

## Disfunción cardíaca en la cirrosis

M. González García y A. Albillos Martínez

Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid. España.

### INTRODUCCIÓN

La existencia de un trastorno circulatorio sistémico en la cirrosis hepática fue descrita hace más de 50 años por Kowalski et al, quienes observaron que los pacientes con cirrosis tenían una función cardíaca anormal y un intervalo QT prolongado<sup>1</sup>. Estos hallazgos fueron poco después confirmados por Murray et al<sup>2</sup>. Ambos definieron el estado hiperdinámico del cirrótico que se caracteriza por un aumento del gasto cardíaco y del volumen plasmático asociado a un descenso de la resistencia vascular sistémica y de la presión arterial. Desde entonces, múltiples publicaciones han descrito diversas alteraciones cardíacas en esta enfermedad, aunque ha sido en los últimos años cuando mejor se ha caracterizado esta entidad, que se ha denominado miocardiopatía cirrótica<sup>3</sup>. Esta afección es clínica y fisiopatológicamente diferente de la miocardiopatía alcohólica, ya que su desarrollo es independiente de la etiología y su gravedad se correlaciona con la de la enfermedad hepática<sup>3,4-6</sup>. Las alteraciones de la miocardiopatía cirrótica incluyen disfunción diastólica y sistólica, cambios en la conductividad y disfunción del sistema betaadrenérgico. Esta última parece un factor patogénico importante, como también lo son las sustancias con efecto cardiotrope como las citocinas, que se encuentran elevadas en la cirrosis. En este artículo revisaremos las distintas alteraciones de la función cardíaca que se han descrito en la miocardiopatía cirrótica y los factores extracardíacos que podrían influir en su desarrollo (tabla 1).

### ALTERACIONES ESTRUCTURALES

#### *Cambios histológicos y en la masa cardíaca*

No existen datos concluyentes acerca de la existencia de alteraciones en la masa cardíaca en la cirrosis, si bien en

TABLA I. Alteraciones cardíacas en la cirrosis

Alteraciones estructurales
Cambios histológicos y en la masa cardíaca
Hipertrofia de los miocitos, daño celular, fibrosis
Hipertrofia del ventrículo izquierdo
Volúmenes cardíacos
Cavidades izquierdas: normales o aumentadas
Cavidades derechas: aumentadas o disminuidas
Alteraciones de la función cardíaca
Disfunción diastólica
Disfunción sistólica
Alteraciones de la conductancia: prolongación del QT
Factores extracardíacos
Disfunción autonómica
Aumento inadecuado de la frecuencia cardíaca y la presión arterial tras bipedestación y ejercicio
Descenso de la respuesta presora a la norepinefrina
Aumento de las concentraciones de catecolaminas
Factores humorales: endotoxina, citocinas, factor de necrosis tumoral alfa, CO, sales biliares

la mayoría de los estudios se encuentra dentro de la normalidad. No obstante, algunos estudios en pacientes y en modelos experimentales de cirrosis describen una hipertrofia del ventrículo izquierdo que se correlaciona con el grado de circulación hiperdinámica<sup>4,7</sup>.

La presencia de alteraciones en la histología cardíaca en la cirrosis fue descrita a finales de los años cuarenta y confirmada en estudios posteriores<sup>8</sup>. En un elevado porcentaje de los casos se observaba hipertrofia miocárdica y alteraciones ultraestructurales como edema celular, fibrosis, exudación, vacuolización nuclear y pigmentación anómala. Inicialmente se pensó que estos cambios eran debidos a una miocardiopatía etílica por el predominio de esta etiología entre los pacientes, pero más tarde se demostró que también se producían en las cirrosis de otras causas<sup>9</sup>. Recientemente, se ha sugerido que la fibrosis parcheada del músculo cardíaco y el incremento del peso del corazón podrían afectar a la elasticidad de la pared cardíaca, aumentando su rigidez y conduciendo a una alteración del llenado ventricular y disfunción diastólica<sup>3</sup>.

