

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

Dra. Aylene Pérez Barreda<sup>1</sup>✉ , Dr. Eliecer Hernández Alvarado<sup>2</sup>, Dra. Teresita Pérez González<sup>3</sup>, Dr.C. Marcia Samada Suárez<sup>3</sup>, Dr.C. Julio C. Hernández Perera<sup>3</sup>, Dr. Miguel J. Puig Fernández<sup>3</sup> , Dra. Katia Ravelo Llanes<sup>3</sup>  y Dr. Oscar A. Alfonso Montero<sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (ICCCV). La Habana, Cuba.

<sup>2</sup> Hospital Abel Santamaría. Pinar del Río, Cuba.

<sup>3</sup> 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

PaO<sub>2</sub>: 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 PaO<sub>2</sub>, 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 global<sup>1</sup>. 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 años<sup>2</sup>.

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 portal<sup>3</sup>.

La asociación entre esta enfermedad y el aparato cardiovascular fue descrita hace más de 50 años por Kowalski y Abelmann<sup>4</sup> 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 causa<sup>5</sup>. Desde entonces, múltiples publicaciones han descrito diversas alteraciones cardíacas en esta enfermedad, aunque ha sido en los últimos años cuando mejor se han caracterizado<sup>6</sup>.

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 miocárdico<sup>7-9</sup>.

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<sup>5,10</sup>.

Los mecanismos patogénicos de estos cambios cardiovasculares son multifactoriales, donde destacan las alteraciones en la regulación neurohumoral y vascular<sup>5</sup>. 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-3<sup>11</sup>.

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<sup>11,12</sup>.

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) ortotópico<sup>13</sup>.

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-Pugh<sup>14</sup>. Más de un tercio de los pacientes en estadio C (puntuación  $\geq 10$ ) 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 trasplante<sup>15</sup>.

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<sup>5,11,13</sup>.

La ecocardiografía es considerada el estudio de imagen ideal, en reposo, para el diagnóstico de la miocardiopatía cirrótica<sup>16,17</sup>. 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%<sup>12,17</sup>; 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<sup>5,18</sup>.

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<sup>5,12,19</sup>. 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 trasplante<sup>20</sup>.

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*<sup>21</sup>.

### 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 literatura<sup>22</sup>. 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<sup>23,24</sup>. 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<sup>22,24</sup>. 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*<sup>22</sup>.

### 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	
<b>Función sistólica</b>							
GTDSIV	10,7	0,9	11	0,7	10,3	1,4	0,16
GTDPPVI	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	<b>0,03*</b>
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
<b>Función diastólica</b>							
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	<b>0,03*</b>
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
<b>Presiones pulmonares</b>							
PSTAP	22,9	4,76	26,5	6,8	28	6,14	<b>0,004*</b>
PMAP	17,3	4,7	17,6	5,3	16,7	5,3	0,9
<b>Eléctricos</b>							
QTc	417,7	25,3	425,4	22,6	428,4	37,7	0,29
<b>Oxigenación arterial</b>							
Gasometría (PaO <sub>2</sub> )	87,4	7,3	83,8	7,7	78,4	12,4	<b>0,004*</b>
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; GTDPPVI, grosor telediastólico de la pared posterior del ventrículo izquierdo; GTDSIV, grosor telediastólico del septum interventricular; PaO<sub>2</sub>, 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).

