



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 Puchades¹, Stephanie Chau², John A.Dodson³, Yara Mohamad², Rachel Mustain², Adrienne Lebsack², Victoria Aguilera^{1,4}, Martin Prieto^{1,4}, Jennifer C. Lai²

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 geriatría¹.
- 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 ^{2,3}.



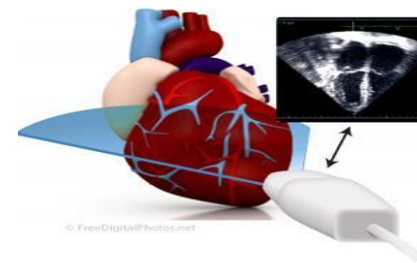
1. Fried LP et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001 Mar; 56(3):M146-56.
2. Lai JC, et al. Frailty predicts waitlist mortality in liver transplant candidates. *Am J Transplant.* 2014 Aug;14(8):1870-9.
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

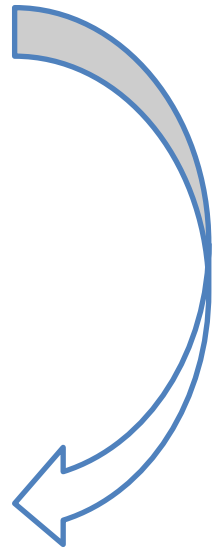
- Objetivo: Determinar la asociación entre el **fenotipo frágil** y **anomalías cardiovasculares** en candidatos a TH a través de la evaluación de **índices ecocardiográficos** (ETT) en un estudio transversal y unicéntrico.
- Hipótesis: La **fragilidad** se asociaría con determinadas **características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



Cirrótico frágil



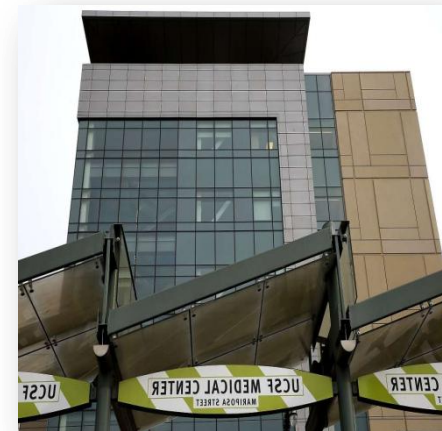
Índices ETT



MÉTODOS: Población de estudio

Pacientes previamente ya incluidos en el estudio de Evaluación Funcional en el Trasplante Hepático (FrAILT study)¹, 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 ≥ 12 ó ≥ 60 años de edad**



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

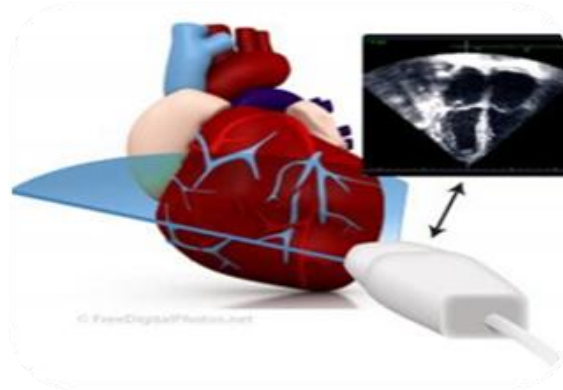
² Definida como puntuación en el Test de Conexión de Números entre 60 y 120 segundos.

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

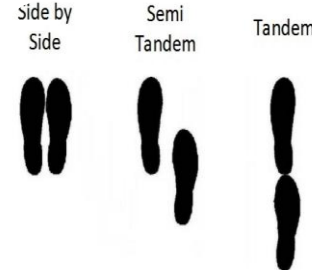
Evaluación Fragilidad: ÍNDICE DE FRAGILIDAD HEPÁTICO¹



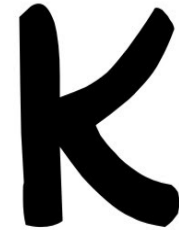
Fuerza de agarre
(ajustada a sexo) * -0,330