#### *Volúmenes cardíacos*

Los datos existentes respecto a las alteraciones de los volúmenes cardíacos en la cirrosis no son uniformes y

Correspondencia: Dr. A. Albillos Martínez.  
 Departamento de Medicina. Facultad de Medicina-Campus Universitario.  
 Ctra. Madrid-Barcelona, km 33,600. 28871 Alcalá de Henares. Madrid.  
 España.

Recibido el 7-4-2004; aceptado para su publicación el 18-4-2004.

dependen especialmente de los métodos empleados. Respecto a las cavidades derechas no existen datos homogéneos. Los estudios realizados mediante ecocardiograma describen volúmenes del ventrículo y de la aurícula derecha tanto normales como aumentados de tamaño<sup>10-13</sup>. Por el contrario, estudios realizados mediante resonancia magnética y con isótopos observan una disminución de las cavidades derechas, lo que podría reflejar el descenso del volumen sanguíneo central que caracteriza a los pacientes con cirrosis<sup>14,15</sup>. En cuanto a los volúmenes de las cavidades izquierdas, tampoco existe acuerdo. Los estudios ecocardiográficos encuentran un aumento de la aurícula izquierda con un ventrículo izquierdo normal<sup>10,16</sup> o aumentado<sup>17-19</sup>. Por el contrario, los estudios con radioisótopos no demuestran alteraciones en el volumen del ventrículo izquierdo ni en la fracción de eyección<sup>16,20</sup>.

## ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN CARDÍACA

### *Disfunción diastólica*

La mayoría de los estudios coinciden en indicar que la alteración predominante en la miocardiopatía cirrótica es una disfunción diastólica generalmente subclínica que se hace más marcada, e incluso clínicamente evidente, en los pacientes con ascitis<sup>4,12,13,21</sup>.

La disfunción diastólica se diagnostica ecográficamente por un patrón de relajación anómalo. Es característico el descenso del índice de la velocidad de llenado protodiastólico precoz (onda E) respecto de la velocidad de la onda de contracción auricular (onda A), con el consiguiente descenso del cociente E/A y la prolongación del tiempo de desaceleración de la onda E.

La disfunción diastólica se ha demostrado en varios estudios experimentales y en humanos como una capacidad limitada de adaptación del corazón del cirrótico a los cambios de la precarga<sup>22</sup>. Así, maniobras que la aumentan como la expansión del volumen sanguíneo o procedimientos como la derivación portosistémica percutánea intrahepática pueden aumentar la presión en la aurícula derecha y desencadenar en algunos casos insuficiencia cardíaca congestiva<sup>8,23</sup>. De forma inversa, maniobras como la paracentesis evacuadora, que disminuyen la precarga, reducen las presiones cardiopulmonares<sup>24</sup>.

### *Disfunción sistólica*

En la cirrosis existe una disfunción sistólica que, de forma análoga a la diastólica, es generalmente latente y cuya gravedad se correlaciona con la de la hepatopatía y, especialmente, con la presencia de ascitis<sup>5,8</sup>.

Habitualmente los pacientes con cirrosis presentan en decúbito supino unas presiones cardiopulmonares y una fracción de eyección normal<sup>19</sup>. Sin embargo, existe una inadecuada respuesta del corazón a situaciones de incremento de la poscarga como la bipedestación, el ejercicio o la administración de fármacos vasoconstrictores. Ante

estas situaciones el corazón del paciente cirrótico no incrementa el gasto cardíaco y la fracción de eyección en la medida de lo esperado<sup>3,19,25</sup>. En circunstancias normales, durante el ejercicio se incrementa el consumo tisular de oxígeno, lo que se compensa con una serie de respuestas fisiológicas como un aumento del gasto cardíaco. Sin embargo, estudios ecocardiográficos y con inyección de isótopos han demostrado que en los enfermos con cirrosis el ejercicio no se acompaña de un adecuado aumento de las presiones telesistólica y telediastólica ni del volumen de eyección<sup>6,16,25</sup>. Esta alteración de la contractilidad cardíaca también se demuestra por un aumento del cociente entre la duración del período preeyección y el tiempo de eyección del ventrículo izquierdo en reposo y durante el ejercicio<sup>5</sup>. Por otra parte, se ha observado que durante el ejercicio los pacientes con cirrosis alcanzan una frecuencia cardíaca máxima más baja de lo esperado y que está disminuido el consumo de oxígeno<sup>6,16,25,26</sup>. Estos hallazgos sugieren que la reducción del trabajo cardíaco que existe en la cirrosis es probablemente causada por una combinación del inadecuado aumento de la frecuencia cardíaca durante el ejercicio y reducción de la contractilidad miocárdica<sup>5</sup>. Estas alteraciones en la contractilidad se ponen también de manifiesto en la cirrosis tras la administración de fármacos vasoconstrictores que aumentan la poscarga como la angiotensina, la terlipresina y la octreotida, que producen una respuesta cardíaca similar a la observada durante el ejercicio con un importante aumento de la presión capilar pulmonar, pero que no se acompaña de modificaciones en el gasto cardíaco<sup>27,28</sup>.

