

SÍNDROME CARDIOHEPÁTICO EN INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA DESCOMPENSADA: CLASIFICACIÓN Y VALOR PRONÓSTICO

CARDIO-HEPATIC SYNDROME IN ACUTE DECOMPENSATED HEART FAILURE: CLASSIFICATION AND PROGNOSTIC VALUE

ELIÁN F. GIORDANINO¹, CAROLA ZAMBRANO², PABLO KLIN³.

RESUMEN

Introducción. La insuficiencia cardíaca aguda descompensada (ICAD) puede cursar con fallas orgánicas. Existe amplia información sobre la disfunción renal secundaria a insuficiencia cardíaca (IC), o síndrome cardiorenal, pero son escasos los datos disponibles con respecto a la alteración hepática, su prevalencia, su implicancia clínica, impacto en evolución y valor pronóstico.

Materiales y métodos. Cohorte de 534 pacientes internados por ICAD. Se consideró síndrome cardihepático (SCH) a aquellos que presentaban al ingreso un valor mayor a 1,5 veces al límite superior normal en alguna de las enzimas hepáticas y/o bilirrubina total. Se realizó también un análisis dividiendo a los pacientes en 3 subgrupos: SCH-1 (necrosis centrolobulillar: elevación aislada GOT y/o GPT); SCH-2 (congestión hepática/patrón colestático: aumento de bilirrubina, GGT y/o FAL); SCH-3 (patrón combinado).

Resultados. La prevalencia de SCH en pacientes internados por ICAD fue de 63%. Presentaron mayor porcentaje de hipotensión al ingreso (19% vs. 8%) así como mayor proporción de signos clínicos de hipoperfusión (22% vs. 6%) y de IC derecha (33% vs. 21%). Además, tuvieron menor FEy (37±17% vs. 42±16%) y mayor PSVD (52±19 vs. 47±15 mmHg) al ingreso. Evolucionaron en su internación con mayor requerimiento de inotrópicos (39,6% vs. 12,1%; OR=4,7; IC95%: 2,9-7,8; p<0,001) empeoramiento de la IC (27% vs. 11,5%; OR=2,8; IC95%: 1,7-4,7; p<0,001) y se asoció a mayor mortalidad (OR=3,13; IC95%: 1,85-5,29; p<0,001) tanto intrahospitalaria como en el seguimiento a 90 días. La prevalencia de los subtipos fue de 16,3% (SCH-1), 70,2% (SCH-2) y 13,5% (SCH-3). El SCH-2 se asoció a internaciones prolongadas (51% vs. 35%; OR=1,57; IC95%: 1,08-2,2; p<0,01) y mayor requerimiento de inotrópicos (39,2% vs. 17,5%; OR=3; IC95%: 2-4,6; p<0,001). Presentó, además, peor pronóstico, con mayor mortalidad durante la internación (11,2% vs. 5,3%; OR=2,2; IC95%: 1,04-4,8; p<0,05). El SCH-3 se correlacionó con mayor mortalidad a los 90 días (20% vs. 5,8%; OR=4; IC95%: 1,5-11; p<0,01).

Discusión. El SCH es prevalente en pacientes con ICAD e identifica a una población de riesgo. Los diferentes subtipos del mismo tienen características particulares en cuanto a la evolución y pronóstico a corto y mediano plazo.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca, falla hepática aguda, pronóstico.

ABSTRACT

Introduction. Acute decompensated heart failure (ADHF) can present with organ dysfunction. There is wide information about renal dysfunction secondary to heart failure (HF), or cardio-renal syndrome, but data about hepatic dysfunction, its prevalence, clinical relevance, impact on disease course and prognostic value are lacking.

Materials and methods. 534 patients hospitalized for ADHF. Cardio-hepatic syndrome (CHS) was considered in those who had a 1.5 fold increase above upper normal limit in any liver function test at admission. Patients were also divided in 3 subgroups: CHS-1 (centrilobular cell necrosis: isolated elevation of AST or ALT); CHS-2 (liver congestion/cholestatic pattern: rise in total bilirubin, GGT or AP); CHS-3 (mixed pattern).

