



## Cardiomiopatía cirrótica – ¿Realidad clínica o simple curiosidad académica? Revisión. Parte 3: tratamiento

*Cirrhotic cardiomyopathy – Clinically fact or academic curiosity? Review. Part 3: treatment*

*Cardiomiopatia cirrótica - ¿Realidade clínica ou simples curiosidades acadêmicas? Revisão. Parte 3: tratamento*

 Hugo R. Ramos<sup>1</sup>, Mario H. Altieri<sup>2</sup>

### DATOS DE AUTORES

1. MD, PhD. Cátedra de Medicina I-II, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba. División Cardiología, Instituto Modelo de Cardiología. Córdoba. Argentina. Mail de contacto: [mbelen93@gmail.com](mailto:mbelen93@gmail.com)
2. MD. Service de Médecine, Centre Hospitalier Marguerite de Lorraine, Mortagne au Perche, Francia. Mail de contacto: [mario\\_altieri@yahoo.com](mailto:mario_altieri@yahoo.com)

Recibido: 2024-02-28 Aceptado: 2024-03-04

 DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v81.n3.44420>



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

©Universidad Nacional de Córdoba



## Cardiomiopatía cirrótica – ¿Realidad clínica o simple curiosidad académica? Revisión. Parte 3: tratamiento

### CONCEPTOS CLAVE.

*¿Qué se sabe sobre el tema?*

*La cirrosis severa puede provocar insuficiencia cardíaca, pero su fisiopatología es diferente a la de otras etiologías por lo que en su tratamiento se debe considerar que ciertos medicamentos utilizados habitualmente, no deberían ser considerados en la Cardiomiopatía Cirrótica.*

*¿Qué aporta este trabajo?*

*Se revisa el manejo apropiado de los diuréticos, solos o combinados sin vasodilatadores, betabloqueantes no selectivos, el shunt porto-sistémico intrahepático transyugular y el trasplante hepático, además de nuevas drogas en investigación.*

### Divulgación

El corazón y el sistema cardiovascular se ven afectados secundariamente en la cirrosis hepática con hipertensión portal y esto produce alteraciones que deben ser tratadas de manera diferente a otras cardiopatías. En la Cardiomiopatía Cirrótica tienen poco lugar los vasodilatadores habituales, pero son importantes los diuréticos con diferentes mecanismos de acción y los beta bloqueantes no selectivos para prevenir las descompensaciones o el sangrado, y en ciertos pacientes el shunt porto-sistémico intrahepático transyugular. En la hepatopatía terminal el trasplante hepático es la elección y muchos cambios en el sistema cardiovascular pueden ser reversibles postrasplante..



## Cardiomiopatía cirrótica – ¿Realidad clínica o simple curiosidad académica? Revisión. Parte 3: tratamiento

### Resumen

#### Palabras clave:

cirrosis hepática;  
cardiomiopatía;  
tratamiento,  
trasplante hepático

El tratamiento de la enfermedad hepática terminal con Cardiomiopatía Cirrótica (CMC) es el trasplante hepático (TH), sin embargo el tratamiento médico con la combinación de diuréticos y beta bloqueantes no selectivos antes y después tienen un rol importante. A diferencia de la insuficiencia cardíaca de otras etiologías, los inhibidores de la enzima convertidora (IECA), los bloqueadores del receptor de angiotensina 2 (ARA-2) o los inhibidores del receptor de angiotensina y de neprilisina (ARNI) no se recomiendan debido a la fisiopatología particular de la CMC. El shunt porto-sistémico intrahepático transjugular (Transjugular intrahepatic porto-systemic shunt: TIPS) tiene sus indicaciones con posibles beneficios y riesgos pero más estudios son necesarios en la CMC. El TH es la opción más eficaz y puede revertir el QTc del ECG y la disfunción diastólica y sistólica; en las últimas décadas, a pesar del aumento de la complejidad en los pacientes (mayor score MELD), con la mejoría de la técnica quirúrgica, cuidados intensivos, drogas inmunosupresoras y diagnóstico por imágenes la sobrevida ha mejorado significativamente.



**Cirrhotic cardiomyopathy – Clinically fact or academic curiosity? Review.  
Part 3: treatment**

**Abstract**

**Keywords:**

liver cirrhosis;  
cardiomyopathy;  
treatment; liver  
transplantation

Hepatic transplantation (HT) is the standard of care of end-stage liver disease with Cirrhotic Cardiomyopathy (CCM), but medical treatment with combination of diuretics and non-selective beta blockers are important before and after that. Owing to its particular pathophysiology unlike another etiologies of heart failure, in CCM angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI), angiotensin II type I receptor blockers (ARB), and angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI) are not recommended. Transjugular intrahepatic porto-systemic shunt (TIPS) has indications in CCM but its potential benefits and risks must be considered and more research is necessary. HT is a demanding therapy but the most effective one, and showed improvement in QTc, diastolic and systolic dysfunction; in recent decades, in spite of more severe ill patients (more severe MELD score), survival has improved significantly due to better surgical techniques, intensive care, immunosuppressive drugs, and images.



## Cardiomiopatia cirrótica - ¿Realidade clínica ou simples curiosidades acadêmicas? Revisão. Parte 3: tratamento

### Resumo

#### Palavras-chave:

cirrose hepática;  
cardiomiopatia;  
tratamento;  
transplante de  
fígado

O tratamento da doença hepática terminal com Cardiomiopatia Cirrótica (CMC) e o transplante hepático (TH), no entanto o tratamento médico com a combinação de diuréticos e beta bloqueadores não seletivos antes e depois possuem um papel importante. A diferença da insuficiência cardíaca de outras etiologias, os inibidores da enzima convertidora (IECA), os bloqueadores do receptor de angiotensina 2 (ARA-2) ou os inibidores do receptor de angiotensina e de neprilisina (ARNI) não são recomendados devido a fisiopatologia particular da CMC. O shunt porto-sistêmico intra-hepático transjugular (Transjugular intrahepatic porto-systemic shunt: TIPS) também pode ser indicado com possíveis benefícios e riscos, mas na CMC são necessários maiores exames. O TH é uma opção complexa, mas com maior eficácia e pode reverter o QTc do ECG e a disfunção diastólica e sistólica. Nas últimas décadas, apesar do aumento da complexidade nos pacientes (maior score MELD), com a melhoria das técnicas cirúrgicas, os cuidados intensivos, medicamentos imunossupressores e diagnóstico por imagens há sobrevida há melhorado significativamente.