Estos datos indican que el descenso de la poscarga resultante de la reducción de la resistencia arteriolar sistémica y el aumento de la distensibilidad arterial propias de la cirrosis podrían enmascarar un fracaso del ventrículo izquierdo, al que se ha denominado miocardiopatía clínicamente silente<sup>4</sup>.

### *Alteraciones de la conductancia*

En la cirrosis se han descrito alteraciones de la permeabilidad de la membrana plasmática y de los canales iónicos de la célula cardíaca que pueden conducir a modificaciones en la excitación cardíaca<sup>29</sup>. El aumento del intervalo QT es muy frecuente (hasta el 40%) y se ha relacionado en 2 estudios con la gravedad de la enfermedad hepática estimada por la clasificación de Child-Pugh y en uno de ellos, además, con la concentración de noradrenalina plasmática y la supervivencia<sup>30,31</sup>. La influencia de la insuficiencia hepática en esta alteración electrocardiográfica se pone de manifiesto por su normalización tras el trasplante hepático<sup>32</sup>. La importancia de este trastorno no está claramente determinada, pero se ha sugerido que podría conducir a arritmias ventriculares y en ocasiones a muerte súbita<sup>33</sup>. Por ello, si se confirman los datos preliminares que indican que el intervalo QT se normaliza parcialmente tras la administración de bloqueadores beta, este efecto podría suponer un beneficio añadido de éstos<sup>3</sup>.

## FACTORES EXTRACARDÍACOS

### *Disfunción autonómica*

Varios estudios han demostrado una disfunción autonómica simpática y parasimpática en la cirrosis, cuya intensidad depende de la gravedad de la enfermedad hepática<sup>34</sup>. En los pacientes con cirrosis existe un incremento de la actividad del sistema nervioso simpático y de las catecolaminas circulantes, como respuesta homeostática al descenso del volumen sanguíneo central y de la presión arterial característicos de la cirrosis<sup>34</sup>. La disfunción autonómica se pone de manifiesto en estos enfermos por un menor aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial en respuesta al ejercicio y a la bipedestación<sup>35,36</sup>. Además, en la cirrosis está diminuida la respuesta vasopresora a la noradrenalina y a otras sustancias, como la angiotensina II y la vasopresina<sup>35,37</sup>. Ambos hechos podrían ser debidos a un defecto de la función betaadrenérgica.

