



**Título:** Asociación de anomalías cardíacas con el fenotipo frágil en pacientes cirróticos en lista de espera: A partir del estudio de evaluación funcional en el trasplante hepático (FrAILT)\*

**Autores:** Lorena Puchades<sup>1</sup>, Stephanie Chau<sup>2</sup>, John A.Dodson<sup>3</sup>, Yara Mohamad<sup>2</sup>, Rachel Mustain<sup>2</sup>, Adrienne Lebsack<sup>2</sup>, Victoria Aguilera<sup>1,4</sup>, Martin Prieto<sup>1,4</sup>, Jennifer C. Lai<sup>2</sup>

*1. Departamento de Digestivo, sección de Hepatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España.*

*2. Departamento de Medicina, división de Gastroenterología y Hepatología, Univerisidad de California, San Francisco., Estados Unidos.*

*3. Departamento de Medicina, División de Cardiología, Universidad de Langone, Nueva York, Estados Unidos.*

*4. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Valencia, Spain.*

# INTRODUCCIÓN

- La **fragilidad** es un síndrome basado en una disminución de la reserva fisiológica y una mayor vulnerabilidad frente a factores de estrés, originalmente descrito en el campo de la geriatría<sup>1</sup>.
- Resulta de la afectación de **múltiples sistemas fisiológicos** entre ellos, el sistema cardiovascular.
- Es **prevalente** en pacientes cirróticos candidatos a trasplante hepático (TH) y **predice mortalidad en lista de espera** independientemente de la gravedad de la hepatopatía de base <sup>2,3</sup>.



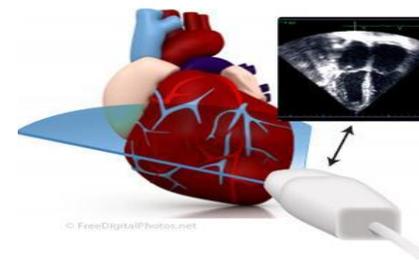
1. Fried LP et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001 Mar; 56(3):M146-56.
2. Lai JC, et al. Frailty predicts waitlist mortality in liver transplant candidates. *Am J Transplant.* 2014 Aug;14(8):1870-9.
3. Lai JC, et al. Functional decline in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation: Results from the functional assessment in liver transplantation (FrAILT) study. *Hepatology.* 2016 Feb; 63(2):574-80.

# OBJETIVO E HIPÓTESIS

- Objetivo: Determinar la asociación entre el **fenotipo frágil** y **anomalías cardiovasculares** en candidatos a TH a través de la evaluación de **índices ecocardiográficos** (ETT) en un estudio transversal y unicéntrico.
- Hipótesis: La **fragilidad** se asociaría con determinadas **características ecocardiográficas** en pacientes cirróticos.



Cirrótico frágil



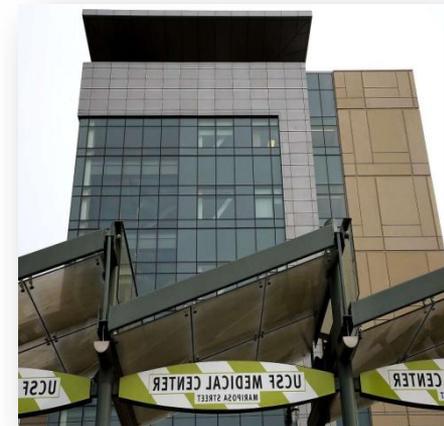
Índices ETT



# MÉTODOS: Población de estudio

Pacientes previamente ya incluidos en el estudio de Evaluación Funcional en el Trasplante Hepático (FrAILT study)<sup>1</sup>, en el cual se incluyen de forma consecutiva pacientes adultos con cirrosis:

- En **lista de espera** de TH
- Vistos de forma **ambulatoria** en las Consultas de TH de la **Universidad de California, San Francisco (UCSF)**
- **MELD score  $\geq 12$  ó  $\geq 60$  años de edad**



<sup>1</sup> Lai JC, et al. Frailty predicts waitlist mortality in liver transplant candidates. *Am J Transplant.* 2014 Aug;14(8):1870-9.

