





Manifestaciones cardiovasculares de la cirrosis hepática según su gravedad evaluada por la clasificación de Child-Pugh

Dra. Aylene Pérez Barreda¹✉ , Dr. Eliecer Hernández Alvarado², Dra. Teresita Pérez González³, Dr.C. Marcia Samada Suárez³, Dr.C. Julio C. Hernández Perera³, Dr. Miguel J. Puig Fernández³ , Dra. Katia Ravelo Llanes³  y Dr. Oscar A. Alfonso Montero³ 

¹ Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (ICCCV). La Habana, Cuba.

² Hospital Abel Santamaría. Pinar del Río, Cuba.

³ Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ). La Habana, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 5 de mayo de 2019

Aceptado: 2 de julio de 2019

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Abreviaturas

CH: cirrosis hepática

PaO₂: presión arterial de oxígeno

SHP: síndrome hepatopulmonar

TAPSE: siglas en inglés de excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo

TH: trasplante hepático

VI: ventrículo izquierdo

RESUMEN

Introducción: La miocardiopatía cirrótica es una disfunción cardíaca que está presente en pacientes con cirrosis hepática, en ausencia de otra enfermedad cardíaca.

Objetivo: Describir los hallazgos electrocardiográficos, ecocardiográficos y el estado de la oxigenación arterial en pacientes con cirrosis hepática.

Método: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, *transversal*, con 95 pacientes en protocolo de trasplante hepático en el CIMEQ, en el período establecido, para lo cual se tuvo en cuenta la clasificación de gravedad de Child-Pugh.

Resultados: Se investigaron 95 pacientes (53 mujeres [55,7%]), a los cuales se les realizó electrocardiograma, ecocardiograma, determinación de la presión arterial de oxígeno y su saturación por oximetría. Se usó el SPSS (20), con medidas de resumen para variables cualitativas (razones y porcentajes) y cuantitativas (media y desviación estándar). Los resultados muestran mayor compromiso de las variables estudiadas en relación con la mayor gravedad de la cirrosis hepática, evaluada por Child-Pugh, en relación con la onda S' (p=0,03), onda A (p=0,03), presión sistólica del tronco de la arteria pulmonar (p=0,004) y presión parcial de oxígeno arterial (p=0,004).

Conclusiones: Al tener en cuenta dicha clasificación, se evidenció acercamiento progresivo a valores anormales de las variables ecocardiográficas para el análisis de la función diastólica, presiones pulmonares y del estado de la oxigenación arterial expresado por la PaO₂, en los estadios más avanzados de la cirrosis hepática.

Palabras clave: Cirrosis hepática, Miocardiopatía cirrótica, Función cardíaca, Ecocardiografía

Cardiovascular manifestations of liver cirrhosis according to its severity evaluated through the Child-Pugh score

ABSTRACT

Introduction: Cirrhotic cardiomyopathy is a cardiac dysfunction that is present in patients with liver cirrhosis, in the absence of other heart disease.

Objectives: To ascertain electrocardiographic and echocardiographic findings and arterial oxygenation state in patients with liver cirrhosis.

Methods: An observational, descriptive, cross-sectional study was conducted with 95 liver transplant recipients at the CIMEQ over the established period. The Child-

✉ A Pérez Barreda
Instituto de Cardiología y Cirugía
Cardiovascular. Calle 17 N° 702,
Vedado, CP 10400. La Habana, Cuba.
Correo electrónico:
aylen@infomed.sld.cu

Contribución de los autores

APB, EHA y TGP: Concepción y diseño de la investigación, obtención e interpretación de los datos, y redacción del manuscrito.

MSS: Diseño de la investigación y análisis estadístico del dato primario.

JCHP y MJPF: Obtención e interpretación de los datos y ayuda en la redacción del manuscrito.

KRL y OAAM: Concepción de la investigación y obtención del dato primario.

Todos los autores revisaron críticamente el manuscrito y aprobaron el informe final.

Pug severity classification was applied for this purpose.

Results: *We screened 95 patients (53 women [55.7%]) who underwent electrocardiography, echocardiography, and determination of blood oxygen pressure and oxygen saturation by oximetry. The SPSS (20), with summary measures for qualitative (ratios and percentages) and quantitative (mean and standard deviation) variables was used. Our results reveal greater compromise of the variables studied in correlation with a greater severity of liver cirrhosis, as assessed by Child-Pugh, in relation to S' wave ($p=0.03$), A wave ($p=0.03$), pulmonary artery systolic pressure ($p=0.004$) and arterial oxygen partial pressure ($p=0.004$).*

Conclusions: *Taking into account the Child-Pugh score, study showed a progressive approach to pathological values of echocardiographic variables for the analysis of diastolic function and pulmonary pressures, as well as oxygen content of arterial blood (PaO_2), in the most advanced stages of liver cirrhosis.*

Keywords: *Liver cirrhosis, Cirrhotic cardiomyopathy, Cardiac function, Echocardiography*

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en la mayoría de los países desarrollados. Estas enfermedades han sido la principal causa de mortalidad en Cuba por más de cuatro décadas. Para el 2030 se prevé que las enfermedades del sistema cardiocirculatorio continúen siendo la principal causa de muerte a nivel global¹. La enfermedad crónica del hígado es una enfermedad con alta incidencia y prevalencia en todo el mundo, y representa la novena causa de mortalidad en Cuba, con un incremento gradual en los últimos años².

La cirrosis hepática (CH), enfermedad progresiva del hígado, se caracteriza por fibrosis del órgano debido al daño hepático crónico que genera alteración de la función hepática y cambios estructurales que llevan a la hipertensión portal³.

La asociación entre esta enfermedad y el aparato cardiovascular fue descrita hace más de 50 años por Kowalski y Abelmann⁴ en un grupo de cirróticos alcohólicos. Aunque inicialmente se pensó que la alteración era secundaria a miocardiopatía alcohólica, se pudo demostrar, en estudios posteriores, que los cambios cardiocirculatorios estaban presentes en pacientes con CH, independientemente de la causa⁵. Desde entonces, múltiples publicaciones han descrito diversas alteraciones cardíacas en esta enfermedad, aunque ha sido en los últimos años cuando mejor se han caracterizado⁶.

La miocardiopatía cirrótica es una disfunción cardíaca, recientemente reconocida como enfermedad clínica, presente en los pacientes con CH, en ausencia de otra enfermedad cardíaca. Se caracteri-

za por alteraciones en la función diastólica y de la contractilidad del ventrículo izquierdo (VI), cambios estructurales en las cámaras cardíacas, así como alteraciones electrofisiológicas (alargamiento del QT) y movimiento de marcadores séricos de estrés miocárdico⁷⁻⁹.

La información sobre la epidemiología de la miocardiopatía cirrótica es muy limitada, debido a lo difícil de su diagnóstico por una función cardíaca normal en reposo. La mayoría de los pacientes son diagnosticados durante la fase de descompensación clínica de la CH en la que se presentan las características de insuficiencia cardíaca diastólica o de gasto elevado^{5,10}.

Los mecanismos patogénicos de estos cambios cardiovasculares son multifactoriales, donde destacan las alteraciones en la regulación neurohumoral y vascular⁵. La disminución en la resistencia vascular periférica es el resultado de complejos mecanismos relacionados con la presencia de comunicaciones arteriovenosas, incremento en los niveles de vasodilatadores circulantes –debido a una disminución de su degradación en el hígado enfermo– y al paso de estos a través de colaterales portosistémicas, desarrolladas debido a la estimulación de la angiogénesis por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Algunos estudios señalan el papel importante de potentes vasodilatadores en los pacientes con CH como: el óxido nítrico, los cannabinoides endógenos, el péptido natriurético cerebral, el péptido gen relacionado con la calcitonina y la endotelina-3¹¹.

Por otra parte, existe un incremento del volumen plasmático, pero con una disposición desigual que determina una hipovolemia central relativa por su

redistribución hacia el flujo esplácnico, lo que genera la activación de barorreceptores y de sistemas vasoconstrictores, como el nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona, que favorecen mayor retención de líquidos^{11,12}.

El curso clínico de los pacientes con CH puede verse complicado por dos alteraciones de baja prevalencia, pero elevadas morbilidad y mortalidad, las cuales pueden llevar a la disfunción ventricular derecha y se basan en la ecocardiografía para su diagnóstico: el síndrome hepatopulmonar (SHP) y la hipertensión portopulmonar, las que han cobrado especial interés en la actualidad en relación al éxito del trasplante hepático (TH) ortotópico¹³.

En los últimos cincuenta años se han desarrollado diversas herramientas clínicas con el propósito de realizar una valoración pronóstica de los pacientes con CH. Una de las más conocidas y utilizadas es la escala de Child-Pugh¹⁴. Más de un tercio de los pacientes en estadio C (puntuación ≥ 10) de Child-Pugh, que están en lista de espera, pueden fallecer al cabo de un año; por el contrario, los pacientes en estadio B (puntuación entre 7 y 9) tienen una probabilidad de sobrevivir a los 5 años superior a 80%, mientras que los pacientes en estadio A (puntuación entre 5 y 6) tienen una supervivencia a los 5 años superior a 90% sin trasplante¹⁵.

Respecto a las características de la miocardiopatía cirrótica, la prolongación del QT y la disfunción diastólica están presentes en la mayoría de los pacientes con CH que tienen una puntuación de Child-Pugh B o C (representa insuficiencia hepática de moderada a grave). En múltiples investigaciones se ha descrito una clara relación entre la gravedad de la enfermedad hepática y esta escala^{5,11,13}.

La ecocardiografía es considerada el estudio de imagen ideal, en reposo, para el diagnóstico de la miocardiopatía cirrótica^{16,17}. Resulta una prueba excelente, con una seguridad del 95% y es especialmente útil para excluir la existencia de hipertensión portopulmonar con un valor predictivo negativo de 100%^{12,17}; además, permite descartar, en el mismo examen, otra posible causa de hipertensión pulmonar, evaluar la función cardíaca y estimar la presión en la arteria pulmonar^{5,18}.

Entre los hallazgos relacionados con la miocardiopatía cirrótica, la prolongación del intervalo QT corregido (>440 mseg), se encuentra en el 30-60% de los pacientes con CH; la dispersión del QT y la incompetencia cronotrópica también han sido descritas como hallazgos frecuentes^{5,12,19}. La detección de todos los pacientes con SHP, al aplicar un umbral de

diagnóstico de $\text{PaO}_2 < 70$ mmHg en reposo con oximetría de pulso en aire ambiente y la realización de ecocardiografía durante la evaluación para el TH, representan una meta razonable para identificar a los pacientes que calificarán para el trasplante²⁰.

La comprensión del efecto de la enfermedad hepática en el sistema cardiovascular y el diagnóstico de las comorbilidades que presenta el paciente contribuye a la estratificación adecuada, el pronóstico y la toma de decisiones en el paciente con CH, más aún en aquellos con indicación de TH, lo que facilitaría el tratamiento, así como la disminución de la incidencia de complicaciones cardiovasculares graves en el postoperatorio.

Con la presente investigación se pretende contribuir a la toma de decisiones terapéuticas tempranas que modifiquen, de forma importante, la evolución de la enfermedad hepática y cardiovascular, y la morbilidad y mortalidad post-TH, al tener en cuenta que el Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ) es una institución de referencia nacional en el TH en Cuba. Muchos son los pacientes evaluados en las consultas de Cardiología en su preparación para el trasplante de órganos, como única opción de sobrevivir. El mejor diagnóstico de estas alteraciones implicará una mejor conducta a seguir en la preparación para la cirugía y posteriormente en el postoperatorio, con mejores resultados de manera general.

