

TESIS DE LA UNIVERSIDAD
DE ZARAGOZA

2021 202

Juan Francisco Cueva Recalde

Análisis de deformación miocárdica en pacientes con cirrosis hepática.

Director/es

Lorente Pérez, Sara
Casasnovas Lenguas, José Antonio

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

ISSN 2254-7606



Premsas de la Universidad
Universidad Zaragoza



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

**ANÁLISIS DE DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA EN
PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA.**

Autor

Juan Francisco Cueva Recalde

Director/es

Lorente Pérez, Sara
Casasnovas Lenguas, José Antonio

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

2021



**Universidad
Zaragoza**

TESIS DOCTORAL

**ANÁLISIS DE DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA EN
PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA**

Doctorando

Juan Francisco Cueva Recalde

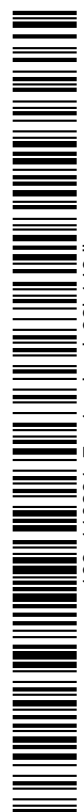
Directora

Dra. Sara Lorente Pérez

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Medicina

2020



e193e110291a7ce1acceda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acceda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 1 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 2 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



Universidad Zaragoza

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología

TESIS DOCTORAL

**ANÁLISIS DE DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA EN
PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA**

Doctorando

Juan Francisco Cueva Recalde

Directora

Dra. Sara Lorente Pérez

2020



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 3 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 4 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

TÍTULO

Análisis de deformación miocárdica
en pacientes con cirrosis hepática

SUBTÍTULO

Análisis de deformación miocárdica por
ecocardiografía en pacientes con cirrosis hepática:
relación con el estadio de la enfermedad y
pronóstico a largo plazo

Doctorando

Juan Francisco Cueva Recalde

Licenciado en Medicina

Médico Especialista en Cardiología

Directora

Dra. Sara Lorente Pérez

Doctora en Medicina

Médico Especialista en Aparato Digestivo

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Firmado electrónicamente por

ANGEL LANAS ARBELOA

Organismo: Universidad de Zaragoza

Cargo o Rol

Coordinador de la Comisión Académica del Programa de
Doctorado en Medicina

Página: 5 / 201

Fecha

19/01/2021 20:12:00



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valida.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 6 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

CARTA DE LA DIRECTORA

La directora de Tesis,

Dra. Sara Lorente Pérez, Doctora en Medicina y Cirugía y Profesora Asociada del Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología de la Universidad de Zaragoza,

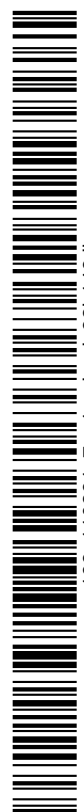
CERTIFICA:

Que la memoria de Tesis presentada por D. Juan Francisco Cueva Recalde con el título “*ANÁLISIS DE DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA*” para optar al grado de Doctor por la Universidad de Zaragoza, ha sido realizada bajo mi dirección, cumple los requisitos necesarios por la legislación vigente, se enmarca dentro de las líneas de investigación seguidas por el candidato durante sus estudios de Postgrado, coincide con el Proyecto de Tesis presentado originalmente y posee la calidad científica necesaria para la obtención de dicho título

Fdo:




Dra. Sara Lorente Pérez



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 7 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 8 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

AGRADECIMIENTOS


A Dios, por todas sus bendiciones que me han permitido llegar hasta aquí;
a Sara, mi esposa, por su amor y paciencia, y por regalarme el apoyo y el tiempo necesarios, sin ella este proyecto no hubiese visto la luz;
a Sofía, mi hija, por llenar mi vida, por ser mi motivación y mi fortaleza;
a mis padres, por darme todo lo que soy, por su amor, por sus sacrificios y apoyo incondicional;
a los pacientes que participaron en este trabajo, por su generosidad y colaboración;
a la Dra. Sara Lorente, por haber enriquecido este trabajo y por dirigir esta tesis con rigor científico, paciencia y cercanía;
al Dr. José Antonio Casasnovas, por la tutorización de este proyecto;
a todos mis compañeros de la sección de Ecocardiografía del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, por su permanente disposición a cooperar;
a todos los trabajadores del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa que indirectamente con su trabajo han ayudado para que esta tesis sea una realidad.

Gracias.



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 9 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	




e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 10 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

ÍNDICE

I INTRODUCCIÓN.....	3
1. CIRROSIS HEPÁTICA Y MIOCARDIOPATÍA CIRRÓTICA.....	3
1.1. DEFINICIÓN Y PREVALENCIA	3
1.2. FISIOPATOLOGÍA	5
1.2.1. Disfunción Circulatoria	5
1.2.2. Mecanismos fisiopatológicos moleculares implicados en la miocardiopatía cirrótica	9
1.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	10
1.4. DISFUNCIÓN SISTÓLICA.....	10
1.5. DISFUNCIÓN DIASTÓLICA	12
1.6. ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRÁFICAS	16
1.7. BIOMARCADORES.....	16
1.8. DIAGNÓSTICO.....	17
1.9. TRATAMIENTO.....	17
1.10. PRONÓSTICO	18
2. DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA	20
2.1. INTRODUCCIÓN	20
2.2. ARQUITECTURA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO	21
2.2.1. Transmuralidad de la enfermedad	21
2.3. VALORACIÓN DE LA DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA	22
2.3.1. Parámetros y definiciones	22
2.3.2. Valores de referencia y variabilidad interproveedores	24
2.3.3. Técnicas.....	25
2.3.3.1. Imagen de Doppler Tisular	25
2.3.3.2. Speckle-Tracking	26
2.4. APLICACIONES DEL ANÁLISIS DE DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA.....	30
2.4.1. Insuficiencia cardiaca con FEVI reducida.	30
2.4.2. Insuficiencia cardiaca con FEVI preservada.	31
2.4.3. Cardiopatía isquémica.	31
2.4.4. Valvulopatías.....	32
2.4.4.1. Insuficiencia mitral.....	32

CSV: e193e110291a7ce1acceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 11 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

2.4.4.2. Estenosis aórtica	33
2.4.5. Cardiotoxicidad	34
2.4.6. Miocardiopatía Hipertrófica	35
2.4.7. Amiloidosis	36
2.4.8. Ventrículo derecho	36
2.4.9. Aurícula izquierda	36
3. DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA Y MIOCARDIOPATÍA CIRRÓTICA	37
3.1. EVIDENCIA INICIAL	37
3.2. PUBLICACIONES POSTERIORES	39
3.3. VALORACIÓN CON IMAGEN CARDIACA MULTIMODALIDAD	43
3.4. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE	46
4. NUEVA DEFINICIÓN DE MIOCARDIOPATÍA CIRRÓTICA	48
II JUSTIFICACIÓN	49
III HIPÓTESIS	53
IV OBJETIVOS	57
V MATERIAL Y MÉTODO	61
1. DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO	63
2. POBLACIÓN DE ESTUDIO	63
2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	63
2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	64
2.3. TAMAÑO DE LA MUESTRA	64
2.4. MÉTODO DE MUESTREO	65
3. MÉTODOS	66
3.1. RECOGIDA DE DATOS	66
3.2. ECOCARDIOGRAMA	67
3.3. ACTIVIDAD DE RENINA PLASMÁTICA	68
4. VARIABLES	69
5. SEGUIMIENTO	72
6. ESTRATEGIA DE ANÁLISIS	73
6.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	73
6.2. ANÁLISIS BIVARIADO	74
7. ASPECTOS ÉTICOS	74
VI RESULTADOS	77

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 12 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.umizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

1.	CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	79
2.	VARIABLES RELACIONADAS CON LA ENFERMEDAD HEPÁTICA.....	81
3.	PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS	83
3.1.	DIMENSIONES Y FUNCIÓN SISTÓLICA	83
3.2.	FUNCIÓN DIASTÓLICA	84
	86
4.	DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA	87
4.1.	ANÁLISIS DESCRIPTIVO	87
4.2.	VARIABILIDAD Y CORRELACIÓN	87
4.3.	RELACIÓN DE DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA CON LAS VARIABLES DE ESTUDIO	89
5.	MIOCARDIOPATÍA CIRRÓTICA	91
6.	DISFUNCIÓN CIRCULATORIA.....	94
7.	SEGUIMIENTO.....	98
7.1.	MORTALIDAD	99
7.2.	HOSPITALIZACIÓN	101
7.3.	SÍNDROME HEPATORRENAL Y ASCITIS REFRACTARIA	103
8.	CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DEL ANÁLISIS DE DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA	104
8.1.	MORTALIDAD	104
8.2.	HOSPITALIZACIÓN	105
8.3.	PUNTOS DE CORTE	105
9.	RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LOS NUEVOS PUNTOS DE CORTE DE LOS PARÁMETROS DE DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA.....	106
9.1.	MIOCARDIOPATÍA CIRRÓTICA.....	106
9.2.	RELACIÓN ENTRE LOS NUEVOS PUNTOS DE CORTE DE DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA CON ENFERMEDAD HEPÁTICA Y DISFUNCIÓN CIRCULATORIA	107
10.	ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.....	110
10.1.	MORTALIDAD.....	110
10.2.	HOSPITALIZACIÓN.....	115
10.3.	VALOR PRONÓSTICO ADICIONAL DE LA DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA.	121
11.	RESUMEN DE LOS RESULTADOS	128
VII	DISCUSIÓN.....	133
1.	FUNCIÓN SISTÓLICA Y DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA	138
2.	FUNCIÓN DIASTÓLICA.....	146

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 13 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

3. INTERVALO QT	150
4. MIOCARDIOPATÍA CIRRÓTICA	152
5. LIMITACIONES.....	156
VIII CONCLUSIONES.....	159
BIBLIOGRAFÍA	163
ANEXOS	175



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 14 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. 1	Crterios diagn3sticos de Miocardiopatía Cirr3tica	4
Tabla 1. 2	Parámetros de deformación miocárdica.	23
Tabla 1. 3	Valores de referencia para SLG según distintos proveedores.....	25
Tabla 1. 4	Estudios de deformación miocárdica en paciente con cirrosis hepática.	47
Tabla 1. 5	Crterios diagn3sticos actualizados de Miocardiopatía Cirr3tica	48
Tabla 5. 1	Operacionalización de variables.....	69
Tabla 6. 1	Variables demográficas y antecedentes clínicos.....	79
Tabla 6. 2	Variables relacionadas con la severidad de la enfermedad hepática	82
Tabla 6. 3	Parámetros ecocardiográficos.....	83
Tabla 6. 4	Variables de estudio según la presencia de Disfunción Diast3lica.....	85
Tabla 6. 5	Parámetros de deformación miocárdica	87
Tabla 6. 6	Regresión univariante y multivariante para SLG	90
Tabla 6. 7	Regresión univariante y multivariante para SCG.....	90
Tabla 6. 8	Variables de estudio según la presencia de Miocardiopatía Cirr3tica	92
Tabla 6. 9	Variables de estudio según la presencia de Disfunción Circulatoria.....	94
Tabla 6. 10	Regresión multivariante para disfunción circulatoria	97
Tabla 6. 11	Eventos durante el seguimiento.....	98
Tabla 6. 12	Variables de estudio según mortalidad	99
Tabla 6. 13	Variables de estudio según hospitalización.....	101
Tabla 6. 14	Parámetros de deformación miocárdica según categorías Child.....	107
Tabla 6. 15	Parámetros de deformación miocárdica en pacientes Child A y Child B/C.....	107
Tabla 6. 16	Parámetros de deformación miocárdica según disfunción circulatoria ...	108
Tabla 6. 17	Regresión de Cox para mortalidad	114
Tabla 6. 18	Regresión de Cox para ingresos hospitalarios.....	115



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 15 / 201	
Firmado electr3nicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 16 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1 Mecanismos fisiopatológicos implicados en la miocardiopatía cirrótica	8
Figura 1.2 Cálculo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo	11
Figura 1.3 Parámetros utilizados para la valoración de la función diastólica	14
Figura 1.4 Algoritmo de valoración de la función diastólica	15
Figura 1.5 Componentes de la deformación miocárdica	22
Figura 1.6 Esquema de ojo de buey de strain longitudinal global	28
Figura 1.7 Adquisición y análisis de strain longitudinal en plano de 4 cavidades	29
Figura 5.1 Flujo de Pacientes.....	66
Figura 6.1 Histograma de edad	80
Figura 6.2 Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular	80
Figura 6.3 Etiología de cirrosis hepática.....	81
Figura 6.4 Distribución de la población de estudio según su clase Child.	81
Figura 6.5 Distribución de los resultados de la valoración de la función diastólica	84
Figura 6.6 Distribución del grado de disfunción diastólica	84
Figura 6.7 Diagrama de caja para SLG	88
Figura 6.8 Diagrama de caja para SCG	88
Figura 6.9 Relación entre SLG y SCG	89
Figura 6.10 Distribución de la alteración de la función cardiaca en pacientes con Miocardiopatía Cirrótica.....	91
Figura 6.11 Diagrama de caja para SLG según la presencia de disfunción circulatoria .	96
Figura 6.12 Diagrama de caja para SCG según la presencia de disfunción circulatoria.	97
Figura 6.13 Curva COR de los parámetros de deformación miocárdica para mortalidad	104
Figura 6.14 Curva COR de los parámetros de deformación miocárdica para ingresos	105
Figura 6.15 Distribución de la alteración de la función cardiaca	106
Figura 6.16 Diagrama de caja para SLG según categoría Child y disfunción circulatoria	109
Figura 6.17 Diagrama de caja para SCG según categoría Child y disfunción circulatoria	109
Figura 6.18 Curva COR de MELD para ingresos hospitalarios	110

CSV: e193e110291a7ce1acceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 17 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acceda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acceda32b146dbe>

Figura 6.19 Curva de Kaplan-Meier para mortalidad según SLG 111

Figura 6.20 Curva de Kaplan-Meier para mortalidad según SCG..... 111

Figura 6.21 Curva de Kaplan-Meier para mortalidad según miocardiopatía cirrótica 112

Figura 6.22 Curva de Kaplan-Meier para mortalidad según disfunción circulatoria ... 112

Figura 6.23 Curva de Kaplan-Meier para mortalidad según disfunción diastólica 113

Figura 6.24 Curva de Kaplan-Meier para mortalidad según Child 113

Figura 6.25 Curva de Kaplan-Meier para mortalidad según MELD..... 114

Figura 6.26 Curva de Kaplan-Meier para ingresos según SLG..... 116

Figura 6.27 Curva de Kaplan-Meier para ingresos según SCG 116

Figura 6.28 Curva de Kaplan-Meier para ingresos según miocardiopatía cirrótica..... 117

Figura 6.29 Curva de Kaplan-Meier para ingresos según disfunción circulatoria..... 117

Figura 6.30 Curva de Kaplan-Meier para ingresos según disfunción diastólica 118

Figura 6.31 Curva de Kaplan-Meier para ingresos según Child 118

Figura 6.32 Curva de Kaplan-Meier para ingresos según MELD 119

Figura 6.33 Curva de Kaplan-Meier para ingresos según cuartiles de SLG..... 120

Figura 6.34 Curva de Kaplan-Meier para mortalidad según disfunción circulatoria y SLG 121

Figura 6.35 Curva de Kaplan-Meier para mortalidad según disfunción circulatoria y SCG 122

Figura 6.36 Curva de Kaplan-Meier para mortalidad según Child y SLG. 122

Figura 6.37 Curva de Kaplan-Meier para mortalidad según Child y SCG..... 123

Figura 6.38 Curva de Kaplan-Meier para mortalidad según MELD y SLG. 123

Figura 6.39 Curva de Kaplan-Meier para mortalidad según MELD y SCG..... 124

Figura 6.40 Curva de Kaplan-Meier para ingresos según disfunción circulatoria y SLG 125

Figura 6.41 Curva de Kaplan-Meier para ingresos según disfunción circulatoria y SCG 125

Figura 6.42 Curva de Kaplan-Meier para ingresos según Child y SLG..... 126

Figura 6.43 Curva de Kaplan-Meier para ingresos según Child y SCG 126


Figura 6.44 Curva de Kaplan-Meier para ingresos según MELD y SLG. 127

Figura 6.45 Curva de Kaplan-Meier para ingresos según MELD y SCG. 127

CSV: e193e110291a7ce1acceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 18 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

ABREVIATURAS

2C	Plano apical de 2 cavidades
3C	Plano apical de 3 cavidades
4C	Plano apical de 4 cavidades
ABC	Área bajo la curva
AI	Aurícula izquierda
CBP	Cirrosis biliar primaria
COR	Curva de características Operativas para el Receptor
DD	Disfunción Diastólica
DLP	Dislipemia
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DPIVE	Diferencia de presión intraventricular eyectiva
EA	Estenosis aórtica
ECG	Electrocardiograma
EH	Encefalopatía hepática
FC	Frecuencia cardiaca
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
GC	Gasto cardiaco
HDA	Hemorragia digestiva alta
HP	Hipertensión portal
HTA	Hipertensión arterial
IC	Insuficiencia cardiaca
ICFep	Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada
ICFer	Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida
IDT	Imagen de Doppler Tisular
IM	Insuficiencia mitral
IMC	Índice de masa corporal
INR	Tasa internacional normalizada (del inglés <i>International Normalized Ratio</i>)
IT	Insuficiencia tricúspide

CSV: e193e110291a7ce1acceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 19 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

- MC** Miocardiopatía Cirrótica
- MELD** *Model for End-Stage Liver Disease Score*
- ON** Óxido nítrico
- OR** Razón de probabilidades (del inglés *odds ratio*)
- PAPs** Presión de arteria pulmonar en sístole
- PBE** Peritonitis bacteriana espontánea
- QTc** Intervalo QT corregido
- RMC** Resonancia magnética cardiaca
- SC** Strain circunferencial
- SCG** Strain circunferencial global
- SHR** Síndrome hepatorenal
- SL** Strain longitudinal
- SLG** Strain longitudinal global
- SNS** Sistema nervioso simpático
- SR** Strain rate
- SRAA** Sistema renina-angiotensina-aldosterona
- ST** *Speckle-tracking*
- TAD** Tensión arterial diastólica
- TAS** Tensión arterial sistólica
- TIPS** Derivación portosistémica transyugular intrahepática
(del inglés *transjugular intrahepatic portosystemic shunts*)
- TOH** Trasplante ortotópico hepático
- VD** Ventriculo derecho
- VEC** Volumen extracelular
- VHB** Virus hepatitis B
- VHC** Virus hepatitis C
- VI** Ventriculo izquierdo
- VTDVI** Volumen telediastólico del ventriculo izquierdo
- VTSVI** Volumen telesistólico del ventriculo izquierdo
- WMSI** Puntaje de movilidad miocárdica (del inglés *wall motion score index*)


CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 20 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

I | INTRODUCCIÓN

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 21 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 22 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

1. CIRROSIS HEPÁTICA Y MIOCARDIOPATÍA CIRRÓTICA

1.1. DEFINICIÓN Y PREVALENCIA

La cirrosis hepática representa el estadio final de la enfermedad hepática crónica de cualquier etiología. Su prevalencia se ha incrementado en los últimos años aumentando el número de pacientes en riesgo de desarrollar sus complicaciones y que potencialmente requerirán trasplante hepático durante su evolución¹. La cirrosis se asocia a un importante descenso de la expectativa de vida².

En España en 2011 el 2,1% de las altas hospitalarias se relacionan con trastornos hepáticos, dentro de los cuales se encuentra la cirrosis. Específicamente, en Aragón se produjeron en el mismo año, 2.395 altas, representando el 1,9%, muy cerca de la media nacional. En cuanto a mortalidad, se ha estimado que en el año 2013 la patología hepática representó el 2% del total de muertes en Europa, con una tasa de mortalidad de 8,33%³. En cuanto al trasplante hepático, en el año 2011 se realizaron en España 1137 procedimientos. En Aragón la actividad del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, representa una tasa de 2,2 por cada 100.000 habitantes³.

La cirrosis hepática tiene múltiples causas etiológicas, pero independientemente de éstas, se ha asociado a alteraciones cardiovasculares específicas desde hace más de 60 años⁴, que incluso han sido descritas en niños con enfermedades hepáticas⁵.

Hace más de una década se postuló una definición de Miocardiopatía Cirrótica (MC) como una entidad clínica propia, proponiendo sus criterios diagnósticos, Tabla 1.1^{6,7}.

Sin embargo, estos criterios tienen múltiples limitaciones⁸, entre ellos la ambigüedad de ciertos parámetros y de sus puntos de corte, así como la dificultad en la práctica clínica diaria para determinar otros, como por ejemplo, la respuesta cardíaca a al ejercicio o estrés farmacológico.



e193e110291a7ce1acceda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acceda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 23 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Tabla 1. 1 Criterios diagnósticos de Miocardiopatía Cirrótica

<p>Criterios diagnósticos de Miocardiopatía Cirrótica</p> <p><i>World Congress of Gastroenterology 2005</i></p>
<p>“Disfunción cardiaca en pacientes con cirrosis caracterizada por una respuesta contráctil alterada al estrés y/o relajación diastólica alterada con alteraciones electrofisiológicas, en ausencia de otra patología cardiaca conocida”</p>
<p>Criterios diagnósticos</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Disfunción sistólica:</u> Respuesta anormal del gasto cardiaco en ejercicio, sobrecarga de volumen o estrés farmacológico. Fracción de eyección de ventrículo izquierdo basal < 55% • <u>Disfunción diastólica</u> Relación onda E/onda A < 1 (corregido por edad) Prolongación del tiempo de desaceleración (>200ms) Prolongación del tiempo de relajación isovolumétrica (>80ms) • <u>Criterios adicionales</u> Alteraciones electrofisiológicas Insuficiencia cronotropa Intervalo QTc prolongado Dilatación de aurícula izquierda Incremento de la masa de ventrículo izquierdo Aumento de valores de péptido natriurético Aumento de valores de troponina

La falta de actualización de estos criterios ha llevado a que la definición de disfunción diastólica (DD) haya quedado obsoleta sin corresponderse a las guías vigentes⁹. En este sentido, el desarrollo tecnológico ha permitido contar con nuevas herramientas para la valoración de la función sistólica como el análisis de la deformación miocárdica, como se detalla más adelante.

Pese a que este concepto representó un punto de partida, no ha servido para determinar la prevalencia real de MC. Ello es debido a que la MC suele manifestarse únicamente



CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 24 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

cuando el paciente se somete a periodos de estrés (complicaciones intercurrentes). Sin embargo hay estimaciones, basadas en la presencia de prolongación del intervalo QT corregido (QTc), que sitúan la prevalencia en el 25% de los pacientes con cirrosis Child A, 51% en Child B y 60% en Child C^{4,10}.

1.2. FISIOPATOLOGÍA

A lo largo del curso de la cirrosis el aumento de la resistencia vascular intrahepática debido a la fibrosis, unido al aumento del tono vascular intrahepático asociado a la activación de los elementos contráctiles del tejido hepático, origina la aparición de hipertensión portal.

El aumento de la presión portal conduce a una vasodilatación esplácnica con el consecuente descenso de las resistencias vasculares y de la tensión arterial. De forma progresiva se desarrolla un estado hiperdinámico caracterizado por aumento del gasto cardíaco (GC) y del volumen plasmático. A su vez, la vasodilatación esplácnica conduce a un descenso de la volemia efectiva por reducción del volumen central, llevando a la activación de los sistemas vasoactivos renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y nervioso simpático (SNS). Aunque la activación de estos sistemas permite inicialmente mantener la homeostasis circulatoria, a medida que aumenta la vasodilatación esplácnica estos mecanismos se tornan insuficientes y el gasto cardíaco disminuye¹¹. El síndrome hepatorenal (SHR) se ha relacionado con disfunción cardíaca en varios estudios^{12,13}.

1.2.1. Disfunción Circulatoria

La disfunción circulatoria característica de los pacientes con cirrosis juega un papel fundamental en el desarrollo de ascitis, hiponatremia dilucional y síndrome hepatorenal, y puede ser un mecanismo que contribuya al desarrollo de infecciones bacterianas y de encefalopatía hepática. El conocimiento de la patogenia de la disfunción circulatoria ha ido evolucionando a lo largo de los años, y en la actualidad se



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 25 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

crea que es el resultado de la vasodilatación esplácnica progresiva que acompaña a la hipertensión portal, asociado a un deterioro de la función cardíaca^{11,14}.

La hipertensión portal (HP) es una característica típica de los pacientes con cirrosis. El principal mecanismo fisiopatológico es el aumento de la resistencia intrahepática a la circulación portal, que a su vez se debe a tres mecanismos etiopatogénicos principales: compresión mecánica centrolobulillar (componente anatómico), vasoconstricción y disfunción endotelial (componente funcional)¹⁵⁻¹⁷.

La compresión mecánica es secundaria al depósito de colágeno en los acinos hepáticos, lo que genera una reducción de la luz sinusoidal; por otro lado, los nódulos de regeneración comprimen las vénulas centrolobulillares. El segundo mecanismo, la vasoconstricción, se debe al aumento del tono de las células del músculo liso y miofibroblastos, efecto inducido por la acción de varias moléculas como noradrenalina, endotelina y angiotensina II, siendo esta última uno de los principales mediadores debido a su doble acción: efecto vasoconstrictor directo y antinatriurético indirecto ejercido por la producción de aldosterona. Finalmente, las células endoteliales sinusoidales sufren una marcada disfunción con un aumento de los productos derivados de la ciclooxigenasa y un descenso en la biodisponibilidad de óxido nítrico (ON), debido a su vez a la reducción de la actividad de la enzima ON sintetasa^{15,18}.

La vasodilatación esplácnica es otro de los componentes típicos de la cirrosis hepática, y aunque en menor medida, también puede contribuir al desarrollo de HP. Esta vasodilatación se ha relacionado con el establecimiento de conexiones colaterales portosistémicas, pero principalmente se debe al efecto numerosas sustancias vasoactivas, entre las que destacan: prostaciclina, péptido intestinal vasoactivo, histamina, sustancia P, endotoxinas, ácidos biliares y cannabinoides endógenos. Cabe destacar, que a diferencia de lo que sucede en el endotelio intrahepático, en el lecho esplácnico se encuentra aumentada la biodisponibilidad de ON^{15,17,19}.

Como consecuencia de la vasodilatación esplácnica, y también sistémica, se produce una hipovolemia central relativa, pese al aumento neto del volumen sanguíneo. Estas



CSV: e193e110291a7ce1acceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 26 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

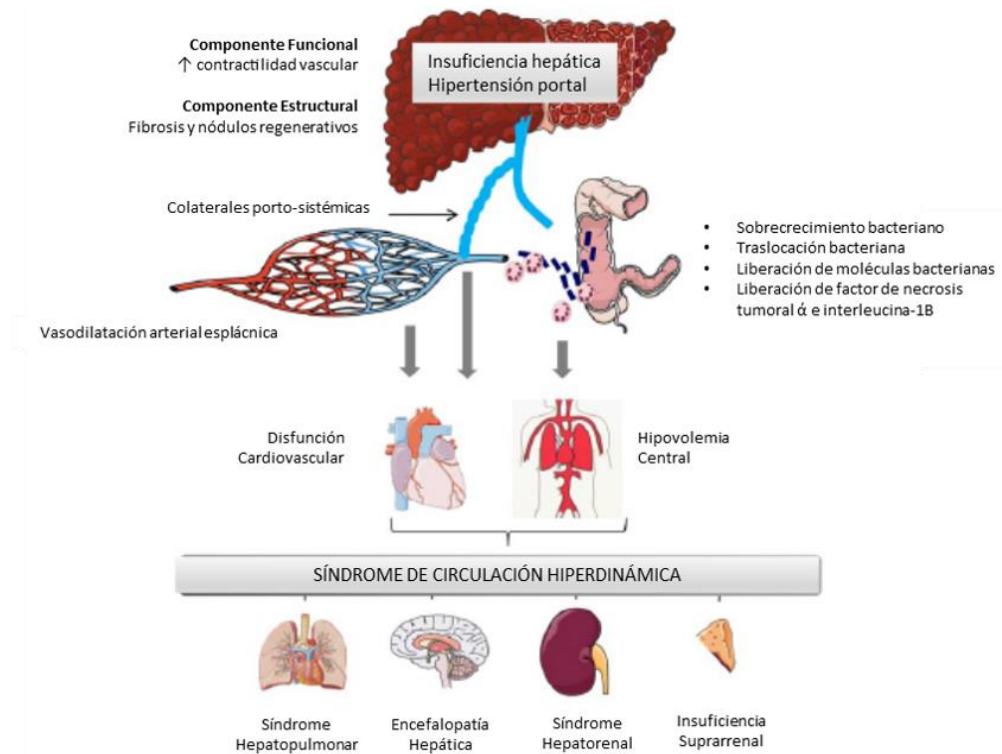
alteraciones son suficientes para activar los baroreceptores, y en última instancia, el SNS y el SRAA, cuyo efecto final es el establecimiento de un estado de circulación hiperdinámica con aumento de la frecuencia y el gasto cardiacos. Es por esto por lo que se ha propuesto que la determinación de la actividad de renina plasmática o de la concentración de noradrenalina pueden ser utilizadas como marcadores sensibles de la disfunción circulatoria²⁰⁻²². En este sentido, Bernanrdi et.al.²³ han demostrado que la activación de estos sistemas, y por consiguiente, el establecimiento de la disfunción circulatoria no es progresivo, ya que se observa un marcado incremento en sus valores entre un fase de descompensación inicial con los primeros episodios de ascitis respecto a pacientes con descompensaciones de larga duración.

Sin embargo, pese a la activación de estos sistemas compensatorios, el lecho arteriolar sistémico se vasodilata. Se cree que el aumento de la biodisponibilidad de ON es uno de los mecanismos implicados en este efecto. Pero cada vez existe más evidencia que soporta la teoría de la endotoxemia sistémica, la cual se origina por la traslocación bacteriana desde el intestino hacia el torrente sanguíneo, y que genera una respuesta inmune con liberación de factor necrosis tumoral alfa y un aumento de la actividad de la enzima ON sintetasa. Desde este punto de vista, la cirrosis avanzada podría ser un síndrome combinado, inflamatorio e hiperdinámico que conduce a un fallo multiorgánico. Finalmente, el desarrollo de cortocircuitos portosistémicos permite que sustancias vasoactivas alcancen la circulación sistémica sin ser depuradas en el hígado, Figura 1.1^{4,5,15}.

Conforme la enfermedad hepática progresa, la vasodilatación esplácnica se acentúa generando un consecuente descenso en las resistencias vasculares sistémicas de una magnitud que ya no puede ser compensada por el aumento del gasto cardiaco, originándose un estado de hipovolemia central efectiva, y siendo este el escenario para el desarrollo de complicaciones como la ascitis refractaria, hiponatremia y el síndrome hepatorenal. Adicionalmente al descenso progresivo de las resistencias vasculares, se ha observado la presencia de disfunción cardiaca intrínseca, MC, representando otro factor adicional para la claudicación de los mecanismos compensatorios^{13,15,24}.


CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 27 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Figura 1.1 Mecanismos fisiopatológicos implicados en la miocardiopatía cirrótica



Adaptado de: Møller S, Bendtsen F. The pathophysiology of arterial vasodilatation and hyperdynamic circulation in cirrhosis. *Liver Int.* 2018;38(4):570–80.

Aunque en la literatura ha existido cierto debate acerca de la secuencia temporal de estos eventos fisiopatológicos, en la actualidad parece que la evidencia apunta a que el estrés por cizallamiento generado por el aumento de la resistencia intrahepática desencadena vasodilatación esplácnica y, posteriormente, sistémica, dando paso finalmente, a la circulación hiperdinámica con sus posibles complicaciones de disfunción multiorgánica^{17,25,26}. De igual manera los indicadores bioquímicos de función hepática no hay mostrado asociación significativa con los parámetros de disfunción circulatoria, y no se han considerado como la causa directa de los cambios hemodinámicos sistémicos²⁶.

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 28 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

1.2.2. Mecanismos fisiopatológicos moleculares implicados en la miocardiopatía cirrótica

Se han implicado varios mecanismos moleculares para explicar la falta de respuesta miocárdica al aumento de la actividad simpática y del SRAA^{10,12,27,28}. El más aceptado es la desensibilización de los receptores β -adrenérgicos. Tal como se ha demostrado en modelos animales, la exposición prolongada a altos niveles de noradrenalina lleva a un proceso de regulación negativa de estos receptores en la membrana del cardiomiocito²⁹.

Otra vía estudiada ha sido la del ON. Varios modelos de laboratorio han identificado una vía mediada por GMPc que produce inhibición de los receptores beta. Parte de este efecto se produce por el aumento de factor necrosis tumoral alfa y de interleuquina 1β que son los encargados de aumentar la producción de ON^{27,29}. El monóxido de carbono podría tener efectos similares⁶.

Los cannabinoides endógenos también se han involucrado como vías moleculares implicadas en la patogenia de la disfunción cardíaca en la cirrosis hepática; específicamente se han encontrado altos niveles de anandamida. Este mediador, en parte, se produce debido al aumento de factor de necrosis tumoral alfa, y ejerce su efecto a través de los receptores CB-1 que a su vez alteran la función de los canales L de calcio^{13,27,29}. Adicionalmente se ha descrito que la activación de los receptores CB-1 en el miocardio disminuyen la contractilidad y promueven la apoptosis celular, postulándose como un mecanismo patogénico que explique la disfunción cardíaca³⁰.

Otro factor que juega un papel patogénico importante es la presencia de endotoxinas bacterianas en sangre en los pacientes cirróticos, que a su vez se debe a traslocación bacteriana. Estas sustancias estimulan la síntesis de cannabinoides endógenos desde las plaquetas y macrófagos. Además se ha demostrado que las endotoxinas producen disfunción miocárdica por sí mismas^{27,29}, específicamente el lipopolisacárido ejerce un efecto depresor de la contractilidad miocárdica a través de la depresión del calcio en el retículo sarcoplasmático³⁰.



CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 29 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdceda32b146dbe
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdceda32b146dbe>

Existen otras vías en estudio, una es la de los ácidos biliares y su efecto en la actividad cardíaca, un trabajo experimental demostró que el ácido cólico disminuye la función contráctil y la activación de receptores β -adrenérgicos. Por otro lado se ha postulado que la composición de la membrana del miocardiocito se altera, incrementándose la proporción de colágeno III, que condiciona un aumento de la rigidez, lo que junto al edema subendotelial y al depósito de colágeno intersticial, pueden representar la base para la DD^{29,31}. El aumento en el contenido de colesterol en la membrana celular puede alterar la fisiología de los canales iónicos^{14,31}.

1.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La MC es una entidad subclínica. Las alteraciones cardiovasculares suelen pasar desapercibidas a la exploración, y solo se desenmascaran en situaciones de estrés fisiológico como las complicaciones del curso de la cirrosis hepática, la realización de derivación portosistémica transyugular intrahepática (TIPS, del inglés *Transjugular intrahepatic portosystemic shunts*) o cirugía de trasplante hepático⁶. Los episodios de insuficiencia cardíaca congestiva son inusuales en el paciente con cirrosis hepática^{10,14}.

1.4. DISFUNCIÓN SISTÓLICA

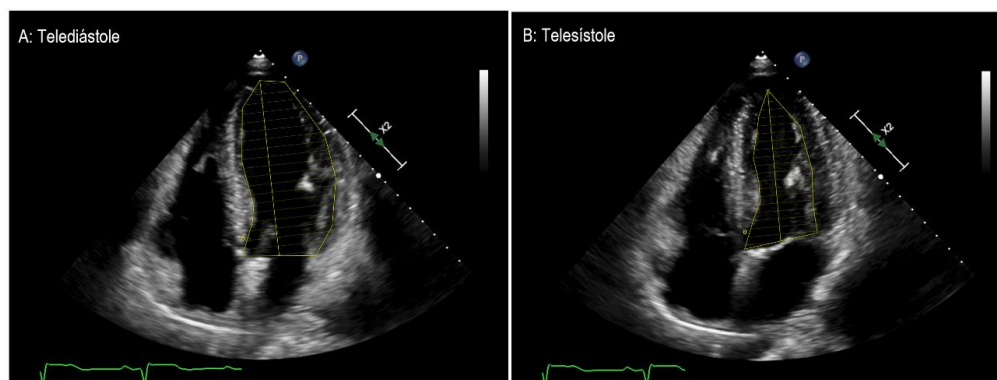
El método recomendado para la valoración de la función sistólica es la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) evaluada por ecocardiografía. Éste se calcula a partir de los volúmenes telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo, los que se obtienen con el método de discos en 2 planos, Figura 1.2³². El método tiene varias limitaciones como las asunciones geométricas y la importante influencia de las condiciones hemodinámicas, además de las relacionadas con la propia técnica ecocardiográfica^{33,34}. Se ha reportado una variabilidad intraobservador del 10%³⁵.

En condiciones basales la combinación de postcarga reducida y el estado de circulación hiperdinámica que caracteriza a los pacientes con cirrosis hepática llevan a que las presiones intracardiacas y la FEVI sean normales⁵, lo que limita la utilidad de ésta última como parámetro para determinar la contractilidad miocárdica³³. Estas circunstancias

CSV: e193e110291a7ce1acdceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 30 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	


dieron lugar a que hasta hace poco tiempo no hubiera sido posible detectar la disfunción sistólica en reposo en los pacientes con MC³⁶.

Figura 1.2 Cálculo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo



A: Plano apical de 4 cavidades en telediástole en el que se ha trazado el volumen del ventrículo izquierdo. B: Plano apical de 4 cavidades en telesístole, se ha realizado el mismo cálculo. A partir de estos valores se obtiene la fracción de eyección.

Por otro lado, cualquier variación de las condiciones descritas anteriormente pondrá de manifiesto la alteración cardíaca subyacente, de esta manera, la prueba de estrés representa una alternativa diagnóstica plausible. Al analizar la respuesta al ejercicio en estos pacientes se ha observado que presentan incrementos de FEVI o GC, menores a los esperados, pese a un adecuado aumento del retorno venoso y del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; asociado a un aumento de las presiones de llenado^{4,12,14}. Resultados parecidos se han encontrado con pruebas de estrés con infusión de dobutamina^{7,27,37}, aunque en un estudio solo 10% de los pacientes presentaron resultados anormales en pacientes con afectación hepática no severa²⁷. Hallazgos como este, junto a los potenciales efectos adversos, han llevado a la recomendación de reservar la prueba de estrés con dobutamina únicamente para diagnóstico de enfermedad coronaria^{27,38}. Existen trabajos publicados con resultados similares con pruebas de infusión de otras sustancias vasoactivas como terlipresina y angiotensina II¹⁴, pero con escasa aplicabilidad clínica.

CSV: e193e110291a7ce1acceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 31 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

Sampaio et.al.³⁹ estudiaron a 36 pacientes mediante prueba de estrés con dobutamina y resonancia magnética cardiaca (RMC). Los resultados no mostraron diferencias significativas en la dimensión de cavidades cardíacas. El incremento de FEVI durante la infusión de dosis bajas de dobutamina (10ug/kg/min) fue significativamente menor respecto a los controles sin cirrosis, efecto que no se vio con dosis medias (20ug/kg/min).

En los últimos años el desarrollo de una nueva técnica de ecocardiografía, el análisis de deformación miocárdica, ha representado un notable avance en el diagnóstico de las enfermedades cardiacas⁴⁰. Una de sus principales características es la de detectar daño miocárdico subclínico de manera precoz; y lo hace determinando la deformación de las fibras miocárdicas varios planos espaciales: longitudinal, circunferencial y radial. En el campo de la MC esta técnica representa la oportunidad de identificar a pacientes con disfunción sistólica en reposo sin la necesidad de técnicas invasivas, como se detalla más adelante.

1.5. DISFUNCIÓN DIASTÓLICA

Tradicionalmente la valoración de la función diastólica se había realizado mediante el análisis del flujo transmitral, onda E y onda A^{41,42}, sin embargo, estos índices son muy susceptibles de variación con la edad, las condiciones hemodinámicas o alteraciones del ritmo y frecuencia cardiaca⁹.

Las guías actuales recomiendan el estudio de Doppler tisular para determinar la velocidad sistólica del anillo mitral (onda e') y la relación onda E / onda e', así como el volumen de la aurícula izquierda (AI) y la velocidad máxima del flujo de insuficiencia tricúspide (IT), Figura 1.3^{9,43,44}, de hecho en los objetivos de estas guías se destaca el emplear los parámetros más fiables, reproducibles y sencillos para lograr una valoración integral de la función diastólica.

Es así como se propone un algoritmo diagnóstico basado en los parámetros antes descritos que permite identificar la presencia de DD, y en su caso, clasificarla como grado

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 32 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

1, 2 o 3 (Figura 1.4). Es importante destacar que cuando no se pueden determinar todos los parámetros ecocardiográficos, la función diastólica puede ser catalogada como indeterminada⁹.

La prevalencia de DD en la cirrosis según varios estudios se sitúa entre el 40-70% y la mayoría presentan disfunción grado I o II¹⁴.

Algunos trabajos⁷ han encontrado relación de la DD con la severidad de la enfermedad hepática, mientras que otros no⁴¹. Los pacientes con ascitis tienen mayor prevalencia de DD, y la paracentesis mejora estos parámetros.

De igual manera, la DD se ha correlacionado con el pronóstico de los pacientes que requieren un TIPS y de hecho, se han descrito fallecimientos a causa de insuficiencia cardíaca post-TIPS en pacientes con DD¹², ya que tras el procedimiento la precarga aumenta de manera significativa, sobrecargando a los ventrículo y llevando a un gran aumento de la presión capilar pulmonar. Por el mismo mecanismo la DD se asocia con peor pronóstico en postoperatorio de trasplante hepático, específicamente con rechazo del injerto y mortalidad^{29,45}.

Asimismo, algunos estudios han encontrado asociación entre la DD con el SHR y la supervivencia^{5,46}. De cualquier forma, parece ser que la relación entre DD y pronóstico en pacientes sin tratamientos invasivos no es concluyente²⁹.

Además de los mecanismos fisiopatológicos señalados previamente, parece que el principal desencadenante de la DD en el paciente con cirrosis hepática es la hipertrofia ventricular, la cual a su vez se debe principalmente al aumento de la aldosterona circulante. De hecho, el aumento de aldosterona se ha señalado como un marcador precoz de daño miocárdico. Se ha demostrado el 75% de los pacientes con DD presentan hipertrofia ventricular izquierda.

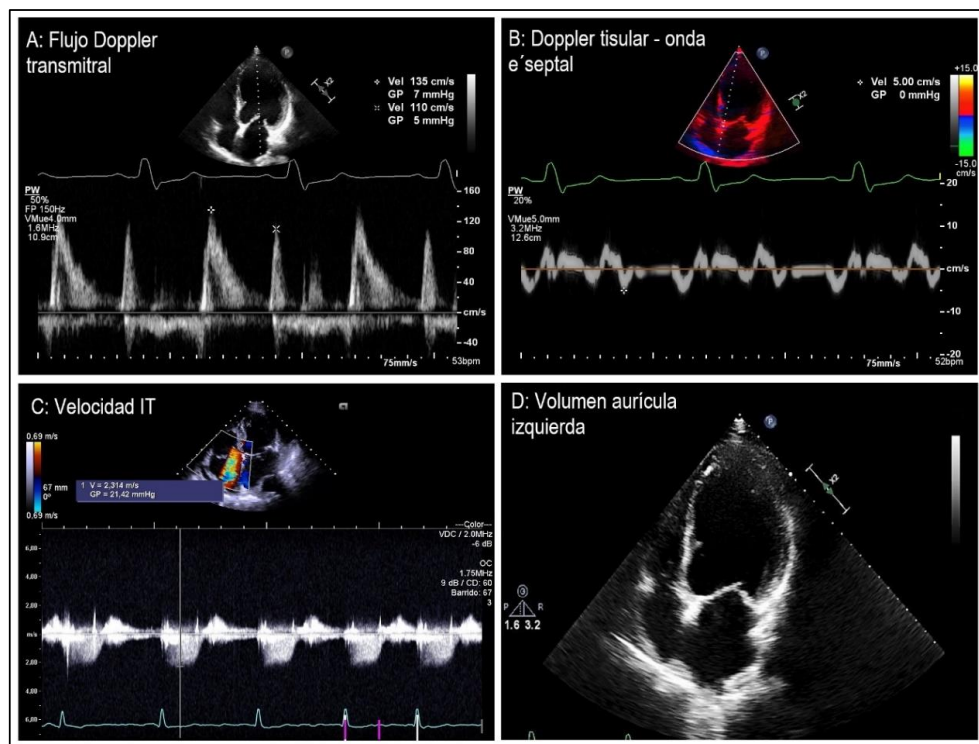


e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe
Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>


CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 33 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Todas estas consideraciones expuestas sugieren que se debe ser cauteloso en la interpretación de los estudios previos ya que la mayoría emplea la definición de DD basada en el flujo transmitral; un ejemplo que demuestra el impacto de esta cuestión es que en un estudio de Sampaio et.al.⁴⁷ la prevalencia de DD bajó del 40% con los criterios anteriores a 16% al aplicar las guías vigentes. Estos datos van en relación con la reducción del 50-60% en el diagnóstico de DD en los informes de ecocardiografía valorados por Gopalakrishnan et.al. tras la publicación de las directrices actuales⁴⁸.

