

Correlaciones de la función diastólica en pacientes con cirrosis hepática alcohólica

Dra. Ruxandra Deliu^{1*}, Dr.C. Ionuț Donoiu²✉, Dr.C. Constantin Militaru², FESC,
Dr.C. Octavian Istrătoae² y Dr.C. Tudorel Ciurea³

¹ Universidad de Medicina y Farmacia. Craiova, Rumanía.

² Servicio de Cardiología, Universidad de Medicina y Farmacia. Craiova, Rumanía.

³ Servicio de Gastroenterología, U Universidad de Medicina y Farmacia. Craiova, Rumanía.

* En estudios de Doctorado.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 28 de octubre de 2017

Aceptado: 30 de noviembre de 2017

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Abreviaturas

NT-proBNP: prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral

RESUMEN

Introducción: Existen pocas correlaciones establecidas entre los parámetros ecocardiográficos y biológicos con la gravedad de la enfermedad hepática alcohólica, y aún menos parámetros asociados al pronóstico.

Objetivo: Establecer la asociación entre la gravedad de la enfermedad hepática alcohólica y las alteraciones estructurales y funcionales cardíacas, así como sus implicaciones pronósticas.

Método: Se investigó un grupo de 50 pacientes con cirrosis hepática de origen alcohólico, clasificados según la puntuación Child-Pugh. A todos los pacientes se les realizaron pruebas de laboratorio de rutina, determinación de los niveles de NT-proBNP, y ecocardiograma transtorácico.

Resultados: Los pacientes con disfunción hepática más grave tuvieron un perfil diastólico significativamente peor. La velocidad máxima de llenado protodiastólico del ventrículo izquierdo (onda E) fue significativamente más alta, con velocidades inferiores en el Doppler tisular a nivel del anillo, y una relación E/e' elevada, lo que apunta a la gravedad de la disfunción diastólica. No se encontraron diferencias significativas con respecto a los volúmenes indexados de la aurícula izquierda y del ventrículo izquierdo en telediástole y telesístole. Los pacientes con enfermedad hepática en clase B de Child tuvieron niveles significativamente más bajos de NT-proBNP.

Conclusiones: Existe asociación significativa entre la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y la gravedad de la cirrosis hepática alcohólica, así como entre el valor de la relación E/e', la clase de Child-Pugh y los valores más elevados de NT-proBNP. Los pacientes con cirrosis alcohólica también se pueden clasificar según la existencia y gravedad de la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, de modo que estos pacientes puedan beneficiarse de una evaluación más certera y un seguimiento más estrecho.

Palabras clave: Cirrosis hepática, Hepatopatía alcohólica, Función cardíaca, Ecocardiografía

Correlates of diastolic function in patients with alcoholic liver cirrhosis

✉ I Donoiu

Department of Cardiology, Craiova
University of Medicine and
Pharmacy, 2 Petru Rareș Street,
200349 Craiova, Romania.
Correo electrónico:
ionut.donoiu@umfcv.ro

ABSTRACT

Introduction: There are few established correlations between echocardiographic and biological parameters, and the severity of hepatic alcoholic disease; and even fewer prognostic correlations.

Objective: The present study is aiming at establishing correlations between severity of hepatic alcoholic disease and cardiac structural and functional alterations, as well as their prognostic implications.

Method: We investigated a group of 50 patients with liver cirrhosis of alcoholic etiology, classified by Child-Pugh score. Routine laboratory tests and transthoracic echocardiography were performed, NT-proBNP level was measured in each.

Results: We found that patients with more severe liver dysfunction have a significantly worse diastolic profile. The peak early diastolic filling velocity of the left ventricle (E wave) was significantly higher, with lower tissue Doppler velocities at annular level and high ratio between E and e', which point to the severity of the diastolic dysfunction. When comparing the indexed volumes of heart cavities, we did not find significant differences regarding left atrium indexed volume, left ventricle end-diastolic or end-systolic indexed volumes. Patients with Child class B liver disease had significantly lower levels of NT-proBNP.