Todo lo anterior justifica la intención de realizar esta investigación con el propósito de determinar las manifestaciones cardiovasculares en pacientes con CH de acuerdo a la etiología de la enfermedad y así, contribuir a la toma de decisiones investigativas y terapéuticas más adecuadas.

MÉTODO

Se realizó un estudio observacional descriptivo, transversal, en pacientes con CH atendidos en el CIMEQ por protocolo de estudio de trasplante de hígado, en el período comprendido entre diciembre de 2013 y noviembre de 2015. El universo de estudio estuvo constituido por el total de pacientes con cirrosis hepática atendidos en consultas de Gastroenterología y Cardiología del CIMEQ, de acuerdo al protocolo de TH.

Criterios de exclusión

Se excluyeron pacientes con:

- Cardiopatía isquémica.

- Diagnósticos previos de otras miocardiopatías.
- Enfermedades crónicas descompensadas (diabetes mellitus, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, trastornos de función tiroidea, enfermedad pulmonar crónica).
- Pacientes con hipertensión pulmonar previa al diagnóstico de enfermedad hepática.
- Enfermedad neoplásica.

Al tomar en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, la muestra quedó conformada por 95 pacientes, a los cuales se les pudieron realizar los diferentes estudios señalados. La clasificación de Child-Pugh se aplicó según las recomendaciones de Wang *et al*²¹.

Protocolo de ecocardiograma

El estudio transtorácico se realizó con el sonógrafo iE33 (Phillips). En el análisis de modo M, bidimensional y Doppler se tomaron vistas ecocardiográficas estándar (ejes paraesternal largo y corto, apical de 2 y 4 cámaras), para evaluar la anatomía de las cámaras cardíacas y las funciones global y segmentaria de ambos ventrículos. Con modo M desde las vistas paraesternales se midieron los diámetros telediastólicos y telesistólicos del VI, el grosor del *septum* y la pared posterior. La fracción de eyección del VI se calculó como índice de función sistólica por el método de Simpson, descrito en la literatura²². Se estudió la función diastólica mediante el Doppler pulsado con la determinación de la velocidad del perfil de flujo transmitral; el volumen muestra se posicionó en el extremo distal de las valvas de la mitral desde la vista apical de 4 cámaras. Se determinaron las diferentes variables de función diastólica del VI ya tratadas, y se caracterizó el patrón de relajación de cada paciente. Como complemento del estudio de la función diastólica del VI se usó la imagen de Doppler tisular del anillo mitral lateral^{23,24}. La presión sistólica de la arteria pulmonar se calculó mediante la determinación del gradiente transtricuspidé y la presión de la aurícula derecha; se utilizó para obtener dicho gradiente el Doppler continuo posicionado a nivel de la válvula tricúspide en la vista bidimensional apical de 4 cámaras, o en eje corto paraesternal en grandes vasos. La presión auricular derecha se determinó a través de la evaluación del movimiento inspiratorio de la vena cava inferior en modo bidimensional o M^{22,24}. La presión media pulmonar se calculó mediante la determinación del tiempo de aceleración pulmonar con el Doppler pulsado, posicionado en la válvula pulmonar en el

eje paraesternal corto a nivel de los grandes vasos, según las recomendaciones de Feigenbaum *et al*²².

Análisis estadístico

Se utilizaron las historias clínicas de los pacientes ingresados para obtener toda la información necesaria. Los datos obtenidos fueron plasmados en una ficha de recolección elaborada al efecto.

El programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versión 20.0 fue utilizado como el instrumento estadístico. Las variables cualitativas se expresaron con medidas de resumen para este tipo de variables (frecuencia y porcentaje), y para las cuantitativas se utilizó la media \pm desviación estándar, según su distribución.

Las pruebas *t de Student* y Anova de un factor fueron usadas para comparar medias entre dos o más grupos de variables, respectivamente. Se tomó como intervalo de confianza el 95%, con una $p < 0,05$ para la aceptación e interpretación de los resultados, los que se representan en tablas y gráficos, y se analizaron y cotejaron contra la literatura nacional y extranjera consultada, lo que nos permitió llegar a conclusiones y emitir recomendaciones.

Consideraciones bioéticas

En la realización de este estudio se respetaron las bases éticas de las investigaciones en seres humanos, plasmados en los acuerdos de la Asociación Médica Mundial, Declaración de Helsinki. Se obtuvo la aceptación libre del paciente, previamente informado de que sería sometido a procedimientos diagnósticos inocuos. El proyecto de investigación obtuvo la aprobación del Comité de Ética del CIMEQ.

RESULTADOS

En el estudio se presentan los resultados de las variables ecocardiográficas, electrocardiográficas y el estado de la oxigenación arterial, según la clasificación de Child-Pugh. De las variables ecocardiográficas, muestran diferencias significativas, entre los estadios de gravedad de la cirrosis hepática, las ondas S' ($p=0,03$) y A ($p=0,03$), y la presión sistólica del tronco de la arteria pulmonar ($p=0,004$) (**Tabla y Figuras 1-4**).

Las variables relacionadas con las dimensiones, grosor y función global del VI no mostraron diferencias significativas; sin embargo, la media relacionada con la contractilidad regional de dicho ventrículo, expresado en la onda S', muestra una tendencia

Tabla. Variables ecocardiográficas, electrocardiográficas y estado de la oxigenación arterial en pacientes con cirrosis hepática según la clasificación de Child-Pugh. Diciembre 2013 - Noviembre 2015.

Variables	Clasificación de Child-Pugh						p
	A (n=58)		B (n=28)		C (n=9)		
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
Función sistólica							
GTDSIV	10,7	0,9	11	0,7	10,3	1,4	0,16
GTDPPIVI	10,3	1,4	10,3	1,1	10,3	2,2	0,99
DTDVI	47,9	4,1	47,3	4,5	45,6	9,1	0,4
DTSVI	26,6	4,2	26,8	4,8	28,3	6,9	0,79
Onda S'	7,8	0,8	7,6	0,8	7,1	0,3	0,03*
FEVI	68,1	4,6	68,3	5,1	69	4,9	0,87
TAPSE	2,4	2,4	2,1	0,1	1,9	1,9	0,59
Función diastólica							
Onda E	76,6	11,9	76,4	16,4	79,6	16,9	0,81
Onda A	62,4	14,0	70,7	16,1	71,4	20,4	0,03*
E/A	1,2	0,3	1,09	0,3	1,04	0,2	0,1
Onda e'	10,0	1,9	9,9	2,3	8,5	0,8	0,13
E/e'	8,7	2,2	9,3	2,5	10,1	1,7	0,21
Presiones pulmonares							
PSTAP	22,9	4,76	26,5	6,8	28	6,14	0,004*
PMAP	17,3	4,7	17,6	5,3	16,7	5,3	0,9
Eléctricos							
QTc	417,7	25,3	425,4	22,6	428,4	37,7	0,29
Oxigenación arterial							
Gasometría (PaO ₂)	87,4	7,3	83,8	7,7	78,4	12,4	0,004*
Oximetría	98,7	1,8	98,3	1,7	97,5	3,7	0,27

* p<0.05 (Prueba de Anova de un factor).

DE, desviación estándar; DTDVI, diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DTSVI, diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GTDPPIVI, grosor telediastólico de la pared posterior del ventrículo izquierdo; GTDSIV, grosor telediastólico del septum interventricular; PaO₂, presión arterial de oxígeno; PMAP, presión media de la arteria pulmonar; PSTAP, presión sistólica del tronco de la arteria pulmonar; QTc, intervalo QT corregido; TAPSE, excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo (siglas en inglés).

significativa al acercamiento a los valores anormales a medida que aumenta la gravedad de la enfermedad, según el estadio de Child-Pugh (**Tabla y Figura 1**). Igual comportamiento se observa en la excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo (*TAPSE*), el cual refleja el estado de la función sistólica del ventrículo derecho, aunque sin diferencias significativas (p>0,05).

Con respecto a las variables relacionadas con la función diastólica no hubo diferencias significativas a excepción de la onda A, con una media más elevada en el estadio C de la enfermedad, el resto de las variables no tuvieron diferencias importantes, aunque en la relación E/e' y E/A la tendencia de sus medias fue lineal con una disposición a valores más

cercanos a los anómalos mientras más grave es la enfermedad, a pesar de encontrarse estos dentro del rango normal (**Tabla y Figura 2**).

En relación a las presiones pulmonares, la presión media no presentó divergencias relevantes entre los grupos de clasificación. Comportamiento diferente tuvo la presión sistólica pulmonar donde se observó una media significativamente más prolongada en los estadios B y C de Child-Pugh, que son los de mayor gravedad (**Tabla y Figura 3**).

El QT corregido se hizo más prolongado a medida que aumentó la severidad de la cirrosis hepática, aunque sin diferencias significativas (**Tabla**).

Se muestra el estado de la oxigenación sanguínea a través de la presión arterial de oxígeno (PaO₂) en

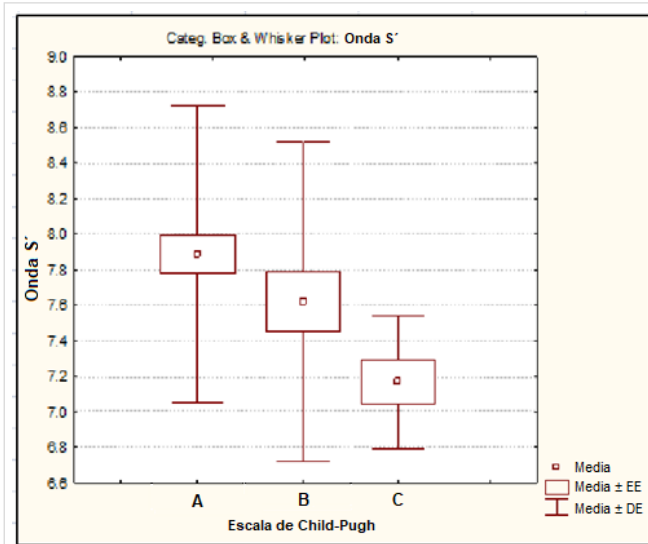


Figura 1. Distribución de las ondas S' según el estadio de Child-Pugh. DE, desviación estándar; EE, error estándar.

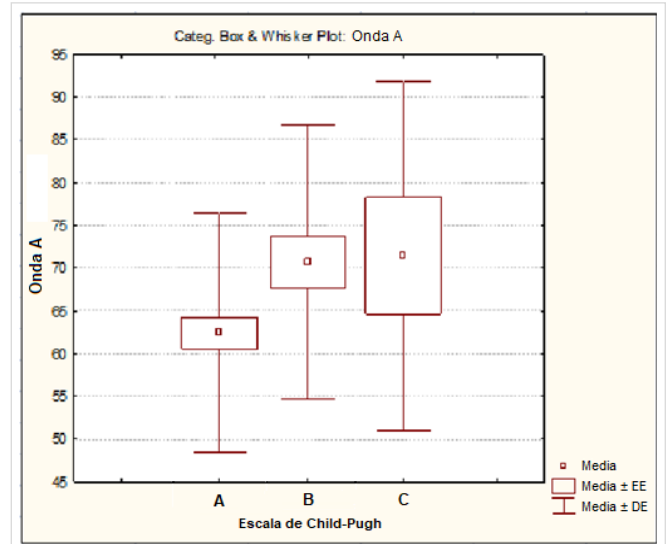


Figura 2. Distribución de las ondas A según el estadio de Child-Pugh. DE, desviación estándar; EE, error estándar.

la gasometría y la oximetría de pulso. La PaO₂ tuvo diferencias manifiestas con una tendencia al acercamiento de la media a valores anormales en los estadios B y C de la clasificación de Child-Pugh, respectivamente (**Tabla** y **Figura 4**).