Figura 1.3 Parámetros utilizados para la valoración de la función diastólica

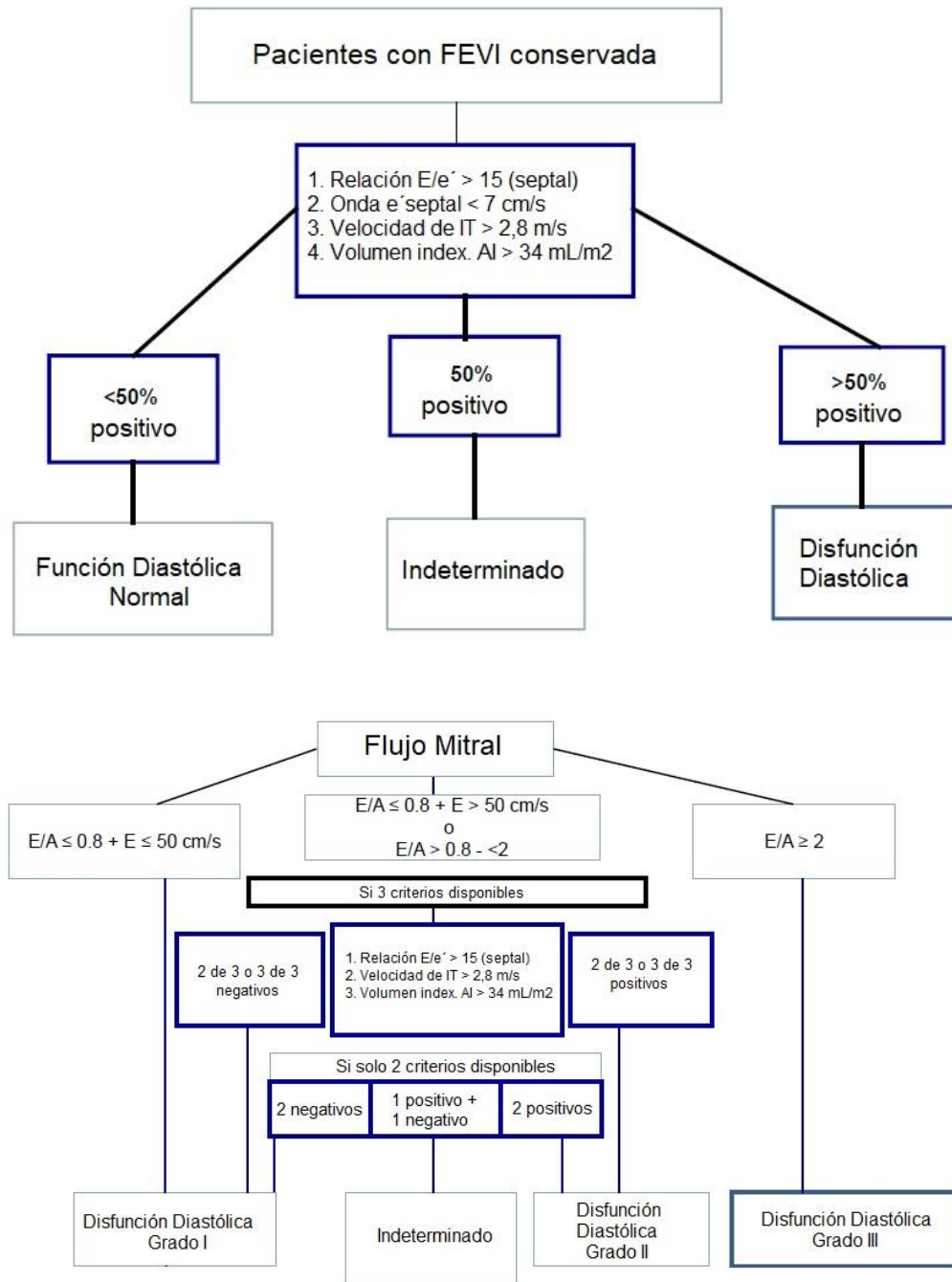


A: velocidad del flujo transmitral evaluado por Doppler pulsado, se observa la onda E protodiastólica y la onda A telediastólica. B: velocidad del anillo mitral septal evaluada por Doppler tisular, onda e'. C: velocidad máxima de insuficiencia tricúspide (IT) evaluada por Doppler continuo. D: plano apical de 4 cavidades para medir el volumen de aurícula izquierda, se realiza la misma medición en el plano apical de 2 cavidades para obtener el volumen biplano.

CSV: e193e110291a7ce1accdeda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 34 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

e193e110291a7ce1accdeda32b146dbe
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1accdeda32b146dbe>

Figura 1.4 Algoritmo de valoración de la función diastólica



Adaptado de: Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2016;17(12):1321–60. AI: aurícula izquierda, FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo, IT: insuficiencia tricúspide



CSV: e193e110291a7ce1accdeda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 35 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

1.6. ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRÁFICAS

La prolongación del intervalo QT es la manifestación predominante de la MC ya que se encuentra presente en el 50% de los pacientes. Sus mecanismos no se han establecido por completo, pero podría relacionarse con la elevada concentración de noradrenalina circulante. Los betabloqueantes han demostrado disminuir el QTc únicamente en los pacientes que lo tienen prolongado, mientras que en aquellos con valores basales normales se ha observado un incremento de este intervalo. Además, el intervalo QTc se correlaciona con la severidad de la cirrosis^{27,29}.

Por otro lado, en la MC también se ha descrito el desacoplamiento electromecánico. En un corazón sano la duración del intervalo QT representa la duración del potencial de acción, la cual está acoplada a la duración de la contracción ventricular. Ensayos en pacientes con cirrosis han observado que la sístole mecánica tiene mayor duración²⁹, y que esta alteración puede resultar en disminución de la función contráctil⁴. Además existen datos que reflejan un alargamiento del QTc en pacientes sometidos a TIPS, lo cual sugiere que el cortocircuito porto-sistémico está en directa relación^{5,10}. El sangrado por varices produce también que el intervalo QTc se prolongue, sin volver a sus valores basales hasta 6 semanas después y puede existir relación con la mortalidad por esta causa⁴.

La relación entre la duración del QTc y el desarrollo de arritmias en pacientes cirróticos no se ha logrado establecer de forma definitiva⁵. El trasplante disminuye la duración del QTc¹².

1.7. BIOMARCADORES

Existen varios trabajos que han registrado valores elevados de péptido natriurético cerebral y de su prohormona, tanto en pacientes cirróticos compensados como en descompensados. Al parecer existe asociación con el grado de severidad de la cirrosis^{31,49}.

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 36 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Por otro lado, se ha encontrado relación entre el aumento de troponina C ultrasensible y supervivencia⁵. Un trabajo menciona su utilidad para estratificar pacientes que van a ser sometidos a TIPS³¹.

1.8. DIAGNÓSTICO

La detección de la disfunción sistólica se basa en el ecocardiograma transtorácico, sin embargo, y como se ha mencionado antes la FEVI es un parámetro poco útil para el diagnóstico de MC en condiciones de reposo. La realización de una prueba de esfuerzo con dobutamina tiene limitaciones de sensibilidad y de aplicabilidad en la práctica habitual. Por todo ello, la deformación miocárdica se presenta como la alternativa más prometedora.

La evaluación de la función diastólica se ha basado tradicionalmente en el análisis del flujo transmitral. Sin embargo, esta aproximación se ha visto limitada por su variación con la edad y las condiciones hemodinámicas. Por este motivo en la actualidad se debe utilizar el estudio de Doppler Tisular para empezar a obtener evidencia basada en criterios fiables.

El intervalo QTc podría representar un método de identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar MC, o sus complicaciones. Sin embargo, por sí mismo no es suficiente para el diagnóstico. Los biomarcadores cuentan con limitada evidencia que soporte su uso, pero parece adecuado considerarlos como factores adicionales¹⁴.

1.9. TRATAMIENTO

El tratamiento médico de la MC no está establecido, y la aplicación de los fármacos utilizados en la insuficiencia cardiaca en estos pacientes tiene sus matices. Los inhibidores de la enzima convertidora del angiotensina, al ser vasodilatadores, no son útiles en la situación de vasodilatación generalizada de la cirrosis⁵⁰. Sin embargo, los antagonistas del receptor de la angiotensina II, específicamente losartán han mostrado ser eficaces y seguros en pacientes compensados y descompensados⁵¹. Los



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 37 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

betabloqueantes no cardioselectivos se utilizan sistemáticamente para prevenir el sangrado por varices, pero no hay evidencia de su eficacia en la MC; teóricamente los agentes selectivos tienen la ventaja de no inducir boqueo alfa y por consiguiente evitar mayor vasodilatación. Pese a lo anterior hay trabajos que señalan la seguridad del carvedilol⁵².

El trasplante hepático normaliza el metabolismo y el estado circulatorio, así como la función cardiaca. Se han reportado datos que han establecido que entre 6 y 12 meses posttrasplante es el tiempo que tarda la masa miocárdica y la respuesta al ejercicio en alcanzar valores normales⁵

1.10. PRONÓSTICO

Es difícil establecer cuál es el impacto real de la MC en los pacientes dadas sus características clínicas y fisiopatológicas. La ausencia de una definición clara ha contribuido al problema. Sin embargo, existe evidencia que apunta a que la MC es un factor mal pronóstico que no solo complica la historia natural de la enfermedad, si no que aumenta la morbimortalidad de los procedimientos invasivos como TIPS o trasplante hepático.

Se ha demostrado que los pacientes con gasto cardiaco disminuido tienen mayor tendencia a desarrollar SHR⁵³. La incapacidad para mantener una adecuada perfusión renal en presencia de vasodilatación sistémica es la base para esta asociación. La consecuencia fisiopatológica del SHR es un aumento de la vasoconstricción y mayor deterioro hemodinámico⁵⁴. Se ha observado que los pacientes que desarrollan SHR como complicación de un episodio de peritonitis bacteriana espontánea (PBE) tienen mayor reducción del GC¹⁴.

De igual manera existe un subgrupo de pacientes con PBE que desarrollan un rápido deterioro de la función cardiovascular, debido a la incapacidad de suplir el aumento de la demanda circulatoria secundaria⁵⁵.



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe
Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 38 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

La DD, como se ha comentado antes, presenta evidencia contradictoria; sin embargo, los trabajos que utilizan la definición vigente y que realizan un seguimiento mayor muestran resultados más uniformes que resaltan el valor pronóstico de la DD¹⁴.

En el periodo perioperatorio de trasplante hepático se ha descrito que aquellos pacientes con disfunción miocárdica presentan mayor tasa de complicaciones; y de hecho, el 25% de pacientes sufre eventos cardiovasculares⁵⁰. Existen datos que señalan que los pacientes con disfunción miocárdica presentan una estancia en unidad de cuidados intensivos posttrasplante de 10 días mayor que los controles, con más infecciones, rechazo de injerto y estancia hospitalaria⁷.

En resumen, se puede decir que un diagnóstico certero de MC permite identificar a los pacientes con mayor riesgo de complicaciones durante el curso de la enfermedad y previo a procedimientos invasivos. Su identificación permitiría poner en marcha estrategias de cuidados más estrictas con monitorización constante y con la colaboración de especialistas que permitan optimizar el estado cardiocirculatorio de los enfermos. Y todo ello encaminado a disminuir el impacto de la MC en la supervivencia, priorizar los casos que obtendrían mayor beneficio con un tratamiento invasivo oportuno y asegurar el éxito de estos, evitando las complicaciones periprocedimiento.



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe
Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 39 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

2. DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA


2.1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha puesto de manifiesto la necesidad de trasladar el momento del diagnóstico de las enfermedades cardiovasculares hacia un estadio precoz, es decir, identificar a los pacientes con mínimos cambios estructurales y mayores probabilidades de remodelado inverso. Este objetivo necesita de un parámetro capaz de detectar los cambios sutiles que se producen en el inicio de la enfermedad.

En la actualidad la determinación de la FEVI es el método utilizado para medir la función sistólica, parámetro que describe un cambio relativo en el volumen, y aunque es ampliamente empleado, existen varias limitaciones en la práctica diaria; por ejemplo, las técnicas empleadas para calcular la FEVI utilizan fórmulas con asunciones geométricas que no siempre son aplicables y sus resultados son muy susceptibles a cambios en la precarga, y especialmente, en la postcarga; asimismo, la frecuencia cardiaca y las alteraciones del ritmo pueden dificultar su medición y su interpretación⁵⁶. Por último, la variabilidad intra e interobservador, 7,9% y 10,1% respectivamente, no es despreciable^{57,58}.

Al hablar de contractilidad regional el escenario se complica aún más. La correcta identificación de asimetrías regionales requiere un proceso de entrenamiento específico así como la adquisición de experiencia, ya que este análisis es cualitativo, subjetivo y, como toda técnica ecocardiográfica, dependiente de la calidad de imagen disponible⁵⁶.

Por todo ello la disponibilidad de una técnica para medir la función sistólica, que sea cuantitativa, reproducible y fiable, supondría un avance considerable en la capacidad diagnóstica de la ecocardiografía actual, convirtiéndose en la base para un tratamiento adecuado y oportuno⁵⁹.

CSV: e193e110291a7ce1acceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 40 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdceda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.umizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdceda32b146dbe>

2.2. ARQUITECTURA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

El conocimiento de la estructura miocárdica del ventrículo izquierdo (VI) es fundamental para comprender el estudio de la deformación así como para optimizar el análisis de los parámetros de medición⁶⁰.

Se ha descrito que los miocitos se encuentran dispuestos de manera que forman dos hélices continuas de fibras, pasando de una hélice orientada hacia la derecha en el subendocardio a una hélice orientada hacia la izquierda en el subepicardio, lo que ocasiona que el eje longitudinal de las fibras rote continuamente, y por consiguiente, sea distinto en cada capa de miocardio: longitudinal, respecto al eje del VI, en el subendocardio, circunferencial en el mesocardio y oblicua en el subepicardio^{60,61}. Esta distribución determina como cada región contribuye a la mecánica miocárdica, por ejemplo, la deformación longitudinal se da gracias a las fibras subendocárdicas⁶⁰.

El análisis de la deformación de las fibras según su orientación ha permitido definir los patrones de mecánica longitudinal, circunferencial, radial y de torsión, Figura 1.5 ⁶².

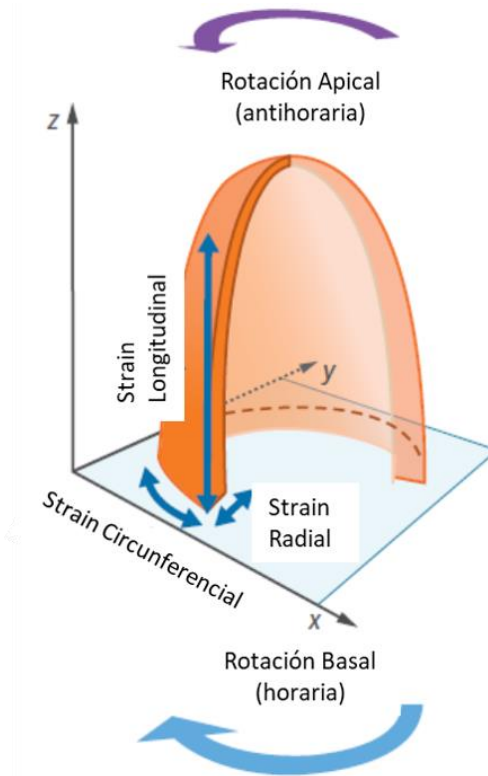
2.2.1. Transmuralidad de la enfermedad

Las fibras longitudinales subendocárdicas son las más vulnerables y también las más sensibles a la presencia de enfermedad, por lo tanto, su valoración permitirá conseguir el objetivo de diagnóstico precoz. Hay que tener en cuenta que la FEVI no se alterará mientras las fibras mesocárdicas y epicárdicas permanezcan sin afectación, ya que las mecánicas circunferencial y de torsión actuarán como mecanismo compensatorio⁶³, de hecho se ha postulado que la deformación circunferencial contribuye dos veces más que la longitudinal al mantenimiento de la FEVI⁵⁹.

Por el contrario, cuando el daño miocárdico es transmural se verán afectadas todas las capas de fibras, con disminución de la mecánica longitudinal, pero también de la circunferencial y de torsión, con el consecuente deterioro de la FEVI^{56,60}.

CSV: e193e110291a7ce1acdceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 41 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Figura 1.5 Componentes de la deformación miocárdica



Adaptado de: Voigt JU, Cvijic M. 2- and 3-Dimensional Myocardial Strain in Cardiac Health and Disease. JACC Cardiovasc Imaging. 2019;12(9):1849–63.

2.3. VALORACIÓN DE LA DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA

2.3.1. Parámetros y definiciones

En la Tabla 1.2 se detallan los parámetros empleados en el análisis de la deformación miocárdica^{56,60,64}. Se utilizan los anglicismos *strain* y *strain rate* debido a que han sido ampliamente aceptados en la práctica clínica y en la bibliografía en español.

El strain puede medirse como strain natural o Lagrangiano; el primero se refiere a la deformación respecto a un punto de referencia, mientras que el segundo hace relación a su dimensión original; en imagen cardiovascular se emplea el strain natural^{56,65}.

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 42 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Tabla 1. 2 Parámetros de deformación miocárdica.

	Definición	Parámetros
Desplazamiento (cm)	Es la distancia que se ha movido, cierta estructura, en dos fotogramas.	-Desplazamiento longitudinal, circunferencial y radial
Velocidad (cm/s)	Es el desplazamiento en una unidad de tiempo.	-Velocidad longitudinal, circunferencial y radial.
Strain (%)	Cambio en la longitud de una estructura dentro de un plano y en relación con su dimensión inicial en telediástole.	-Strain longitudinal, circunferencial y radial: global/regional.
Strain rate (1/s)	Velocidad de deformación.	-Strain rate longitudinal, circunferencial y radial: global sistólico pico/diastólico precoz/diastólico tardío.
Rotación (grados, °)	Se refiere a la rotación miocárdica con relación al eje longitudinal del VI. El ápex rota en sentido antihorario y la base en sentido horario (ambos vistos desde el ápex). El <i>twist</i> se refiere a la diferencia neta de rotación entre ápex y base. La torsión es el gradiente de rotación entre base y ápex	-Rotación apical sistólica pico. -Rotación basal sistólica pico. - <i>Twist</i> de VI. -Torsión de VI.

Una estructura al deformarse puede ganar o perder longitud, y por convención el acortamiento se registra como negativo, mientras que el estiramiento como positivo⁵⁶. Dado que la fibra miocárdica se acorta durante la sístole, un valor negativo expresa mejor contractilidad, dando lugar a que una cifra más negativa represente mejor strain.



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 43 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

Como se observa existen múltiples parámetros que pueden medirse en el análisis de deformación miocárdica, sin embargo, únicamente el strain longitudinal global (SLG)⁴⁰ y, en menor medida, el strain circunferencial global (SCG), son los que cuentan con la mayor evidencia disponible para su uso en la práctica clínica⁶⁴. Además, han demostrado una mejor reproducibilidad, con variabilidad intra e interobservador de 6,1% y 7%, respectivamente, siendo mejor que la FEVI y otros parámetros ecocardiográficos^{57,66}.

Finalmente, los parámetros de deformación miocárdica también se ven modificados por las variaciones en las condiciones de carga, modelos teóricos han postulado que el strain es más susceptible a los cambios en la precarga, sin embargo, en la práctica clínica existe una interacción entre ésta, la postcarga y la geometría del VI⁵⁹.

2.3.2. Valores de referencia y variabilidad interproveedores

Se han publicado muchos trabajos describiendo los rangos de normalidad de cada uno de los parámetros de deformación miocárdica⁶⁵, así como muchos puntos de corte que sirven como valor pronóstico en distintas enfermedades⁶⁷. Sin embargo, en la actualidad el SLG es el parámetro que ha demostrado mayor utilidad y por consiguiente ha alcanzado un papel en la práctica clínica, siendo además el referenciado en las guías.

Pero al contrario de lo que podría esperar, y como sucede con muchas otras mediciones ecocardiográficas, el SLG no tiene un único punto de corte claramente definido, ni siquiera en el guías de cuantificación ecocardiográficas se recomienda un valor definido³². Esto se debe a que cada proveedor ha desarrollado un algoritmo de procesamiento de datos diferente^{32,57}, Tabla 1.3. Sin embargo, se han publicado varios trabajos multicéntricos y metaanálisis con puntos de corte⁶⁸⁻⁷⁰.

Hace pocos años Farsalinos et.al.⁵⁷, dentro de la iniciativa EACVI/ASE *Inter-Vendor Comparison Study*, compraron los valores de SLG obtenidos en 62 pacientes sanos en 9 equipos disponibles en el mercado. Los resultados difirieron en 2,3% en el SLG, mientras que la variabilidad intra e interobservador fueron menores que las reportadas para otros parámetros como la FEVI.

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 44 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Tabla 1. 3 Valores de referencia para SLG según distintos proveedores.

Proveedor	Software	Promedio
GE	EchoPAC BT 12	-21,5%
Philips	QLAB 7.1	-18,9%
Toshiba	Ultra Extend	-19,9%
Siemens	VVI	-19,8%
Esaote	Mylab 50	-19,5%

Adaptado de: Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16(3):233–71.


2.3.3. Técnicas

2.3.3.1. Imagen de Doppler Tisular

La técnica de Imagen de Doppler Tisular (IDT) se base en los principios del Doppler pulsado y el Doppler color, con la diferencia de que se aplican filtros de paso bajos para adaptarse a la menor velocidad que alcanza el tejido (miocardio). El objetivo es el de seguir el movimiento tisular.

El IDT color calcula de manera primaria el strain rate (SR) relacionando el gradiente de velocidad y el cambio de longitud, a partir de aquí el strain se determina como una integral.

Para la adquisición de imágenes de IDT se debe tomar en cuenta ciertos aspectos. Se recomienda una tasa > 100 fotogramas/segundo; esto se debe acompañar de ajustes con reducción de la profundidad y anchura del sector. Posteriormente se ajusta la escala de velocidad para evitar *aliasing* en cualquier zona del miocardio. Se guardan bucles de al menos 3 latidos. Todas las imágenes deben tener una frecuencia cardiaca similar.

CSV: e193e110291a7ce1acceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 45 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.umizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

Pese a lo anterior, la mayor limitación del IDT es la dependencia del ángulo de incidencia del ultrasonido, que debe estar paralelo a la región de interés. Se ha recomendado que este ángulo no sea mayor a 15°. Esto hace que la adquisición de la imagen en cada plano sea fundamental.

Se requiere análisis desde diferentes ventanas ecocardiográficas. Es así como desde los planos apicales se registrará la deformación longitudinal, mientras que desde el eje corto paraesternal los planos radial y circunferencial. Esto se traduce en un aumento del tiempo de la exploración⁵⁹.

Una vez que se han adquirido las imágenes existe la posibilidad de analizarlas posteriormente en el ordenador, este paso es lo que se conoce como post-procesamiento. A partir de la imagen original se obtienen distintos gráficos y curvas que permiten analizar los diferentes parámetros de deformación.

Existen otros parámetros que afectan al IDT. El componente de movimiento de traslación del corazón no se puede eliminar. Finalmente, las curvas de strain y SR derivadas de IDT color requieren mayor entrenamiento para su interpretación^{56,60}.

2.3.3.2. Speckle-Tracking

El término *speckle-tracking* (ST) se refiere al “seguimiento de mota, mancha o partícula”. En la escala de grises que conforman la imagen de ultrasonido, se observan numerosas *speckles* creadas por la interacción del haz de ultrasonido con el miocardio, pero no representan una estructura en sí misma⁵⁹. Tras eliminar señales de ruidos, el software es capaz de seguir bloques de *speckles* de fotograma a fotograma (de manera simultánea en varias zonas de la imagen), proporcionando información de desplazamiento, velocidad y strain; el SR se calcula^{56,60}.

En contraste con lo que sucede con la imagen de IDT, el ST permite el análisis de strain y SR en cualquier plano dentro de la imagen, siempre y cuando la calidad de imagen sea

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 46 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

suficiente⁵⁹. Adicionalmente se puede estudiar de forma separada el endocardio, mesocardio o epicardio, sin embargo, existen dudas sobre la factibilidad y aplicabilidad de esta aproximación⁵⁹.

Para la adquisición de imágenes se requiere una tasa de fotogramas entre 40-80 fotogramas/s. Se debe prestar la máxima atención para incluir en el plano todas las paredes del ventrículo izquierdo, principalmente el ápex.

Posteriormente el análisis se realiza por postprocesado, el primer paso es el de definir el endocardio, esto puede hacerse manualmente o de forma automática. La zona de análisis debe abarcar todo el miocardio y dejar fuera el pericardio. A continuación, se observa si el *tracking* o seguimiento de los puntos señalados es bueno durante todo el ciclo cardiaco. Si aceptamos el tracking, obtendremos los valores de strain deseados (pico, pico en telesístole, etc.) en el plano analizado.

El tiempo en el que medimos el strain también puede variar, el software usa como referencia el cierre de la válvula aórtica, por lo que se deben evitar excesivas variaciones en la frecuencia cardiaca para obtener un intervalo R-R constante.

Para obtener el SLG, por ejemplo, debemos obtener el strain longitudinal de todos los segmentos miocárdicos, analizando las caras anterolateral e inferoseptal en el plano de 4 cavidades, las caras anterior e inferior en el plano de 2 cavidades y las caras inferolateral y anteroseptal en el plano de 3 cavidades⁷¹. Esta información se obtiene en datos numéricos, pero es de gran utilidad representarla en un esquema de ojo de buey, el cual permite visualizar las zonas afectadas de mejor manera, Figuras 1.6 – 1.7.

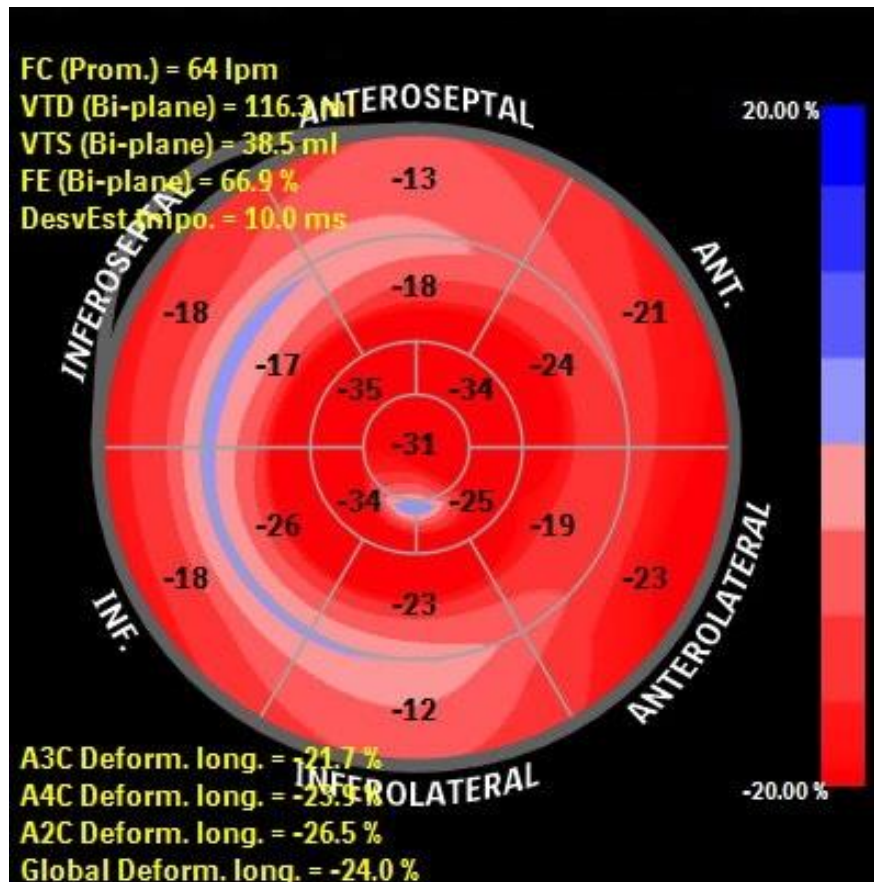
La principal limitación del ST es el seguimiento inadecuado, el cual está en estrecha relación con la calidad de la imagen. De igual manera, y debido a la dependencia del ST de una alta resolución espacial, su capacidad de análisis será menor en pacientes con taquicardia; escenario en el cual el IDT es mejor^{56,60}.



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe
Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 47 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

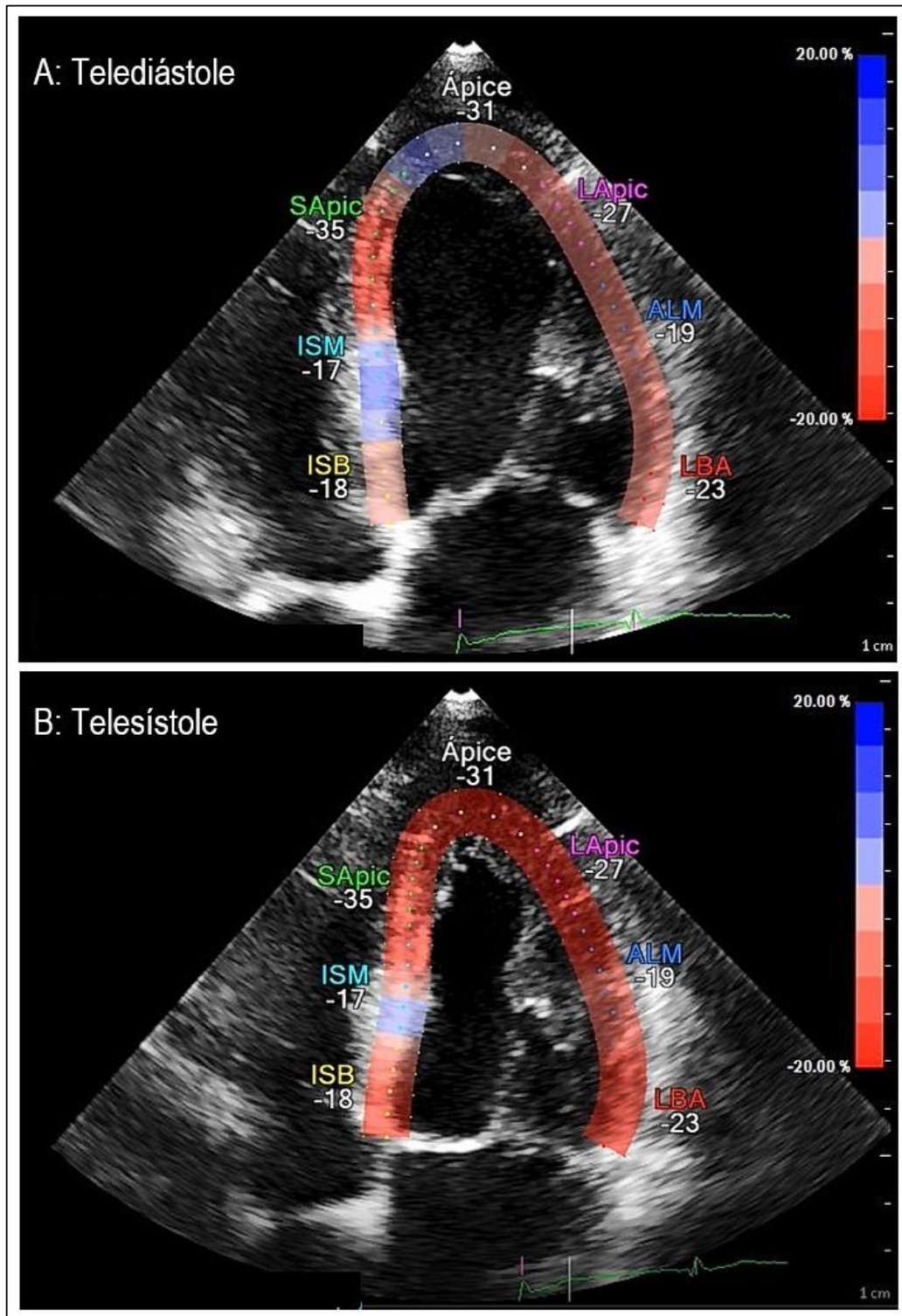
Figura 1.6 Esquema de ojo de buey de strain longitudinal global



e193e110291a7ce1accdeda32b146dbe
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1accdeda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1accdeda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 48 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Figura 1.7 Adquisición y análisis de strain longitudinal en plano de 4 cavidades



e193e110291a7ce1acceda32b146dbe
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.umizar.es/csv/e193e110291a7ce1acceda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 49 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

2.4. APLICACIONES DEL ANÁLISIS DE DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA.


La utilidad del análisis de deformación miocárdica ha quedado demostrada en diversos escenarios dentro de la patología cardiovascular^{66,67,72-76}. A continuación, y con el objetivo de exponer su aplicabilidad e impacto en el tratamiento del paciente, se detallan las patologías en las que más se ha estudiado esta técnica.

2.4.1. Insuficiencia cardiaca con FEVI reducida.

La utilidad del análisis de deformación miocárdica en los pacientes con Insuficiencia Cardiaca (IC) con FEVI reducida (ICFER) se ha estudiado desde hace varios años. Stanton et.al.⁷⁷ compararon el factor pronóstico de la FEVI, el puntaje de movilidad miocárdica (WMSI, del inglés *wall motion score index*) y el valor de SLG medido por ST; tras analizar 546 pacientes concluyeron que el SLG tiene una capacidad predictiva superior, para mortalidad total, respecto a FEVI y WMSI. Posteriormente, en un trabajo con 125 pacientes sintomáticos con IC, Nahum et.al.⁷⁸, obtuvieron resultados similares al comprobar en el análisis multivariante que únicamente el SLG por ST conservaba su valor predictivo para eventos cardíacos adversos.

Más recientemente, Motoki et.al.⁷⁹ encontraron relación entre SLG por ST y DD de VI y disfunción sistólica y diastólica de ventrículo derecho (VD); al igual que los estudios previos, el valor predictivo del SLG para eventos adversos mayores se mantuvo tras el análisis multivariable.

En los últimos años se han publicado los resultados del trabajo con mayor número de pacientes que se ha realizado hasta el momento en lo referente a pacientes con ICFER y SLG. Sengeløv et.al.⁸⁰ han estudiado a 1065 pacientes (FEVI<45%) durante 40 meses, tras los cuales concluyen que el SLG es un factor predictor de mortalidad por todas las causas, especialmente en hombres sin fibrilación auricular; y todo ello tras ajustar por muchas y distintas variables demográficas y clínicas.

CSV: e193e110291a7ce1acceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 50 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

2.4.2. Insuficiencia cardiaca con FEVI preservada.

Se han publicado varios trabajos con resultados negativos en el campo del tratamiento de la insuficiencia cardiaca con FEVI preservada (ICFEp), lo que demuestra el escenario tan complejo de esta patología⁸¹. En lo referente al diagnóstico y pronóstico no existen muchas diferencias.

Kraigher-Krainer et.al.⁸² en un subanálisis del estudio PARAMOUNT con 219 pacientes demostraron que los pacientes con ICFEp muestran valores reducidos de strain longitudinal y strain circunferencial.

El estudio con mejores resultados es el estudio TOPCAT; y este se ha trasladado también al campo del pronóstico. Shah et.al.⁸¹ determinaron el strain longitudinal (en 4C y 2C, no SLG) en 447 pacientes de este estudio y los siguieron durante 2,6 años. El 15,8% presentaron alteraciones en los valores de strain, y este fue el principal y más potente predictor del objetivo primario compuesto (mortalidad cardiovascular, hospitalización por IC y parada cardiorrespiratoria recuperada). Al combinar strain con otros parámetros como masa de VI y relación E/e´ se logró identificar a los pacientes con peor pronóstico. Adicionalmente hubo una tendencia a la mejoría de las cifras de strain tras el tratamiento con espirolactona.

2.4.3. Cardiopatía isquémica.

El ecocardiograma es una herramienta fundamental durante toda la historia natural de la enfermedad coronaria, tanto de en la fase aguda sirviendo como apoyo diagnóstico y detectando complicaciones, como en la fase crónica definiendo las consecuencias del evento isquémico para determinar pronóstico, implementar el mejor tratamiento posible y decidir la indicación de revascularización⁸³.

Pese a proporcionar tanta información, el análisis de las alteraciones segmentarias continúa siendo subjetivo, basándose en una habilidad que demanda mucho entrenamiento, destreza y experiencia; es sin duda una de las competencias más difícil

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 51 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

de adquirir. En este escenario los parámetros de deformación miocárdica pueden representar una alternativa objetiva y cuantificable⁵⁶.

La isquemia produce diferencias regionales en la función miocárdica, específicamente reduce la amplitud de la deformación y retrasa el inicio de la activación (produciéndose tras el cierre de la válvula aórtica). Es por esto que el parámetro más útil es el “acortamiento postsistólico”⁸³.

Técnicamente se compara el strain pico sistólico (antes del cierre de la válvula aórtica) con el strain postsistólico (al menos 90mseg después del cierre de la válvula aórtica), se considera patológico cuando este último representa > 20% del primero^{83,84}. Para el estudio basal se pueden emplear tanto ST como IDT; sin embargo, para pruebas de inducción de isquemia es mejor la imagen por IDT debido a su mayor resolución temporal.

2.4.4. Valvulopatías.

En el ámbito de las enfermedades valvulares, la valoración de la función sistólica es de gran importancia, las guías de práctica clínica vigentes recomiendan sustitución valvular en función de los síntomas y de valores de FEVI, con las comentadas limitaciones que puede tener este método. Es por eso que el uso del strain puede suponer un avance hacia el diagnóstico precoz, ya que su variación con los cambios de precarga y postcarga es menor⁸⁵.

2.4.4.1. Insuficiencia mitral.

En los pacientes con insuficiencia mitral (IM) primaria, las guías europeas recomiendan cirugía en pacientes asintomáticos con FEVI<60% o con diámetro telesistólico de VI > 45mm⁸⁶. La FEVI es un predictor potente de disfunción sistólica postquirúrgica con la consiguiente morbimortalidad, sin embargo, existen casos de deterioro severo de la FEVI en pacientes con valores prequirúrgicos normales. Esto último es más preocupante cuando sabemos que la FEVI se suele sobreestimar en pacientes con IM.



CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 52 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

De lo anterior podemos intuir la importancia de la detección de disfunción miocárdica subclínica, y solo de esta manera se remitirá a los pacientes al tratamiento quirúrgico de manera oportuna; caso contrario se estarán sometiendo a procedimientos de riesgo que probablemente tengan un beneficio potencial limitado.

Lancellotti et.al.⁸⁷ demostraron que el SLG basal y en pico de ejercicio fueron predictores de FEVI < 50% en el periodo postquirúrgico. El umbral pronóstico fue un valor de SLG basal de -18%; demostrando además una respuesta bifásica a lo largo del curso de la enfermedad, iniciando con valores de strain dentro de la normalidad durante el remodelado adaptativo para luego continuar con un descenso progresivo conforme el VI claudica⁵⁹. Por otro lado Magne et.al.⁸⁸ estudiaron a 115 pacientes con IM al menos moderada sin disfunción sistólica, con ecocardiograma de esfuerzo midiendo los cambios en FEVI y SLG. Un aumento de 4% en el valor de la FEVI no modificó el pronóstico de los pacientes, al contrario de lo que sucedió con el incremento de 2% en el SLG. Los pacientes sin reserva contráctil por cualquiera de los dos métodos presentaron el doble de eventos cardiacos. Esta discrepancia se explica por la dependencia de la FEVI con las condiciones de carga, que a su vez se relaciona con el cambio en la severidad de la IM durante el esfuerzo. Se han propuesto algoritmos de diagnóstico y de pronóstico que incluyen ya al SLG⁸⁵.

2.4.4.2. Estenosis aórtica.

Al igual que en la IM, las guías europeas recomiendan cirugía en los pacientes con estenosis aórtica (EA) severa y FEVI < 50%⁸⁶.

Lafitte et.al.⁸⁹ estudiaron a 65 pacientes asintomáticos con EA severa demostrando que éstos presentaban valores más bajos de SLG respecto a los controles, siendo la diferencia más pronunciada en los segmentos basales.

Tal vez el estudio de Weidemann et.al.⁹⁰ sea el que ponga más de manifiesto la utilidad del strain. Estos autores estudiaron a 58 pacientes con EA severa sintomática sin otras cardiopatías concomitantes, les realizaron ecocardiograma y RMC antes de la cirugía

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 53 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

determinando el strain longitudinal y el realce tardío de gadolinio como marcador de fibrosis. Durante la cirugía se tomaron biopsias para cuantificar la fibrosis de forma histológica. Tras 9 meses se repitió la RMC y se comprobó que aquellos pacientes con mayor grado de fibrosis en la biopsia no mostraron remodelado inverso (con desaparición del realce tardío) en comparación con aquellos con menos cambios histológicos, quienes además mostraron mejoría en la clase funcional. El strain longitudinal fue el único parámetro capaz de diferenciar a los pacientes que tendrían peor pronóstico.

2.4.5. Cardiotoxicidad.

La disfunción cardiaca secundaria a la administración de antraciclinas se conoce desde los años 1960 cuando se introdujo este fármaco en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas^{91,92}. Actualmente se define la cardiotoxicidad en términos de cambios en FEVI con un descenso mayor al 10% de su valor basal siendo menor de 53%^{91,92}. Al igual que en otras patologías, el deterioro de la FEVI puede detectarse una vez se ha establecido el daño celular.

Por este motivo se han multiplicado las publicaciones referentes a la detección de daño miocárdico subclínico mediante deformación miocárdica. En estos trabajos se ha reportado que la disminución de los valores de strain longitudinal siempre precede al descenso de la FEVI, y en otros casos es la única evidencia de disfunción sistólica. En promedio la magnitud del descenso de strain longitudinal se sitúa entre el 10% y 20%^{91,92}.

Negishi et.al.⁹³ encontraron que un descenso del 11% del valor de SLG respecto al basal a los 6 meses post tratamiento fue el principal predictor de cardiotoxicidad a los 12 meses, con una sensibilidad del 65% y especificidad del 94%. Finalmente concluyeron que, aplicando un intervalo de confianza de 95%, cambios < 8% de SLG no son clínicamente relevantes, mientras que los pacientes con descenso > 15% de SLG respecto al basal tienen altas probabilidades de presentar cardiotoxicidad.

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 54 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Se considera que la mejor estrategia es la valorar el cambio de SLG respecto su valor basal, algunos estudios han intentado definir valores absolutos de SLG en aquellos pacientes sin estudio previo, sin embargo no se han conseguido resultados fiables⁹¹.

El documento de consenso de la Sociedad Europea de Cardiología⁹¹ recomienda que tras detectarse un descenso > 15% de SLG el paciente sea referido para valoración cardiológica para que se discuta acerca del beneficio de continuar con el tratamiento antineoplásico o bien para iniciar medicamentos cardioprotectores.

2.4.6. Miocardiopatía Hipertrófica.

Los mismos beneficios citados previamente aplican para la utilización de la deformación miocárdica en la miocardiopatía hipertrófica. La FEVI puede encontrarse normal o en rango superior debido a la reducción del tamaño de la cavidad ventricular y a que la deformación radial está incrementada para compensar la reducción de la deformación longitudinal⁹⁴.

Un valor inferior a 4cm/s de velocidad sistólica en el anillo lateral mitral, medido por IDT, se ha asociado a peor pronóstico clínico. De la misma manera valores regionales de strain longitudinal > -10% en los segmentos septales se han relacionado con mayor susceptibilidad de arritmias ventriculares⁹⁴.

El strain circunferencial ha dado resultados contradictorios, ya que puede encontrarse disminuido como consecuencia de una afectación de toda la pared miocárdica, o bien aumentado como mecanismo compensador del deterioro de la deformación longitudinal. Adicionalmente permite diferenciar entre hipertrofia patológica e hipertrofia fisiológica como la que presenta el corazón del atleta, el cual tendrá valores normales de SLG⁹⁴.



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe
Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 55 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

2.4.7. Amiloidosis.

El patrón de afectación producido por esta enfermedad puede ser difícil de diferenciar de otros patrones de hipertrofia. El uso de strain permite observar una afectación de todas las capas de la pared miocárdica, ya que todos los parámetros de deformación se encuentran reducidos (longitudinal, circunferencial y radial). Además se ha observado una relativa preservación de los valores de strain longitudinal en los segmentos apicales, generando un gradiente apical/basal $> 2,1^{95}$.

2.4.8. Ventrículo derecho

La valoración del VD representa una dificultad debido a su forma y a la calidad de imagen obtenida. El estudio del strain longitudinal de la pared libre ha dado resultados alentadores en distintos escenarios como: cardiopatías congénitas, postquirúrgico de reparaciones de tetralogía de Fallot, tromboembolismo pulmonar, hipertensión pulmonar primaria y displasia arritmogénica del VD^{64,96}.

2.4.9. Aurícula izquierda

Se considera que se encuentra aún en fase de herramienta de investigación, pero ya existen trabajos que demuestran su potencial utilidad para la medición de la función auricular y de las presiones de llenado^{64,96}.



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>


CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 56 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

3. DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA Y MIOCARDIOPATÍA CIRRÓTICA

3.1. EVIDENCIA INICIAL

Los primeros trabajos en el área tenían un enfoque descriptivo transversal y con varias limitaciones. Entre ellos destaca la publicación de Nazar et.al.¹¹, quienes valoraron varios parámetros de deformación miocárdica en 50 pacientes cirróticos compensados y descompensados (edad: 57 años, hombres: 60%, etiología alcohólica 41%, Child B: 54%, Child C: 24%). No se reportó SLG ni SCG, sino el strain en plano de apical de 4 y 2 cavidades. Las cifras de strain longitudinal y radial estuvieron dentro de la normalidad, y el strain circunferencial estuvo levemente disminuido respecto a los valores de referencia. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos definidos por la presencia o ausencia de disfunción circulatoria, esta última valorada por actividad de renina plasmática, norepinefrina y la presencia de ascitis o disfunción renal al momento de la inclusión. Sin embargo, los valores absolutos de strain longitudinal (-21,2% vs -20,3%) y strain circunferencial (-17,2% vs -16,6%) sí fueron ligeramente mejores entre los pacientes sin ascitis respecto a los pacientes con ascitis y disfunción renal; es posible que el bajo número de pacientes incluidos no haya permitido alcanzar valores estadísticamente significativos. Finalmente, y dado que, en los pacientes con descompensación cirrótica y activación del SRAA y del SNS, no se observó un incremento de la deformación miocárdica, los autores concluyeron que estos datos revelan la presencia de disfunción sistólica, es decir, ponen de manifiesto la incapacidad para aumentar la contractilidad cardíaca en respuesta a la presencia de disfunción circulatoria.

A continuación, Sampaio et.al.⁴⁷ estudiaron 109 pacientes con cirrosis hepática, hospitalizados y ambulatorios (edad: 54 años, hombres: 78%, etiología alcohólica: 70% Child B: 24,8%, Child C: 41,3%, puntaje MELD medio: 14), excluyendo a pacientes con cardiopatía conocida. Encontraron diferencias en el strain longitudinal en pacientes con cirrosis vs controles (-19,9% vs -22%), pero no hubo diferencias entre pacientes descompensados y compensados (-20,5% vs -19%). Los autores postulan que la ausencia de diferencias entre estos grupos radica que entre los pacientes descompensados

CSV: e193e110291a7ce1acceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 57 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

existen a su vez dos subgrupos: el primero, casos sin disfunción sistólica que muestra un incremento fisiológico de la contractilidad en respuesta al estrés; y otro, con disfunción sistólica incapaz de aumentar el strain longitudinal; dando como resultado un valor similar en los parámetros de deformación entre las dos cohortes. La prevalencia de DD fue del 16%.

El grupo de Altekin et.al.⁹⁷ estudiaron 38 pacientes con cirrosis de etiología no alcohólica (edad: 48 años, hombres: 63%, puntaje MELD medio: 11,7) y los compararon con 37 controles sanos. Los autores hallaron valores disminuidos de SLG (-20,5% vs -28,7%), pero aumentados de strain circunferencial medido en los segmentos medios (-24,8% vs -19,1%) en los casos de cirrosis respecto a los controles; no hubo diferencias en strain radial. Dentro de los pacientes con cirrosis, aquellos con puntaje MELD > 10,5 presentaron peores cifras de strain longitudinal (-19,4% vs -21,7%) y mejores cifras de strain circunferencial (-26,1% vs -23,4%) respecto a los casos con MELD < 10,5. Los autores concluyen que la disfunción sistólica en los pacientes con cirrosis hepática inicia con una fase de disminución de la deformación longitudinal acompañada de un aumento de la deformación circunferencial, manteniendo las cifras de FEVI dentro de la normalidad.