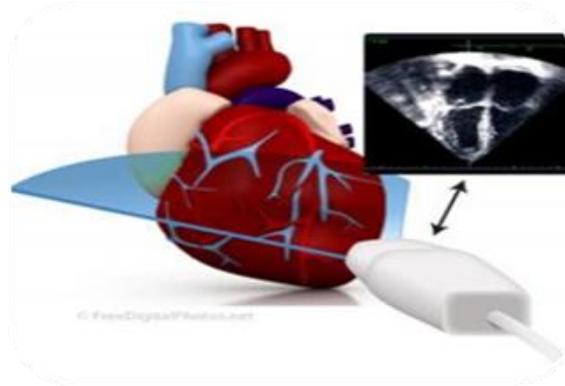
<sup>2</sup> Definida como puntuación en el Test de Conexión de Números entre 60 y 120 segundos.

# MÉTODOS: Criterios de inclusión



1)

Inclusión en el estudio FrAILT  
entre **01/01/2014** y  
**30/06/2016**



2)

Disponer de un informe de  
**ETT bidimensional y doppler**  
sistematizado\*



3)

Periodo de tiempo entre la  
ETT y la evaluación de la  
fragilidad  
**< 1 año**

\*Gardin et al. Recommendations for a standardized report for adult transthoracic echocardiography: a report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee and Task Force for a Standardized Echocardiography Report. J Am Soc Echocardiogr. 2002

# MÉTODOS: Variables/Medidas

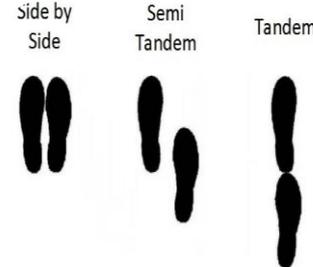
## Evaluación Fragilidad: ÍNDICE DE FRAGILIDAD HEPÁTICO<sup>1</sup>



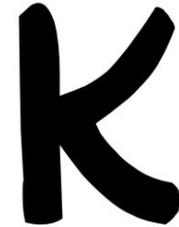
**Fuerza de agarre**  
(ajustada a sexo) \* -0,330