Results. The prevalence of CHS among patients with ADHF was 63%. Hypotension (19% vs. 8%) as well as clinical findings of hypoperfusion (22% vs. 6%) and right HF (33% vs. 21%) were more frequent in this group. Furthermore, these patients presented with less ejection fraction (37±17% vs. 42±16%) and greater right ventricular systolic pressure (52±19 vs. 47±15 mmHg). During hospitalization, this group required inotropic agents more frequently (39.6% vs. 12.1%; OR 4.7; CI95% 2.9-7.8; p<0.001) and worsening HF was more common (27% vs. 11.5%; OR 2.8; CI95% 1.7-4.7; p<0.001). It was also associated with greater mortality (OR 3.13; CI95% 1.85-5.29; p<0.001), during hospitalization as well as in 90-day follow up. The prevalence distribution of the different subgroups was 16.3% (CHS-1), 70.2% (CHS-2) and 13.5% (CHS-3). CHS-2 was associated with longer hospitalizations (51% vs. 35%; OR 1.57; CI95% 1.08-2.2; p<0.01) and more frequent requirement of inotropic agents (39.2% vs. 17.5%; OR 3; CI95% 2-4.6; p<0.001). In addition, these patients had worse prognosis, with greater in-hospital mortality (11.2% vs. 5.3%; OR 2.2; CI95% 1.04-4.8; p<0.05). On the other hand, CHS-3 correlated with greater 90-day mortality (20% vs. 5.8%; OR 4; CI95% 1.5-11; p<0.01).

Discussion. CHS is frequent among patients with ADHF, and identifies a group risk. Different subgroups of this syndrome have particular characteristics regarding the clinical course of HF and also short and mid-term prognosis.

Keywords: heart failure, acute liver failure, prognosis.

REVISTA CONAREC 2015;31(129):100-103 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

INTRODUCCIÓN

La ICAD puede cursar con fallas orgánicas durante su evolución debido a la incapacidad de suplir la demanda metabólica de los distintos tejidos¹. Existe información cada vez mayor sobre la disfunción renal secundaria a IC, describiéndose así el síndrome cardiorenal, con su patogenia, diagnóstico, valor pronóstico y distintos subtipos²⁻⁵. De la misma forma, existen alteraciones hepáticas secundarias a IC, pudiendo establecerse así el SCH, que han comenzado recientemente a describirse en algunos trabajos⁶ o en subanálisis *post-hoc* de ensayos clínicos randomizados⁷⁻⁹. A pesar de ser una alteración de alta prevalencia en pacientes con IC, 45 a 75% según distintas series⁶⁻⁹, se dispone de información escasa sobre su implicancia clínica, impacto en

1. Residente de Cardiología.

2. Coordinadora de Unidad de Cuidados Intensivos Telemétricos.

3. Jefe de Unidad de Cuidados Intensivos Telemétricos.

Hospital Universitario Fundación Favaloro. CABA, Rep. Argentina.

✉ **Correspondencia:** Dr. Elián Facundo Giordanino | Gorostiaga 2286 8º "2", CP 1426, CABA | elianfg@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 05/01/2015 | Aceptado: 12/02/2015

Tabla 1. Características basales de la población.

Característica	No SCH (n=198)	SCH (n=336)	p
Edad	71±15	66±17	<0,001
Sexo (% hombres)	53	66	<0,01
HTA (%)	70	63	ns
DBT (%)	30	23	ns
FA (%)	34	37	ns
Parámetros al ingreso			
Hipotensión (%)	8	19	<0,001
Hipoperfusión (%)	6	22	<0,001
IC derecha (%)	21	33	<0,01
TA SIS (mmHg)	136±33	125±33	<0,001
TA DIAS (mmHg)	79±17	76±18	ns
FC (lpm)	90±28	90±29	ns
FEy (%)	42±16	37±17	0,001
PSVD (mmHg)	47±15	52±19	<0,05
Albúmina (g/dl)	3,4±0,4	3,4±0,4	ns

n= 534. SCH: síndrome cardiohepático. HTA: hipertensión arterial. DBT: diabetes mellitus. FA: fibrilación auricular. IC: insuficiencia cardíaca. TA SIS/DIAS: tensión arterial sistólica/diastólica. FC: frecuencia cardíaca. FEy: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. PSVD: presión sistólica del ventrículo derecho. NS: estadísticamente no significativa.

evolución y valor pronóstico en comparación con el síndrome cardio-renal. Concomitantemente, no existe un consenso claro en cuanto a los valores de corte de las enzimas hepáticas que definirían dicho síndrome.