Posteriormente, Sampaio et. al.⁹⁸, estudiaron el valor pronóstico de los parámetros de deformación miocárdica evaluando la mortalidad global a 6 meses. Analizaron 98 pacientes con cirrosis hepática ambulatorios y hospitalizados (edad: 54 años, hombres: 79,6%, etiología alcohólica: 66% Child B: 27,6%, Child C: 33,7%, puntaje MELD medio: 12). El SLG fue similar entre pacientes ingresados y ambulatorios (-19% vs -19,8%). Se produjeron 20 fallecimientos en el seguimiento, todos en pacientes hospitalizados. El puntaje Child > 10 se asoció con mortalidad. No encontraron relación con ningún parámetro ecocardiográfico en el análisis de supervivencia. Los autores postulan que aun considerando el planteamiento de Nazar et.al.¹¹, que implicaba que los pacientes descompensados presentan cifras no aumentadas de strain longitudinal como consecuencia de una disfunción sistólica, estos parámetros no tienen valor predictivo. Se concluye que la deformación miocárdica no está en relación con la mortalidad a

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 58 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

corto-medio plazo en los pacientes con cirrosis, sin embargo, no se descarta que pueda actuar como un factor que contribuya al desarrollo de complicaciones de la cirrosis. Finalmente, Pagourelías et.al.⁹⁹ evaluaron de manera prospectiva a 77 pacientes con cirrosis (edad: 54 años, hombres: 100%, etiología alcohólica: 39,3% Child B: 50%, Child C: 16%, puntaje MELD medio: 14,5) sin encontrar diferencias estadísticamente significativas respecto a los controles en las cifras de SLG (-20.8% vs -19%, p: 0,18) ni SCG (-17,1% vs -15,6%, p: 0,36); tampoco hubo variación entre las clases Child. Por otro lado, los parámetros de rotación miocárdica, específicamente la rotación apical, presentaron cifras significativamente mayores en los casos respecto a los controles sanos. No se realizó correlación con eventos clínicos.

La principal limitación de estos estudios transversales, en conjunto, radica en su heterogeneidad en cuanto a las características de los pacientes estudiados, los parámetros evaluados y la falta de estandarización de los parámetros medidos. Además pocos han reportado SLG, siendo éste el parámetro el recomendado por las guías actuales^{32,60,100}. Adicionalmente ninguno ha hecho referencia a los distintos valores de referencia, y de hecho prácticamente todos los valores reportados tanto en pacientes como en controles caen dentro del rango de normalidad. Las diferencias encontradas son numéricamente muy pequeñas.

En relación a la evaluación del valor pronóstico de la técnica en los pacientes con cirrosis hepática y MC hay dos circunstancias que limitan su análisis; en primer lugar el periodo de seguimiento es corto, ya que estudios previos han mostrado el valor pronóstico de la DD con períodos más largos de seguimiento¹⁴, y en segundo lugar, la mortalidad global puede que no sea el parámetro ideal para medir el impacto de la MC en la historia natural de la enfermedad.

3.2. PUBLICACIONES POSTERIORES

De forma paralela a la realización de esta tesis se han publicado algunos estudios en el área que han aportado luz en el estudio de la deformación miocárdica en pacientes con cirrosis hepática.

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 59 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acceda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acceda32b146dbe>

Chen et.al.¹⁰¹ estudiaron la función sistólica mediante deformación miocárdica en 103 pacientes con cirrosis hepática (edad: 54,9 años, hombres: 74,8%, Child B o C: 75%) y la compararon con 48 controles. Los parámetros de SLG (-18,6% vs -20,1%) y SCG (-16,6% vs -21,6%) presentaron peores valores en los casos respecto a los controles sanos, sin embargo, no hubo diferencia entre las clases Child. Adicionalmente, los pacientes sometidos a trasplante ortotópico hepático (TOH) durante el seguimiento fueron reevaluados con un nuevo ecocardiograma para determinar los efectos sobre la función sistólica, y encontraron que tanto el SGL (-20,8% vs -18,5%) como el SCG (-18,7% vs -16,5%) mejoraron tras la intervención respecto a los valores basales. Los pacientes que no se sometieron a TOH no mostraron cambios en la deformación miocárdica durante el seguimiento, pero si un aumento de la masa del VI. Encontraron una prevalencia de DD del 41,7%, basándose en las guías de 2009. En el estudio no se estudió la relación de los hallazgos con el pronóstico. Este estudio demuestra la naturaleza progresiva de la MC en pacientes sin TOH.

En un estudio transversal, Hammami et.al.¹⁰², definieron los valores de SLG en 80 pacientes con cirrosis hepática (edad: 55 años, hombres: 52,5%, Child B: 45%, Child C: 25%, puntaje MELD medio: 14,2) los cuales mostraron valores significativamente inferiores respecto a 80 controles sanos (-19,8% vs -22%, p: <0,001). No hubo variación de deformación longitudinal entre las clases Child. La prevalencia de DD fue del 51,2% empleando unos criterios modificados de las guías de 2016.

Dentro de un extenso y complejo estudio, Rimbas et.al.¹⁰³ analizaron 46 pacientes con cirrosis hepática (edad: 57 años, hombres: 65%, etiología alcohólica: 52% Child B: 35%, Child C: 15%, puntaje MELD medio: 13). No encontraron diferencias en SLG (-20,9% vs -20,7%) ni SCG (-20,5% vs -18,8%) entre los casos y los controles sanos, respectivamente. La prevalencia de DD, basada en las guías de 2016, fue del 47,8%, sin mostrar relación con la supervivencia, tampoco hubo valor pronóstico en los biomarcadores cardiovasculares como péptido natriurético y troponina. El único predictor de mortalidad tras el análisis multivariable fue el puntaje MELD. Concluyen que la principal alteración de la función cardiaca en los pacientes con cirrosis es la DD junto con cambios

CSV: e193e110291a7ce1acceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 60 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

adaptativos secundarios a la circulación hiperdinámica, recalando que el pronóstico a medio plazo únicamente se ve afectado por la severidad de la afectación hepática.

Yotti et.al.¹⁰⁴ estudiaron 59 pacientes (edad: 56 años, hombres: 76%, etiología alcohólica: 31% Child B: 42%, Child C: 32%, puntaje MELD medio: 13). No hubo diferencias en SCG (-22% vs -21%) entre casos y controles. Tampoco hubo relación de SCG con la severidad de la afectación hepática (MELD) ni el grado de activación del SNS (noradrenalina sérica). Adicionalmente, se determinó la diferencia de presión intraventricular eyectiva (DPIVE), un parámetro ecocardiográfico de función sistólica que los autores habían validado previamente, pero que no es utilizado en la práctica clínica; este índice mostró un aumento de la contractilidad en los pacientes con cirrosis, que además si se relacionó con la severidad de la enfermedad hepática y la activación del SNS. En un subestudio experimental realizado en la misma población se determinó el efecto del aumento agudo de la precarga y postcarga sobre DPIVE y los parámetros de deformación miocárdica. Se observó que el aumento de la precarga no produjo cambios, sin embargo, el aumento agudo de la postcarga desencadenó un descenso de la contractilidad miocárdica medido únicamente por DPIVE, siendo más acentuado en los pacientes con cifras elevadas en el estudio basal, es decir, los casos con mayor aumento de contractilidad en reposo mostraron peor respuesta al estímulo, probablemente por haber llegado al límite de su reserva contráctil. Con estos datos concluyen que la función sistólica del VI en reposo está aumentada, no disminuida como estudios previos habían sugerido, y que tras el estrés hemodinámico la contractilidad disminuye¹⁰⁵.

En un intento de analizar la utilidad de la deformación miocárdica para la selección de pacientes candidatos a TOH, Jansen et. al.¹⁰⁶ describieron los parámetros ecocardiográficos de dos cohortes, una de 111, y otra de 57 pacientes, en lista de espera de TOH (edad: 56 años, hombres: 64%, etiología alcohólica: 46% Child B: 47%, Child C: 19%, puntaje MELD medio: 16); los valores de SLG estuvieron disminuidos en ambos grupos (-14,9% y -17,3%) respecto a los rangos de normalidad publicados. En la primera cohorte se encontró un aumento del SLG en pacientes Child B respecto a Child A, y de pacientes Child C respecto a Child B. Al establecer como punto de corte de SLG un valor



CSV: e193e110291a7ce1accdeda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 61 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.umizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

de -14,9%, en toda la cohorte se observó que aquellos pacientes con mejor contractilidad mostraban menor supervivencia libre del evento combinado de muerte o necesidad de TOH; aunque en el análisis multivariante las asociaciones se perdieron, quedando únicamente como predictores el puntaje Child y sus componentes. Al restringir este análisis a los pacientes con Child C, el SLG se mostró como factor predictor independiente en el análisis multivariante, hallazgo similar en la segunda cohorte. Otro dato interesante es que cuando se analiza por separado el efecto del SLG sobre mortalidad y TOH, los datos indican que el aumento de la contractilidad se relaciona con la necesidad de TOH, pero no tiene valor predictivo en cuanto a mortalidad en los pacientes que no se someten a esta intervención. El SLG tampoco se relacionó con el pronóstico posterior a la realización de TOH. Los autores concluyen que es la primera vez que se demuestra que el aumento de los valores de SLG puede predecir el tiempo de supervivencia libre de descompensaciones y la consiguiente necesidad de realizar TOH preferente, con efecto más marcado en pacientes Child C, que constituyen el subgrupo con mayor aumento de la contractilidad miocárdica. Postulan que el agotamiento de la reserva contráctil miocárdica facilita los estados de descompensación, hipótesis con la que Yotti et. al.¹⁰⁷ concuerdan, añadiendo que el aumento de la función sistólica debe considerarse un marcador subrogado de severidad de la enfermedad hepática.

El mismo grupo¹⁰⁸, en el marco del programa NEPTUN de la Universidad de Bonn para el tratamiento y seguimiento de los pacientes sometido a TIPS, incluyeron 114 pacientes (edad: 59 años, hombres: 57%, etiología alcohólica: 64% Child B: 66%, Child C: 10%, puntaje MELD medio: 11, ascitis en el momento del reclutamiento: 64%) en un estudio para determinar el valor pronóstico del SLG, medido antes del procedimiento, en relación con mortalidad y la insuficiencia hepática aguda sobre crónica. La principal indicación de TIPS fue ascitis refractaria (62%). EL SLG se asoció de forma independientes tanto con insuficiencia hepática aguda sobre crónica como con la mortalidad. Tras un análisis de curvas COR para el evento de mortalidad los autores establecieron un punto de corte de SLG de -16,6%, el cual posteriormente, en un análisis de supervivencia, demostró que aquellos casos con deformación longitudinal deprimida, tomando en cuenta este umbral, presentan peor pronóstico para insuficiencia hepática aguda sobre

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 62 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

crónica y mortalidad. Por otro lado, la prevalencia de DD fue del 46%, con criterios de 2009. En la discusión de sus resultados los autores postulan que la asociación entre disminución de la función sistólica y mortalidad se justifica al tratarse de pacientes descompensados, principalmente por ascitis refractaria, en los cuales ya se ha agotado la reserva contráctil, y que, por ejemplo, en episodios de infecciones, no son capaces de incrementar más el volumen sistólico desencadenándose un estado de hipoperfusión que en última instancia produce el fallo orgánico típico de la insuficiencia hepática aguda sobre crónica .

3.3. VALORACIÓN CON IMAGEN CARDIACA MULTIMODALIDAD

Por otro lado, y en consonancia con el concepto de valoración multimodalidad de la imagen cardiaca vigente en los últimos años, se han publicado estudios que han incorporado la RMC como una herramienta más añadida al análisis de deformación miocárdica por ecocardiografía. En un estudio con seguimiento longitudinal de 2 años, Wiese et. al.¹⁰⁹ estudiaron a 63 pacientes cirróticos (edad: 58 años, hombres: 65%, etiología alcohólica: 77% Child B: 73%, Child C: 12%, puntaje MELD medio: 10) con un protocolo de imagen cardiaca multimodalidad compuesto por ecocardiograma (basal, 6, 12, 18 y 24 meses), RMC con determinación del volumen extracelular (VEC), cuyo aumento se relaciona con fibrosis intersticial en el miocardio, traduciendo alteración estructural cardiaca (basal, 12 y 24 meses) y angiotomografía coronaria en el momento de la inclusión para descartar enfermedad coronaria. Se compararon con controles sanos. En la RMC basal los pacientes con cirrosis presentaron mayor índice cardiaco (3,5 L/min/m² vs 2,9 L/min/m²) y mayor VEC (31,2% vs 27,6%) respecto a los controles sanos. No hubo diferencias en la dimensión ni en la masa del VI. En el ecocardiograma únicamente dos pacientes tuvieron FEVI < 55%, y tan solo 1 mostró cifras reducidas de SLG (punto de corte -15%). La prevalencia de DD fue del 13% al aplicar las guías de 2009. Los pacientes con descompensaciones, TOH o muerte conformaron el grupo B, estos mostraron mayor índice cardiaco (4,1 L/min/m² vs 3,3 L/min/m²) respecto a los pacientes estables que conformaron el grupo A. De igual manera, el grupo B presentó cifras más altas en los volúmenes de VI. Finalmente, se observó una tendencia no significativa que indicaba que los pacientes del grupo B tenían mayor VEC (33% vs 30%).



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 63 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

Durante el seguimiento en los pacientes del grupo A se observó un aumento de pacientes con SLG alterado, sin cambios en el índice cardiaco, FEVI ni DD. Los parámetros estructurales mostraron mejoría con descenso del VEC (30,4% basal vs 27,5% a los 24 meses). Tan solo 11 pacientes del grupo B completaron el seguimiento, y no se encontraron diferencias significativas respecto a los parámetros basales. Los pacientes fallecidos o sometidos a TOH tuvieron mayor puntaje Child basal y menor tensión arterial media. Los pacientes trasplantados mostraron VEC alto (34,8%). Ningún parámetro cardiovascular se asoció con la mortalidad total. En el análisis de supervivencia para el desenlace combinado de muerte o TOH, el VEC se mostró como factor predictor independiente. Al comparar los pacientes con ingresos secundarios a descompensaciones durante el seguimiento no se demostraron diferencias de los parámetros cardiacos funcionales o estructurales basales respecto a los casos sin hospitalizaciones, sin embargo, estos últimos presentaron una reducción progresiva del VEC. Adicionalmente, los casos con descompensaciones mostraron mayores niveles de renina plasmática y mayor prevalencia de índice cardiaco bajo ($< 3,2 \text{ L/min/m}^2$), siendo este último parámetro un predictor independiente de mortalidad en este subgrupo de pacientes. Con estos datos los autores postulan que la progresión de la enfermedad hepática conlleva un cambio en la estructura del miocardio, principalmente fibrosis, determinada por el aumento del VEC en RMC, y esto a su vez origina DD. Esta secuencia fisiopatológica no se produce en los pacientes con cirrosis estable sin descompensaciones, en quienes de hecho hay cierto grado de regresión de las alteraciones estructurales. Pese a lo anterior, en la muestra total del estudio no se demostró relación entre la disfunción cardiaca, determinada por SLG bajo, y la mortalidad, lo que podría deberse al bajo número de eventos. Por otro lado, en pacientes descompensados la presencia de un índice cardiaco bajo, medido por RMC, se asoció con mortalidad, lo que podría indicar que el estado hipodinámico contribuye al desarrollo de complicaciones de cirrosis hepática. La DD no se relacionó con el pronóstico.

Previamente el mismo grupo¹¹⁰ había demostrado valores aumentados de VEC en 52 pacientes cirróticos (edad: 57 años, hombres: 65%, etiología alcohólica: 76%, puntaje MELD medio: 10) respecto a controles sanos (31,2% vs 27,4%), además las cifras

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 64 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

mostraron una relación directa con el aumento del puntaje Child. Adicionalmente, los pacientes con VEC > 31,2% mostraron peor supervivencia libre de TOH, y al estratificar a los pacientes por el puntaje MELD y VEC, la combinación de MELD > 10 y VEC > 31,2% tuvo peor pronóstico respecto a los individuos con MELD > 10 pero con VEC < 31,2%. En el análisis multivariante, y en relación con el escaso tamaño de muestra, estas relaciones se perdieron. Es importante destacar que los pacientes con VEC aumentado presentaron una tendencia hacia mayores cifras de renina en plasma, la cual a su vez aumenta en relación con el puntaje Child.

Por último, Kim et.al.¹¹¹ recientemente publicaron datos de deformación miocárdica y VEC por RMC en pacientes cirróticos pre y post TOH, incluyeron 33 pacientes (edad: 56 años, hombres: 75,8%, etiología alcohólica: 27,3%, Child C: 69,7%, puntaje MELD medio: 18,8) y 20 controles sanos. Los pacientes, respecto a los controles, presentaron mayor FEVI por RMC (67,8% vs 63,4%), mejores cifras de SLG (-24,2% vs -18,6%), mayor VEC (31,6% vs 25,4%) y mayor índice cardiaco (4,3 L/min/m² vs 3,3 L7min/m²). Por otro lado, y como ocurrió en el trabajo de Wiese et.al.¹¹⁰, el VEC fue mayor en los pacientes Child C respecto a los Child A/B (33,6% vs 27,2%), con una tendencia a mayor índice cardiaco en estadio C (4,5 L/min vs 3,8 L/min) y sin diferencias entre clases Child en SCG (-27,8% vs -27,7%) ni SLG (-23,8 vs -25,2%). Un año tras el TOH la deformación miocárdica disminuyó respecto a los valores basales, tanto por SLG (-20,6% vs -24,9%) como por SCG (-24,6% vs -28,4%); el VEC también disminuyó (25,4% vs 30,9%). Las dimensiones del VI por ecocardiografía y por RMC también descendieron en el seguimiento. La prevalencia de DD fue del 3%, pero hasta un 45,5% de los casos fue categorizado como indeterminado al aplicar las guías de 2016⁹. Los autores concluyen, en primer lugar, que el aumento de la contractilidad cardiaca responde a un reclutamiento de las fibras miocárdicas como una respuesta adaptativa a la disfunción circulatoria, echando mano de la reserva contráctil; y, en segundo lugar, que el incremento del VEC se debe a fibrosis miocárdica difusa y reversible, en posible relación con la activación del SRAA.

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 65 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

3.4. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Hay que destacar la variabilidad metodológica de los trabajos disponibles en la literatura científica, sobre todo en lo referente al diseño. En los casos en los que se ha estudiado el pronóstico, la valoración es distinta en cada artículo. En contraste, las poblaciones de estudio son bastante homogéneas, presentan datos demográficos similares, así como del grado y etiología de su enfermedad hepática. De los trabajos más recientemente publicados se pueden concluir que los pacientes con cirrosis hepática presentan aumento de la deformación miocárdica, o de la función sistólica en general; y que este aumento se relaciona con la severidad de la enfermedad hepática. También se ha demostrado que el estrés hemodinámico genera una disminución de la contractilidad adicional. Sin embargo, estas alteraciones no han demostrado tener capacidad para predecir la mortalidad; pero sí que pueden identificar a los pacientes más descompensados que requieren TOH de forma preferente o aquellos casos con mayor probabilidad de desarrollar complicaciones post TIPS. La Tabla 1.4 resume los principales trabajos de publicados hasta la fecha.



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 66 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acceda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acceda32b146dbe>

Tabla 1. 4 Estudios de deformación miocárdica en paciente con cirrosis hepática.

	n	Edad (años)	Hombres (%)	Etiología OH (%)	Child B (%)	Child C (%)	MELD	SLG en CH (%)	SLG control (%)	SCG en CH (%)	SCG control (%)	SLG CH vs control	SCG CH vs control	SLG por Child o MELD	SCG por Child o MELD	SLG post TOH	SCG post TOH	SLG Punto de Corte	DD (%)
Nazar ¹¹	50	57	60	41	54	24	-	-20,3	-	-16,9	-	-	-	-	-	-	-	-	56*
Sampaio ⁴⁷	109	54	78	70	25	41	14	-19,9	-22	-	-	→	-	=	-	-	-	-	16*
Altekin ⁹⁷	38	48	63	-	-	-	12	-20,5	-28,7	-24,8	-19,1	→	→	↑	↑	-	-	-	-
Sampaio ⁹⁸	98	54	79	66	27	34	12	-19,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	16*
Pagourelías ⁹⁹	77	54	100	39	50	16	14	-20,8	-19	-17,1	-15,6	=	=	=	=	-	-	-	-
Chen ¹⁰¹	103	55	75	-	75	-	-	-18,6	-20,1	-16,6	-21,6	→	→	=	=	↑	↑	-	42*
Hammami ¹⁰²	80	55	52	-	45	25	14	-19,8	-22	-	-	→	-	=	-	-	-	-	51 [§]
Rimbas ¹⁰³	46	57	65	52	35	15	13	-20,9	-20,7	-20,5	-18,8	=	=	-	-	-	-	-	48 [§]
Yotti ¹⁰⁴	59	56	76	31	42	32	13	-	-	-22,0	-21,0	-	=	-	=	-	-	-	-
Jansen ¹⁰⁶	111	56	64	46	47	19	16	-14,9	-	-	-	-	-	↑	-	=	-	-14,9	-
Jansen ¹⁰⁸	114	59	57	64	66	10	11	-16,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-16,6	46*
Wiese ¹⁰⁹	63	58	65	77	73	12	10	-19,4	-	-	-	-	-	=	-	-	-	-	13*
Kim ¹¹¹	33	56	75	27	-	69	19	-24,2	-18,6	-27,8	-26,1	↑	=	=	=	↓	↓	-	3 [‡]

Otros hallazgos

- **Rimbas¹⁰³**: Deformación miocárdica no se relacionó con mortalidad. Los pacientes no intervenidos de TOH no mostraron cambios en valores medios de SLG/SCG.
- **Yotti¹⁰⁴**: Función sistólica basal aumentada que disminuye con el estrés hemodinámico.
- **Jansen¹⁰⁶**: SLG aumentado se relaciona con mayor necesidad de TOH, pero no con mortalidad, especialmente en Child C. SLG no se relaciona con pronóstico post TOH.
- **Jansen¹⁰⁸**: El 64% de los pacientes tenían ascitis al reclutamiento. SLG deprimido se relaciona con mortalidad post TIPS y desarrollo de insuficiencia hepática aguda sobre crónica.
- **Wiese¹⁰⁹**: Población pre TIPS. Deformación miocárdica no se relaciona con mortalidad. CH estable presenta progresivo aumento de SLG alterado, sin diferencias en valores medios.

* guías de función diastólica 2009, ‡ guías de función diastólica 2016, § criterios de DD modificados; CH: cirrosis hepática, DD: disfunción diastólica, OH: alcohol, SCG: strain circunferencial global, SLG: strain longitudinal global.

4. NUEVA DEFINICIÓN DE MIOCARDIOPATÍA CIRRÓTICA


En el contexto de la numerosa evidencia disponible, y de la mano del gran desarrollo de la imagen cardiaca en los últimos años, era necesario actualizar la definición de MC. De esta manera, muy recientemente, en el año 2019, durante la realización de esta tesis doctoral, el *Cirrhotic Cardiomyopathy Consortium* publicó un documento con nuevos criterios diagnósticos, Tabla 5 ¹¹².

Los principales cambios son la inclusión del SLG como criterio diagnóstico, definiendo como anormal los valores $> -18\%$ y $< -22\%$, es decir, tanto la disminución, como también el incremento de la contractilidad longitudinal es compatible con MC. Por otro lado, los criterios de DD se ajustan a los de las guías actualmente vigentes⁹.

Finalmente, no se establece valor diagnóstico a otras alteraciones como repuesta al ejercicio, cambios en electrocardiograma (ECG) o biomarcadores; se destaca la RMC como un campo de investigación.

Tabla 1. 5 Criterios diagnósticos actualizados de Miocardiopatía Cirrótica

Criterios diagnósticos de Miocardiopatía Cirrótica <i>The Cirrhotic Cardiomyopathy Consortium 2019</i>
<ul style="list-style-type: none">• Disfunción sistólica (cualquiera de los siguientes) Fracción de eyección de ventrículo izquierdo basal $< 50\%$ SLG $> -18\%$ y $< -22\%$• Disfunción diastólica (≥ 3 de los siguientes) Onda e' septal < 7 cm/s E/e' > 15 Volumen indexado de aurícula izquierda > 34 mL/m² Velocidad de insuficiencia tricúspide $> 2,8$ m/s (en ausencia de hipertensión pulmonar)

CSV: e193e110291a7ce1acceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 68 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	





e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

II | JUSTIFICACIÓN

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 69 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 70 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

La afectación cardiovascular de los pacientes con cirrosis hepática ha sido objeto de debate en la comunidad científica. Una de las explicaciones a este hecho es que la definición de MC no ha sido clara y se ha basado en parámetros que actualmente ya no se emplean en la valoración ecocardiográfica.

Los últimos años han sido testigos de muchos avances en el campo de la imagen cardiovascular, uno de ellos es el análisis de deformación miocárdica. Sin embargo, esta técnica, como todas, ha tenido que sufrir un proceso de desarrollo y consolidación para finalmente poder definir su verdadera utilidad; y lo que es más importante aún, seleccionar el parámetro con mayor poder discriminatorio, de entre los muchos que se pueden calcular con esta tecnología. Este parámetro es el strain longitudinal global, ya que en la actualidad se han publicado innumerables estudios que respaldan su uso en la práctica clínica, tanto, que las últimas guías de cuantificación ecocardiográfica lo destacan como el mejor parámetro de deformación miocárdica.

La relevancia de este estudio radica en la posibilidad de evaluar el posible valor pronóstico de estas mediciones, las cuales permitan identificar a los pacientes con mayor riesgo de descompensaciones, y que a su vez se beneficien de seguimiento o terapias específicas; disminuyendo la morbimortalidad asociada y evitando el fracaso de procedimientos invasivos complejos como TIPS o el trasplante hepático.

En general, se han publicado pocos estudios que hayan estudiado la MC con esta técnica, y los que hay no han sido completamente rigurosas con los parámetros empleados, las variables resultado, el tiempo de seguimiento o no se han relacionado con la presencia de disfunción circulatoria, variable ésta última con gran capacidad pronóstica.

Por todos estos motivos, el presente trabajo se trata de una aportación nueva al campo de la afectación cardiovascular en el paciente con cirrosis hepática.

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 71 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 72 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

III | HIPÓTESIS

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 73 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 74 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

En pacientes con cirrosis hepática, los parámetros de deformación miocárdica valoran la función sistólica, y por tanto permite el diagnóstico de miocardiopatía cirrótica.

En pacientes con cirrosis hepática, los parámetros de deformación miocárdica tienen relación con el estadio de la enfermedad y pueden predecir el pronóstico.

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 75 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>


CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 76 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

IV | OBJETIVOS

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 77 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 78 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdceda32b146dbe
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdceda32b146dbe>

OBJETIVOS PRINCIPALES

Conocer la prevalencia de disfunción sistólica, y, por consiguiente, de miocardiopatía cirrótica, mediante el análisis de la deformación miocárdica en pacientes con cirrosis hepática.

Analizar la relación entre deformación miocárdica y disfunción circulatoria en los pacientes con cirrosis hepática.

Evaluar la relación entre deformación miocárdica y el pronóstico clínico de los pacientes con cirrosis hepática.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Conocer la prevalencia de disfunción diastólica, y, por consiguiente, de miocardiopatía cirrótica, mediante la aplicación de los criterios vigentes de valoración de la función diastólica.

CSV: e193e110291a7ce1acdceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 79 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 80 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

V | MATERIAL Y MÉTODO

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 81 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 82 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

1. DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un diseño observacional analítico longitudinal de cohortes prospectivas, junto con un análisis inicial transversal¹¹³. A partir de la población de estudio se conformaron dos cohortes internas definidas por la presencia o ausencia de alteración de la función sistólica del ventrículo izquierdo evaluada mediante análisis de deformación miocárdica³². Se realizó un seguimiento prospectivo de 12 meses durante el cual se registró la aparición de las variables resultado: mortalidad y hospitalización de causa hepática y de causa cardiovascular.

2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población de estudio está compuesta por los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática de cualquier etiología^{114,115}, compensados o no, que se encuentran en seguimiento en la Unidad de Hepatología del Servicio de Digestivo del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, se encuentren o no en lista de espera para trasplante hepático. Se incluyeron pacientes entre septiembre de 2016 y mayo de 2018. El seguimiento terminó en mayo de 2019.

2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad > 18 años
- Diagnóstico de cirrosis hepática de cualquier etiología mediante datos clínicos, biológicos, ultrasonográficos, histológicos o de elastografía.
- Cualquier grado de severidad de cirrosis (Child A, B o C), estén o no en lista de espera para TOH.
- Residentes en la comunidad autónoma de Aragón
- Hayan manifestado su voluntad de participar en el estudio y hayan firmado el consentimiento informado.

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 83 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Edad > 75 años
- Cardiopatía hipertensiva.
- Miocardiopatía Hipertrófica.
- Cardiopatía isquémica conocida.
- Valvulopatías al menos de grado moderado.
- Insuficiencia cardiaca secundaria a miocardiopatía, enfermedad coronaria o valvulopatía.
- Alteraciones del ritmo cardiaco que impidan el análisis de deformación miocárdica.
- Alteraciones de ECG que impidan el análisis de la deformación miocárdica.
- Portadores de marcapasos.
- Comorbilidad con baja expectativa de vida (< 1 año).
- Mala ventana ecocardiográfica que impida determinar el SLG.
- Quienes no deseen participar en el estudio.
- Infección reciente (< 2 semanas) o no controlada.

Los criterios de exclusión tratan de controlar los factores de confusión que alteren el resultado de la prueba de deformación miocárdica.

2.3. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se calculó un tamaño inicial de muestra de 62 pacientes por cohorte teniendo en cuenta una hipótesis unilateral con error alfa del 5%, potencia estadística del 90% y una diferencia mínima de riesgo relativo de 1,5. Se ha empleado una proporción esperada de eventos del 50% para la variable resultado. Esperando una proporción de pérdidas y abandonos del 5%, el número final de sujetos para cada grupo es de 65^{116,117}.

Dado que el objetivo del estudio es determinar si los pacientes con MC tienen peor pronóstico clínico, se cree adecuado emplear una hipótesis unilateral en este sentido.

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 84 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

La mínima diferencia de riesgo relativo seleccionada se basa en que un aumento del 50% del riesgo de presentar la variable resultado significaría un gran impacto clínico. Se ha demostrado que hasta el 40% de los enfermos con encefalopatía hepática tienen recurrencias en los siguientes 12 meses, sin hablar de los trastornos neurológicos que se han estudiado. Finalmente, está claramente establecida la relación de MC con mal pronóstico post TIPS^{2,118-122}.

La proporción esperada de eventos se ha determinado al analizar la incidencia de las variables resultado: mortalidad anual en pacientes Child B y C, 20% y 55% respectivamente, incidencia de ascitis del 50% en 5 años, incidencia de encefalopatía hepática del 25-30% en 2 años, incidencia de síndrome hepatorenal tipo 1 del 18% en 1 año^{2,118-122}.

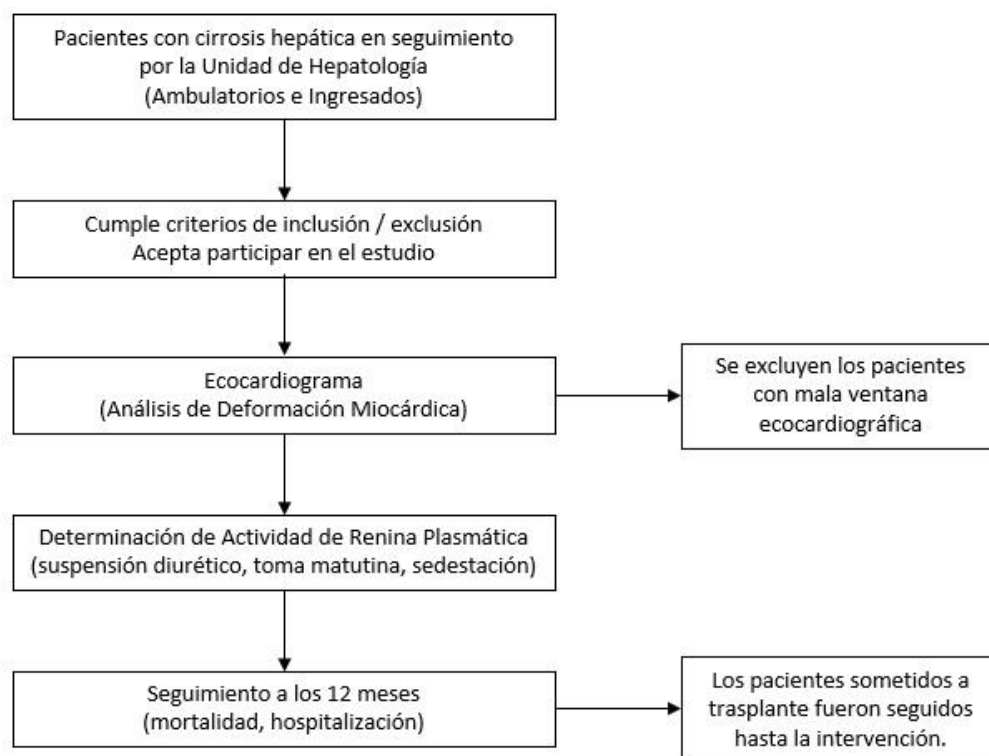
Sin embargo, dado que al iniciar el reclutamiento no se observaron casos de disminución de la deformación miocárdica según los criterios predefinidos, con el asesoramiento del Servicio de Apoyo Metodológico y Estadístico del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, se optó por recalcular el tamaño muestral en base a la evaluación de si el coeficiente de correlación entre las variables actividad de renina plasmática y SLG del VI es diferente de cero, asumiendo que los datos siguen una distribución normal y se basa en un procedimiento iterativo descrito por Machin¹²³. Suponiendo que la correlación entre ambas variables según datos del estudio es -0,302, con un nivel de confianza del 95% y una potencia del 80% el tamaño muestral necesario es de 83 individuos, si tenemos en cuenta un 5% pérdidas, la muestra final será de 88 individuos.

2.4. MÉTODO DE MUESTREO

Se realizó un muestro no probabilístico de inclusión consecutiva de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, y que acudieron a control en consulta ambulatoria o bien previo al alta hospitalaria, Figura 5.1.

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 85 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Figura 5.1 Flujo de Pacientes



3. MÉTODOS

3.1. RECOGIDA DE DATOS

La información clínica y de laboratorio se recogió de la historia clínica del paciente. Todos los datos incluidos en el estudio se solicitan de manera habitual para la actividad asistencial, a excepción de la actividad de renina plasmática.

Todos los pacientes fueron citados para la realización un ecocardiograma completo y para la obtención de la muestra de sangre.



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe
Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 86 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

3.2. ECOCARDIOGRAMA

El ecocardiograma se solicita de manera habitual dentro del estudio pretrasplante en los pacientes cirróticos; sin embargo, dado la reciente y progresiva incorporación de las técnicas de deformación miocárdica fue necesario repetir el estudio para obtener estos parámetros. En los pacientes que ya se lo habían realizado, se les explicó que el motivo de repetir el examen fue la realización de este proyecto.

Se empleó un equipo de ecocardiografía de marca Philips® modelo Epiq7® con sonda transtorácica xMATRIX® de tipo matricial 3D, perteneciente a la Sección de Ecocardiografía del Servicio de Cardiología.

En cada estudio se realizó imagen 2D, estudio Doppler e IDT, siguiendo las guías de práctica clínica vigentes^{9,32,124,125}, de igual manera, se adquirieron imágenes 2D específicas para el análisis de deformación miocárdica con una tasa de fotogramas >40 fotogramas/segundo. Posteriormente, a partir de estos datos, y mediante el uso del software QLAB® v.10 de Philips®, se determinaron las variables descritas más adelante³².

Específicamente, la función sistólica del VI se determinó mediante varios parámetros: en primer lugar, FEVI por método Simpson biplano (valores normales: (FEVI)>52% en hombres; >54% en mujeres)³²; y, en segundo lugar, mediante análisis de deformación miocárdica por técnica de ST para el cálculo del SLG (valor normal < -20%) y SCG (valor normal < -22%)^{32,68,69}, éstos a su vez a partir de los valores de strain longitudinal y circunferencial en los distintos planos apicales y de eje corto, respectivamente, como se ha descrito ya previamente⁶⁰.

Para la valoración de la función diastólica se obtuvieron 4 parámetros: velocidad de onda E mediante Doppler pulsado transmitral, velocidad del anillo mitral medial mediante IDT, velocidad máxima del flujo de insuficiencia tricúspide mediante análisis con Doppler pulsado y volumen de aurícula izquierda por método biplano en 4 cavidades y 2 cavidades. Con estos datos y aplicando el algoritmo propuesto por las guías vigentes⁹, se determinó la presencia y grado de DD, la cual se clasifica en 3 estadios: grado 1 o



CSV: e193e110291a7ce1acdceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 87 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

alteración de la relajación sin aumento de presión en la aurícula izquierda, grado 2 con aumento de presión en la aurícula izquierda y grado 3 con aumento de presión en la aurícula izquierda con patrón restrictivo. Se debe mencionar que en ocasiones no es posible determinar la función diastólica, generalmente debido a la ausencia de alguno de los parámetros mencionados o por la presencia de otras alteraciones ecocardiográficas que modifican estas estimaciones.

Los estudios fueron realizados por el investigador quien posee la Certificación en Ecocardiografía Transtorácica en Adultos de la European Society of Cardiology y de Ecocardiografía Avanzada de la Sociedad Española de Cardiología. En todos los estudios se realizó un informe definitivo.

3.3. ACTIVIDAD DE RENINA PLASMÁTICA

La renina es una enzima proteolítica cuyo sustrato es el angiotensinógeno, y que como resultado de su acción genera el decapeptido angiotensina I. Esta reacción es parte del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el cual tiene un efecto vasopresor y anti natriurético que aumentan la presión arterial, los cuales son mediado por sus productos finales angiotensina II y aldosterona, respectivamente.

Desde el punto de vista analítico, resulta difícil la determinación de angiotensina II debido a su corta vida media, por lo que la alternativa es medir la cantidad de angiotensina I producida por la renina endógena presente en la muestra obtenida del paciente. La conversión de angiotensina I a angiotensina II se bloquea para acumular el primero y medirlo mediante radioinmunoensayo. Este método mide la actividad de renina en términos de la cantidad de angiotensina I producida por volumen de sangre y en unidad de tiempo (ng/mL/hora)¹²⁶. Los valores normales son 1-4 ng/mL por hora.

Debido a que los resultados pueden verse afectados por la temperatura o el tiempo hasta el análisis, todas las muestras fueron trasladadas de forma inmediata al laboratorio. Se utilizaron tubos con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). Las muestras biológicas fueron obtenidas, transportadas y conservadas según los

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 88 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	


protocolos del hospital. Se analizaron mediante las mismas técnicas y reactivos de uso habitual por el Servicio de Laboratorio del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Todos los pacientes fueron evaluados bajo las mismas condiciones¹²⁷: extracción matutina con suspensión previa del tratamiento diurético durante 5 días. Las muestras se obtuvieron el mismo día de realización del ecocardiograma.

4. VARIABLES

Se muestra la definición y el método de medición de las variables del estudio, Tabla 5.1. La información se registró por el investigador principal en una base de datos electrónica por el investigador principal.

Tabla 5. 1 Operacionalización de variables

VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS	
Sexo	Registrado en historia clínica. Variable categórica: Hombre – Mujer
Fecha de nacimiento	Registrada en historia clínica. Permitirá el cálculo de la edad.
Talla (cm)	Antes de realizar el ecocardiograma. Variable cuantitativa.
Peso (kg)	Antes de realizar el ecocardiograma. Variable cuantitativa.
HTA	Anamnesis, antecedente en historia clínica o en tratamiento antihipertensivo. Variable categórica, Si – No
Dislipemia	Anamnesis, antecedente en historia clínica o en tratamiento hipolipemiente. Variable categórica, Si – No
DM2	Anamnesis, antecedente en historia clínica o en tratamiento con antidiabéticos. Variable categórica, Si – No
Tabaquismo activo	Anamnesis. Variable categórica, Si – No
VARIABLES RELACIONADAS CON CIRROSIS HEPÁTICA Y SU GRAVEDAD	
Varices esofágicas	Registrado en historia clínica. Variable categórica, Si – No
Ascitis previa	Registrado en historia clínica. Variable categórica, Si – No

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 89 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

Encefalopatía hepática previa	Registrado en historia clínica. Variable categórica, Si – No
Diálisis previa	Registrado en historia clínica. Variable categórica, Si – No
Etiología de cirrosis	Registrado en historia clínica. Variable categórica, Alcohólica, VHC, CBP, Autoinmune, Otros.
Creatinina (mg/dL)	Registrado en historia clínica. Variable cuantitativa.
Sodio (mEq/L)	Registrado en historia clínica. Variable cuantitativa.
Bilirrubina Total (mg/dL)	Registrado en historia clínica. Variable cuantitativa.
INR	Registrado en historia clínica. Variable cuantitativa.
Albúmina (g/dL)	Registrado en historia clínica. Variable cuantitativa.
Escala MELD	Puntaje calculado. Variable cuantitativa.
Escala Child	Puntaje calculado. Variable cuantitativa
Child clase	Puntaje calculado. Variable cuantitativa
VARIABLES RELACIONADAS CON MIOCARDIOPATÍA CIRRÓTICA	
Intervalo QTc (ms)	ECG realizado antes del ecocardiograma. Intervalo entre el inicio de la onda Q y el fin de la onda T, método del umbral en derivaciones II o V5 ¹²⁸ . Se corrige según la frecuencia cardiaca con la fórmula de Hodges. Valor normal <480ms ¹²⁹ . Variable cuantitativa
Actividad de renina plasmática (ng/mL/hora)	Determinación de laboratorio. Variable cuantitativa.
Miocardopatía Cirrótica	Presencia de al menos uno: disfunción sistólica (por FEVI o deformación miocárdica) o disfunción diastólica. Variable categórica, Si – No
Disfunción Circulatoria	Actividad de renina plasmática > 4 ng/mL/hora Variable categórica, Si – No
VARIABLES DE ECOCARDIOGRAFÍA^{9,32}.	
VTDVI biplano (mL)	Se medirá durante la realización del ecocardiograma y según las guías de recomendación vigentes. Variable cuantitativa.
VTSVI biplano (mL)	Se medirá durante la realización del ecocardiograma y según las guías de recomendación vigentes. Variable cuantitativa.
FEVI biplano (%)	Se medirá durante la realización del ecocardiograma y según las guías de recomendación vigentes. Valor normal > 52% en hombres, > 54% en mujeres. Variable cuantitativa.

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 90 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acceda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/cs/e193e110291a7ce1acceda32b146dbe>

Índice de masa indexado de VI (g/m²)	Se medirá durante la realización del ecocardiograma y según las guías de recomendación vigentes. Variable cuantitativa.
Espesor relativo de pared	Se medirá durante la realización del ecocardiograma y según las guías de recomendación vigentes. Variable cuantitativa.
Onda E mitral (m/s)	Se medirá durante la realización del ecocardiograma y según las guías de recomendación vigentes. Variable cuantitativa.
Onda A mitral (m/s)	Se medirá durante la realización del ecocardiograma y según las guías de recomendación vigentes. Variable cuantitativa.
Relación E/A mitral	Se medirá durante la realización del ecocardiograma y según las guías de recomendación vigentes. Variable cuantitativa.
Tiempo de desaceleración	Se medirá durante la realización del ecocardiograma y según las guías de recomendación vigentes. Variable cuantitativa.
Onda e` medial (cm/s)	Se medirá durante la realización del ecocardiograma y según las guías de recomendación vigentes. Variable cuantitativa.
Relación E/e' medial	Se medirá durante la realización del ecocardiograma y según las guías de recomendación vigentes. Variable cuantitativa.
Volumen de AI indexado (cm²/m²)	Se medirá durante la realización del ecocardiograma y según las guías de recomendación vigentes. Variable cuantitativa.
Gasto cardiaco (L/min)	Se medirá durante la realización del ecocardiograma y según las guías de recomendación vigentes. Variable cuantitativa.
Volumen sistólico indexado (mL/m²)	Se medirá durante la realización del ecocardiograma y según las guías de recomendación vigentes. Variable cuantitativa.
TAS (mmHg)	Se registrará antes de realizar el ecocardiograma Variable cuantitativa.
TAD (mmHg)	Se registrará antes de realizar el ecocardiograma Variable cuantitativa.
FC (lpm)	Se registrará antes de realizar el ecocardiograma Variable cuantitativa.
VARIABLES DE DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA^{60,100}.	
SL 4C (%)	Se medirá durante la realización del ecocardiograma y según las guías de recomendación vigentes. Variable cuantitativa.
SL 2C (%)	Se medirá durante la realización del ecocardiograma y según las guías de recomendación vigentes. Variable cuantitativa.
SL 3C (%)	Se medirá durante la realización del ecocardiograma y según las guías de recomendación vigentes. Variable cuantitativa.

CSV: e193e110291a7ce1acceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 91 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

SLG (%)	Se medirá durante la realización del ecocardiograma y según las guías de recomendación vigentes. Variable cuantitativa.
SC basal (%)	Se medirá durante la realización del ecocardiograma y según las guías de recomendación vigentes. Variable cuantitativa.
SC medio (%)	Se medirá durante la realización del ecocardiograma y según las guías de recomendación vigentes. Variable cuantitativa.
SC apical (%)	Se medirá durante la realización del ecocardiograma y según las guías de recomendación vigentes. Variable cuantitativa.
SCG (%)	Se medirá durante la realización del ecocardiograma y según las guías de recomendación vigentes. Variable cuantitativa.
VARIABLES RESULTADO ^{120,121} .	
Mortalidad Total	Muerte por cualquier causa. Variable categórica, Si – No
Mortalidad relacionada con cirrosis hepática	Muerte por complicaciones directas de cirrosis hepática. Variable categórica, Si – No
Mortalidad de causa cardiovascular	Muerte por insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio o ictus. Variable categórica, Si – No
Hospitalización relacionada con cirrosis hepática	Ingresos hospitalarios o en el Servicio de Urgencias por complicaciones directas de cirrosis hepática. Variable categórica, Si – No
Hospitalización de causa cardiovascular	Ingresos hospitalarios por insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio o ictus. Variable categórica, Si – No
Síndrome Hepatorrenal	Diagnóstico de síndrome hepatorrenal durante el seguimiento. Variable categórica, Si – No
Ascitis refractaria	Diagnóstico de ascitis refractaria durante el seguimiento. Variable categórica, Si – No

HTA: Hipertensión Arterial; DM2: Diabetes mellitus 2; INR: *International Normalized Ratio*; MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*; QTc: Intervalo QT corregido; VTDVI: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTSVI: Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo; FEVI. Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo, VI: Ventrículo Izquierdo; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica, FC: frecuencia cardiaca; SL: strain longitudinal; 4C: plano apical de 4 cavidades; 2C: plano apical de 2 cavidades; 3C: plano apical de 3 cavidades; SLG: strain longitudinal global; SC: strain circunferencial; SCG: strain circunferencial global.

5. SEGUIMIENTO

Tras 12 meses de seguimiento se registraron los eventos de las variables resultado con los datos de la historia clínica electrónica a partir de los informes de alta.