**+** Tiempo en hacer  
**sentadillas** \* -2,529



**+** **Equilibrio** \* -0.040



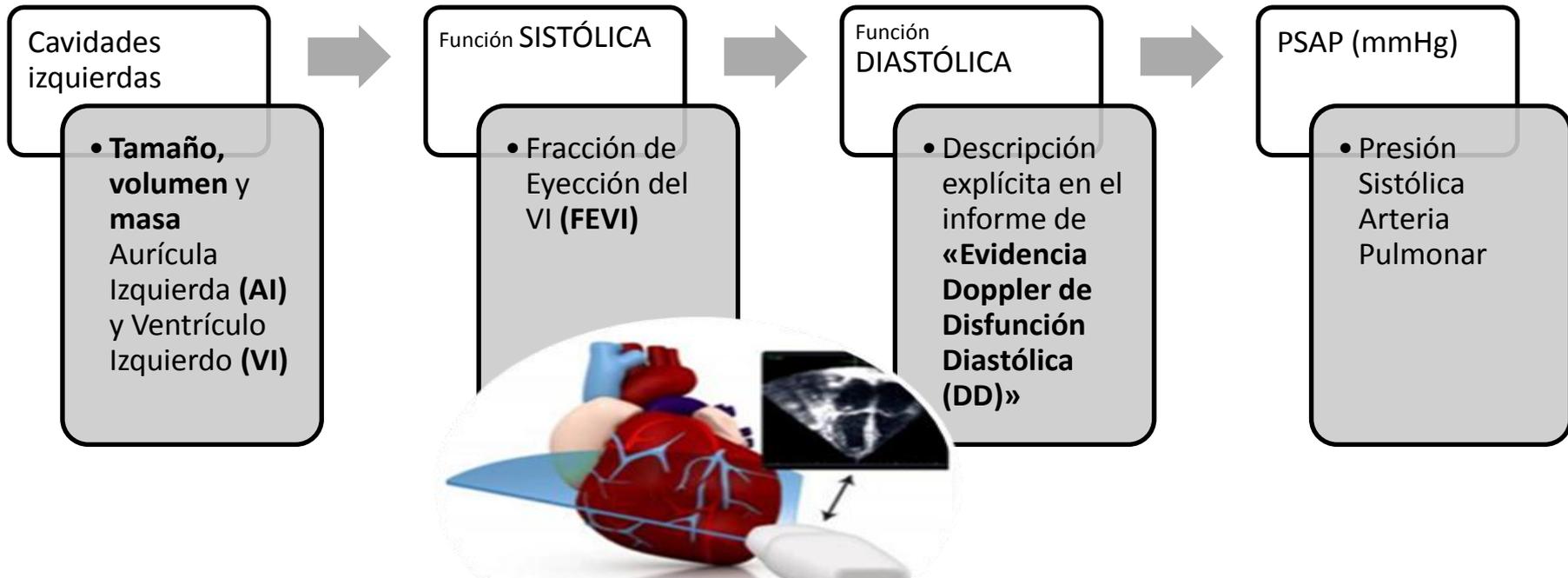
**+** **Constante**

Es un índice continuo en base al cual se categorizaron a los pacientes en:

- **Robustos:** Índice de Fragilidad hepático  $\geq 4,5$
- **Medianamente frágiles:** Índice de Fragilidad hepático  $3,2-4,5$
- **Frágiles:** Índice de Fragilidad hepático  $< 3,2$

# MÉTODOS: Variables/Medidas

Índices ECOCARDIOGRÁFICOS: Se recogieron **variables ETT** asociadas en estudio previos con anomalías cardíacas en pacientes con cirrosis<sup>1</sup>.



<sup>1</sup> Wong F, et al. The role of cardiac structural and functional abnormalities in the pathogenesis of hyperdynamic circulation and renal sodium retention in cirrhosis. Clin Sci 1999. <sup>2</sup> Pozzi M, et al. Functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. Hepatology 1997. <sup>3</sup> Finucci G, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in liver cirrhosis. Scan J Gastroenterol 1996. <sup>4</sup> Krowka MJ, et al. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. Liver Transpl. 2000 Jul. <sup>5</sup> Nazar A, et al. Left ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction. J Hepatol 2013. <sup>6</sup> Sampaio F, et al. Systolic and diastolic dysfunction in cirrhosis: a tissue-Doppler and speckle tracking echocardiography study. Liver Int 2013. <sup>7</sup> Altekin RE, et al. Evaluation of subclinical left ventricular systolic dysfunction using two-dimensional speckle-tracking echocardiography in patients with non-alcoholic cirrhosis. Hellenic J Cardiol 2014. <sup>8</sup> Merli M, et al. Cardiac dysfunction in cirrhosis is not associated with the severity of liver disease. Eur J Intern Med 2013;