Existen distintos patrones de alteración del hepatograma que se han relacionado con diferente evolución y pronóstico en los pacientes con ICAD⁷⁻¹⁰. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con el síndrome cardiorrenal¹¹⁻¹⁶, no se han descrito distintos subtipos ni se ha evaluado su relevancia en la evolución y pronóstico de estos pacientes.

El objetivo del presente trabajo es describir la prevalencia del SCH en una población de pacientes con ICAD y evaluar el impacto en la evolución y pronóstico, así como identificar diferentes subtipos y analizar su implicancia a corto y mediano plazo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se analizó una cohorte de 534 pacientes internados por ICAD en CF III/IV NYHA entre marzo de 2011 y enero de 2014. No fueron incluidos en la cohorte los pacientes de los cuales no se tenía registro del hepatograma al ingreso, así como tampoco aquellos pacientes trasplantados cardíacos previamente o durante la internación índice. Se consideró SCH a aquellos pacientes que presentaban al ingreso un valor mayor a 1,5 veces al límite superior normal en alguna de las enzimas hepáticas y/o bilirrubina total, a excepción del valor de GGT que se obtuvo según curva ROC para mortalidad (datos no mostrados), a saber: GOT≥60 U/I, GPT≥75 U/I, FAL≥225 U/I, bilirrubina total ≥1,5 mg/dl o GGT≥100 U/I. Asimismo, se realizó un análisis dividiendo a los pacientes con SCH en 3 subgrupos: SCH-1 (necrosis centrolobulillar: elevación aislada GOT y/o GPT); SCH-2 (congestión hepática y/o patrón colestásico: aumento de bilirrubina, GGT y/o FAL); SCH-3 (pa-

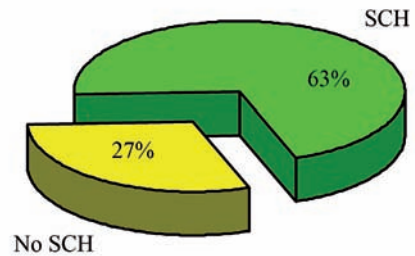


Figura 1. Prevalencia de síndrome cardiohepático. La prevalencia de SCH en los 534 pacientes internados por insuficiencia cardíaca aguda descompensada fue del 63% (n=336). SCH: síndrome cardiohepático.

trón combinado). Se evaluaron parámetros clínicos, bioquímicos y eventos, durante la internación y en el seguimiento a 90 días.

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el software IBM SPSS v22, se consideró estadísticamente significativa una p<0,05.

RESULTADOS

SCH EN ICAD: PREVALENCIA E IMPACTO EN EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

La prevalencia de SCH en nuestra población de pacientes internados por ICAD fue de 63% (n=336) (**Figura 1**), siendo similar a la hallada en la bibliografía⁶⁻⁹. En cuanto a las características basales de la población y los parámetros clínicos, bioquímicos, ecocardiográficos y hemodinámicos al ingreso descritos en la **Tabla 1**, observamos que los pacientes con SCH fueron más jóvenes y hubo mayor proporción de hombres. Paralelamente, estos pacientes presentaron mayor porcentaje de hipotensión al ingreso (19% vs. 8%), con diferencias significativas a predominio de la TA sistólica, así como una mayor proporción de signos clínicos de hipoperfusión (22% vs. 6%) y de IC derecha (33% vs. 21%). En relación a las variables ecocardiográficas al ingreso, los pacientes del grupo SCH presentaron menor FEy (37±17% vs. 42±16%) y mayor PSVD (52±19 mmHg vs. 47±15 mmHg).

En el análisis multivariado sobre las diferencias en la evolución de los pacientes con SCH, se observa en la **Figura 2** que los mismos cursaron durante su internación con mayor requerimiento de inotrópicos (39,6% vs. 12,1%; OR=4,7; IC95%: 2,9-7,8; p<0,001) y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (27% vs. 11,5%; OR=2,8; IC95%: 1,7-4,7%; p<0,001).