## Introducción

El tratamiento de la Cardiomiopatía Cirrótica (CMC) depende de un diagnóstico adecuado debido a su característica generalmente subclínica y comprender su fisiopatología, ya que en condiciones de descompensación se pone de manifiesto con insuficiencia cardíaca y su tratamiento es diferente a la de otras etiologías. En esta tercera parte, revisamos el complejo tratamiento

de esta entidad, dado que se ven comprometidos el sistema cardiovascular, renal, pulmonar, esplácnico, medio interno y sistema nervioso, debido a la insuficiencia hepática.

## Materiales y métodos

Se investigó por MEDLINE (PubMed) entre octubre de 1953 y enero de 2024 con los siguientes términos: “liver cirrosis”, “cardiomyopathy”, “biomarkers”, “images”. Además, se revisaron las referencias de los artículos identificados por esta estrategia y se seleccionaron las fuentes consideradas como las más relevantes para la

práctica contemporánea de estudios del mundo real, estudios de cohorte, estudios de corte transversal, ensayos controlados randomizados, estudios de investigación básica y guías y consensos internacionales de imágenes diagnósticas. Esta revisión no requirió aprobación del Comité de Ética Institucional y se siguieron los principios de la Declaración de Helsinki.

## Resultados

### Tratamiento médico de la Cardiomiopatía Cirrótica

En la cirrosis avanzada con hipertensión portal hay vasodilatación esplácnica y periférica y tendencia a la hipotensión arterial por lo que en la CMC descompensada, a diferencia de otros tipos de insuficiencia cardíaca, los vasodilatadores como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARA2) y los inhibidores del receptor de angiotensina y de neprilisin (ARNI) no deberían ser indicados sistemáticamente debido a que provocan mayor hipotensión arterial, reducción del flujo sanguíneo renal y eventualmente síndrome hético-renal (SHR). Los inotrópicos positivos tampoco parecen tener un lugar en el tratamiento de

la CMC debido a la incompetencia cronotrópica;<sup>(1,2)</sup> Además, Lee y col demostraron que en las ratas cirróticas hay down-regulation selectiva de los receptores  $\beta_1$  de membrana, lo que provoca una pobre respuesta de la frecuencia cardíaca ante el estímulo con catecolaminas.<sup>(3)</sup> Actualmente no existe un tratamiento específico para la CMC y la única opción es el trasplante hepático (TH). Sin embargo, se debe tener en cuenta el tratamiento médico que incluye: restricción de agua y sodio, diuréticos, antagonistas del receptor mineralocorticoide (ARM) y beta bloqueantes.<sup>(4)</sup>

**Restricción de agua y sodio.** La restricción de líquido está indicada si hay ascitis con hiponatremia, edemas y disnea; una dieta hiposódica moderada con 2 g de sodio/día (90 mmol/día) puede lograr un



balance de agua y sodio negativos. Estos pacientes deberían ser controlados con el equipo de Nutrición para evitar desnutrición y sarcopenia.<sup>(5-7)</sup>

**Diuréticos.** Los diuréticos tanto de asa como tiazídicos tienen su lugar para disminuir la sobrecarga de volumen siendo una pieza fundamental en el tratamiento sintomático, aunque su uso a largo plazo no está exento de complicaciones como injuria renal, alteraciones hidroelectrolíticas y potencial inducción del SHR. Los antagonistas de la aldosterona reducen la fibrosis miocárdica, mejoran la hemodinamia hepática por reducción del gradiente de presión venosa hepática (GPVH), disminuyen el espesor de la pared ventricular izquierda y el volumen de fin de diástole a los 6 meses, aunque no modifican la función diastólica medida por E/A ni ejercen efectos simpático-inhibitorios.<sup>(8)</sup> La combinación de un diurético de asa como furosemida con un ARM como espironolactona, son claves para el manejo de los edemas y ascitis. La dosis inicial de furosemida es de 40 mg/día pero puede ser aumentada hasta 160 mg/día; cuando no hay respuesta a esta última se considera que hay resistencia a diuréticos y requiere un manejo especial.<sup>(9)</sup> La dosis inicial de espironolactona es de 100 mg/día y puede ser aumentada hasta 400 mg/día, pero se debe tener en cuenta la función renal: a medida que se deteriora la función renal se aumenta la dosis de furosemida y se reduce la de espironolactona por el riesgo de hiperpotasemia (>5.5 mmol/L). Si espironolactona no es bien tolerada por ginecomastia dolorosa, una alternativa es eplerenona.<sup>(10)</sup> Finerenona, un ARM no esteroideo selectivo que inhibe la sobreactivación del receptor mineralocorticoide, redujo el resultado compuesto de muerte cardiovascular, infarto no fatal, ACV no fatal y hospitalización por insuficiencia cardíaca comparado con placebo en pacientes de alto riesgo con diabetes tipo 2,

insuficiencia renal crónica y marcadores de esteatosis hepática y fibrosis con score FIB-4 (dosis en la Tabla).<sup>(11)</sup> Los diuréticos tiazídicos también son útiles solos o en combinación con diuréticos de asa y ARM; en este último caso, reducen la reabsorción de sodio en el túbulo distal complementando a los diuréticos de asa, pero se debe monitorizar cuidadosamente para evitar la hipopotasemia, hiponatremia, hipocloremia, alcalosis o hiperazoemia.<sup>(9)</sup> Se debería monitorizar el peso diariamente y a la misma hora, y una pérdida de 0.5 a 1 kg por día en el paciente con ascitis y edemas se puede considerar adecuada. El sodio urinario es una buena medida para evaluar su balance: si la pérdida de sodio urinario es <80 mmol/24 hs la dosis de diuréticos es insuficiente, pero si la excreción de sodio urinario es adecuada es probable que el paciente esté haciendo trasgresiones en la dieta. Otra forma de medición más simple es la relación sodio/potasio (Na/K) en una muestra aislada de orina; si la relación Na/K es >1 y el paciente está teniendo una reducción de peso con balance hídrico negativo la respuesta al tratamiento es adecuada, pero si el peso continúa igual o en aumento se puede sospechar no adherencia a la dieta hiposódica. Si la relación Na/K es ≤1 puede ser necesario aumentar la dosis de diuréticos.<sup>(12)</sup>