+ Tiempo en hacer
sentadillas * -2,529



+ **Equilibrio** * -0.040



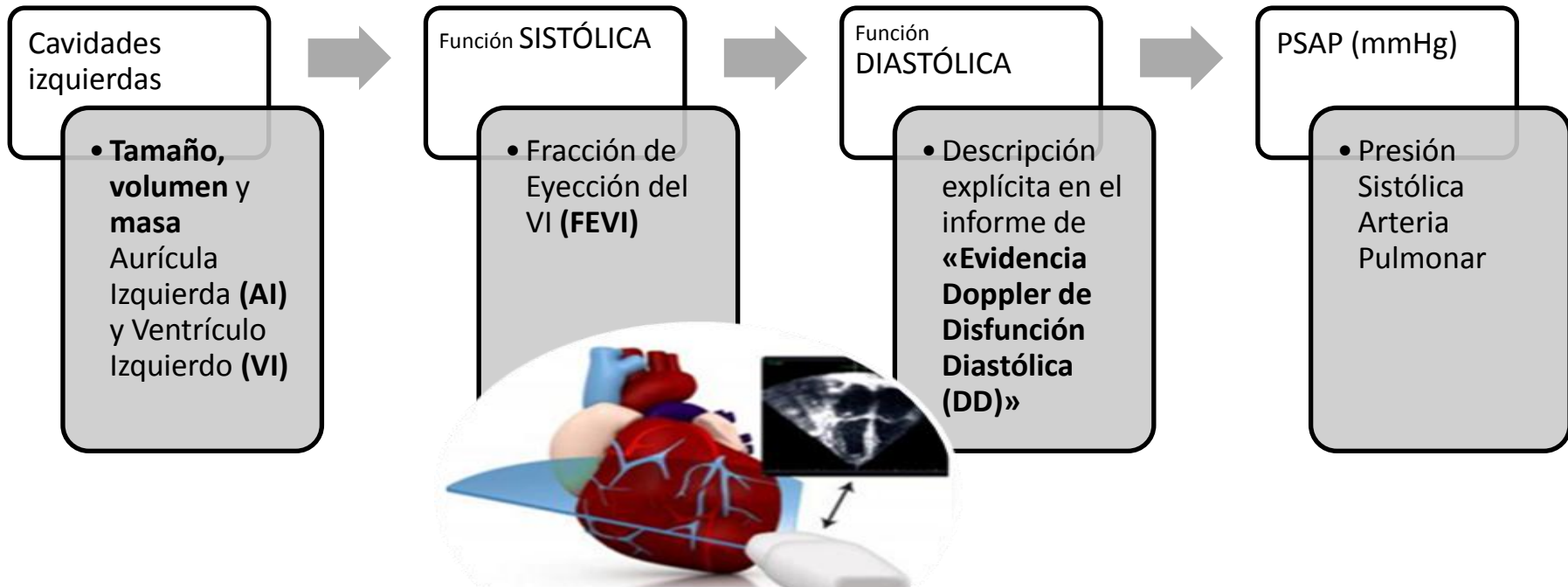
+ **Constante**

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 cirrosis¹.



¹ 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. ² Pozzi M, et al. Functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. Hepatology 1997. ³ Finucci G, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in liver cirrhosis. Scan J Gastroenterol 1996. ⁴ Krowka MJ, et al. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. Liver Transpl. 2000 Jul. ⁵ Nazar A, et al. Left ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction. J Hepatol 2013. ⁶ Sampaio F, et al. Systolic and diastolic dysfunction in cirrhosis: a tissue-Doppler and speckle tracking echocardiography study. Liver Int 2013. ⁷ 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. ⁸ 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

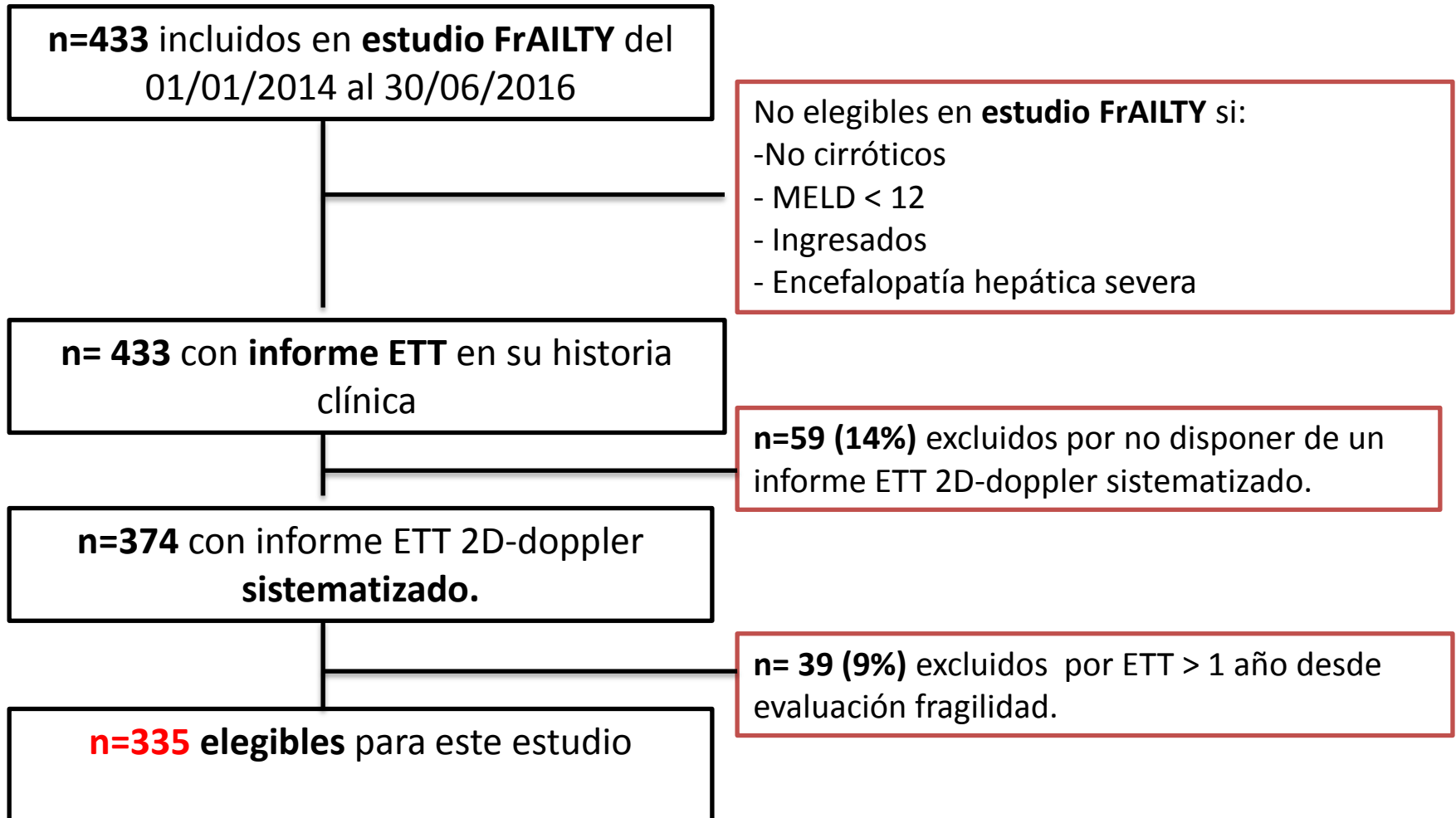
- **Estadística Descriptiva**: Presentación de características basales y características ETT de la nuestra cohorte **por categorías de fragilidad**
 - Según puntos de corte Índice de Fragilidad Hepático.
- **Estadística Inferencial**: Utilización de **modelos de regresión lineal**
 - Uso del Índice de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