Los receptores cardíacos betaadrenérgicos y las vías posreceptor son de importancia vital en la modulación de la contractilidad de las células musculares cardíacas. En el corazón existen 2 tipos de receptores betaadrenérgicos que intervienen en la contracción cardíaca, el  $\beta_1$  (80%) y el  $\beta_2$  (20%). Su activación estimula una proteína-G y la subsiguiente liberación de adenosinmonofosfato cíclico (AMPc). Esta sustancia activa una proteína cinasa que fosforila los canales de calcio de la membrana y aumenta la concentración de calcio intracelular, estimulándose así la contracción celular. Diversos estudios han demostrado un descenso en el número de receptores betaadrenérgicos en las células cardíacas de pacientes y modelos experimentales de cirrosis<sup>8</sup>. Además, datos experimentales muestran que, aunque la afinidad del receptor por el ligando es normal, existe una desensibilización de éste que podría deberse a diferentes mecanismos<sup>38</sup>. El primero de ellos podría ser la exposición prolongada a elevadas concentraciones de norepinefrina, lo que causa daño miocárdico y alteración de la función betaadrenérgica<sup>3</sup>. Estudios en pacientes con insuficiencia cardíaca demuestran que el aumento mantenido de las cifras de norepinefrina plasmática conduce a hipertrrofia de los miocitos por estimulación de los receptores alfa-1-adrenérgicos y betaadrenérgicos. Además, la norepinefrina es directamente tóxica para las células miocárdicas, efecto que está mediado por la sobrecarga intracelular de calcio, la inducción de apoptosis o ambas<sup>39</sup>. Un segundo mecanismo podría ser un defecto posreceptor. En ratas con cirrosis biliar se ha observado que existe una alteración en la expresión de la proteína G, lo que disminuye la señal posreceptor al reducirse la producción de AMPc<sup>40</sup>. En tercer lugar, la permeabilidad de las membranas plasmáticas del corazón, hemáties, plaquetas, riñones e hígado está alterada en la cirrosis humana y experimental. Las membranas de estos tejidos son más rígidas y menos permeables por el aumento del contenido de colesterol, lo que podría interferir en la activación de los receptores betaadrenérgicos. Esto se ha demostra-

do en ratas con cirrosis biliar en las cuales la menor permeabilidad de la membrana condicionaba una disminución de la producción de AMPc tras la administración de isoproterenol<sup>41</sup>.

Además de los receptores betaadrenérgicos, en el corazón existen también receptores alfa-1-adrenérgicos y receptores muscarínicos m2. Los primeros apenas se han estudiado en la cirrosis. En cuanto, al sistema nervioso parasimpático induce un descenso de la contractilidad cardíaca al inhibir la generación de AMPc. En la cirrosis, se ha descrito la existencia de un defecto posreceptor que condiciona desensibilización del receptor m2, por lo que este sistema no parece tener un papel importante en la patogénesis de la miocardiopatía<sup>8</sup>.

### *Factores humorales*

En la cirrosis existe una mayor concentración plasmática de sustancias con efecto deletéreo en la función cardíaca, como la angiotensina, la endotoxina, las citocinas y los ácidos biliares, que podrían contribuir a la patogenia de la miocardiopatía cirrótica. A favor de esta teoría está la evidencia de que el plasma de pacientes cirróticos atenúa la respuesta contrátil de células cardíacas de rata en cultivo<sup>42</sup>.

En la cirrosis, existe una hiperactividad del sistema renina-angiotensina. La angiotensina II tiene efecto mitogénico en la célula miocárdica e induce un descenso de la red capilar, por lo que predispone a la isquemia cardíaca<sup>39</sup>. Estos pacientes tienen además una mayor concentración plasmática de endotoxina y de citocinas como el factor de necrosis tumoral, probablemente secundario a una traslocación bacteriana<sup>43</sup>. A favor del papel de las citocinas en el desarrollo de miocardiopatía cirrótica está un reciente trabajo realizado en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea donde se observa un descenso del gasto cardíaco en los pacientes con mayores concentraciones circulantes de factor de necrosis tumoral alfa<sup>44</sup>. Algunas citocinas inducen la sobreproducción de óxido nítrico en el tejido cardíaco, lo que deprime la función cardíaca mediada por guanosinmonofosfato cíclico (GMPc)<sup>45</sup>. En un estudio experimental, la inhibición de la síntesis de óxido nítrico normalizó las alteraciones cardíacas en el corazón aislado de ratas cirróticas<sup>46</sup>.

El monóxido de carbono, producido por la metabolización del grupo hemo, también parece que desempeña un papel en la patogenia de la cardiomiopatía cirrótica. Este gas es un potente vasodilatador que puede contribuir a la hiporreactividad vascular y a la inhibición de la contractilidad cardíaca mediada por el GMPc. No obstante, se desconoce su posible interacción con el óxido nítrico<sup>45</sup>.

Los ácidos y las sales biliares inhiben la contractilidad cardíaca, hecho que se ha observado en pacientes con ictericia y sin cirrosis. El mecanismo de actuación de estas sustancias no está claramente definido, pero un reciente estudio con un modelo experimental de cirrosis ha demostrado que bloquean la adenilciclasa y disminuyen la generación de AMPc<sup>47</sup>.

