-70%), a pesar de la fracción de eyección normal, y no está relacionada con la etiología de la cirrosis. En la mayoría de casos, la DDVI es leve (grado 1) o moderada (grado 2). Por lo tanto, utilizar la técnica de la ecocardiografía con Doppler tisular para identificar la presencia de DDVI de pacientes con cirrosis en diferentes estadios, cuantificando el grado de DDVI de cada paciente y su relación con la supervivencia es muy importante para evolucionar en ese tema complejo.

Así también, cabe señalar que poco se sabe de la real relación de los hallazgos ecocardiográficos con las alteraciones hemodinámicas sistémicas presentadas por los pacientes con cirrosis, en sus diversas fases. Este tema es bastante palpitante y controvertido y los hallazgos de nuestro estudio pueden servir de base para estudios futuros que esclarezcan, de forma más contundente, el tema de "alteraciones hemodinámicas y cardíacas en los pacientes con cirrosis".

Nuevas técnicas de ecocardiografía pueden identificar pacientes con disfunción ventricular sistólica subclínica. Un ejemplo que está ganando relevancia para esta finalidad es el ecocardiograma bidimensional *speckel-tracking*. La utilización de esta nueva técnica, de manera más amplia, seguramente posibilitará grandes avances en el tema "cardiomiopatía de la cirrosis".

Estamos seguros que nuestros resultados aportarán a los avances en el tema de la cardiomiopatía cirrótica, con relación a su diagnóstico, evolución clínica y pronóstico.

Objetivos:

Para valorar la función ventricular izquierda en la cirrosis hepática y su relación con la hemodinámica sistémica y la disfunción renal se realizó un estudio que incluyó 152 pacientes con cirrosis compensada y descompensada con ascitis. Ciento dos pacientes fueron incluidos consecutivamente en un primer protocolo, con el objetivo de evaluar la prevalencia y el pronóstico de la disfunción diastólica. Para caracterizar aún más la función miocárdica, se evaluó la deformidad miocárdica del

ventrículo izquierdo en un segundo grupo de 50 pacientes con cirrosis con disfunción hepática grave o moderada, utilizando la ecocardiografía. Se realizó un seguimiento de los pacientes durante un año para evaluar la implicación pronóstica de la disfunción diastólica y de otros factores pronósticos.

2.1. Protocolo 1

El presente estudio muestra los resultados de un estudio prospectivo usando técnicas de imagen de Doppler Tisular del llenado mitral para evaluar la relación entre la disfunción diastólica y la alteración de la función circulatoria en 102 pacientes con cirrosis. La prevalencia de la disfunción diastólica y su relación con la insuficiencia hepática y el pronóstico también fue investigada. También se recogieron muestras de sangre de los pacientes para medir las pruebas estándar de función hepática y renal, la actividad renina en el plasma (ARP) y la concentración de NA. En 54 pacientes se realizó cateterismo cardíaco derecho para evaluar la presión cardiopulmonar. Se realizó un seguimiento de los 102 pacientes durante un año para evaluar la implicación pronóstica de la disfunción diastólica y de otros factores pronósticos.

Objetivos del protocolo1:

- Determinar la prevalencia de la disfunción diastólica y su relación con la insuficiencia hepática y el pronóstico en pacientes con cirrosis.
- Evaluar la relación entre la disfunción diastólica y la alteración de la función circulatoria en pacientes con cirrosis.
- Determinar los parámetros ecocardiográficos y presiones

cardiopulmonares en los pacientes con cirrosis, de acuerdo con el grado de disfunción diastólica.

- Evaluar los datos clínicos y demográficos y pruebas de función hepática en los pacientes con cirrosis de acuerdo con la presencia de disfunción diastólica.
- Determinar la relación entre el grado de disfunción circulatoria y diastólica en los pacientes con cirrosis de acuerdo con la presencia de ascitis y disfunción renal.
- Determinar la probabilidad de supervivencia en los pacientes con cirrosis divididos en función de si presentan disfunción diastólica.

2.2. Protocolo 2

En 50 pacientes adicionales, se analizó la deformidad del miocardio ventricular izquierdo para evaluar la contractilidad miocárdica y la función sistólica. Las tensiones 2D ventricular izquierda segmentaria y miocárdica longitudinal fueron determinadas por vistas apicales de 2 y 4 cámaras y por 'speckle tracking' bidimensional radial y circunferencial.

Objetivos del protocolo 2:

- Determinar la deformidad sistólica miocárdica radial, circunferencial y longitudinal del ventrículo izquierdo entre los grupos de pacientes con cirrosis (sin ascites, con ascites sin disfunción renal y con SHR).
- Determinar la relación entre la función circulatoria y sistólica de los pacientes con cirrosis de acuerdo con la presencia de ascites y disfunción renal.
- Determinar las características de la función sistólica estimada por

ecocardiografía strain 2D en pacientes con cirrhosis en los distintos grados de disfunción diastólica incluidos en el protocolo 2.

3. METODOLOGÍA

3. Metodología

Pacientes

El estudio incluyó 152 pacientes con cirrosis compensada y descompensada con ascitis. Ciento dos pacientes fueron incluidos consecutivamente en un primer protocolo, con el objetivo de evaluar la prevalencia y el pronóstico de la disfunción diastólica. Para caracterizar aún más la función miocárdica, se evaluó la deformidad miocárdica del ventrículo izquierdo en un segundo grupo de 50 pacientes con cirrosis con disfunción hepática grave o moderada, utilizando la ecocardiografía.

Ambos protocolos incluyeron pacientes con cirrosis definida por los criterios estándar, y excluyeron pacientes con hipertensión arterial (presión arterial diastólica >90 mmHg y/o presión arterial sistólica >140 mmHg), insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia miocárdica, insuficiencia valvular u otras etiologías de enfermedades cardíacas; enfermedades pulmonares crónicas; infección reciente (en las últimas 2 semanas antes de ser incluidos en el estudio); anemia (hemoglobina <9 g/dl); diabetes mellitus insulino-dependiente; cualquier enfermedad extra-hepática que pueda afectar el pronóstico a corto plazo; y embarazo.

Ningún paciente estaba recibiendo betabloqueantes en las 4 semanas anteriores a su inclusión en el estudio, sea porque no había indicación para su uso o porque recibían tratamiento profiláctico de la hemorragia digestiva con ligaduras elásticas (*banding*). Sin embargo, ningún

paciente tenía contraindicaciones para el tratamiento con betabloqueantes. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Clínic de Barcelona. El consentimiento informado se obtuvo de cada sujeto estudiado. Todos los pacientes fueron evaluados después de haber estado 5 días con dieta baja en sodio y sin usar diuréticos (periodo de equilibrio). Se realizó un seguimiento de los pacientes durante un año para evaluar la implicación pronóstica de la disfunción diastólica y de otros factores pronósticos.

Métodos

Protocolo 1

Después del período de equilibrio, se recogieron muestras de sangre para medir las pruebas estándar de función hepática y renal, la ARP y la concentración de NA. Se evaluó la función cardíaca con ecocardiografía.

Dos ecocardiografistas examinaron independientemente todos los datos ecocardiográficos para evaluar la función diastólica. En casos de desacuerdo, fue necesario un segundo examen conjunto antes de la inclusión final en los diferentes grupos de estudio. En 54 pacientes se realizó cateterismo cardíaco derecho para evaluar la presión cardiopulmonar, que se realizó según técnicas bien establecidas (104). Se realizó seguimiento durante 1 año.

Protocolo 2

Después del período de equilibrio, se recogieron muestras de sangre para la determinación de pruebas estándar de función renal y

hepática, ARP y NA. Posteriormente, se determinó la deformidad miocárdica y el grado de esfuerzo utilizando ecocardiografía.

Ecocardiografía

Se realizó un estudio ecocardiográfico transtorácico haciendo uso de un sistema comercialmente disponible (Vivid 7, General Electric, Milwaukee, USA). Las imágenes fueron almacenadas digitalmente para análisis posterior *off-line*. Las dimensiones del ventrículo izquierdo (VI) y de la fracción de eyección (método biplanar de Simpson) fueron obtenidas por 'scans' modo M y 2D siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (104). La función diastólica del VI fue evaluada en términos de las velocidades diastólicas del llenado del VI, del flujo de la vena pulmonar y del movimiento del anillo mitral lateral.

Las velocidades de los picos diastólicos inicial (E) y tardía (A) del llenado del VI fueron determinadas por Doppler Tisular pulsado, con el volumen de la muestra colocado en las extremidades de la válvula mitral; la relación E/A, fue calculada seguidamente. También se midió el tiempo de desaceleración (DT) de la onda. Las velocidades de los picos sistólico (S) y diastólico (D) del flujo de la vena pulmonar fueron determinadas por Doppler pulsado, con el volumen de la muestra colocado a 1 cm en el interior de la vena pulmonar superior derecha. La relación S/D fue calculada seguidamente. La velocidad del pico diastólico inicial del

anillo mitral (Em) fue determinada utilizando el Doppler Tisular pulsado, colocando el volumen de la muestra en su segmento lateral. Se evaluó el tamaño auricular izquierdo por la medición del diámetro anteroposterior (a partir de la visión del largo paraesternal) y el área máxima y el volumen a partir del corte apical de cuatro cámaras en la sístole final. En todos los pacientes, se clasificó el patrón de la función diastólica usando el llenado del VI, el flujo de la vena pulmonar y las velocidades diastólicas del anillo mitral, así como el volumen auricular izquierdo, de acuerdo con las recomendaciones que están en vigor (105,106). Los pacientes fueron posteriormente estratificados por los grados de disfunción diastólica (grados 0-3), siendo 0 = ninguna disfunción diastólica, 1 = relajación anormal, 2 = patrón pseudonormal y 3 = patrón restrictivo (105,106).

Deformidad miocárdica

La deformidad miocárdica ventricular izquierda, un indicador de la contractilidad miocárdica y de la función sistólica menos dependiente de la carga, fue medida con ecocardiografía no invasiva (106). Las tensiones 2D ventricular izquierda segmentaria y miocárdica longitudinal fueron determinadas por vistas apicales de 2 y 4 cámaras y por *'speckle tracking'* bidimensional radial y circunferencial, a partir de la visión del eje esternal corto al nivel de los músculos papilares. Los promedios de las tensiones longitudinales y radiales se obtuvieron dividiendo la suma de todas las tensiones segmentares por el número de segmentos analizados. Durante su adquisición, las imágenes fueron optimizadas

para obtener una tasa de cuadros > 50 fps. El análisis fue realizado *off-line*, con el uso de un *software* comercialmente disponible (2D *strain*, EchoPAC, General Electric, Milwaukee, USA).

Análisis estadístico

Para comparar variables cuantitativas de distribución normal se utilizó el Test t-Student, caso contrario, se realizaron tests no-paramétricos. Se analizaron las variables categóricas usando el test de Chi-square o test de Fisher, según el caso. La probabilidad de supervivencia fue estimada usando el método Kaplan–Meier y las curvas de supervivencia fueron comparadas entre 2 o más grupos, a través del test de Log-Rank. Se realizó un modelo de regresión de Cox para estimar los factores asociados a la supervivencia. Se realizó un análisis multivariado sin incluir variables relacionadas (por ejemplo, bilirrubina, creatinina sérica y INR no fueron incluidos porque están contenidos en el marcador de MELD, que había sido usado en el análisis). Los pacientes trasplantados durante el seguimiento fueron considerados como censurados en el momento del trasplante. Todos los resultados fueron expresados como media \pm desviación estándar, a menos que sea especificado de modo diferente. Todos los valores de p son bi-caudales y valores de menos de 0,05 fueron considerados estadísticamente significativos. Todo el análisis estadístico fue realizado utilizando el programa SPSS 14.0 para *Windows* (SPSS, Chicago, IL).

Artículo publicado

El artículo final con la unión del protocolo 1 y protocolo 2 de esta tesis

doctoral fue publicado en la revista *Journal of Hepatology* en 2013, volumen 58 y páginas 51-58 (doi: 10.1016/j.jhep.2012.08.027). El doctorando André Nogueira Nazar fue el autor principal de este artículo que está anexado al final de la discusión de esta tesis doctoral (ANEXO).

4. RESULTADOS

4. Resultados

Protocolo 1

Características de los Pacientes

Ciento dos pacientes fueron incluidos en el Protocolo 1. Se excluyó a dos pacientes por la presencia de valvulopatía grave, confirmada en el momento del estudio ecocardiográfico. La mayoría de los pacientes eran de sexo masculino (70%), el promedio de edad era de 56 ± 11 años y la etiología de la cirrosis era alcohólica en el 45%, hepatitis C en el 40%, alcohol y hepatitis C en el 9% y otras etiologías en el 6% de los casos. Veintiséis pacientes eran Child A, 39 Child B y 37 Child C. La puntuación promedio de MELD fue de 15 ± 7 . Dieciséis pacientes tenían insuficiencia renal, definida como creatinina sérica mayor que 1,5 mg/dl, 11 de ellos tenían síndrome hepatorenal de tipo 1 y 5 de tipo 2.