DISCUSIÓN

Un número significativo de pacientes con CH, a quie-

nes se les realiza TH, tienen una respuesta ventricular inadecuada al estrés hemodinámico generado por la reperfusión del injerto. Esta respuesta se correlaciona con complicaciones cardiovasculares postoperatorias y está vinculada a la presencia de alteraciones cardiovasculares previas que tienen en su base fisiopatológica a la propia CH^{11,25}.

Con independencia del tipo de alteración cardíaca, durante el TH se produce una sobrecarga hemodinámica intensa y brusca, debida a cambios agudos

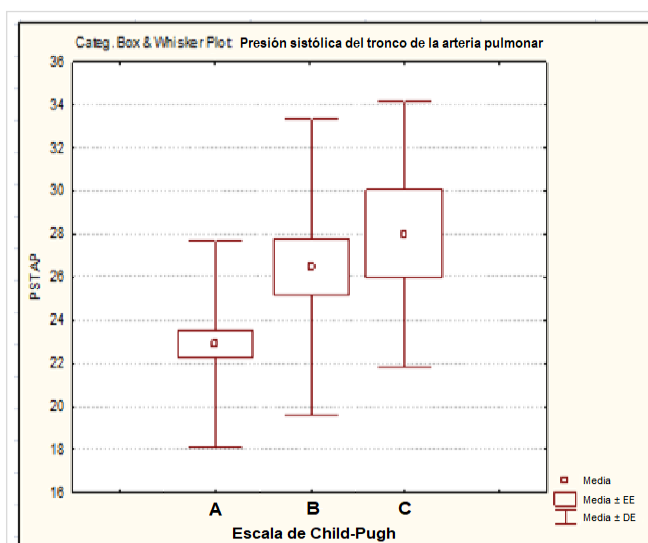


Figura 3. Distribución de la presión sistólica del tronco de la arteria pulmonar según el estadio de Child-Pugh. DE, desviación estándar; EE, error estándar.

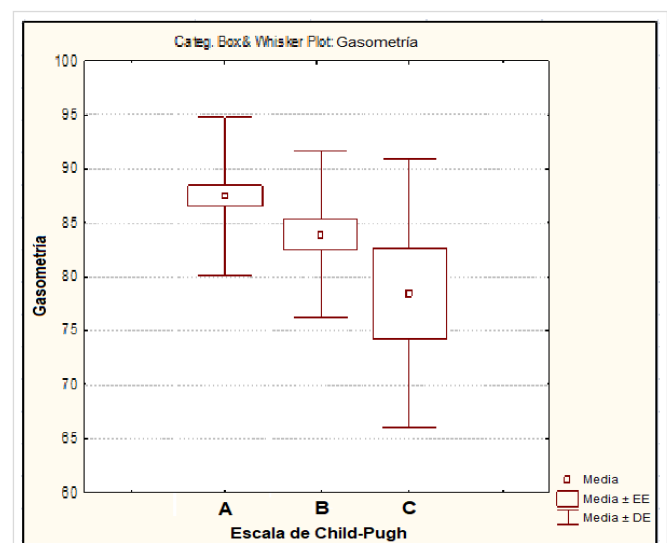


Figura 4. Distribución de la presión arterial de oxígeno según el estadio de Child-Pugh. DE, desviación estándar; EE, error estándar.

en la precarga, la poscarga y la contractilidad, el pinzamiento y despinzamiento de los grandes vasos, la reperfusión del injerto y las pérdidas hemáticas, que pueden ser significativas a pesar de la estrategia quirúrgica para modular el impacto cardiovascular^{11,25}.

La determinación de la capacidad funcional del corazón, para superar el estrés hemodinámico de la cirugía, es importante no solo por las complicaciones intraoperatorias derivadas de una función cardíaca insuficiente, sino por el efecto que estas pueden tener sobre la morbilidad y mortalidad pos-TH. De hecho, la enfermedad cardíaca es la tercera causa de morbilidad pos-TH, tras las infecciones y el rechazo del injerto^{6,25,26}.

El CIMEQ es centro de referencia nacional de trasplante de hígado. El estudio realizado describe las manifestaciones cardiovasculares de los pacientes con CH en protocolo de TH en dicha institución, con el que se pretende contribuir en la toma de decisiones terapéuticas tempranas que modifiquen, de forma importante, la evolución de la enfermedad hepática y la morbilidad y mortalidad postrasplante, relacionada con el aparato cardiovascular.

Con respecto a las variables ecocardiografías y electrocardiográficas estudiadas y su relación con la severidad de la enfermedad hepática según la clasificación de Child-Pugh, la media en todas ellas estuvo en relación con los rangos de normalidad para dicha clasificación excepto en la onda S' ($p=0,03$), la onda A ($p=0,03$) y la presión sistólica de la arteria pulmonar ($p=0,004$). La tendencia observada fue a la aproximación a los rangos patológicos a medida que aumentó la gravedad de la enfermedad hepática. Se ha señalado un incremento del engrosamiento de la pared ventricular; sin embargo, no se ha descrito una clara relación con el estadio de la enfermedad hepática^{5,10,27}. En un análisis retrospectivo que incluyó 802 fallecidos por CH, a los cuales se les realizó autopsia, se observó una muestra significativa con un engrosamiento patológico de las paredes ventriculares (53,2%), con un predominio del VI (31,0%) y, en menor grado, el ventrículo derecho (9,3%) o ambos (12,9%), y la insuficiencia cardíaca fue la causa de muerte en un 25,8% de los pacientes²⁸.

La determinación de los volúmenes cardíacos en pacientes con CH ha dado resultados diferentes, en dependencia de los métodos utilizados. En algunos estudios ecocardiográficos la medida del VI fue normal^{29,30}; sin embargo, en otros trabajos publicados se han apreciado aumentos de los volúmenes

telesistólico y telediastólico del VI³¹. También se ha observado que los casos de CH por alcohol presentaron de manera significativa mayor VTDVI, seguidos de las de causa viral, criptogénica y autoinmune, en ese orden, lo que es consecuente con el hecho de que en esa misma disposición se comportaron las variables de la función diastólica, y refleja modificaciones en la tensión de la pared ventricular⁵. Por otra parte, en un estudio cubano concluido recientemente³², los diámetros ventriculares fueron normales.

En relación con la asociación de la fracción de eyección del VI y la gravedad de la enfermedad hepática, según las clasificaciones descritas, algunos estudios han informado valores normales^{19,23}, incremento en otros^{33,34}, disminución de sus valores sin relación con la gravedad de la enfermedad^{35,36} y empeoramiento a medida que la enfermedad es más grave^{5,27,29}.

Varios estudios han demostrado la existencia de disfunción cardíaca latente en el paciente con CH, síntomas que quedan enmascarados por la circulación hiperdinámica y la baja resistencia vascular periférica, propia de la enfermedad de base, lo que justifica una función ventricular normal o su incremento relativo hasta ser diagnosticados durante la fase de descompensación clínica de la CH en la mayoría de los pacientes³³. En una investigación realizada en Cuba no se demostró alteración de la función sistólica en reposo³², resultado que coincide con esta investigación. Aunque son pocas las investigaciones que abordan la onda S' del anillo mitral lateral y el TAPSE, en estas no se señalan diferencias significativas entre ellas y la clasificación etiológica, ni la gravedad de la CH, ni la presencia de hipertensión portopulmonar o SHP³⁷.

Las variables que definen la disfunción diastólica se mostraron dentro del rango de la normalidad; con respecto a la onda A presentó resultados significativamente más altos a medida que aumentó la gravedad de la CH, según la clasificación de Child-Pugh. Igual comportamiento se observó en la onda e' y en la relación E/e', pero dentro del rango de la normalidad, sin diferencias significativas.

Se sabe que, ecocardiográficamente, el patrón típico de disfunción diastólica es una reducción del pico de la onda E con un aumento de la contracción auricular (onda A), lo que se traduce en una reducción en la relación E/A, que se ha confirmado también en pacientes con CH, lo que indica la presencia de una disfunción diastólica en esta enfermedad, que es más acentuada si existe ascitis⁵.

La información disponible en la literatura sobre los hallazgos ecocardiográficos no exhibe resultados uniformes, quizás debido a sesgos en la selección de los pacientes y a las diferencias en la elección de las medidas ecocardiográficas, que dependen en mayor o menor grado de la carga de volumen, factor preponderante en pacientes con CH. En este sentido, Dowsley *et al*³⁵ proponen el empleo del Doppler tisular y la relación E/e' como buen predictor del riesgo de desarrollar fallo cardíaco post-TH.

En todos los casos revisados en la literatura internacional, existe un incremento de la disfunción diastólica, medida por sus variables ecocardiográficas, en los pacientes con CH. Sin embargo, varios estudios han informado que dichas alteraciones no son exclusivas de estadios avanzados de la enfermedad³⁶⁻³⁸. Otras series^{5,10,33,38} sí establecen una clara relación con las puntuaciones y escalas ya mencionadas.

En otro estudio realizado en Cuba³⁹, los pacientes con disfunción diastólica presentaron valores significativamente menores de la onda E y mayores de la onda A, con un cociente E/A < 0,8 en un grupo importante de los casos (40%). El resto de las variables no sufrió cambios de relevancia, similar a lo encontrado en nuestra investigación.

El conocimiento de la presencia de disfunción diastólica en el paciente con CH es de gran importancia, pues se comporta como una enfermedad cardíaca subclínica cuyo diagnóstico se ha relacionado directamente con un incremento de la mortalidad postrasplante por causas cardiovasculares^{5,27,40}. Se plantea que guarda relación con alteraciones en la relajación, debido a anormalidades en el intercambio de calcio a través del retículo sarcoplásmico. En un estudio estadounidense se demostró su asociación con el riesgo incrementado de rechazo al injerto o su fallo agudo³⁵; no obstante, otros estudios no encontraron afectación en la supervivencia del paciente⁴¹.

En nuestra serie, la media de las presiones pulmonares se mantuvo dentro de la normalidad, aunque se debe destacar que para la clasificación de Child-Pugh, la presión sistólica pulmonar mostró resultados significativamente superiores en los estadios más avanzados. Estos resultados no coinciden con la bibliografía revisada^{6,28,42,43}; de hecho, una investigación realizado por Krowka *et al*⁴⁴ plantea que la gravedad de la enfermedad hepática crónica, determinada mediante la escala de Child-Pugh, no se asocia con la presencia ni con la gravedad de la hipertensión pulmonar. No obstante, múltiples estu-

dios entre los que destaca el registro REVEAL, muestran un valor predictivo independiente de mayor riesgo de mortalidad en aquellos pacientes cirróticos con hipertensión portopulmonar y clasificación de Child-Pugh B y C^{25,45,46}; en los cuales se producen efectos deletéreos a nivel de supervivencia, ya que la sobrevida media a 5 años es de 10-50%⁴⁴. En otra serie, los que tuvieron un tratamiento específico durante 12 meses mostraron una supervivencia de 74% y, a 5 años tan solo un 40%⁴⁷. No se encontró otra literatura nacional relacionada con el tema.

El alargamiento del intervalo QT resulta la alteración electrocardiográfica más frecuente en este tipo de pacientes. En los casos estudiados se encontró una media dentro de parámetros normales, por debajo de 440 ms, aunque con una tendencia lineal al incremento de sus valores en los estadios más avanzados de la clasificación de Child-Pugh (B y C), lo cual coincide con los estudios internacionales revisados^{5,10,33,48,49}, donde se ha demostrado esta relación directamente proporcional a la gravedad de la CH^{33,48-50}. No se han encontrado estudios cubanos que relacionen dichas variables. Esta prolongación del QT también se ha relacionado con un incremento del riesgo de muerte súbita en pacientes con CH, independientemente de su causa, debido a taquicardia ventricular, particularmente torsión de puntas, aunque se destaca que estos casos suelen ser infrecuentes^{48,51}. Sin embargo, estos cambios electrofisiológicos desaparecen después del TH en, al menos, la mitad de los pacientes^{48,49}. El QT prolongado no contraindica la cirugía^{48,51}; no obstante, según Zambruni *et al*⁴⁸, varios autores plantean que su identificación precoz puede ser un signo de fácil diagnóstico y de gran utilidad para identificar aquellos pacientes con riesgo de presentar una miocardiopatía cirrótica.