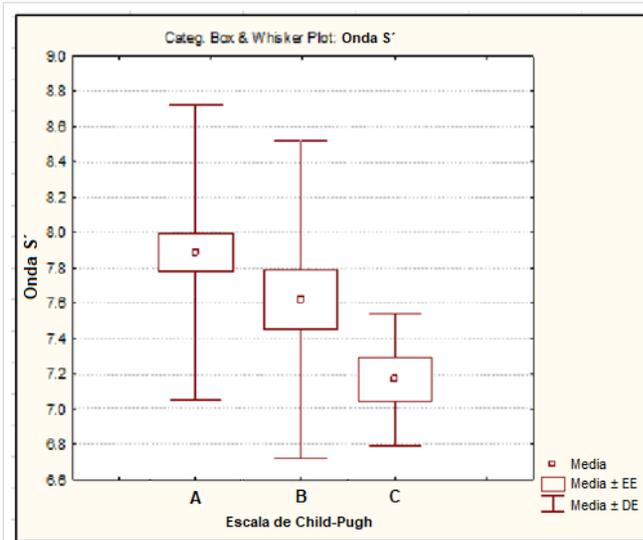
Con respecto a las variables relacionadas con la función diastólica no hubo diferencias significativas a excepción de la onda A, con una media más elevada en el estadio C de la enfermedad, el resto de las variables no tuvieron diferencias importantes, aunque en la relación E/e' y E/A la tendencia de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

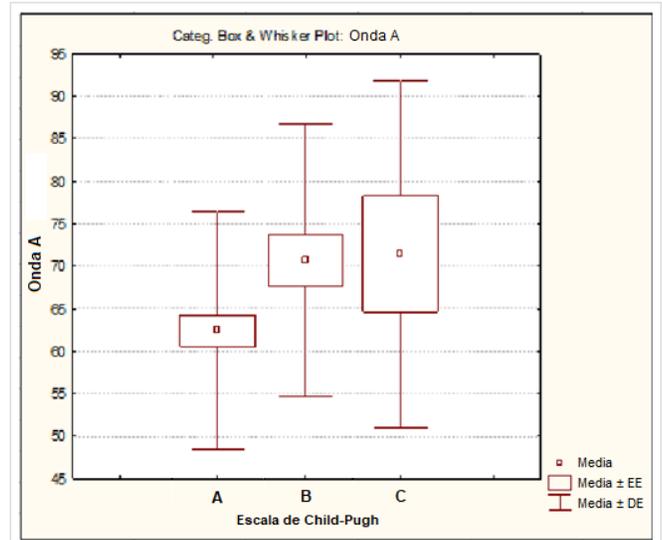
En relación a las presiones pulmonares, la presión media no presentó divergencias relevantes entre los grupos de clasificación. Comportamiento diferente tuvo la presión sistólica pulmonar donde se observó una media significativamente más prolongada en los estadios B y C de Child-Pugh, que son los de 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 (PaO<sub>2</sub>) 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.

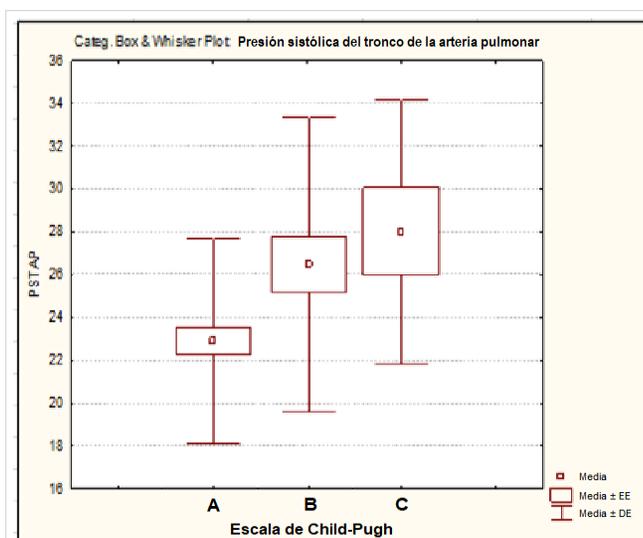
la gasometría y la oximetría de pulso. La PaO<sub>2</sub> tuvo diferencias manifiestas con una tendencia al acercamiento de la media a valores anormales en los estadios B y C de la clasificación de Child-Pugh, respectivamente (**Tabla** y **Figura 4**).