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

² Gharacholou et al. Echocardiographic indices associated with frailty in adults ≥ 65 years. Am J Cardiol. 2015

RESULTADOS: Participantes



RESULTADOS: Características demográficas asociadas con la Fragilidad

Caract. basales	Total (n=335)	Robustos (n=64)	Med. Frágyiles (n=218)	Frágyiles (n=53)	P_value
Edad	60 (53-65)	60 (57-66)	60 (53-65)	60 (51-65)	0.92
% mujeres	34%	27%	32%	44%	0.21
IMC	28 (25-33)	27 (24-32)	28 (24-32)	29 (25-33)	0.16
Etiología hepatopatía					
- VHC	48%	60%	50%	29%	0.02
- OH	21%	11%	21%	33%	
- NASH	11%	6%	10%	23%	
HCC	38%	56%	41%	10%	<0.01
MELD	15 (11-18)	12 (8-16)	14 (12-17)	18 (15-23)	<0.01
Ascitis ≥ moderada.	25%	3%	26%	40%	<0.01
EH moderada	16%	3%	17%	23%	0.02
FRCV					
- 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
Fragilidad					
- 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 ¹	Todos (n=335)	Robustos (n=64)	Intermedios (n=218)	Frágiles (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 ²	30 (23-38)	27 (21-30)	31 (24-39)	32 (28-42)	<0.001
% Índice de Volumen de la AI \geq 34cc/m ²	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

¹ Mediana (rango intercuartílico) o %

* Definido como un hallazgo en el informe ETT o como un Índice de Masa del VI > 115g/m² para hombres y > 95g/m² 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 ²	0.01 (0.005, 0.02)	0.001
Indice de Volumen de la AI, cc/m ² ≥ 34cc/m ²	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

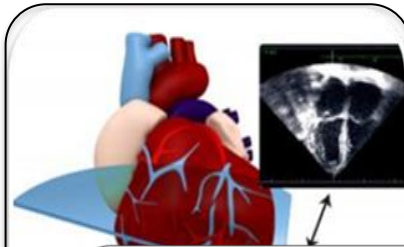
* Definida como un hallazgo en el informe ETT o como un Índice de Masa del VI > 115g/m² para hombres y > 95g/m² para mujeres

- **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

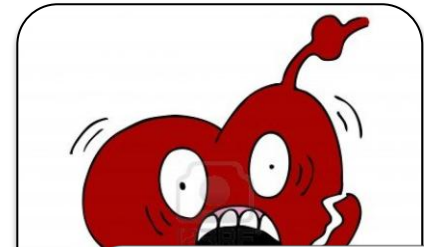


En **CIRRÓTICOS**,
candidatos a TH, la
FRAGILIDAD (medida
mediante el Índice de
Fragilidad Hepático)
se asocia con:



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

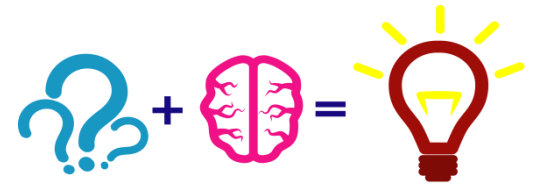


- La **Dilatación de la AI** se ha asociado con DD en pacientes cirróticos¹.
- Una **mayor PSAP** se ha considerado como un marcador de DD pre-TH así como un factor de riesgo de mortalidad post-TH²
- Un mayor **FEVI** en cirróticos frágiles podría relacionarse con la circulación hiperdinámica con gasto 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