Con respecto a las variables que evalúan la oxigenación arterial y su relación con la clasificación de Child-Pugh, se observaron diferencias significativamente superiores en la media de la PaO₂, aunque en todos los casos dentro de parámetros normales. Y en relación con el grado de disfunción hepática, expresado por los estadios de esta misma clasificación, los estudios son contradictorios, pues un grupo importante muestra la no existencia de correlación con la gravedad de la CH y la presencia de SHP⁵²⁻⁵⁶, y otros estudios sí lo asocian a una mayor disfunción hepática⁵⁷⁻⁵⁹. Concretamente, el estudio con la mayor muestra encontró una relación independiente del SHP en el análisis univariado con una

mayor puntuación de Child-Pugh y con la presencia de ascitis⁵⁸.

Las formas más graves del SHP representan indicación absoluta para recibir un TH, lo que representa su terapia invasiva más definitiva^{60,61}. Aproximadamente el 82% de los pacientes que reciben TH presenta resolución de la hipoxemia después de 15 meses de haberse realizado el procedimiento quirúrgico⁶².

CONCLUSIONES

En los pacientes con cirrosis hepática estudiados se evidenció un acercamiento progresivo a valores patológicos de las variables ecocardiográficas para el análisis de la función diastólica y las presiones pulmonares, así como el estado de la oxigenación arterial expresado por la PaO₂, en los estadios más avanzados de la CH determinados por la clasificación de Child-Pugh.





BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. World Health Statistics 2011. Geneva: WHO Press [Internet]; 2011 [citado 27 Abr 2019]. Disponible en: https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2011/en/
2. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2018. La Habana: Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2019.
3. Poordad FF. Presentation and complications associated with cirrhosis of the liver. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(5):925-37.
4. Kowalski HJ, Abelman WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest.* 1953; 32(10):1025-33.
5. Møller S, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol.* 2018;69(4):958-60.
6. Krowka MJ. Portopulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012;33(1):17-25.
7. Voiosu AM, Daha IC, Voiosu TA, Mateescu BR, Dan GA, Băicuș CR, *et al.* Prevalence and impact on survival of hepatopulmonary syndrome and cirrhotic cardiomyopathy in a cohort of cirrhotic patients. *Liver Int.* 2015;35(12):2547-55.
8. Karagiannakis DS, Papatheodoridis G, Vlachogiannakos J. Recent advances in cirrhotic cardiomyopathy. *Dig Dis Sci.* 2015;60(5):1141-51.
9. Gassanov N, Caglayan E, Semmo N, Massenkeil G, Er F. Cirrhotic cardiomyopathy: a cardiologist's perspective. *World J Gastroenterol.* 2014;20(42): 15492-8.
10. Van Wagner LB, Serper M, Kang R, Levitsky J, Hohmann S, Abecassis M, Skaro A, Lloyd-Jones DM. Factors associated with major adverse cardiovascular events after liver transplantation among a national sample. *Am J Transplant.* 2016; 16(9):2684-94.
11. Pudil R, Pelouch R, Praus R, Vašatová M, Hůlekc P. Heart failure in patients with liver cirrhosis. *Cor et Vasa* [Internet]. 2013 [28 Abr 2019];55(4): e391-e396. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2013.06.002>
12. Polavarapu N, Tripathi D. Liver in cardiopulmonary disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27(4):497-512.
13. Kamath PS. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17(Supl 3):S253-5.
14. Porres-Aguilar M, Gallegos-Orozco JF, Garcia H, Aguirre J, Macias-Rodriguez RU, Torre-Delgadillo A. Complicaciones vasculares pulmonares en hipertensión pulmonar y enfermedades hepáticas: una revisión concisa. *Rev Gastroenterol Mex.* 2013;78(1):35-44.
15. 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(4):588-94.
16. Marchetta S, Delwaide J, Lancellotti R. La cardiomyopathie du cirrhotique: un bref aperçu [Cirrhotic cardiomyopathy: a brief overview]. *Rev Med Liege.* 2015;70(2):86-91.
17. Raevens S, Colle I, Reyntjens K, Geerts A, Berrevoet F, Rogiers X, *et al.* Echocardiography for the detection of portopulmonary hypertension in liver transplant candidates: an analysis of cutoff values. *Liver Transpl.* 2013;19(6):602-10.
18. Porres-Aguilar M, Gallegos-Orozco JF, Garcia H, Aguirre J, Macias-Rodriguez RU, Torre-Delgadillo A. Complicaciones vasculares pulmonares en hipertensión pulmonar y enfermedades hepáticas: una revisión concisa. *Rev Gastroenterol Mex.* 2013;78(1):35-44.
19. Zambruni A, Trevisani F, Caraceni P, Bernardi M. Cardiac electrophysiological abnormalities in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2006;44(5):994-1002.
20. Adinolfi LE, Restivo L, Zampino R, Guerrero B, Lonardo A, Ruggiero L, *et al.* Chronic HCV infec-

- tion is a risk of atherosclerosis. Role of HCV and HCV-related steatosis. *Atherosclerosis*. 2012; 221(2):496-502.
21. Wang J, Wang Q, Yu G, She Q, Zhang W, Zhang J. Correlation Between Liver Stiffness Measured by Shear Wave Elastography and Child-Pugh Classification. *J Ultrasound Med*. 2018;37(9):2191-9.
 22. Armstrong WF, Ryan T. Feigenbaum's Echocardiography. 8^a ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018. p. 363-462.
 23. García-Fernández MA, Zamorano J, Azevedo J. Doppler tissue imaging echocardiography. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1998. pp. 23-45.
 24. Sonny A, Govindarajan SR, Jaber WA, Cywinski JB. Systolic heart failure after liver transplantation: Incidence, predictors, and outcome. *Clin Transplant* [Internet]. 2018 [28 Abr 2019];32(3): e13199. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ctr.13199>
 25. Rahman S, Mallett SV. Cirrhotic cardiomyopathy: Implications for the perioperative management of liver transplant patients. *World J Hepatol*. 2015;7(3):507-20.
 26. Licata A, Mazzola A, Ingrassia D, Calvaruso V, Cammà C, Craxì A. Clinical implications of the hyperdynamic syndrome in cirrhosis. *Eur J Intern Med*. 2014;25(9):795-802.
 27. Josefsson A, Fu M, Björnsson E, Kalaitzakis E. Prevalence of pre-transplant electrocardiographic abnormalities and post-transplant cardiac events in patients with liver cirrhosis. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2014 [29 Abr 2019];14:65. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-230X-14-65>
 28. Wroński J, Fiedor P, Kwolczak M, Górnicka B. Retrospective analysis of liver cirrhosis influence on heart walls thickness. *Pathol Res Pract*. 2015; 211(2):145-9.
 29. Pozzi M, Carugo S, Boari G, Pecci V, de Ceglia S, Maggiolini S, et al. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology*. 1997;26(5):1131-7.
 30. Fukazawa K, Gologorsky E, Manmohansingh V, Nishida S, Vigoda MM, Pretto EA Jr. Is the immediate reversal of diastolic dysfunction of cirrhotic cardiomyopathy after liver transplantation a sign of the metabolic etiology? *Liver Transpl*. 2009; 15(11):1417-9.
 31. Somani PO, Contractor Q, Chaurasia AS, Rathi PM. Diastolic dysfunction characterizes cirrhotic cardiomyopathy. *Indian Heart J*. 2014;66(6):649-55.
 32. Castellanos MI, Rogel BI, Rodríguez F, Arjona IA, Lazo del Vallin S. Disfunción cardiaca en la cirrosis hepática. *Rev Cuban Med* [Internet]. 2014 [30 Abr 2019];53(2):189-200. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/med/v53n2/med08214.pdf>
 33. Torregrosa M, Aguadé S, Dos L, Segura R, González A, Evangelista A, et al. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol*. 2005;42(1):68-74.
 34. Lenci I, Alviator A, Manzia TM, Toti L, Neuberger J, Steeds R. Saline contrast echocardiography in patients with hepatopulmonary syndrome awaiting liver transplantation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(1):89-94.
 35. Dowsley TF, Bayne DB, Langnas AN, Dumitru I, Windle JR, Porter TR, et al. Diastolic dysfunction in patients with end-stage liver disease is associated with development of heart failure early after liver transplantation. *Transplantation*. 2012;94(6): 646-51.
 36. Enache I, Oswald-Mammosser M, Woehl-Jaegle ML, Habersetzer F, Di Marco P, Charloux A, et al. Cirrhotic cardiomyopathy and hepatopulmonary syndrome: prevalence and prognosis in a series of patients. *Respir Med*. 2013;107(7):1030-6.
 37. Merli M, Calicchia A, Ruffa A, Pellicori P, Riggio O, Giusto M, et al. Cardiac dysfunction in cirrhosis is not associated with the severity of liver disease. *Eur J Intern Med*. 2013;24(2):172-6.
 38. Papastergiou V, Skorda L, Lisgos P, Papakonstantinou N, Giakoumakis T, Ntousikos K, et al. Ultrasonographic prevalence and factors predicting left ventricular diastolic dysfunction in patients with liver cirrhosis: is there a correlation between the grade of diastolic dysfunction and the grade of liver disease? *ScientificWorldJournal* [Internet]. 2012 [citado 31 Abr 2019];2012:615057. Disponible en: <https://doi.org/10.1100/2012/615057>
 39. Fajardo MH, Arce M, Medina Y, Esteva L, Osorio MF. Comportamiento de la cirrosis hepática en el hospital "Arnaldo Milián Castro" de julio de 2007 a marzo de 2009. *Medisur* [Internet]. 2010 [citado 31 Abr 2019];8(4):257-65. Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/1154/7179>
 40. Al-Hamoudi WK. Cardiovascular changes in cirrhosis: pathogenesis and clinical implications. *Saudi J Gastroenterol*. 2010;16(3):145-53.
 41. Bernardi M, Calandra S, Colantoni A, Trevisani F, Raimondo ML, Sica G, et al. Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible

- pathogenetic factors. *Hepatology*. 1998;27(1):28-34.
42. Oberkofler CE, Dutkowski P, Stocker R, Schuepbach RA, Stover JF, Clavien PA, *et al*. Model of end stage liver disease (MELD) score greater than 23 predicts length of stay in the ICU but not mortality in liver transplant recipients. *Crit Care* [Internet]. 2010 [citado 31 Abr 2019];14(3):R117. Disponible en: <http://doi.org/10.1186/cc9068>
 43. Alexopoulou A, Papatheodoridis G, Pouriki S, Chrysohoou C, Raftopoulos L, Stefanadis C, *et al*. Diastolic myocardial dysfunction does not affect survival in patients with cirrhosis. *Transpl Int*. 2012;25(11):1174-81.
 44. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoan MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: Results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology*. 2006;44(6):1502-10.
 45. Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ, Taichman D, Dweik RA, Badesch DB, *et al*. Portopulmonary hypertension: a report from the US-based REVEAL Registry. *Chest*. 2012;141(4):906-15.
 46. Fritz JS, Fallon MB, Kawut SM. Pulmonary vascular complications of liver disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(2):133-43.
 47. Talwalkar JA, Swanson KL, Krowka MJ, Andrews JC, Kamath PS. Prevalence of spontaneous portosystemic shunts in patients with portopulmonary hypertension and effect on treatment. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1673-9.
 48. Zambruni A, Di Micoli A, Lubisco A, Domenicali M, Trevisani F, Bernardi M. QT interval correction in patients with cirrhosis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18(1):77-82.
 49. Huo TI, Lee SD, Lin HC. Selecting an optimal prognostic system for liver cirrhosis: the model for end-stage liver disease and beyond. *Liver Int*. 2008;28(5):606-13.
 50. Bernardi M, Calandra S, Colantoni A, Trevisani F, Raimondo ML, Sica G, *et al*. Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. *Hepatology*. 1998;27(1):28-34.
 51. Zamirian M, Tavassoli M, Aghasadeghi K. Corrected QT interval and QT dispersion in cirrhotic patients before and after liver transplantation. *Arch Iran Med*. 2012;15(6):375-7.
 52. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome versus portopulmonary hypertension: distinctions and dilemmas. *Hepatology*. 1997;25(5):1282-4.
 53. Sagnelli E, Stroffolini T, Mele A, Almasio P, Coppola N, Ferrigno L, *et al*. The importance of HCV on the burden of chronic liver disease in Italy: a multicenter prevalence study of 9,997 cases. *J Med Virol*. 2005;75(4):522-7.
 54. Escobar Suárez BJ. Repercusión de la capacidad de respuesta cardiovascular en la estabilidad hemodinámica y la aparición de complicaciones en trasplante hepático [Tesis]. España: Universidad de Barcelona [Internet]; 2013. Disponible en: <https://www.tdx.cat/handle/10803/121242>
 55. Hoepfer MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet*. 2004;363(9419):1461-8.
 56. Kamath PS. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17(Supl 3):S253-5.
 57. Wiegand J, Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(6):85-91.
 58. Pascasio JM, Grilo I, López-Pardo FJ, Ortega-Ruiz F, Tirado JL, Sousa JM, *et al*. Prevalence and severity of hepatopulmonary syndrome and its influence on survival in cirrhotic patients evaluated for liver transplantation. *Am J Transplant*. 2014;14(6):1391-9.
 59. Alonso Martínez JL, Zozaya Urmeneta JM, García Sanchotena JL, Olaz-Preciado F, Estébanez Estébanez C, Berjón-Reyero J. Síndrome hepatopulmonar: Relación con el grado de disfunción hepática y el trastorno hemodinámico de la cirrosis hepática. *Med Clin (Barc)*. 2004 Nov 27;123(19):721-5.
 60. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB; ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J*. 2004;24(5):861-80.
 61. Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, Funk G, Lehr S, Kandel O, *et al*. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut*. 2002;51(6):853-9.
 62. Zardi EM, Zardi DM, Chin D, Sonnino C, Dobrina A, Abbate A. Cirrhotic cardiomyopathy in the pre- and post-liver transplantation phase. *J Cardiol*. 2016;67(2):125-30.

Cardiovascular manifestations of liver cirrhosis according to its severity evaluated through the Child-Pugh score

Aylen Pérez Barreda¹ , MD; Eliecer Hernández Alvarado², MD; Teresita Pérez González³, MD; Marcia Samada Suárez³, MD, PhD; Julio C. Hernández Perera³, MD, PhD; Miguel J. Puig Fernández³ , MD; Katia Ravelo Llanes³ , MD; and Oscar A. Alfonso Montero³ , MD

¹ Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (ICCCV). Havana, Cuba.

² Hospital Abel Santamaría. Pinar del Río, Cuba.

³ Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ). Havana, Cuba.

Este artículo también está disponible en español

ARTICLE INFORMATION

Received: May 5, 2019

Accepted: July 2, 2019

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Abbreviations

HPS: Hepatopulmonary syndrome

LC: Liver cirrhosis

LT: Liver transplantation

LV: Left ventricle

PaO₂: partial pressure of oxygen in arterial blood

TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion

ABSTRACT

Introduction: Cirrhotic cardiomyopathy is a cardiac dysfunction that is present in patients with liver cirrhosis, in the absence of other heart disease.

Objectives: To ascertain electrocardiographic and echocardiographic findings and arterial oxygenation state in patients with liver cirrhosis.

Methods: An observational, descriptive, cross-sectional study was conducted with 95 liver transplant recipients at the CIMEQ over the established period. The Child-Pugh severity classification was applied for this purpose.

Results: We screened 95 patients (53 women [55.7%]) who underwent electrocardiography, echocardiography, and determination of blood oxygen pressure and oxygen saturation by oximetry. The SPSS (20), with summary measures for qualitative (ratios and percentages) and quantitative (mean and standard deviation) variables was used. Our results reveal greater compromise of the variables studied in correlation with a greater severity of liver cirrhosis, as assessed by Child-Pugh, in relation to S' wave ($p=0.03$), A wave ($p=0.03$), pulmonary artery systolic pressure ($p=0.004$) and arterial oxygen partial pressure ($p=0.004$).

Conclusions: Taking into account the Child-Pugh score, study showed a progressive approach to pathological values of echocardiographic variables for the analysis of diastolic function and pulmonary pressures, as well as oxygen content of arterial blood (PaO₂), in the most advanced stages of liver cirrhosis.

Keywords: Liver cirrhosis, Cirrhotic cardiomyopathy, Cardiac function, Echocardiography

Manifestaciones cardiovasculares de la cirrosis hepática según su gravedad evaluada por la clasificación de Child-Pugh

RESUMEN

Introducción: La miocardiopatía cirrótica es una disfunción cardíaca que está presente en pacientes con cirrosis hepática, en ausencia de otra enfermedad cardíaca.

Objetivo: Describir los hallazgos electrocardiográficos, ecocardiográficos y el estado de la oxigenación arterial en pacientes con cirrosis hepática.

Método: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, *transversal*, con 95 pacientes en protocolo de trasplante hepático en el CIMEQ, en el período establecido, para lo cual se tuvo en cuenta la clasificación de gravedad de Child-Pugh.

✉ A Pérez Barreda
Instituto de Cardiología y Cirugía
Cardiovascular. Calle 17 N° 702,
Vedado, CP 10400. La Habana, Cuba.
E-mail address:
aylen@infomed.sld.cu

Authors' Contribution

APB, EHA and TGP: Idea conception and design of the research, data collection and interpretation, and manuscript writing.

MSS: Design of the research and statistical analysis of raw data.

JCHP and MJPF: Data obtaining and interpretation, and helped to draft the manuscript.

KRL and OAAM: Research conception and obtaining of the raw data.

All authors critically reviewed the manuscript and approved the final report.

Resultados: Se investigaron 95 pacientes (53 mujeres [55,7%]), a los cuales se les realizó electrocardiograma, ecocardiograma, determinación de la presión arterial de oxígeno y su saturación por oximetría. Se usó el SPSS (20), con medidas de resumen para variables cualitativas (razones y porcentajes) y cuantitativas (media y desviación estándar). Los resultados muestran mayor compromiso de las variables estudiadas en relación con la mayor gravedad de la cirrosis hepática, evaluada por Child-Pugh, en relación con la onda S' ($p=0,03$), onda A ($p=0,03$), presión sistólica del tronco de la arteria pulmonar ($p=0,004$) y presión parcial de oxígeno arterial ($p=0,004$).

Conclusiones: Al tener en cuenta dicha clasificación, se evidenció acercamiento progresivo a valores anormales de las variables ecocardiográficas para el análisis de la función diastólica, presiones pulmonares y del estado de la oxigenación arterial expresado por la PaO_2 , en los estadios más avanzados de la cirrosis hepática.

Palabras clave: Cirrosis hepática, Miocardiopatía crónica, Función cardíaca, Ecocardiografía

INTRODUCTION

Cardiovascular diseases are the leading cause of death in most developed countries. These diseases have been the main cause of death in Cuba for more than four decades. Cardiovascular diseases are expected to remain the leading cause of death globally by 2030¹. Chronic liver disease shows a high incidence and prevalence worldwide; it is the ninth cause of death in our country and has gradually increased over the last years².

Liver cirrhosis (LC) is a progressive disease characterized by organ fibrosis due to chronic liver damage resulting in impaired liver function and structural changes leading to portal hypertension³.

The association between liver cirrhosis and the cardiovascular system was described more than 50 years ago by Kowalski and Abelmann⁴ in a group of cirrhotic alcoholics. Although this condition was initially thought to be secondary to alcoholic cardiomyopathy, later studies showed that cardiocirculatory changes also occurred in LC patients regardless of the cause⁵.

Since then, many publications have described a number of cardiac disorders resulting from the disease; although they have been more accurately described in recent years⁶.

Cirrhotic cardiomyopathy is a heart condition, newly recognized as a clinical disease that occurs in LC patients, in the absence of any other heart disease. It is characterized by diastolic function/left ventricular (LV) contractility disorders, structural changes in the heart chambers, electrophysiological disorders (QT prolongation) and serum cardiac stress markers shifting^{7,9}.

There is quite little information on the epidemiol-

ogy of cirrhotic cardiomyopathy as the cardiac function remains normal at rest making it difficult to diagnose. Most patients are diagnosed during the hepatic decompensation phase where the heart -diastolic and output- failure characteristics become more apparent^{5,10}.

There is a group of multifactorial pathogenic mechanisms for such cardiovascular changes. Neurohumoral and vascular regulation disorders stand out among them⁵. Decreased peripheral vascular resistance is the result of complex mechanisms related to arteriovenous communications, increased levels of circulating vasodilators -owing to their diminished degradation in the diseased liver- and their passing through portosystemic shunts, developed from the angiogenesis stimulation by vascular endothelial growth factor (VEGF). Some studies highlight the major role played by potent vasodilators in LC patients, such as: nitric oxide, endogenous cannabinoids, brain natriuretic peptide, calcitonin related-gene peptide and endothelin-3¹¹.

On the other hand, the plasma volume increases, but with an uneven disposition that determines a relative central hypovolemia due to its redistribution towards the splanchnic flow. This consequently causes -baroreceptor and vasoconstrictor systems- activation, such as the sympathetic nervous system and renin-angiotensin-aldosterone system, which favor greater fluid retention^{11,12}.

The clinical course of LC patients could be compromised by two low-prevalence but high-morbidity and-mortality disorders. These may cause right ventricular dysfunction and are accurately diagnosed by echocardiography: hepatopulmonary syndrome (HPS) and portopulmonary hypertension, both of which have recently gained special interest as ortho-

topic liver transplantation (LT) has proven successful¹³.

Many clinical tools for carrying out prognostic assessments in LC patients have been developed over the last fifty years; among them the Child-Pugh scale stands out as one of the best known and most widely used¹⁴. More than one-third of Child-Pugh's Class C patients (score ≥ 10), who are on the candidates wait-list, may die after one year; in contrast, Class B patients (score 7-9) have a 5-year survival probability of more than 80%, while Class A patients (score 5-6) have a 5-year survival of more than 90% without undergoing transplantation¹⁵.

Regarding the characteristics of cirrhotic cardiomyopathy, QT prolongation and diastolic dysfunction are found in most of Child-Pugh's class B or C LC patients (moderate to severe liver failure). The obvious relationship between the severity of liver disease and this scale has been described in multiple investigations^{5,11,13}.

Echocardiography at rest is considered the most appropriate imaging study for the diagnosis of cirrhotic cardiomyopathy^{16,17}. It is undoubtedly an excellent test, (95% safety) and especially useful for ruling out a possible portopulmonary hypertension with a negative predictive value of 100%^{12,17}; moreover, it allows any other possible cause of pulmonary hypertension to be excluded during the test, as well as evaluating cardiac function and estimating pulmonary artery systolic pressure^{5,18}.