Hallazgos Ecocardiográficos

Cuarenta y dos pacientes tuvieron función diastólica normal del VI, 42 tenían disfunción diastólica de grado 1 y 16 tenían disfunción diastólica de grado 2. Ningún paciente tuvo disfunción diastólica de grado 3. Todos los pacientes tenían una fracción de eyección del ventrículo izquierdo $> 50\%$ (es decir, en el límite bajo de la normalidad).

La Tabla 2 muestra los hallazgos ecocardiográficos en todos los pacientes incluidos en el Protocolo 1, clasificados de acuerdo con el grado de disfunción diastólica. Las presiones cardiopulmonares fueron significativamente más elevadas en los pacientes con disfunción diastólica de grado 2, en comparación con los pacientes con grado 1 o

sin ninguna disfunción diastólica. No hubo relación entre la disfunción diastólica y los siguientes parámetros clínicos: edad, sexo y etiología de la cirrosis (tabla 3).

Tabla 2. Parámetros Ecocardiográficos y presiones cardiopulmonares en los pacientes, de acuerdo con el grado de disfunción diastólica.

Variable	Grado 0 (n=42)	Grado 1 (n=42)	Grado 2 (n=16)	p**
Ratio E/A	0.9 ± 0.3	0.9 ± 0.2	1.32 ± 0.3a,b	0.000
Tiempo de desaceleración(ms)	211 ± 30	249.25 ± 36a	236.1 ± 40.1	0.000
Ratio S/D venapulmonar	1.4 ± 0.3	1.7 ± 0.4a	1.2 ± 0.3b	0.000
Ratio Em/Am	1.0 ± 0.3	0.9 ± 0.3	1.31 ± 0.4a,b	0.000
Em (cm/s)	17 ± 4.9	15.7 ± 3.7	19.3 ± 5.8b	0.027
Diámetro diastólico final VI (mm)	51.7 ± 3.5	51.8 ± 5.9	56 ± 5.4a,b	0.004
Diámetro sistólico final VI (mm)	30.3 ± 4.4	30 ± 4.9	33.1 ± 4.9b	0.041
Grosor septo interventricular (mm)	10.1 ± 1.2	10.4 ± 1.6	10.3 ± 0.9	0.649
Grosor pared posterior VI (mm)	9.7 ± 0.9	9.8 ± 1.3	9.9 ± 0.9	0.911
Volumen diastólico final VI(ml)	102.6 ± 28.5	94.4 ± 25.7	139 ± 46a,b	0.000
Volumen sistólico final VI(ml)	37.6 ± 15.4	35.5 ± 12.5	48.1 ± 22.6b	0.024
Fración de eyección VI (%)	63.01 ± 8.5	62.6 ± 7.1	62 ± 7.3	0.905
Área aurícula izquierda (cm ²)	17 ± 3.6	19.7 ± 4.5a	23.3 ± 4a,b	0.000
Volumen auricular izquierdo (ml)	47 ± 14	57.7 ± 24a	75.1 ± 2a,b	0.000
Presión media arteria pulmonar (mmHg)#	14 ± 3 (n = 12)	15 ± 3 (n = 21)	21 ± 7 (n=11)a,b	0.003
Presión pared pulmonar (mmHg)#	8 ± 3 (n = 12)	10 ± 3 (n = 21)	14 ± 6 (n=11)a,b	0.001
Presión auricular derecha (mmHg)#	5 ± 3 (n = 13)	6 ± 3 (n = 22)	9 ± 3 (n = 11)a,b	0.006

***Media ± desviación estándar; **comparaciones múltiples no paramétricas; a significativamente distinto en comparación con el grado 0; b significativamente distinto en comparación con el grado 1; #disponible en 54 pacientes.**

La Tabla 3 muestra la relación entre datos demográficos, las pruebas de función hepática y la disfunción diastólica.

Tabla 3. Datos clínicos y demográficos y pruebas de función hepática en los pacientes de acuerdo con la presencia de disfunción diastólica.

Variable	Sin disfunción diastólica (n=42)	Con disfunción diastólica (n=58)	p**
Edad (años)	55 ± 10	57 ± 10	n.s.
Sexo (M/F)	31/11	39/19	n.s.
Cirrosis alcohólica	16	29	n.s.
Ascitis (n)	27 (63%)	47 (81%)	0.03
Bilirrubina (mg/dl)	2.6 ± 2.6	5.4 ± 7.1	0.08
Albúmina (mg/dl)	33 ± 7.05	29 ± 6	0.01
INR	1.3 ± 0.3	1.5 ± 0.4	0.025
Child-Pugh	8 ± 2.2	9 ± 2	0.008
MELD	14 ± 6	16 ± 8	0.07

*** Media ± desviación estándar; **prueba no paramétrica para muestras independientes. n.s.: no significativo.**

Pacientes con disfunción diastólica mostraron una enfermedad hepática más avanzada, indicado por los niveles más elevados de bilirrubina sérica y INR, así como por los niveles más bajos de concentración de albumina, en comparación con los pacientes sin disfunción diastólica. Asimismo, los marcadores Child-Pugh y MELD también fueron significativamente más elevados en pacientes con disfunción diastólica.

La Tabla 4 ilustra la relación entre el grado de disfunción circulatoria y la disfunción diastólica.

Tabla 4. Relación entre el grado de disfunción circulatoria y diastólica en los pacientes de acuerdo con la presencia de ascites y disfunción renal.

VARIABLES	Pacientes sin ascites (n=26)	Pacientes con ascites sin disfunción renal (n=59)	Pacientes con ascites y disfunción renal (n=15)	valor p*
Creatinina sérica (mg/dl)	0.8 ± 1	0.9 ± 3	2.7 ± 1.2	<0.001
Sodio sérico (mmol/L)	138 ± 4	133 ± 6	128 ± 7	<0.001
Presión arterial media (mmHg)	91 ± 7	83 ± 10	75 ± 16	<0.001
Frecuencia cardíaca (lat/min)	77 ± 10	82 ± 12	82 ± 10	n.s.
Fracción de eyección (%)	62 ± 6	62 ± 7	68 ± 10	n.s.
Actividad renina plasmática (ng/ml·h)**	0.7 ± 1.6	3.2 ± 4.1	8 ± 10	<0.001
Noradrenalina plasmática (pg/ml)**	226 ± 155	363 ± 241	669 ± 571	<0.001
Disfunción diastólica				
Grado 0	15 (57%)	19 (32%)	8 (53%)	n.s
Grado 1	7 (27%)	31 (53%)	4 (27%)	n.s
Grado 2	4 (16%)	9 (15%)	3 (20%)	n.s

***Comparaciones de múltiples tests no paramétricos; **disponibles en 84 pacientes. n.s.: no significativo.**

Los pacientes fueron clasificados en 3 grupos: el Grupo 1 incluye pacientes con cirrosis compensada y, por lo tanto, sin hipovolemia arterial efectiva; el Grupo 2 incluye pacientes con ascitis sin SHR, este grupo representa los pacientes con volumen sanguíneo arterial

moderadamente disminuido. Finalmente, el Grupo 3 incluye pacientes con ascitis y SHR que son aquellos que presentan una disfunción circulatoria más marcada. Hubo una disminución progresiva de la presión arterial media (PAM) y un progresivo aumento de actividad renina plasmática y norepinefrina del grupo 1 al grupo 3, respectivamente, reflejando un progresivo deterioro de la función circulatoria. Por otro lado, no hubo diferencia en los 3 grupos en relación a la presencia de disfunción diastólica o a la fracción de eyección del VI. Además, no se observaron diferencias entre los grupos, considerando cada parámetro utilizado para evaluar la disfunción diastólica de forma individual.

Análisis de supervivencia

Treinta y tres pacientes murieron, 14 fueron trasplantados y 53 estaban vivos un año después del estudio. No se perdió el contacto con ningún paciente durante el seguimiento. Las principales causas de muerte fueron: fallo multiorgánico no relacionada con shock séptico (11), shock séptico (16), hemorragia digestiva (4), isquemia cardíaca (1) y hemorragia retroperitoneal (1). No hubo diferencia significativa en la supervivencia entre los pacientes con o sin disfunción diastólica (Figura 3).

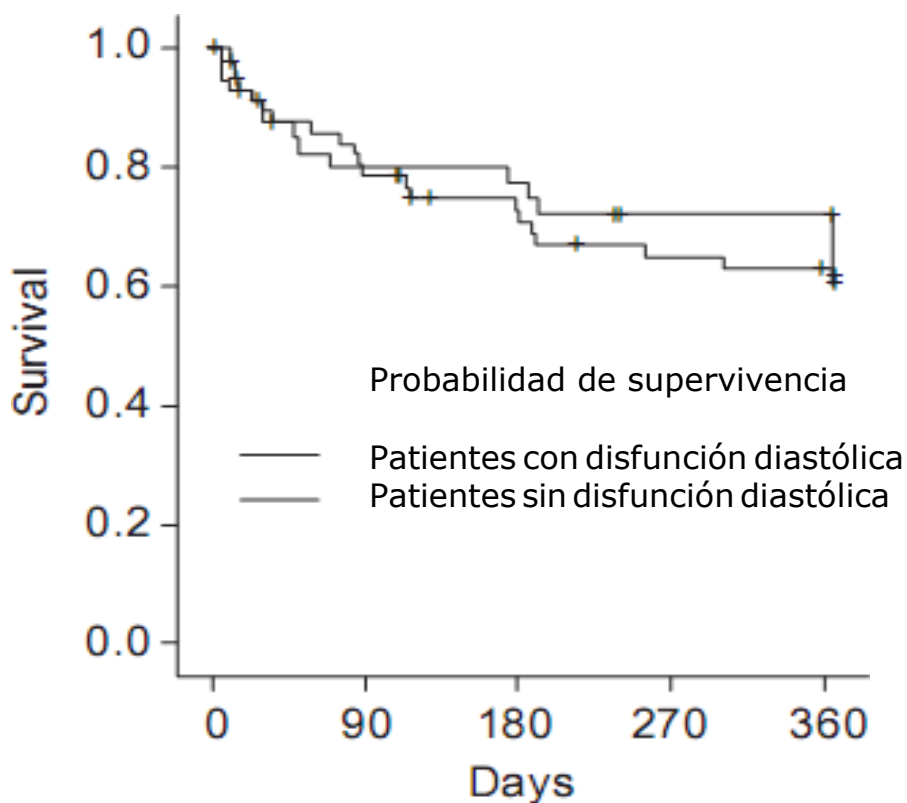


Figura 3. Probabilidad de supervivencia en los pacientes divididos en función de si presentan disfunción diastólica ($p < 0.05$).

Cuando se incluyó en el análisis solo el grupo de pacientes con cirrosis descompensada, tampoco hubo relación entre la supervivencia y la disfunción diastólica.

En el análisis univariado, la edad, la creatinina sérica, el sodio sérico, la bilirrubina sérica, el INR, la puntuación MELD, la puntuación Child–Pugh, la encefalopatía hepática y la ascitis se asociaron a la supervivencia a 1 año. La disfunción diastólica no se correlacionó con el pronóstico. En el análisis multivariado se incluyeron la edad, la puntuación MELD, el sodio sérico, la ascitis y la encefalopatía hepática. La puntuación MELD, el

sodio sérico y la edad fueron los factores predictivos independientes que se asociaron con la supervivencia a un año.

Protocolo 2

Cincuenta pacientes fueron incluidos en el protocolo 2. La mayoría eran hombres (60%), el promedio de edad fue de 57 ± 8 años y la etiología de la cirrosis era alcohólica en el 41% de los pacientes, relacionada al VHC en el 40%, alcohol y virus en el 12% y 7% a otras causas. Once pacientes fueron Child-Pugh A, 27 Child-Pugh B y 12 Child-Pugh C. Cuarenta y dos pacientes tenían ascitis y 6 de ellos tenían síndrome hepatorenal de tipo 2. Catorce pacientes presentaban función diastólica normal y treinta y seis tenían disfunción diastólica, siendo de grado 1 en diecinueve y grado 2 en diecisiete.

La Tabla 5 muestra los resultados de la evaluación de la deformidad miocárdica obtenida en estos pacientes clasificados de acuerdo con el grado de disfunción diastólica.

Tabla 5. Relación entre la función circulatoria y sistólica de los pacientes incluidos en el protocolo 2 de acuerdo con la presencia de ascites y disfunción renal.

	Pacientes sin scites (n=8)	Pacientes con ascites sin disfunción renal (n=36)	Pacientes con SHR (n=6)	p*
Actividad renina plasmática (ng/ml·h)	0.9 ± 0.3	4.1 ± 0.7	4.4 ± 3.3	0.018
Noradrenalina plasmática (pg/ml)	234 ± 50	568 ± 406	592 ± 203	0.011
Fracción de eyección VI (%)	59 ± 9	64 ± 6	62 ± 10	0.7
Strain circunferencial (%)	17.2 ± 5.6	16.9 ± 4.8	16.6 ± 1.9	0.6
Strain radial (%)	52.5 ± 24	41.1 ± 27	42 ± 10	0.2
Strain longitudinal(%)	-21.2 ± 2.4	-19.5 ± 3	-20.3 ± 3.3	0.6

*** Múltiples comparaciones no paramétricos.**

No hubo diferencias significativas en la deformidad sistólica miocárdica radial, circunferencial y longitudinal del ventrículo izquierdo entre los grupos. Los valores en los tres grupos estuvieron dentro de la normalidad, excepto la deformidad circunferencial que fue ligeramente reducida (Figura 4).