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 92 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

6. ESTRATEGIA DE ANÁLISIS

Se realizó un análisis descriptivo de las características de los sujetos estudiados en base a las variables recogidas durante el estudio¹¹³. De esta manera también se obtuvo la prevalencia de MC y disfunción circulatoria. A continuación, se estudiaron las cohortes definidas por la presencia de MC y disfunción circulatoria buscando diferencias en la distribución de las variables recogidas, especialmente con las variables de deformación miocárdica.

Con el objetivo de definir los factores que los modifican los parámetros de deformación miocárdica se determinó su asociación con las variables recogidas, esto mediante análisis univariante y multivariante.


Posteriormente se realizó un análisis descriptivo de los eventos acontecidos durante el seguimiento en las variables resultado, para posteriormente determinar las variables asociadas a través de un análisis univariante y multivariante.

Asimismo, se obtuvieron curvas COR (Curva de características Operativas para el Receptor) para determinar el mejor punto de corte para los parámetros de deformación miocárdica. Una vez obtenidos estos nuevos puntos de corte se realizó un análisis de supervivencia para las variables de mortalidad e ingresos hospitalarios.

Se incluyeron en el análisis únicamente los sujetos con seguimiento completo, las pérdidas fueron excluidas.

6.1. ESTADISTICA DESCRIPTIVA

Las variables continuas se describen mediante media y desviación o mediana y cuartiles 1 y 3. Las variables cualitativas o categóricas se presentan mediante frecuencias y % en cada categoría. Las variables estudiadas cuantitativas fueron exploradas con la prueba de bondad de ajuste a una distribución normal (Shapiro-Wilk)

CSV: e193e110291a7ce1acceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 93 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



6.2. ANÁLISIS BIVARIADO

La asociación entre los factores se investigó mediante pruebas de contraste de hipótesis, con comparación de proporciones cuando los factores sean variables cualitativas (chi cuadrado, prueba exacta de Fisher) y comparaciones de medias cuando uno de ellos era cuantitativo (t de Student, ANOVA, y si no siguen distribución normal mediante test no paramétricos (test de la U de Mann-Whitney o el de Kruskall-Wallis).


Se completó el análisis con la construcción de modelos de regresión logística univariantes y multivariantes para controlar el efecto de terceras variables. Los resultados se muestran como odds ratio (OR) con intervalo de confianza del 95% (IC95%). Además, se llevaron a cabo modelos de supervivencia, con estimación no paramétrica de la función de supervivencia y de riesgo, curvas Kaplan-Meier, comparación de supervivencias de poblaciones diferentes, pruebas log-rank, regresiones mediante el modelo de Cox. Se toma como nivel de significación $p < 0,05$. Se emplearon los programas R y SPSS v.15.

El análisis estadístico se llevó a cabo con la estrecha colaboración del Servicio de Apoyo Metodológico y Estadístico del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.

7. ASPECTOS ÉTICOS

Dado que el objetivo de este trabajo es medir la asociación de un parámetro ecocardiográfico con el pronóstico clínico del paciente, no existen riesgos significativos asociados con la realización del estudio. La seguridad de los ultrasonidos está ampliamente demostrada.

Los beneficios potenciales son grandes, ya que, de comprobarse la hipótesis del proyecto, se podrían identificar a los pacientes de mayor riesgo de complicaciones y con mayor probabilidad de responder a estrategias de control y seguimiento específicas.

CSV: e193e110291a7ce1acceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 94 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	





e193e110291a7ce1acdceda32b146dbe
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdceda32b146dbe>

La confidencialidad de los datos se garantizó ya se creó una base de datos anonimizada y protegida por un sistema de usuario y contraseña en la que quedó garantizada la disociación de los datos personales de los pacientes, de modo que la información obtenida no pueda ligarse en modo alguno con la persona de la que proviene. Además, los investigadores del estudio se comprometieron a respetar la confidencialidad de los datos del paciente y velar por que se cumpla con lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

La realización del estudio no alteró la actividad asistencial de la Sección de Ecocardiografía ni del Servicio de Digestivo. La inclusión y citación de los pacientes fue realizada por el investigador principal. Los estudios ecocardiográficos fueron realizados fuera del horario asistencial y no supuso ningún gasto adicional, ni en recursos humanos ni en insumos. De igual manera, y tras consultarlo con el Servicio de Laboratorio, la determinación de actividad de renina en plasma no supuso una sobrecarga asistencial.

Previo a la participación en el estudio se informó al paciente todo lo relacionado con el proyecto, se entregó una Hoja de Información al Paciente (Anexo 1) y se respondieron todas las dudas posibles de manera verbal. Se firmó una Hoja de Consentimiento Informado (Anexo 2). Los participantes en el estudio no recibieron ningún tipo de compensación por su colaboración. Los resultados del estudio no implicaron ningún cambio inmediato en el tratamiento del paciente ya que no existe ninguna guía de práctica clínica que haya incluido aun los parámetros de deformación miocárdica en sus recomendaciones.

Por último, el proyecto ha obtenido los permisos pertinentes del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y el dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA), acta 13/2016 en reunión del 06/07/2016 (Anexo 3). Este trabajo ha sido conducido de acuerdo con las normas establecidas por la Declaración de Helsinki y los códigos y normas de Buenas Prácticas Clínicas elaborados por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS).

CSV: e193e110291a7ce1acdceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 95 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>


CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 96 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

VI | RESULTADOS

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 97 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 98 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO


La población de estudio se compone de 89 pacientes con cirrosis hepática en seguimiento en la Unidad de Hepatología del Servicio de Digestivo del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

La mayoría de los pacientes de la población de estudio fueron varones (85,39%) con una edad media de 57 años, Tabla 6.1. la distribución de la edad se expone en la Figura 6.1. Aproximadamente la cuarta parte de la muestra tenía factores de riesgo cardiovascular, la prevalencia de éstos se refleja en la Figura 6.2.

Tabla 6. 1 Variables demográficas y antecedentes clínicos

	Toda la muestra N=89
Hombres	76 (85,39%)
Edad (años)	57,57 ± 8,18
TAS (mmHg)	128,95 ± 20,49
TAD (mmHg)	71,91 ± 11,62
FC (lpm)	71,13 ± 12,68
HTA	27 (31,03%)
DM2	23 (26,44%)
DLP	13 (14,94%)
Tabaquismo	25 (28,74%)
IMC	28,44 (5,04)
Sobrepeso	33 (37,50%)
Obesidad	31 (35,23%)

DLP: Dislipemia, DM2: Diabetes mellitus tipo 2, FC: Frecuencia cardiaca, HTA: Hipertensión arterial, IMC: Índice de masa corporal, TAD: Tensión arterial diastólica, TAS: Tensión arterial sistólica.

CSV: e193e110291a7ce1acceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 99 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1accda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.umizar.es/csv/e193e110291a7ce1accda32b146dbe>

Figura 6.1 Histograma de edad

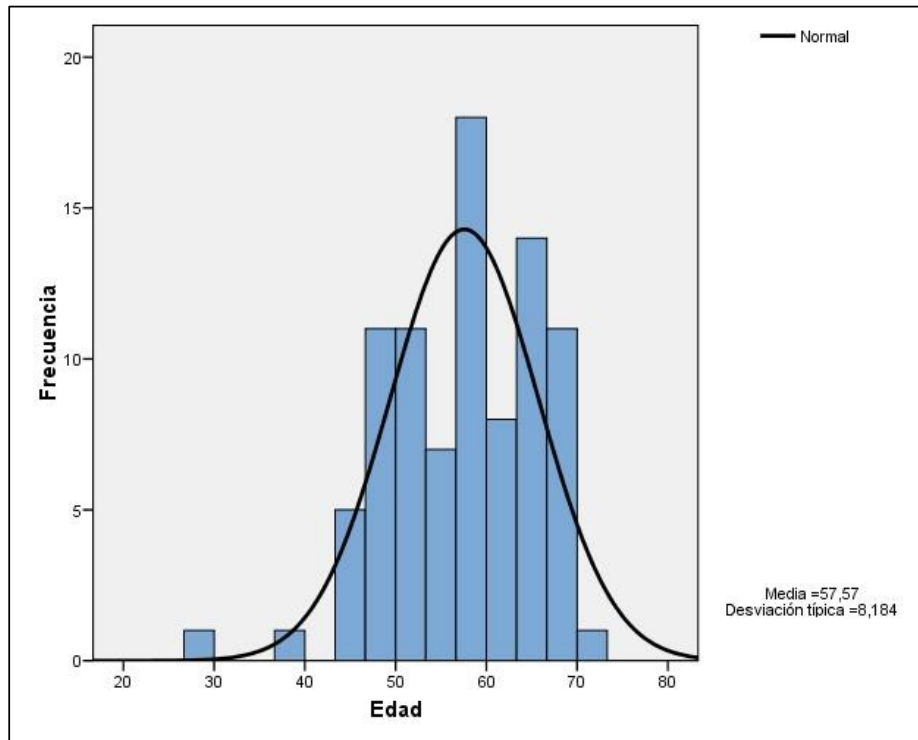
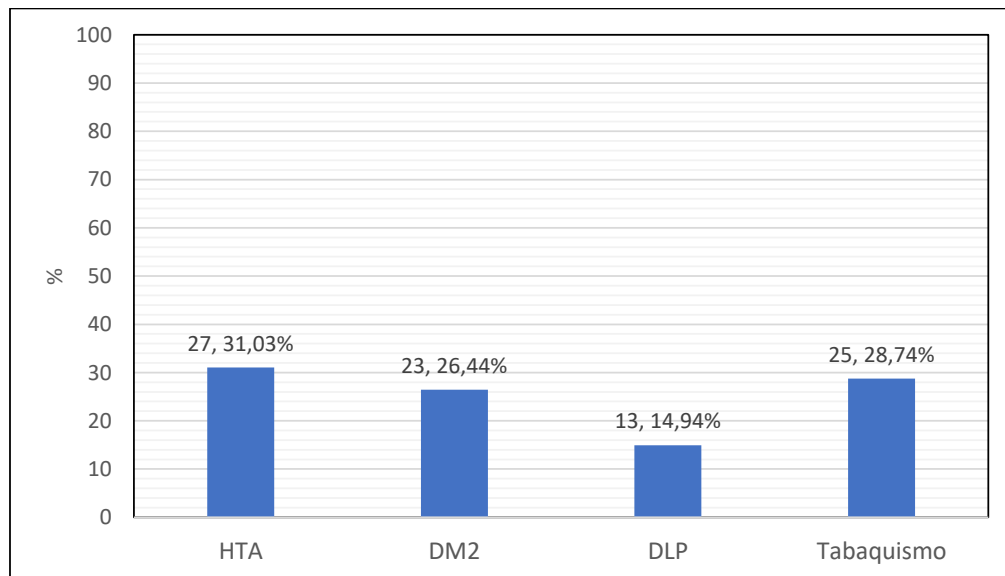


Figura 6.2 Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular



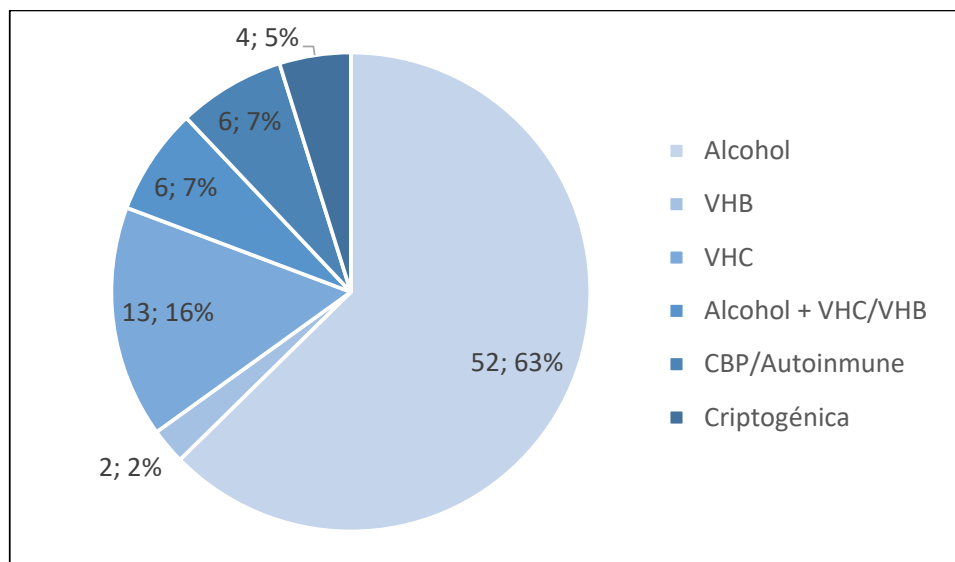
DLP: Dislipemia, DM2: Diabetes mellitus tipo 2, HTA: Hipertensión arterial.

CSV: e193e110291a7ce1accda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 100 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

2. VARIABLES RELACIONADAS CON LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

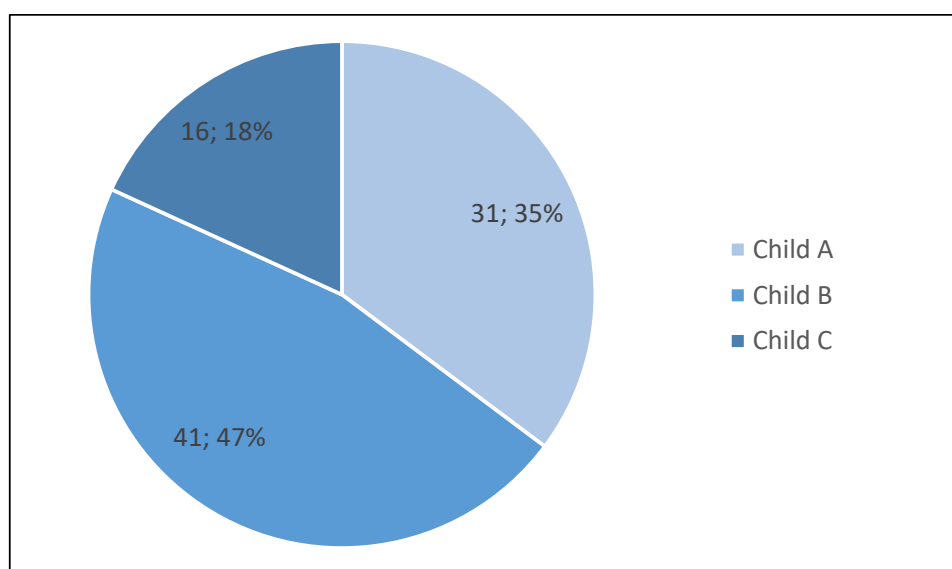
La etiología de la cirrosis hepática fue mayoritariamente alcohólica, Figura 6.3 y la mayoría de los pacientes tenían clase funcional Child B o C, Figura 6.4. Únicamente, alrededor de la tercera parte tenían una cirrosis compensada Child A (35%).

Figura 6.3 Etiología de cirrosis hepática



CBP: Cirrosis Biliar Primaria, VHB: virus hepatitis B, VHC: Virus hepatitis C

Figura 6.4 Distribución de la población de estudio según su clase Child.



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 101 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Casi la mitad de los pacientes (43,35%) tenían varices esofágicas y más de la mitad (65,12%) había tenido descompensación previa de la enfermedad en forma de ascitis. El MELD medio fue de 13,4 puntos. Los datos analíticos y los antecedentes de complicaciones se muestran en la Tabla 6.2

Tabla 6. 2 Variables relacionadas con la severidad de la enfermedad hepática

	Toda la muestra N=89
Varices Esofágicas	39 (45,35%)
Ascitis previa	56 (65,12%)
EH previa	28 (32,94%)
MELD	13,44 ± 5,30
MELD Na	14,92 ± 6,24
Child	7,43 ± 1,87
Descompensado (Child B + Child C)	58 (65,17%)
Creatinina (mg/dL)	0,92 ± 0,38
Bilirrubina Total (mg/dL)	2,45 ± 2,72
Albúmina (g/dL)	3,23 ± 0,71
Sodio (mEq/L)	138,28 ± 4,59
INR	1,48 ± 0,42
Actividad Protrombina (%)	66,15 ± 18,56
Tiempo Protrombina	16,98 ± 6,71
Intervalo QT corregido	422,23 ± 37,00
Alterado >480ms	3 (3,3%)

EH: Encefalopatía hepática, INR: International normalized ratio, MELD: Model for End-Stage Liver Disease Score, VHB: virus hepatitis B, VHC: Virus hepatitis C



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe
Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 102 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

3. PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS

3.1. DIMENSIONES Y FUNCIÓN SISTÓLICA

Las dimensiones del ventrículo izquierdo, los parámetros funcionales y hemodinámicos que fueron calculados mediante ecocardiografía se detallan en la Tabla 6.3. No se encontraron alteraciones significativas en la función sistólica evaluada por estos parámetros. Como cabría esperar, las cifras de gasto cardiaco estuvieron elevadas.

Tabla 6. 3 Parámetros ecocardiográficos

	Toda la muestra N=89
Dimensión y función sistólica del VI	
VTDVI BP (mL)	112,29 ± 32,02
VTSVI BP (mL)	39,00 ± 12,55
VTDVI BP indexado (mL/m ²) [VN < 75 en H, <62 en M]	58,73 ± 13,71
VTSVI BP indexado (mL/m ²)	20,36 ± 5,55
Masa VI indexada (g/m ²)	80,46 ± 22,71
Espesor relativo	0,44 ± 0,07
FEVI BP (%) [VN > 52% en H, > 54% en M]	65,50 ± 4,00
GC (L/m)	7,40 ± 2,30
Índice Cardiaco (L/M/m ²)	4,72 ± 6,79
Volumen Sistólico indexado (mL/m ²)	55,77 ± 14,89
Función diastólica	
Onda E (m/s)	0,93 ± 0,23
Onda A (m/s)	0,79 ± 0,22
E/A	1,22 ± 0,43
Onda e' (cm/s)	8,89 ± 1,80
E/e'	10,82 ± 3,10
Velocidad IT (m/s)	2,36 ± 0,56
PAPs (mmHg)	31,80 ± 9,96
Disfunción Diastólica	10 (11,24%)
Grado Disfunción Diastólica:	
I	1 (2,08%)
II	6 (12,50%)
III	1 (2,08%)

AI: Aurícula izquierda, FEVI BP: Fracción de Eyección del ventrículo izquierdo por método biplano, GC: Gasto cardiaco, H: hombres, IT: Insuficiencia tricúspide, M: mujeres, ND: no determinada, PAPs: Presión de arteria pulmonar en sístole, VI: Ventrículo izquierdo, VN: Valor normal, VTDVI BP: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo por método biplano, VTSVI BP: Volumen telesistólico del



e193e110291a7ce1accdeda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1accdeda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1accdeda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 103 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

3.2. FUNCIÓN DIASTÓLICA

Del total de la muestra 10 pacientes presentaron DD, evaluada según las guías vigentes, lo que supone una prevalencia del 11,24%. De acuerdo con los criterios actuales no fue posible determinar la función diastólica en el 16% de los casos, Figura 6.5. En la mayoría de los pacientes la DD fue grado I o II, Figura 6.6.

Figura 6.5 Distribución de los resultados de la valoración de la función diastólica

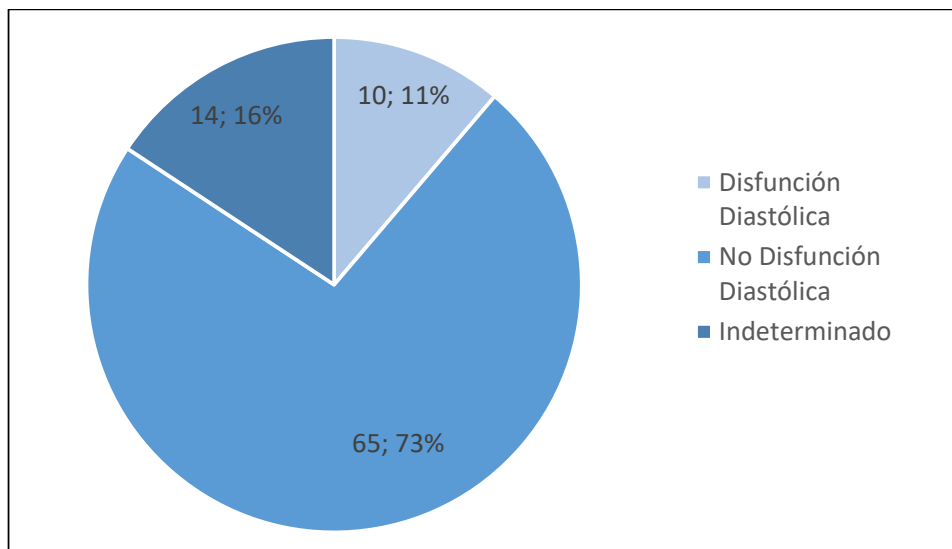
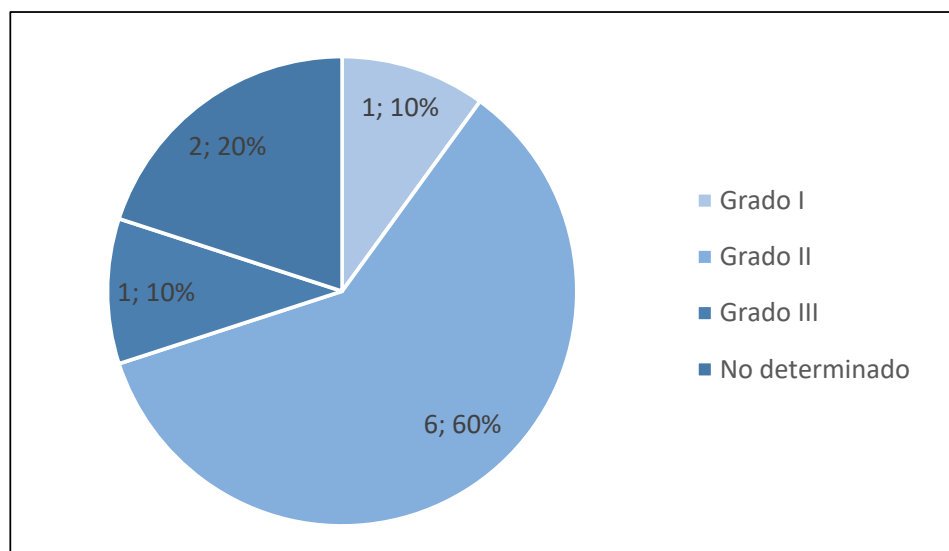


Figura 6.6 Distribución del grado de disfunción diastólica



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>


CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 104 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Los pacientes con DD presentaron mayor prevalencia de HTA, no hubo asociación con ninguna otra variable de estudio, salvo, como es lógico, en los parámetros que definen DD, Tabla 6.4. No hubo diferencias en la severidad de la enfermedad hepática ni la disfunción circulatoria.

Tabla 6. 4 Variables de estudio según la presencia de Disfunción Diastólica

	Disfunción Diastólica N=10	Sin Disfunción Diastólica N=65	Valor p
Datos demográficos y antecedentes			
Hombre	9 (90%)	56 (86,2%)	1,000
Edad (años)	61,2 ± 5,51	56,84 ± 8,59	0,126
TAS (mmHg)	132,75 ± 36,34	127,38 ± 18,01	0,693
TAD (mmHg)	72,63 ± 17,09	72,47 ± 11,49	0,974
FC (lpm)	65,78 ± 11,53	70,63 ± 12,99	0,292
HTA	7 (70%)	17 (27%)	0,007
DM2	3 (30%)	17 (27%)	1,000
DLP	2 (20%)	9 (14,3%)	0,641
Tabaquismo	2 (20%)	20 (31,7%)	0,713
Enfermedad hepática			
MELD	14,78 ± 4,60	12,66 ± 5,46	0,271
Child	7,60 ± 2,01	7,25 ± 1,91	0,596
Child Categorías:			
A	3 (30%)	26 (40,6%)	0,815
B	5 (50%)	27 (42,2%)	
C	2 (20%)	11 (17,2%)	
Datos electrocardiográficos			
Intervalo QT corregido	416,75 ± 37,86	419,81 ± 33,83	0,813
Alterado >470ms	1 (10%)	6 (9,2%)	1,000
Datos ecocardiográficos			
VTDVI BP index (mL/m2)	63,03 ± 13,09	55,56 ± 10,76	0,051
VTSVI BP index (mL/m2)	22,31 ± 5,26	19,23 ± 4,46	0,051
FEVI BP (%)	64,17 ± 6,18	65,64 ± 3,76	0,482
Masa VI index (g/m2)	83,44 ± 19,63	78,58 ± 22,23	0,537
Espesor relativo	0,41 ± 0,03	0,44 ± 0,07	0,073
E/A	1,23 ± 0,52	1,19 ± 0,42	0,788
Onda e´ (cm/s)	6,82 ± 1,29	9,17 ± 1,64	0,001
E/e´	14,96 ± 3,06	9,82 ± 2,47	0,001
Volumen AI index (mL/m2)	59,49 ± 9,68	45,26 ± 15,20	0,008
Velocidad IT (m/s)	2,77 ± 0,40	2,20 ± 0,52	0,003
PAPs (mmHg)	42,14 ± 11,45	27,92 ± 7,11	0,001
GC (L/m)	7,36 ± 1,50	6,95 ± 1,88	0,535
Índice Cardíaco (L/M/m2)	3,64 ± 0,45	4,82 ± 7,88	0,657
Volumen Sistólico index (mL/m2)	52,93 ± 8,20	53,40 ± 13,18	0,918


 e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 105 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Deformación Miocárdica			
SLG (%)	-21,74 ± 2,78	-22,29 ± 2,29	0,495
SCG (%)	-28,23 ± 4,90	-28,10 ± 4,57	0,949
Disfunción Circulatoria			
Disfunción Circulatoria	5 (50%)	23 (35%)	0,729

Abreviaturas igual que en Tablas 6.1 – 6.3. NS: no significativo, SCG: Strain circunferencial global, SLG: Strain longitudinal global. Se resaltan en azul las comparaciones con significación.



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 106 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

4. DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA

4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

El cálculo del SLG fue factible en todos los pacientes, cumpliendo los criterios de inclusión. Por otro lado, y debido a ventana ecocardiográfica insuficiente, el SCG se pudo obtener en 72 casos (80%). Del total de la muestra sólo una pequeña proporción de pacientes tuvieron SLG o SCG disminuido, 11 y 3, respectivamente; Tabla 6.5. Como se puede observar en las Figuras 6.7 y 6.8, la gran mayoría mostraron valores por encima del punto de corte predefinido.

Tabla 6. 5 Parámetros de deformación miocárdica


	Toda la muestra N=89
SL 4C (%)	-22,62 ± 2,67
SL 2C (%)	-22,20 ± 2,87
SL 3C (%)	-22,34 ± 3,19
SLG (%)	-22,38 ± 2,36
SLG > -20% (disminuido)	11 (12,50%)
SC basal (%)	-24,53 ± 4,84
SC medio (%)	-28,60 ± 4,85
SC apical (%)	-32,08 ± 6,04
SCG (%)	-28,33 ± 4,54
SCG > -22% (disminuido)	3 (4,17%)

SCG: Strain circunferencial global, SLG: Strain longitudinal global, SC: Strain circunferencial, SL: Strain longitudinal, 2C: plano 2 cavidades, 3C: plano 3 cavidades, 4C: plano 4 cavidades.

4.2. VARIABILIDAD Y CORRELACIÓN

Los parámetros de deformación miocárdica mostraron escasa variabilidad intraobservador, ya que el coeficiente de correlación interclase para SLG fue de 0,89 ($p < 0,01$) y de 0,86 ($p < 0,01$) para SCG.

Asimismo, se demostró una correlación positiva de grado intermedio entre SLG y SCG, Figura 6.9.

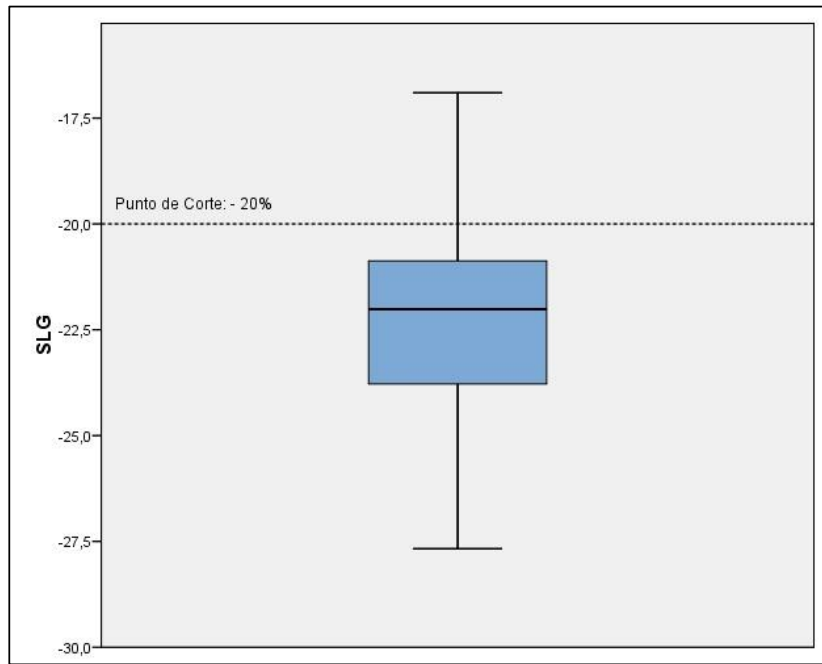
CSV: e193e110291a7ce1acceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 107 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acceda32b146dbe

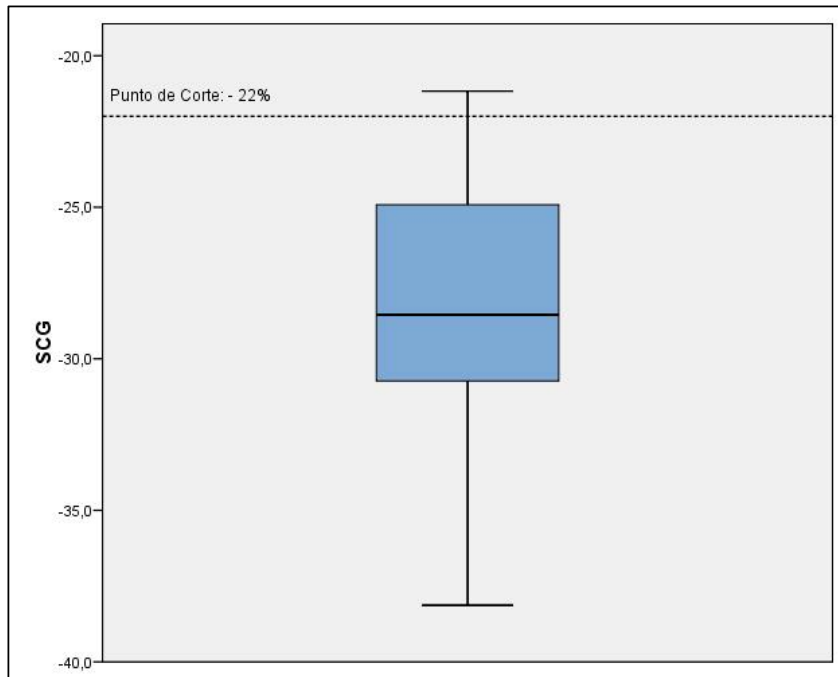
Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acceda32b146dbe>

Figura 6.7 Diagrama de caja para SLG



SLG: Strain longitudinal global.

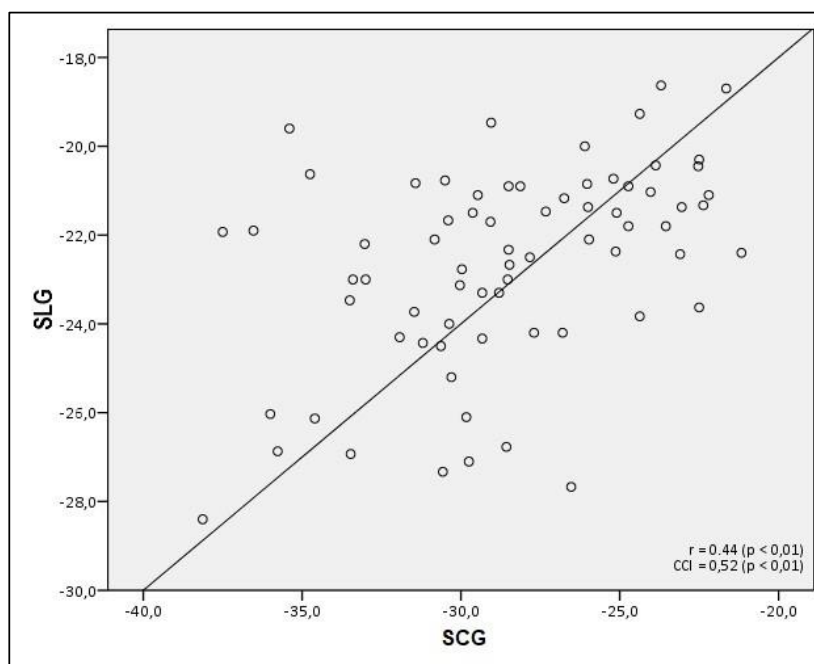
Figura 6.8 Diagrama de caja para SCG



SCG: Strain circunferencial global.

CSV: e193e110291a7ce1acceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 108 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Figura 6.9 Relación entre SLG y SCG



r: Coeficiente de Pearson, CCI: Coeficiente de correlación interclase.

4.3. RELACIÓN DE DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA CON LAS VARIABLES DE ESTUDIO

Con el fin de determinar que variables presentan asociación con la deformación miocárdica, se realizó un análisis de regresión univariante que determinó que el puntaje Child ($p: 0,04$) y la presencia de disfunción circulatoria ($p:0,01$) se relacionaron con mayor deformación longitudinal. Tras el análisis de regresión multivariante, modelo en el que se incluyeron las variables sexo, edad, HTA, DM2, puntaje MELD, puntaje Child y la presencia de disfunción circulatoria, las asociaciones se mantuvieron con puntaje Child ($p: 0,03$) y disfunción circulatoria ($p: 0,02$), Tabla 6.6.

En el caso del SCG, el mismo modelo de regresión multivariante únicamente reflejó que la presencia de disfunción circulatoria se relaciona con mejores cifras de este parámetro ($p:0,004$), Tabla 6.7.



CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 109 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Tabla 6. 6 Regresión univariante y multivariante para SLG

	Coefficiente Univariante	Coefficiente Multivariante
Sexo	-1,05 (-2,49 - 0,40, p=0,153)	-1,11 (-2,98 - 0,76, p=0,239)
Edad	-0,02 (-0,08 - 0,04, p=0,554)	-0,00 (-0,10 - 0,09, p=0,946)
IMC	-0,00 (-0,10 - 0,10, p=0,989)	0,02 (-0,13 - 0,16, p=0,824)
TAS	0,03 (-0,00 - 0,05, p=0,063)	0,02 (-0,02 - 0,06, p=0,307)
HTA	-0,38 (-1,48 - 0,72, p=0,493)	-1,45 (-3,17 - 0,27, p=0,097)
DM2	0,22 (-0,94 - 1,37, p=0,711)	0,44 (-1,00 - 1,88, p=0,541)
MELD	-0,05 (-0,15 - 0,05, p=0,296)	0,04 (-0,16 - 0,25, p=0,685)
Child	-0,27 (-0,54 - -0,01, p=0,04)	0,48 (0,25 - 0,71, p=0,043)
Disfunción Circulatoria	-1,39 (-2,45 - -0,34, p=0,01)	1,33 (0,74 - 1,92, p=0,028)


Abreviaturas igual que en Tablas 6.1 – 6.4. NS: no significativo. Se resaltan en azul las comparaciones con significación.

Tabla 6. 7 Regresión univariante y multivariante para SCG

	Coefficiente Univariante	Coefficiente Multivariante
Sexo	-2,67 (-5,86 - 0,52, p=0,099)	-3,83 (-7,43 - -0,24, p=0,06)
Edad	-0,01 (-0,14 - 0,12, p=0,889)	0,07 (-0,11 - 0,25, p=0,450)
IMC	-0,13 (-0,33 - 0,07, p=0,204)	-0,25 (-0,53 - 0,02, p=0,073)
TAS	-0,03 (-0,09 - 0,03, p=0,362)	-0,04 (-0,11 - 0,03, p=0,279)
HTA	-1,66 (-4,01 - 0,68, p=0,161)	-0,38 (-3,78 - 3,03, p=0,824)
DM2	-1,08 (-3,48 - 1,32, p=0,373)	-0,22 (-3,01 - 2,58, p=0,876)
MELD	-0,02 (-0,24 - 0,20, p=0,838)	0,20 (-0,19 - 0,60, p=0,307)
Child	-0,06 (-0,69 - 0,57, p=0,856)	-0,32 (-1,78 - 1,15, p=0,664)
Disfunción Circulatoria	-2,00 (-4,24 - 0,23, p=0,078)	-5,50 (-9,24 - -1,75, p=0,04)

Abreviaturas igual que en Tablas 6.1 – 6.4. NS: no significativo. Se resaltan en azul las comparaciones con significación.

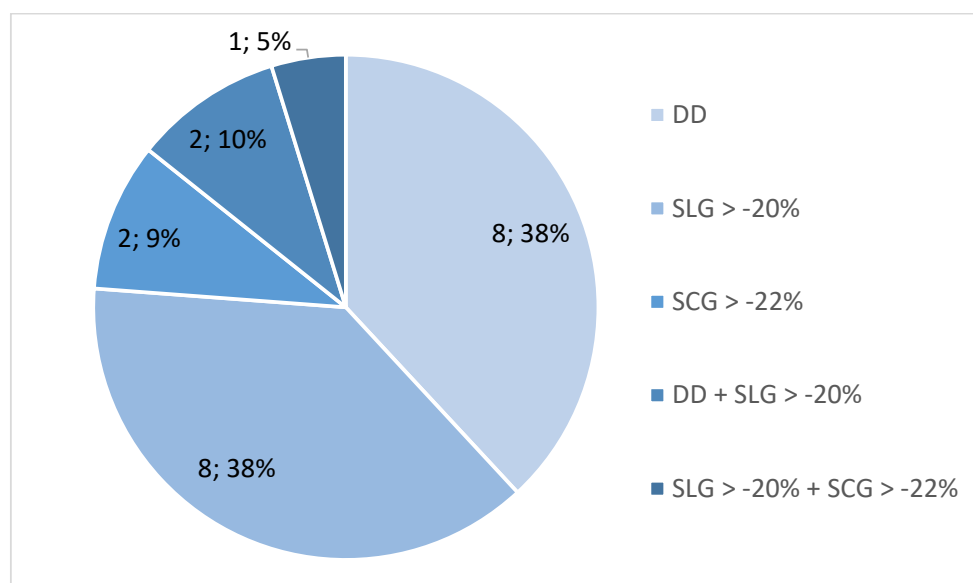
Finalmente, se detalla el resultado del análisis específico que comparó los pacientes con cirrosis alcohólica con casos de otras etiologías y no se encontraron diferencias en los valores absolutos de SLG (-22% vs -22,9%, p: 0,08) ni SCG (-27,9% vs -28,9%, p: 0,42), así como tampoco en la proporción de pacientes con disminución de la deformación longitudinal (SLG > - 20%: 12,% vs 13,8%, p: 0,84) o circunferencial (SCG >z -22%: 4,3% vs 4,2%, p: 0,97).

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 110 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

5. MIOCARDIOPATÍA CIRRÓTICA

En la muestra de estudio 21 pacientes (23.6%) cumplieron alguno de los criterios predefinidos de MC, Figura 6.10. La DD y la disminución de la contractilidad longitudinal (SLG > -20%) fueron los criterios más comunes. En total, únicamente 13 pacientes (14,6%) presentaron cifras bajas de los parámetros de deformación miocárdica.

Figura 6.10 Distribución de la alteración de la función cardíaca en pacientes con Miocardiopatía Cirrótica



DD: Disfunción Diastólica, SLG: Strain Longitudinal Global, SCG: Strain Circunferencial Global.

Al analizar la distribución de las variables de estudio según la presencia de MC, el IMC y el intervalo QTc fueron significativamente mayores en el subgrupo sin MC, sin embargo, estos valores se encontraron dentro de su límite de normalidad. Por otro lado, los pacientes con criterios de MC presentaron menor proporción de disfunción circulatoria. Finalmente, y como es lógico, las variables que definen la MC difieren entre las dos poblaciones, Tabla 6.8.



CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 111 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Tabla 6. 8 Variables de estudio según la presencia de Miocardiopatía Cirrótica

	Miocardiopatía Cirrótica N=21	No Miocardiopatía Cirrótica N=68	Valor p
Datos demográficos y antecedentes			
Hombre	19 (90,5%)	57 (83,8%)	0,491
Edad (años)	60,0 [54,0-65,0]	58,0 [51,0-64,0]	0,245
TAS (mmHg)	138 [119-143]	126 [113-140]	0,170
TAD (mmHg)	74,5 [66,5-85,8]	69,0 [64,0-77,0]	0,080
FC (lpm)	69,5 [63,2-76,2]	68,0 [62,2-80,0]	0,524
HTA	9 (42,9%)	18 (27,3%)	0,197
DM2	6 (28,6%)	17 (25,8%)	0,792
DLP	3 (14,3%)	10 (15,2%)	0,957
Tabaquismo	7 (33,3%)	18 (27,3%)	0,598
IMC	30,9 [27,5-33,8]	27,6 [24,2-30,4]	0,008
Enfermedad hepática			
Varices Esofágicas	10 (50,0%)	29 (43,9%)	0,643
Ascitis previa	16 (80,0%)	40 (60,6%)	0,117
EH previa	6 (30,0%)	22 (33,8%)	0,769
Etiología alcohólica	17 (81,0%)	41 (62,1%)	0,111
MELD	13,5 [8,75-16,2]	13,0 [9,00-17,0]	0,762
MELD Na	14,0 [9,50-20,0]	14,0 [10,5-19,0]	0,857
Child	7,00 [5,00-8,00]	7,00 [6,00-9,00]	0,584
Child Categorías:			
A	7 (33,3%)	24 (35,8%)	0,849
B	10 (47,6%)	31 (46,3%)	
C	4 (19,0%)	12 (17,9%)	
Descompensado (Child B+C)	14 (66,7%)	44 (64,7%)	0,884
Creatinina (mg/dL)	1,00 [0,86-1,18]	0,79 [0,67-0,96]	0,085
Bilirrubina Total (mg/dL)	1,70 [0,63-2,12]	1,79 [0,96-3,16]	0,175
Albúmina (g/dL)	3,53 [2,82-3,81]	3,14 [2,88-3,65]	0,472
Sodio (mEq/L)	140 [137-142]	139 [136-141]	0,146
INR	1,44 [1,13-1,68]	1,40 [1,21-1,67]	0,170
Actividad Protrombina (%)	63,0 [51,0-87,0]	64,5 [52,0-76,2]	0,885
Tiempo Protrombina	16,5 [12,9-19,9]	15,0 [13,2-18,6]	0,052
Datos electrocardiográficos			
Intervalo QT corregido	407 [384-418]	426 [405-453]	0,016
Alterado >470ms	1 (5,26%)	10 (16,7%)	0,234
Datos ecocardiográficos			
VTDVI BP (mL)	113 [89,0-145]	104 [88,5-132]	0,689
VTSVI BP (mL)	39,0 [31,5-52,7]	36,5 [30,0-45,0]	0,215
VTDVI BP index (mL/m2)	56,0 [47,0-66,0]	58,0 [51,0-66,5]	0,412
VTSVI BP index (mL/m2)	20,0 [17,5-23,6]	19,5 [16,5-23,4]	0,738
FEVI BP (%)	62,0 [61,0-66,2]	66,0 [64,0-68,0]	0,009
Masa VI index (g/m2)	81,5 [67,2-96,2]	79,0 [63,0-92,0]	0,779
Espesor relativo	0,43 [0,38-0,48]	0,42 [0,39-0,49]	0,922
Onda E (m/s)	0,90 [0,68-1,11]	0,96 [0,77-1,09]	0,600


 e193e110291a7ce1accda32b146dbe
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1accda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1accda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 112 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acceda32b146dbe
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acceda32b146dbe>

Onda A (m/s)	0,65 [0,57-0,99]	0,80 [0,67-0,91]	0,879
E/A	1,21 [0,80-1,65]	1,20 [0,92-1,45]	0,916
Onda e' (cm/s)	7,20 [6,40-8,50]	9,60 [7,85-10,3]	0,001
E/e'	11,2 [10,0-15,1]	9,75 [8,12-11,8]	0,014
Volumen AI (mL)	110 [80,8-124]	84,0 [67,5-105]	0,113
Volumen AI index (mL/m2)	48,0 [41,5-62,4]	47,8 [37,8-54,1]	0,487
Velocidad IT (m/s)	2,40 [2,20-2,80]	2,40 [2,20-2,60]	0,816
PAPs (mmHg)	34,0 [28,0-39,0]	31,0 [26,0-33,5]	0,166
Disfunción Diastólica	10 (47,6%)	0 (0,00%)	-
Grado Disfunción Diastólica:			
I	1 (5,88%)	0 (0,00%)	-
II	6 (35,3%)	0 (0,00%)	
III	1 (5,88%)	0 (0,00%)	
Aumento de precarga	8 (38,1%)	0 (0,00%)	-
GC (L/m)	7,08 [6,00-8,00]	7,30 [5,95-8,82]	0,456
Índice Cardíaco (L/M/m2)	3,54 [3,18-4,09]	3,80 [3,11-4,92]	0,098
Volumen Sistólico index (mL/m2)	50,9 [43,3-58,3]	54,2 [47,8-59,9]	0,070
Deformación Miocárdica			
SL 4C (%)	-20,00 [-22,00--19,10]	-22,90 [-24,20--21,80]	0,002
SL 2C (%)	-21,05 [-22,63--18,88]	-22,45 [-24,28--20,18]	0,089
SL 3C (%)	-19,40 [-20,70--17,70]	-22,50 [-24,25--21,15]	<0,001
SLG (%)	-19,60 [-21,80--19,00]	-22,43 [-24,20--21,25]	<0,001
SLG > -20% (disminuido)	11 (52,4%)	0 (0,00%)	-
SC basal (%)	-23,45 [-25,43--21,40]	-24,60 [-26,80--22,10]	0,124
SC medio (%)	-27,60 [-29,30--23,80]	-29,50 [-31,80--25,45]	0,076
SC apical (%)	-31,00 [-36,00--25,70]	-32,25 [-36,05--28,32]	0,470
SCG (%)	-24,37 [-29,05--22,53]	-29,07 [-30,73--25,98]	0,050
SCG > -22% (disminuido)	3 (23,1%)	0 (0,00%)	-
Disfunción Circulatoria			
ARP	1.00 [0.15-3.24]	1.90 [0.38-6.85]	0.068
Disfunción Circulatoria	4 (20.0%)	27 (45.0%)	0.050

Abreviaturas igual que en Tablas 6.1 – 6.4. NS: no significativo. Se resaltan en azul las comparaciones con significación.