Corrected QT interval prolongation (>440 msec) has been reported as a frequent finding in 30-60% of LC patients; QT dispersion and chronotropic incompetence have also been described as recurrent findings^{5,12,19}. Screening all patients with HPS, applying a diagnostic threshold of $\text{PaO}_2 < 70$ mmHg at rest with room-air pulse oximetry and performing echocardiography during LT evaluation, represents a reasonable goal for identifying transplantation-eligible patients²⁰.

A more complete understanding of the effect of liver disease on the cardiovascular system coupled with a diagnosis of the patient's comorbidities allows for proper stratification, prognosis, and decision-making in the case of LC patients; even more so in those with a fitting indication for liver transplantation, which would certainly enhance treatment, as well as decrease the incidence of serious cardiovascular complications during the postoperative period.

This research is intended to contribute to early therapeutic decision-making that will significantly modify both the course of liver and cardiovascular

disease and post-LT morbidity and mortality; considering that the *Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas* (CIMEQ) is a national reference institution in the field of liver transplantation. A large number of patients are evaluated in Cardiology appointments while they prepare for the expected organ transplantation as the only life-saving option. A more thorough diagnosis of these impairments will undoubtedly imply better procedures to be followed not only while preparing for surgery but also during the post-operative period, generally achieving better results.

All of the above justifies the purpose of carrying out this study with the aim of identifying the cardiovascular manifestations in LC patients according to the etiology of the disease and thus, helping to make the most appropriate research and therapeutic decisions.

METHOD

A descriptive, cross-sectional, observational study in LT protocol LC patients who were being assisted at the CIMEQ was conducted in the period December 2013 to November 2015. The study population consisted of all LT protocol LC patients who regularly attended Gastroenterology and Cardiology appointments at CIMEQ.

Exclusion criteria

We excluded patients with:

- Ischemic heart disease.
- Previous diagnoses of other cardiomyopathies.
- Decompensated chronic diseases (diabetes mellitus, renal/heart failure, thyroid function disorders, chronic pulmonary disease).
- Patients with pulmonary hypertension prior to the diagnosis of liver disease.
- Neoplastic disease.

After taking into account the inclusion and exclusion criteria, the sample was made up of 95 patients, who were able to undergo the different studies indicated. Child-Pugh's classification was applied according to the recommendations of Wang *et al*²¹.

Echocardiogram protocol

The transthoracic study was performed using the iE33 (Phillips) sonograph. In the M-mode analysis, two-dimensional and Doppler standard echocardiographic views (long and short parasternal axes, 2-4

chamber apical views) were taken to assess the anatomy of the cardiac chambers and the global and segmental functions of both ventricles. By means of M-Mode imaging from the parasternal views, the LV end-diastolic and end-systolic diameters, septum and posterior wall thickness were measured. Left ventricular ejection fraction was calculated as a systolic function index by using the Simpson's method, described in the literature²². Diastolic function was studied by pulsed-Doppler with determination of the transmitral flow velocity profile; the sample volume was positioned at the distal end of the mitral cavity leaflets from the 4-chamber apical view. The different LV diastolic function variables previously treated were determined and each patient's relaxation

pattern was characterized. Doppler tissue imaging of the lateral mitral ring was used to support the diastolic LV function assessment^{23,24}. The pulmonary artery pressure was calculated by determining the transtricuspid gradient and right atrial pressure; the continuous Doppler, at the level of the tricuspid valve in two-dimensional apical 4-chamber/short parasternal axis view in large vessels was used to obtain this gradient. Right atrial pressure was measured by evaluating inspiratory movement of the inferior vena cava in two-dimensional or M-mode^{22, 24}. Mean pulmonary pressure was calculated by determining the pulmonary acceleration time by means of pulsed-Doppler, positioned on the pulmonary valve in the short parasternal axis at the level of the great

Table. Echocardiographic and electrocardiographic variables and arterial oxygenation state in patients with liver cirrhosis according to the Child-Pugh classification. December 2013 - November 2015.

Variables	Child-Pugh classification						p
	A (n=58)		B (n=28)		C (n=9)		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Systolic function							
IVSd	10.7	0.9	11	0.7	10.3	1.4	0.16
LVPWd	10.3	1.4	10.3	1.1	10.3	2.2	0.99
LVEDD	47.9	4.1	47.3	4.5	45.6	9.1	0.4
LVESD	26.6	4.2	26.8	4.8	28.3	6.9	0.79
S' wave	7.8	0.8	7.6	0.8	7.1	0.3	0.03*
LVEF	68.1	4.6	68.3	5.1	69	4.9	0.87
TAPSE	2.4	2.4	2.1	0.1	1.9	1.9	0.59
Diastolic function							
E wave	76.6	11.9	76.4	16.4	79.6	16.9	0.81
A wave	62.4	14.0	70.7	16.1	71.4	20.4	0.03*
E/A	1.2	0.3	1.09	0.3	1.04	0.2	0.1
e' wave	10.0	1.9	9.9	2.3	8.5	0.8	0.13
E/e'	8.7	2.2	9.3	2.5	10.1	1.7	0.21
Pulmonary pressures							
PASP	22.9	4.76	26.5	6.8	28	6.14	0.004*
MPAP	17.3	4.7	17.6	5.3	16.7	5.3	0.9
Electrical							
QTc	417.7	25.3	425.4	22.6	428.4	37.7	0.29
Arterial oxygenation state							
Blood gases (PaO ₂)	87.4	7.3	83.8	7.7	78.4	12.4	0.004*
Oximetry	98.7	1.8	98.3	1.7	97.5	3.7	0.27

* p<0.05 (One-factor Anova test).

IVSd, interventricular septal end-diastolic diameter; LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVESD, left ventricular end-systolic diameter; LVPWd, left ventricular posterior wall end-diastolic diameter; MPAP, mean pulmonary artery pressure; PaO₂, partial pressure of oxygen in arterial blood; PASP, pulmonary artery systolic pressure; SD, standard deviation; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion.

vessels, as recommended by Feigenbaum *et al*²².

Statistical analysis

All required information was obtained from the medical records of the admitted patients. The data were recorded on a collection sheet previously drafted for this purpose.

The SPSS program (Statistical Package for the Social Sciences Version 20.0) was used as the statistical instrument. Qualitative variables were expressed with summary measures for this type of variables (frequency and percentage), and the mean \pm standard deviation was used for quantitative variables, according to their distribution.

The *Student's t-test* and one-factor Anova test were used to compare means between two or more groups of variables, respectively. Ninety-five percent was taken as the confidence interval, with a $p < 0.05$ for acceptance and interpretation of the results, represented in tables and graphs, which were analyzed and compared according to the national and foreign literature reviewed. This allowed us to draw conclusions and issue recommendations.

Bioethical considerations

All of the ethical standards for research on human subjects set forth in the World Medical Association Declaration of Helsinki, were respected throughout this study. All eligible participants, being fully aware that they would undergo non-invasive diagnostic

procedures, freely gave their written informed consent. The research project was approved by the CIMEQ Ethics Committee.

RESULTS

The study shows the results of the echocardiographic and electrocardiographic variables and arterial oxygenation state, according to the Child-Pugh classification. Of the echocardiographic variables, the S' waves show significant differences between the severity stages of liver cirrhosis ($p=0.03$) and A ($p=0.03$), and the pulmonary artery systolic pressure ($p=0.004$) (**Table** and **Figures 1-4**).

The variables related to the LV size, thickness and overall function did not show significant differences; however, the mean related to the regional contractility of the LV, expressed in the S' wave, shows a significant tendency to approach abnormal values as the severity of the disease increases, according to the Child-Pugh stage (**Table** and **Figure 1**). This same behavior is observed in the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) which reflects the state of the right ventricular systolic function, although with no significant differences ($p > 0.05$).

There were no significant differences regarding the variables related to diastolic function and except for the A wave, with a higher mean in stage C of the disease, the rest of the variables showed no relevant

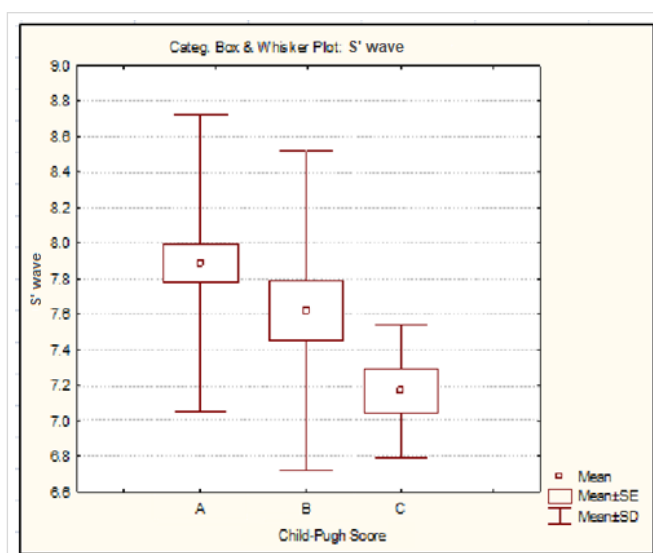


Figure 1. S' waves distribution according to the Child-Pugh classification. SD, standard deviation; SE, standard error.

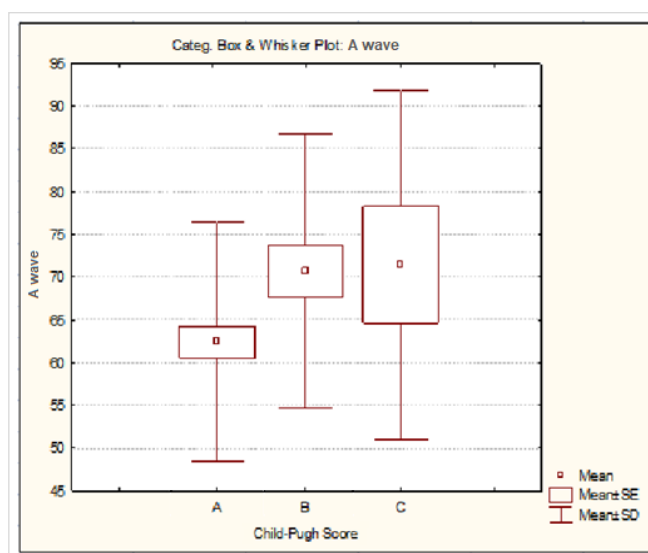


Figure 2. A waves distribution according to the Child-Pugh classification. SD, standard deviation; SE, standard error.

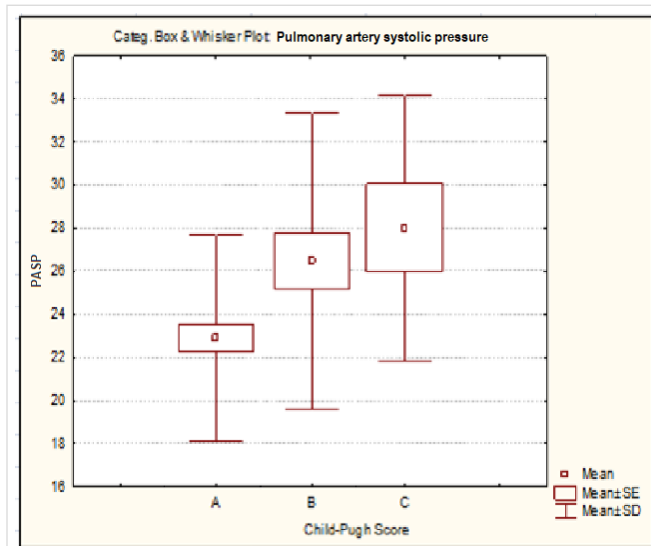


Figure 3. Pulmonary artery systolic pressure distribution according to the Child-Pugh classification. SD, standard deviation; SE, standard error.