**Beta Bloqueantes.** En la hipertensión portal (HTP) hay un aumento en la resistencia al flujo de sangre desde el sistema porta a la circulación hepática debido a una alteración anatómica de la microcirculación hepática y a disfunción endotelial, con reducción de liberación de vasodilatadores endógenos como el óxido nítrico (ON) y aumento de la disponibilidad de vasoconstrictores como angiotensina, prostanoïdes y endotelina. Posteriormente, se desarrolla circulación colateral porto-sistémica con vasodilatación esplácnica y sistémica con la consiguiente hipovolemia relativa



que gatilla aumento del volumen intravascular y del débito cardíaco, con circulación hiperquinética y más HTP. <sup>(13)</sup> Esta es la base por la cual los beta bloqueantes no selectivos (BBNS) son el pilar en el tratamiento de la HTP para la prevención del sangrado de várices esofágicas, peritonitis bacteriana espontánea y la reagudización de la insuficiencia hepática crónica. Los BBNS por su efecto de bloqueo sobre el receptor  $\beta_1$  adrenérgico reducen la frecuencia cardíaca y el débito cardíaco en un 20%, por el bloqueo  $\beta_2$  adrenérgico en la circulación esplácnica y liberar los otros efectos adrenérgicos a ese nivel aumentan el tono vascular esplácnico en un 15% y en consecuencia hay una reducción del flujo sanguíneo portal en 35% y una reducción de la presión portal del 15%. <sup>(13)</sup> Carvedilol es un bloqueante adrenérgico  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  y  $\alpha_1$  que tiene una fuerte actividad antioxidante y evita la generación y suprime las especies reactivas de oxígeno (ROS) y de  $O_2^-$ , por lo que además tiene propiedades antiinflamatorias al reducir los niveles plasmáticos de proteína C reactiva (PCR) y otros marcadores de inflamación. <sup>(14,15)</sup> A dosis bajas (6.25-12.5 mg/día) es el preferido actualmente, reduce la presión portal, reduce levemente el débito cardíaco y la frecuencia cardíaca (FC) sin provocar hipotensión arterial; <sup>(13)</sup> también reduciría el intervalo QT del ECG, pero el impacto pronóstico de este último requiere más estudios (Tabla). <sup>(16)</sup> Propranolol puede iniciarse a dosis de 20-40 mg dos veces al día e incrementar cada 3 días hasta la dosis máxima de tolerada (320 mg/día sin ascitis, 160 mg/día con ascitis). Los pacientes con baja reserva miocárdica (FC <65 lpm y TA baja) pueden no tolerar propranolol. <sup>(17)</sup> Silvestre y col compararon metoprolol succinato (dosis media  $120 \pm 60$  mg) vs placebo administrado durante 6 meses y no encontraron mejoría en la función sistólica, diastólica, ni en los niveles de BNP, norepinefrina,

actividad de renina plasmática ni Troponina I y tampoco en los parámetros morfológicos de remodelamiento cardíaco. <sup>(18)</sup> En general los BBNS, especialmente carvedilol, son bien tolerados y se debería buscar la dosis óptima de manera progresiva e individualizada. Si aparecen efectos secundarios como hipoperfusión de órganos o hipotensión arterial persistente (TA sistólica <90 mmHg) se debería reducir la dosis o suspender el fármaco temporariamente y eventualmente reanudarlos progresivamente cuando el paciente esté estable. <sup>(13,18,19)</sup>

**TABLA N° 1**

<b>Drogas</b>		
<b>Diuréticos</b>	Furosemida	Dosis inicial: 40 mg/día Dosis máxima: 160 mg/día
	Hidroclotiazida	Dosis inicial: 25/día mg Dosis máxima: 200 mg/día
<b>Antagonistas del receptor Mineralocorticoide</b>	Espironolactona	Dosis inicial: 100 mg/día* Dosis máxima: 400 mg/día
	Eplerenona	Dosis inicial: 25 mg/día Dosis máxima: 50 mg/día
	Finerenona**	Dosis habitual: 10 mg Dosis máxima: 20 mg
<b>β bloqueantes no selectivos</b>	Propranolol	Dosis inicial: 20 a 40 mg/día Dosis máxima sin ascitis: 320 mg/día Dosis máxima con ascitis: 160 mg/día
	Carvedilol	Dosis inicial: 6.25 mg/día en una toma Dosis máxima: 6.25 mg dos veces/día Si hay HTA: considerar 12.5 mg dos veces/día

### **Shunt porto-sistémico intrahepático transyugular (Transjugular intrahepatic porto-systemic shunt: TIPS)**

La inserción de un TIPS desde el punto de vista hemodinámico conlleva un aumento de la precarga, del volumen sanguíneo central, débito cardíaco, volumen sistólico y del volumen minuto sin aumentar significativamente la frecuencia cardíaca, esto asociado a una disminución del gradiente de presión venosa hepática (GPVH).<sup>(20)</sup> Estos cambios

reducen la activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) y pueden mejorar la función renal.