CSV: e193e110291a7ce1acceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 113 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

6. DISFUNCIÓN CIRCULATORIA

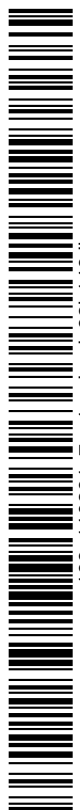
La ARP se determinó en la mayoría de los pacientes del estudio (80/89; 89,8%), entre estos, 31 (38.75%) mostraron cifras elevadas, cumpliendo el criterio predefinido de disfunción circulatoria. La Tabla 6.9 muestra las variables de estudio según la presencia de disfunción circulatoria.

Como cabría esperar, los pacientes con disfunción circulatoria presentaron cifras tensionales significativamente inferiores y tuvieron ascitis con mayor frecuencia, también de forma significativa (80,6% vs 51,1%). De igual modo, la función hepática evaluada por el Child y MELD fue significativamente peor en los pacientes con disfunción circulatoria (Child: 8 vs 6 p: 0.001, MELD: 14 vs 10.5 p: 0.001).

Adicionalmente, en el subgrupo con disfunción circulatoria se observaron datos de aumento de la función sistólica como mejores cifras de SLG y SCG, así como también, un mayor volumen sistólico. Estos hallazgos están en consonancia con la menor prevalencia de MC en esta cohorte, la misma que cayó hasta un 12,9%, respecto al 32,7% en los casos sin disfunción circulatoria y frente al 23,6% en el total de la muestra. De hecho, todos los casos de MC fueron por DD, ya que ningún paciente mostró disminución en las cifras de deformación miocárdica respecto al punto de corte predefinido, Figuras 6.11 y 6.12.

Tabla 6. 9 Variables de estudio según la presencia de Disfunción Circulatoria

	Disfunción Circulatoria N=31	No Disfunción Circulatoria N=49	Valor p
Datos demográficos y antecedentes			
Hombre	28 (90,3%)	40 (81,6%)	0,313
Edad (años)	56,5 [49,0-63,8]	59,0 [53,0-66,0]	0,146
TAS (mmHg)	119 [110-128]	136 [122-147]	0,004
TAD (mmHg)	69,0 [61,5-77,0]	73,0 [66,0-83,0]	0,049
FC (lpm)	70,0 [63,0-80,0]	67,0 [61,0-77,0]	0,216
HTA	9 (29,0%)	15 (31,2%)	0,844
DM2	9 (29,0%)	14 (29,2%)	0,996
DLP	5 (16,1%)	6 (12,5%)	0,659



e193e110291a7ce1accdeda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1accdeda32b146dbe>

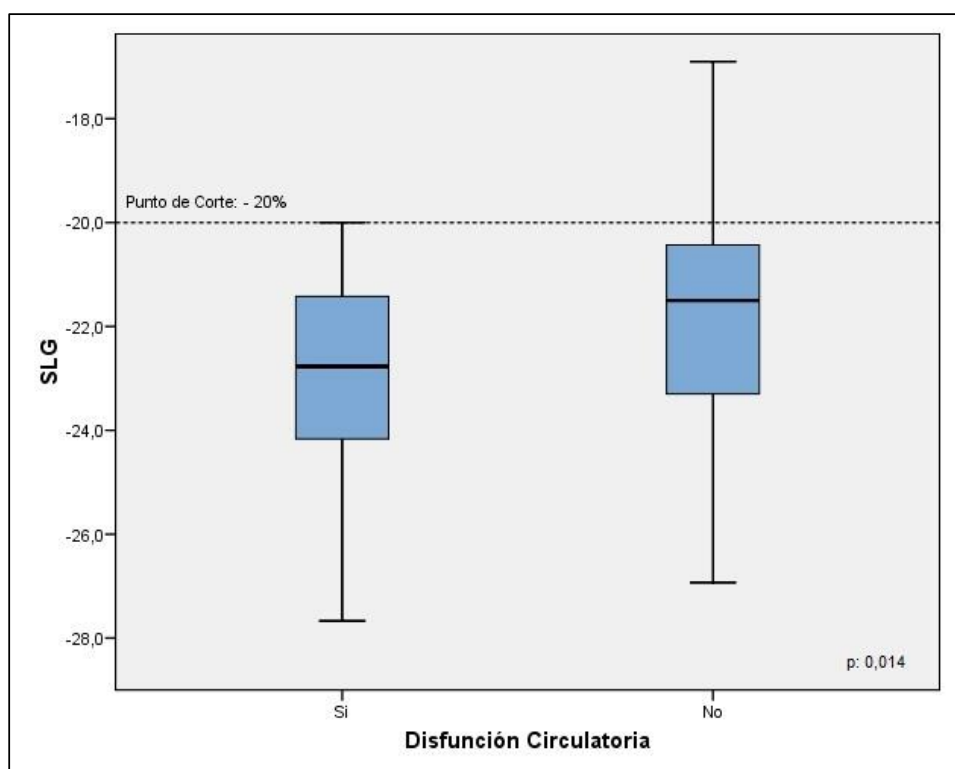
Tabaquismo	8 (25,8%)	16 (33,3%)	0,494
IMC	27,1 [24,5-28,9]	28,4 [25,6-32,3]	0,242
Enfermedad hepática			
Varices Esofágicas	17 (54,8%)	18 (38,3%)	0,162
Ascitis previa	25 (80,6%)	24 (51,1%)	0,009
EH previa	12 (38,7%)	14 (30,4%)	0,464
Etiología alcohólica	20 (64,5%)	31 (64,6%)	0,995
MELD	14,0 [12,5-19,0]	10,5 [7,75-14,0]	0,001
MELD Na	19,0 [14,5-22,5]	11,0 [8,00-14,2]	<0,001
Child	8,00 [7,00-9,50]	6,00 [5,00-8,00]	0,001
Child Categorías:			
A	5 (16,1%)	25 (51,0%)	0,011
B	18 (58,1%)	18 (36,7%)	
C	8 (25,8%)	6 (12,2%)	
Descompensado (Child B + C)	26 (83,9%)	24 (49,0%)	0,002
Creatinina (mg/dL)	0,90 [0,78-1,26]	0,80 [0,70-0,97]	0,027
Bilirrubina Total (mg/dL)	2,33 [1,50-4,33]	1,09 [0,63-1,96]	0,004
Albúmina (g/dL)	3,14 [2,82-3,42]	3,45 [2,91-3,78]	0,211
Sodio (mEq/L)	136 [132-139]	141 [139-142]	<0,001
INR	1,54 [1,31-1,80]	1,24 [1,11-1,54]	0,048
Actividad Protrombina (%)	60,0 [50,0-71,0]	74,0 [54,5-87,0]	0,018
Tiempo Protrombina	16,6 [14,2-20,8]	14,2 [12,1-18,0]	0,439
Datos electrocardiográficos			
Intervalo QT corregido	426 [412-448]	411 [390-447]	0,059
Alterado >470ms	5 (18,5%)	4 (9,09%)	0,278
Datos ecocardiográficos			
VTDVI BP (mL)	102 [88,8-140]	108 [87,0-130]	0,988
VTSVI BP (mL)	35,5 [26,2-42,4]	36,5 [31,0-50,0]	0,438
VTDVI BP index (mL/m ²)	55,1 [45,2-71,8]	57,5 [49,5-63,5]	0,915
VTSVI BP index (mL/m ²)	19,5 [15,2-23,2]	19,1 [17,2-23,5]	0,493
FEVI BP (%)	66,1 [63,6-69,8]	65,5 [62,0-67,4]	0,063
Masa VI index (g/m ²)	79,0 [63,0-95,5]	81,5 [65,0-91,8]	0,803
Espesor relativo	0,42 [0,39-0,49]	0,43 [0,38-0,48]	0,658
Onda E (m/s)	1,00 [0,77-1,14]	0,85 [0,73-1,00]	0,027
Onda A (m/s)	0,80 [0,68-0,85]	0,71 [0,58-0,94]	0,613
E/A	1,20 [0,88-1,52]	1,13 [0,92-1,41]	0,714
Onda e' (cm/s)	9,45 [7,73-10,1]	8,30 [7,20-10,1]	0,483
E/e'	10,4 [9,10-13,3]	10,0 [8,30-12,0]	0,255
Volumen AI (mL)	87,0 [77,0-118]	84,0 [67,0-107]	0,498
Volumen AI index (mL/m ²)	50,0 [41,5-61,0]	44,4 [37,8-54,3]	0,408
Velocidad IT (m/s)	2,50 [2,30-2,70]	2,38 [2,00-2,52]	0,042
PAPs (mmHg)	31,5 [28,2-43,0]	31,0 [25,5-34,0]	0,090
Disfunción Diastólica	4 (12,9%)	5 (10,2%)	0,733
Grado Disfunción Diastólica:			
I	0 (0,00%)	1 (3,03%)	-
II	2 (16,7%)	3 (9,09%)	
III	1 (8,33%)	0 (0,00%)	
Aumento de precarga	4 (12,9%)	3 (6,12%)	0,332
GC (L/m)	7,57 [6,10-9,19]	6,83 [5,82-8,02]	0,136
Índice Cardíaco (L/M/m ²)	4,12 [3,41-5,04]	3,45 [3,08-4,10]	0,105

CSV: e193e110291a7ce1accdeda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 115 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Volumen Sistólico index (mL/m2)	56,5 [51,5-60,9]	51,7 [44,9-59,0]	0,047
Deformación Miocárdica			
SL 4C (%)	-23,00 [-24,50--21,80]	-22,20 [-23,50--20,00]	0,055
SL 2C (%)	-23,10 [-25,10--21,00]	-21,20 [-24,10--19,70]	0,266
SL 3C (%)	-23,10 [-25,55--21,95]	-21,10 [-23,10--19,60]	0,003
SLG (%)	-22,77 [-24,16--21,42]	-21,50 [-23,30--20,43]	0,014
SLG > -20% (disminuido)	0 (0,00%)	11 (22,4%)	-
SC basal (%)	-25,80 [-30,20--23,20]	-23,50 [-25,43--21,03]	0,020
SC medio (%)	-29,85 [-31,90--25,57]	-28,20 [-31,50--24,85]	0,468
SC apical (%)	-35,00 [-38,03--28,32]	-32,50 [-35,10--27,60]	0,197
SCG (%)	-29,27 [-31,85--26,02]	-28,13 [-30,35--24,12]	0,083
SCG > -22% (disminuido)	0 (0,00%)	3 (7,69%)	-
Miocardopatía Cirrótica			
Miocardopatía Cirrótica	4 (12,9%)	16 (32,7%)	0,050

Abreviaturas igual que en Tablas 6.1 – 6.4. NS: no significativo. Se resaltan en azul las comparaciones con significación

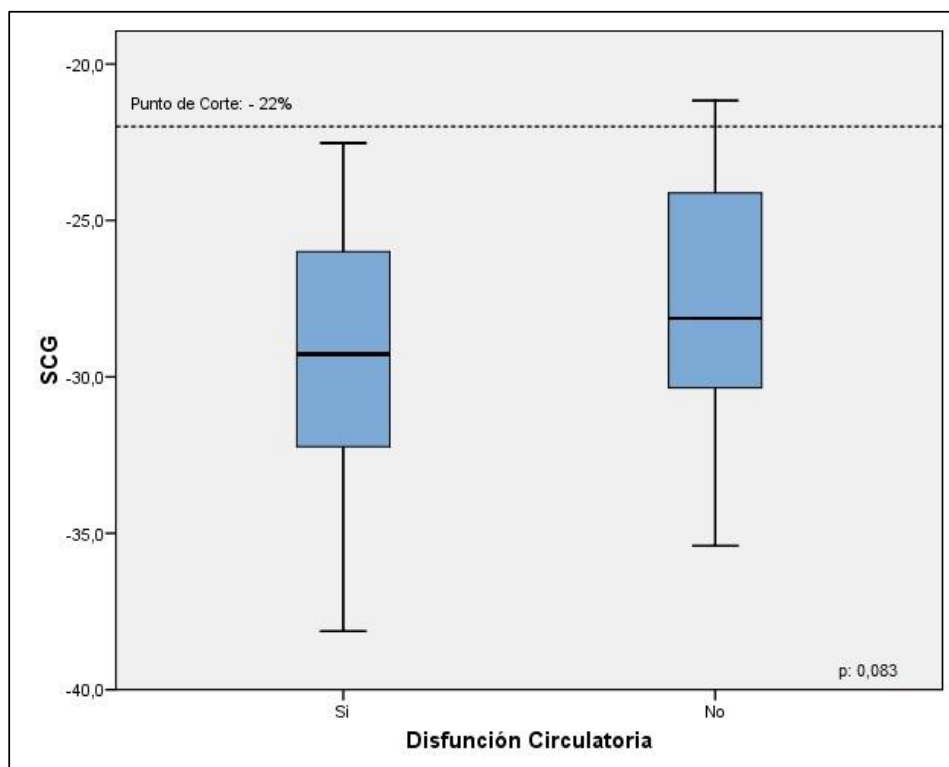
Figura 6.11 Diagrama de caja para SLG según la presencia de disfunción circulatoria



Se muestran los valores de SLG en los pacientes según la presencia de disfunción circulatoria, nótese como ningún paciente con disfunción circulatoria tiene cifras de SLG peores que el punto de corte de - 20%. SLG: Strain longitudinal

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 116 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Figura 6.12 Diagrama de caja para SCG según la presencia de disfunción circulatoria




Se muestran los valores de SCG en los pacientes según la presencia de disfunción circulatoria, nótese como ningún paciente con disfunción circulatoria tiene cifras de SCG peores que el punto de corte de - 22%. SLG: Strain longitudinal global.

En un modelo de regresión logística que incluyó puntaje Child, puntaje MELD y SLG, únicamente este último mantuvo la significación estadística, mientras que el puntaje MELD rozó la significación, Tabla 6.10.

Tabla 6. 10 Regresión multivariante para disfunción circulatoria

	OR (IC 95%)
MELD	0,85 (0,72 – 1,00, p=0,064)
Child	0,92 (0,59 – 1,43, p=0,720)
SLG	1,28 (1,01 – 1,62, p=0,039)

Abreviaturas igual que en Tablas 6.1 – 6.4. NS: no significativo. Se resaltan en azul las comparaciones con significación.

CSV: e193e110291a7ce1acceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 117 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	


7. SEGUIMIENTO

Tras un seguimiento de 19,81 ($\pm 10,9$) meses, fallecieron 22 (24,72%) pacientes, todos por causa hepática. Las causas de ingreso más frecuentes fueron la descompensación edemato-ascítica y la encefalopatía hepática. Doce pacientes (13,5%) desarrollaron SHR y 16 (18%) ascitis refractaria. Ningún paciente falleció ni fue ingresado por causa cardiovascular. Adicionalmente, durante el seguimiento 21 pacientes recibieron un trasplante hepático. En 5 de ellos (23,8%) la indicación fue hepatocarcinoma estadio A de la *Barcelona Clinic Liver Cancer* y en el resto cirrosis descompensada (12 Child B y 4 Child C), 5 de estos pacientes presentaban ascitis refractaria, Tabla 6.11.

Tabla 6. 11 Eventos durante el seguimiento

	Toda la muestra N=89
Mortalidad	
Mortalidad por Cirrosis Hepática	22 (24,72%)
Encefalopatía Hepática	4 (18,18%)
Infecciones/Sepsis	4 (18,18%)
Fallo agudo en crónico	2 (9,09%)
Complicación TOH	2 (9,09%)
Síndrome Hepatorrenal	1 (4,55%)
Otras *	9 (40,91%)
Hospitalizaciones	
Ingreso de causa hepática	43 (48,31%)
Descompensación Edemato-Ascítica	18 (41,86%)
Peritonitis Bacteriana Espontánea	1 (2,33%)
Encefalopatía Hepática	15 (34,88%)
HDA por varices	2 (4,65%)
Síndrome Hepatorrenal	3 (6,98%)
Fallo agudo en crónico	1 (2,33%)
Otras *	3 (6,98%)
Ingresos Múltiples	26 (31,33%)
Ingreso Cardiovascular	0 (0%)
Otros Eventos	
Síndrome Hepatorrenal	12 (13,48%)
Ascitis Refractaria	16 (17,98%)
TOH	21 (23,60%)

HDA: Hemorragia digestiva alta. TOH: Trasplante ortotópico hepático *Otras incluye: complicaciones de TIPS, fallo renal, HDA, fallo multiorgánico, complicaciones hemorrágicas.

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 118 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

7.1. MORTALIDAD

Los pacientes que fallecieron durante el seguimiento presentaron enfermedad hepática más avanzada (MELD: 16,7 vs 12,3, p: < 0,001; Child: 8,1 vs 7,1, p: 0,029), hallazgo en relación con la demostrada capacidad predictora de estas escalas en la cirrosis. No se encontraron diferencias en la presencia de DD, MC o disfunción circulatoria; tampoco difirieron los parámetros de deformación miocárdica, Tabla 6.12.

Tras un análisis multivariante en el que se incluyeron puntaje MELD, puntaje Child, DD, disfunción circulatoria, SLG y SCG, únicamente el puntaje MELD mantuvo asociación (OR: 1.49, p: 0,004).

Tabla 6. 12 Variables de estudio según mortalidad

	Mortalidad Si N=22	Mortalidad No N=67	Valor p
Datos demográficos y antecedentes			
Hombre	20 (90,9%)	56 (83,6%)	0,399
Edad (años)	56,3 ± 8,1	57,94 ± 8,2	0,449
TAS (mmHg)	128 ± 18	129 ± 21	0,949
TAD (mmHg)	70 ± 10	72 ± 11	0,615
FC (lpm)	71 ± 10	71 ± 13	0,874
HTA	7 (31,8%)	20 (30,8%)	0,927
DM2	4 (18,2%)	19 (29,2%)	0,310
DLP	3 (13,6%)	10 (15,4%)	0,842
Tabaquismo	8 (36,4%)	17 (26,2%)	0,360
IMC	30,3 ± 5,4	27,8 ± 4,7	0,040
Enfermedad hepática			
Varices Esofágicas	10 (47,6%)	29 (44,6%)	0,810
Ascitis previa	16 (76,2%)	40 (61,5%)	0,221
EH previa	10 (47,6%)	18 (28,1%)	0,099
Etiología alcohólica	17 (81,0%)	41 (62,1%)	0,111
MELD	16,7 ± 5,7	12,3 ± 4,6	<0,001
MELD Na	18,4 ± 6,3	13,7 ± 5,7	0,002
Child	8,1 ± 1,9	7,1 ± 1,7	0,029
Child Categorías:			
A	5 (22,7%)	26 (39,4%)	0,006
B	8 (36,4%)	33 (50,0%)	
C	9 (40,9%)	7 (10,6%)	
Descompensado (Child B + C)	17 (77,3%)	41 (61,2%)	0,170
Creatinina (mg/dL)	1 ± 0,4	0,8 ± 0,3	0,230
Bilirrubina Total (mg/dL)	3,9 ± 4,1	1,9 ± 1,7	0,039



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

Albúmina (g/dL)	3 ± 0,7	3,3 ± 0,6	0,080
Sodio (mEq/L)	137,6 ± 4,5	138,4 ± 4,6	0,463
INR	1,7 ± 0,5	1,4 ± 0,3	0,021
Actividad Protrombina (%)	59,3 ± 19,7	68,3 ± 17,8	0,067
Tiempo Protrombina	19,1 ± 6,6	16,2 ± 6,6	0,086
Datos electrocardiográficos			
Intervalo QT corregido	427,1 ± 50,4	420,5 ± 31,5	0,592
Alterado >470ms	5 (25,0%)	6 (10,2%)	0,098
Datos ecocardiográficos			
VTDVI BP (mL)	123 ± 36,6	108,6 ± 29,7	0,069
VTSVI BP (mL)	42,4 ± 14,3	37,8 ± 11,8	0,149
VTDVI BP index (mL/m2)	62,2 ± 16,9	57,5 ± 12,4	0,177
VTSVI BP index (mL/m2)	21,2 ± 6,8	20 ± 5	0,423
FEVI BP (%)	66,2 ± 3,5	65,2 ± 4,1	0,325
Masa VI index (g/m2)	79,5 ± 23	80,7 ± 22,7	0,838
Espesor relativo	0,44 ± 0,08	0,44 ± 0,07	0,970
Onda E (m/s)	1,03 ± 0,24	0,89 ± 0,21	0,016
Onda A (m/s)	0,76 ± 0,22	0,79 ± 0,21	0,504
E/A	1,42 ± 0,52	1,15 ± 0,38	0,014
Onda e' (cm/s)	9 ± 1,8	8,8 ± 1,8	0,708
E/e'	11,6 ± 3	10,5 ± 3	0,145
Volumen AI (mL)	103,4 ± 37,3	87,9 ± 29,4	0,053
Volumen AI index (mL/m2)	52,6 ± 18,9	46,7 ± 13,6	0,134
Velocidad IT (m/s)	2,53 ± 0,44	2,28 ± 0,59	0,080
PAPs (mmHg)	33,6 ± 8,1	31 ± 10,5	0,375
Disfunción Diastólica	8 (13,1%)	8 (11,9%)	0,907
GC (L/m)	8,48 ± 3,32	7,06 ± 1,78	0,108
Índice Cardíaco (L/M/m2)	4,26 ± 1,53	4,85 ± 7,73	0,756
Volumen Sistólico index (mL/m2)	58,4 ± 17,3	54,9 ± 14	0,395
Deformación Miocárdica			
SL 4C (%)	-23,4 ± 3,2	-22,3 ± 2,4	0,101
SL 2C (%)	-22,5 ± 3,2	-22 ± 2,7	0,547
SL 3C (%)	-28,8 ± 3,2	-22,1 ± 3,1	0,416
SLG (%)	-22,9 ± 2,4	-22,1 ± 2,2	0,196
SLG > -20% (disminuido)	1 (4,5%)	10 (15,2%)	0,193
SC basal (%)	-25 ± 6,1	-24,3 ± 4,4	0,662
SC medio (%)	-30 ± 4,1	-28,1 ± 4,9	0,191
SC apical (%)	-32,5 ± 7,7	-31,9 ± 5,5	0,792
SCG (%)	-29,1 ± 4,6	-28,1 ± 4,5	0,433
SCG > -22% (disminuido)	1 (6,3%)	2 (3,6%)	0,636
Miocardopatía Cirrótica			
Miocardopatía Cirrótica	4 (18,2%)	17 (25,4%)	0,491
Disfunción Circulatoria			
Disfunción Circulatoria	8 (42,1%)	23 (37,7%)	0,731

Abreviaturas igual que en Tablas 6.1 – 6.4. NS: no significativo. Se resaltan en azul las comparaciones con significación

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 120 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

7.2. HOSPITALIZACIÓN


Los pacientes que ingresaron durante el seguimiento presentaron una función hepática significativamente más deteriorada reflejada por mayor MELD (15,7 vs. 11,1, p: <0,001), mayor puntuación de Child (8,2 vs. 6,6, p: <0,001) y diferencias significativas en los parámetros analíticos que componen estas escalas. Además la prevalencia de complicaciones previas de la enfermedad hepática también fue significativamente mayor en el subgrupo de pacientes que precisaron hospitalización durante el seguimiento.

En contraste con el caso de la mortalidad, se observó mayor proporción de disfunción circulatoria (53,8% vs. 24,4%, p: 0,007) y menor de MC (16,3% vs. 30,4%, p: 0,116); esto último como consecuencia de las mejores cifras de SLG (-23,2% vs. -21,6%, p: 0,001) y SCG (-29,7% vs. -27%, p: 0,012), e incluso de FEVI (66,4% vs. 64,6%, p: 0,030), que presentaron los pacientes con hospitalizaciones, Tabla 6.13.

En el análisis multivariante la relación con MELD (OR: 1,23, p: 0,074) y SLG (OR: 0,731, p: 0,077) rozó la significación. En relación con el SLG, al tratarse de cifras negativas, la relación inversa descrita por el valor de OR indica que al aumentar la deformación longitudinal (valores más negativos) los ingresos aumentan.

Tabla 6. 13 Variables de estudio según hospitalización

	Hospitalización Si N=43	Hospitalización No N=46	Valor p
Datos demográficos y antecedentes			
Hombre	36 (83,7%)	40 (87,0%)	0,666
Edad (años)	57,8 ± 8,9	57,2 ± 7,5	0,736
TAS (mmHg)	123,8 ± 15,9	133,2 ± 22,9	0,041
TAD (mmHg)	68,8 ± 8,6	74,4 ± 13,2	0,033
FC (lpm)	72,1 ± 13,4	70,2 ± 12	0,493
HTA	15 (34,9%)	12 (27,3%)	0,444
DM2	12 (27,9%)	11 (25,0%)	0,759
DLP	9 (20,9%)	4 (9,1%)	0,121
Tabaquismo	12 (27,9%)	13 (29,5%)	0,866
IMC	27,7 ± 4,6	29 ± 5,3	0,234

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 121 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	





e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

Enfermedad hepática			
Varices Esofágicas	26 (61,9%)	13 (29,5%)	0,003
Ascitis previa	35 (83,3%)	21 (47,7%)	0,001
EH previa	19 (45,2%)	9 (20,9%)	0,017
Etiología alcohólica	32 (76,2%)	26 (57,8%)	0,069
MELD	15,7 ± 5,2	11,1 ± 4,2	0,001
MELD Na	17,9 ± 5,8	11,9 ± 5	0,001
Child	8,2 ± 1,6	6,6 ± 1,7	0,001
Child Categorías:			
A	7 (16,3%)	24 (53,3%)	0,001
B	24 (55,8%)	17 (37,8%)	
C	12 (27,9%)	4 (8,9%)	
Descompensado (Child B + C)	36 (83,7%)	22 (47,8%)	0,001
Creatinina (mg/dL)	0,9 ± 0,4	0,9 ± 0,2	0,538
Bilirrubina Total (mg/dL)	3,2 ± 2,8	1,7 ± 2,3	0,008
Albúmina (g/dL)	3,1 ± 0,7	3,3 ± 0,6	0,211
Sodio (mEq/L)	136,7 ± 5,2	139,7 ± 3,3	0,002
INR	1,6 ± 0,4	1,3 ± 0,2	0,001
Actividad Protrombina (%)	58,9 ± 16,4	72,4 ± 18,1	0,001
Tiempo Protrombina	18,1 ± 5,5	15,8 ± 7,5	0,105
Datos electrocardiográficos			
Intervalo QT corregido	428,7 ± 38,2	416,5 ± 35,3	0,145
Alterado >470ms	6 (16,2%)	5 (11,9%)	0,581
Datos ecocardiográficos			
VT DVI BP (mL)	115,7 ± 37,2	09,2 ± 26,5	0,353
VT SVI BP (mL)	38,9 ± 14,5	39 ± 10,5	0,965
VT DVI BP index (mL/m ²)	61,2 ± 15,8	56,4 ± 11,1	0,104
VT SVI BP index (mL/m ²)	20,6 ± 6,4	20 ± 4,6	0,641
FEVI BP (%)	66,4 ± 3,7	64,6 ± 4	0,030
Masa VI index (g/m ²)	82,7 ± 27,6	78,2 ± 16,5	0,379
Espesor relativo	0,43 ± 0,06	0,44 ± 0,08	0,337
Onda E (m/s)	0,97 ± 0,19	0,89 ± 0,25	0,116
Onda A (m/s)	0,77 ± 0,22	0,80 ± 0,21	0,543
E/A	1,31 ± 0,46	1,14 ± 0,39	0,072
Onda e´ (cm/s)	8,84 ± 1,61	8,93 ± 1,97	0,825
E/e´	11,3 ± 3,1	10,3 ± 3	0,158
Volumen AI (mL)	97,3 ± 35	86,4 ± 28,3	0,119
Volumen AI index (mL/m ²)	52 ± 16	44,3 ± 13,4	0,020
Velocidad IT (m/s)	2,4 ± 0,4	2,2 ± 0,6	0,101
PAPs (mmHg)	32 ± 8,3	31,4 ± 11,8	0,829
Disfunción Diastólica	4 (11,8%)	6 (14,6%)	0,716
GC (L/m)	7,5 ± 2,7	7,2 ± 1,7	0,639
Índice Cardíaco (L/M/m ²)	5,7 ± 9,8	3,8 ± 0,9	0,231
Volumen Sistólico index (mL/m ²)	57,9 ± 17,5	53,8 ± 12	0,252
Deformación Miocárdica			
SL 4C (%)	-23,5 ± 2,5	-21,7 ± 2,4	0,001
SL 2C (%)	-23 ± 2,9	-21,4 ± 2,5	0,008
SL 3C (%)	-23 ± 2,9	-21,6 ± 3,3	0,035
SLG (%)	-23,2 ± 2,2	-21,6 ± 2,2	0,001

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 122 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	


SLG > -20% (disminuido)	2 (4,8%)	9 (19,6%)	0,036
SC basal (%)	-25,1 ± 4,9	-24 ± 4,7	0,380
SC medio (%)	-30 ± 4,4	-27,2 ± 4,8	0,014
SC apical (%)	-34,1 ± 5	-30,2 ± 6,3	0,012
SCG (%)	-29,7 ± 3,8	-27 ± 4,7	0,012
SCG > -22% (disminuido)	1 (2,9%)	2 (5,3%)	0,623
Miocardiopatía Cirrótica			
Miocardiopatía Cirrótica	7 (16,3%)	14 (30,4%)	0,116
Disfunción Circulatoria			
Disfunción Circulatoria	21 (53,8%)	10 (24,4%)	0,007

Abreviaturas igual que en Tablas 6.1 – 6.4. NS: no significativo. Se resaltan en azul las comparaciones con significación

7.3. SÍNDROME HEPATORRENAL Y ASCITIS REFRACTARIA

En los casos con SHR se encontró una relación significativa con el puntaje MELD (19,3 vs. 12,4, p: 0,002) y Child (8,5 vs. 7,2, p: 0,021); adicionalmente, se observó una tendencia no significativa a un menor volumen sistólico indexado (51mL vs. 56,5mL, p: 0,095). No hubo diferencias en MC, disfunción circulatoria, DD, SLG y SCG. En el análisis multivariante el puntaje MELD mantuvo asociación (OR: 1.61, p: 0,019), mientras que el volumen sistólico indexado (OR: 0,80, P: 0,074) estuvo cerca de la significación.

El grupo con ascitis refractaria mostró un mayor puntaje MELD (15 vs. 12, p:0,029) y mayor proporción de disfunción circulatoria (71,4% vs. 31,8%, p: 0,014). Tampoco hubo diferencias en SLG y SCG. En el análisis multivariante la disfunción circulatoria mantuvo asociación (OR: 7,53, p: 0,033).

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 123 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



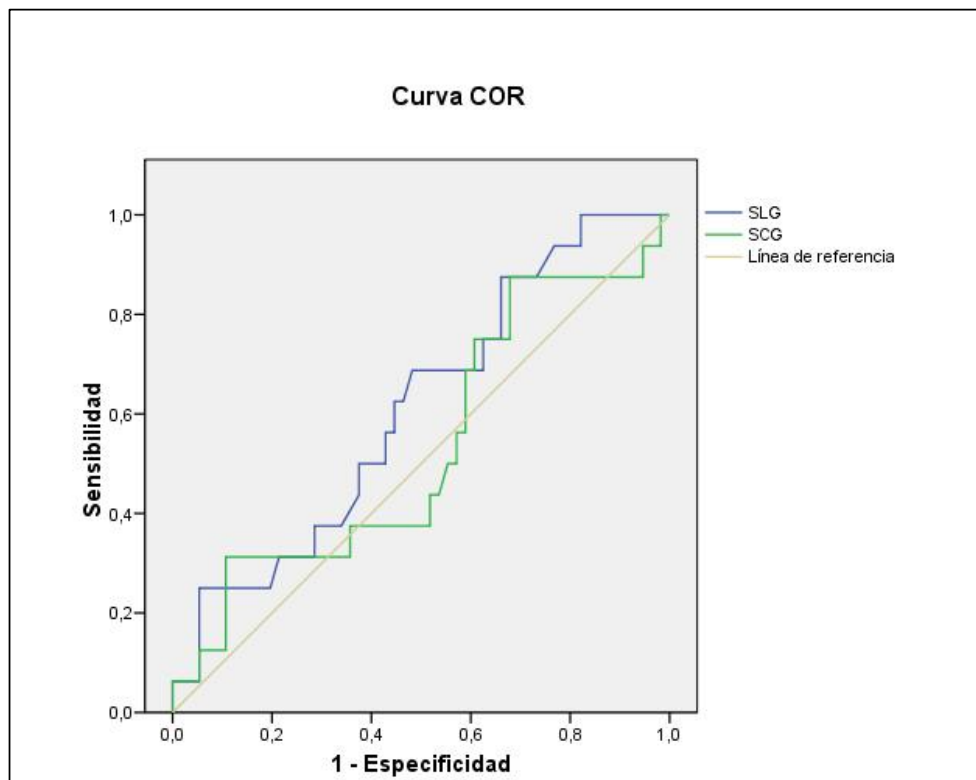
8. CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DEL ANÁLISIS DE DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA

Dada la escasa disponibilidad de datos prospectivos que hayan validado los puntos de corte del SLG o SCG, respecto al pronóstico, en pacientes con cirrosis hepática, se realizó un análisis de rendimiento diagnóstico para definir el umbral de cada uno de los parámetros de deformación miocárdica, teniendo como referencia los eventos ocurridos durante el seguimiento.

8.1. MORTALIDAD

La curva COR de mortalidad reflejó una muy baja capacidad discriminativa de los parámetros de deformación miocárdica SLG (área bajo la curva [ABC]: 0.609) y SCG (ABC: 0.535) para identificar a los pacientes que durante el seguimiento fallecieron, Figura 6.13. Por este motivo no se estimó un nuevo punto de corte para mortalidad.

Figura 6.13 Curva COR de los parámetros de deformación miocárdica para mortalidad



CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 124 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

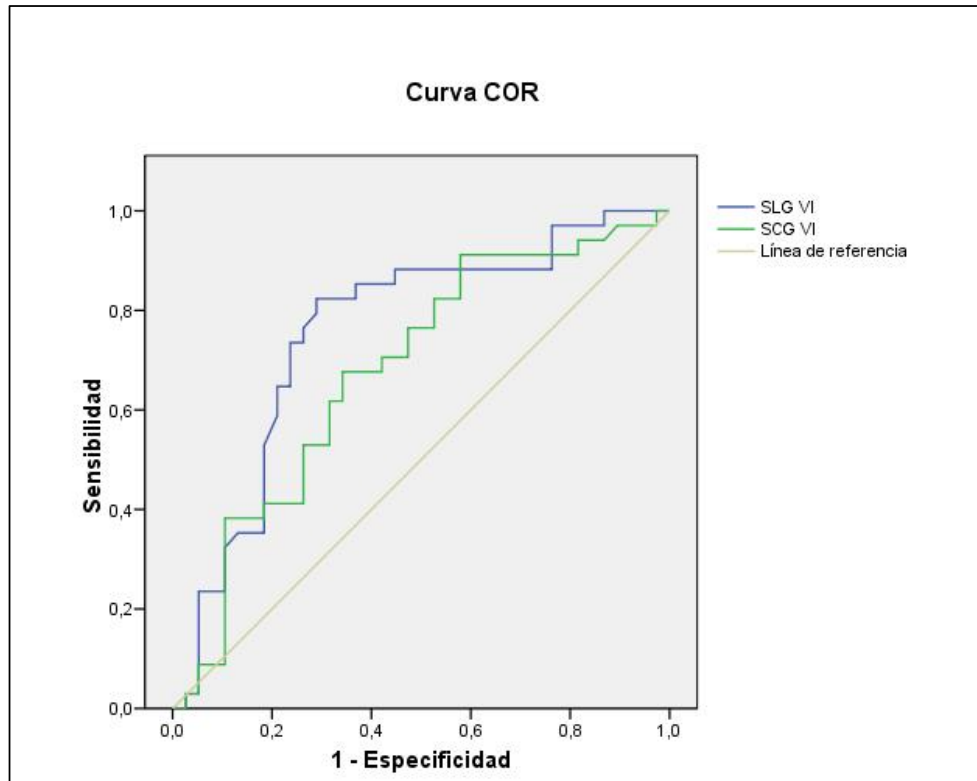


e193e110291a7ce1acdceda32b146dbe
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdceda32b146dbe>

8.2. HOSPITALIZACIÓN

La curva COR de ingresos reflejó una moderada capacidad discriminativa de los parámetros de deformación miocárdica SLG (ABC: 0.757 ± 0.059) y SCG (ABC: 0.680 ± 0.064) para identificar a los pacientes que durante el seguimiento requirieron hospitalización, Figura 6.14.

Figura 6.14 Curva COR de los parámetros de deformación miocárdica para ingresos



8.3. PUNTOS DE CORTE

Se seleccionaron los puntos de corte con mayor rendimiento diagnóstico empleando el índice de Youden. A la luz de los resultados obtenidos, el aumento de contractilidad fue considerado como resultado positivo. Para el SLG, un valor $< -22\%$ mostró una sensibilidad (S) de 71%, especificidad (E) de 70%, valor predictivo positivo (VPP) de 68% y valor predictivo negativo (VPN) de 73%; mientras que, para el SCG, un valor $< -28\%$, mostró el siguiente rendimiento: S: 71%, E: 55%, VPP: 59%, VPN: 68%.

CSV: e193e110291a7ce1acdceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 125 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

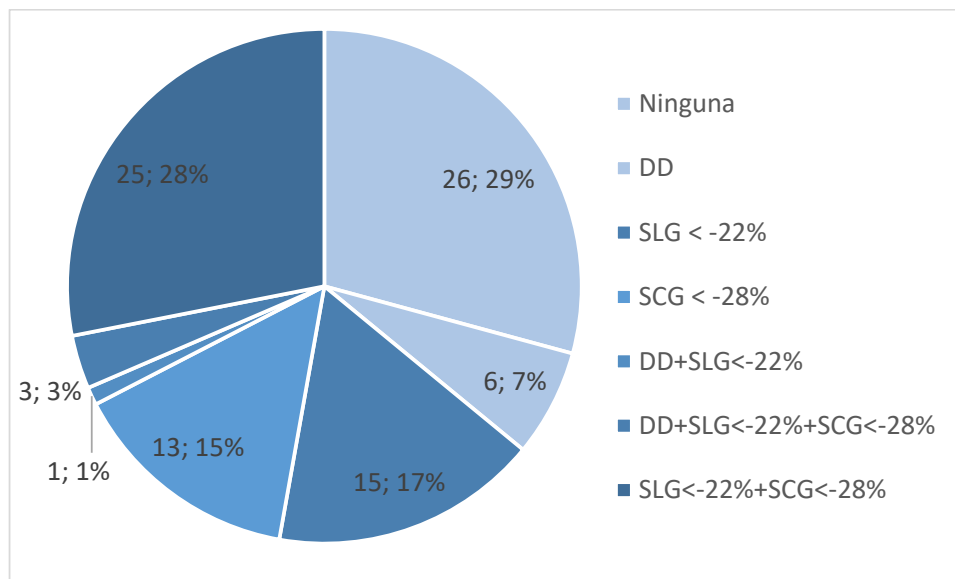
9. RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LOS NUEVOS PUNTOS DE CORTE DE LOS PARÁMETROS DE DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA

9.1. MIOCARDIOPATÍA CIRRÓTICA

Contrario al planteamiento teórico inicial, sustentado en la evidencia disponible en ese momento, y a la luz de los resultados obtenidos en este trabajo, parece que el aumento, y no la disminución, de la deformación miocárdica se asocia con peor pronóstico.

La prevalencia de deformación longitudinal aumentada (SLG < -22%) fue del 49,4% (n: 44), mientras que la de deformación circunferencial aumentada (SCG<-28%) fue del 46,1% (n:41). Tras incluir los 10 pacientes con DD, 63 casos cumplieron al menos un criterio de alteración de la función cardiaca, lo que representa una prevalencia del 71%, Figura 6.15.

Figura 6.15 Distribución de la alteración de la función cardiaca



DD: Disfunción diastólica, SLG: Strain longitudinal global, SCG: Strain circunferencial global

CSV: e193e110291a7ce1accdeda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 126 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

9.2. RELACIÓN ENTRE LOS NUEVOS PUNTOS DE CORTE DE DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA CON ENFERMEDAD HEPÁTICA Y DISFUNCIÓN CIRCULATORIA

Tal como se muestra en la Tabla 6.14, al clasificar a los pacientes en función del grado de Child, no hubo diferencias en la proporción de pacientes con SLG o SCG alterado cuando se utilizan los puntos de corte definidos previamente. Sin embargo, cuando se usan los nuevos puntos de corte, el subgrupo de pacientes Child B o C presentan el doble de prevalencia de deformación miocárdica alterada, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. No sucedió lo mismo con el nuevo punto de corte de SCG.

Al repetir el análisis entre los pacientes compensados (Child A) y descompensados (Child B/C) las diferencias son más evidentes y se alcanza la significación estadística, Tabla 6.15.

Tabla 6. 14 Parámetros de deformación miocárdica según categorías Child

	Child A N=31	Child B N=41	Child C N=16	Valor p
Puntos de corte predefinidos				
SLG < -20% (mayor contractilidad)	80,6%	90%	93,8%	0,34
SCG < -22% (mayor contractilidad)	100%	94,3%	90,9%	0,37
Puntos de corte nuevos				
SLG < -22% (mayor contractilidad)	32,30%	60%	56,30%	0,05
SCG < -28% (mayor contractilidad)	56%	57%	54,50%	0,98

Tabla 6. 15 Parámetros de deformación miocárdica en pacientes Child A y Child B/C

	Child A N=31	Child B/C N=57	Valor p
Puntos de corte predefinidos			
SLG < -20% (mayor contractilidad)	80,6%	91,2%	0,15
SCG < -22% (mayor contractilidad)	100%	93,6%	0,19
Puntos de corte nuevos			
SLG < -22% (mayor contractilidad)	32,30%	59,60%	0,01
SCG < -28% (mayor contractilidad)	56%	57,40%	0,90

De forma similar se analizó la proporción de casos con deformación miocárdica alterada según la presencia de disfunción circulatoria, Tabla 6.16. Se observa como los nuevos puntos de corte reclasifican principalmente a los pacientes con disfunción circulatoria.

Tabla 6. 16 Parámetros de deformación miocárdica según disfunción circulatoria

	Disfunción Circulatoria N=31	Disfunción Circulatoria No N=49	Valor p
Puntos de corte predefinidos			
SLG < -20% (mayor contractilidad)	100%	77,6%	0,05
SCG < -22% (mayor contractilidad)	100%	92,3%	0,13
Puntos de corte nuevos			
SLG < -22% (mayor contractilidad)	61,30%	40,80%	0,07
SCG < -28% (mayor contractilidad)	60,70%	51,30%	0,44

En la Figura 6.16 se observa la distribución de los valores de SLG en un diagrama de caja que agrupa los casos según la clase Child y la disfunción circulatoria, ambas variables relacionadas con la deformación longitudinal. Además, se señalan los 2 puntos de corte, el predefinido y el obtenido en la curva COR.

Se observa que el nuevo punto de corte se encuentra muy cerca del cuartil 3 de los pacientes con Child A sin disfunción circulatoria, es decir, un valor de contractilidad longitudinal no aumentado permite identificar al 75% de los pacientes compensados. De igual manera, este nuevo punto de corte prácticamente coincide con el cuartil 1 de los pacientes con Child B o C y disfunción circulatoria, identificando al 75% de los casos con enfermedad más avanzada que muestran mayor deformación longitudinal. Las diferencias de medias de los valores absolutos de SLG no alcanzaron la significación.

Los cambios en SCG son menos marcados Figura 6.17, hallazgo en relación con la falta de asociación entre la deformación circunferencial y la clase Child.

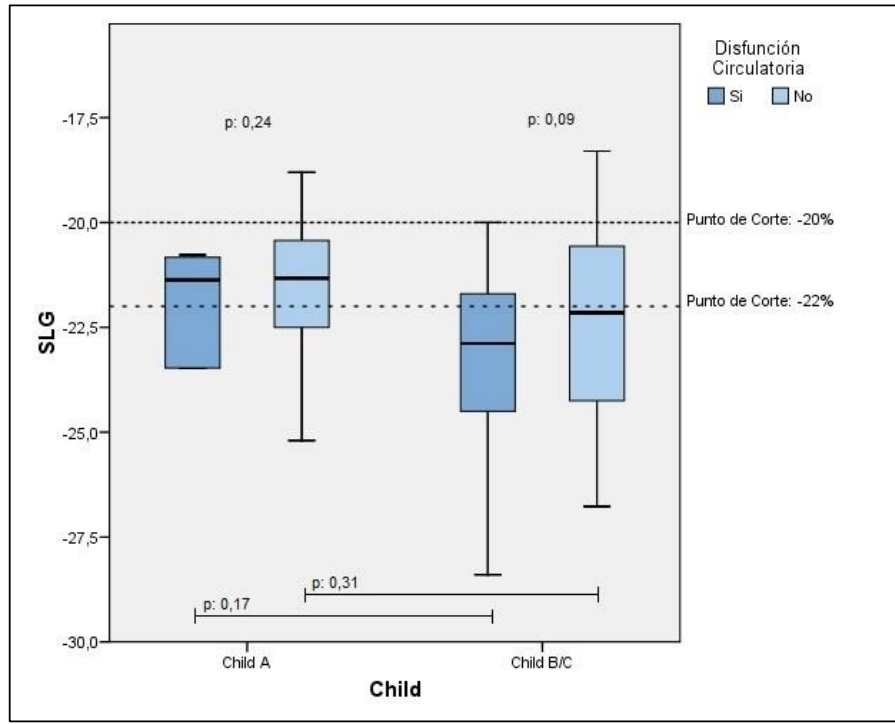


CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 128 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



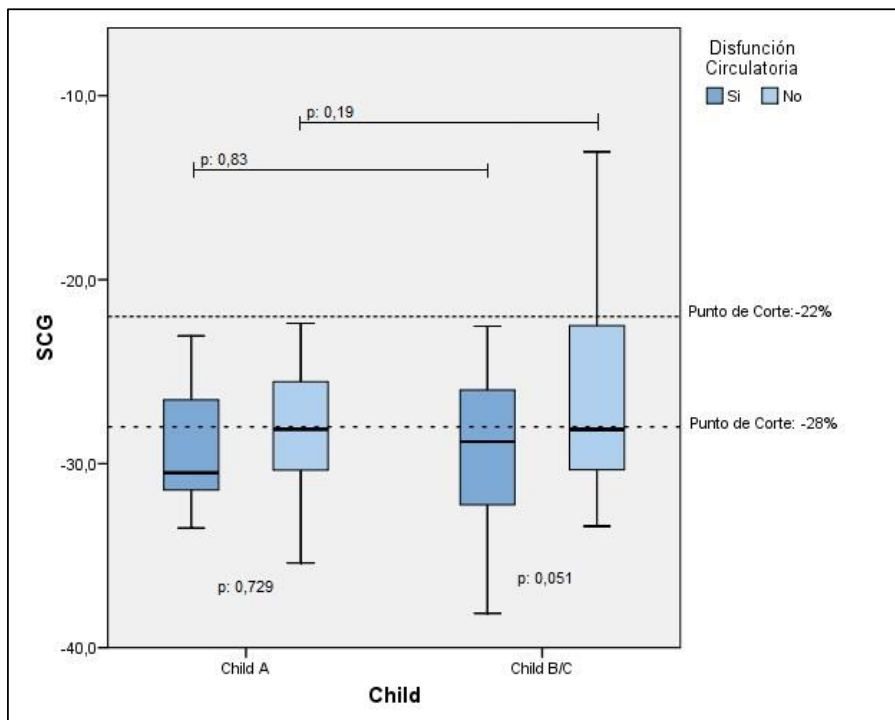
e193e110291a7ce1accdeca32b146dbe
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1accdeca32b146dbe>

Figura 6.16 Diagrama de caja para SLG según categoría Child y disfunción circulatoria



SLG: Strain longitudinal global.