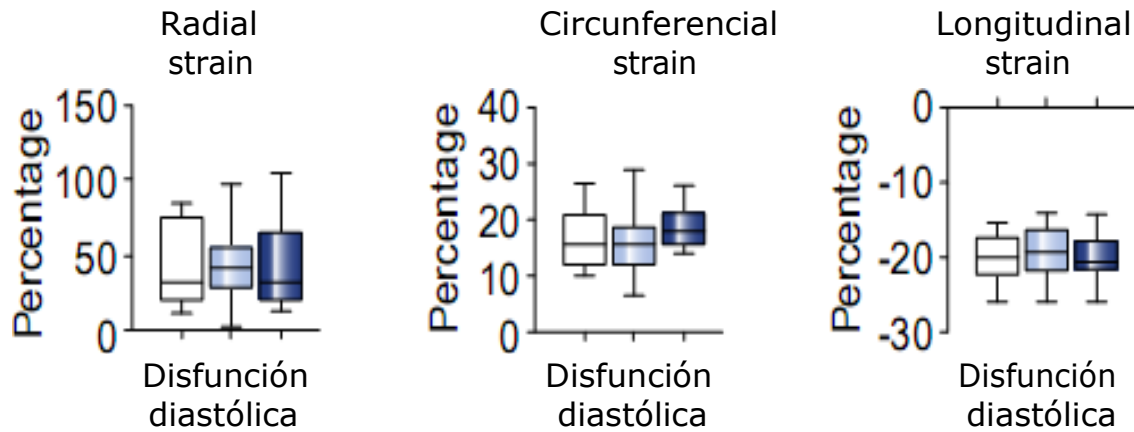
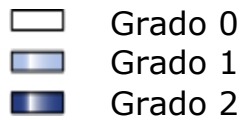


Figura 4. Características de la función sistólica estimada por ecocardiografía strain 2D en pacientes con los distintos grados de disfunción diastólica incluidos en el protocolo 2. $p = n.s.$ para todas las comparaciones.

La Tabla 5 muestra la relación entre la función circulatoria y la presión arterial sistólica en pacientes incluidos en el protocolo 2, divididos de acuerdo con la presencia de ascitis e insuficiencia renal. La función sistólica fue similar en los tres grupos (pacientes con o sin ascitis y pacientes con síndrome hepatorenal). No se encontró ninguna correlación entre la norepinefrina y cualquiera de los parámetros evaluados en la deformidad miocárdica ($r: 0,004$ para tensión longitudinal, $r: 0,12$ para tensión circunferencial y $r: 0,051$ para tensión radial, $p= n.s.$ para todos).

5. DISCUSIÓN

5. Discusión

La disfunción circulatoria en la cirrosis está caracterizada por hipotensión arterial, baja resistencia vascular periférica, aumento del débito cardíaco y, por la activación homeostática del SRAA y del SNS, disfunción renal y ascitis (3). Tradicionalmente, la disfunción circulatoria es atribuida a la vasodilatación arterial esplácnica. Estudios recientes, sin embargo, indican que aunque el débito cardíaco es significativamente elevado en pacientes con cirrosis, éste disminuye en el transcurso de la enfermedad (97). El débito cardíaco es significativamente menor en pacientes con ascitis y un aumento marcado de la renina plasmática, en comparación a los pacientes con renina plasmática normal o moderadamente aumentada. Además, el débito cardíaco puede ser normal o incluso reducido en pacientes con SHR, que es la expresión extrema de la disfunción circulatoria (107-109). Estos estudios, por lo tanto, sugieren que en la cirrosis, hay un empioramiento progresivo en la función cardíaca, que en realidad sería la combinación de la disfunción cardíaca con la vasodilatación arterial esplácnica, siendo éste el mecanismo más probable de disfunción circulatoria y del SHR. La patogénesis de la disfunción cardíaca en la cirrosis es, probablemente, multifactorial. Pacientes con cirrosis descompensada no muestran un aumento en la frecuencia cardíaca, a pesar de la intensa activación del SNS y de la hipotensión arterial. La falta de incremento en la frecuencia cardíaca también es observada en la cirrosis durante la sepsis grave o disfunción circulatoria

inducida por paracentesis repetidas (10,87,90,92-94,110-112). En ambas circunstancias hay una significativa vasodilatación arterial y activación homeostática de la actividad del SNS. Pacientes con cirrosis también presentan disfunción sistólica bajo condiciones de estrés y estimulación farmacológica (10,68,113).

El presente estudio, realizado con una serie grande de pacientes en condiciones de reposo y sin diuréticos o betabloqueadores, se propuso investigar: (1) la prevalencia y severidad de la disfunción diastólica en la cirrosis y su relación con el grado de insuficiencia hepática; (2) la relación entre la disfunción diastólica, la disfunción circulatoria y la supervivencia de los pacientes; (3) la relación entre la función sistólica y la disfunción circulatoria.

Los resultados del Protocolo 1 indican que, aunque la prevalencia de disfunción diastólica es relativamente elevada en la cirrosis (58%), en la mayoría de los casos es de poca intensidad. No se detectó ningún paciente con disfunción diastólica de grado 3 y sólo 16 casos (16%) con grado 2. Por tanto, en el 84% de los casos hubo una función diastólica normal o ligeramente perjudicada. Teniendo en cuenta que la mayoría de nuestros pacientes tenían ascitis refractaria y que la ascitis perjudica el llenado ventricular, probablemente como consecuencia del aumento de la presión intratorácica (30), la prevalencia de disfunción diastólica relacionada con la patología ventricular intrínseca podría ser aún menor. En la mayoría de los estudios anteriores, la función diastólica

fue estimada evaluando únicamente la relación E/A (60,61).

En el presente estudio, usamos un enfoque más amplio, incorporando parámetros derivados de imagen de Doppler Tisular, es decir, la velocidad del anillo mitral y las dimensiones de la aurícula izquierda. Así, el presente estudio está basado en el enfoque más moderno de clasificación del patrón de función diastólica (55,105). Además, medimos las presiones cardiopulmonares que, aunque muestran una correlación directa con el grado de alteración de la función diastólica, estaban dentro de los límites normales en todos los pacientes.

Esta falta de aumento retroactivo en las presiones cardiopulmonares contrasta fuertemente con lo que ocurre en pacientes sin cirrosis con disfunción diastólica primaria, lo que está probablemente relacionado con la hipovolemia central de la cirrosis y podría explicar la ausencia de síntomas asociados con la disfunción diastólica en este grupo de pacientes. Hubo una clara relación entre la disfunción diastólica y la insuficiencia hepática. Sin embargo, no se encontró ninguna relación entre el grado de disfunción circulatoria, estimado por la actividad renina plasmática, por la concentración plasmática de noradrenalina y por la función renal, y la alteración de la función diastólica. El porcentaje de pacientes con disfunción diastólica de grado 1 y 2 también fue similar en pacientes sin ascitis, en aquellos con ascitis sin disfunción renal y en aquellos con SHR. No fue posible confirmar resultados de estudios anteriores que han sugerido una asociación entre la disfunción diastólica y la baja supervivencia en la cirrosis (38, 63). Este

dato no es tan sorprendente, si se considera que en la cirrosis los principales predictores de mortalidad son los parámetros relacionados con la disfunción circulatoria y renal, y que los pacientes con y sin disfunción diastólica no se diferenciaron en relación a estos parámetros. Nuestros datos confirman los resultados de Ruiz del Arbol y colaboradores y otros autores (10,38,102,111,112,114), los mismos que indican que en la cirrosis hay una falta de respuesta cronotrópica cardíaca a la activación del sistema nervioso simpático (110). No observamos diferencias importantes en la frecuencia cardíaca entre los pacientes con cirrosis compensada, los pacientes con ascitis sin disfunción renal y aquellos con SHR, a pesar de las marcadas diferencias en la concentración media de norepinefrina plasmática y de la presión arterial.

En la enfermedad miocárdica sin cirrosis, la disfunción diastólica generalmente precede o viene acompañada de disfunción sistólica. Por ello, en estos pacientes también analizamos la función miocárdica sistólica evaluando la deformidad por método de imagen (51,106,115), siendo éste un índice más exacto de la contractilidad cardíaca y menos dependiente del débito cardíaco o eyección ventricular. No encontramos ninguna diferencia en la deformidad ventricular sistólica izquierda (un parámetro relacionado con la contractilidad miocárdica) entre los pacientes con y sin disfunción diastólica y, de hecho, estos valores fueron absolutamente normales.

Está bien establecido que la actividad del sistema nervioso simpático y

los agonistas simpáticos aumentan la contractilidad miocárdica (116-118), por tanto, se esperarían valores más elevados de esfuerzo miocárdico en pacientes con mayor activación simpática. Sin embargo, esto no se observó en nuestro estudio, puesto que no hubo diferencia en la deformidad miocárdica entre los pacientes con o sin aumento de la actividad del SNS.

Consecuentemente, nuestros hallazgos también indican la falta de respuesta contráctil ventricular izquierda apropiada a la disfunción circulatoria existente en la cirrosis.

Los resultados de los estudios que miden la prevalencia de la DDVI en los pacientes con cirrosis, utilizando la técnica de ecocardiografía con Doppler Tisular, presentan resultados bastante semejantes. Nuestro estudio reveló una prevalencia de DDVI del 58%, siendo 16% de grado 2. El estudio de Ruíz-del-Árbol y colaboradores (38) encontró una prevalencia de DDVI del 46%, siendo 22,5% de grado 2. Por su parte, Sampaio y colaboradores (20) encontraron 16,5% de DDVI de grado 2. Vale comentar que las pequeñas diferencias encontradas pueden estar relacionadas al hecho de que el estudio de Ruíz-del-Árbol no incluyó pacientes con disfunción renal basal y el estudio de Sampaio utilizó criterios diferentes de los dos primeros estudios para la determinación de la DDVI.

Tanto los resultados de nuestro estudio como aquellos encontrados por Ruíz-del-Árbol y colaboradores (38) comprueban que, conforme hay más DDVI, hay también aumento progresivo en las presiones

cardiopulmonares. Hubo diferencia estadísticamente significativa entre las presiones cardiopulmonares de los pacientes sin DDVI, en comparación con aquellos con DDVI; y también hubo diferencia estadísticamente significativa entre las presiones cardiopulmonares más altas de los pacientes con DDVI grado 2, en comparación con aquellos con DDVI grado 1. Ambos estudios verificaron las presiones cardiopulmonares a través del estudio hemodinámico. Esas alteraciones pueden ser explicadas por la reducción de la post-carga y por la hipovolemia central que presentaron los pacientes con cirrosis.

Dos estudios que se realizaron anteriormente a los cambios en los criterios diagnósticos de la cardiomiopatía cirrótica demostraron que una relación E/A menor que 1 es un factor predictivo independiente de muerte en pacientes con cirrosis tratados con DPPI (60,61). Considerando los criterios actuales que están validados para definir DDVI en los pacientes con cirrosis, esos estudios necesitan reproducción futura.

Algunos estudios comprueban que la categorización de los grados de DDVI es relevante en el sentido de definiciones pronósticas (38,63).

Según Ruiz-del-Árbol y colaboradores, la DDVI grado 2 reduce la sobrevida de los pacientes con cirrosis con hipertensión portal y creatinina sérica normal. En este estudio, la sobrevida fue significativamente menor en los pacientes con relación E/e' mayor que 10. La precisión de la relación E/e' como factor predictivo de sobrevida no fue afectada por la severidad de la disfunción hepática estimada

por el MELD (38).

Por otro lado, ni en nuestro estudio, ni en los otros dos realizados por Sampaio y colaboradores, se demostró asociación entre la DDVI y un peor pronóstico, tratándose de pacientes con cirrosis (20,62).

La mayor prevalencia de pacientes con DDVI grado 2 en el estudio de Ruíz-del-Árbol, en comparación a nuestro estudio y a los de Sampaio y colaboradores, puede haber contribuido para estos resultados. También merece destacarse el seguimiento más prolongado de los pacientes del estudio de Ruíz-del-Árbol (12 meses) (38), en comparación a los otros dos de Sampaio (6 meses) (20,62). El tiempo de seguimiento de los pacientes en nuestro estudio y en el de Ruíz-del-Árbol (38) fue el mismo, lo que no explica tal diferencia.

Otro estudio reciente también demostró menor sobrevida de los pacientes con cirrosis y DDVI, con seguimiento de 2 años (63). Este hecho confirma la afirmación de que cuanto más largo el seguimiento de los pacientes con DDVI, más probabilidad hay de encontrar diferencias estadísticamente significativas respecto a la mortalidad.

Estos resultados nos hacen pensar en estudios futuros con más pacientes que presenten DDVI grado 2 y en seguimiento a más largo plazo, para que se puedan sacar conclusiones más precisas de la gravedad real de la cardiomiopatía cirrótica.