Huonker y col estudiaron 17 pacientes con cirrosis alcohólica que tuvieron un sangrado reciente por várices esofágicas, con ecocardiografía y cateterismo pulmonar y esplácnico antes y después de la colocación de TIPS. En nueve de ellos la investigación se mantuvo durante nueve horas post-inserción del TIPS. Observaron un aumento del



tamaño de la AI del 6% y de 7% en el volumen de fin de diástole del VI, aumento de 101% en la presión de aurícula derecha, aumento de la presión media de arteria pulmonar de 92%, aumento de la presión capilar pulmonar en 111%, aumento del débito cardíaco y disminución de la resistencia vascular sistémica (todos los valores con diferencias estadísticamente significativas); estos cambios sugieren un importante aumento de la precarga y de la presión de fin de diástole del VI lo que puede llevar a dificultades del sistema cardiovascular para acomodarse a cambios súbitos que pueden precipitar insuficiencia cardíaca.<sup>(21)</sup> Si el nivel de creatinina es  $>1.7$  mg/dL antes de la colocación de TIPS un estudio mostró aumento de mortalidad en el seguimiento a 30 días,<sup>(22)</sup> aunque otros estudios mostraron que los pacientes que más se benefician de un TIPS son aquellos que presentan una disfunción cardio-renal.<sup>(2)</sup> La respuesta de la DD con una relación E/A  $\leq 1$  medida 28 días después de la colocación de TIPS, fue un predictor independiente de muerte en el seguimiento a 1 año.<sup>(23)</sup> Después de la colocación de un TIPS el aumento del volumen de fin de diástole, el aumento del débito cardíaco y de las presiones pulmonares suelen resolverse después de los 6 meses; en pocos casos estos cambios pueden precipitar insuficiencia cardíaca y edema pulmonar. Al ser comparado con la paracentesis de grandes volúmenes, 12% de los pacientes con TIPS desarrollaron insuficiencia cardíaca.<sup>(24,25)</sup>

Rabie y col encontraron que en 41 pacientes con DD medida por E/A  $\leq 1$  antes de colocar TIPS, después de la colocación de TIPS tenían un clearance más lento de la ascitis y mayor mortalidad que el grupo de 60 pacientes que no tenían disfunción diastólica pre TIPS; los pacientes fueron seguidos por 24 meses.<sup>(26)</sup>

Proponer TIPS como posible terapia de la CMC debería ser evaluado con un ensayo clínico con

pacientes cuidadosamente estratificados, incluyendo aquellos con pobre función sistólica y diastólica. Actualmente las principales indicaciones para la colocación de TIPS son hemorragia digestiva no controlable por tratamiento médico ni endoscópico y no hay estudios sistemáticos de eficacia y seguridad de TIPS en CMC.

### Trasplante hepático

El trasplante hepático (TH) es el estándar de cuidado para la enfermedad hepática terminal de cualquier etiología, aunque tanto el período preoperatorio como el postoperatorio son complejos y desafiantes debido a que hay grandes oscilaciones en la pre y poscarga con una liberación masiva de mediadores inflamatorios que puede persistir durante varios días.

### Impacto del trasplante hepático sobre la reversibilidad de la Cardiomiopatía Cirrótica

#### Reversibilidad del QT<sub>i</sub> prolongado

Estudios revelaron un QT corregido (QT<sub>c</sub>) prolongado de  $>440$  ms en aproximadamente 40-60% de los pacientes antes del TH y una mejoría postrasplante en la mayoría, sin relación con los niveles hormonales de testosterona y sin diferencias de género.<sup>(27,28)</sup> Adigun y col observaron que las diferencias de género fisiológicas en el QT<sub>i</sub> desaparecen en la CMC y continúan igual después del TH y, las concentraciones hormonales de género (testosterona y estradiol) no tienen efecto sobre el QT<sub>i</sub>.<sup>(29)</sup> Sonny y col demostraron que el QT<sub>c</sub> se redujo significativamente en el período postrasplante, pero en los pacientes en los que el QT<sub>c</sub> permaneció prolongado se asoció significativamente con el compuesto de mortalidad, fallo del injerto y eventos cardiovasculares mayores



(MACE: enfermedad coronaria que requiere bypass aorto-coronario, angioplastia coronaria, insuficiencia cardíaca, o ACV isquémico).<sup>(30)</sup> En síntesis, la mayoría de los pacientes con TH experimentan una mejoría en el intervalo QTc, aunque esto no sucede en todos los casos.

**Reversibilidad de la disfunción diastólica y sistólica.** Downsley y col mostraron que la relación  $E/e' > 10$  y un volumen de la aurícula izquierda  $> 40$  mL/m<sup>2</sup>, correlacionaron significativamente con el desarrollo de insuficiencia cardíaca en el postoperatorio de TH, mientras que Mittal y col encontraron que los pacientes con disfunción diastólica (DD) tuvieron significativamente mayor tasa de rechazo agudo, fallo del injerto y mortalidad postrasplante.<sup>(31,32)</sup> Así, Rahman y col han sugerido tres fases de la disfunción ventricular en el TH: fase 1: insuficiencia cardíaca perioperatoria, fase 2: deterioro de la función diastólica en las semanas siguientes que puede durar hasta 3 meses, y fase 3: resolución de las anomalías estructurales, funcionales y eléctricas.<sup>(33)</sup> Torregrosa y col fueron los primeros en documentar una mejoría de los parámetros hemodinámicos basales y 6-12 meses posteriores al TH; se redujo el grosor de la pared del VI, hubo mejoría significativa de la respuesta sistólica del VI al estrés, característica de la CMC; también mejoró el pico de llenado diastólico durante el estrés y disminuyó el diámetro de la aurícula izquierda (AI), un reflejo de la función diastólica crónica del VI.<sup>(27)</sup> Otro estudio mostró que los pacientes con cirrosis antes del TH tenían dilatación biventricular, aumento de la masa del VI y alteradas la función diastólica y sistólica biventricular (medida por speckle tracking strain); todos estos parámetros mejoraron significativamente 18 meses después del TH. Cuando se compararon con un grupo control de pacientes cirróticos que no