## DISCUSIÓN

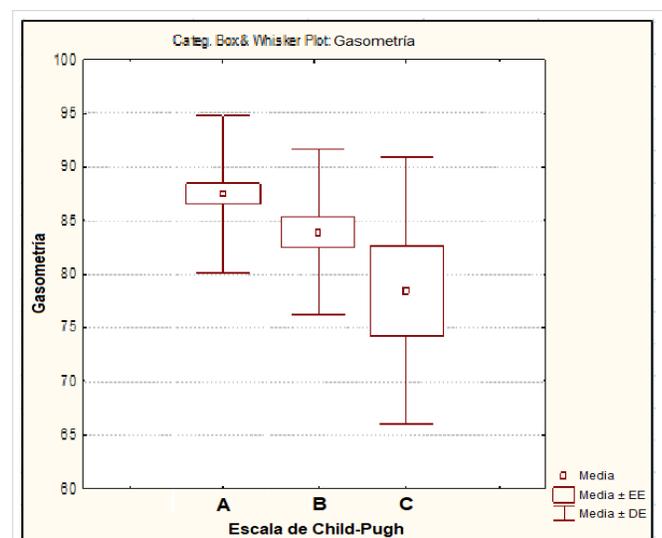
Un número significativo de pacientes con CH, a quie-

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<sup>11,25</sup>.

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<sup>11,25</sup>.

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<sup>6,25,26</sup>.

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<sup>5,10,27</sup>. 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 pacientes<sup>28</sup>.

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<sup>29,30</sup>; sin embargo, en otros trabajos publicados se han apreciado aumentos de los volúmenes

telesistólico y telediastólico del VI<sup>31</sup>. 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 ventricular<sup>5</sup>. Por otra parte, en un estudio cubano concluido recientemente<sup>32</sup>, 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<sup>19,23</sup>, incremento en otros<sup>33,34</sup>, disminución de sus valores sin relación con la gravedad de la enfermedad<sup>35,36</sup> y empeoramiento a medida que la enfermedad es más grave<sup>5,27,29</sup>.

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 pacientes<sup>33</sup>. En una investigación realizada en Cuba no se demostró alteración de la función sistólica en reposo<sup>32</sup>, 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 SHP<sup>37</sup>.

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 ascitis<sup>5</sup>.

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*<sup>35</sup> 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 enfermedad<sup>36-38</sup>. Otras series<sup>5,10,33,38</sup> sí establecen una clara relación con las puntuaciones y escalas ya mencionadas.

En otro estudio realizado en Cuba<sup>39</sup>, 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<sup>5,27,40</sup>. 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 agudo<sup>35</sup>; no obstante, otros estudios no encontraron afectación en la supervivencia del paciente<sup>41</sup>.

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<sup>6,28,42,43</sup>; de hecho, una investigación realizado por Krowka *et al*<sup>44</sup> 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<sup>25,45,46</sup>; en los cuales se producen efectos deletéreos a nivel de supervivencia, ya que la sobrevida media a 5 años es de 10-50%<sup>44</sup>. 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%<sup>47</sup>. 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<sup>5,10,33,48,49</sup>, donde se ha demostrado esta relación directamente proporcional a la gravedad de la CH<sup>33,48-50</sup>. 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<sup>48,51</sup>. Sin embargo, estos cambios electrofisiológicos desaparecen después del TH en, al menos, la mitad de los pacientes<sup>48,49</sup>. El QT prolongado no contraindica la cirugía<sup>48,51</sup>; no obstante, según Zambruni *et al*<sup>48</sup>, 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 PaO<sub>2</sub>, 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 SHP<sup>52-56</sup>, y otros estudios sí lo asocian a una mayor disfunción hepática<sup>57-59</sup>. 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 ascitis<sup>58</sup>.

Las formas más graves del SHP representan indicación absoluta para recibir un TH, lo que representa su terapia invasiva más definitiva<sup>60,61</sup>. Aproximadamente el 82% de los pacientes que reciben TH presenta resolución de la hipoxemia después de 15 meses de haberse realizado el procedimiento quirúrgico<sup>62</sup>.

## 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 PaO<sub>2</sub>, 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/](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<sup>a</sup> 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.