El SCH fue predictor de peor pronóstico en los pacientes con ICAD, asociándose con mayor mortalidad (OR=3,13; IC95%: 1,85-5,29; p<0,001) (**Figura 2**) tanto intrahospitalaria (OR=2,13; IC95%: 1,12-4,07; p<0,05) como en el seguimiento a 90 días (OR=3,13; IC95%: 1,58-6,19; p<0,01) (**Figura 3**). No se observaron diferencias en el número de reinternaciones.

SCH: CARACTERÍSTICAS DE LOS DISTINTOS SUBTIPOS

La distribución de los distintos subtipos de SCH en nuestra población

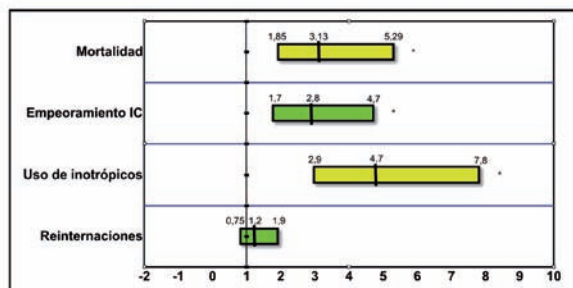


Figura 2. Evolución y pronóstico de los pacientes con síndrome cardiohepático. Estos pacientes tuvieron peor evolución durante su internación, con mayor requerimiento de inotrópicos y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, así como peor pronóstico, con mayor mortalidad. n=534. * p<0,001.

fue de 16,3% para SCH-1 (elevación aislada GOT y/o GPT), 70,2% para SCH-2 (patrón colestásico) y 13,5% para el SCH-3 (patrón combinado) (Figura 4).

En el análisis multivariado de los pacientes con SCH se compararon variables relacionadas con la evolución y pronóstico a corto y mediano plazo de cada subtipo de SCH contra el resto. La media de internación para los pacientes con ICAD fue de 6 días, definiéndose entonces como internación prolongada a aquella mayor o igual a 7 días. Como se muestra en la Figura 5, el patrón colestásico presentó internaciones prolongadas con mayor frecuencia cuando se comparó con el resto de los pacientes con SCH (51% vs. 35%; OR=1,57; IC95%: 1,08-2,2; p<0,01) y fueron pacientes que requirieron inotrópicos en mayor proporción (39,2% vs. 17,5%; OR=3; IC95%: 2-4,6; p<0,001). Este subgrupo se asoció, además, a un peor pronóstico, con mayor mortalidad durante la internación (11,2% vs. 5,3%; OR=2,2; IC95%: 1,04-4,8; p<0,05). Por otra parte, los pacientes con el patrón combinado (SCH-3) presentaron un peor pronóstico en el seguimiento a mediano plazo, con mayor mortalidad a los 90 días (20% vs. 5,8%; OR=4; IC95%: 1,5-11; p<0,01). No se observaron diferencias entre los distintos subtipos en cuanto al número de reinternaciones (datos no mostrados).

DISCUSIÓN

La insuficiencia cardíaca aguda descompensada es un síndrome de origen cardiovascular con clara repercusión sistémica, siendo por lo tanto esperable que en ocasiones evolucione con alteraciones en uno o más órganos¹⁷. La afectación hepática secundaria a IC ha sido reconocida hace décadas^{18,19} y se estima que la patogenia subyacente responde a hipoxia hepatocelular tanto por mecanismos de hipoflujos hepáticos por falla cardíaca anterógrada como a congestión hepática secundaria a falla retrógrada, resultando en daño celular con alteraciones histológicas (atrofia celular con edema circundante, necrosis) y un correlato serológico con aumento de las enzimas hepáticas y la bilirrubina. Es así como incluso las guías de IC de distintas sociedades científicas aconsejan obtener un hepatograma dentro de los análisis de laboratorio de ingreso en los pacientes con IC^{1,20,21}. A pesar de todo esto, es escasa la información que se dispone sobre la relevancia

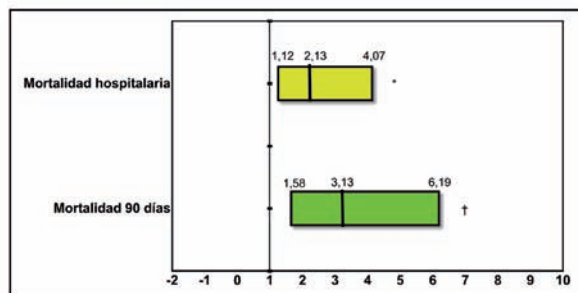


Figura 3. Mortalidad intrahospitalaria y a los 90 días. Los pacientes con síndrome cardiohepático tuvieron peor pronóstico, con mayor mortalidad tanto intrahospitalaria como en el seguimiento a los 90 días. n=534. * p<0,05. † p<0,01.