Con relación al hecho de ser la cardiomiopatía cirrótica un factor de riesgo para complicaciones en el pos-trasplante, dos estudios recientes merecen destacarse. Según Mittal y colaboradores (119), la presencia

de DDVI en el pre-trasplante está asociada a un mayor riesgo de rechazo y fallo del injerto. Darstein y colaboradores (120) identificaron que la presencia de hipertrofia ventricular izquierda en el pre-trasplante está asociada a menor supervivencia en el pos-trasplante de los pacientes con cirrosis. Por los resultados de estos estudios concluimos que los pacientes con cirrosis que serán sometidos al trasplante hepático deben ser evaluados desde el punto de vista cardíaco de manera rutinaria y de forma extensiva. La realización de la ecocardiografía con Doppler Tisular logra identificar en el pre-trasplante la presencia y el grado de DDVI, así como la presencia de alteraciones morfológicas del corazón, hipertrofia del ventrículo izquierdo y estimación de la presión cardiopulmonar.

Un estudio reciente de Marconi y colaboradores encontró aumento del volumen del atrio izquierdo y reducción de la velocidad de pico de la onda sistólica de los pacientes con cirrosis, cuando comparados con un grupo de individuos controles, a través de la ecocardiografía con Doppler Tisular. Nuestro estudio también encontró mayor volumen auricular izquierdo y reducción de la velocidad de pico sistólico entre los pacientes con cirrosis y DDVI, cuando comparados aquellos sin DDVI. Además, Marconi y colaboradores correlacionaron las alteraciones cardíacas encontradas en la ecocardiografía con Doppler, de los pacientes con cirrosis, con los hallazgos endoscópicos de hipertensión portal (121). Más estudios en este sentido merecen ser realizados identificando los hallazgos ecocardiográficos que predicen la presencia

de hipertensión portal y varices esofágicas en pacientes con cirrosis.

Otro punto que merece discusión es el riesgo de sobrecarga volumétrica con la utilización de albúmina humana 20% en pacientes con cirrosis y DDVI, ya que la albúmina humana ha sido muy utilizada en estos pacientes. Según Shasthry y colaboradores, el 30,3% de los pacientes con cirrosis, que recibieron infusión de albúmina humana, desarrollaron sobrecarga volumétrica. En su estudio con 90 pacientes con cirrosis, el 82,8% presentó DDVI, lo que no se relacionó con el surgimiento de sobrecarga volumétrica con el uso de albúmina humana. El gasto cardíaco de los pacientes con cirrosis aumentó después de la infusión de albúmina humana, pero sin correlacionarse con el surgimiento de sobrecarga volumétrica (122). Nuevos estudios en este sentido deben realizarse para aclarar este asunto tan complejo.

Merli y colaboradores realizaron un estudio reciente con 90 pacientes con cirrosis. En este estudio se evaluaron los parámetros ecocardiográficos que se relacionaron con la mortalidad de 2 años de seguimiento. Los pacientes con aumento del volumen auricular izquierdo y con masa ventricular izquierda reducida tuvieron mayor riesgo de muerte a lo largo de los 2 años de seguimiento (123). Este dato no se comprobó en nuestro estudio, ya que los pacientes con mayores volúmenes atriales izquierdos fueron aquellos con mayor DDVI (grado 2)

y esos pacientes no presentaron mayor mortalidad al final del seguimiento de 1 año.

Un estudio reciente de Barbosa y colaboradores evaluó la prevalencia de DDVI en pacientes cirróticos, utilizando dos técnicas distintas de ecocardiografía. La primera fue la ecocardiografía de reposo, con prevalencia del 7,7% de DDVI y la segunda a ecocardiografía de estrés con Dobutamina, que encontró más el 23,1% de los pacientes con DDVI. La prevalencia total de DDVI en este estudio fue del 30,8% (124). Nuestro estudio también utilizó la técnica de la ecocardiografía con Doppler Tisular, pero sin estrés con Dobutamina y encontró mayor prevalencia de DDVI (58%).

Otro estudio reciente de Falletta y colaboradores identificó el 26,2% de pacientes cirróticos con DDVI, a través de la ecocardiografía con Doppler Tisular y acompañó a esos pacientes por 10 meses. No hubo relación de la DDVI con el aumento de la mortalidad y ni con la mayor hospitalización de estos pacientes (125). Nuestro estudio tampoco encontró relación de la DDVI con la mortalidad de los pacientes con cirrosis.

Por último, Cesari y colaboradores recientemente estudiaron los factores cardiovasculares predictivos de muerte en pacientes con cirrosis. Este estudio siguió a una cohorte de 115 pacientes por lo menos 6 años. Entre los parámetros cardiovasculares, el aumento del atrio izquierdo, el aumento de la frecuencia cardíaca, el aumento de la relación E/e' y la reducción de la presión arterial media, fueron los factores predictivos

independientes de muerte (126). Este estudio refuerza los datos de otros autores que relacionan la presencia de DDVI con la sobrevida de los pacientes cirróticos a largo plazo (38,63).

El pronóstico de la cardiomiopatía cirrótica es difícil de ser establecido, ya que hay un deterioro progresivo de las funciones hepática y cardíaca encontradas en estos pacientes. La modificación reciente de los criterios diagnósticos de la cardiomiopatía cirrótica (definidos en el congreso mundial de gastroenterología de 2005), dificulta la existencia de muchos estudios que evalúen pronóstico. Por esta razón, la cuantificación de la gravedad de esta entidad necesita estudios todavía más conclusivos y de seguimiento más prolongado, a fin de que podamos decidir cuestiones relevantes, como la prioridad de los pacientes con cardiomiopatía cirrótica en lista de trasplante hepático, así como la relación real de esa condición con la mortalidad de los pacientes.

En resumen, nuestro estudio muestra que, a pesar de que la disfunción diastólica es un evento frecuente en la cirrosis, es generalmente de grado leve y no está correlacionada con la disfunción circulatoria sistémica. Estos aspectos, así como la falta de aumento en los valores de las presiones cardiopulmonares observada en nuestros pacientes, explican la ausencia de síntomas asociados a esta condición. Nuestro estudio también indica que la respuesta cronotrópica cardíaca y la respuesta inotrópica a la actividad del SNS están alteradas en la cirrosis. Estos datos están en consonancia con el concepto de que

la disfunción circulatoria en la cirrosis es el resultado del desarrollo simultáneo de la vasodilatación arterial esplácnica y la alteración de las funciones cardíacas cronotrópica e inotrópica.

6. ANEXO

LEFT ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: Relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction

André Nazar^{1,3,4,5,†}, Mónica Guevara^{1,3,4,5,†}, Marta Sitges^{2,3}, Carlos Terra^{1,3,4,5}, Elsa Solà^{1,3,4,5}, Carina Guigou^{2,3}, Vicente Arroyo^{1,3,4,5}, Pere Ginès^{1,3,4,5}

¹Liver Unit, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Catalunya, Spain; ²Cardiology Unit and Institut del Torax, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Catalunya, Spain; ³Institut d'Investigacions Biomèdiques August-Pi-Sunyer (IDIBAPS), Spain;

⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Spain;

⁵Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica (IRSIN), Spain

Background & Aims: The current study aimed at assessing the potential role of cardiac abnormalities in the pathogenesis of circulatory and renal dysfunction in cirrhosis.

Methods: One hundred and fifty-two patients (34 without ascites, 95 with ascites without renal failure and 21 with hepatorenal syndrome) were evaluated using Doppler echocardiography. In 102 patients, diastolic function was assessed by measuring parameters related to ventricular filling velocity, mitral annulus velocity and left atrial dimensions. Cardiopulmonary pressures were also measured by cardiac catheterization in 54 patients. In 50 additional patients, left ventricular myocardial strain was performed to estimate myocardial contractility and systolic function. **Results:** Grade 1 and 2 diastolic dysfunction was present in 41% and 16% of the patients, respectively. There was no patient with severe grade 3 diastolic dysfunction. Grade 2 diastolic dysfunction was associated with higher cardiopulmonary pressures but values were within the normal limits in all cases. Diastolic dysfunction directly correlated with liver failure but not with the degree of impairment in circulatory and renal function. The proportion of patients without or with grade 1 or 2 diastolic dysfunction was similar in patients with compensated cirrhosis, with ascites without renal failure or with hepatorenal syndrome despite marked differences in the degree of circulatory dysfunction, as indicated by plasma renin activity and noradrenaline concentration. The heart rate and systolic function were normal in all cases. There were no differences between patients without ascites, with ascites without renal failure or with HRS, despite marked differences in the activity of the renin-angiotensin

system and sympathetic nervous system. These features indicate an impaired response of cardiac chronotropic and inotropic function to changes in systemic hemodynamics.

Conclusions: These data indicates that: (1) diastolic dysfunction is frequent in cirrhosis but in most cases it is of mild degree and does not increase the cardiopulmonary pressure to abnormal levels. This feature, which may be due to the central hypovolemia of cirrhosis, probably accounts for the lack of symptoms associated with this condition. (2) Diastolic dysfunction in cirrhosis is unrelated to circulatory dysfunction, ascites and HRS. (3) In cirrhosis, there is a lack of response of the left ventricular systolic and chronotropic function to peripheral arterial vasodilation and activation of the sympathetic nervous system and this feature is an important contributory factor to the progression of circulatory dysfunction and the pathogenesis of ascites and HRS.

© 2012 European Association for the Study of the Liver. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Introduction

Circulatory dysfunction is an important feature in patients with cirrhosis [1]. It plays a major role in the development of ascites, dilutional hyponatremia and hepatorenal syndrome and may be a contributing mechanism to bacterial infections and hepatic encephalopathy. The concept on the pathogenesis of circulatory dysfunction in cirrhosis is evolving significantly. Initially, it was thought to be related to a generalized peripheral arterial vasodilation since peripheral vascular resistance is reduced in patients with compensated and decompensated cirrhosis with portal hypertension. Because cardiac output is increased in these patients, cardiac function has been traditionally considered as normal in cirrhosis. Subsequent studies in cirrhotic patients with ascites indicated that arterial vasodilation occurs predominantly in the splanchnic circulation with compensatory vasoconstriction in extrasplanchnic organs including kidneys, brain, and liver [2–6]. Finally, three recent studies showing that cardiac output decreases during the course of the disease, reaching normal or subnormal values in many patients with HRS indicate that the pathogenesis of circulatory dysfunction is more complex than previously suggested [7–9]. It appears that circulatory

Keywords: Cirrhosis; Ascites; Myocardiopathy; Cardiac function; Renal failure.

Received 22 May 2012; received in revised form 29 August 2012; accepted 30 August 2012; available online 16 September 2012

† Corresponding author. Address: Liver Unit, Hospital Clínic, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain.

E-mail address: mguevara@clinic.ub.es (M. Guevara).

† These authors contributed equally to this work.

Abbreviations: HRS, hepatorenal syndrome; LV, left ventricular; EF, ejection fraction; E and A, early and late peak diastolic velocities of the left ventricular inflow; DT, deceleration time of the E wave; S and D, pulmonary vein flow peak systolic and diastolic velocities; Em, early peak diastolic velocity of the mitral annulus; PRA, plasma renin activity; NE, noradrenaline.



ELSEVIER

Research Article

dysfunction in cirrhosis is the result of the simultaneous progression of splanchnic arterial vasodilation and impairment in cardiac function.

During the last decade, great attention has been paid to cirrhotic cardiomyopathy, a complex entity characterized by impaired myocardial contractile reserve to stress, altered diastolic relaxation, impaired chronotropic function and electrophysiological abnormalities in the absence of other known causes of cardiac disease [10–13]. Left ventricular diastolic dysfunction is the cardiac abnormality most frequently investigated in cirrhosis. It is present in 30–50% of patients [14–17]. Diastolic function in these studies has been assessed by measuring mitral inflow by Doppler echocardiography, with only one study using the more modern tissue Doppler imaging technique [17]. Cirrhotic cardiomyopathy has been also reported to correlate with prognosis in patients with TIPS [16]. The relationship between diastolic dysfunction and impairment in circulatory function, however, has not been investigated.

The current study reports the results of a prospective investigation using mitral inflow and tissue Doppler imaging techniques to assess the relationship between diastolic dysfunction and impairment in circulatory function in 102 patients with cirrhosis. The prevalence of diastolic dysfunction and its relation to liver failure and prognosis were also investigated. In 50 additional patients, left ventricular myocardial strain was performed to evaluate myocardial contractility and systolic function.

Patients and methods

Patients

The study included 152 patients with compensated and decompensated cirrhosis with ascites. One hundred and two patients were consecutively included in a first protocol aimed at evaluating the incidence and prognosis of diastolic dysfunction. To further characterize myocardial function, the myocardial strain of the left ventricle was assessed in a second group of 50 cirrhotic patients with moderate-severe liver failure using echocardiography.