Conclusions: This study is revealing the significant association between diastolic dysfunction of the left ventricle and severity of the alcoholic liver cirrhosis, as well as the correlation between E/e' ratio value, Child-Pugh class and also higher values of NT-proBNP. The benefit is that patients with alcoholic cirrhosis can be also classified according to the existence and severity of left ventricular diastolic dysfunction so that these patients could benefit from a stricter monitoring and closer follow-up.

Key words: Liver cirrhosis, Alcoholic liver disease, Cardiac function, Echocardiography

INTRODUCCIÓN

El hecho de que el alcohol en exceso es dañino para el corazón es bien conocido; sin embargo, existe una gran cantidad de datos que demuestran el efecto beneficioso sobre el sistema cardiovascular en personas sanas y enfermas, dependiendo de la dosis. En un metanálisis de 34 estudios prospectivos, publicado en 2006, Di Castelnuovo *et al*¹ mostraron que entre la mortalidad total y el consumo de alcohol existe una relación en forma de J. El consumo de alcohol bajo a moderado tiene efectos beneficiosos y reduce la mortalidad total, pero cuando el consumo excede este nivel se vuelve cada vez más dañino.

La enfermedad llamada «miocardiopatía alcohólica» es una consecuencia del consumo excesivo de alcohol a largo plazo y tiene la forma de una miocardiopatía dilatada no isquémica.

El alcohol tiene muchos efectos fisiopatológicos en el corazón, como la apoptosis de los miocitos, la toxicidad de las mitocondrias y del sarcoplasma miocítico^{2,3}, cambios en la sensibilidad al calcio en los miofilamentos⁴ y otros, por los que se producen

anomalías estructurales y funcionales.

Factores genéticos como los polimorfismos en los genes que controlan el metabolismo del alcohol, como lo hace la enzima alcohol deshidrogenasa⁵, o los genes que codifican la enzima convertidora de angiotensina⁶, podrían desempeñar un papel importante como desencadenantes en la patogénesis de la miocardiopatía alcohólica⁷.

Varios estudios han mostrado que la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo es un hallazgo ecocardiográfico muy frecuente en pacientes cirróticos y precede a la disfunción sistólica, y ambas disfunciones preceden a los síntomas y signos clínicos de insuficiencia cardíaca⁸.

Existen pocas correlaciones establecidas entre los parámetros ecocardiográficos y biológicos con la gravedad de la enfermedad hepática alcohólica, e incluso una menor correlación pronóstica.

El objetivo de esta investigación fue establecer la asociación entre la gravedad de la enfermedad hepática alcohólica y las alteraciones estructurales y funcionales cardíacas, así como sus implicaciones pronósticas.

MÉTODO

Se investigó un grupo de 50 pacientes con cirrosis hepática alcohólica, diagnosticados por histología o por hallazgos clínicos, de laboratorio y ultrasonográficos.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron todos los pacientes con cirrosis hepática alcohólica en cualquier etapa de la evolución, y se excluyeron aquellos pacientes con otras causas de cirrosis como: enfermedad hepática viral o autoinmune, cardiopatía isquémica o estructural, insuficiencia cardíaca crónica, antecedentes de hipertensión, derivación porto-sistémica transyugular, infección sistémica, enfermedad respiratoria crónica y el tratamiento con medicamentos que afectan la función cardíaca o los parámetros circulatorios (tratamiento oncológico).

A todos los pacientes se les realizaron pruebas de laboratorio de rutina y ultrasonido abdominal, determinación de los niveles plasmáticos de NT-proBNP (prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral) mediante electro-quimioluminiscencia, con un valor de referencia de 150 pg/ml y se les calculó la puntuación de Child-Pugh. Además se les realizó ecocardiograma transtorácico y electrocardiograma de 12 derivaciones, donde se calculó el intervalo QT corregido según la fórmula de Bazett.