de estas alteraciones y su valor pronóstico. Concomitantemente, pese a reconocerse distintos mecanismos patogénicos con distintas repercusiones en el hepatograma^{7,22,23} no existe una caracterización clara de distintos patrones de alteración en las enzimas hepáticas ni de su repercusión en la evolución de los pacientes con IC.

En el presente trabajo, se agrupa a estos pacientes dentro del SCH y se observa un curso distintivo de su IC con internaciones más tórpidas y mayor mortalidad a corto y mediano plazo. Paralelamente, se subdivide al SCH en tres subgrupos de acuerdo con la patogenia de la afectación hepática y su repercusión serológica, describiéndose un SCH-1, con elevación aislada de las transaminasas, GOT y/o GPT, secundario a hipoxia celular por falla cardíaca anterógrada; SCH-2, con un patrón colestásico caracterizado por aumento de la bilirrubina total, FAL y/o GGT, consecuencia de la congestión hepática por falla cardíaca retrógrada, y un SCH-3, que reúne ambas alteraciones en un patrón mixto. Estos 3 subtipos no sólo se diferencian en su patogenia y repercusión en el hepatograma, sino que también confieren un valor agregado en cuanto a predictores de distintos eventos y evolución en los pacientes con ICAD.

En cuanto a las limitaciones de este trabajo, cabe destacar que fue llevado a cabo en un único centro y que se obtuvo el hepatograma al ingreso, no siendo posible evaluar su evolutividad según el curso de la IC y el tratamiento de los pacientes durante su internación y/o en el seguimiento. Además, dado que no existe consenso sobre los valores de corte para hablar de SCH, el mismo se definió en forma arbitraria como la elevación 1,5 veces el valor superior normal, a excepción de la GGT que se obtuvo mediante análisis de curvas ROC para mortalidad, siendo necesarios análisis con mayor número de pacientes para determinar el resto de los valores de corte según este u otro método apropiado.

CONCLUSIÓN

El SCH en pacientes con ICAD es una entidad prevalente con repercusión clínica a corto y mediano plazo cuyo reconocimiento y caracterización no requiere estudios complementarios fuera de lo habitual, sino que se basa en el hepatograma al ingreso que suele pedirse en

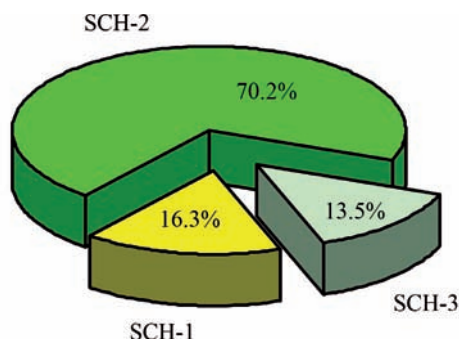


Figura 4. Prevalencia de los subtipos de síndrome cardiohepático. Entre los 336 pacientes con síndrome cardiohepático, la prevalencia de los distintos subtipos fue del 16,3% (n=55) para el tipo 1, 70,2% (n=236) para el tipo 2 y 13,5% (n=45) para el tipo 3. SCH: síndrome cardiohepático.

estos pacientes, haciéndolo accesible en la práctica médica diaria. La importancia de su evaluación radica en la información pronóstica re-

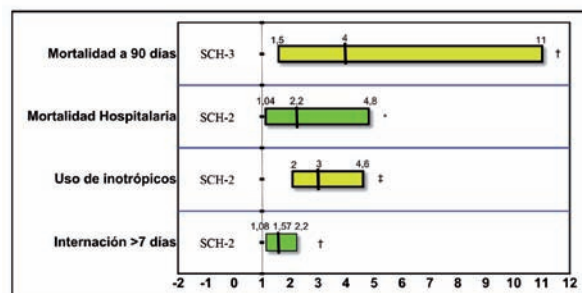


Figura 5. Evolución y pronóstico a corto y mediano plazo de los subtipos de síndrome cardiohepático. El subtipo 2 (patrón colestásico) se asoció a internaciones prolongadas, mayor requerimiento de inotrópicos y peor pronóstico a corto plazo con mayor mortalidad intrahospitalaria. El subtipo 3 (patrón mixto) tuvo peor pronóstico a mediano plazo, con mayor mortalidad a los 90 días. SCH: síndrome cardiohepático. * p<0,05. † p<0,01. ‡ p<0,001.

levante que aporta sobre la evolución de estos pacientes tanto durante la internación como en el seguimiento a 90 días.