Both protocols included patients with cirrhosis without arterial hypertension (diastolic blood pressure <90 mmHg and/or systolic blood pressure <140 mmHg), congestive heart failure, ischemic, valvular or other etiologies of heart disease, chronic pulmonary diseases, recent infection (within the last 2 weeks before the inclusion in the study), anemia (hemoglobin <9 g/dl), insulin dependent diabetes mellitus, any extrahepatic disease that could affect the short term prognosis and pregnancy. No patient was receiving B blockers for more than 4 weeks prior to the study either because they did not have any indication for treatment or they were being treated with banding. In no patient there were contraindications for treatment with B blockers therapy. The study was approved by the Investigation and Ethics Committee of the Hospital Clinic of Barcelona. Informed consent was obtained from each studied subject. All patients were evaluated after 5 days on a low sodium diet and without diuretics (equilibration period). Patients were followed-up during a year after the study, to assess the prognostic implication of diastolic dysfunction and of other prognostic factors.

Methods

Protocol 1

After the equilibration period, blood samples were taken to measure standard liver and renal function test, plasma renin activity (PRA) and norepinephrine concentration (NE). Cardiac function was assessed by echocardiography. Two echocardiographers independently examined all echocardiographic data to assess diastolic function. In case of disagreement, a second joined examination was performed prior to final inclusion in the different study groups. In 54 patients, a right heart catheterization to assess cardiopulmonary pressure was also performed using some techniques previously described [21]. Patients were followed-up for 1 year.

Protocol 2

Following the equilibration period, blood samples were taken for the determination of renal and liver function tests, PRA, and NE. Myocardial strain and strain rate were subsequently determined by echocardiography.

Echocardiography

A transthoracic echocardiographic study was performed using a commercially available system (Vivid 7, General Electric, Milwaukee, USA) and images were digitally stored for later off-line analysis. Left ventricular (LV) dimensions and ejection fraction (Simpson's biplanar method) were obtained from M-mode and 2D scans following the recommendations of the American Society of Echocardiography [18]. LV diastolic function was assessed in terms of LV inflow diastolic velocities, pulmonary vein flow and lateral mitral annulus motion [19,20]. Early (E) and late (A) peak diastolic velocities of the LV inflow were determined by pulsed-wave Doppler with the sample volume placed at the tips of the mitral valve; the E/A ratio was then calculated. Deceleration time (DT) of the E wave was also measured. Pulmonary vein flow peak systolic (S) and diastolic (D) velocities were determined by pulsed-wave Doppler, with the sample volume placed 1 cm inside the upper right pulmonary vein. The S/D ratio was then calculated. The early peak diastolic velocity of the mitral annulus (Em) was determined using pulsed-wave Doppler tissue imaging, placing the sample volume at its lateral segment. The left atrial size was evaluated by measuring the antero-posterior diameter (from the long parasternal view) and the maximum area and volume from the apical four-chamber view at end-systole. In all patients, the diastolic function pattern was classified by using LV inflow, pulmonary vein flow and mitral annulus diastolic velocities as well as left atrial volume according to the current recommendations [19,20]. The patients were thereafter stratified by the grades of diastolic dysfunction (grades 0–3), being 0 = no diastolic dysfunction, 1 = abnormal relaxation, 2 = pseudonormal pattern and 3 = restrictive pattern [19,20].

Myocardial strain

Left ventricular myocardial strain, a less load-dependent indicator of myocardial contractility and systolic function, was non-invasively measured with echocardiography [22]. Left ventricular segmental myocardial longitudinal 2D strains were determined from two and four-chamber apical views and a radial and circumferential 2-dimensional speckle tracking strains from the parasternal short axis view at the level of the papillary muscles. Averages of longitudinal and radial strains were obtained by dividing the sum of all segmental strains by the number of analyzed segments. During acquisition, images were optimized to obtain a frame rate >50 fps. Analysis was performed off-line with the use of a commercially available dedicated software (2D strain, EchoPAC, General Electric, Milwaukee, USA).

Statistical analysis

Student-*t* test was used to compare continuous variables when the assumption of normality was satisfied, if not, non-parametric tests were performed. Categorical variables were analyzed using the Chi-square test or Fisher test as appropriate. Survival probability was estimated using the Kaplan–Meier method and survival curves were compared between 2 or more groups by means of the log-rank test. A stepwise Cox regression model was fitted to estimate factors associated with survival. Multivariate comparison was performed without including related variables (for example, bilirubin, serum creatinine and INR were not included because they are contained within the MELD score that had been used into the analysis). Patients transplanted during follow-up were considered as censored at the time of transplantation. All results are summarized as mean ± standard deviation unless otherwise specified. All reported *p* values are two-tailed and values of less than 0.05 were considered statistically significant. All statistical analysis was performed using the SPSS 14.0 program for Windows (SPSS, Chicago, IL).

Results

Protocol 1

Characteristics of patients

One hundred and two patients were included in protocol 1. Two patients were excluded due to the presence of severe valvulopathy confirmed at the time of the echocardiographic study. The majority of patients were male (70%), the median age was 56 ± 11 years and the etiology of cirrhosis was alcoholic in 45%, hepatitis C associated in 40%, alcohol plus hepatitis C in 9% and

Table 1. Echocardiographic parameters and cardiopulmonary pressures in patients, divided according to the grade of diastolic dysfunction¹[23,24].

Variable	Grade 0 (n = 42)	Grade 1 (n = 42)	Grade 2 (n = 16)	p value**
E/A ratio	0.9 ± 0.3	0.9 ± 0.2	1.32 ± 0.3 ^{a,b}	0.000
Deceleration time (ms)	211 ± 30	249.25 ± 36 ^a	236.1 ± 40.1 ^a	0.000
S/D pulmonary vein ratio	1.4 ± 0.3	1.7 ± 0.4 ^a	1.2 ± 0.3 ^b	0.000
Em/Am ratio	1.0 ± 0.3	0.9 ± 0.3	1.31 ± 0.4 ^{a,b}	0.000
Em (cm/s)	17 ± 4.9	15.7 ± 3.7	19.3 ± 5.8 ^b	0.027
LV end-diastolic diameter (mm)	51.7 ± 3.5	51.8 ± 5.9	56 ± 5.4 ^{a,b}	0.004
LV end-systolic diameter (mm)	30.3 ± 4.4	30 ± 4.9	33.1 ± 4.9 ^b	0.041
Interventricular septum thickness (mm)	10.1 ± 1.2	10.4 ± 1.6	10.3 ± 0.9	0.649
LV posterior wall thickness (mm)	9.7 ± 0.9	9.8 ± 1.3	9.9 ± 0.9	0.911
LV end-diastolic volume (ml)	102.6 ± 28.5	94.4 ± 25.7	139 ± 46 ^{a,b}	0.000
LV end-systolic volume (ml)	37.6 ± 15.4	35.5 ± 12.5	48.1 ± 22.6 ^b	0.024
LV ejection fraction (%)	63.01 ± 8.5	62.6 ± 7.1	62 ± 7.3	0.905
Left atrial area (cm ²)	17 ± 3.6	19.7 ± 4.5 ^a	23.3 ± 4 ^{a,b}	0.000
Left atrial volume (ml)	47 ± 14	57.7 ± 24 ^a	75.1 ± 2 ^{a,b}	0.000
Median pulmonary artery pressure (mmHg) [#]	14 ± 3 (n = 12)	15 ± 3 (n = 21)	21 ± 7 (n = 11) ^{a,b}	0.003
Pulmonary wedge pressure (mmHg) [#]	8 ± 3 (n = 12)	10 ± 3 (n = 21)	14 ± 6 (n = 11) ^{a,b}	0.001
Right atrial pressure (mmHg) [#]	5 ± 3 (n = 13)	6 ± 3 (n = 22)	9 ± 3 (n = 11) ^{a,b}	0.006

¹Values are expressed as mean ± standard deviation; ²non-parametric multiple comparison tests; ^asignificantly different with respect to Grade 0; ^bsignificantly different with respect to Grade 1; [#]available only in 54 patients.

other etiologies in 6% of the cases. Twenty-six patients were class A, 39 class B, and 37 class C of the Child–Pugh classification. The mean MELD score was 15 ± 7. Sixteen patients had renal failure, defined as a serum creatinine over 1.5 mg/dl. Eleven had type 1 hepatorenal syndrome and 5 had type 2 HRS.

Echocardiographic findings

Forty-two patients had normal LV diastolic function, 42 had grade 1 diastolic dysfunction and 16 had grade 2 diastolic dysfunction. No patient had diastolic dysfunction grade 3. All patients had a left ventricular ejection fraction >50% (that is the lower value of the normality). Table 1 shows the echocardiographic findings in all patients included in protocol 1 classified according to the grade of diastolic dysfunction. Cardiopulmonary pressures were significantly higher in patients with grade 2 diastolic dysfunction, as compared to patients with grade 1 or no diastolic dysfunction.

Relationship between diastolic dysfunction and clinical data

Diastolic dysfunction was unrelated to age, sex and etiology of cirrhosis. Table 2 shows the relationship between demographic data and liver function tests and diastolic dysfunction. Patients with diastolic dysfunction showed a more advanced liver disease, as indicated by higher levels of serum bilirubin and INR and lower levels of serum albumin concentration compared to those patients without diastolic dysfunction. As expected, Child–Pugh and MELD scores were significantly higher in patients with diastolic dysfunction. Comparing patients with grade 1 and grade 2 diastolic dysfunction, significant differences were only observed in INR (1.4 vs. 1.8; p = 0.019) The MELD score was higher in patients with grade 2 diastolic dysfunction in comparison to that of patients with grade 1, although the difference was not statistically significant (15 ± 6 vs. 19 ± 10). The remaining

Table 2. Clinical and demographical data and liver function tests in patients divided according to the presence of diastolic dysfunction.

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

¹Values are expressed as mean ± standard deviation; ²non-parametric test for independent samples. n.s.; not significative.

parameters evaluating liver function were similar in the two groups.

Table 3 illustrates the relationship between degree of circulatory dysfunction and diastolic dysfunction. Patients were classified into 3 groups: group 1 includes patients with compensated cirrhosis and, therefore, without effective arterial hypovolemia; group 2 includes patients with ascites without HRS, this group represents patients with moderately decreased arterial blood volume. Finally, the third group includes patients with ascites and HRS. As shown, there was a progressive decrease in mean arterial pressure (MAP) and a progressive increase in plasma renin activity and plasma norepinephrine from group 1 to group 3, reflecting a progressive deterioration in circulatory function from compensated cirrhosis to development of HRS. In contrast, there

Research Article

Table 3. Relationship between the degree of circulatory and diastolic dysfunction in patients divided according to the presence of ascites and renal failure.

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

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

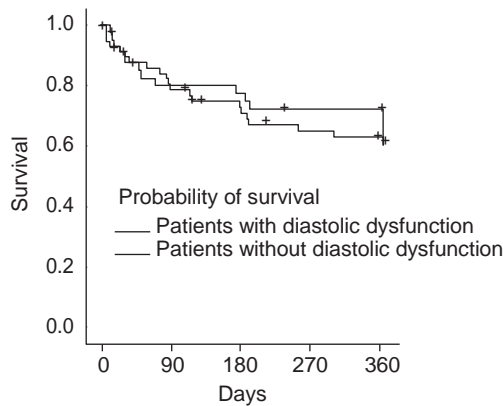


Fig. 1. Probability of survival in patients with and without diastolic dysfunction ($p < 0.05$).

were no differences in the 3 groups in relation to the presence of diastolic dysfunction or LV ejection fraction. In addition, there were no differences between groups considering each individual parameter used to assess diastolic dysfunction.

Follow-up analysis

Thirty-three patients died, 14 were transplanted and 53 were alive 1 year after the study. No patient was lost to follow-up. Main causes of death were multiorgan failure unrelated to septic shock (11), septic shock (16), gastrointestinal bleeding (4), cardiac ischemic attack ($n = 1$), and retroperitoneal hemorrhage ($n = 1$).

No significant differences were found in survival between patients with or without diastolic dysfunction (Fig. 1). No relationship between survival and diastolic dysfunction was observed when only the group of patients with decompensated cirrhosis was included in the analysis. In the univariate analysis, age, serum creatinine, serum sodium, serum bilirubin, INR, MELD score, Child–Pugh score, hepatic encephalopathy and ascites were associated with 1-year survival. Diastolic dysfunction did not correlate with prognosis. In the multivariate analysis, age, MELD score, serum sodium, hepatic encephalopathy and ascites

were included in the analysis. MELD score, serum sodium and age were the only factors independently associated with survival.

Protocol 2

Fifty patients were included in protocol 2. The majority of patients were male (60%), the median age was 57 ± 8 years, and the etiology of cirrhosis was alcoholic in 41% of the patients, HCV-related cirrhosis in 40%, alcohol and virus in 12% and others in 7%. Eleven patients were class A, 27 class B, and 12 class C of the Child–Pugh classification. Forty-two patients had ascites and 6 of them had type 2 hepatorenal syndrome. Fourteen patients had normal diastolic function and 36 had diastolic dysfunction, grade 1 in 19 and grade 2 in 17. Table 4 shows the results of the evaluation of myocardial deformation obtained in these patients classified according to the degree of diastolic dysfunction. There were no significant differences in radial, circumferential and longitudinal myocardial systolic strain of the left ventricle among groups. Values in the three groups were within the normal range, except for the circumferential strain that was mildly reduced (Fig. 2) [22]. Table 4 shows the relationship between the degree of circulatory and systolic function in patients included in protocol 2 divided according to the presence of ascites and renal failure. The systolic function was similar in the three groups (patients with and without ascites and patients with hepatorenal syndrome). No correlation was found between norepinephrine and any of the parameters evaluated in the myocardial strain ($r: 0.004$ for longitudinal strain, $r: -0.12$ for circumferential strain and -0.051 for radial strain, $p: n.s.$ for all of them).