Ecocardiograma

Se realizó ecocardiograma transtorácico (General Electric Vivid 7, EE.UU.) para evaluar la disfunción diastólica, los diámetros y los volúmenes de las cavidades y la función sistólica del ventrículo izquierdo. En cada paciente se utilizó el modo bidimensional para medir los diámetros de las cavidades cardíacas, los volúmenes auriculares y los telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo, así como su fracción de eyección, por el método de Simpson. Se utilizó Doppler color y continuo para evaluar las regurgitaciones valvulares, y Doppler pulsado para medir la velocidad máxima de llenado protodiastólico (onda E) y telediastólico, el tiempo de desaceleración de la onda E y la relación E/A. El Doppler tisular fue empleado para medir la velocidad máxima del anillo mitral en las paredes septal (e' septal) y lateral (e' lateral) del ventrículo izquierdo y se obtuvo el promedio de la e' en ambos sitios de medición (e' promedio). También se calcularon la relación promedio de E/e' y la presión sistólica estimada en la arteria pulmonar.

Se emplearon los criterios ecocardiográficos más actualizados de la *American Society of Echocardiography* en colaboración con la *European Association for Cardiovascular Imaging* para evaluar la disfunción diastólica⁹⁻¹¹:

- Grado 1: $E < 50$ cm/s, $E/A < 0,8$
- Grado 2: $E/A = 0,8-2,0$ y al menos dos de los siguientes criterios: 1) $E/e' > 14$, 2) velocidad de regurgitación tricuspídea $> 2,8$ m/s y 3) volumen indexado de la aurícula izquierda > 34 ml/m².
- Grado 3: $E/A > 2$.

Para el resto de las mediciones, se usaron los valores de corte recomendados por las directrices de la Sociedad Europea de Cardiología en ecocardiografía.

Procesamiento estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA, EE.UU.), junto al complemento XLSTAT 2014 para MS Excel (Addinsoft SARL, París, Francia) y el paquete estadístico IBM SPSS versión 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EE.UU.).

Los datos obtenidos se registraron en archivos de Microsoft Excel y posteriormente se procesaron estadísticamente para analizar las asociaciones entre los datos clínicos y paraclínicos de los pacientes.

En el procesamiento de datos se realizó un análisis descriptivo de los grupos basados en varios parámetros y su representación gráfica, con el uso del menú Fórmulas-Estadísticas, tablas pivote, gráfico y análisis de datos, del programa MS Excel. Para realizar las pruebas de normalidad (Shapiro-Wilks y Anderson-Darling) y las pruebas estadísticas complejas (Z para proporciones, Chi cuadrado, Mann-Whitney-Wilcoxon y el cálculo del coeficiente de correlación de Spearman [ρ]) se utilizó el módulo XLSTAT o el programa SPSS.

Para caracterizar los datos numéricos utilizados en este trabajo se utilizaron indicadores estadísticos fundamentales: media aritmética y desviación estándar, así como los indicadores de imputación, mínimo, máximo, mediana y cuartiles (percentiles).

La prueba *t* de Student, que compara los promedios de dos grupos tiene un resultado *p*, que es un valor numérico entre 0-1. La interpretación de los valores de *p* es, como en cualquier prueba estadística, de la siguiente manera:

- $p < 0,05$: la diferencia entre los promedios de los dos grupos es significativa (IC 95%).
- $p < 0,01$: la diferencia entre los promedios de los dos grupos es significativa (IC 99%).

- $p < 0,001$: la diferencia entre los dos promedios es altamente significativa (IC 99,9%).
- $p > 0,05$: la diferencia entre los dos promedios no es significativa.

significativas en la relación E/A entre los pacientes de las clases Child B y Child C (Chi cuadrado $p = 0,278$) (**Figura 1**); sin embargo, los pacientes en clase C de su enfermedad hepática (**Figura 2**) tuvieron niveles más elevados de NT-proBNP ($611,81 \pm 337,81$ vs. $384,00 \pm 263,29$ pg/ml; $p = 0,017$).