BIBLIOGRAFÍA

- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787-1847.
- Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010;31:703-711.
- Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1527-1539.
- Jessup M, Costanzo MR. The cardiorenal syndrome: do we need a change of strategy or a change of tactics? *J Am Coll Cardiol* 2009;53:597-599.
- Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1987-96.
- Myers RP, Cerini R, Sayegh R, Moreau R, Degott C, Lebrech D et al. Cardiac hepatopathy: clinical, hemodynamic, and histologic characteristics and correlations. *Hepatology*. 2003;37(2):393-400.
- Nikolaou M, Parissis J, Yilmaz MB, Seronde MF, Kivikko M, Laribi S, et al. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J*. 2013;34(10):742-9
- Scholfield M, Schabath MB, Guglin M. Longitudinal trends, hemodynamic profiles, and prognostic value of abnormal liver function tests in patients with acute decompensated heart failure: an analysis of the ESCAPE trial. *J Card Fail*. 2014;20(7):476-84.
- Vyskocilova K, Spinarova L, Spinar J, Mikusova T, Vitovec J, Malek J, et al. Prevalence and clinical significance of liver function abnormalities in patients with acute heart failure. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2014. [Epub ahead of print]
- Ambrosy AP, Vaduganathan M, Huffman MD, Khan S, Kwasny MJ, Fought AJ, et al. Clinical course and predictive value of liver function tests in patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(3):302-11
- Iyngkaran P, Schneider H, Devarajan P, Anavekar N, Krum H, Ronco C. Cardio-renal syndrome: new perspective in diagnostics. *Semin Nephrol*. 2012;32(1):3-17.
- Ismail Y, Kasmikha Z, Green HL, McCullough PA. Cardio-renal syndrome type 1: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Semin Nephrol*. 2012;32(1):18-25
- Jois P, Mebazaa A. Cardio-renal syndrome type 2: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Semin Nephrol*. 2012;32(1):26-30.
- Chuasuwana A, Kellum JA. Cardio-renal syndrome type 3: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Semin Nephrol*. 2012;32(1):31-9.
- House AA. Cardio-renal syndrome type 4: epidemiology, pathophysiology and treatment. *Semin Nephrol*. 2012;32(1):40-8.
- Soni SS, Ronco C, Pophale R, Bhansali AS, Nagarik AP, Barnela SR, et al. Cardio-renal syndrome type 5: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Semin Nephrol*. 2012;32(1):49-56.
- Buglioni A, Burnett JC Jr. Pathophysiology and the cardiorenal connection in heart failure. *Circulating hormones:biomarkers or mediators*. *Clin Chim Acta* 2015;30:443:3-8.
- Dunn GD, Hayes P, Breen KJ, Schenker S. The liver in congestive heart failure: a review. *Am J Med Sci* 1973;265:174-189.
- Kubo SH, Walter BA, John DH, Clark M, Cody RJ. Liver function abnormalities in chronic heart failure. Influence of systemic hemodynamics. *Arch Intern Med* 1987;147:1227-1230.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;56(2):e147-239.
- Barisani JL, Fernández A, Fairman E, Diez M, Thierer J, Christen A. Consenso de Insuficiencia Cardíaca Aguda y Avanzada. *Rev Argent Cardiol* 2010;78(3): 265-281.
- Horwich TB, Kalanter-Zadeh K, MacLellan RW, Fonarow GC. Albumin levels predict survival in patients with systolic heart failure. *Am Heart J* 2008;155:883-9.
- Uthamalingam S, Kandala J, Daley M, Patvardhan E, Capodilupo R, Moore SA, et al. Serum albumin and mortality in acutely decompensated heart failure. *Am Heart J* 2010;160:1149-55.