Discussion

Circulatory dysfunction in cirrhosis is characterized by arterial hypotension, low peripheral vascular resistance, increased cardiac output and in severe cases by homeostatic activation of the renin–angiotensin–aldosterone and sympathetic nervous systems, renal dysfunction and ascites [1]. Traditionally, it has been considered to be due to splanchnic arterial vasodilation. Recent studies, however, indicate that although cardiac output is significantly elevated in patients with cirrhosis, it decreases during the

Table 4. Relationship between the degree of circulatory and systolic function in patients included in protocol 2 divided according to the presence of ascites and renal failure.

	Patients without ascites n = 8	Patients with ascites without renal failure n = 36	Patients with HRS n = 6	p value*
Plasma renin activity (ng/ml·h)	0.9 ± 0.3	4.1 ± 0.7	4.4 ± 3.3	0.018
Plasma norepinephrine (pg/ml)	234 ± 50	568 ± 406	592 ± 203	0.011
LV ejection fraction (%)	59 ± 9	64 ± 6	62 ± 10	0.7
Circumferential strain (%)	17.2 ± 5.6	16.9 ± 4.8	16.6 ± 1.9	0.6
Radial strain (%)	52.5 ± 24	41.1 ± 27	42 ± 10	0.2
Longitudinal strain (%)	-21.2 ± 2.4	-19.5 ± 3	-20.3 ± 3.3	0.6

*Non-parametric tests for multiple comparisons.

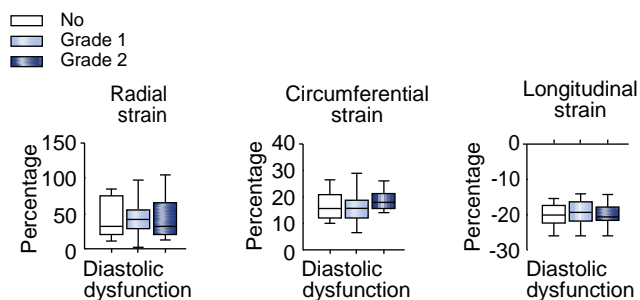


Fig. 2. Characteristics of systolic function estimated by the strain 2D echocardiography in patients with different grades of diastolic dysfunction included in protocol 2. p = n.s. for all comparisons.

course of the disease [9]. Cardiac output is significantly lower in patients with ascites and a marked increase in plasma renin, as compared to those with normal or moderately increased renin. Moreover, the cardiac output may be normal or even reduced in patients with HRS, which is the extreme expression of the circulatory dysfunction [23–25]. These studies, therefore, suggest that in cirrhosis there is a progressive impairment in cardiac function and indeed, it is the combination of impaired cardiac function and splanchnic arterial vasodilation, the most likely mechanism of circulatory dysfunction and HRS.

The pathogenesis of cardiac dysfunction in cirrhosis is probably multifactorial. Patients with decompensated cirrhosis do not show an increase in heart rate despite arterial hypotension and intense activation of the sympathetic nervous activity. A lack of increment in heart rate is also observed in cirrhosis during severe sepsis or following paracentesis-induced circulatory dysfunction [2,4–6,26–30]. In both circumstances, there is significant arterial vasodilation and homeostatic activation of the sympathetic nervous activity. Patients with cirrhosis also present with impaired systolic function under stress conditions and pharmacological stimulation [29,31,32]. Finally, numerous studies have shown impairment in diastolic function.

The current study, performed in a large series of patients in resting conditions and without diuretics or B-blockers, was aimed at addressing: (1) the prevalence and severity of diastolic dysfunction in cirrhosis and its relationship with the degree of liver failure; (2) the relationship between diastolic dysfunction, circulatory dysfunction and patient survival; (3) the relationship between systolic function and circulatory dysfunction.

Results in protocol 1 indicate that although the prevalence of diastolic dysfunction is relatively high in cirrhosis (58%), in most cases it is of mild severity. We have no patient with grade 3 diastolic dysfunction, and only 16 cases with grade 2. Therefore, in 84% of the cases there was a normal or mildly impaired diastolic function. Taking into account that most of our patients had tense ascites and that ascites impairs ventricular filling, probably as a consequence of the increase in intra-thoracic pressure [33], the prevalence of diastolic dysfunction related to intrinsic ventricular pathology may be even lower. In most previous studies, diastolic function has been estimated assessing only the E/A ratio [16,34]. In the current study, we used a more comprehensive approach incorporating parameters derived from Doppler tissue imaging, namely mitral annular velocity, and left atrial dimensions. Thus, the current study relies on the state of the art approach of classifying the diastolic function pattern [19,20]. Additionally, we measured cardiopulmonary pressures, which although showed a direct correlation with the degree of impairment in diastolic function, were within the normal limits in all patients. This lack of backward increase in cardiopulmonary pressures contrasts sharply with what occurs in non-cirrhotic patients with primary diastolic dysfunction, is probably related to the central hypovolemia of cirrhosis, and could explain the absence of symptoms associated with diastolic dysfunction in our patients.

There was a clear relationship between diastolic dysfunction and liver failure. However, no relationship was found between the degree of circulatory dysfunction, as estimated by plasma renin activity, plasma norepinephrine concentration and renal function, and the impairment in diastolic function. The percentage of patients with grade 1 and 2 diastolic dysfunction was similar in patients without ascites, in those with ascites but normal serum creatinine and in those with HRS. We did not confirm previous studies suggesting that diastolic dysfunction is associated with poor survival in cirrhosis. This is not surprising, considering that in cirrhosis the main predictors of mortality are parameters related to circulatory and renal dysfunction, and patients with and without diastolic dysfunction did not differ in relation to these measurements.

Our data confirms the results of Ruiz del Arbol and others [15,27–29,35] indicating that in cirrhosis there is a lack of cardiac chronotropic response to the activation of the sympathetic nervous activity [26]. We did not observe significant differences in the heart rate between patients with compensated cirrhosis, patients with ascites and those with HRS despite marked differences in mean arterial pressure and plasma norepinephrine concentration.

Research Article

In non-cirrhotic myocardial disease, diastolic dysfunction usually precedes or goes along with systolic dysfunction. Therefore, we sought to analyze myocardial systolic function with deformation imaging [22,36,37], a more accurate index of cardiac contractility and less load-dependent than cardiac output or ejection fraction. We found no difference in the left ventricular systolic deformation (a parameter related to myocardial contractility) between patients with and without diastolic dysfunction and indeed, values were mostly within the normal range. It is well established that the sympathetic nervous activity and sympathetic agonists increase myocardial contractility [38–40]. Therefore, higher values of myocardial strains would have been expected in patients with higher sympathetic activation. However, this was not observed in our study where no difference in myocardial strain between patients with or without increased sympathetic nervous activity was detected. Consequently, our findings also indicate a lack of appropriated left ventricular contractile response to circulatory dysfunction in cirrhosis.

In summary, our study shows that although diastolic dysfunction is a frequent event in cirrhosis, it is usually of mild degree and does not correlate with systemic circulatory dysfunction. These features and the lack of increase in cardiopulmonary pressures over normal values observed in our patients explain the absence of symptoms associated with this condition. Our study also indicates that the cardiac chronotropic and inotropic response to the sympathetic nervous activity is impaired in cirrhosis. These data are in keeping with the concept that circulatory dysfunction in cirrhosis is the result of simultaneous development of splanchnic arterial vasodilation and impaired cardiac chronotropic and inotropic functions.

Financial support

This work was supported by a grant from Fondo de Investigación Sanitaria [FIS PI080126 and FIS 070443]. Carlos Terra and André Nazar were supported by a grant from the Fundación Banco de Bilbao-Vizcaya-Argentaria (FBBVA). Elsa Solà was supported by a grant from the Fondo de Investigación Sanitaria. CIBEREHD is funded by the Instituto de Salud Carlos III.

Conflict of interest

The authors who have taken part in this study declared that they do not have anything to disclose regarding funding or conflict of interest with respect to this manuscript.

Acknowledgments

The authors would like to thank Raquel Cela R.N. and the nursing staff of the Liver Unit and Intensive Care Unit for their participation in the study and Marcella Marinelli for statistical advice.

References

- [1] Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8: 1151–1157.
- [2] Platt JF, Marn CS, Baliga PK, Ellis JH, Rubin JM, Merion RM. Renal dysfunction in hepatic disease: early identification with renal duplex Doppler US in patients who undergo liver transplantation. *Radiology* 1992;183:801–806.
- [3] Maroto A, Gines P, Arroyo V, Gines A, Salo J, Claria J, et al. Brachial and femoral artery blood flow in cirrhosis: relationship to kidney dysfunction. *Hepatology* 1993;17:788–793.
- [4] Sacerdoti D, Bolognesi M, Merkel C, Angeli P, Gatta A. Renal vasoconstriction in cirrhosis evaluated by duplex Doppler ultrasonography. *Hepatology* 1993;17:219–224.
- [5] Maroto A, Gines A, Salo J, Claria J, Gines P, Anibarro L, et al. Diagnosis of functional kidney failure of cirrhosis with Doppler sonography: prognostic value of resistive index. *Hepatology* 1994;20:839–844.
- [6] Guevara M, Bru C, Gines P, Fernandez-Esparrach G, Sort P, Bataller R, et al. Increased cerebrovascular resistance in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1998;28:39–44.
- [7] Ruiz R, Kunitake H, Wilkinson AH, Danovitch GM, Farmer DG, Ghobrial RM, et al. Long-term analysis of combined liver and kidney transplantation at a single center. *Arch Surg* 2006;141:735–741.
- [8] Ruiz R, Barri YM, Jennings LW, Chinnakotla S, Goldstein RM, Levy MF, et al. Hepatorenal syndrome: a proposal for kidney after liver transplantation [KALT]. *Liver Transpl* 2007;13:838–843.
- [9] Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, Moller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 2010;59:105–110.
- [10] Al HW, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Ann Hepatol* 2006;5:132–139.
- [11] Alqahtani SA, Fouad TR, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Semin Liver Dis* 2008;28:59–69.
- [12] Lee RF, Glenn TK, Lee SS. Cardiac dysfunction in cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:125–140.
- [13] Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol* 2010;53: 179–190.
- [14] Acosta F, De La MG, Villegas M, Sansano T, Reche M, Beltran R, et al. Evaluation of cardiac function before and after liver transplantation. *Transplant Proc* 1999;31:2369–2370.
- [15] Torregrosa M, Aguade S, Dos L, et al. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol* 2005;42:68–74.
- [16] Cazzaniga M, Salerno F, Pagnozzi G, Dionigi E, Visentin S, Cirello I, et al. Diastolic dysfunction is associated with poor survival in patients with cirrhosis with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2007;56: 869–875.
- [17] Kazankov K, Holland-Fischer P, Andersen NH, Torp P, Sloth E, Aagaard NK, et al. Resting myocardial dysfunction in cirrhosis quantified by tissue Doppler imaging. *Liver Int* 2011;31:534–540.
- [18] Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358–367.
- [19] Ommen SR, Nishimura RA. A clinical approach to the assessment of left ventricular diastolic function by Doppler echocardiography: update 2003. *Heart* 2003;89:iii18–iii23.
- [20] Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:107–133.
- [21] Gines P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, Kamath PS, Del Arbol LR, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002;123: 1839–1847.
- [22] Rosner A, Bijnsen B, Hansen M, How OJ, Aarsaether E, Muller S, et al. Left ventricular size determines tissue Doppler-derived longitudinal strain and strain rate. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:271–277.
- [23] Angeli P, Merkel C. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2008;48:S93–S103.
- [24] Arroyo V, Fernandez J, Gines P. Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 2008;28:81–95.
- [25] Gines P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009;361: 1279–1290.
- [26] Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Gines P, Moreira V, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:439–447.
- [27] Bernardi M, Rubboli A, Trevisani F, et al. Reduced cardiovascular responsiveness to exercise-induced sympathoadrenergic stimulation in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1991;12:207–216.
- [28] Epstein SK, Ciubotaru RL, Zilberberg MD, Kaplan LM, Jacoby C, Freeman R, et al. Analysis of impaired exercise capacity in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1998;43:1701–1707.
- [29] Wong F, Girgrah N, Graba J, Allidina Y, Liu P, Blendis L. The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut* 2001;49:268–275.