Al analizar las correlaciones de los parámetros de

RESULTADOS

Se incluyeron 50 pacientes, 78% hombres, la mediana de la edad fue de $58,4 \pm 8,6$ años. Hubo 5 pacientes en la clase A de Child (10%), 27 en la clase B (54%) y 18 pacientes en la clase C (36%). Debido al pequeño número de pacientes en la clase A y el perfil similar de los parámetros medidos, se decidió analizar este grupo junto con los de la clase Child B; por lo que los pacientes de ambas clases se denominarán clase B en los párrafos siguientes.

No hubo diferencias significativas entre los pacientes con clases B y C de Child respecto a la edad, la presión arterial, la frecuencia cardíaca, las enzimas hepáticas, la función renal y los niveles séricos de sodio y potasio (**Tabla 1**).

Al analizar la función diastólica mediante el patrón de llenado y las velocidades del anillo mitral con Doppler tisular, encontramos que los pacientes con disfunción hepática más grave tienen un perfil diastólico significativamente peor (**Tabla 2**). La velocidad máxima de llenado protodiastólico del ventrículo izquierdo (onda E) fue significativamente mayor, con una menor velocidad del Doppler tisular en el *septum* interventricular (e') y una alta relación entre E y e' , medidas en la pared septal y en la lateral, así como cuando se calculó su valor medio.

Al comparar los volúmenes indexados de las cavidades cardíacas, no encontramos diferencias significativas con respecto a los de las aurículas izquierda y derecha, ni a los diastólicos y sistólicos finales del ventrículo izquierdo.

Tampoco se encontraron diferencias

Tabla 1. Características de los pacientes según la clasificación de Child.

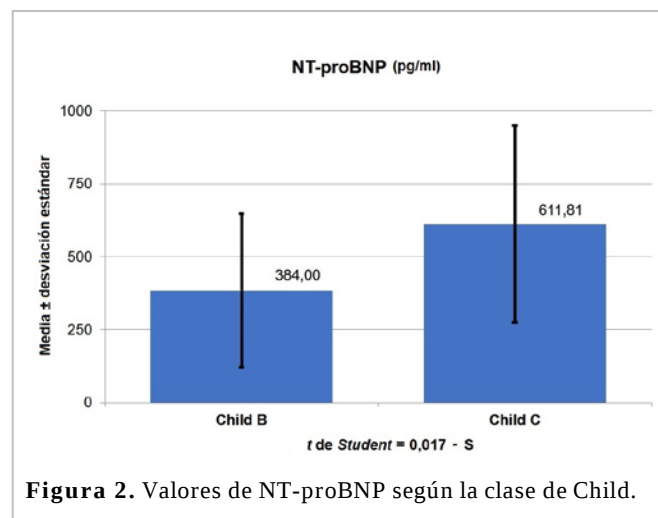
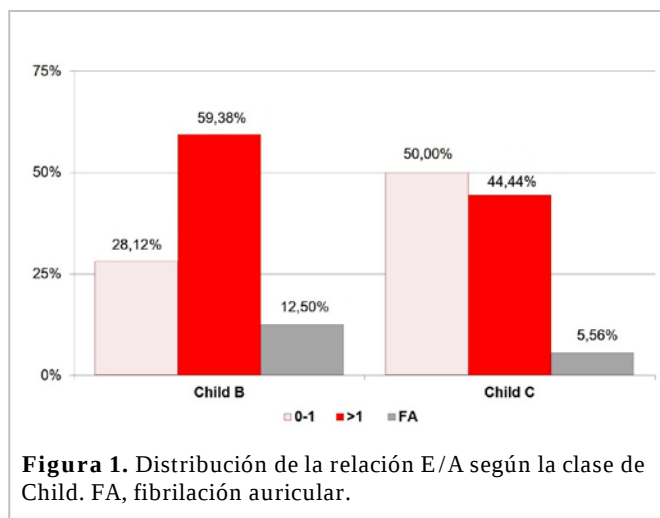
Variables	Child B	Child C	p
Edad (años)	$59,66 \pm 9,48$	$56,17 \pm 6,46$	0,171
Sexo masculino (%)	81,25	72,22	0,459
Frecuencia cardíaca (lpm)	$80,63 \pm 13,97$	$81,28 \pm 9,71$	0,861
TA sistólica (mmHg)	$122,34 \pm 23,04$	$128,33 \pm 22,43$	0,377
AST o TGO (U/L)	$84,31 \pm 85,74$	$95,22 \pm 80,76$	0,661
ALT o TGP (U/L)	$67,44 \pm 125,06$	$37,78 \pm 30,67$	0,329
GGT (U/L)	$582,00 \pm 549,91$	$481,78 \pm 663,58$	0,568
Creatinina (mg/dl)	$0,87 \pm 0,32$	$0,72 \pm 0,13$	0,071
FG (ml/min/1,73m ²)	$89,97 \pm 23,32$	$100,81 \pm 11,12$	0,070
Sodio (mmol/l)	$136,47 \pm 2,87$	$134,39 \pm 4,80$	0,060
Potasio (mmol/l)	$4,43 \pm 0,62$	$4,21 \pm 0,90$	0,305

ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; FG, filtrado glomerular; GGT, gamma-glutamyl transpeptidasa; TA, tensión arterial; TGO, transaminasa glutámico-oxalacética; TGP, transaminasa glutámico-pirúvica.

Tabla 2. Comparación de los parámetros de función diastólica y los volúmenes de las cavidades.

Variables	Child B	Child C	p
Onda E (m/s)	$0,71 \pm 0,13$	$0,79 \pm 0,12$	0,043
e' lateral (cm/s)	$11,14 \pm 3,21$	$8,85 \pm 3,53$	0,231
e' septal (cm/s)	$7,26 \pm 1,41$	$6,27 \pm 1,23$	0,016
E/ e' media	$9,83 \pm 3,34$	$11,81 \pm 2,70$	0,037
E/ e' lateral	$6,41 \pm 2,96$	$8,37 \pm 3,45$	0,039
E/ e' septal	$9,83 \pm 3,34$	$11,81 \pm 2,70$	0,037
Vi-AI (ml/m ²)	$42,70 \pm 13,54$	$44,98 \pm 14,03$	0,574
Vi-DFVI (ml/m ²)	$65,47 \pm 26,22$	$71,42 \pm 15,70$	0,385
Vi-SFVI (ml/m ²)	$17,35 \pm 13,67$	$24,86 \pm 15,68$	0,083
Vi-AD (ml/m ²)	$30,95 \pm 12,08$	$30,54 \pm 7,85$	0,898

Vi, volumen indexado; AD, de aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; DFVI, diastólico final del ventrículo izquierdo; SFVI, sistólico final del ventrículo izquierdo.



función diastólica encontramos varias relaciones significativas con características clínicas, biológicas y electrocardiográficas, especialmente con los niveles de NT-proBNP (**Tabla 3**). La correlación más potente de la relación E/A, exceptuando la edad, fue con los niveles de gamma-glutamyl transpeptidasa, y para E/e' encontramos una correlación relativamente débil pero significativa con los valores de potasio

y NT-proBNP.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, un número significativo de pacientes cirróticos tenían disfunción diastólica y su gravedad está correlacionada con el grado de insufi-

Tabla 3. Correlación de Pearson entre parámetros de función diastólica y variables clínico-biológicas.

Variables	E	A	E/A	e' septal	E/e' septal	e' lateral	E/e' lateral	E/e' media
Edad	0,001	0,259	-0,026	-0,255	0,301	-0,481	0,423	0,366
TA sistólica	-0,120	0,284	-0,259	-0,180	0,083	-0,077	-0,116	-0,042
AST (TGO)	-0,146	-0,022	-0,158	-0,053	0,003	0,080	-0,167	-0,106
ALT (TGP)	-0,077	0,048	-0,250	-0,138	0,125	-0,039	-0,033	0,056
GGT	-0,284	0,184	-0,308	-0,102	-0,186	-0,103	-0,155	-0,193
Creatinina	-0,156	0,068	-0,076	-0,193	0,001	-0,149	-0,006	0,024
FG estimado	0,099	-0,204	0,108	0,263	-0,124	0,209	-0,085	-0,127
Sodio	-0,047	-0,090	-0,048	0,117	-0,152	-0,071	-0,067	-0,088
Potasio	-0,206	-0,299	-0,014	0,023	-0,220	-0,034	-0,251	-0,310
NT-proBNP	0,335	0,368	-0,015	0,002	0,323	0,028	0,262	0,368
FC	0,004	-0,084	0,061	0,075	0,020	0,019	0,059	-0,062
Duración del QRS	0,081	-0,018	-0,029	0,128	0,037	0,057	-0,026	0,075
QTc	-0,046	0,261	-0,289	-0,162	0,188	-0,038	-0,157	0,006

ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; FC, frecuencia cardíaca; FG, filtrado glomerular; GGT, gamma-glutamyl transpeptidasa; NT-proBNP; prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral; QTc, intervalo QT corregido; TA, tensión arterial; TGO, transaminasa glutámico-oxalacética; TGP, transaminasa glutámico-pirúvica. Los valores en «negrita» representan una $p < 0.05$.

ciencia hepática. Veintiséis pacientes tenían disfunción diastólica grado I; 1 paciente, grado II y 5, fibrilación auricular (patrón diastólico no identificable por métodos comunes); por lo que el 54% tenía disfunción diastólica identificable por Doppler pulsado y tisular. Encontramos que no hay una diferencia significativa respecto a la relación E/A entre las clases de Child-Pugh. Mientras la relación E/A es una variable que se ve influida en gran medida por las condiciones de precarga y poscarga, la de E/e' promedio es un parámetro relacionado con la presión auricular izquierda y, por lo tanto, con la gravedad de la disfunción diastólica. En consecuencia, utilizamos las imágenes de Doppler tisular para detectar la onda e' en las paredes septal y lateral, a nivel del anillo mitral, luego utilizamos el promedio de la relación E/e' para detectar la gravedad de la disfunción diastólica, que es un parámetro menos dependiente de pre y poscarga; y, por lo tanto, una herramienta más precisa para evaluar la disfunción miocárdica⁹⁻¹¹.

La velocidad máxima de llenado protodiastólico del ventrículo izquierdo (onda E) fue significativamente mayor, con una menor velocidad del Doppler tisular en el *septum* interventricular (e') y una alta relación entre E y e' –medidas en la pared septal y en la lateral, así como cuando se calculó su valor medio–, en pacientes de la clase C de Child comparando con los de clase B. Por lo tanto, la gravedad de la enfermedad hepática, clasificada según la clase de Child, se encuentra en correlación positiva directa con la gravedad de la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y también con un peor pronóstico, como se muestra en otros estudios sobre este tema^{12,13}.

En el estudio de Karagiannakis *et al*¹² encontraron que la disfunción diastólica y los bajos niveles de albúmina están fuertemente asociados con un mal pronóstico en pacientes cirróticos independientemente de su etiología y esa correlación es más potente después del primer año de seguimiento. En nuestro estudio encontramos que la disfunción diastólica se correlaciona con la gravedad de la cirrosis y, consecuentemente, con un peor pronóstico de estos pacientes.

Por lo tanto, la relación E/e' podría utilizarse como marcador de la gravedad de la disfunción diastólica para estratificar a los pacientes con cirrosis hepática alcohólica, con el fin de establecer cuáles requieren una evaluación más estrecha y esmerada, y un seguimiento más prolongado.

Al medir los volúmenes indexados de las cavida-

des cardíacas, no encontramos correlación estadísticamente significativa con la puntuación de Child-Pugh, ni con los exámenes de laboratorio de rutina, lo que coincide con los resultados de otros estudios que concluyeron que la disfunción diastólica precede a la sistólica en las enfermedades hepáticas^{14,15}.

Es un hecho conocido que el péptido natriurético tipo B se asocia con el pronóstico y la disfunción cardíaca en pacientes cirróticos, como se muestra en los estudios de Henrikssen en 2003¹⁶ y Pimenta en 2010¹⁷. En este sentido, nuestro estudio encontró que valores más altos de NT-proBNP se asocian con una enfermedad hepática más grave y también se relacionan con la disfunción diastólica.