Figura 6.17 Diagrama de caja para SCG según categoría Child y disfunción circulatoria



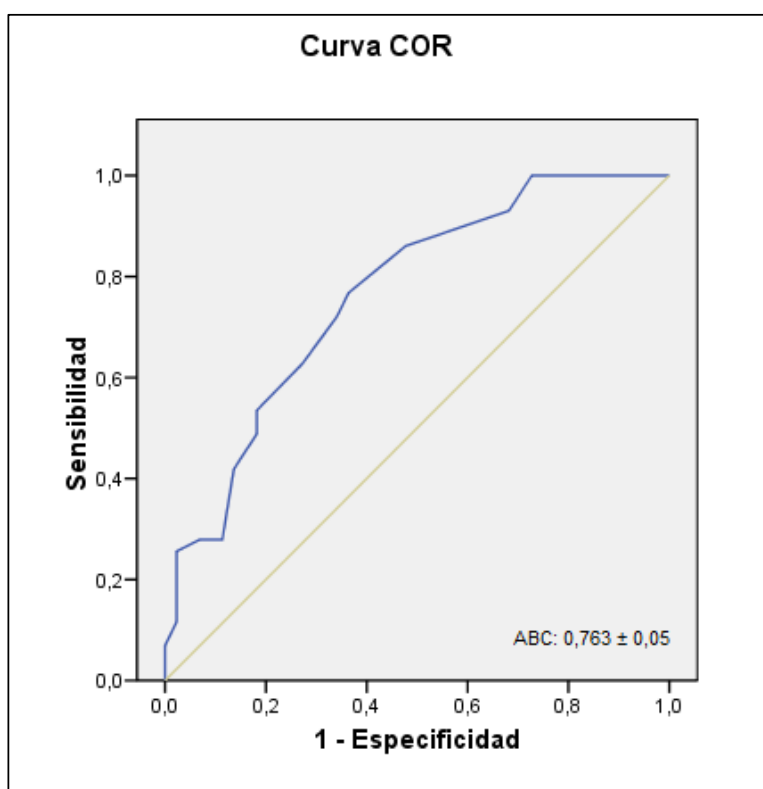
SCG: Strain circunferencial global

CSV: e193e110291a7ce1accdeca32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 129 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

10. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

En el análisis de supervivencia se incluyeron las variables predefinidas en el diseño del estudio, en el caso de SLG y SCG, se emplearon los nuevos puntos de corte. Para dicotomizar la escala MELD se empleó el punto de corte con mayor rendimiento en curvas ROC para mortalidad y hospitalizaciones, coincidiendo en el valor de 11 puntos, y mostrando el siguiente rendimiento diagnóstico para mortalidad: S: 86%, E: 40%, VPP: 33%, VPN: 90%; y para ingresos: S: 86%, E: 52%, VPP: 64%, VPN: 79%; Figura 6.18

Figura 6.18 Curva COR de MELD para ingresos hospitalarios



10.1. MORTALIDAD

No se encontró relación entre SLG y SCG con la supervivencia libre de mortalidad. Tampoco con la MC, disfunción circulatoria ni DD. El puntaje MELD y la clase Child C mostraron diferencias significativas en la supervivencia, Figuras 6.19 – 6.25.

CSV: e193e110291a7ce1acceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 130 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

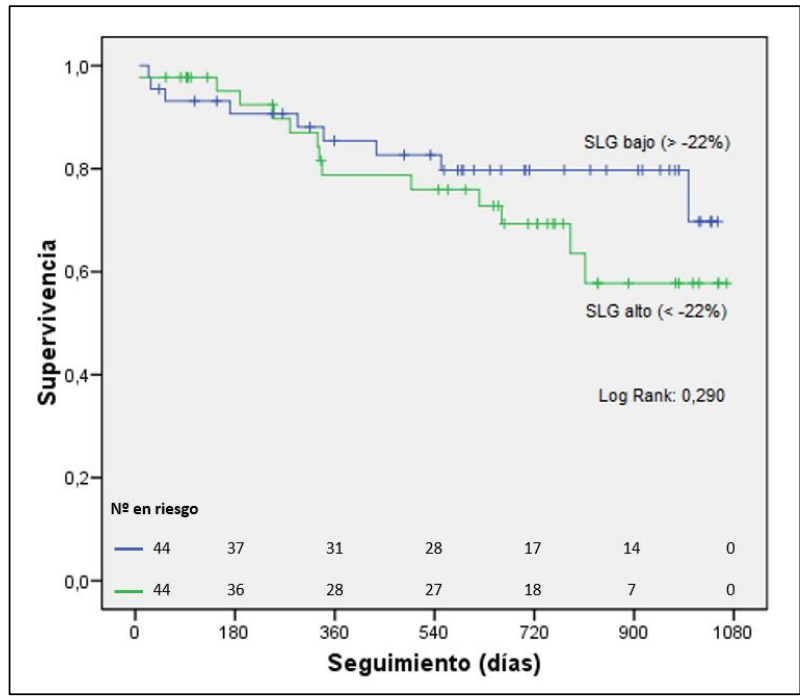


e193e110291a7ce1acceda32b146dbe



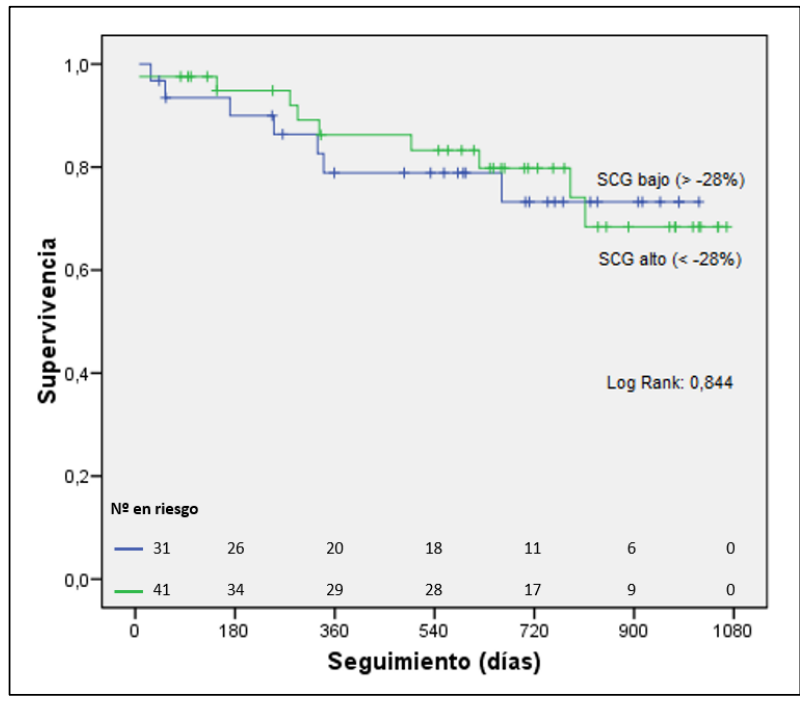
e193e110291a7ce1acceda32b146dbe
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.umizar.es/csv/e193e110291a7ce1acceda32b146dbe>

Figura 6.19 Curva de Kaplan-Meier para mortalidad según SLG



SLG: Strain longitudinal global.

Figura 6.20 Curva de Kaplan-Meier para mortalidad según SCG



SCG: Strain circunferencial global

CSV: e193e110291a7ce1acceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 131 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acceda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acceda32b146dbe>

Figura 6.21 Curva de Kaplan-Meier para mortalidad según miocardiopatía cirrótica

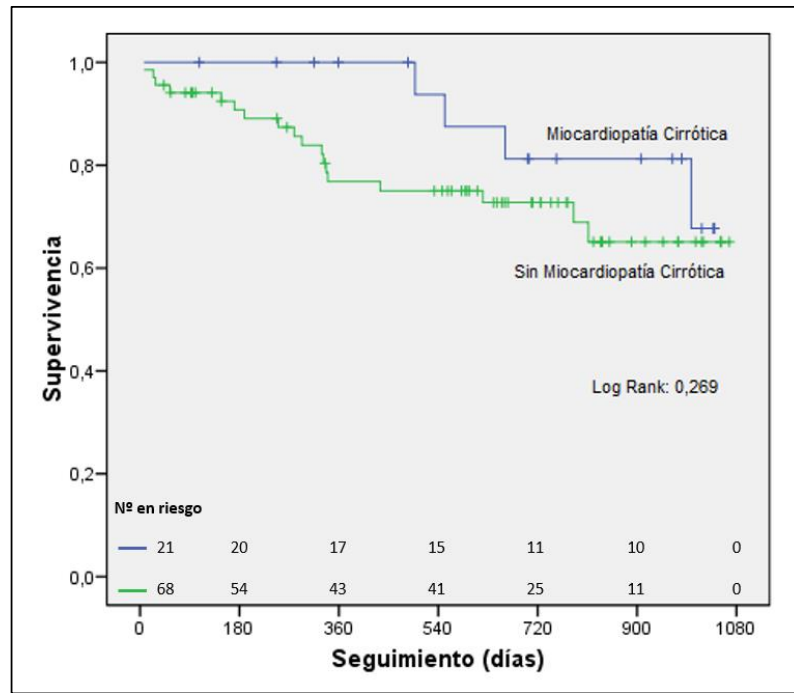
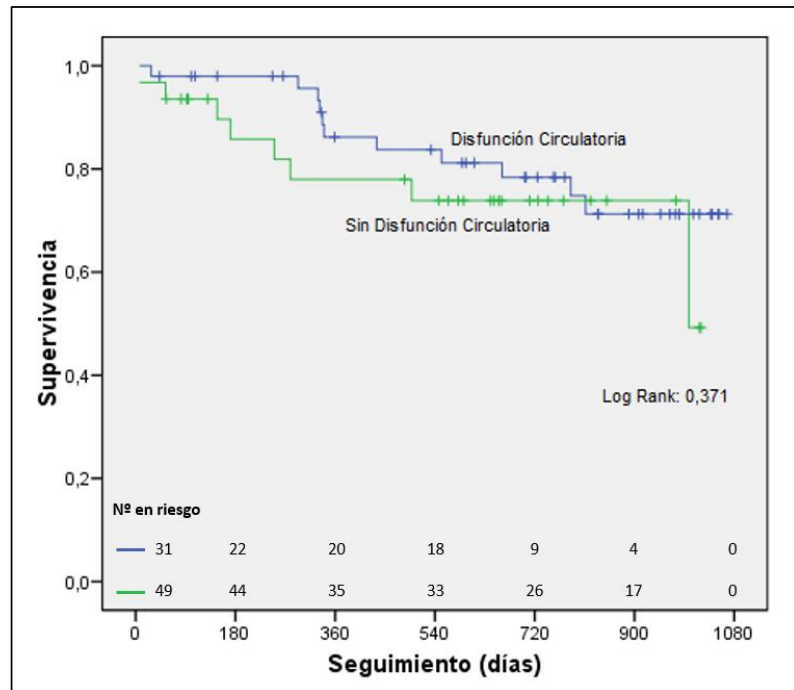


Figura 6.22 Curva de Kaplan-Meier para mortalidad según disfunción circulatoria



CSV: e193e110291a7ce1acceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 132 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acceda32b146dbe
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acceda32b146dbe>

Figura 6.23 Curva de Kaplan-Meier para mortalidad según disfunción diastólica

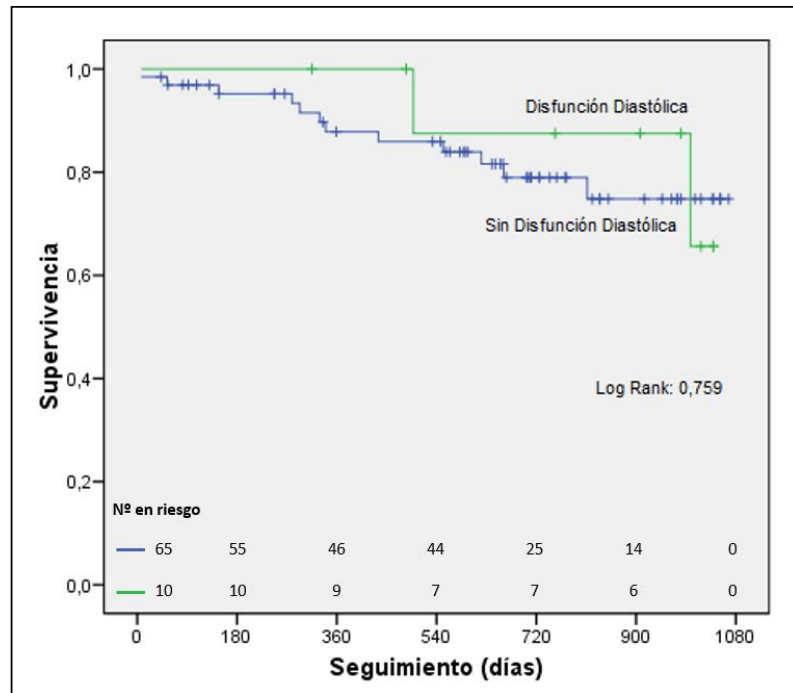
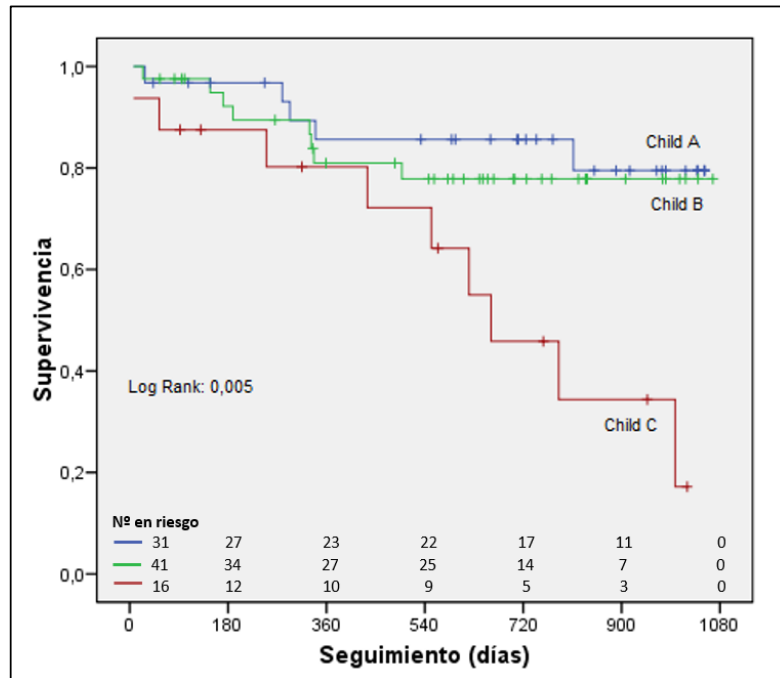
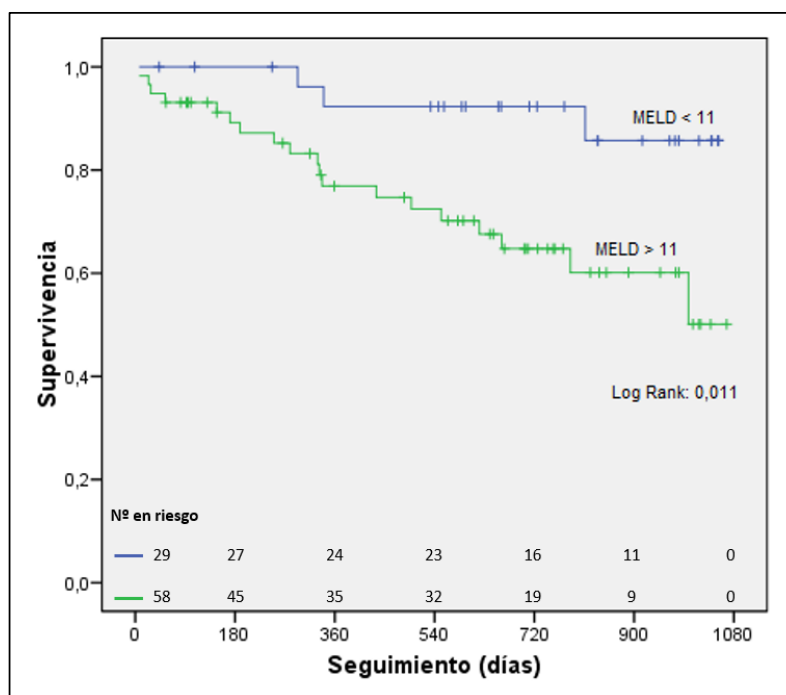


Figura 6.24 Curva de Kaplan-Meier para mortalidad según Child



CSV: e193e110291a7ce1acceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 133 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Figura 6.25 Curva de Kaplan-Meier para mortalidad según MELD




Mediante un modelo de regresión de Cox en el que se incluyeron las variables puntaje MELD, Child, disfunción circulatoria, DD, SLG y SCG, únicamente el puntaje MELD se asoció con la supervivencia libre de evento, Tabla 6.17.

Tabla 6. 17 Regresión de Cox para mortalidad

	OR	Intervalo de Confianza 95%	Valor p
SLG < -22%	1,84	0,36 – 9,34	0,457
SCG < -28%	4,11	0,56 – 29,77	0,161
Disfunción Diastólica	0,69	0,06 – 7,09	0,760
Disfunción Circulatoria	0,66	0,10 – 4,16	0,659
MELD	1,53	1,08 – 2,04	0,003
Child B	7,16	0,55 – 92,06	0,130
Child C	0,47	0,07 – 3,17	0,444

SCG: Strain circunferencial global, SLG: Strain longitudinal global, MELD: Model for End-Stage Liver Disease Score. Se resaltan en azul las comparaciones con significación.

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 134 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	


10.2. HOSPITALIZACIÓN

En el caso de la supervivencia libre de ingresos hospitalarios por causa hepática, los valores aumentados de SLG y SCG se relacionaron con un peor pronóstico; así como la disfunción circulatoria, la clase Child avanzada y el puntaje MELD; la MC y la DD no mostraron relación, Figuras 6.26 - 6.32.

Al aplicar el modelo de regresión de Cox con las mismas variables que para la mortalidad, mostraron asociación el puntaje MELD y el SLG. El SCG rozó la significación. La disfunción circulatoria no se relacionó con las hospitalizaciones de causa hepática. En un segundo modelo que incluyó únicamente las variables con relación en las curvas de Kaplan-Meier, el SLG mantuvo su asociación y la disfunción circulatoria prácticamente alcanzó la significación estadística, Tabla 6.18.

Tabla 6. 18 Regresión de Cox para ingresos hospitalarios

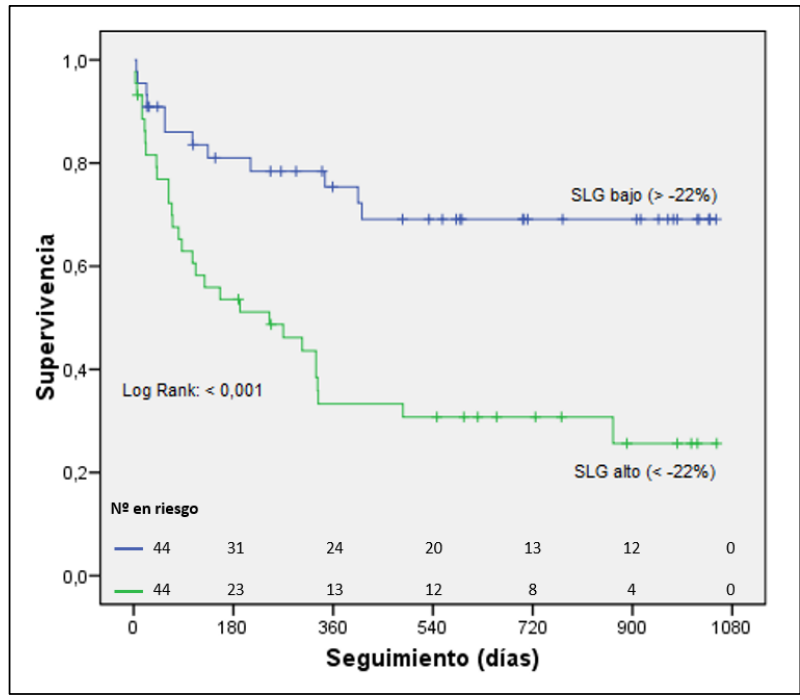
	OR	Intervalo de Confianza 95%	Valor p
Modelo 1			
SLG < -22%	4,31	1,44 – 12,88	0,009
SCG < -28%	2,34	0,85 – 6,41	0,098
Disfunción Diastólica	0,35	0,08 – 1,58	0,175
Disfunción Circulatoria	1,79	0,70 – 4,54	0,218
MELD	1,22	1,06 – 1,40	0,004
Child B	0,68	0,20 – 2,26	0,533
Child C	0,66	0,11 – 3,75	0,644
Modelo 2			
SLG < -22%	4,01	1,65 – 9,70	0,002
SCG < -28%	1,41	0,64 – 3,10	0,386
Disfunción Circulatoria	2,05	0,96 – 4,38	0,063
MELD	1,14	1,03 – 1,26	0,010
Child B	1,93	0,67 – 5,51	0,216
Child C	3,73	1,13 – 12,34	0,031

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 135 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



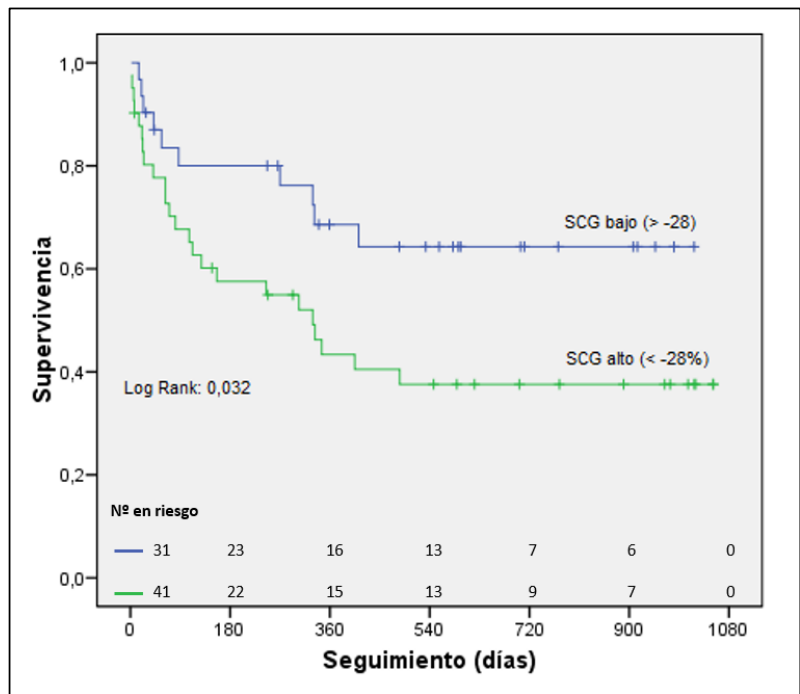
e193e110291a7ce1acceda32b146dbe
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acceda32b146dbe>

Figura 6.26 Curva de Kaplan-Meier para ingresos según SLG



SLG: Strain longitudinal global.

Figura 6.27 Curva de Kaplan-Meier para ingresos según SCG



SCG: Strain circunferencial global

CSV: e193e110291a7ce1acceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 136 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Figura 6.28 Curva de Kaplan-Meier para ingresos según miocardiopatía cirrótica

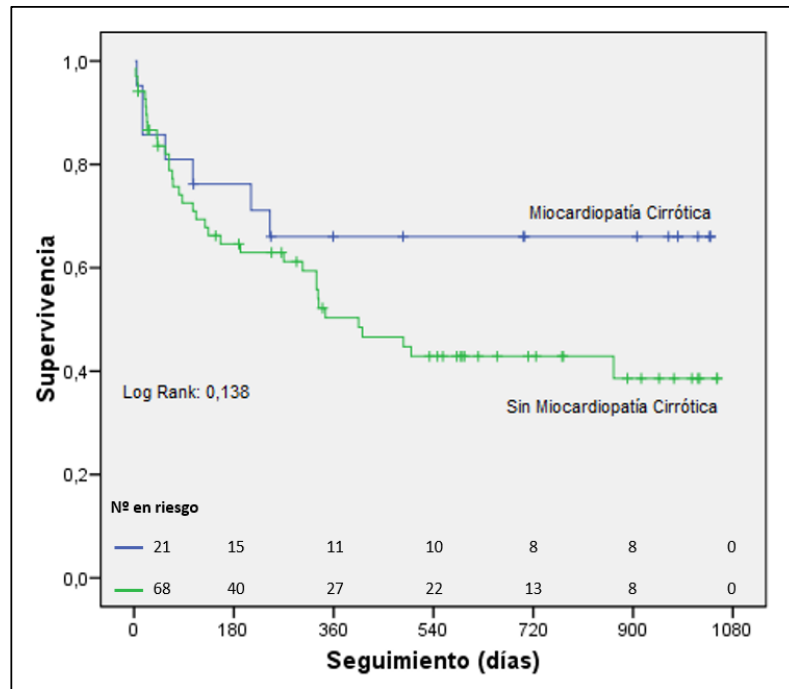
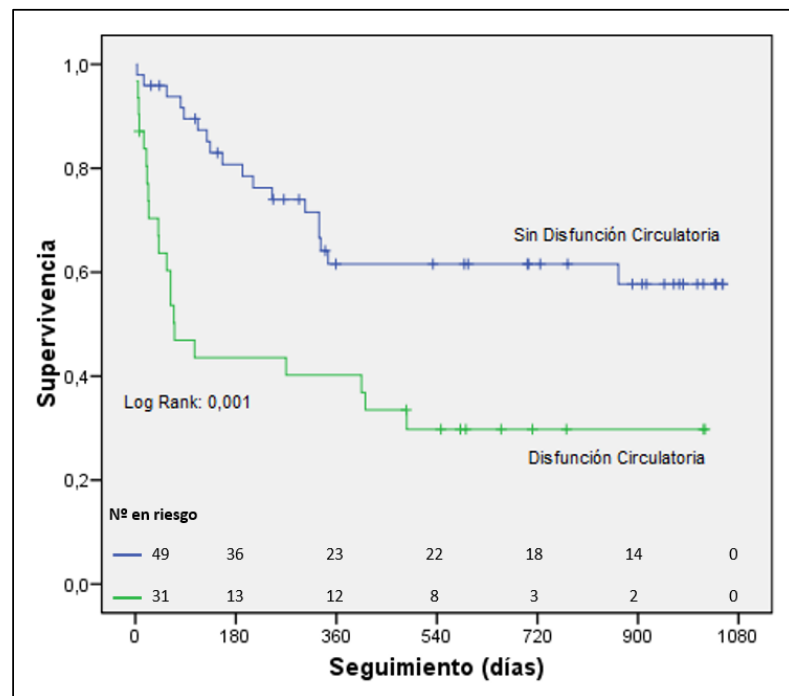


Figura 6.29 Curva de Kaplan-Meier para ingresos según disfunción circulatoria



e193e110291a7ce1acceda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acceda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 137 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Figura 6.30 Curva de Kaplan-Meier para ingresos según disfunción diastólica

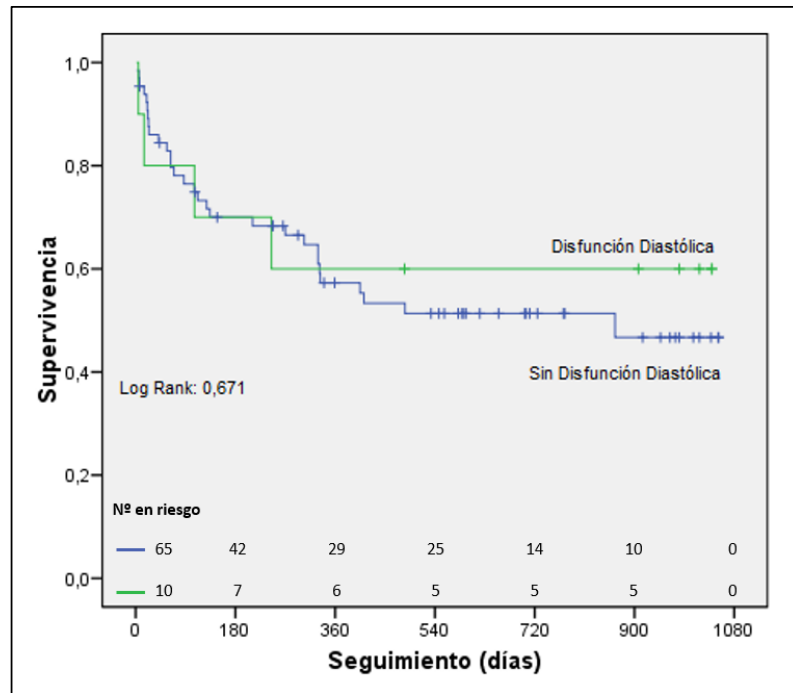
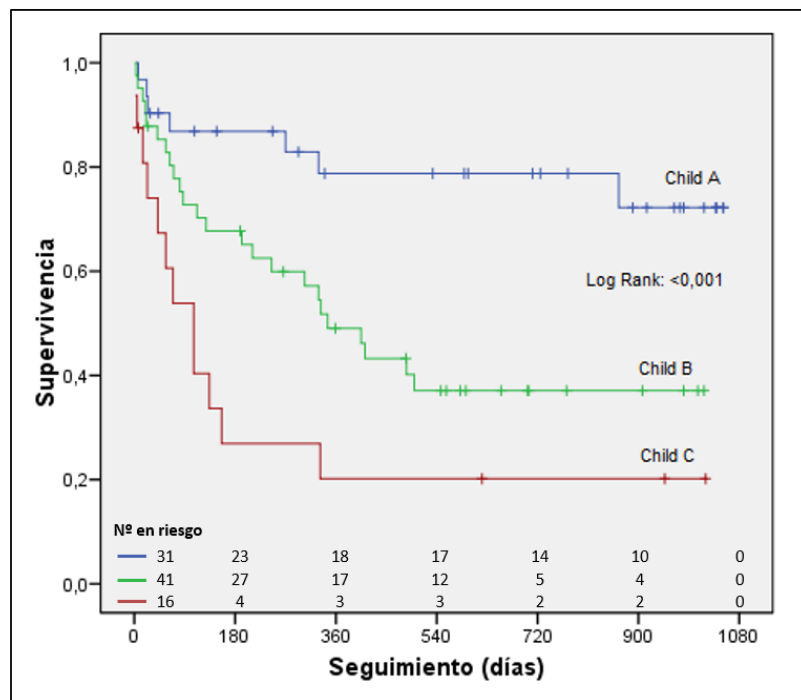


Figura 6.31 Curva de Kaplan-Meier para ingresos según Child

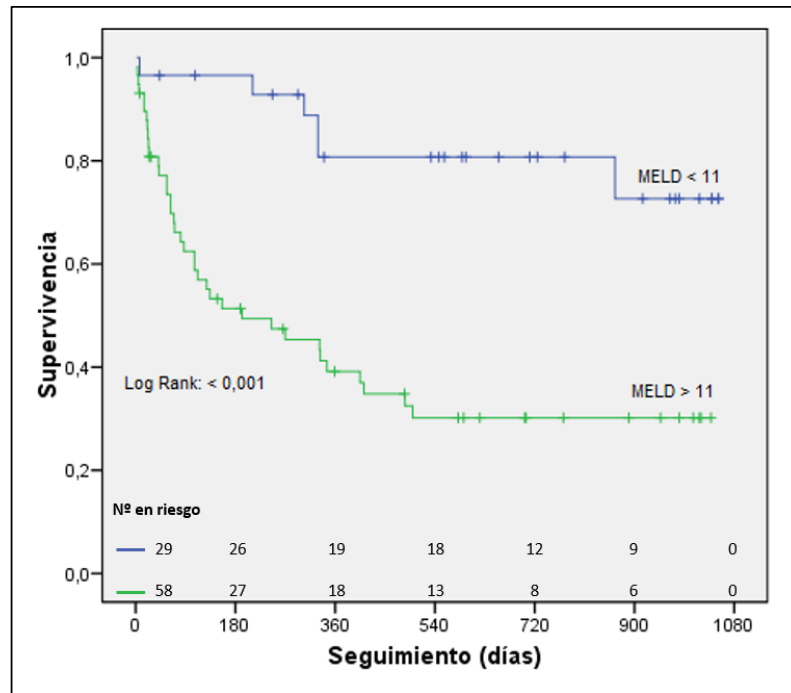


e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 138 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Figura 6.32 Curva de Kaplan-Meier para ingresos según MELD



MELD: Model for End-Stage Liver Disease Score

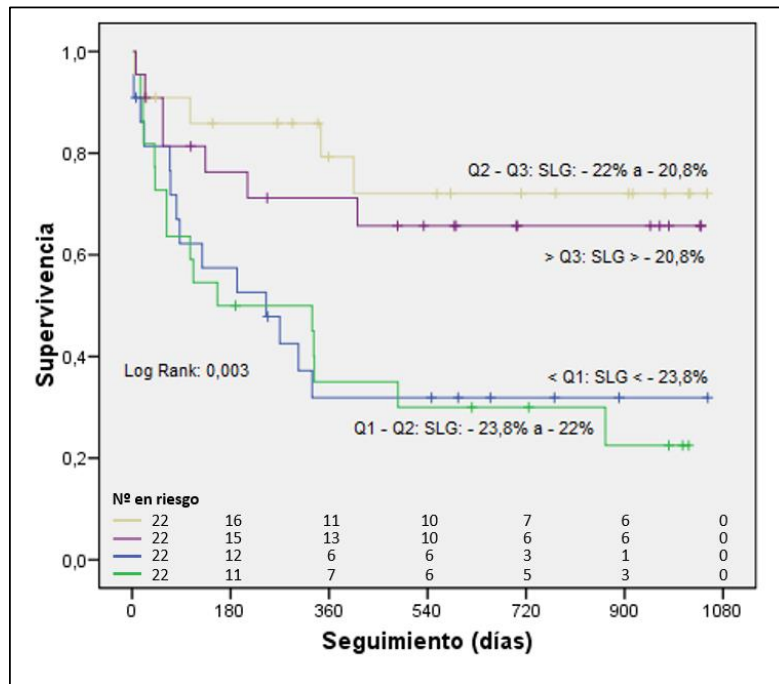
Por último, con el objetivo de valorar el valor pronóstico de las variaciones absolutas del SLG se dividió a la población según los cuartiles de este parámetro y se obtuvo una nueva curva Kaplan-Meier para hospitalizaciones, Figura 6.33. Se observa que el incremento progresivo de la deformación longitudinal, una vez se ha superado el punto de corte, no muestra cambios en el tiempo libre de ingresos de causa hepática. Lo mismo sucede, en el sentido inverso, el pronóstico no se altera hasta que se supera el valor de -22%.



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 139 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Figura 6.33 Curva de Kaplan-Meier para ingresos según cuartiles de SLG



SCG: Strain circunferencial global, SLG: Strain longitudinal global, Q: cuartil.



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

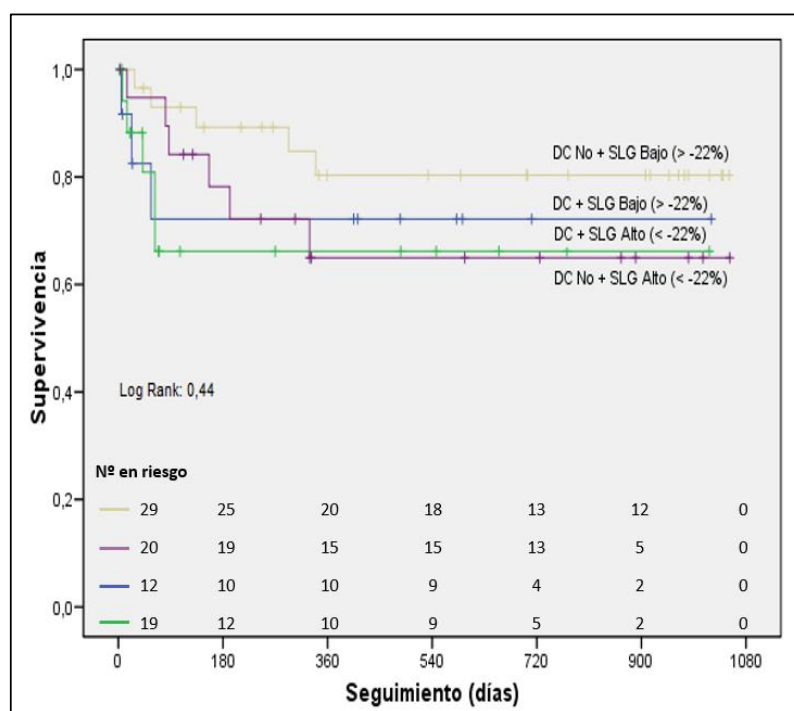
CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 140 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

10.3. VALOR PRONÓSTICO ADICIONAL DE LA DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA

Con el fin de determinar si el análisis de deformación miocárdica ofrece un valor pronóstico añadido al que ya aporta la clase Child, el puntaje MELD o la disfunción circulatoria, se realizó un análisis de supervivencia combinando estas variables con la presencia de SLG y SCG alto o bajo. De esta manera, y realizando un análisis exploratorio, ya que se tratan de grupos no predefinidos en el protocolo, los pacientes con y sin disfunción circulatoria fueron divididos en cuatro grupos según los valores de SLG y SCG, utilizando los puntos de corte calculados en las curvas COR. Se repitió el mismo procedimiento con el puntaje MELD y la clase Child, pero agrupando a los pacientes descompensados de clase B y C.

En línea con los resultados anteriores, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en mortalidad, únicamente la combinación del puntaje MELD > 11 con SLG elevado mostró una tendencia a peor pronóstico, Figuras 6.34 – 6.39.

Figura 6.34 Curva de Kaplan-Meier para mortalidad según disfunción circulatoria y SLG



DC: Disfunción circulatoria, SLG: Strain longitudinal global

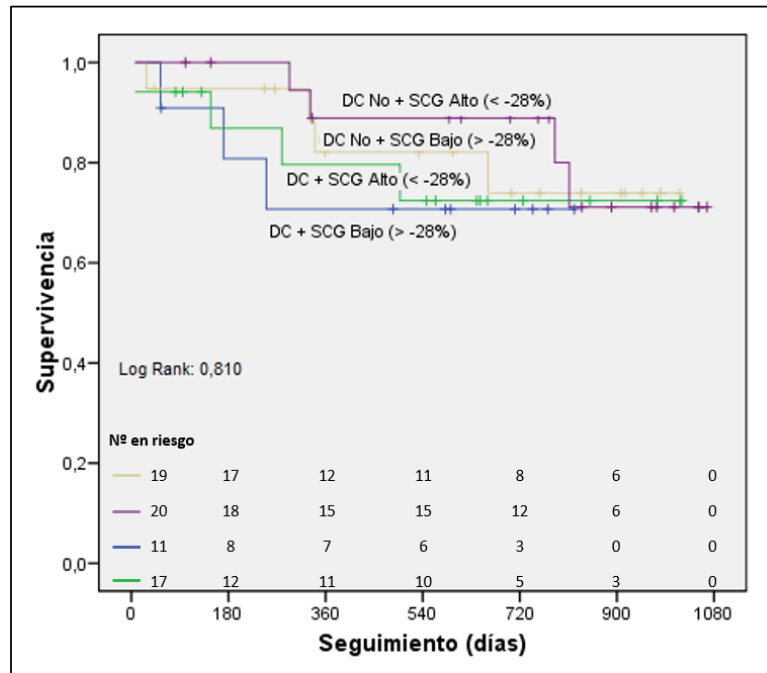


e193e110291a7ce1accda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1accda32b146dbe>

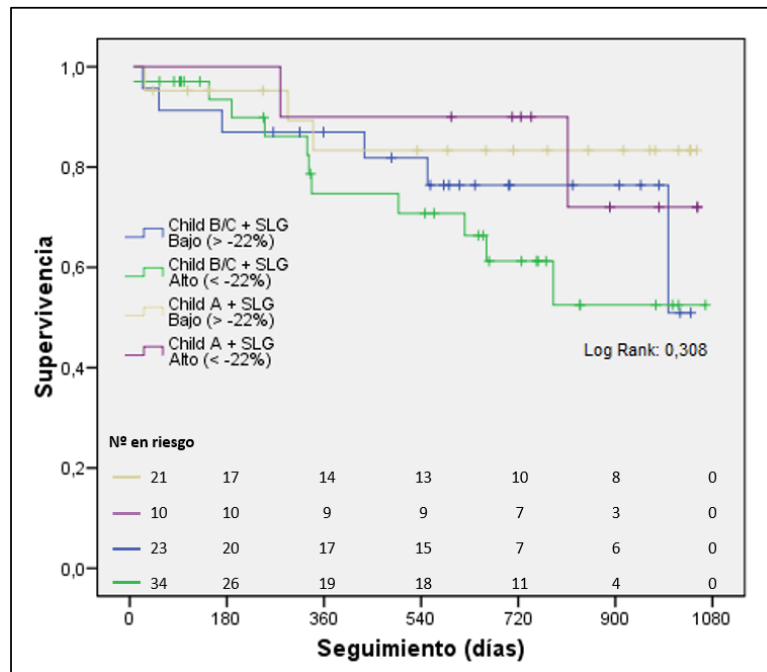
CSV: e193e110291a7ce1accda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 141 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Figura 6.35 Curva de Kaplan-Meier para mortalidad según disfunción circulatoria y SCG

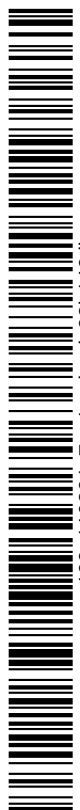


DC: Disfunción circulatoria, SCG: Strain circunferencial global

Figura 6.36 Curva de Kaplan-Meier para mortalidad según Child y SLG.



SLG: Strain longitudinal global

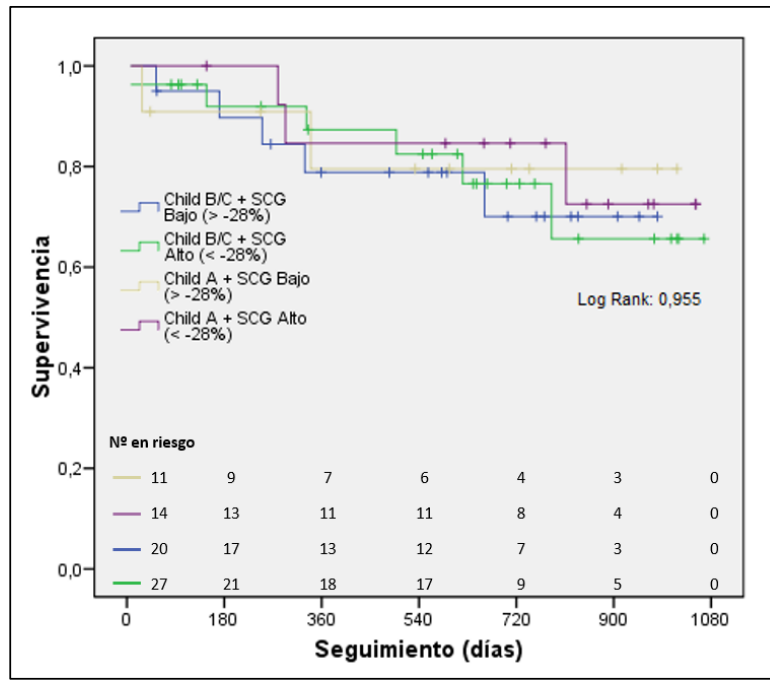


e193e110291a7ce1acceda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acceda32b146dbe>

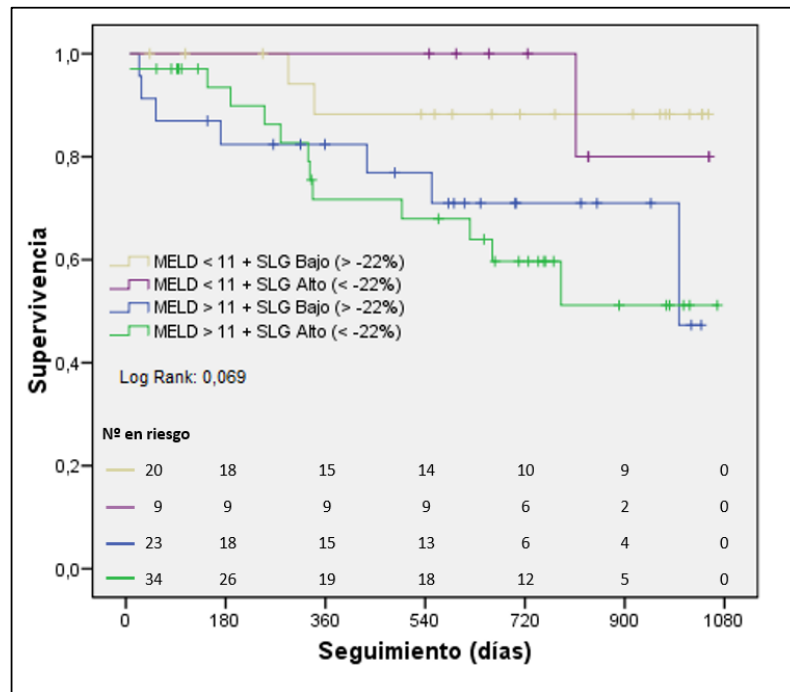
CSV: e193e110291a7ce1acceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 142 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Figura 6.37 Curva de Kaplan-Meier para mortalidad según Child y SCG.



SCG: Strain circunferencial global

Figura 6.38 Curva de Kaplan-Meier para mortalidad según MELD y SLG.