# MÉTODOS: Análisis estadístico

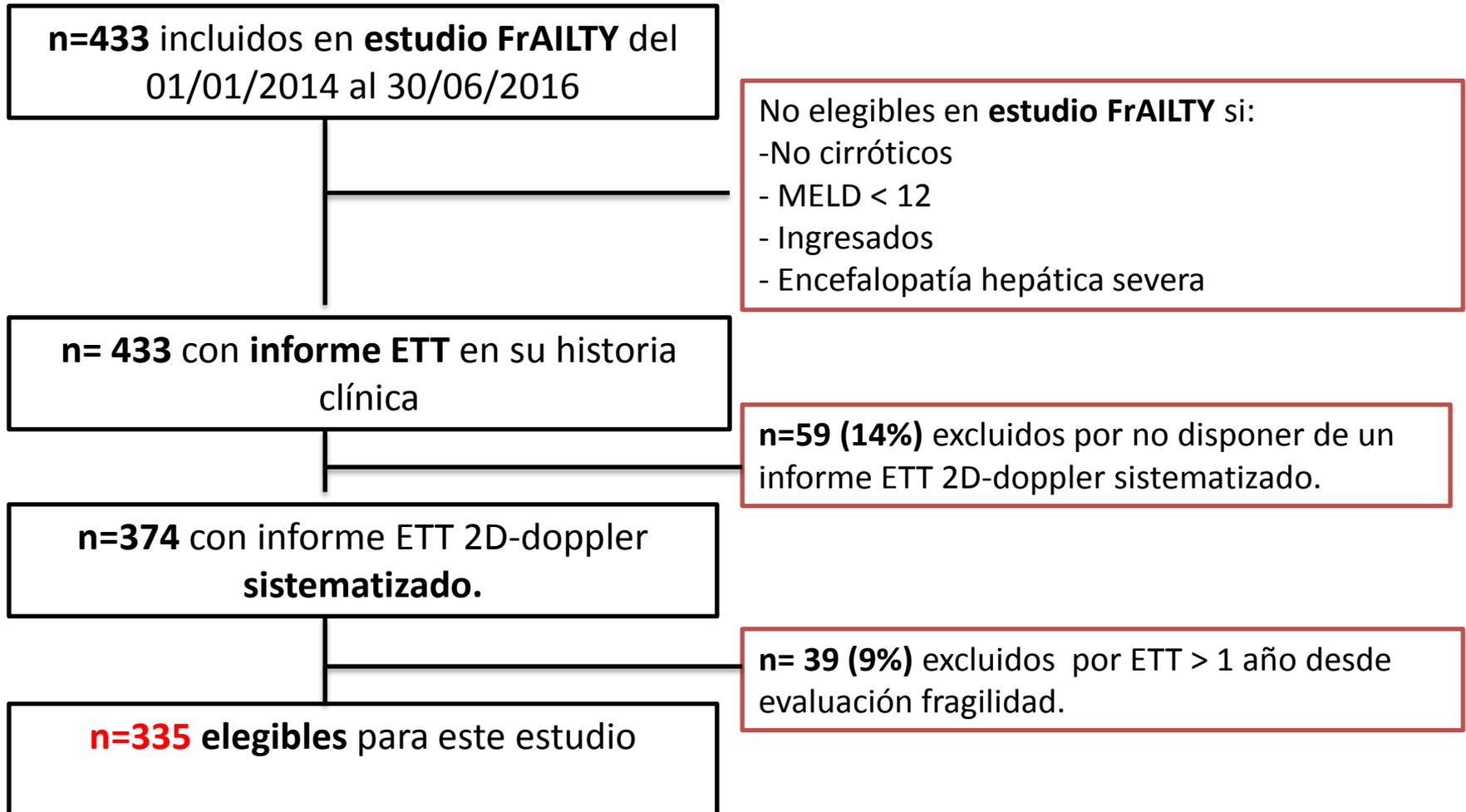
- **Estadística Descriptiva**: Presentación de características basales y características ETT de la nuestra cohorte **por categorías de fragilidad**
  - Según puntos de corte Índice de Fragilidad Hepático.
- **Estadística Inferencial**: Utilización de **modelos de regresión lineal**
  - Uso del Índice de Fragilidad Hepático como **variable continua**.
  - Ajustada por **edad, sexo, diabetes e hipertensión** (factores independientemente asociados con anomalías de la estructura cardiaca)<sup>1,2</sup>.
- **Significación estadística**:  **$p < 0,05$**



<sup>1</sup> Leibowitz et al. Cardiac Structure and Function and Frailty in Subjects Aged 85 and 86 Years. Am J Cardiol. 2016

<sup>2</sup> Gharacholou et al. Echocardiographic indices associated with frailty in adults  $\geq 65$  years. Am J Cardiol. 2015