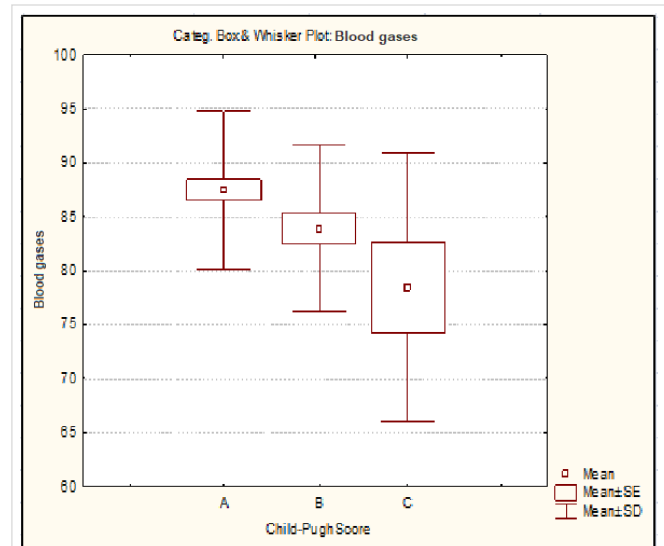


Figure 4. Oxygen blood pressure distribution according to the Child-Pugh classification. SD, standard deviation; SE, standard error.

differences, although in the E/e' and E/A ratio they showed a linear trend of their averages approaching rather abnormal values the more severe the disease, even though these remained within the normal range (**Table** and **Figure 2**).

In relation to pulmonary pressures, the mean pressure did not present relevant divergences among classification groups. Pulmonary systolic pressure behaved differently as a significantly larger mean was observed in Child-Pugh stages B and C, which are the most severe (**Table** and **Figure 3**).

The corrected QT became larger as the severity of liver cirrhosis increased, although without significant differences (**Table**).

Arterial oxygenation state is shown through blood oxygen pressure (PaO₂) in gasometry and pulse oximetry. PaO₂ showed evident differences where the mean reached abnormal values in stages B and C of the Child-Pugh classification, respectively (**Table** and **Figure 4**).

DISCUSSION

A good number of LC patients undergoing LT will have an inadequate ventricular response to the hemodynamic stress generated by graft reperfusion. This response correlates with postoperative cardiovascular complications and is closely linked to the presence of previous cardiovascular disorders that

have an underlying pathophysiological basis in LC^{11,25}.

Regardless of the type of heart condition, an extreme and abrupt hemodynamic overload occurs during LT, due to acute changes in preload, post-load, contractility, clamping and pulling-off of the great vessels, graft reperfusion and blood losses, which may be significant despite surgical strategies to, if possible, soften such cardiovascular impact^{11,25}.

Assessing the functional capacity of the heart to overcome the surgical hemodynamic stress is important not only because of the intra-operative complications resulting from impaired cardiac function, but also because of the effect that these may have on post-LT morbidity and mortality. In fact, heart disease is the third cause of post-LT morbidity, after infections and graft rejection^{6,25,26}.

The CIMEQ is a national reference center for liver transplantation. The present study describes the cardiovascular manifestations of LT protocol LC patients at this institution. Thus, it is intended to contribute to early therapeutic decisions that significantly modify the evolution of liver disease and post-transplantation morbidity and mortality related to the cardiovascular system.

With respect to the echocardiographic and electrocardiographic variables studied and their relationship to the severity of liver disease according to the Child-Pugh classification, the mean in all of them remained consistent with the normal ranges for that

classification except for the S' wave ($p=0.03$), A wave ($p=0.03$) and pulmonary artery systolic pressure ($p=0.004$). The trend was towards an approximation to the pathological ranges as the severity of liver disease increased. An increase in ventricular wall thickness was reported; however, no clear relationship to the stage of liver disease has been described^{5,10,27}. A retrospective analysis that included 802 deaths from LC, which were autopsied, revealed a significant sample with pathological ventricular wall thickening (53.2%), where LV predominated (31.0%) and, to a lesser extent, the right ventricle (9.3%) or both (12.9%), and heart failure was the cause of death in 25.8% of the patients²⁸.

The assessment of cardiac volumes in LC patients has yielded different results, depending on the methods. Some echocardiographic studies showed a normal LV size^{29,30}; however, other published papers have shown increased LV end-diastolic/end-systolic volumes³¹. It has also been reported that alcohol-related LC cases showed significantly higher left ventricular end-diastolic volume. Those with viral, cryptogenic and autoimmune causes followed that order. This coincides with the fact that the diastolic function variables behaved precisely in the same order; reflecting changes in ventricular wall tension⁵.

Likewise, with regard to the association between LV ejection fraction and the severity of liver disease, according to the classifications described, some studies have reported normal values^{19,23}, others, an increase^{33,34}, a decrease in their values unrelated to the severity of the disease^{35,36} and worsening as the condition becomes more severe^{5,27,29}.

Several studies have shown the existence of latent heart dysfunction in LC patients. These symptoms are masked by hyperdynamic circulation and low peripheral vascular resistance, typical of the underlying disease, which justifies normal ventricular function or its gradual increase until they are diagnosed during the clinical hepatic decompensation in most patients³³. An investigation carried out in Cuba showed no alteration of the systolic function at rest³², a result that coincides with this research. Although there is little research on the lateral mitral annulus S' wave and TAPSE, no significant differences between them and the etiological classification, nor the severity of LC, nor the presence of portopulmonary hypertension or HPS are reported³⁷.

The variables defining diastolic dysfunction were shown to be within the normal range; it presented significantly higher results with respect to the A wave as the severity of the LC increased, according

to the Child-Pugh classification. The same behavior was observed in the e' wave and E/e ratio, but within the normal range, with no significant differences.

It is known that echocardiographically, the typical pattern of diastolic dysfunction is a reduced E wave peak with increased atrial contraction (A wave), resulting in a reduction in the E/A ratio, which has also been confirmed in LC patients; thus indicating the presence of diastolic dysfunction in the disease, which is more noticeable if ascites is present⁵.

The information on echocardiographic findings available in literature does not show uniform results, perhaps due to biases in patient selection and differences when choosing echocardiographic measures, which depend to a greater or lesser extent on volume load, a major factor in LC patients. In this sense, Dowsley *et al*³⁵ propose the use of tissue Doppler and the E/e' ratio as a good predictor of the risk of developing post-LT heart failure.

In all cases reviewed in the international literature, there is an increase in diastolic dysfunction, measured by its echocardiographic variables, in LC patients. However, several studies have reported that these disorders are not exclusive to advanced stages of the disease³⁶⁻³⁸. Other series^{5,10,33,38} do establish a clear relationship with the scores and scales already mentioned.

In another study conducted in Cuba³⁹, patients with diastolic dysfunction presented significantly lower values in the E wave and higher values in the A wave, with an E/A-ratio < 0.8 in a significant group of cases (40%). The rest of the variables did not show relevant changes, similar to what was found in our research.

Knowledge of the presence of diastolic dysfunction in the LC patient is extremely important, since it behaves as a subclinical heart disease whose diagnosis has been directly related to an increase in post-transplantation mortality from cardiovascular causes^{5,27,40}. It is suggested to be related to impaired relaxation, due to abnormalities in the exchange of calcium through the sarcoplasmic reticulum. An American study showed its association with increased risk of graft rejection or acute graft failure³⁵; however, other research found no effect on patient survival⁴¹.

In our series, mean pulmonary pressures remained within the normal ranges, although it should be noted that for the Child-Pugh classification, systolic pulmonary artery pressure showed significantly higher results in more advanced stages. These re-

sults are not consistent with the literature reviewed^{6, 28,42,43}; in fact, research by Krowka *et al*⁴⁴ suggests that the severity of chronic liver disease, as determined by the Child-Pugh scale, is not associated with the presence or severity of pulmonary hypertension. However, several studies, among which the REVEAL register stands out, show an independent predictive value of increased risk of mortality in those cirrhotic patients with portopulmonary hypertension and Child-Pugh B and C classification^{25,45,46}; in which deleterious effects are produced at the survival level, since the average survival at 5 years is 10-50%⁴⁴. In another series, those who had a specific treatment during 12 months presented a survival of 74% and, at 5 years, only 40%⁴⁷. No other national literature was found on the subject.

QT interval prolongation is the most frequent electrocardiographic disorder in this type of patient. In the cases studied, a mean within normal parameters was found, below 440 ms, although with a linear trend towards increased values in more advanced stages of the Child-Pugh classification (B and C), which coincides with the international studies reviewed^{5,10,33,48,49}, where this relationship has been shown to be directly proportional to the severity of LC^{33,48-50}. The relationship between these variables has not been found in Cuban studies. The aforementioned QT prolongation has also been related to an increased risk of sudden death in LC patients, regardless of its cause, due to ventricular tachycardia, particularly torsades de pointes, although it has been stressed that cases are usually infrequent^{48,51}. However, these electrophysiological changes disappear in almost half of the patients after LT^{48,49}. It should be noted that prolonged QT does not contraindicate surgery^{48,51}; however, according to Zambruni *et al*⁴⁸, several authors suggest that early identification may be a sign of easy diagnosis and very useful in identifying patients at risk of presenting cirrhotic cardiomyopathy.

As for the variables that evaluate arterial oxygenation and its connection with the Child-Pugh classification, significantly higher differences were observed in the mean PaO₂, although within normal parameters in all cases. As regards the relationship with the degree of liver dysfunction, expressed by the stages of the same classification, the studies are contradictory since an important group shows no correlation with the severity of the LC and the presence of HPS⁵²⁻⁵⁶, while other studies do associate it with greater liver dysfunction⁵⁷⁻⁵⁹. Specifically, the study with the largest sample found an independent

relationship of HPS in the univariate analysis with a higher Child-Pugh score and with the presence of ascites⁵⁸.

The most severe forms of HPS have an absolute indication for LT, which is their most definitive invasive therapy^{60,61}. Approximately 82% of patients undergoing LT have resolution of hypoxemia 15 months after surgical procedure⁶².

The most severe forms of HPS have an absolute indication for LT, which is their most definitive invasive therapy^{60,61}. Approximately 82% of patients receiving LT have resolution of hypoxemia within 15 months of surgery⁶².

CONCLUSIONS

All study participants with liver cirrhosis showed a progressive approach to pathological values of the echocardiographic variables for analyzing diastolic function and pulmonary pressures, as well as PaO₂ blood oxygenation level percent, in the most advanced stages of liver cirrhosis according to the Child-Pugh classification.