SLG: Strain longitudinal global

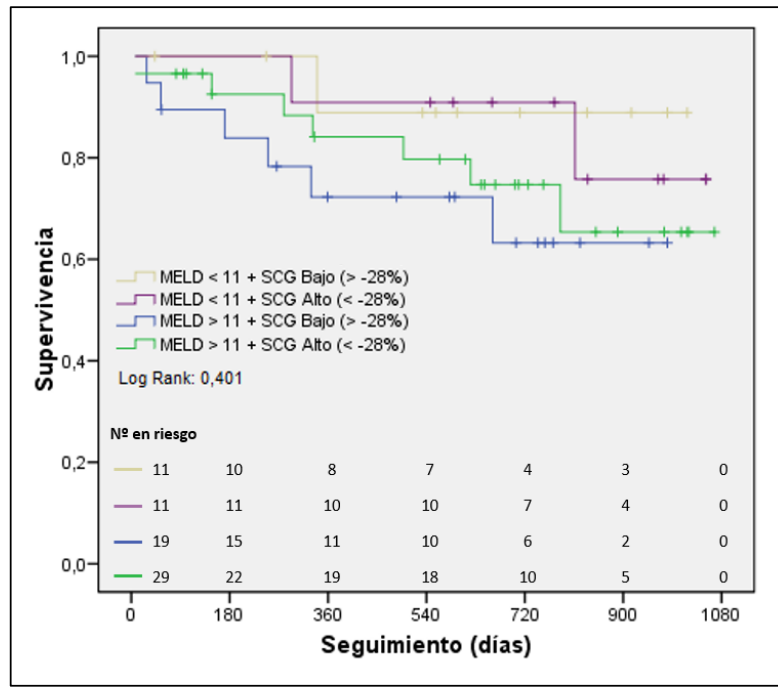


e193e110291a7ce1accdeda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1accdeda32b146dbe>


CSV: e193e110291a7ce1accdeda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 143 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Figura 6.39 Curva de Kaplan-Meier para mortalidad según MELD y SCG.



SCG: Strain circunferencial global

En lo referente a ingresos hospitalarios, se observó una marcada disminución del tiempo de supervivencia libre de eventos en los pacientes que presentaron valores aumentados de deformación miocárdica, ya sea SLG o SCG. Como se puede observar en las figuras, el incremento de la contractilidad longitudinal o circunferencial confiere un peor pronóstico a individuos dentro de una misma categoría, y da lugar a una tendencia secuencial de aumento de hospitalizaciones a medida que coexisten varias alteraciones. Así, los pacientes Child A sin aumento de deformación miocárdica presentan mejor pronóstico que aquellos sujetos Child A con cifras incrementadas de SLG o SCG, y éstos últimos a su vez, muestran menos probabilidad de ingreso que los pacientes Child B/C sin valores altos de contractilidad miocárdica. El subgrupo de pacientes con insuficiencia hepática avanzada (Child B/C) y SLG o SCG por encima de los nuevos puntos de corte es el que muestra menor tiempo libre de eventos. Estos resultados se reproducen en el caso del puntaje MELD y la disfunción circulatoria, Figuras 6.40 - 6.45.

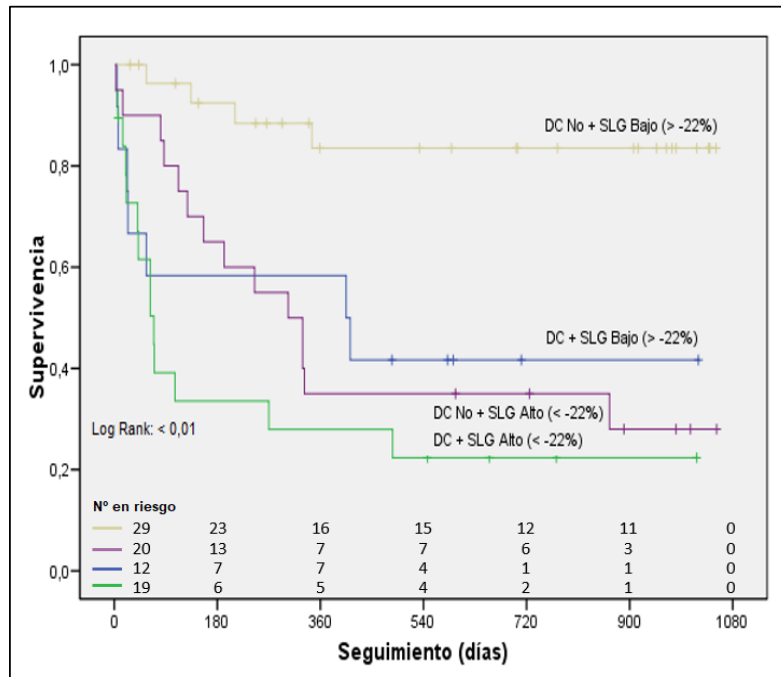
CSV: e193e110291a7ce1acceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 144 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



 e193e110291a7ce1acceda32b146dbe

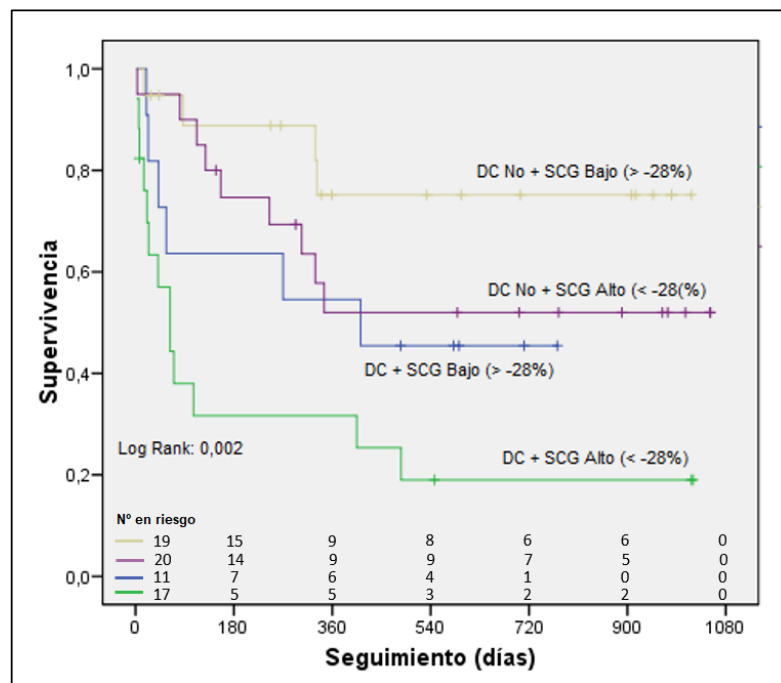
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acceda32b146dbe>

Figura 6.40 Curva de Kaplan-Meier para ingresos según disfunción circulatoria y SLG



DC: Disfunción circulatoria, SLG: Strain longitudinal global

Figura 6.41 Curva de Kaplan-Meier para ingresos según disfunción circulatoria y SCG



DC: Disfunción circulatoria, SCG: Strain circunferencial global

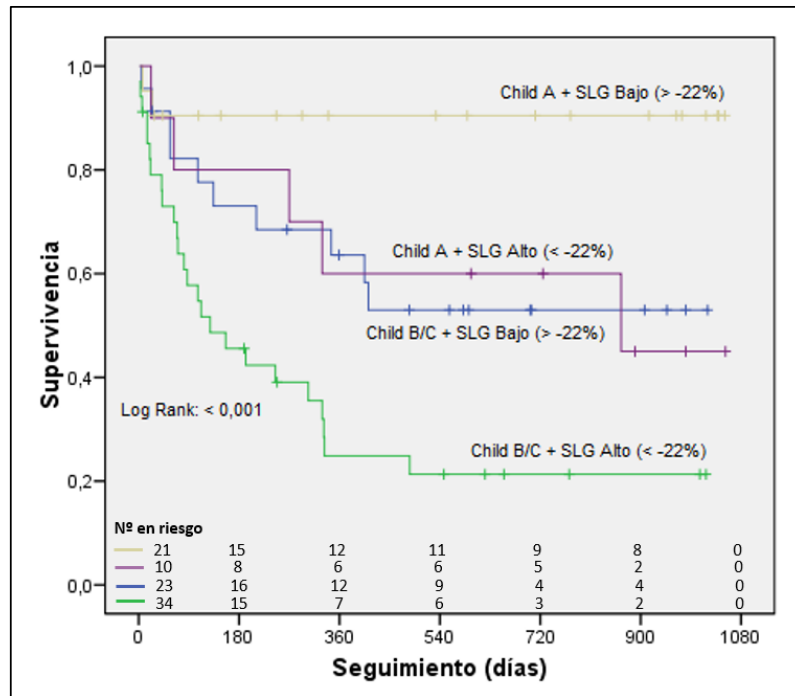


e193e110291a7ce1acceda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acceda32b146dbe>

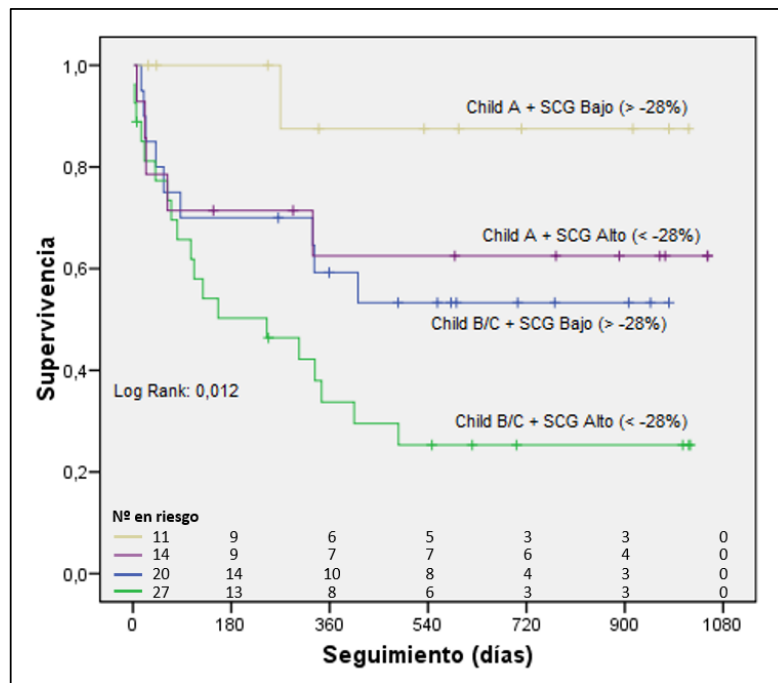
CSV: e193e110291a7ce1acceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 145 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Figura 6.42 Curva de Kaplan-Meier para ingresos según Child y SLG.

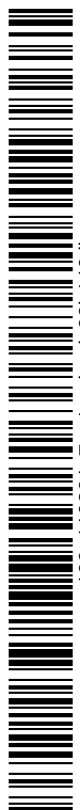


SLG: Strain longitudinal global

Figura 6.43 Curva de Kaplan-Meier para ingresos según Child y SCG



SCG: Strain circunferencial global



e193e110291a7ce1accda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1accda32b146dbe>

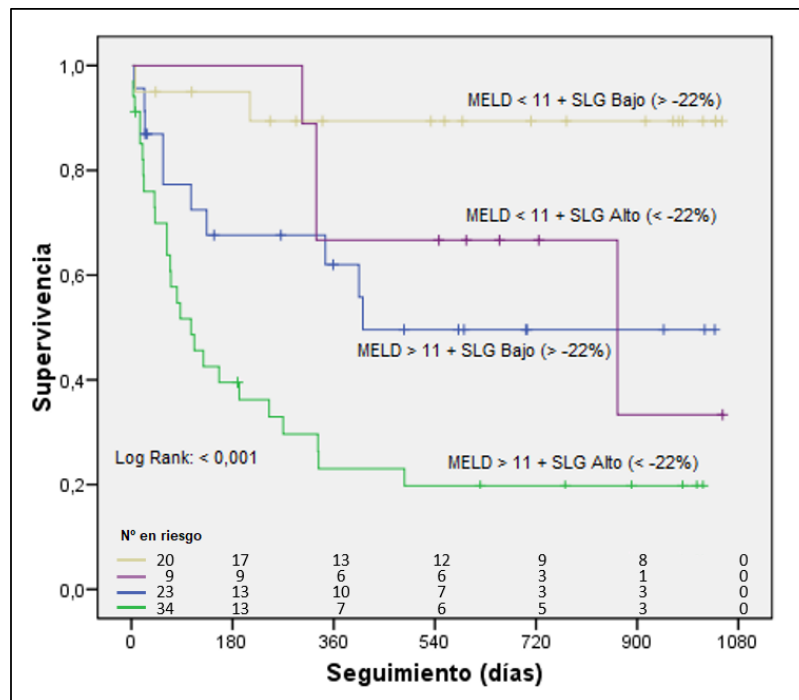
CSV: e193e110291a7ce1accda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 146 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acceda32b146dbe

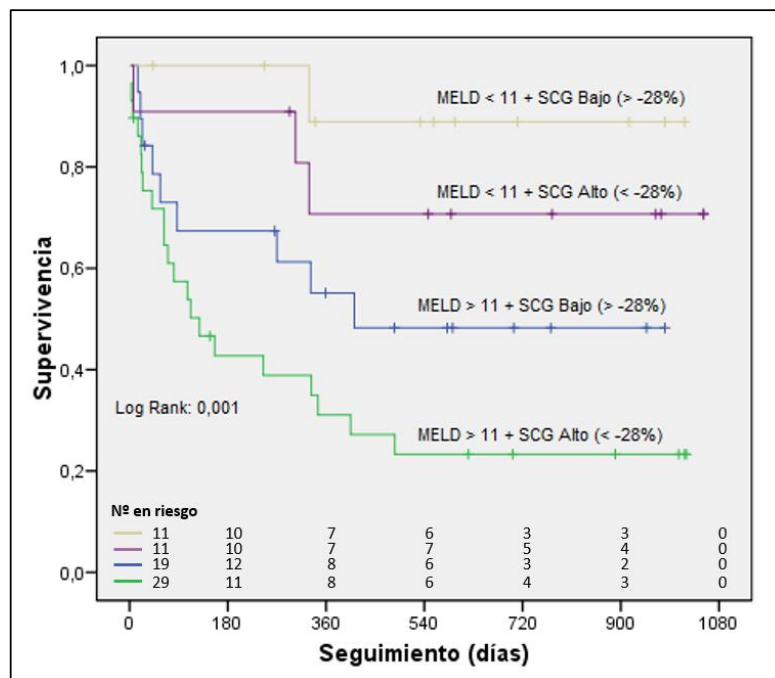
Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acceda32b146dbe>

Figura 6.44 Curva de Kaplan-Meier para ingresos según MELD y SLG.



SLG: Strain longitudinal global

Figura 6.45 Curva de Kaplan-Meier para ingresos según MELD y SCG.



SCG: Strain circunferencial global

CSV: e193e110291a7ce1acceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 147 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

11. RESUMEN DE LOS RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS BASALES Y DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

- La muestra de estudio se compone de pacientes predominantemente varones de edad intermedia con mayoría de casos en clase Child B y predominio de etiología alcohólica. Estas características (edad: 57 años, hombres: 85%, etiología alcohólica: 65% Child B: 47%, Child C: 18%, puntaje MELD medio: 13) son similares a las de las poblaciones de la mayoría de los estudios previamente publicados.

PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS: FUNCIÓN SISTÓLICA Y DIMENSIONES

- Las dimensiones ecocardiográficas del ventrículo izquierdo fueron normales, tanto en lo referente al volumen como a la masa. Por el contrario, y como cabría esperar, el índice cardiaco presentó cifras aumentadas.
- Todos los pacientes de la muestra presentaron cifras normales de FEVI.

FUNCIÓN DIASTÓLICA

- La prevalencia de disfunción diastólica fue del 11,24%, aplicando las guías vigentes del año 2016, sin embargo, en el 16% de los casos el resultado del algoritmo de las guías arrojó un resultado indeterminado. Entre los pacientes con disfunción diastólica, el 60% fue de grado II.
- La HTA fue la única variable relacionada con la disfunción diastólica.
- La severidad de la enfermedad hepática, valorada por MELD y Child, no se relacionó con la disfunción diastólica.



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 148 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA

- Los pacientes con cirrosis hepática presentaron valores aumentados de deformación miocárdica, específicamente, los valores absolutos de SLG y SCG se situaron sobre los puntos de corte predefinidos, dejando una baja prevalencia de pacientes con reducción de la deformación longitudinal (12,5%) o circunferencial (4,17%).
- Estos parámetros demostraron una muy escasa variabilidad interobservador, pero una correlación de grado intermedio entre sí.
- En el análisis multivariante, el SLG se relacionó con la disfunción circulatoria y el puntaje Child, mostrando un aumento de la deformación longitudinal en los pacientes más descompensados; el SCG únicamente lo hizo con la disfunción circulatoria.

MIOCARDIOPATÍA CIRRÓTICA

- La prevalencia de MC, según los criterios propuestos en el diseño de este trabajo, fue del 23,6%, siendo lo más frecuente la DD y la disminución del SLG.
- Al comparar la distribución de las variables de estudio entre los pacientes con y sin MC se observó que la disfunción circulatoria es más frecuente en este último subgrupo. No se encontraron otras diferencias clínicamente relevantes.

DISFUNCIÓN CIRCULATORIA

- La prevalencia de disfunción circulatoria fue del 38,7%, estos pacientes presentaron mayor puntaje Child y puntaje MELD, así como mayor presencia de ascitis previa. Los valores de SLG y SCG fueron significativamente mejores, reflejando mayor deformación miocárdica.
- En el análisis multivariante la disfunción circulatoria se relacionó con el SLG y rozó la significación con el puntaje MELD.
- La disfunción circulatoria no se relacionó con la disfunción diastólica.

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 149 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.umizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

SEGUIMIENTO Y PRONÓSTICO

- La incidencia de mortalidad por causa hepática fue de 24,7%, mientras que la de hospitalizaciones por causa hepática fue de 48,3%. No se registraron ingresos de causa cardiovascular. Se sometieron a TOH el 23,6% de los casos.
- La mortalidad por causa hepática se relacionó con el puntaje MELD en el análisis multivariante. No hubo diferencias en disfunción circulatoria, MC o parámetros de deformación miocárdica.
- La hospitalización por causa hepática mostró mayor proporción de disfunción circulatoria y mayor deformación miocárdica; en el análisis multivariante hubo una clara tendencia de asociación con el puntaje MELD y el SLG.

CAPACIDAD DISCRIMINATIVA Y PUNTOS DE CORTE

- Los parámetros de deformación miocárdica no mostraron poder discriminativo para el evento de mortalidad de causa hepática.
- El SLG presentó una moderada capacidad discriminativa para identificar a los pacientes con hospitalización por causa hepática durante el seguimiento, específicamente, el punto de corte -22% mostró sensibilidad de 71%, especificidad de 70%, valor predictivo positivo de 68% y valor predictivo negativo de 73%.
- El SCG presentó también una moderada capacidad discriminativa, aunque ligeramente menor que el SLG, para identificar a los pacientes con hospitalización por causa hepática durante el seguimiento, específicamente, el punto de corte -28% mostró sensibilidad del 71%, especificidad del 55%, valor predictivo positivo de 59% y valor predictivo negativo de 68%.
- La prevalencia de deformación longitudinal aumentada (SLG < -22%) fue del 49,4% mientras que de deformación circunferencial aumentada (SCG<-28%) fue del 46,1%.

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 150 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

RELACIÓN ENTRE LOS NUEVOS PUNTOS DE CORTE DE DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA CON ENFERMEDAD HEPÁTICA Y DISFUNCIÓN CIRCULATORIA

- El punto de corte de -22%, muestra que el 59,6% de los pacientes con Child B/C presentan mayores cifras de SLG, siendo esta proporción significativamente mayor respecto al 32,3% de los pacientes Child A, casi el doble de prevalencia.
- El SCG no mostró asociación con la severidad de la enfermedad hepática, como se había expuesto previamente, ni en la proporción de pacientes con deformación circunferencial alterada al aplicar el nuevo punto de corte.
- De igual manera, al aplicar los nuevos puntos de corte, alrededor del 61% de los sujetos con disfunción circulatoria presentaron SLG y SCG aumentado, sin embargo, únicamente la deformación longitudinal rozó la significación estadística ($p: 0,07$).

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

- La supervivencia libre de mortalidad por causa hepática sólo se relacionó con la función hepática (Child/MELD), pero no con la presencia de MC, disfunción circulatoria, alteración de SLG, SCG o DD.
- La supervivencia libre de hospitalizaciones por causa hepática disminuye en relación con la presencia de disfunción circulatoria, aumento de SGL o SCG y clase Child avanzada. En el análisis multivariante SLG y MELD alcanzaron la significación.
- Con fines exploratorios, se analizó la supervivencia libre de eventos según la combinación de disfunción circulatoria, clase Child o puntaje MELD, y la presencia o ausencia de alteración de SLG o SCG. Dentro de cada comparativa, se observó un menor tiempo libre de hospitalizaciones en el subgrupo de pacientes con aumento de la deformación longitudinal o circunferencial, es decir, el incremento de la contractilidad valorada por SLG o SCG, añade valor pronóstico adicional.



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 151 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 152 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acceda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acceda32b146dbe>

VII | DISCUSIÓN

CSV: e193e110291a7ce1acceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 153 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 154 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

La principal aportación de este trabajo es la demostración del significado pronóstico del SLG en los pacientes con cirrosis hepática, pero con el valor añadido de poder incorporar estos hallazgos a la práctica clínica, ya que se ha presentado un punto de corte específico que permite identificar a los pacientes con mayor riesgo de hospitalización. Adicionalmente, se ha puesto de manifiesto los factores que determinan esta condición, ya que los resultados evidencian la asociación entre la función hepática y la disfunción circulatoria con el aumento de los parámetros de deformación miocárdica.

La muestra de estudio presentó características comparables a la de la gran mayoría de los estudios disponibles en la literatura sobre miocardiopatía en población cirrótica, tal como se describió en la introducción de esta tesis. Específicamente, se compuso de pacientes varones de edad intermedia con mayoría de casos en clase Child B y predominio de etiología alcohólica (edad: 57 años, hombres: 85%, etiología alcohólica: 65% Child B: 47%, Child C: 18%, puntaje MELD medio: 13). Por otro lado, alrededor del 25% de los sujetos presentaron factores de riesgo cardiovascular, cifra también similar a la de otras series^{101,130}.

Los pacientes con disfunción circulatoria, definidos por ARP, mostraron las características típicas de esta alteración: valores inferiores de TAS, valores aumentados de volumen sistólico o gasto cardíaco, hiponatremia, mayor puntaje Child y MELD, así como mayor presencia de ascitis previa. La prevalencia fue del 38,7%. En conjunto, estos datos reflejan una correcta clasificación de los pacientes por los resultados de ARP.

En relación con los hallazgos de la ecocardiografía convencional, las dimensiones del ventrículo izquierdo y la FEVI fueron normales, y como cabría esperar en esta población, el índice cardíaco presentó cifras aumentadas.

Los parámetros de deformación miocárdica mostraron una escasa variabilidad interobservador, en línea con los datos disponibles⁵⁷. El SLG y SCG tuvieron una

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 155 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

correlación intermedia, probablemente en relación con los valores más altos de SCG respecto a sus valores de normalidad, lo que a su vez podría interpretarse como un mecanismo compensatorio para incrementar la función sistólica, ya que se ha demostrado que la deformación circunferencial, respecto a la longitudinal, representa un mayor aporte para la FEVI⁵⁹. En general, los valores de SLG y SCG fueron superiores a los puntos de corte predefinidos, dejando una baja prevalencia de pacientes con reducción de la deformación longitudinal (12,5%) o circunferencial (4,17%).

En línea con lo anterior, y tras añadir los casos con DD (11,24%), la prevalencia de MC según los criterios predefinidos (SLG -20% o SCG > -22% o DD) fue del 23,6%. De forma interesante, la disfunción circulatoria fue más frecuente en los pacientes sin MC, es decir, en los pacientes con mejores cifras de deformación miocárdica.

Durante el seguimiento (19,81 ± 10,9 meses) todas las muertes fueron por causa hepática, observándose una incidencia de mortalidad de 24,7%. Esta cifra es similar a las reportadas por otros autores, así por ejemplo, Sampaio et.al.⁹⁸ encontraron una mortalidad total a 6 meses del 20%, Praktijnjo et.al.¹³¹ del 17% a 1 año, Wiese et.al.¹⁰⁹ del 32% a 30 meses y Mechelinck et.al.¹³² del 32,3% en 3 años. Únicamente la escala MELD fue un predictor independiente de mortalidad.

Respecto a la incidencia de hospitalizaciones por causa hepática esta fue de 48,3%. Wiese et.al.¹⁰⁹ reportaron 39% de ingresos a 30 meses. El puntaje MELD y el SLG se relacionaron con los ingresos hospitalarios. No se registraron ingresos ni fallecimientos de causa cardiovascular, de forma similar a lo publicado por Sampaio et.al.⁹⁸.

Con estos datos de los eventos observados durante el seguimiento, el análisis de rendimiento diagnóstico demostró que los parámetros de deformación miocárdica no permiten identificar los casos de mortalidad, pero sí las hospitalizaciones de causa hepática; específicamente, el incremento de SLG y SCG presentaron una capacidad

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 156 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

discriminativa de grado moderado. En este sentido, sólo un estudio¹⁰⁸ ha realizado un análisis similar, pero en pacientes con otras características basales.

Tras el análisis de supervivencia únicamente el SLG fue un predictor independiente de ingresos hospitalarios por causa hepática.

Estos resultados sugieren que el incremento de la deformación miocárdica es la respuesta adaptativa fisiológica del corazón y que se relacionan con el pronóstico. Por lo tanto, es probable que los criterios de MC deban replantearse, y definirse como el aumento de SLG por encima del punto de corte obtenido, -22%; y sin tomar en cuenta a la DD ya que no presentó relación con el pronóstico. Atendiendo a estos criterios, en nuestra población la prevalencia de MC fue del 49,4%.

A continuación se analizarán en detalle los resultados obtenidos en los distintos apartados que componen la definición de MC, para finalmente abordar el concepto mismo de esta condición.



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>


CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 157 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

1. FUNCIÓN SISTÓLICA Y DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA

Uno de los principales hallazgos de este trabajo es que los pacientes con cirrosis hepática presentan un aumento de la función sistólica respecto a los valores de normalidad⁶⁸, cuando ésta es valorada mediante deformación miocárdica por ecocardiografía *speckle-tracking*.

Este incremento de la función sistólica ha sido descrito recientemente en múltiples estudios recientes^{104,109,111,133}, que incluyen poblaciones son muy similares entre sí, y no muestran grandes diferencias respecto a los sujetos participantes en esta tesis, lo que elimina una potencial fuente de discrepancia y facilita su comparación. En términos generales, las diferentes publicaciones han estudiado una muestra de pacientes con una edad entre 50-60 años, con un 70% de hombres, 40-60% de etiología alcohólica, 15-30% de clase Child C y con un puntaje MELD medio de 11-13. Únicamente el trabajo de Kim et.al.¹¹¹ presentó mayor proporción de casos Child C (69%).

Es importante que la determinación de SLG y SCG se haya hecho en pacientes con clase Child y puntaje MELD similares, ya que esto sugiere que las mediciones se hicieron en una situación hemodinámica similar, lo cual es de vital importancia a la hora de interpretar y comparar los valores de deformación miocárdica. Se ha comprobado que la precarga, la postcarga y la frecuencia cardiaca influyen sobre la determinación de estos parámetros^{58,59}, y en el contexto de la marcada alteración circulatoria de los pacientes cirróticos, estas consideraciones toman aun mayor relevancia. Por otro lado, también se ha demostrado que la geometría del ventrículo izquierdo modifica la deformación miocárdica⁵⁹, sin embargo, en la muestra de nuestro estudio no se observó dilatación ni hipertrofia ventricular. Conviene destacar, que a pesar de las posibles influencias de estos factores, las ventajas clínicas del strain como su sensibilidad para detectar variaciones de escasa magnitud y la posibilidad de ser empleado para seguimiento a largo plazo, no se pierden^{58,59}; siempre que se controlen otros factores o se comparen poblaciones similares.

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 158 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	





e193e110291a7ce1acceda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acceda32b146dbe>

En cuanto a los valores absolutos de deformación miocárdica, 12 publicaciones han estudiado el SLG en pacientes con cirrosis hepática, con valores de este parámetro que oscilan entre -14,9% y -24,2%, pero con la gran mayoría de los estudios en torno a la media de -19,6%, cifra inferior a la de -22,3% encontrada en este estudio. Por otro lado, 7 autores han reportado el SCG, con un rango de -16,6% hasta -27,8%, y una media de -20,8%, mientras que el promedio en la población de esta tesis fue llamativamente mayor con un valor de -28,3%. Asimismo, en los ensayos que contaron con grupo control, los individuos sanos tuvieron un promedio de SLG de -21,5% y de SCG de -20,3%, que tras excluir el estudio de Kim et.al.¹¹¹ que reporta los valores más extremos, arrojan cifras de SLG -22% y SCG -19,2%. Un metaanálisis de 2597 pacientes publicado por Yingchoncharoen et al.⁶⁸, realizado en población general, en el que se determinaron los rangos de normalidad para los distintos parámetros de deformación miocárdica, indicó que el rango de SLG es de -18,9% hasta -20,4%; y el de SCG de -22,1% hasta -24,6%. Estos datos apuntan a una posible infraestimación del SCG en estas publicaciones, lo que podría explicar en parte la diferencia de resultados obtenidos en nuestro estudio, lo que es aún más evidente cuando se analizan los datos del estudio EACVI NORRE⁶⁹ que determinó también los rangos de normalidad de estos parámetros. Para el SCG el límite inferior de normalidad fue incluso mayor, siendo de -22,3% en hombres y -23,6% en mujeres. Se debe mencionar que las diferencias en SCG también pueden ser más amplias que las de SLG debido a su menor reproducibilidad, ya que se ha reportado un sesgo interobservador entre 1,6 y 4,7, mientras que para SLG entre 0,7 y 2,3^{57,69,70}. Por último, en lo que refiere a parámetros de normalidad, el estudio multicéntrico, multiproveedor y multiétnico WASE que estudio 2262 pacientes y fue publicado en 2019¹³⁴, recomienda un rango de normalidad para SLG de -17% a -24% para los hombres y de -18% a -26% para mujeres, no se publicaron cifras para SCG; en todo caso el límite inferior de la normalidad es similar al de Yingchoncharoen et al.⁶⁸, mientras que el límite superior es significativamente mayor, aunque más cercano al del estudio NORRE (SLG hombres: -16,7% a -26,7% y mujeres: -17,8% a -28,2%).

Otra posible fuente de discrepancia entre los valores podría ser el uso de distintos equipos de ecocardiografía. Por ejemplo en el trabajo de Yotti et.al.¹⁰⁴, que evaluó una

CSV: e193e110291a7ce1acceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 159 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

población de características similares a la nuestra, el aumento de la función sistólica fue identificado por la DPIVE, y no por deformación miocárdica; llama la atención que la media de SCG presente valores tan bajos respecto a la obtenida en la presente tesis (-22% vs -28,3%). Una posible explicación podría ser el uso de equipos de ecocardiografía marca GE® a diferencia de los Philips® de esta tesis. No obstante, la diferencia es muy amplia, siendo el triple de la reportada para SLG⁵⁷, que es mayor por 2,1 unidades porcentuales para los estudios realizados con Philips®, que fue el empleado en este trabajo. Por el contrario, Kim et.al.¹¹¹, empleando también tecnología de GE®, reportan cifras medias muy similares a las encontradas en esta tesis, (SLG: -24,2% vs -22,3%, SCG: -27,8% vs -28,3%). Por último, los valores obtenidos con dispositivos Philips® por Wiese et.al¹⁰⁹. son inferiores para SLG (-19,4% vs -22,3%), pero con una diferencia cercana al margen de variación interobservador reportado para el SLG, que como se ha mencionado antes es de hasta 2,3 unidades porcentuales⁵⁷.

La severidad de la enfermedad hepática también puede influir sobre los valores absolutos de los parámetros de deformación miocárdica. Nuestros resultados mostraron una relación entre la escala Child y el aumento de contractilidad miocárdica. Esta relación ha sido comunicada también por otros autores^{104,106,132,133}. Por el contrario, existen en la literatura otras cuatro publicaciones no encontraron asociación^{99,101,109,111}, sin embargo, se tratan de estudios con bajo tamaño muestral, 2 de ellos con menos de 60 pacientes, lo que limita la comparación entre subgrupos de clase Child o MELD.

De igual manera, la presencia de disfunción circulatoria, entendida desde el punto de vista fisiopatológico como la alteración secundaria a la activación del SRAA y del SNS que determinan un estado de circulación hiperdinámico, es otra variable que actúa sobre los parámetros de deformación miocárdica. Los resultados de esta tesis corroboran este enunciado, ya que tanto el aumento del SLG como del SCG se asociaron a la presencia de cifras altas de ARP. A conclusiones similares llegaron Yotti et.al.¹⁰⁴ al demostrar que el aumento de la función sistólica se relacionó con la activación del SNS, y Téllez et.al.¹³³ quienes demostraron la correlación inversa entre DPIVE y la resistencia vascular

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 160 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

sistémica medida de forma invasiva, así como la correlación directa con las concentraciones de norepinefrina e IL-6, marcadores de activación del SNS y de inflamación sistémica, respectivamente.

En resumen, la evidencia disponible, en concordancia con los hallazgos de esta tesis, señala que los pacientes con cirrosis hepática presentan cifras aumentadas de SLG y SCG. En cualquier caso, y como plantean Moharram et.al.⁷² es necesario que a los estudios descriptivos y de correlación se añadan otros que demuestren la precisión diagnóstica de esta técnica antes de poder incorporarla a la práctica clínica; y la mejor manera de hacerlo es estudiando su capacidad para identificar a los pacientes con eventos clínicos como mortalidad u hospitalizaciones durante el seguimiento, es decir, con análisis de rendimiento diagnóstico que tomen como referencia el pronóstico real del paciente. Precisamente esta es una de las fortalezas de este trabajo, ya que se ha demostrado, que en los pacientes con cirrosis hepática, además de estar incrementados los valores de strain, un aumento de SLG < -22% o de SCG < -28% identifica a los pacientes con eventos de hospitalización de causa hepática durante el seguimiento. De esta manera, disponer de estos datos en el informe del ecocardiograma proporcionaría un valor clínico añadido.

Hasta el momento, únicamente dos publicaciones han propuesto un punto de corte específico para los parámetros de deformación miocárdica en pacientes con cirrosis hepática^{106,108}. En primer lugar, Jansen et.al.¹⁰⁶ plantearon un umbral de -14,9% para SLG, pero este no se basó en un análisis específico, sino que se tomó la media de los valores obtenidos; aun así, se observó que los casos en clase Child C con mayor deformación longitudinal presentaban menor tiempo libre de evento respecto a un objetivo combinado de muerte y necesidad de TOH. No obstante, al analizar el evento combinado de forma independiente, únicamente fue significativo para la necesidad de TOH. Posteriormente, el mismo grupo propuso un punto de corte de -16,6% para SLG en base a un análisis de curvas COR para mortalidad, aunque sin reportar valores de sensibilidad, especificidad o valores predictivos. De forma contraria a los resultados



e193e110291a7ce1acceda32b146dbe
Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acceda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 161 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acceda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acceda32b146dbe>

obtenidos en su estudio previo, se observó que los pacientes con peor contractilidad presentan menor tiempo de evolución hasta el desarrollo de insuficiencia hepática aguda sobre crónica y peor supervivencia post TIPS. Es importante señalar que la población de estudio estaba compuesta por pacientes descompensados, y que un 64% tenía ascitis refractaria pendiente de implante de TIPS, y que por tanto se trataba de pacientes con marcada disfunción circulatoria y con un estado hemodinámico distinto.

Aunque estos hallazgos pudieran parecer contradictorios, parecen encajar con los datos procedentes de otras series. En primer lugar, en esta tesis se ha comprobado que los pacientes con mayor severidad de su enfermedad hepática y mayor disfunción circulatoria desarrollan un aumento de la deformación miocárdica, y que tras identificar el mejor punto de corte, el aumento del SLG sobre este umbral ofrece un valor predictivo independiente para eventos de hospitalizaciones de causa hepática. Estos resultados son coincidentes con el primer estudio de Jansen et.al.¹⁰⁶ quienes únicamente encontraron asociación significativa entre el aumento de SLG y la necesidad de TOH derivada de los episodios de descompensación. Adicionalmente, los resultados del análisis exploratorio de subgrupos en esta tesis permiten sugerir que tanto el SLG como el SCG tiene un valor pronóstico adicional al que muestran la clase Child, MELD o la presencia de disfunción circulatoria; y que además es cierto para todo el espectro de severidad en la cirrosis hepática. Así, si estos datos se validan en series de mayor tamaño, se podría incluir a la deformación miocárdica en la determinación de la severidad de la enfermedad hepática, como también sugieren Yotti et.al.¹⁰⁷, ya que estos parámetros constituirían un modificador del pronóstico y añadirían información relevante a la que se dispone en la práctica clínica actual. De esta manera, tal y como se ha mostrado en los resultados, un paciente compensado con Child A o MELD < 11, tendrá distinto riesgo de descompensación en función de sus valores de strain; y lo mismo aplica para pacientes descompensados en clase Child B/C, MELD > 11 o con disfunción circulatoria. En segundo lugar, y continuando con el análisis de los resultados a primera vista contrapuestos reportados por Jansen et.al.¹⁰⁸ en su segunda publicación, se debe subrayar la importancia de definir correctamente a la población de estudio, ya que, como Téllez et.al.¹³³ han demostrado de forma muy reciente, los pacientes con ascitis

CSV: e193e110291a7ce1acceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 162 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

refractaria representan un estado hemodinámico distinto, incluso respecto a la ascitis que responde a diuréticos. Esta avanzada fase de la fisiopatología de la cirrosis hepática se caracteriza por una marcada disfunción circulatoria con extrema vasodilatación, que a su vez requiere una activación máxima del SNS para aumentar la función sistólica y mantener una adecuada perfusión tisular. En este contexto, cualquier reducción de la contractilidad altera este delicado equilibrio y da lugar eventos como disminución de la función renal o mortalidad. Se han postulado varias causas para el deterioro de la función renal en pacientes con ascitis refractaria, entre ellas: agotamiento de la reserva funcional cardiaca, cambios estructurales del miocardio como fibrosis, pérdida de función de receptores beta adrenérgicos o la toma de betabloqueantes¹³³. De esta manera y dado que en el segundo estudio de Jansen et.al.¹⁰⁸ no se reporta el uso de betabloqueantes que pudiese explicar el descenso del SLG, la diferencia encontrada puede atribuirse a que las mediciones se realizaron en distinto momento fisiopatológico. Así mismo, en esta tesis ningún paciente presentó ascitis refractaria o el antecedente de haberla padecido.

Adicionalmente, Wiese et.al.¹⁰⁹, también en pacientes descompensados, encontraron relación entre el estado hipodinámico medido por RMC y mortalidad. Por otro lado, los datos de Mechelinck et.al.¹³² que incluyó pacientes con todo el espectro de severidad de la cirrosis hepática (MELD rango: 12 – 18, portadores de TIPS y SHR), tanto el aumento como la disminución del SLG se asociaron con mayor mortalidad en el análisis univariante, sin embargo, tras el ajuste multivariante el SLG bajo fue el único que mantuvo relación.

En definitiva, todos estos datos señalan la importancia de identificar el momento fisiopatológico en el que se mide la función sistólica en los pacientes con cirrosis hepática, ya que según el estadio de la enfermedad la respuesta adaptativa cardiaca es distinta.

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 163 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

De esta forma se podría delinear un modelo fisiopatológico secuencial, en el que, de forma simplificada, los pacientes con cirrosis compensada con enfermedad hepática no severa y sin disfunción circulatoria, mayoritariamente no presentan aumento de la deformación cardiaca, tal y como corroboran los datos de esta tesis, que muestran que tan solo una tercera parte de pacientes Child A tienen SLG incrementado. Conforme la severidad aumenta y se hace manifiesto el estado hiperdinámico, la proporción de pacientes Child B/C con deformación longitudinal aumentada llega el 60%. Y finalmente, cuando la enfermedad alcanza el estado de descompensación avanzado, y bajo la influencia de otros factores, la función sistólica cae y da lugar a eventos clínicos y mortalidad.

En la fase intermedia de este modelo, cuando los pacientes muestran ya aumento de la función sistólica basal, Yotti et.al.¹⁰⁴ publicaron datos relativos a la falta de sensibilidad del SCG para detectar cambios en la función sistólica secundarios al aumento experimental de la postcarga, cambios que sí fueron medidos por la DPIVE. Probablemente esto se deba a una limitada sensibilidad del strain para detectar variaciones de rápida instauración. Sin embargo, puede que también esté relacionado con la ausencia de diferencias progresivas en el tiempo libre de hospitalizaciones que se observó al analizar los pacientes distribuidos por cuartiles de SLG y SCG. En otras palabras, y al menos en esta fase de la cirrosis hepática, los parámetros de deformación miocárdica podrían actuar como una señal de alarma que refleja la severidad de la enfermedad subyacente, mas no como un mecanismo fisiopatológico independiente, lo que explicaría por qué tras rebasar un umbral las variaciones absolutas adicionales no reflejan cambio en la incidencia de hospitalizaciones. La ausencia completa de eventos clínicos de causa cardiaca refuerza este concepto, y además coincide con los datos de Sampaio et.al.⁹⁸.

El planteamiento anterior también podría explicar la incapacidad de los parámetros de deformación miocárdica para predecir mortalidad. Los datos de esta tesis reflejan que ni SLG ni SCG se relacionan con la mortalidad de causa hepática, al menos en pacientes

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 164 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

con este grado de afectación. Puede ser que en estados más avanzados y con marcado descenso de la función sistólica, como en el estudio de Jansen et.al.¹⁰⁸, el SLG puede predecir supervivencia. Como se esperaba, la relación con los parámetros de función hepática tradicionales como la clase Child y el puntaje MELD fue un hallazgo reiterado.



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 165 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

2. FUNCIÓN DIASTÓLICA

La prevalencia de DD en la muestra de estudio fue del 11,24%, sin embargo, en el 16% de los casos el resultado del algoritmo diagnóstico utilizado arrojó un resultado indeterminado.

La interpretación de estos datos inicia por comprender la complejidad de la valoración de la función diastólica. Parte de esta complejidad radica en la diversidad de parámetros disponibles, así como en su distinta fiabilidad, tanto es así que las guías publicadas en el año 2009¹³⁵ delineaban un panorama poco claro con 9 parámetros ecocardiográficos y 3 algoritmos diagnósticos, lo que complicaba su aplicación práctica. Esto llevó a que en el año 2016 se redactasen unas nuevas recomendaciones con 4 parámetros principales y 2 algoritmos, cuyo objetivo principal fue simplificar el abordaje para aumentar su utilidad y aplicabilidad⁹; y para esto se seleccionaron los parámetros con mejor reproducibilidad de las guías anteriores. El impacto de este cambio de criterios se tradujo en un marcado descenso de la prevalencia de DD, Huttin et.al.¹³⁶, al comparar las guías de 2009 frente a las de 2016 en 1485 pacientes con FEVI > 50%, reportaron una caída del 78% en el diagnóstico de esta alteración, una cifra cercana al 57% que encontraron Gopalakrishnan et.al.⁴⁸ en su estudio que incluyó 20843 informes de ecocardiografía. De igual manera, en este mismo estudio se observó que la proporción de casos con función diastólica indeterminada fue del 17%, sin observar variaciones significativas al comparar los 2 algoritmos diagnósticos. Es importante destacar que la prevalencia de función diastólica indeterminada en esta tesis fue prácticamente idéntica a la de la reportada en este trabajo que cuenta con un gran tamaño muestral, lo cual de manera indirecta permite asumir una correcta aplicación de las recomendaciones presentes en las guías vigentes.

Se ha postulado que las diferencias entre las 2 guías radican en el menor porcentaje de pacientes diagnosticados con DD grado I, pasando éstos a ser catalogados como función diastólica normal por el documento de 2016^{48,137}. Al igual que en el caso de la



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 166 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acceda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acceda32b146dbe>

deformación miocárdica, el debate debe ir más allá de la correlación y la descripción puramente académica, por lo tanto la relevancia clínica de este cambio debe compararse con el pronóstico de los pacientes. Precisamente ese fue el objetivo del trabajo de Sanchís et.al.¹³⁸ quienes demostraron que el 49% de los casos catalogados como DD grado I por las guías de 2009, eran reclasificados como función diastólica normal por las guías de 2016, pero además, este subgrupo presentaba cifras menores de BNP, menor proporción de diagnóstico final de IC y, principalmente, menor incidencia de eventos cardiovasculares en el seguimiento. La tasa de reclasificación fue menor en la DD grado II y grado III, la proporción de función diastólica indeterminada fue del 22,9% y la prevalencia de DD de cualquier grado bajó un 64% al aplicar el algoritmo de 2016. Resultados similares, pero en una cohorte de pacientes con infarto agudo de miocardio, encontraron Prasad et.al.¹³⁹, demostrando que el diagnóstico de DD en base a las guías 2016 predice la presencia de eventos cardiovasculares, mientras que la valoración con los criterios de 2009, no.

En conjunto, estos datos indican que las guías de valoración de función diastólica vigentes desde 2016 no solo presentan una mejor aplicabilidad en la práctica diaria, sino que también mejoran el diagnóstico de la DD, identificando a aquellos pacientes en riesgo de sufrir eventos clínicos¹⁴⁰. Además, la similitud en el porcentaje de casos con función diastólica indeterminada reportada por las distintas publicaciones refleja la reproducibilidad de este abordaje y proporciona cierta validación externa a los datos obtenidos en esta tesis.

Anteriormente se había mencionado que la complejidad de la valoración de la función diastólica influía no sólo en la interpretación de los datos, sino también, como es lógico, en la comparación con otros estudios. Selmeryd et.al.¹⁴¹, en una revisión sistemática de 60 trabajos, demostraron una gran heterogeneidad en la definición de DD, y como resultado la prevalencia de DD mostró un amplio rango de entre 12% y 84%. Las publicaciones incluidas fueron realizadas con anterioridad a las guías de 2016.

CSV: e193e110291a7ce1acceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 167 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

Todo ello imposibilita el intento de establecer una comparación válida de los datos de esta tesis con las numerosas publicaciones que han estudiado la DD en pacientes con cirrosis hepática, ya que han empleado criterios distintos a los actualmente recomendados. Estos trabajos han obtenido datos de prevalencia entre 14,9% y 50%^{41,45,142-145}. Esta circunstancia también queda en evidencia al observar la gran disparidad en la prevalencia de DD obtenida por los autores que además estudiaron la deformación miocárdica, con un rango también amplio que va desde el 3% hasta el 56%, como se comentó en la introducción de este trabajo. Sólo se han identificado dos estudios en la literatura que hayan aplicado el algoritmo de 2016, en primer lugar, Kim et.al.¹¹¹, en un análisis prospectivo, reportaron una cifra del 3%, a la observada en nuestra población. Sin embargo, la cifra de función diastólica indeterminada fue demasiado alta, alcanzando el 45%. En segundo lugar, Mechelinck et.al.¹³² encontraron una prevalencia de 37% al estudiar de forma retrospectiva una población compuesta en un 33% por pacientes descompensados, y no reportaron la proporción de casos con resultado indeterminado.