# RESULTADOS: Participantes



## RESULTADOS: Características demográficas asociadas con la Fragilidad

| Caract. basales              | Total<br>(n=335) | Robustos<br>(n=64) | Med. Frágiles<br>(n=218) | Frágiles<br>(n=53) | P_value         |
|------------------------------|------------------|--------------------|--------------------------|--------------------|-----------------|
| <b>Edad</b>                  | 60 (53-65)       | 60 (57-66)         | 60 (53-65)               | 60 (51-65)         | 0.92            |
| <b>% mujeres</b>             | 34%              | 27%                | 32%                      | 44%                | 0.21            |
| <b>IMC</b>                   | 28 (25-33)       | 27 (24-32)         | 28 (24-32)               | 29 (25-33)         | 0.16            |
| <b>Etiología hepatopatía</b> |                  |                    |                          |                    |                 |
| - VHC                        | 48%              | 60%                | 50%                      | 29%                | <b>0.02</b>     |
| - OH                         | 21%              | 11%                | 21%                      | 33%                |                 |
| - NASH                       | 11%              | 6%                 | 10%                      | 23%                |                 |
| <b>HCC</b>                   | 38%              | 56%                | 41%                      | 10%                | <b>&lt;0.01</b> |
| <b>MELD</b>                  | 15 (11-18)       | 12 (8-16)          | 14 (12-17)               | 18 (15-23)         | <b>&lt;0.01</b> |
| <b>Ascitis ≥ moderada.</b>   | 25%              | 3%                 | 26%                      | 40%                | <b>&lt;0.01</b> |
| <b>EH moderada</b>           | 16%              | 3%                 | 17%                      | 23%                | <b>0.02</b>     |
| <b>FRCV</b>                  |                  |                    |                          |                    |                 |
| - HTA                        | 44%              | 44%                | 45%                      | 44%                | 0.56            |
| - DM tipo 1 o tipo 2         | 23%              | 19%                | 22%                      | 37%                | 0.11            |
| - Enf. Arterial Coronaria    | 5%               | 5%                 | 6%                       | 2%                 | 0.42            |
| <b>Fragilidad</b>            |                  |                    |                          |                    |                 |
| - Índice de Fragilidad       | 3.82 (3.35-4.28) | 2.90 (2.69-3.08)   | 3.83 (3.55-4.09)         | 4.87 (4.69-5.25)   | N/A             |
| - Días ETT - fragilidad.     | 119 (51-186)     | 140 (79-194)       | 116 (52-183)             | 106 (31-195)       | 0.64            |

# RESULTADOS: Índices ETT asociados con la Fragilidad

- Los **índices ETT de dilatación de la aurícula izquierda** difirieron de forma significativa según el estado de fragilidad:



|   | A)               | B)                 | C)                     | D)                 |         |
|---|------------------|--------------------|------------------------|--------------------|---------|
| VARIABLES ETT <sup>1</sup>                              | Todos<br>(n=335) | Robustos<br>(n=64) | Intermedios<br>(n=218) | Frágiles<br>(n=53) | P value |
| Tamaño AI, cm   | 4 (3.6-4.4)      | 3.8 (3.3-4.3)      | 4 (3.6-4.4)            | 4.3 (3.7-4.4)      | 0.02    |
| Índice de Volumen de la AI, cc/m <sup>2</sup>           | 30 (23-38)       | 27 (21-30)         | 31 (24-39)             | 32 (28-42)         | <0.001  |
| % Índice de Volumen de la AI $\geq$ 34cc/m <sup>2</sup> | 41%              | 13%                | 46%                    | 48%                | 0.001   |
| % Hipertrofia del VI*                                   | 31%              | 38%                | 30%                    | 23%                | 0.24    |
| Fracción de eyección del VI, %                          | 65% (63-70)      | 65% (63-69)        | 65% (63-70)            | 68% (63-72)        | 0.06    |
| Evidencia doppler de disfunción diastólica              | 38%              | 41%                | 39%                    | 26%                | 0.42    |
| PASP, mmHg  | 28 (23-33)       | 26 (21-30)         | 27 (23-33)             | 29 (25-36)         | 0.09    |

<sup>1</sup> Mediana (rango intercuartílico) o %

\* Definido como un hallazgo en el informe ETT o como un Índice de Masa del VI > 115g/m<sup>2</sup> para hombres y > 95g/m<sup>2</sup> para mujeres