REFERENCES

1. World Health Organization. World Health Statistics 2011. Geneva: WHO Press [Internet]; 2011 [cited 27 Abr 2019]. Available at: https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2011/en/
2. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2018. La Habana: Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2019.
3. Poordad FF. Presentation and complications associated with cirrhosis of the liver. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(5):925-37.
4. Kowalski HJ, Abelmann WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest.* 1953; 32(10):1025-33.
5. Møller S, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol.* 2018;69(4):958-60.
6. Krowka MJ. Portopulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012;33(1):17-25.
7. Voiosu AM, Daha IC, Voiosu TA, Mateescu BR, Dan GA, Băicuș CR, *et al.* Prevalence and impact on survival of hepatopulmonary syndrome and cirrhotic cardiomyopathy in a cohort of cirrhotic patients. *Liver Int.* 2015;35(12):2547-55.
8. Karagiannakis DS, Papatheodoridis G, Vlachogi

- annakos J. Recent advances in cirrhotic cardiomyopathy. *Dig Dis Sci*. 2015;60(5):1141-51.
9. Gassanov N, Caglayan E, Semmo N, Massenkeil G, Er F. Cirrhotic cardiomyopathy: a cardiologist's perspective. *World J Gastroenterol*. 2014;20(42):15492-8.
 10. Van Wagner LB, Serper M, Kang R, Levitsky J, Hohmann S, Abecassis M, Skaro A, Lloyd-Jones DM. Factors associated with major adverse cardiovascular events after liver transplantation among a national sample. *Am J Transplant*. 2016;16(9):2684-94.
 11. Pudil R, Pelouch R, Praus R, Vašatová M, Hůlekc P. Heart failure in patients with liver cirrhosis. *Cor et Vasa [Internet]*. 2013 [cited 28 Abr 2019];55(4): e391-e396. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2013.06.002>
 12. Polavarapu N, Tripathi D. Liver in cardiopulmonary disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27(4):497-512.
 13. Kamath PS. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17(Supl 3):S253-5.
 14. Porres-Aguilar M, Gallegos-Orozco JF, Garcia H, Aguirre J, Macias-Rodriguez RU, Torre-Delgadillo A. Complicaciones vasculares pulmonares en hipertensión pulmonar y enfermedades hepáticas: una revisión concisa. *Rev Gastroenterol Mex*. 2013;78(1):35-44.
 15. 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(4):588-94.
 16. Marchetta S, Delwaide J, Lancellotti R. La cardiomyopathie du cirrhotique: un bref aperçu [Cirrhotic cardiomyopathy: a brief overview]. *Rev Med Liege*. 2015;70(2):86-91.
 17. Raevens S, Colle I, Reyntjens K, Geerts A, Berrevoet F, Rogiers X, *et al*. Echocardiography for the detection of portopulmonary hypertension in liver transplant candidates: an analysis of cutoff values. *Liver Transpl*. 2013;19(6):602-10.
 18. Porres-Aguilar M, Gallegos-Orozco JF, Garcia H, Aguirre J, Macias-Rodriguez RU, Torre-Delgadillo A. Complicaciones vasculares pulmonares en hipertensión pulmonar y enfermedades hepáticas: una revisión concisa. *Rev Gastroenterol Mex*. 2013;78(1):35-44.
 19. Zambruni A, Trevisani F, Caraceni P, Bernardi M. Cardiac electrophysiological abnormalities in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2006;44(5):994-1002.
 20. Adinolfi LE, Restivo L, Zampino R, Guerrera B, Lonardo A, Ruggiero L, *et al*. Chronic HCV infection is a risk of atherosclerosis. Role of HCV and HCV-related steatosis. *Atherosclerosis*. 2012;221(2):496-502.
 21. Wang J, Wang Q, Yu G, She Q, Zhang W, Zhang J. Correlation Between Liver Stiffness Measured by Shear Wave Elastography and Child-Pugh Classification. *J Ultrasound Med*. 2018;37(9):2191-9.
 22. Armstrong WF, Ryan T. Feigenbaum's Echocardiography. 8^a ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018. p. 363-462.
 23. García-Fernández MA, Zamorano J, Azevedo J. Doppler tissue imaging echocardiography. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1998. pp. 23-45.
 24. Sonny A, Govindarajan SR, Jaber WA, Cywinski JB. Systolic heart failure after liver transplantation: Incidence, predictors, and outcome. *Clin Transplant [Internet]*. 2018 [cited 28 Abr 2019];32(3):e13199. Available at: <https://doi.org/10.1111/ctr.13199>
 25. Rahman S, Mallett SV. Cirrhotic cardiomyopathy: Implications for the perioperative management of liver transplant patients. *World J Hepatol*. 2015;7(3):507-20.
 26. Licata A, Mazzola A, Ingrassia D, Calvaruso V, Cammà C, Craxì A. Clinical implications of the hyperdynamic syndrome in cirrhosis. *Eur J Intern Med*. 2014;25(9):795-802.
 27. Josefsson A, Fu M, Björnsson E, Kalaitzakis E. Prevalence of pre-transplant electrocardiographic abnormalities and post-transplant cardiac events in patients with liver cirrhosis. *BMC Gastroenterol [Internet]*. 2014 [cited 29 Abr 2019];14:65. Available at: <https://doi.org/10.1186/1471-230X-14-65>
 28. Wroński J, Fiedor P, Kwolczak M, Górnicka B. Retrospective analysis of liver cirrhosis influence on heart walls thickness. *Pathol Res Pract*. 2015;211(2):145-9.
 29. Pozzi M, Carugo S, Boari G, Pecci V, de Ceglia S, Maggiolini S, *et al*. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology*. 1997;26(5):1131-7.
 30. Fukazawa K, Gologorsky E, Manmohansingh V, Nishida S, Vigoda MM, Pretto EA Jr. Is the immediate reversal of diastolic dysfunction of cirrhotic cardiomyopathy after liver transplantation a sign of the metabolic etiology? *Liver Transpl*. 2009;15(11):1417-9.
 31. Somani PO, Contractor Q, Chaurasia AS, Rathi

- PM. Diastolic dysfunction characterizes cirrhotic cardiomyopathy. *Indian Heart J.* 2014;66(6):649-55.
32. Castellanos MI, Rogel BI, Rodríguez F, Arjona IA, Lazo del Vallin S. Disfunción cardiaca en la cirrosis hepática. *Rev Cuban Med [Internet]*. 2014 [cited 30 Abr 2019];53(2):189-200. Available at: <http://scielo.sld.cu/pdf/med/v53n2/med08214.pdf>
 33. Torregrosa M, Aguadé S, Dos L, Segura R, González A, Evangelista A, et al. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol.* 2005;42(1):68-74.
 34. Lenci I, Alvió A, Manzia TM, Toti L, Neuberger J, Steeds R. Saline contrast echocardiography in patients with hepatopulmonary syndrome awaiting liver transplantation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(1):89-94.
 35. Dowsley TF, Bayne DB, Langnas AN, Dumitru I, Windle JR, Porter TR, et al. Diastolic dysfunction in patients with end-stage liver disease is associated with development of heart failure early after liver transplantation. *Transplantation.* 2012;94(6):646-51.
 36. Enache I, Oswald-Mammosser M, Woehl-Jaegle ML, Habersetzer F, Di Marco P, Charloux A, et al. Cirrhotic cardiomyopathy and hepatopulmonary syndrome: prevalence and prognosis in a series of patients. *Respir Med.* 2013;107(7):1030-6.
 37. Merli M, Calicchia A, Ruffa A, Pellicori P, Riggio O, Giusto M, et al. Cardiac dysfunction in cirrhosis is not associated with the severity of liver disease. *Eur J Intern Med.* 2013;24(2):172-6.
 38. Papastergiou V, Skorda L, Ligos P, Papakonstantinou N, Giakoumakis T, Ntousikos K, et al. Ultrasonographic prevalence and factors predicting left ventricular diastolic dysfunction in patients with liver cirrhosis: is there a correlation between the grade of diastolic dysfunction and the grade of liver disease? *ScientificWorldJournal [Internet]*. 2012 [cited 31 Abr 2019];2012:615057. Available en: <https://doi.org/10.1100/2012/615057>
 39. Fajardo MH, Arce M, Medina Y, Esteva L, Osorio MF. Comportamiento de la cirrosis hepática en el hospital “Arnaldo Milión Castro” de julio de 2007 a marzo de 2009. *Medisur [Internet]*. 2010 [cited 31 Abr 2019];8(4):257-65. Available at: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/1154/7179>
 40. Al-Hamoudi WK. Cardiovascular changes in cirrhosis: pathogenesis and clinical implications. *Saudi J Gastroenterol.* 2010;16(3):145-53.
 41. Bernardi M, Calandra S, Colantoni A, Trevisani F, Raimondo ML, Sica G, et al. Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. *Hepatology.* 1998;27(1):28-34.
 42. Oberkofler CE, Dutkowski P, Stocker R, Schuepbach RA, Stover JF, Clavien PA, et al. Model of end stage liver disease (MELD) score greater than 23 predicts length of stay in the ICU but not mortality in liver transplant recipients. *Crit Care [Internet]*. 2010 [cited 31 Abr 2019];14(3):R117. Available at: <http://doi.org/10.1186/cc9068>
 43. Alexopoulou A, Papatheodoridis G, Pouriki S, Chrysohoou C, Raftopoulos L, Stefanadis C, et al. Diastolic myocardial dysfunction does not affect survival in patients with cirrhosis. *Transpl Int.* 2012;25(11):1174-81.
 44. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: Results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology.* 2006;44(6):1502-10.
 45. Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ, Taichman D, Dweik RA, Badesch DB, et al. Portopulmonary hypertension: a report from the US-based REVEAL Registry. *Chest.* 2012;141(4):906-15.
 46. Fritz JS, Fallon MB, Kawut SM. Pulmonary vascular complications of liver disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(2):133-43.
 47. Talwalkar JA, Swanson KL, Krowka MJ, Andrews JC, Kamath PS. Prevalence of spontaneous portosystemic shunts in patients with portopulmonary hypertension and effect on treatment. *Gastroenterology.* 2011;141(5):1673-9.
 48. Zambruni A, Di Micoli A, Lubisco A, Domenicali M, Trevisani F, Bernardi M. QT interval correction in patients with cirrhosis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18(1):77-82.
 49. Huo TI, Lee SD, Lin HC. Selecting an optimal prognostic system for liver cirrhosis: the model for end-stage liver disease and beyond. *Liver Int.* 2008;28(5):606-13.
 50. Bernardi M, Calandra S, Colantoni A, Trevisani F, Raimondo ML, Sica G, et al. Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. *Hepatology.* 1998;27(1):28-34.
 51. Zamirian M, Tavassoli M, Aghasadeghi K. Corrected QT interval and QT dispersion in cirrhotic patients before and after liver transplantation. *Arch Iran Med.* 2012;15(6):375-7.
 52. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome versus

- portopulmonary hypertension: distinctions and dilemmas. *Hepatology*. 1997;25(5):1282-4.
53. Sagnelli E, Stroffolini T, Mele A, Almasio P, Coppola N, Ferrigno L, *et al*. The importance of HCV on the burden of chronic liver disease in Italy: a multicenter prevalence study of 9,997 cases. *J Med Virol*. 2005;75(4):522-7.
54. Escobar Suárez BJ. Repercusión de la capacidad de respuesta cardiovascular en la estabilidad hemodinámica y la aparición de complicaciones en trasplante hepático [Tesis]. España: Universidad de Barcelona [Internet]; 2013. Available at: <https://www.tdx.cat/handle/10803/121242>
55. Hoeper MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet*. 2004;363(9419):1461-8.
56. Kamath PS. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17(Supl 3):S253-5.
57. Wiegand J, Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(6):85-91.
58. Pascasio JM, Grilo I, López-Pardo FJ, Ortega-Ruiz F, Tirado JL, Sousa JM, *et al*. Prevalence and severity of hepatopulmonary syndrome and its influence on survival in cirrhotic patients evaluated for liver transplantation. *Am J Transplant*. 2014;14(6):1391-9.
59. Alonso Martínez JL, Zozaya Urmeneta JM, García Sanchotena JL, Olaz-Preciado F, Estébanez-Estébanez C, Berjón-Reyero J. Síndrome hepatopulmonar: Relación con el grado de disfunción hepática y el trastorno hemodinámico de la cirrosis hepática. *Med Clin (Barc)*. 2004 Nov 27;123(19):721-5.
60. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB; ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J*. 2004;24(5):861-80.
61. Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, Funk G, Lehr S, Kandel O, *et al*. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut*. 2002;51(6):853-9.
62. Zardi EM, Zardi DM, Chin D, Sonnino C, Dobrina A, Abbate A. Cirrhotic cardiomyopathy in the pre- and post-liver transplantation phase. *J Cardiol*. 2016;67(2):125-30.