- [30] Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernandez J, Gonzalez M, Navasa M, Monescillo A, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003;38: 1210–1218.
- [31] Grose RD, Nolan J, Dillon JF, Errington M, Hannan WJ, Bouchier IA, et al. Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 1995;22:326–332.
- [32] Kim MY, Baik SK, Won CS, Park HJ, Jeon HK, Hong HI, et al. Dobutamine stress echocardiography for evaluating cirrhotic cardiomyopathy in liver cirrhosis. *Korean J Hepatol* 2010;16:376–382.
- [33] Pozzi M, Carugo S, Boari G, et al. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 1997;26:1131–1137.
- [34] Rabie RN, Cazzaniga M, Salerno F, Wong F. The use of E/A ratio as a predictor of outcome in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2458–2466.
- [35] Ma Z, Miyamoto A, Lee SS. Role of altered beta-adrenoceptor signal transduction in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in rats. *Gastroenterology* 1996;110:1191–1198.
- [36] Nesbitt GC, Mankad S. Strain and strain rate imaging in cardiomyopathy. *Echocardiography* 2009;26:337–344.
- [37] Nesbitt GC, Mankad S, Oh JK. Strain imaging in echocardiography: methods and clinical applications. *Int J Cardiovasc Imaging* 2009;25:9–22.
- [38] Tatsumi K, Kawai H, Sugiyama D, Norisada K, Kataoka T, Onishi T, et al. Dobutamine-induced improvement in inferior myocardial contractile function predicts reduction in functional mitral regurgitation: a study using tissue Doppler strain rate imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3: 638–646.
- [39] Korosoglou G, Gitsioudis G, Voss A, Lehrke S, Riedle N, Buss SJ, et al. Strain-encoded cardiac magnetic resonance during high-dose dobutamine stress testing for the estimation of cardiac outcomes: comparison to clinical parameters and conventional wall motion readings. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1140–1149.
- [40] Bijnens BH, Cikes M, Claus P, Sutherland GR. Velocity and deformation imaging for the assessment of myocardial dysfunction. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:216–226.

7. CONCLUSIONES

7. Conclusiones

Las conclusiones finales de los estudios que comprenden esta Tesis

Doctoral son:

1. Aunque la prevalencia de disfunción diastólica es relativamente elevada en la cirrosis (58%), en la mayoría de los casos es de poca gravedad.
2. La falta de aumento en las presiones cardiopulmonares en los pacientes con cirrosis y con disfunción diastólica, probablemente está relacionada con la hipovolemia efectiva de la cirrosis, lo que puede explicar la ausencia de síntomas asociados con la disfunción diastólica en este grupo de pacientes.
3. Hay una clara relación entre la disfunción diastólica y la insuficiencia hepática; sin embargo, no hay relación entre ésta y el grado de disfunción circulatoria.
4. La disfunción diastólica de grado 1 y 2 es similar entre los pacientes sin ascitis, con ascitis pero sin disfunción renal y en aquellos con SHR.
5. La respuesta cronotrópica cardíaca y la respuesta inotrópica a la actividad del SNS están alteradas en la cirrosis.
6. La disfunción circulatoria en la cirrosis es el resultado del desarrollo simultáneo de vasodilatación arterial esplácnica y las funciones cardíacas cronotrópica e inotrópica alteradas.

7. No hay diferencia en la deformidad ventricular sistólica izquierda en los pacientes con cirrosis, con y sin disfunción diastólica, mostrándose estos valores normales.

8. Bibliografía

8. Bibliografía

1. **Martin PY**, Ginès P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med.* 1998; 339(8): 533-41.
2. **Bernardi M**, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol.* 2015; 63(5): 1272-84.
3. **Schrier RW**, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water-retention in cirrhosis. *Hepatology* 1998; 8(5):1151-7.
4. **Solà E**, Kerbert AJ, Verspaget HW, et al. Plasma copeptin as biomarker of disease progression and prognosis in cirrhosis. *J Hepatol.* 2016; 65(5): 914-920.
5. **Fernandez-Seara J**, Prieto J, Quiroga J, et al. Systemic and regional hemodynamics in patients with liver-cirrhosis and ascites with and without functional renal-failure. *Gastroenterology* 1989; 97(5): 1304-12.
6. **Naschitz JE, Slobodin G**, Lewis RJ, Zuckerman E, Yeshurn D. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart. *Am Heart J.* 2000 Jul; 140(1):111-20. .
7. **Kowalski HJ**, Abelmann WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest.* 1953; 32:1025-1033.

8. **Shorr E**, Zweifach BW, Furchgott RF, Baez S. Hepatorenal factors in circulatory homeostasis. IV. Tissue origins of the vasotropic principles, VEM and VDM, which appear during evolution of hemorrhagi and tourniquet shock. *Circulation* 1951; 3:42–79.
9. **Guillo P**, Mansurati J, Maheu B, et al. Long-term prognosis in patients with alcoholic cardiomyopathy and severe heart failure after total abstinence. *Am J Cardiol.* 1997; 79:1276-1278.
10. **Wong F**, Girgrah N, Graba J, Allidina Y, Liu P et Blendis L. The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut* 2001; 49:268-275.
11. **Moller S**, Henriksen JH, Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart* 2002; 87(1):9-15.
12. **Alqahtani SA**, Fouad TR, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Semin Liver Dis.* 2008; 28:59–69.
13. **Møller S**, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut.* 2008; 57:268–278.
14. **Wong F**. Cirrhotic cardiomyopathy. *Hepatol Int.* 2009; 3:294–304.
15. **Liu H**, Jayakumar S, Traboulsi M, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: Implications for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2017; 23(6): 826-835
16. **Møller S**, Wiese S, Halgreen H, Hove JD. Diastolic dysfunction in cirrhosis. *Heart Fail Rev.* 2016; 21(5): 599-610.
17. **Wiese S**, Hove JD, Bendtsen F, Møller S. Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 177-186

18. **Sampaio F**, Pimenta J. Left ventricular function assessment in cirrhosis: Current methods and future directions. *World Journal of Gastroenterology* 2016; 22(1):112-125.
19. **Kazankov K**, Holland-Fischer P, Andersen NH, Torp P, Sloth E, Aagaard NK, Vilstrup H. Resting myocardial dysfunction in cirrhosis quantified by tissue Doppler imaging. *Liver Int.* 2011; 31:534–540.
20. **Sampaio F**, Pimenta J, Bettencourt N, Fontes-Carvalho R, Silva AP, Valente J, Bettencourt P, Fraga J, Gama V. Systolic and diastolic dysfunction in cirrhosis: a tissue-Doppler and speckle tracking echocardiography study. *Liver Int.* 2013; 33:1158–1165.
21. **Ahmed SS**, Howard M, ten Hove W, et al. Cardiac function in alcoholics with cirrhosis: absence of overt cardiomyopathy: myth or fact? *J Am Coll Cardiol.* 1984; 3:696–702.
22. **Møller S**, Søndergaard L, Møgelvang J, et al. Decreased right heart blood volume determined by magnetic resonance imaging: evidence of central underfilling in cirrhosis. *Hepatology* 1995; 22:472–8.
23. **Friedman HS**, Fernando H. Ascites as a marker for the hyperdynamic heart of Laennec's cirrhosis. *Alcohol Clin Exp Res* 1992; 16:968–70.
24. **Wong F**, Liu P, Lilly L, et al. Role of cardiac structural and functional abnormalities in the pathogenesis of hyperdynamic circulation and renal sodium retention in cirrhosis. *Clin Sci* 1999; 97:259–67.
25. **Perello A**, Insete J, Godoy A, et al. Cardiac structure and function in experimental intra-hepatic portal hypertension. [abstract] *J Hepatol* 2000; 32:65.

26. **Wong F**, Liu P, Tobe S, et al. Central blood volume in cirrhosis: measurement with radionuclide angiography. *Hepatology* 1994; 19:312–21.
27. **Rector WG Jr**, Hossack KF. Pathogenesis of sodium retention complicating cirrhosis: is there room for diminished "effective" arterial blood volume? *Gastroenterology* 1988; 95:1658–63.
28. **Dancy M**, Bland JM, Leech G, et al. Preclinical left ventricular abnormalities in alcoholics are independent of nutritional status, cirrhosis and cigarette smoking. *Lancet* 1985; i:1122–5.
29. **Kelbæk H**, Eriksen J, Brynjolf I, et al. Cardiac performance in patients with asymptomatic alcoholic cirrhosis of the liver. *Am J Cardiol* 1984; 54:852–5.
30. **Rector WG**, Robertson AD, Lewis FW, et al. Arterial underfilling does not cause sodium retention in cirrhosis. *Am J Med* 1993; 95:286–95.
31. **Rector WG Jr**, Adair O, Hossack KF, et al. Atrial volume in cirrhosis: relationship to blood volume and plasma concentrations of atrial natriuretic factor. *Gastroenterology* 1990; 99:766–70.
32. **Shah A**, Variyam E. Pericardial effusion and left ventricular dysfunction associated with ascites secondary to hepatic cirrhosis. *Arch Intern Med* 1988; 148:585–8.
33. **Keller H**, Bezjak V, Stegaru B, et al. Ventricular function in cirrhosis and portosystemic shunt: a two-dimensional echocardiographic study. *Hepatology* 1988; 8:658–62.

34. **Estruch R**, Fernandez-Sola J, Sacanella E, et al. Relationship between cardiomyopathy and liver disease in chronic alcoholism. *Hepatology* 1995; 22:532–8.
35. **Laffi G**, Barletta G, Lavilla G, et al. Altered cardiovascular responsiveness to active tilting in nonalcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113:891–8.
36. **Pozzi M**, Carugo S, Boari G, et al. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 1997; 26:1131–7.
37. **Valeriano V**, Funaro S, Lionetti R, et al. Modification of cardiac function in cirrhotic patients with and without ascites. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3200–5.
38. **Ruíz-del-Árbol L**, Achécar L, Serradilla R, Rodríguez-Gandía MÁ, Rivero M, Garrido E, Natcher JJ. Diastolic dysfunction is a predictor of poor outcomes in patients with cirrhosis, portal hypertension, and a normal creatinine. *Hepatology* 2013; 58: 1732-1741.
39. **Merli M**, Calicchia A, Ruffa A, Pellicori P, Riggio O, Giusto M, Gaudio C, Torromeo C. Cardiac dysfunction in cirrhosis is not associated with the severity of liver disease. *Eur J Intern Med* 2013; 24: 172-176
40. **Karagiannakis DS**, Vlachogiannakos J, Anastasiadis G, VafiadisZouboulis I, Ladas SD. Frequency and severity of cirrhotic cardiomyopathy and its possible relationship with bacterial endotoxemia. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 3029-3036

41. **Meng HC**, Lin HC, Tsai YT, et al. Relationships between the severity of cirrhosis and haemodynamic values in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1994; 9:148–53.
42. **Gould L**, Shariff M, Zahir M. Cardiac hemodynamics in alcoholic patients with chronic liver disease and a presystolic gallop. *J Clin Invest* 1969; 48:860–4.
43. **Gadano A**, Hadengue A, Widmann JJ, et al. Hemodynamics after orthotopic liver transplantation: study of associated factors and long-term effects. *Hepatology* 1995; 22:458–65.
44. **Kelbæk H**, Rabøl A, Brynjolf I, et al. Haemodynamic response to exercise in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Clin Physiol* 1987; 7:35–41.
45. **Friedman HS**, Cirillo N, Schiano F, et al. Vasodilatory state of decompensated cirrhosis: relation to hepatic dysfunction, ascites, and vasoactive substances. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19:123–9.
46. **Henriksen JH**, Fuglsang S, Bendtsen F, et al. Arterial compliance in patients with cirrhosis. High stroke volume/pulse pressure ratio as an index of elevated arterial compliance. *Am J Physiol* 2001; 280:G594.
47. **Lang RM**, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015; 16:233–270.

48. **Moller S & Henriksen**, JH. Cardiovascular dysfunction in cirrhosis. Pathophysiological evidence of a cirrhotic cardiomyopathy. *Scand. J. Gastroenterol* 2001; 36:785-794.
49. **Grose RD**, Nolan J, Dillon JF, et al. Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 1995; 22:326–32.
50. **Ma z**, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter. *Hepatology* 1996; 24: 451-9.
51. **Nesbitt GC**, Mankad S. Strain and strain rate imaging in cardiomyopathy. *Echocardiography* 2009; 26:337–344.
52. **Altekin RE**, Caglar B, Karakas MS, Ozel D, Deger N, Demir I. Evaluation of subclinical left ventricular systolic dysfunction using two-dimensional speckle-tracking echocardiography in patients with non-alcoholic cirrhosis. *Hellenic J Cardiol* 2014; 55: 402-410
53. **Ingles AC**, Hernandez I, Garcia-Estan J, et al. Limited cardiac preload reserve in conscious cirrhotic rats. *Am J Physiol* 1991; 260:H1912–7.
54. **Wroński J**, Fiedor P, Kwolczak M, Górnicka B. Retrospective analysis of liver cirrhosis influence on heart walls thickness. *Pathol Res Pract* 2015; 211: 145-149
55. **Nagueh SF**, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22:107–133.