recibieron TH, éstos tuvieron un aumento en la masa del VI y sin cambios en las dimensiones de VI ni del strain sistólico en el seguimiento a 20 meses.<sup>(34)</sup> Gajanana y col en 73 pacientes trasplantados registraron una disminución del índice de volumen de la AI con mejoría del grado de DD en el 85% de los pacientes, aunque esto no redujo la mortalidad postrasplante, la cual fue atribuida a complicaciones no cardíacas como insuficiencia hepática y renal.<sup>(35)</sup> Qureshi y col vieron que la DD grado 3 se asoció significativamente con la aparición de insuficiencia cardíaca postrasplante y mayor morbilidad y mortalidad.<sup>(36)</sup> Sonny y col no encontraron una asociación significativa entre DD y el resultado compuesto de mortalidad, fallo del injerto y eventos cardiovasculares mayores,<sup>(30)</sup> pero la DD pretrasplante fue un predictor de insuficiencia cardíaca sistólica en el período postrasplante, aunque la mitad de ellos logra recuperar la FEVI.<sup>(37)</sup> La literatura respecto a la reversibilidad de la CMC postrasplante no es totalmente clara; ésta se vio en general luego del año, inclusive más tarde a los 3-4 años, por lo que es importante optimizar la función cardíaca tanto como sea posible antes de la cirugía, en lugar de esperar la reversibilidad posterior.

## **Sobrevida y seguimiento del Trasplante Hepático**

El TH es la opción más eficaz para el tratamiento pero conlleva un alto riesgo cardiovascular, estrés mayor para el sistema circulatorio debido a alteraciones significativas de la pre y poscarga, como así también a una liberación masiva de mediadores inflamatorios tanto en el intra como en el postoperatorio. Se han observado arritmias, insuficiencia cardíaca de reciente comienzo, infarto de miocardio, embolismo pulmonar y sistémico y accidente cerebrovascular. Aunque la mortalidad global del TH es de 10-15% en el primer año, las principales causas de muerte en los primeros 21 días



son: cardiovascular, cerebrovascular, pulmonar y hemorragias, pero a partir de las 3-4 semanas y hasta los 6 meses son las infecciones y después de los 6 meses otras causas (traumatismos, diabetes, suicidio, pancreatitis aguda, recurrencia de cáncer, HIV, etc).<sup>(38,39)</sup> Sin embargo, la morbilidad y mortalidad del TH se han reducido a través de los años debido a los importantes avances en la técnica quirúrgica, los cuidados en la Terapia Intensiva, la experiencia acumulada en centros especializados, las drogas inmunosupresoras y el diagnóstico por imágenes; éstas últimas han permitido un diagnóstico preciso de las complicaciones posoperatorias y su correcto tratamiento.<sup>(40)</sup> Las tasas actuales de supervivencia del TH son de 10% a 1 año, 84% a 3 años y 76% a 5 años, a pesar de que pacientes más severamente enfermos y con más comorbilidades reciben TH.<sup>(38,41)</sup>

En el posoperatorio el edema pulmonar (EP) puede manifestarse entre 25-47% de los pacientes y aún más según las series; es severo en 25% de los casos, generalmente asociado a insuficiencia cardíaca aguda; sin embargo también puede ocurrir EP no cardiogénico por trastornos en la permeabilidad de la membrana alvéolo-capilar pulmonar sin aumentos en la presión de enclavamiento pulmonar, incluso puede desarrollarse síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA).<sup>(42-44)</sup>

Cada paciente con CMC necesita en el perioperatorio un monitoreo estrecho porque las variaciones bruscas de pre y poscarga son las responsables de los episodios de insuficiencia cardíaca. Se debe obtener una presión arterial alrededor de 120/80 mmHg y posteriormente instalar un tratamiento cardioprotector con BBNS en quienes no presenten contraindicaciones.

Todo paciente que reciba un TH debe tener una cuidadosa evaluación cardiovascular prequirúrgica: consulta con Cardiología, ECG y ecocardiografía Doppler con imágenes de doppler tisular (TDI) sin importar la etiología y el estadio de la cirrosis. Se deberían programar investigaciones estructurales y funcionales complementarias: ecocardiograma de estrés con dobutamina para evaluar la función cardíaca y eventualmente detectar signos de isquemia miocárdica, SPECT miocárdico cuando hay sospecha de enfermedad coronaria significativa, IRMc con gadolinio para evaluar el volumen extracelular y si es necesario también con dipiridamol para detección de isquemia, AngioTAC coronaria con score de calcio coronario y eventualmente angiografía coronaria.

Watt y col demostraron que la enfermedad cardiovascular afecta a más del 10% de los pacientes con trasplante hepático.<sup>(45)</sup> Izzy y col basados en los criterios de 2020 constataron que el riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular en los primeros cinco años postrasplante fue 2.5 veces más elevado comparado a aquellos pacientes sin CMC. Además, evidenciaron una menor supervivencia en aquellos con CMC (60.7% vs 86.2% sin CMC).<sup>(46)</sup>

Spann y col en su serie de 210 pacientes han demostrado que cuando se utilizaron los nuevos criterios de 2020 encontraron un número significativamente más elevado de pacientes con eventos cardiovasculares mayores (MACE) en el periodo postrasplante y la variable más predictiva de MACE fue la velocidad e´septal <7 cm/seg en el ecocardiograma, la cual refleja la relajación anormal del VI.<sup>(47)</sup>

Cada paciente trasplantado debería ser seguido por cardiología a los 6, 12 y 24 meses postrasplante para asegurar una adecuada vigilancia. En pacientes inscriptos en lista de espera, se debería realizar una



evaluación ecocardiográfica semestral cuyo objetivo es la detección precoz de anomalías y reducir la morbimortalidad asociada a la enfermedad cardiovascular.<sup>(48)</sup>