CONCLUSIONES

Este estudio revela la asociación significativa entre la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y la gravedad de la cirrosis hepática alcohólica, así como la correlación entre la relación E/e' (como un marcador de gravedad de la disfunción diastólica), la clase de Child-Pugh y los mayores valores de NT-proBNP, como un marcador de disfunción cardíaca. El beneficio de este estudio es que los pacientes con cirrosis alcohólica también se pueden clasificar según la existencia y la gravedad de la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, de modo que estos pacientes puedan beneficiarse de una evaluación más certera y un seguimiento más estrecho.

BIBLIOGRAFÍA

1. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Alcohol dosing and total mortality in men and women: An updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Arch Intern Med*. 2006;166(22):2437-45.
2. Capasso JM, Li P, Guideri G, Malhotra A, Cortese R, Anversa P. Myocardial mechanical, biochemical, and structural alterations induced by chronic ethanol ingestion in rats. *Circ Res*. 1992;71(2):346-56.
3. Schoppet M, Maisch B. Alcohol and the heart. *Herz*. 2001;26(5):345-52.
4. Delbridge LM, Connell PJ, Harris PJ, Morgan TO. Ethanol effects on cardiomyocyte contractility. *Clin Sci (Lond)*. 2000;98(4):401-7.
5. Hines LM, Stampfer MJ, Ma J, Gaziano JM, Ridker PM, Hankinson SE, *et al*. Genetic variation in al-

- cohol dehydrogenase and the beneficial effect of moderate alcohol consumption on myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2001;344(8):549-55.
6. Fernández-Solá J, Nicolas JM, Oriola J, Sacanella E, Estruch R, Rubin E, *et al*. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with vulnerability to alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med*. 2002;137(5 Part 1):321-6.
 7. Djoussé L, Gaziano JM. Alcohol consumption and heart failure: A systematic review. *Curr Atheroscler Rep*. 2008;10(2):117-20.
 8. Iacovoni A, de Maria R, Gavazzi A. Alcoholic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2010;11(12):884-92.
 9. Klein AL, Burstow DJ, Tajik AJ, Zachariak PK, Bailey KR, Seward JB. Effects of age on left ventricular dimensions and filling dynamics in 117 normal persons. *Mayo Clin Proc*. 1994;69(3):212-24.
 10. Kazankov K, Holland-Fischer P, Andersen NH, Torp P, Sloth E, Aagaard NK, *et al*. Resting myocardial dysfunction in cirrhosis quantified by tissue Doppler imaging. *Liver Int*. 2011;31(4):534-40.
 11. Sampaio F, Pimenta J, Bettencourt N, Fontes-Carvalho R, Silva AP, Valente J, *et al*. Systolic and diastolic dysfunction in cirrhosis: A tissue-Doppler and speckle tracking echocardiography study. *Liver Int*. 2013;33(8):1158-65.
 12. 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.
 13. Ruíz-del-Árbol L, Achécar L, Serradilla R, Rodríguez-Gandía MÁ, Rivero M, Garrido E, *et al*. Diastolic dysfunction is a predictor of poor outcomes in patients with cirrhosis, portal hypertension, and a normal creatinine. *Hepatology*. 2013;58(5):1732-41.
 14. Moller S, Bernardi M. Interactions of the heart and the liver. *Eur Heart J*. 2013;34(36):2804-11.
 15. Alqahtani SA, Fouad TR, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Semin Liver Dis*. 2008;28(1):59-69.
 16. Henriksen JH, Gotze JP, Fuglsang S, Christensen E, Bendtsen F, Moller S. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease. *Gut*. 2003;52(10):1511-7.
 17. Pimenta J, Paulo C, Gomes A, Silva S, Rocha-Gonçalves F, Bettencourt P. B-type natriuretic peptide is related to cardiac function and prognosis in hospitalized patients with decompensated cirrhosis. *Liver Int*. 2010;30(7):1059-66.