### Circulación hiperdinámica

En la cirrosis avanzada el corazón mantiene un gasto cardíaco persistentemente elevado. Aunque es conocido que circunstancias prolongadas de sobrecarga cardíaca pueden conducir a una alteración de la contractilidad, se desconoce si la circulación hiperdinámica es un factor suficiente para causar cardiomiopatía cirrótica.

### IDENTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DE LA MIOCARDIOPATÍA CIRRÓTICA

La importancia de la miocardiopatía en la evolución de la cirrosis es desconocida, aunque varios autores han especulado respecto a la posibilidad de que pudiera contribuir a la hipotensión arterial que caracteriza a los estadios avanzados de la cirrosis y a la retención de sodio y agua<sup>4,35</sup>. Además, existen datos que apoyan el posible papel de la miocardiopatía cirrótica en la patogenia del síndrome hepatorrenal, asociándose su aparición a un descenso del índice cardíaco<sup>48</sup>. Hallazgos similares se han observado en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea que desarrollan insuficiencia renal<sup>44</sup>.

Por otra parte, la existencia de una miocardiopatía encubierta podría conducir al desarrollo de insuficiencia cardíaca, en circunstancias que aumentan el trabajo del miocardio por incremento de la precarga, como la implantación de una derivación percutánea portosistémica intrahepática<sup>23</sup>, o de la poscarga, como la realización de un trasplante hepático<sup>49</sup>. Por ello, sería de utilidad disponer de marcadores y criterios diagnósticos de la miocardiopatía cirrótica. Un estudio preliminar indica que las concentraciones de péptido natriurético cerebral, un marcador temprano de enfermedad cardíaca, podrían ser también útiles en la detección de la miocardiopatía cirrótica<sup>50</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