56. **Raevens S**, De Pauw M, Geerts A, Berrevoet F, Rogiers X, Troisi RI, Van Vlierberghe H, Colle I. Prevalence and outcome of diastolic dysfunction in liver transplantation recipients. *Acta Cardiol* 2014; 69: 273-280
57. **Dadhich S**, Goswami A, Jain VK, Gahlot A, Kulamarva G, Bhargava N. Cardiac dysfunction in cirrhotic portal hypertension with or without ascites. *Ann Gastroenterol* 2014; 27: 244-249.
58. **Karagiannakis DS**, Papatheodoridis G, Vlachogiannakos J. Recent advances in cirrhotic cardiomyopathy. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1141-1151.
59. **Li X**, Yu S, Li L, Han D, Dai S, Gao Y. Cirrhosis-related changes in left ventricular function and correlation with the model for endstage liver disease score. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7: 5751-5757.
60. **Cazzaniga M**, Salerno F, Pagnozzi G, Dionigi E, Visentin S, Cirello I, et al. Diastolic dysfunction is associated with poor survival in patients with cirrhosis with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2007; 56: 869-875.
61. **Rabie RN**, Cazzaniga M, Salerno F, Wong F. The use of E/A ratio as a predictor of outcome in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:2458-2466.
62. **Sampaio F**, Pimenta J, Bettencourt N, Fontes-Carvalho R, Silva AP, Valente J, Bettencourt P, Fraga J, Gama V. Systolic dysfunction and diastolic dysfunction do not influence medium-term prognosis in patients with cirrhosis. *Eur J Intern Med* 2014; 25: 241-246

63. **Karagiannakis DS**, Vlachogiannakos J, Anastasiadis G, Vafiadis-Zouboulis I, Ladas SD. Diastolic cardiac dysfunction is a predictor of dismal prognosis in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Int* 2014; 8: 588-594
64. **Opie LH**. The heart: physiology, from cell to circulation, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott, 1998.
65. **Pateron D**, Beyne P, Laperche T, et al. Elevated circulating cardiac troponin I in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1999; 29:640-3.
66. **Moreau R**, Hadengue A, Soupison T, et al. Abnormal pressor response to vasopressin in patients with cirrhosis: evidence for impaired buffering mechanisms. *Hepatology* 1990; 12:7-12.
67. **Ryan J**, Sudhir K, Jennings G, et al. Impaired reactivity of the peripheral vasculature to pressor agents in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1993; 105:1167-72.
68. **Møller S**, Hansen EF, Becker U, et al. Central and systemic haemodynamic effects of terlipressin in portal hypertensive patients. *Liver* 2000; 20:51-9.
69. **Polio J**, Sieber CC, Lerner E, et al. Cardiovascular hyporesponsiveness to norepinephrine, propranolol and nitroglycerin in portal-hypertensive and aged rats. *Hepatology* 1993; 18:128-36.
70. **Castro A**, Jimenez W, Claria J, et al. Impaired responsiveness to angiotensin-II in experimental cirrhosis: role of nitric oxide. *Hepatology* 1993; 18:367-72.

71. **Bomzon A**. Impaired responsiveness to angiotensin II in experimental cirrhosis. *Hepatology* 1994; 20:266–7.
72. **Wu ZY**, Benoit JN. Vascular NE responsiveness in portal hypertension: role of portal pressure and portosystemic shunting. *Am J Physiol* 1994; 266:H1162–8.
73. **Hendrickse MT**, Triger DR. Peripheral and cardiovascular autonomic impairment in chronic liver disease: prevalence and relation to hepatic function. *J Hepatol* 1992; 16: 177-183
74. **Henriksen JH**, et al. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease. *Gut* 2003; 53:1511-1517.
75. **Liu HQ**, Lee SS. Cardiopulmonary dysfunction in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14:600–8.
76. **Day PC**, James FWO, Butler JT, et al. Q-T prolongation and sudden cardiac death in patients with alcoholic liver disease. *Lancet* 1993; 341:1423–8.
77. **Bernardi M**, Calandra S, Colantoni A, et al. Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. *Hepatology* 1998; 27:28–34.
78. **Mohamed R**, Forsey PR, Davies MK, et al. Effect of liver transplantation on QT interval prolongation and autonomic dysfunction in end-stage liver disease. *Hepatology* 1996; 23:1128–34.

79. **Zhao J**, Kulik M, Jastrzebaki M, et al. Prevalence, Risk Factors and in-hospital Outcomes of QTc Interval Prolongation in Liver Cirrhosis. *Am J Med Sci* 2016; 352(3):285-95.
80. **Van Obbergh L**, Vallieres Y, Blaise G. Cardiac modifications occurring in the ascitic rat with biliary cirrhosis are nitric oxide related. *J Hepatol* 1996; 24:747-52.
81. **Kakumitsu S**, Shijo H, Yokoyama M, et al. Effects of L-arginine on the systemic, mesenteric, and hepatic circulation in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 377-82.
82. **Moreau R**. Heme oxygenase: protective enzyme or portal hypertensive molecule. *J Hepatol* 2001; 34:936-9.
83. **Green J**, Better OS. Systemic hypotension and renal failure in obstructive jaundice: mechanistic and therapeutic aspects. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5:1853-71.
84. **Ma ZH**, Zhang YK, Huet PM, et al. Differential effects of jaundice and cirrhosis on beta-adrenoceptor signaling in three rat models of cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol* 1999; 30:485-91.
85. **Mallat A**, Teixeira-Clerc F, Lotersztajn S. Cannabinoid signaling and liver therapeutics. *J Hepatol* 2013; 59: 891-896
86. **Albillos A**, de la Hera A, González M, Moya JL, Calleja JL, Monserrat J, Ruiz-del-Arbol L, Alvarez-Mon M. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology* 2003; 37: 20-217

87. **Wiest R**, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2014; 60: 197-209
88. **Takeuchi O**, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 2010; 140: 805-820.
89. **Ruiz-del-Arbol L**, Urman J, Fernandez J, Gonzalez M, Navasa M, Monescillo A, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003; 38: 1210–1218.
90. **Platt JF**, Marn CS, Baliga PK, Ellis JH, Rubin JM, Merion RM. Renal dysfunction in hepatic disease: early identification with renal duplex Doppler US in patients who undergo liver transplantation. *Radiology* 1992; 183:801–806.
91. **Maroto A**, Gines P, Arroyo V, Gines A, Salo J, Claria J, et al. Brachial and femoral artery blood flow in cirrhosis: relationship to kidney dysfunction. *Hepatology* 1993; 17:788–793.
92. **Sacerdoti D**, Bolognesi M, Merkel C, Angeli P, Gatta A. Renal vasoconstriction in cirrhosis evaluated by duplex Doppler ultrasonography. *Hepatology* 1993; 17:219–224.
93. **Maroto A**, Gines A, Salo J, Claria J, Gines P, Anibarro L, et al. Diagnosis of functional kidney failure of cirrhosis with Doppler sonography: prognostic value of resistive index. *Hepatology* 1994; 20:839–844.
94. **Guevara M**, Bru C, Gines P, Fernandez-Esparrach G, Sort P, Bataller R, ETal. Increased cerebrovascular resistance in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1998; 28:39–44.

95. **Ruiz R**, Kunitake H, Wilkinson AH, Danovitch GM, Farmer DG, Ghobrial RM, et al. Long-term analysis of combined liver and kidney transplantation at a single center. *Arch Surg* 2006; 141:735–741.
96. **Ruiz R**, Barri YM, Jennings LW, Chinnakotla S, Goldstein RM, Levy MF, et al. Hepatorenal syndrome: a proposal for kidney after liver transplantation [KALT]. *Liver Transpl* 2007; 13:838–843.
97. **Krag A**, Bendtsen F, Henriksen JH, Moller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 2010; 59:105–110.
98. **Al HW**, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Ann Hepatol* 2006; 5:132–139.
99. **Lee RF**, Glenn TK, Lee SS. Cardiac dysfunction in cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21:125–140.
100. **Moller S**, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol* 2010; 53: 179–190.
101. **Acosta F**, De La MG, Villegas M, Sansano T, Reche M, Beltran R, et al. Evaluation of cardiac function before and after liver transplantation. *Transplant Proc* 1999; 31:2369–2370.
102. **Torregrosa M**, Aguade S, Dos L, et al. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol* 2005; 42:68–74.
103. **Kazankov K**, Holland-Fischer P, Andersen NH, Torp P, Sloth E, Aagaard NK, et al. Resting myocardial dysfunction in cirrhosis quantified by tissue Doppler imaging. *Liver Int* 2011; 31:534–540.

104. **Schiller NB**, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by twodimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. J Am Soc Echocardiogr 1989; 2:358–367.
105. **OmmenSR**, Nishimura RA. A clinical approach to the assessment of left ventricular diastolic function by Doppler echocardiography: update 2003. Heart 2003; 89:iii18–iii23.
106. **Rosner A**, Bijmens B, Hansen M, How OJ, Aarsaether E, Muller S, et al. Left ventricular size determines tissue Doppler-derived longitudinal strain and strain rate. Eur J Echocardiogr 2009; 10:271–277.
107. **Angeli P**, Merkel C. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. J Hepatol 2008; 48:S93–S103.
108. **Arroyo V**, Fernandez J, Gines P. Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. Semin Liver Dis 2008; 28:81–95.
109. **Gines P**, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. N Engl J Med 2009; 361: 1279–1290.
110. **Ruiz-del-Arbol L**, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Gines P, Moreira V, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. Hepatology 2005; 42:439–447.

111. **Bernardi M**, Rubboli A, Trevisani F, et al. Reduced cardiovascular responsiveness to exercise-induced sympathoadrenergic stimulation in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1991; 12:207–216.
112. **Epstein SK**, Ciubotaru RL, Zilberberg MD, Kaplan LM, Jacoby C, Freeman R, et al. Analysis of impaired exercise capacity in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1998; 43:1701–1707.
113. **Kim MY**, Baik SK, Won CS, Park HJ, Jeon HK, Hong HI, et al. Dobutamine stress echocardiography for evaluating cirrhotic cardiomyopathy in liver cirrhosis. *Korean J Hepatol* 2010; 16:376–382.
114. **Ma Z**, Miyamoto A, Lee SS. Role of altered beta-adrenoceptor signal transduction in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in rats. *Gastroenterology* 1996; 110:1191–1198.
115. **Nesbitt GC**, Mankad S, Oh JK. Strain imaging in echocardiography: methods and clinical applications. *Int J Cardiovasc Imaging* 2009; 25:9–22.
116. **Tatsumi K**, Kawai H, Sugiyama D, Norisada K, Kataoka T, Onishi T, et al. Dobutamine-induced improvement in inferior myocardial contractile function predicts reduction in functional mitral regurgitation: a study using tissue Doppler strain rate imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 638–646.
117. **Korosoglou G**, Gitsioudis G, Voss A, Lehrke S, Riedle N, Buss SJ, et al. Strain-encoded cardiac magnetic resonance during high-dose dobutamine stress testing for the estimation of cardiac outcomes:

- comparison to clinical parameters and conventional wall motion readings. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:1140–1149.
118. **Bijnens BH**, Cikes M, Claus P, Sutherland GR. Velocity and deformation imaging for the assessment of myocardial dysfunction. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10:216–226.
119. **Mittal C**, Qureshi W, Singla S, Ahmad U, Huang MA. Pretransplant left ventricular diastolic dysfunction is associated with post transplant acute graft rejection and graft failure. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 674-680.
120. **Darstein F**, König C, Hoppe-Lotichius M, Grimm D, Knapstein J, Mittler J, Zimmermann A, Otto G, Lang H, Galle PR, Zimmermann T. Preoperative left ventricular hypertrophy is associated with reduced patient survival after liver transplantation. *Clin Transplant* 2014; 28: 236-242
121. **Marconi C**, Bellan M, Giarda P, et al. Cardiac dysfunction as an early predictor of portal hypertension in chronic hepatitis C. *Ann Gastroenterol.* 2017; 30(6): 675-681
122. **Shasthry SM**, Kumar M, Khumuckham JS, Sarin SK. Changes in cardiac output and incidence of volume overload in cirrhotics receiving 20% albumin infusion. *LiverInt.* 2017; 37(8): 1167-1176
123. **Merli M**, Torromeo C, Giusto M, Iacovone G, Riggio O, Puddu PE. Survival at 2 years among liver cirrhotic patients is influenced by left atrial volume and left ventricular mass. *Liver Int.* 2017; 37(5): 700-706

124. **Barbosa M**, Guardado J, Marinho C, Rosa B, Quelhas I, Lourenço A, Cotter J. Cirrhotic cardiomyopathy: Isn't stress evaluation always required for the diagnosis? *World J Hepatol.* 2016; 8(3): 200-6
125. **Falletta C**, Filì D, Nugara C, Di Gesaro G, Minà C, Baravoglia CM, Romano G, Scardulla C, Tuzzolino F, Vizzini G, Clemenza F. Diastolic dysfunction diagnosed by tissue Doppler imaging in cirrhotic patients: Prevalence and its possible relationship with clinical outcome. *Eur J Intern Med.* 2015; 26(10): 830-4
126. **Cesari M**, Frigo AC, Tonon M, Angeli P. Cardiovascular predictors of death in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2017; doi: 10.1002/hep.29520.