### Perspectivas para el futuro

Desde el punto de vista de las imágenes, las IRMc están aportando datos adicionales a los de la Ecocardiografía y que pueden ser centrales para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de la CMC; en este sentido la International Liver Transplant Society (ITLS) está evaluando realizar un estudio multicéntrico en el que se complementarían las mediciones del Ecocardiograma con las de las IRMc. Respecto al tratamiento, estudios en animales y humanos han mostrado que las estatinas (simvastatina y atorvastatina) pueden reducir la fibrosis, inflamación, presión portal y la disfunción contráctil. Colestiramina, al reducir los ácidos biliares séricos, y la taurina, al reducir el estrés oxidativo y mejorar la función mitocondrial mejoran los niveles de marcadores de injuria hepática y cardíaca. Albúmina, aunque actualmente no se

### Discusión y/o conclusión

La CMC sigue siendo una condición compleja que se desarrolla en respuesta a la cirrosis y la HTP (circulación hiperdinámica con sus complicaciones: várices esofágicas, injuria renal aguda y crónica, mayor susceptibilidad a las infecciones). Este desbalance hemodinámico a largo plazo implica un compromiso de múltiples órganos (ejemplos: SHR, síndrome hígato-pulmonar). Frecuentemente latente en reposo, la CMC es responsable de insuficiencia cardíaca diastólica y/o sistólica, sobre todo en condiciones de estrés (físico-

recomienda de rutina, experimentalmente mejoró la contractilidad cardíaca por contrarrestar Gai2 (una proteína inhibitoria) y TNF $\alpha$ , mientras que aumentó la iNOS (sintetasa de óxido nítrico inducible) y Adcy3 (Adenilato ciclasa 3). Espermidina, con acciones antioxidantes y antiinflamatorias, reduce el QTc y mejora la contractilidad de los músculos papilares. La inhibición de la Galectina 3 por N-acetil lactosamina reduce la fibrosis e inflamación y mejora la función cardíaca. También, se ha demostrado que el ejercicio físico mejora la función hepática y la disfunción sistólica, diastólica y el remodelamiento cardíaco en ratas; en humanos mejora la tolerancia al ejercicio y el bienestar físico. Todo lo anterior está en activo estudio y en el futuro se ampliará el espectro diagnóstico y terapéutico de la CMC.

### Limitaciones

Esta revisión tiene algunas limitaciones. Primero, no es una revisión sistemática y algunos artículos relevantes pueden no haber sido citados y, en segundo lugar, no se realizó una evaluación formal de la calidad de la literatura.

farmacológico), debido a una incapacidad del miocardio para aumentar la contractilidad. Generalmente es asintomática por mucho tiempo y si los síntomas están presentes son inespecíficos y se superponen con la enfermedad subyacente. La prevalencia de CMC según el Cirrhotic Cardiomyopathy Consortium fue estimada en 35-60%.

La CMC clínicamente presenta signos de retención líquida con disnea y fundamentalmente una capacidad de ejercicio reducida. La



fisiopatogenia es independiente de la etiología subyacente, pero en asociación directa con la HTP y en gran parte asociada a un fenotipo inflamatorio y a los defectos en la síntesis de lipoproteínas en las membranas de los cardiomiocitos con severos trastornos en el manejo del calcio intracelular.

La CMC tiene un impacto en el pronóstico a corto y largo plazo en el postrasplante hepático. No hay un método único que permita identificar en el preoperatorio a los pacientes en alto riesgo de complicaciones postoperatorias, por lo que deben utilizarse de manera racional todos los métodos disponibles (scores Child-Pugh y MELD, ECG, test

de caminata de 6 min, disfunción diastólica en ecocardiograma, biomarcadores, etc). La reversibilidad postrasplante hepático puede ocurrir pero no antes del primer año, por lo que es esencial optimizar la función cardíaca en la etapa previa al trasplante. Actualmente, no hay consensos para la terapéutica aunque mucha investigación básica y clínica está en curso; las estrategias usadas no son siempre similares a las cardiopatías no cirróticas, mientras que el TH es la única solución efectiva en el momento actual.

## Bibliografía

1. Limas CJ, Guiha NH, Lekagul O, Cohn JN. Impaired left ventricular function in alcoholic cirrhosis with ascites. Ineffectiveness of ouabain. *Circulation*. 1974 Apr;49(4):754-60. doi: 10.1161/01.cir.49.4.755.
2. Chahal D, Liu H, Shamatutu C, Sidhu H, Lee SS, Marquez V. Review article: comprehensive analysis of cirrhotic cardiomyopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021 May;53(9):985-998. doi: 10.1111/apt.16305.
3. Lee SS, Marty J, Mantz J, Samain E, Brailion A, Lebrec D. Desensitization of myocardial beta-adrenergic receptors in cirrhotic rats. *Hepatology*. 1990 Sep;12(3 Pt 1):481-5. doi: 10.1002/hep.1840120306.
4. Liu H, Naser JA, Lin G, Lee SS. Cardiomyopathy in cirrhosis: From pathophysiology to clinical care. *JHEP Rep*. 2023 Sep 23;6(1):100911. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100911.
5. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, Ginès P, Ling SC, Nadim MK, Wong F, Kim WR. Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2021 Aug;74(2):1014-1048. doi: 10.1002/hep.31884.
6. Tapper EB, Parikh ND. Diagnosis and Management of Cirrhosis and Its Complications: A Review. *JAMA*. 2023 May 9;329(18):1589-1602. doi: 10.1001/jama.2023.5997
7. Sehgal R, Singh H, Singh IP. Comparative study of spironolactone and eplerenone in management of ascites in patients of cirrhosis of liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Apr;32(4):535-539. doi: 10.1097/MEG.0000000000001678.