Desde el punto de vista fisiopatológico se ha asociado a la DD con el desarrollo de alteraciones estructurales en el tejido cardiaco, entre ellas hipertrofia ventricular izquierda, fibrosis miocárdica y edema subendocárdico. Todos éstos efectos se creen mediados por la activación del SRAA y por la persistencia en el tiempo del estado hiperdinámico¹⁴². A pesar de esto, en la población de esta tesis no se encontró relación entre la DD y la presencia de disfunción circulatoria o con la severidad de la enfermedad hepática, probablemente como consecuencia de la baja prevalencia encontrada. Sin embargo, y como se podría esperar, se pudo demostrar asociación entre DD y el antecedente de HTA. Mechelinck et.al.¹³² tampoco observaron diferencias en la proporción de DD entre las distintas clases Child.

Es probable que en el futuro el abordaje más rentable sea el de cuantificar las alteraciones estructurales miocárdicas, en lugar a esperar que se manifiesten sus consecuencias funcionales como la DD, gracias a la disponibilidad de las secuencias de

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 168 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

mapping de RMC que permiten estimar el VEC, un marcador cuantitativo y validado de fibrosis miocárdica difusa, alteración que es reversible^{146,147}, tal como se comprobó en el estudio de Kim et.al.¹¹¹ en el que el VEC disminuyó tras 12 meses post TOH. Existen ya diversos trabajos que han demostrado la relación del VEC medido por RMC con la clase Child, el puntaje MELD y marcadores de disfunción circulatoria e inflamación sistémica; es más, también se ha observado que el VEC tiene capacidad para identificar a los pacientes con peor pronóstico clínico^{110,148}.

Finalmente, la DD no mostró poder discriminativo respecto a los eventos clínicos en el seguimiento, aunque como se ha mencionado previamente, el bajo número de casos puede representar una limitación. En cualquier caso, el hallazgo es similar al de Mechelinck et.al.¹³² pese a que en su trabajo encontraron una prevalencia de DD mucho mayor. En conjunto, estos datos indican que no existe evidencia de que la DD, diagnosticada con los criterios de 2016, se relacione con el pronóstico en pacientes con cirrosis hepática.

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 169 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

3. INTERVALO QT

En la población de nuestro estudio, tan sólo el 3,3% presentó un aumento del intervalo QTc al usar la definición propuesta por las guías de la Sociedad Europea de Cardiología¹²⁹.

En pacientes con cirrosis hepática se ha reportado hasta un 50% de prevalencia de QTc prolongado, considerando un punto de corte de 440ms²⁷. Se cree que el mecanismo fisiopatológico implicado podría ser la alteración de la función de los canales de potasio durante la fase 2 y 3 del potencial de acción transmembrana; en estas circunstancias la estimulación adrenérgica prolonga el intervalo QT¹⁴⁹. Esta alteración era uno de los criterios adicionales para el diagnóstico de MC según los criterios de 2005, sin embargo, la relación con el pronóstico no estaba claramente definida⁵. Y es que la muerte de causa arrítmica es muy infrecuente en esta población¹⁴⁹, lo que concuerda con la ausencia de mortalidad de causa cardíaca en esta tesis. Por otro lado, se ha observado que el intervalo QTc disminuye tras el TOH Kim et.al.¹⁵⁰, lo que sugiere que se trata de un trastorno adaptativo y transitorio.

De forma similar al caso de la deformación miocárdica o la función diastólica, únicamente se ha descrito la presencia de prolongación del intervalo QTc en pacientes con cirrosis hepática, pero sin demostrar de forma inequívoca su relación con un peor pronóstico.

El único trabajo que ha analizado el valor pronóstico del intervalo QTc en pacientes cirróticos, según distintos puntos de corte, ha sido el llevado a cabo por Kim et.al.¹⁵⁰, quienes de forma prospectiva estudiaron 2579 pacientes (edad: 53 años, hombres: 71%, MELD: 13) y demostraron que únicamente un intervalo QTc > 500ms se asoció con eventos adversos cardiovasculares a los 30 días post TOH, pero sin afectar la mortalidad a 1 año. Usando este punto de corte la prevalencia reportada fue del 7,5%. En esta tesis



e193e110291a7ce1accda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1accda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1accda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 170 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

sólo 1 (1,1%) paciente presentó cifras por encima de 500ms. Dado que las características de las muestras fueron similares en lo referente a la enfermedad hepática, la diferencia puede ser secundaria a la presencia de pacientes con alteraciones electrolíticas en el trabajo de Kim et.al.¹⁵⁰.

Todo esto ha llevado a que en la actualización de la definición de MC publicada el año anterior¹¹², el intervalo QTc haya sido retirado de los criterios, aduciendo que su poder predictivo es controvertido.

Finalmente, la baja prevalencia encontrada en esta tesis no permitió realizar un análisis de la capacidad predictiva del intervalo QTc prolongado, pero en general, es concordante con la falta de evidencia en torno a este parámetro, que actualmente en los pacientes con cirrosis hepática aporta la misma información que en la población general.



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe


Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 171 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

4. MIOCARDIOPATÍA CIRRÓTICA

El término *Miocardopatía Cirrótica* debe abarcar todas las alteraciones en la función cardiaca que se producen como consecuencia de la cirrosis hepática, tanto desde un punto de vista fisiopatológico como desde la perspectiva clínica, aportando información relevante que permita optimizar el manejo de estos pacientes. Lo primero no tendría sentido sin lo segundo, al menos en la práctica asistencial. Y precisamente la retardada e incompleta implementación de la valoración de la función cardiaca en los pacientes con enfermedad hepática avanzada ha sido consecuencia de la ausencia de traducción clínica de las observaciones realizadas previamente. Sin duda, la complejidad de los mecanismos fisiopatológicos, junto con la limitada disponibilidad de técnicas y parámetros que permitan cuantificar estos cambios, han constituido la principal barrera para conseguir este objetivo. En la actualidad el desarrollo de la imagen cardiaca ha permitido que se disponga de múltiples modalidades y parámetros que han expandido la cantidad de información que se puede obtener al valorar el corazón de un paciente.

En este sentido, este trabajo se diseñó con el objetivo no sólo de identificar las alteraciones funcionales cardiacas mediante el uso de las técnicas y definiciones más avanzadas disponibles, sino también de determinar su aplicabilidad clínica asistencial, para poder cubrir las dos premisas anteriormente señaladas. En primer lugar, desde el punto de vista fisiopatológico, y como ya se ha expuesto, los pacientes con cirrosis hepática muestran un aumento de la deformación longitudinal y circunferencial que se relaciona directamente con la severidad de la enfermedad hepática y la presencia de disfunción circulatoria; y en segundo lugar, ya trasladando estos datos al campo asistencial, el incremento de SLG sobre los puntos de corte obtenidos permite identificar los casos con peor pronóstico, aportando información adicional a la que proporcionan las escalas tradicionales como Child y MELD. Estos hallazgos no se repitieron para la función diastólica, la cual mostró una baja prevalencia al emplear los criterios actualmente vigentes, y consecuentemente, tampoco se observó valor pronóstico. Finalmente, la prolongación del intervalo QTc tampoco mostró utilidad clínica, su

CSV: e193e110291a7ce1acceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 172 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



prevalencia en la muestra fue muy baja, lo que a su vez conlleva la ausencia de capacidad discriminativa.

Con esta información basada en los resultados de este estudio es posible proponer que la MC se defina como un aumento del SLG del ventrículo izquierdo < -22% para identificar los casos con mayor riesgo de hospitalización de causa hepática. La prevalencia de esta alteración fue del 49,4%.

Esta propuesta es aplicable únicamente a pacientes con cirrosis hepática de severidad similar a la de la muestra de esta tesis, ya que como se ha comentado, existe evidencia que en fases más avanzadas de la enfermedad, o específicamente con ascitis refractaria, los valores de SLG empeoran y se asocian con la mortalidad^{133,151,152}. En el mismo sentido, Reddy et.al.¹⁵³ han demostrado que entre los pacientes con IC de alto gasto, la mortalidad se incrementa proporcionalmente al descenso de las resistencias vasculares sistémicas, es decir, no todos los pacientes se encuentran en el mismo estado de desequilibrio, y por tanto no tienen el mismo riesgo.

En conjunto, los datos disponibles apuntarían a una definición de MC distinta según el estadio de la cirrosis hepática, lo que estaría en congruencia con la complejidad fisiopatológica de la enfermedad. Así, el valor de SLG no debería interpretarse de forma aislada, sino que debe ser visto como una herramienta más para intentar definir con mayor precisión el grado de desequilibrio funcional de cada paciente.

Es importante destacar la coincidencia en de la definición propuesta a partir de los resultados de esta tesis con los criterios actualizados de MC propuestos en el año 2019¹¹², por el *Cirrhotic Cardiomyopathy Consortium*. El punto de corte superior para el SLG es el mismo, -22%; además, se menciona el controvertido aporte que representa la presencia de un intervalo QTc prolongado. Con respecto a la DD se mencionan las ventajas de los criterios de las guías vigentes, pero no se cita ningún estudio en pacientes



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 173 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

con cirrosis. De cualquier modo, en nuestro trabajo y en los otros dos únicos estudios^{111,132} que han aplicados estos algoritmos en pacientes con enfermedad hepática no se ha encontrado relación con el pronóstico.

En esta actualización de criterios también se menciona el potencial de la RMC para determinar la fibrosis miocárdica, sin embargo, su valor pronóstico hasta el momento únicamente se ha estudiado en una única serie de 52 pacientes^{110,148}. De todas formas, la limitada disponibilidad de la RMC podría constituir una barrera para su uso en la práctica asistencial diaria.

Es evidente que identificar a los pacientes con mayor riesgo de sufrir eventos adversos constituye un beneficio clínico indudable, pero hoy en día la presencia de MC, aún con la definición propuesta basada en la evidencia, no representa un cambio directo del tratamiento del paciente. En el documento de actualización de criterios de MC¹¹² únicamente se hace referencia a la posibilidad de intensificar el tratamiento antihipertensivo con el uso de agentes inhibidores de la enzima convertidora del angiotensinógeno por su efecto de remodelado inverso.

Sin embargo, investigaciones recientes han puesto de manifiesto otro escenario en el que podría tener un gran impacto clínico la valoración de la función cardiaca mediante deformación miocárdica.

Este escenario es el de la identificación de la ventana terapéutica de los betabloqueantes como profilaxis del sangrado por varices. Varios estudios han demostrado, a través de mediciones invasivas, que en los pacientes descompensados¹⁵⁴ o con ascitis refractaria^{133,151} la administración de betabloqueantes produce un marcado descenso de la contractilidad miocárdica, lo que se traduce en una disminución de la perfusión renal y consecuentemente con el desarrollo de SHR y mortalidad. Con esta información es imprescindible saber el estado de la función sistólica antes de iniciar estos fármacos



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe
Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 174 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valida.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

frecuentemente prescritos, y es indudable que la única forma de hacerlo es con métodos no invasivos. Así se presentan dos posibles estrategias: en primer lugar, una monitorización periódica del SLG, como también plantea el documento de actualización de MC; o en segundo lugar, una valoración dirigida a aquellos pacientes en los que es necesaria la toma de betabloqueantes con una titulación progresiva de la dosis en función de la respuesta de la función cardiaca. Es posible que la aproximación más rentable sea la de realizar una medición del SLG en el ecocardiograma inicial que sirva como referencia para posteriores comparaciones.

Sin embargo, conviene subrayar que una estrategia de seguimiento como la descrita debe realizarse de una manera que permita controlar al máximo las posibles fuentes de discrepancias relacionadas con la medición del SLG, como son la variabilidad intraobservador, intraproveedor y condiciones derivadas del paciente. De igual forma, será imprescindible validar la utilidad de la deformación miocárdica en esta situación clínica, juntamente con la descripción de un punto de corte específico. Aunque es posible que en este contexto, las variaciones relativas tengan mayor relevancia que los valores absolutos, planteando un enfoque similar al descrito para la cardiotoxicidad por quimioterapia¹⁵⁵⁻¹⁵⁷.

En definitiva, la valoración de la función sistólica mediante deformación miocárdica por ecocardiografía *speckle-tracking* aporta información fisiopatológica y de utilidad clínica en los pacientes con cirrosis hepática, la cual ha permitido redefinir el concepto de MC, siendo en el momento actual el único parámetro propuesto en la reciente actualización de criterios que ha demostrado valor pronóstico en esta población.

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 175 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	


5. LIMITACIONES

Nuestro trabajo presenta varias limitaciones de este trabajo. En lo que respecta al diseño del trabajo, el carácter unicéntrico del proyecto podría limitar la extrapolación de los resultados a otras poblaciones. Sin embargo, dada la gran similitud en las características de la muestra con la mayoría de las publicaciones disponibles, esto parece ser un problema menor. El tamaño muestral es limitado, pero representativo de la población de estudio.

Desde el punto de vista metodológico dos circunstancias pueden ocasionar sesgos de selección; en primer lugar, la exclusión de pacientes por no tener adecuada ventana ecocardiográfica, y en segundo lugar, la pérdida de seguimiento de los pacientes sometidos a TOH. Por otro lado, es probable que, dada la sensibilidad y especificidad de los parámetros de deformación miocárdica, se haya presentado un error de clasificación no diferencial, pero a la luz de los resultados obtenidos el efecto neto podría ser únicamente la infraestimación de la relación observada.

Otro aspecto a mencionar es que no se registró el uso de betabloqueantes en los sujetos de estudio, fármacos que podrían modificar la deformación miocárdica, sin embargo, el efecto esperado sería la disminución de las cifras de SGL o SCG, y dado que los resultados han mostrado que la relación con la hospitalización se produce con el incremento de estos parámetros, únicamente es posible una reducción en la estimación de riesgo. De todas formas, este hecho hace que el punto de corte obtenido sea aplicable a los pacientes con o sin tratamiento con betabloqueantes.

La técnica ecocardiográfica de cuantificación de la deformación miocárdica tiene, como todas las técnicas basadas en ultrasonidos, varias limitaciones como la dependencia de la ventana acústica y en la destreza y experiencia del operador. La primera no es modificable, pero puede minimizarse en ciertos casos por la habilidad de la persona que

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 176 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



adquiere las imágenes; mientras que la segunda circunstancia se elimina cuando el estudio se realiza por personal cualificado, como es el caso en esta tesis. Por otro lado, la falta de otro operador involucrado en el proyecto hizo imposible valorar la variabilidad interobservador.

En lo que refiere específicamente al strain miocárdico, a lo largo del trabajo se han mencionado las distintas variables que modifican sus resultados y que son inherentes a la técnica. Así pues, siempre deben controlarse y tenerlas presente al momento de interpretar sus resultados.

La valoración de la función diastólica no es un proceso sencillo, por lo que requiere que la obtención de datos se ajuste de forma estricta a las guías vigentes, y que además sea realizada por un facultativo con experiencia en la técnica, pero también en la valoración clínica de los pacientes. Respecto al algoritmo diagnóstico, para minimizar los resultados indeterminados podría haberse obtenido de manera sistemática parámetros adicionales como la variabilidad del patrón del flujo transmitral tras la maniobra de Valsalva, sin embargo, no es un abordaje ampliamente utilizado, por lo que su comparación sería limitada.



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 177 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 178 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

VIII | CONCLUSIONES

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 179 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 180 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

1. Los pacientes con cirrosis hepática con características similares a las de la muestra de estudio presenta aumento de los parámetros de deformación miocárdica, SLG y SCG, medidos por ecocardiografía *speckle-tracking*.
2. El aumento del SLG y SCG se relaciona con la función hepática y la disfunción circulatoria en los pacientes con cirrosis hepática.
3. En los pacientes con cirrosis hepática el aumento de la deformación longitudinal con SLG < -22% se relaciona con las hospitalizaciones de causa hepática y predice un menor tiempo libre de estos eventos.
4. La prevalencia de miocardiopatía cirrótica definida en base a estos hallazgos fue del 49,4%.
5. La prevalencia de disfunción diastólica, aplicando los criterios diagnósticos vigentes, fue del 11,24%, pero no se relacionó con el pronóstico.

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 181 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 182 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

BIBLIOGRAFÍA

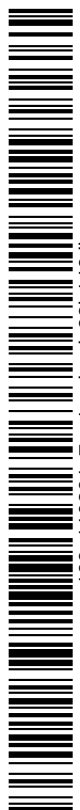
CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 183 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 184 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valida.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

1. Goldberg E, Chopra S. Cirrhosis in adults: Etiologies, clinical manifestations, and diagnosis [Internet]. UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. 2016 [acceso 03-03-2016]; Disponible en: <https://www.uptodate.com>
2. Rahimi RS, Rockey DC. End-stage liver disease complications. *Curr Opin Gastroenterol* 2013;29:257–63.
3. Calleja J, Crespo J, Asociación Española para el Estudio del Hígado. Libro Blanco de Hepatología en España. 1ª. Madrid: 2015.
4. Chayanupatkul M, Liangpunsakul S. Cirrhotic cardiomyopathy: review of pathophysiology and treatment. *Hepatol Int* 2014;8(3):308–15.
5. Wiese S, Hove JD, Bendtsen F, Møller S. Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11(3):177–86.
6. Gassanov N. Cirrhotic cardiomyopathy: A cardiologist’s perspective. *World J Gastroenterol* 2014;20(42):15492.
7. Rahman S. Cirrhotic cardiomyopathy: Implications for the perioperative management of liver transplant patients. *World J Hepatol* 2015;7(3):507.
8. Pellicori P, Torromeo C, Calicchia A, et al. Does cirrhotic cardiomyopathy exist? 50 years of uncertainty. *Clin Res Cardiol* 2013;102(12):859–64.
9. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17(12):1321–60.
10. Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, et al. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(7):539–49.
11. Nazar A, Guevara M, Sitges M, et al. LEFT ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: Relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction. *J Hepatol* 2013;58(1):51–7.
12. Møller S, Henriksen JH, Bendtsen F. Extrahepatic complications to cirrhosis and portal hypertension: Haemodynamic and homeostatic aspects. *World J Gastroenterol* 2014;20(42):15499–517.
13. Møller S, Bernardi M. Interactions of the heart and the liver. *Eur Heart J* 2013;34(36):2804–11.
14. Ruiz-Del-Arbol L, Serradilla R. Cirrhotic cardiomyopathy. *World J Gastroenterol* 2015;21(41):11502–21.
15. Shenoda B, Boselli J. Vascular syndromes in liver cirrhosis. *Clin J Gastroenterol* 2019;12(5):387–97.
16. Carvalho MVH, Kroll PC, Kroll RTM, Carvalho VN. Cirrhotic cardiomyopathy: The liver affects the heart. *Brazilian J Med Biol Res* 2019;52(2):1–9.
17. Møller S, Bendtsen F. The pathophysiology of arterial vasodilatation and hyperdynamic circulation in cirrhosis. *Liver Int* 2018;38(4):570–80.
18. Møller S, Danielsen K V., Wiese S, Hove JD, Bendtsen F. An update on cirrhotic cardiomyopathy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;13(5):497–505.
19. Fouad YM, Yehia R. Hepato-cardiac disorders. *World J Hepatol* 2014;6(1):41–54.
20. Møller S, Bendtsen F. Cirrhotic Multiorgan Syndrome. *Dig Dis Sci* 2015;60(11):3209–25.
21. Páll A, Czifra Á, Vitális Z, Papp M, Paragh G, Szabó Z. Pathophysiological and clinical approach to cirrhotic cardiomyopathy. *J Gastrointest Liver Dis* 2014;23(3):301–10.

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 185 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdceda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/cse/e193e110291a7ce1acdceda32b146dbe>

22. Møller S, Bendtsen F. The pathophysiology of arterial vasodilatation and hyperdynamic circulation in cirrhosis. *Liver Int* 2018;38(4):570–80.
23. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol* 2015;63(5):1272–84.
24. Xanthopoulos A, Starling RC, Kitai T, Triposkiadis F. Heart Failure and Liver Disease: Cardiohepatic Interactions. *JACC Hear Fail* 2019;7(2):87–97.
25. Møller S, Hobolth L, Winkler C, Bendtsen F, Christensen E. Determinants of the hyperdynamic circulation and central hypovolaemia in cirrhosis. *Gut* 2011;60(9):1254–9.
26. Rössle M. Hyperdynamic circulation and portal hypertension: chicken or egg? *Gut* 2011;60(9):1167 LP – 1169.
27. Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol* 2010;53(1):179–90.
28. Goldberg DS, Fallon MB. Lung and Heart Disease Secondary to Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(12):2118–27.
29. Karagiannakis DS, Papatheodoridis G, Vlachogiannakos J. Recent Advances in Cirrhotic Cardiomyopathy. *Dig Dis Sci* 2014;e pub:1141–51.
30. Yoon KT, Liu H, Lee SS. Cirrhotic Cardiomyopathy. *Curr Gastroenterol Rep* 2020;22(9):45.
31. Páll A, Czifra A, Vitális Z, Papp M, Paragh G, Szabó Z. Pathophysiological and clinical approach to cirrhotic cardiomyopathy. *J Gastrointest Liver Dis* 2014;23(3):301–10.
32. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16(3):233–71.
33. Konstam MA, Abboud FM. Ejection Fraction: Misunderstood and Overrated (Changing the Paradigm in Categorizing Heart Failure). *Circulation* 2017;135(8):717–9.
34. Monge García MI, Jian Z, Settels JJ, et al. Determinants of left ventricular ejection fraction and a novel method to improve its assessment of myocardial contractility. *Ann Intensive Care* 2019;9(1).
35. Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography*. 4th ed. Filadelfia: Saunders; 2009.
36. Garg A, Armstrong WF. Echocardiography in liver transplant candidates. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6(1):105–19.
37. Kim MY, Baik SK, Won CS, et al. Dobutamine stress echocardiography for evaluating cirrhotic cardiomyopathy in liver cirrhosis. *Korean J Hepatol* 2010;16(4):376–82.
38. Maraj S, Jacobs LE, Maraj R, et al. Inducible left ventricular outflow tract gradient during dobutamine stress echocardiography: An association with intraoperative hypotension but not a contraindication to liver transplantation. *Echocardiography* 2004;21(8):681–5.
39. Sampaio F, Lamata P, Bettencourt N, et al. Assessment of cardiovascular physiology using dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance reveals impaired contractile reserve in patients with cirrhotic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015;17(1):61.
40. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart* 2014;100(21):1673–80.
41. Raevens S, de Pauw M, Geerts A, et al. Prevalence and outcome of diastolic dysfunction in liver transplantation recipients. *Acta Cardiol* 2014;69(3):273–80.
42. Kazankov K, Holland-Fischer P, Andersen NH, et al. Resting myocardial dysfunction in cirrhosis

CSV: e193e110291a7ce1acdceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 186 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valida.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

- quantified by tissue Doppler imaging. *Liver Int* 2011;31(4):534–40.
43. Wachter R, Edelmann F. Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Heart Fail Clin* 2014;10(3):399–406.
 44. Gupta DK, Solomon SD. Imaging in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Heart Fail Clin* 2014;10(3):419–34.
 45. 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;59(3):674–80.
 46. Ruiz-del-Arbol L, Ahecar L, Serradilla R, 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.
 47. Sampaio F, Pimenta J, Bettencourt N, et al. Systolic and diastolic dysfunction in cirrhosis: A tissue-Doppler and speckle tracking echocardiography study. *Liver Int* 2013;33(8):1158–65.
 48. Gopalakrishnan P, Biederman R. Impact of the 2016 ASE/EACVI Guidelines on diastolic function reporting in routine clinical practice. *Echocardiography* 2020;(January):1–8.
 49. Mihailovici AR, Donoiu I, Gheonea DI, et al. NT-proBNP and Echocardiographic Parameters in Liver Cirrhosis: Correlations with Disease Severity. *Med Princ Pract* 2019;28(5):432–41.
 50. 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.
 51. Agasti AK, Mahajan AU, Phadke AY, Nathani PJ, Sawant P. Comparative randomized study on efficacy of losartan versus propranolol in lowering portal pressure in decompensated chronic liver disease. *J Dig Dis* 2013;14(5):266–71.
 52. Reiberger T, Ulbrich G, Ferlitsch A, et al. Carvedilol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with haemodynamic non-response to propranolol. *Gut* 2013;62(11):1634–41.
 53. Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, Møller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 2010;59(1):105–10.
 54. Ruiz-Del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42(2):439–47.
 55. Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernández J, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003;38:1210–8.
 56. Marwick TH. Strain and Strain Rate Imaging- Advanced Echocardiographic Approaches. In: Gillam L, Otto C, editors. *Advanced Approaches in Echocardiography*. Elsevier Inc.; 2012. p. 84–102.
 57. Farsalinos KE, Daraban AM, Ünlü S, Thomas JD, Badano LP, Voigt J-U. Head-to-Head Comparison of Global Longitudinal Strain Measurements among Nine Different Vendors The EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1171-1181.e2.
 58. Abou R, Van Der Bijl P, Bax JJ, Delgado V. Global longitudinal strain: Clinical use and prognostic implications in contemporary practice. *Heart* 2020;106(18):1438–44.
 59. Voigt JU, Cvijic M. 2- and 3-Dimensional Myocardial Strain in Cardiac Health and Disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12(9):1849–63.
 60. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2011;12(3):167–205.

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 187 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valida.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

61. Sengupta PP, Korinek J, Belohlavek M, et al. Left Ventricular Structure and Function. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(10):1988–2001.
62. Opdahl A, Helle-Valle T, Skulstad H, Smiseth OA. Strain, Strain Rate, Torsion, and Twist: Echocardiographic Evaluation. *Curr Cardiol Rep* 2015;17(3):15.
63. Duncan AE, Alfirevic A, Sessler DI, Popovic ZB, Thomas JD. Perioperative Assessment of Myocardial Deformation. *Anesth Analg* 2014;118(3):525–44.
64. Claus P, Omar AMS, Pedrizzetti G, Sengupta PP, Nagel E. Tissue Tracking Technology for Assessing Cardiac Mechanics Principles, Normal Values, and Clinical Applications. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8(12):1444–60.
65. Amzulescu MS, De Craene M, Langet H, et al. Myocardial strain imaging: review of general principles, validation, and sources of discrepancies. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20(6):605–19.
66. Collier P, Phelan D, Klein A. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(8):1043–56.
67. Singh A, Voss W Bin, Lentz RW, Thomas JD, Akhter N. The Diagnostic and Prognostic Value of Echocardiographic Strain. *JAMA Cardiol* 2019;4(6):580–8.
68. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: A meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26(2):185–91.
69. Sugimoto T, Dulgheru R, Bernard A, et al. Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain: Results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18(8):833–40.
70. Kocabay G, Muraru D, Peluso D, et al. Mecánica ventricular izquierda normal mediante ecocardiografía a speckle tracking bidimensional. Valores de referencia para adultos sanos. *Rev Esp Cardiol* 2014;67(8):651–8.
71. Yang H, Wright L, Negishi T, Negishi K, Liu J, Marwick TH. Research to Practice: Assessment of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Surveillance of Cancer Chemotherapeutic-Related Cardiac Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11(8):1196–201.
72. Moharram MA, Lamberts RR, Whalley G, Williams MJA, Coffey S. Myocardial tissue characterisation using echocardiographic deformation imaging. *Cardiovasc Ultrasound* 2019;17(1):1–11.
73. Potter E, Marwick TH. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography: The Case for Routinely Adding Global Longitudinal Strain to Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11(2P1):260–74.
74. Claus P, Omar AMS, Pedrizzetti G, Sengupta PP, Nagel E. Tissue Tracking Technology for Assessing Cardiac Mechanics Principles, Normal Values, and Clinical Applications. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8(12):1444–60.
75. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(10):1082–115.
76. Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S. Myocardial strain imaging: How useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J* 2016;37(15):1196–1207b.
77. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of All-Cause Mortality From Global Longitudinal Speckle Strain: Comparison With Ejection Fraction and Wall Motion Scoring. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2(5):356–64.
78. Nahum J, Bensaid A, Dussault C, et al. Impact of Longitudinal Myocardial Deformation on the

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 188 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

Prognosis of Chronic Heart Failure Patients. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3(3):249–56.

79. Motoki H, Borowski AG, Shrestha K, et al. Incremental prognostic value of assessing left ventricular myocardial mechanics in patients with chronic systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(20):2074–81.
80. Sengelov M, Jorgensen PG, Jensen JS, et al. Global Longitudinal Strain Is a Superior Predictor of All-Cause Mortality in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8(12).
81. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, et al. Prognostic Importance of Impaired Systolic Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and the Impact of Spironolactone. *Circulation* 2015;132(5):402–14.
82. Kraigher-krainger E, Shah AM, Gupta DK, et al. Impaired Systolic Function by Strain Imaging in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(5):447–56.
83. Mada RO, Duchenne J, Voigt J-U. Tissue Doppler, strain and strain rate in ischemic heart disease “how I do it”. *Cardiovasc Ultrasound* 2014;12(1):38.
84. Asanuma T, Nakatani S. Myocardial ischaemia and post-systolic shortening. *Heart* 2015;101(7):509–16.
85. Galli E, Lancellotti P, Sengupta PP, Donal E. LV mechanics in mitral and aortic valve diseases: value of functional assessment beyond ejection fraction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7(11):1151–66.
86. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33(19):2451–96.
87. Lancellotti P, Cosyns B, Zacharakis D, et al. Importance of Left Ventricular Longitudinal Function and Functional Reserve in Patients With Degenerative Mitral Regurgitation: Assessment by Two-Dimensional Speckle Tracking. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21(12):1331–6.
88. Magne J, Mahjoub H, Dulgheru R, Pibarot P, Pierard LA, Lancellotti P. Left ventricular contractile reserve in asymptomatic primary mitral regurgitation. *Eur Heart J* 2014;35(24):1608–16.
89. Lafitte S, Perlant M, Reant P, et al. Impact of impaired myocardial deformations on exercise tolerance and prognosis in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging* 2009;10(3):414–9.
90. Weidemann F, Herrmann S, Störk S, et al. Impact of Myocardial Fibrosis in Patients With Symptomatic Severe Aortic Stenosis. *Circ* 2009;120(7):577–84.
91. Plana JC, Galderisi M, Barac a., et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging* 2014;15(10):1063–93.
92. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim K-D, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of Myocardial Strain Imaging by Echocardiography for the Early Detection of Cardiotoxicity in Patients During and After Cancer Chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25):2751–68.
93. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and Incremental Value of Deformation Indices for Prediction of Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26(5):493–8.
94. Cardim N, Galderisi M, Edvardsen T, et al. Role of multimodality cardiac imaging in the management of patients with hypertrophic cardiomyopathy: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging Endorsed by the Saudi Heart Association. *Eur Hear J Cardiovasc Imaging* 2015;16(3):280.
95. Koyama J, Ikeda S, Ikeda U. Echocardiographic Assessment of the Cardiac Amyloidoses. *Circ J* 2015;79(4):721–34.

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 189 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdceda32b146dbe
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdceda32b146dbe>

96. Badano LP, Koliass TJ, Muraru D, et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: A consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19(6):591–600.
97. Altekin RE, Caglar B, Karakas MS, Ozel D, Deger N DI. Evaluation of Subclinical Left Ventricular Systolic Dysfunction Using Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Patients with Non-Alcoholic Cirrhosis. *Hell J Cardiol* 2014;55:402–10.
98. Sampaio F, Pimenta J, Bettencourt N, et al. Systolic dysfunction and diastolic dysfunction do not influence medium-term prognosis in patients with cirrhosis. *Eur J Intern Med* 2014;25(3):241–6.
99. Pagoureliaas ED, Sotiriou P, Papadopoulos CE, Cholongitas E, Giouleme O, Vassilikos V. Left Ventricular Myocardial Mechanics in Cirrhosis: A Speckle Tracking Echocardiographic Study. *Echocardiography* 2015;18–20.
100. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16(1):1–11.
101. Chen Y, Chan AC, Chan SC, et al. A detailed evaluation of cardiac function in cirrhotic patients and its alteration with or without liver transplantation. *J Cardiol* 2016;67(2):140–6.
102. Hammami R, Boudabbous M, Jdidi J, et al. Cirrhotic cardiomyopathy: Is there any correlation between the stage of cardiac impairment and the severity of liver disease? *Libyan J Med* 2017;12(1).
103. Rimbaş RC, Baldea SM, Guerra RDGA, et al. New Definition Criteria of Myocardial Dysfunction in Patients with Liver Cirrhosis: A Speckle Tracking and Tissue Doppler Imaging Study. *Ultrasound Med Biol* 2018;44(3):562–74.
104. Yotti R, Ripoll C, Benito Y, et al. Left ventricular systolic function is associated with sympathetic nervous activity and markers of inflammation in cirrhosis. *Hepatology* 2017;65(6):2019–30.
105. Møller S, Hove JD. Assessment of systolic function in the evaluation of patients with cirrhosis. *Hepatology* 2017;65(6):1799–802.
106. Jansen C, Cox A, Schueler R, et al. Increased myocardial contractility identifies patients with decompensated cirrhosis requiring liver transplantation. *Liver Transplant* 2018;24(1):15–25.
107. Yotti R, Ripoll C, Bermejo J, Bañares R. Cardiac function, A key component in evaluation for liver transplant. *Liver Transplant* 2018;24(1):7–8.
108. Jansen C, Schröder A, Schueler R, et al. Left Ventricular Longitudinal Contractility Predicts Acute-on-Chronic Liver Failure Development and Mortality After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt. *Hepatol Commun* 2019;3(3):340–7.
109. Wiese S, Hove JD, Mo S, et al. Cardiac dysfunction in cirrhosis: a 2-yr longitudinal follow-up study using advanced cardiac imaging. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2019;317(3):G253–63.
110. Wiese S, Hove J, Mo S, et al. Myocardial extracellular volume quantified by magnetic resonance is increased in cirrhosis and related to poor outcome. *Liver Int* 2018;38(9):1614–23.
111. Kim HM, Kim HK, Lee JH, et al. Myocardial structural and functional changes in patients with liver cirrhosis awaiting liver transplantation: A comprehensive cardiovascular magnetic resonance and echocardiographic study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2020;22(1):1–13.
112. Izzy M, VanWagner LB, Lin G, et al. Redefining Cirrhotic Cardiomyopathy for the Modern Era. *Hepatology* 2020;71(1):334–45.
113. Argimon J, Jiménez J. *Métodos de Investigación Clínica y Epidemiológica*. 4ª. Barcelona: Elsevier España; 2013.

CSV: e193e110291a7ce1acdceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 190 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

114. Fukui H, Saito H, Ueno Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2015. *J Gastroenterol* 2016;51(7):629–50.
115. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69(2):406–60.
116. Charles P, Giraudeau B, Dechartres A, Baron G, Ravaud P. Reporting of sample size calculation in randomised controlled trials: review. *Br Med J* 2009;338(may12_1):b1732-.
117. Röhrig B, du Prel J-B, Wachtlin D, Kwiecien R, Blettner M. Fallzahlplanung in klinischen Studien. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107(31–32):552–6.
118. Romero-Gomez M, Boza F, Garcia-Valdecasas MS, Garcia E, Aguilar-Reina J. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96(9 SUPPL.):2718–23.
119. Pericleous M, Sarnowski A, Moore A, Fijten R, Zaman M. The clinical management of abdominal ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: a review of current guidelines and recommendations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;10–8.
120. Runyon BA. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology* 2013;57(4):1651–3.
121. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study Of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014;60(2):715–35.
122. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: Natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7(1):122–8.
123. Machin D, Campbell M, Fayers P, Pinol A. *Sample Size Tables For Clinical Studies*. 2º. Oxford: Blackwell Science Ltd; 1997.
124. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32(1):1–64.
125. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: An expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18(12):1301–10.
126. Cawood M. Measurement of Plasma Renin Activity. In: Wheeler M, Hutchinson J, editors. *Hormone Assays in Biological Fluids. Methods in Molecular Biology*. Humana Press; 2006. p. 187–96.
127. Stowasser M. Assays of the renin-angiotensin-aldosterone system in adrenal disease. [Internet]. UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. 2016 [acceso 01-10-2020]; Disponible en: <https://www.uptodate.com/>
128. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias . *J Am Coll Cardiol* 2009;53(11):982–91.
129. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the Europea. *Eur Heart J* 2015;36(41):2793-2867l.
130. Jansen C, Cox A, Schueler R, et al. Increased myocardial contractility identifies patients with

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 191 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

decompensated cirrhosis requiring liver transplantation. *Liver Transplant* 2018;24(1):15–25.

131. Praktinjo M, Monteiro S, Grandt J, et al. Cardiodynamic state is associated with systemic inflammation and fatal acute-on-chronic liver failure. *Liver Int* 2020;40(6):1457–66.
132. Mechelinck M, Hartmann B, Hamada S, et al. Global Longitudinal Strain at Rest as an Independent Predictor of Mortality in Liver Transplant Candidates: A Retrospective Clinical Study. *J Clin Med* 2020;9(8):2616.
133. Téllez L, Ibáñez-Samaniego L, Pérez Del Villar C, et al. Non-selective beta-blockers impair global circulatory homeostasis and renal function in cirrhotic patients with refractory ascites. *J Hepatol* 2020;
134. Asch FM, Miyoshi T, Addetia K, et al. Similarities and Differences in Left Ventricular Size and Function among Races and Nationalities: Results of the World Alliance Societies of Echocardiography Normal Values Study. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32(11):1396-1406.e2.
135. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10(2):165–93.
136. Huttin O, Fraser AG, Coiro S, et al. Impact of Changes in Consensus Diagnostic Recommendations on the Echocardiographic Prevalence of Diastolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(25):3119–21.
137. Oh JK, Miranda WR, Bird JG, Kane GC, Nagueh SF. The 2016 Diastolic Function Guideline: Is it Already Time to Revisit or Revise Them? *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13(1):327–35.
138. Sanchis L, Andrea R, Falces C, Poyatos S, Vidal B, Sitges M. Differential Clinical Implications of Current Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;31(11):1203–8.
139. Prasad SB, Lin AK, Guppy-Coles KB, et al. Diastolic Dysfunction Assessed Using Contemporary Guidelines and Prognosis Following Myocardial Infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;31(10):1127–36.
140. Nagueh SF. Diastology: 2020-A practical guide. *Echocardiography* 2020;(April):1–7.
141. Selmeryd J, Henriksen E, Leppert J, Hedberg P. Interstudy heterogeneity of definitions of diastolic dysfunction severely affects reported prevalence. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17(8):892–9.
142. Møller S, Wiese S, Halgreen H, Hove JD. Diastolic dysfunction in cirrhosis. *Heart Fail Rev* 2016;1–12.
143. Josefsson A, Fu M, Allayhari P, et al. Impact of peri-transplant heart failure & left-ventricular diastolic dysfunction on outcomes following liver transplantation. *Liver Int* 2012;32(8):1262–9.
144. Falletta C, Fili D, Nugara C, et al. Diastolic dysfunction diagnosed by tissue Doppler imaging in cirrhotic patients: Prevalence and its possible relationship with clinical outcome. *Eur J Intern Med* 2015;26(10):830–4.
145. Somani PO, contractor Q, Chaurasia AS, Rathi PM. Diastolic dysfunction characterizes cirrhotic cardiomyopathy. *Indian Heart J* 2014;66(6):649–55.
146. Karamitsos TD, Arvanitaki A, Karvounis H, Neubauer S, Ferreira VM. Myocardial Tissue Characterization and Fibrosis by Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13(5):1221–34.
147. Robinson AA, Chow K, Salerno M. Myocardial T1 and ECV Measurement: Underlying Concepts and Technical Considerations. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12(11P2):2332–44.
148. Wiese S, Voiosu A, Hove JD, et al. Fibrogenesis and inflammation contribute to the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52(2):340–50.

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 192 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valida.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

149. Bernardi M, Maggioli C, Dibra V, Zaccherini G. QT interval prolongation in liver cirrhosis: Innocent bystander or serious threat? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;6(1):57–66.

150. Kim K-S, Kwon H-M, Jung K-W, et al. Markedly prolonged QTc interval in end-stage liver disease and risk of 30-day cardiovascular event after liver transplant. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;

151. Giannelli V, Roux O, Laouénan C, et al. Impact of cardiac function, refractory ascites and beta blockers on the outcome of patients with cirrhosis listed for liver transplantation. *J Hepatol* 2020;72(3):463–71.

152. Alvarado-Tapias E, Ardevol A, Garcia-Guix M, et al. Short-term hemodynamic effects of β -blockers influence survival of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2020;73(4):829–41.

153. Reddy YNV, Melenovsky V, Redfield MM, Nishimura RA, Borlaug BA. High-Output Heart Failure: A 15-Year Experience. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(5):473–82.

154. Alvarado-Tapias E, Ardevol A, Garcia-Guix M, et al. Short-term hemodynamic effects of β -blockers influence survival of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2020;73(4):829–41.

155. Alexandre J, Cautela J, Ederhy S, et al. Cardiovascular Toxicity Related to Cancer Treatment: A Pragmatic Approach to the American and European Cardio-Oncology Guidelines. *J Am Heart Assoc* 2020;9(18):e018403.

156. López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, et al. Cardio-Onco-Hematology in Clinical Practice. Position Paper and Recommendations. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017;70(6):474–86.

157. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (E. *Eur Heart J* 2016;37(36):2768–801.

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 193 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 194 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

ANEXOS

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 195 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 196 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Anexo 1: Hoja de Información al paciente.

INFORMACIÓN PARA PACIENTES QUE DESEEN PARTICIPAR DE FROMA VOLUNTARIA EN EL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN TITULADO:

Análisis de deformidad miocárdica en pacientes con cirrosis: relación con disfunción
circulatoria y con el pronóstico a largo plazo.

Zaragoza, junio de 2016

Estimado/Estimada paciente:

Usted se encuentra en seguimiento en consultas y/o ha sido ingresado con el diagnóstico de Cirrosis Hepática.

En la actualidad estamos llevando a cabo un estudio de investigación para saber si el estudio de nuevos parámetros en la ecocardiografía puede ayudarnos a identificar a los pacientes que se encuentren en mayor riesgo de presentar complicaciones asociadas a la cirrosis hepática, y así conocer mejor el pronóstico de la enfermedad.

La ecocardiografía nos permite conocer datos muy importantes acerca de su corazón mediante el empleo de ultrasonidos por lo que es una técnica inocua e indolora. Adicionalmente no interfiere con su medicación habitual ni requiere preparación previa. La ecocardiografía cuenta recientemente con una nueva tecnología para analizar la deformidad de las fibras cardíacas, esta técnica se llama "speckle tracking". Es una técnica no invasiva que además ha demostrado ser de utilidad en muchas otras enfermedades. El uso de los nuevos parámetros de ecocardiografía es objeto de este estudio y en ningún caso substituye a los estudios ecocardiográficos convencionales.

Para realizar la ecocardiografía se le aplicará un gel en el tórax y se colocará el transductor sobre el pecho. Tras la prueba no necesitará realizar reposo y podrá mantener sus actividades habituales. Si resultara útil, en el futuro, estaríamos en condiciones de ofrecerle un mejor pronóstico y tratamiento de su enfermedad.

Adicionalmente se le extraerá una muestra de sangre (un tubo) en donde mediremos un parámetro que evalúa la repercusión de la cirrosis en su circulación (renina plasmática). La extracción es igual a la de una analítica convencional; y se intentará que coincida con sus controles habituales. No se realizará ninguna otra determinación.

Su participación en el presente estudio de investigación es libre y voluntaria y no supone beneficio concreto en la actualidad, salvo la satisfacción de colaborar en un estudio que puede redundar en beneficios futuros. Por otra parte, el estudio NO CONLLEVA NINGÚN RIESGO NI PELIGRO, ni modificará el tratamiento que se le va a prescribir. El proyecto no tiene finalidad comercial ni tienen ningún tipo de subvención.

Su aceptación implica:

1. Autorizar al médico responsable a realizar una prueba no invasiva denominada ecocardiograma transtorácico. Es una prueba sencilla, no dolorosa, rápida y que no debe de constituir ninguna molestia para usted.
2. Autorizar al médico responsable a extraer una muestra de sangre para determinar la actividad de renina.
3. Autorizar al médico responsable a elaborar y almacenar una ficha con sus datos. Esta ficha tiene un uso exclusivamente destinado a elaborar el estudio, se guarda confidencialmente y no se cede para ningún otro fin. El tratamiento de los datos se realiza de acuerdo a lo establecido en la LO 15/99 de protección de datos de carácter personal.
4. Autorizar al médico responsable a realizar las llamadas telefónicas precisas (tres al año) para realizar un correcto seguimiento de su estado de salud.


Puede interrumpir su participación cuando lo desee sin motivo o justificación, sin que ello pueda suponerle consecuencias negativas.

Una vez recibida la información por el **Dr. Juan Francisco Cueva Recalde**

Declaro haber leído y/o entendido el propósito del estudio.

Fdo.: D/Dª

Fdo.: Dr. Juan Francisco Cueva Recalde

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 197 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 198 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Anexo 2: Consentimiento Informado.

CONSENTIMIENTO ESCRITO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN DENOMINADO:

Análisis de deformidad miocárdica en pacientes con cirrosis: relación con disfunción
circulatoria y pronóstico a largo plazo.

D. _____ con DNI _____

DECLARA QUE:

Se me ha solicitado participar en el estudio de referencia, en el cual se me realizará un estudio de ecocardiografía y una extracción de sangre.

Antes de prestar mi consentimiento, firmando este documento, he sido informado por el Dr. Juan Francisco Cueva Recalde acerca del proyecto de investigación, sus objetivos y la metodología con que va a ser llevado el mismo, así como de que por prestar mi colaboración libre y voluntariamente puedo suspenderla en cualquier momento que lo desee.

También he sido informado de que el estudio no entraña ningún riesgo para mi persona ni comprende la realización de un ensayo clínico.

El tratamiento de los datos se realiza de acuerdo a lo establecido en la LO 15/99 de protección de datos de carácter personal.

El proyecto se no tiene finalidad ni subvención comercial.

Zaragoza, junio de 2016.

(Firma del interesado)

(Firma del investigador)



e193e110291a7ce1acceda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acceda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acceda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 199 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 200 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Anexo 3: Dictamen favorable de CEICA.



**Informe Dictamen Favorable
Trabajos académicos**

C.P. - C.T. PI16/0190

06 de julio de 2016

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 06/07/2016, Acta Nº 13/2016 ha evaluado la propuesta del Trabajo de Tesis Doctoral:

Título: Análisis de deformidad miocárdica en pacientes con cirrosis: relación con disfunción circulatoria y pronóstico a largo plazo.

**Alumno: Juan Francisco Cueva Recalde
Directora: Sara Lorente Pérez**

Centro de realización: HCU Lozano Blesa

Versión protocolo: Junio/2016

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, el cumplimiento de la LOPD y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza, a 06 de julio de 2016



María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

Página 1 de 1

Tel. 976 71 48 57 Fax. 976 71 55 54 Correo electrónico mgonzalezjh.ceic@aragon.es



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe>

CSV: e193e110291a7ce1acdcda32b146dbe	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 201 / 201	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	