# RESULTADOS: Índices ETT asociados con la Fragilidad en los modelos de regresión lineal

- Ajustado por **Edad, sexo, HTA y DM**

| Características ETT   | Coefficiente de regresion (95% CI) | P-value |
|---|------------------------------------|---------|
| Tamaño de la AI,cm  | 0.20 (0.07, 0.34)                  | 0.004   |
| Indice de Volumen de la AI, cc/m <sup>2</sup>                       | 0.01 (0.005, 0.02)                 | 0.001   |
| Indice de Volumen de la AI, cc/m <sup>2</sup> ≥ 34cc/m <sup>2</sup> | 0.11 (-0.06, 0.28)                 | 0.21    |
| Hipertrofia del VI*   | - 0.22 (-0.37, -0.06)              | 0.007   |
| Fracción de eyección del VI (%)                                     | 1.59 (0.32, 2.85)                  | 0.01    |
| Evidencia doppler de disfunción diastólica                          | -0.13 (-0.31, 0.06)                | 0.17    |
| PASP, mmHg  | 0.01 (0.003, 0.02)                 | 0.008   |

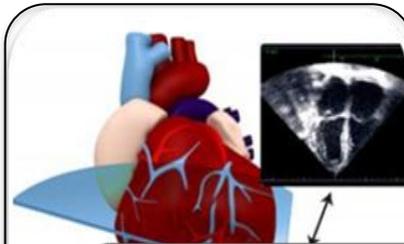
\* Definida como un hallazgo en el informe ETT o como un Índice de Masa del VI > 115g/m<sup>2</sup> para hombres y > 95g/m<sup>2</sup> para mujeres

- **Asociación +** entre Índice de Fragilidad Hepático y tamaño AI, IVAI, FE y PSAP
- **Asociación -** entre Índice de Fragilidad Hepático y el % hipertrofia del VI

# RESULTADOS: Resumen

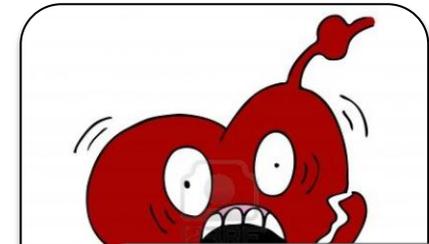


En **CIRRÓTICOS**,  
candidatos a TH, la  
**FRAGILIDAD** (medida  
mediante el Índice de  
Fragilidad Hepático)  
se asocia con:



Anomalías de la  
**ESTRUCTURA** y la  
**FUNCIÓN** Cardíaca

- Dilatación de la AI
- Aumento FEVI y PSAP
- Menor % Hipertrofia VI



Independientemente  
de **FACTORES DE  
RIESGO** conocidos

# IMPLICACIONES PRÁCTICAS

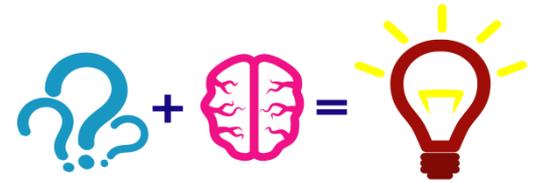


- La **Dilatación de la AI** se ha asociado con DD en pacientes cirróticos<sup>1</sup>.
- Una **mayor PSAP** se ha considerado como un marcador de DD pre-TH así como un factor de riesgo de mortalidad post-TH<sup>2</sup>
- Un mayor **FEVI** en cirróticos frágiles podría relacionarse con la circulación hiperdinámica con gasto cardiaco elevado, típicamente observada en pacientes con hipertensión portal.
- La **menor proporción de Hipetrofia del VI** podría ser el resultado de la pérdida de masa muscular en el sistema cardiovascular.

1. Finucci G et al. Left ventricular diastolic dysfunction in liver cirrhosis. *Scan J Gastroenterol* 1996; 31:279–284.

2. Krowka MJ et al. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl.* 2000 Jul; 6(4):443-50.

# CONCLUSIONES



- 1er estudio en evaluar la asociación de las **anomalías cardíacas** con la **fragilidad** en pacientes con enf. hepática terminal.
- Aporta evidencia suficiente para apoyar que las **medidas de la fragilidad** en pacientes cirróticos incluyen anomalías del sistema cardiovascular y pueden ser utilizadas para medir de forma objetiva la **reserva cardiovascular** en esta población.
- Si las anomalías ETT asociadas con la fragilidad en pacientes cirróticos pueden predecir **eventos cardiovasculares pre-, peri- y post-trasplante**, requiere de futuras investigaciones.
- *Accepted in Transplantation: November 20, 2017 [doi: 10.1097/TP.0000000000002025]*

**MUCHAS GRACIAS**