8. Pozzi M, Grassi G, Ratti L, Favini G, Dell'Oro R, Redaelli E, Calchera I, Boari G, Mancía G. Cardiac, neuroadrenergic, and portal hemodynamic effects of prolonged aldosterone blockade in postviral child A cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2005 May;100(5):1110-6.
9. Wilcox CS, Testani JM, Pitt B. Pathophysiology of Diuretic Resistance and Its Implications for the Management of Chronic Heart Failure. *Hypertension.* 2020 Oct;76(4):1045-1054. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15205.
10. Sehgal R, Singh H, Singh IP. Comparative study of spironolactone and eplerenone in management of ascites in patients of cirrhosis of liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Apr;32(4):535-539. doi: 10.1097/MEG.0000000000001678.
11. Perakakis N, Bornstein SR, Birkenfeld AL, Linkermann A, Demir M, Anker SD, Filippatos G, Pitt B, Rossing P, Ruilope LM, Kolkhof P, Lawatscheck R, Scott C, Bakris GL; FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Efficacy of finerenone in patients with type 2 diabetes, chronic kidney disease and altered markers of liver steatosis and fibrosis: A FIDELITY subgroup analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2024 Jan;26(1):191-200. doi: 10.1111/dom.15305.
12. El-Bokl MA, Senousy BE, El-Karmouty KZ, Mohammed Iel K, Mohammed SM, Shabana SS, Shalaby H. Spot urinary sodium for assessing dietary sodium restriction in cirrhotic ascites. *World J Gastroenterol.* 2009 Aug 7;15(29):3631-5. doi: 10.3748/wjg.15.3631.
13. Rodrigues SG, Mendoza YP, Bosch J. Beta-blockers in cirrhosis: Evidence-based indications and limitations. *JHEP Rep.* 2019 Dec 20;2(1):100063. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.12.001.
14. Yasunari K, Maeda K, Nakamura M, Watanabe T, Yoshikawa J, Asada A. Effects of carvedilol on oxidative stress in polymorphonuclear and mononuclear cells in patients with essential hypertension. *Am J Med.* 2004 Apr 1;116(7):460-5. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.10.029.
15. Dandona P, Dhindsa S, Aljada A, Chaudhuri A. Classical Anti-oxidants (Scavengers) versus Biological Anti-oxidants (Suppressors of ROS Generation): A Novel Way to Explain the Anti-oxidant Paradox. *Metab Syndr Relat Disord.* 2004 Fall;2(3):155-9. doi: 10.1089/met.2004.2.155.
16. Henriksen JH, Bendtsen F, Hansen EF, Møller S: Acute non-selective beta-adrenergic blockade reduces prolonged frequency-adjusted Q-T interval (QTc) in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2004, 40:239-246.
17. Sersté T, Melot C, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Valla D, Moreau R, Lebrec D. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology.* 2010 Sep;52(3):1017-22. doi: 10.1002/hep.23775.
18. Silvestre OM, Farias AQ, Ramos DS, Furtado MS, Rodrigues AC, Ximenes RO, de Campos Mazo DF, Yoshimura Z, Ziteli PM, Diniz MA, Andrade JL, Strunz C, Friedmann AA, Lee SS, Carrilho FJ, D'Albuquerque LAC, Bacal F.  $\beta$ -Blocker therapy for cirrhotic cardiomyopathy: a randomized-controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018 Aug;30(8):930-937. doi: 10.1097/MEG.0000000000001128.
19. Villanueva C, Albillos A, Genesca J, Garcia-Pagan JC, Calleja JL, Aracil C, et al. Beta blockers to prevent decompensation of



- cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2019;393(10181):1597–1608.
20. Busk TM, Bendtsen F, Poulsen JH, Clemmesen JO, Larsen FS, Goetze JP, Iversen JS, Jensen MT, Møgelvang R, Pedersen EB, Bech JN, Møller S. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: impact on systemic hemodynamics and renal and cardiac function in patients with cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018 Feb 1;314(2):G275-G286. doi: 10.1152/ajpgi.00094.2017.
  21. Huonker M, Schumacher YO, Ochs A, Sorichter S, Keul J, Rössle M. Cardiac function and haemodynamics in alcoholic cirrhosis and effects of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt. *Gut*. 1999 May;44(5):743-8. doi: 10.1136/gut.44.5.743.
  22. Russo MW, Jacques PF, Mauro M, Odell P, Brown RS Jr. Predictors of mortality and stenosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Liver Transpl*. 2002 Mar;8(3):271-7. doi: 10.1053/jlts.2002.31653.
  23. Cazzaniga M, Salerno F, Pagnozzi G, Dionigi E, Visentin S, Cirello I, Merzaglia D, Nicolini A. Diastolic dysfunction is associated with poor survival in patients with cirrhosis with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut*. 2007 Jun;56(6):869-75. doi: 10.1136/gut.2006.102467.
  24. Braverman AC, Steiner MA, Picus D, White H. High-output congestive heart failure following transjugular intrahepatic portal-systemic shunting. *Chest*. 1995 May;107(5):1467-9. doi: 10.1378/chest.107.5.1467.
  25. Ginès P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, Kamath PS, Del Arbol LR, Planas R, Bosch J, Arroyo V, Rodés J. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2002 Dec;123(6):1839-47. doi: 10.1053/gast.2002.37073.
  26. 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 Oct;104(10):2458-66. doi: 10.1038/ajg.2009.321. Epub 2009 Jun 16. Erratum in: *Am J Gastroenterol*. 2009 Aug;104(8):2128.
  27. Torregrosa M, Aguadé S, Dos L, Segura R, González A, Evangelista A, Castell J, Margarit C, Esteban R, Guardia J, Genescà J. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol*. 2005 Jan;42(1):68-74. doi: 10.1016/j.jhep.2004.09.008.
  28. Bal JS, Thuluvath PJ. Prolongation of QTc interval: relationship with etiology and severity of liver disease, mortality and liver transplantation. *Liver Int*. 2003 Aug;23(4):243-8. doi: 10.1034/j.1600-0676.2003.00833.x.
  29. Adigun AQ, Pinto AG, Flockhart DA, Gorski JC, Li L, Hall SD, Chalasani N. Effect of cirrhosis and liver transplantation on the gender difference in QT interval. *Am J Cardiol*. 2005 Mar 1;95(5):691-4. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.10.054.
  30. Sonny A, Ibrahim A, Schuster A, Jaber WA, Cywinski JB. Impact and persistence of cirrhotic cardiomyopathy after liver transplantation. *Clin Transplant*. 2016 Sep;30(9):986-93. doi: 10.1111/ctr.12778.
  31. Dowsley TF, Bayne DB, Langnas AN, Dumitru I, Windle JR, Porter TR, Raichlin E. Diastolic



- dysfunction in patients with end-stage liver disease is associated with development of heart failure early after liver transplantation. *Transplantation*. 2012 Sep 27;94(6):646-51. doi: 10.1097/TP.0b013e31825f0f97.
32. Mittal C, Qureshi W, Singla S, Ahmad U, Huang MA. Pre-transplant left ventricular diastolic dysfunction is associated with post transplant acute graft rejection and graft failure. *Dig Dis Sci*. 2014 Mar;59(3):674-80. doi: 10.1007/s10620-013-2955-8.
  33. Rahman S, Mallett SV. Cirrhotic cardiomyopathy: Implications for the perioperative management of liver transplant patients. *World J Hepatol*. 2015 Mar 27;7(3):507-20. doi: 10.4254/wjh.v7.i3.507.
  34. Chen Y, Chan AC, Chan SC, Chok SH, Sharr W, Fung J, Liu JH, Zhen Z, Sin WC, Lo CM, Tse HF, Yiu KH. A detailed evaluation of cardiac function in cirrhotic patients and its alteration with or without liver transplantation. *J Cardiol*. 2016 Feb;67(2):140-6.
  35. Gajanana D, Gupta S, Koshkelashvili N, Rubio M, Bhalla V, Amanullah A. Electrocardiographic and echocardiographic changes in patients undergoing liver transplant stratified by outcomes. *Int J Cardiol*. 2016 Nov 15;223:699-700. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.056.
  36. Qureshi W, Mittal C, Ahmad U, Alirhayim Z, Hassan S, Qureshi S, Khalid F. Clinical predictors of post-liver transplant new-onset heart failure. *Liver Transpl*. 2013 Jul;19(7):701-10. doi: 10.1002/lt.23654.
  37. Sonny A, Govindarajan SR, Jaber WA, Cywinski JB. Systolic heart failure after liver transplantation: Incidence, predictors, and outcome. *Clin Transplant*. 2018 Mar;32(3):e13199. doi: 10.1111/ctr.13199.
  38. Fayek SA, Quintini C, Chavin KD, Marsh CL. The Current State of Liver Transplantation in the United States: Perspective From American Society of Transplant Surgeons (ASTS) Scientific Studies Committee and Endorsed by ASTS Council. *Am J Transplant*. 2016 Nov;16(11):3093-3104. doi: 10.1111/ajt.14017.
  39. Baganate F, Beal EW, Tumin D, Azoulay D, Mumtaz K, Black SM, Washburn K, Pawlik TM. Early mortality after liver transplantation: Defining the course and the cause. *Surgery*. 2018 Oct;164(4):694-704. doi: 10.1016/j.surg.2018.04.039.
  40. Craig EV, Heller MT. Complications of liver transplant. *Abdom Radiol (NY)*. 2021 Jan;46(1):43-67. doi: 10.1007/s00261-019-02340-5
  41. (2019) United Network for Organ Sharing Organ Procurement and Transplantation Network. Disponible en: <https://optn.transplant.hrsa.gov>
  42. Josefsson A, Fu M, Allayhari P, Björnsson E, Castedal M, Olausson M, Kalaitzakis E. Impact of peri-transplant heart failure & left-ventricular diastolic dysfunction on outcomes following liver transplantation. *Liver Int*. 2012 Sep;32(8):1262-9. doi: 10.1111/j.1478-3231.2012.02818.x.
  43. Snowden CP, Hughes T, Rose J, Roberts DR. Pulmonary edema in patients after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2000 Jul;6(4):466-70. doi: 10.1053/jlts.2000.7580.
  44. Lui JK, Spaho L, Holzwanger E, Bui R, Daly JS, Bozorgzadeh A, Kopec SE. Intensive Care of Pulmonary Complications Following Liver Transplantation. *J Intensive Care Med*. 2018 Nov;33(11):595-608. doi: 10.1177/0885066618757410.



45. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant.* 2010 Jun;10(6):1420-7. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03126.x.
46. Izzy M, Soldatova A, Sun X, Angirekula M, Mara K, Lin G, Watt KD. Cirrhotic Cardiomyopathy Predicts Posttransplant Cardiovascular Disease: Revelations of the New Diagnostic Criteria. *Liver Transpl.* 2021 Jun;27(6):876-886. doi: 10.1002/lt.26000.
47. Spann A, Coe C, Ajayi T, Montgomery G, Shwetar M, Oje A, Annis J, Slaughter JC, Alexopoulos S, Brittain E, Izzy M. Cirrhotic cardiomyopathy: Appraisal of the original and revised criteria in predicting posttransplant cardiac outcomes. *Liver Transpl.* 2022 Aug;28(8):1321-1331. doi: 10.1002/lt.26460.
48. Marchetta S, Altieri M, Weil-Verhoeven D, Mouhat B, Piérard L, Thévenot T. La cardiomyopathie cirrhotique: de nouvelles approches diagnostiques. *Hépatogastro et Oncologie Digestive* 2021;28:584-592. doi:10.1684/hpg.2021.2173.

**Conflicto de interés:**

Ninguno.

**Limitaciones de responsabilidad**

La responsabilidad de esta publicación es de los autores.

**Fuentes de apoyo**

No posee.

**Originalidad**

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio de difusión científica en forma completa ni parcialmente.

**Cesión de derechos**

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, ceden los derechos de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba y realizar las traducciones necesarias al idioma inglés.

**Contribución de los autores**

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, han trabajado en la concepción del diseño, recolección de la información y elaboración del manuscrito, haciéndose públicamente responsables de su contenido y aprobando su versión final.