- Kowalski HJ, Abelmann WH. Cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest.* 1953;32:1025-33.
- Murray JF, Dawson AM, Sherlock S. Circulatory changes in chronic liver disease. *Am J Med.* 1958;24:358-67.
- Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart.* 2002;87:9-15.
- Wong F, Liu P, Lilly L, Bonzon A, Blendis L. Role of cardiac structural and functional abnormalities in the pathogenesis of hyperdynamic circulation and renal sodium retention in cirrhosis. *Clin Sci.* 1999;97:259-67.
- Bernardi M, Rubboli A, Trevisani F, Cancelleri C, Ligabue A, Baraldani M, Gasbanini G. Reduced cardiovascular responsiveness to exercise-induced sympathetic stimulation in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1991;12:207-16.
- Grose RD, Nolan J, Dillon JF, Errington M, Hannan WJ, Bouchier IAD, Hayes PC. Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *J Hepatol.* 1995;22:326-32.
- Inserte J, Perello A, Agullo L, Ruiz-Meana M, Schluter KD, Escalona N, et al. Left ventricular hypertrophy in rats with biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2003;38:589-98.
- Ma'Z, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter. *Hepatology.* 1996;24:451-9.
- Lunseth JH, Olmstead EG, Forks G, Abboud F. A study of heart disease in one hundred eight hospitalized patients dying with portal cirrhosis. *Arch Intern Med.* 1958;102:405-13.
- Rector WG Jr, Adair O, Hossack KF, Rainguet S. Atrial volume in cirrhosis: relationship to blood volume and plasma concentrations of atrial natriuretic factor. *Gastroenterology.* 1990;99:766-70.
- Rector WG, Robertson AD, Lewis FW, Adair OV. Arterial underfilling does not cause sodium retention in cirrhosis. *Am J Med.* 1993;95:286-95.
- Pozzi M, Carugo S, Boari G, Pecci V, De Ceglia S, Maggiolini S, et al. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology.* 1997;26:1131-7.
- Valeriano V, Funaro S, Lionetti R, Riggio O, Pulcinelli G, Fiore P, et al. Modification of cardiac function in cirrhotic patients with and without ascites. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:3200-5.
- Moller S, Sondergaard L, Mogelvang J, Henriksen O, Henriksen JH. Decreased right heart blood volume determined by magnetic resonance imaging: evidence of central underfilling in cirrhosis. *Hepatology.* 1995;22:472-8.
- Henriksen JH, Bendtsen F, Sorensen TIA, Stadeager C, Ring-Larsen H. Reduced central blood volume in cirrhosis. *Gastroenterology.* 1989;97:1506-13.
- Kelbaek H, Eriksen J, Brynjolf I, Raboel A, Lund JO, Munck O, et al. Cardiac performance in patients with asymptomatic alcoholic cirrhosis of the liver. *Am J Cardiol.* 1984;54:852-5.
- Shah A, Variyam E. Pericardial effusion and left ventricular dysfunction associated with ascites secondary to hepatic cirrhosis. *Arch Intern Med.* 1988;148:585-8.
- Estruch R, Fernandez-Sola J, Saconella E, Pare C, Rubin E, Urbano-Marquez A. Relationship between cardiomyopathy and liver disease in chronic alcoholism. *Hepatology.* 1995;22:532-8.
- Laffi G, Barletta G, Lavilla G, Del Bene R, Riccardi D, Ticali P, et al. Altered cardiovascular responsiveness to active tilting in nonalcoholic cirrhosis. *Gastroenterology.* 1997;113:891-8.
- Wong F, Liu P, Tobe S, Morali G, Blendis L. Central blood volume in cirrhosis: measurement with radionuclide angiography. *Hepatology.* 1994;19:312-21.
- Finucci G, Desideri A, Sacerdoti D, Bolognesi M, Merkel C, Angeli P, et al. Left ventricular diastolic function in liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol.* 1996;31:279-84.
- Ahmed SS, Howard M, Ten Hove W, Leevy CM, Regan TJ. Cardiac function in alcoholics with cirrhosis: absence of overt cardiomyopathy: myth or fact? *J Am Coll Cardiol.* 1984;3:696-702.
- Huonker M, Schumacher YO, Ochs A, Sorichter S, Keul J, Rossle M. Cardiac function and haemodynamics in alcoholic cirrhosis and effects of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt. *Gut.* 1999;44:743-8.
- Ruiz del Arbol L, Monescillo A, Jimenez W, García-Plaza, Arroyo V, Rodés J. Paracentesis-induced circulatory dysfunction: Mechanism and effect on hemodynamics in cirrhosis. *Gastroenterology.* 1997;113:579-86.
- Kelbaek H, Rabel A, Brynif I, Eriksen J, Bonnevie O, Godtfredsen J, et al. Haemodynamic response to exercise in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Clin Physiol.* 1987;7:35-41.
- Torreglosa M, Aguadé S, Dos L, González A, Esteban R, Guardia J, et al. La miocardiopatía del cirrótico es reversible después del trasplante [resumen]. *Gastroenterol Hepatol.* 2004;27:59.
- McCormick PA, Chin J, Greenslade L, Karatapanis S, Dick R, MCIntyre N, et al. Cardiovascular effects of octreotide in patients with hepatic cirrhosis. *Hepatology.* 1995;21:1255-60.
- Escorsell A, Bandi JC, Moitinho E, Feu F, García-Pagán JC, Bosch J, et al. Time profile of the haemodynamic effects of terlipressin in portal hypertension. *J Hepatol.* 1997;26:621-7.
- Liu HQ, Lee SS. Cardiopulmonary dysfunction in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 1999;14:600-8.
- Bernardi M, Calandra S, Colantoni A, Trevisani F, Raimondo ML, Sica G, et al. QT interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. *Hepatology.* 1998;27:28-34.
- Puthumana L, Chaudhry V, Thuluvath PJ. Prolonged QTc interval and its relationship to autonomic cardiovascular reflexes in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2001;35:733-8.
- Mohamed R, Forsey PR, Davies MK, Neuberger JM. Effect of liver transplantation on QT interval prolongation and autonomic

dysfunction in end-stage liver disease. *Hepatology* 1996;23: 1128-34.

33. Day CP, James OF, Butler TJ, Cammbell RW. QT prolongation and sudden cardiac death in patients with alcoholic liver disease. *Lancet*. 1993;341:1423-8.

34. Henriksen JH, Moller S, Ring-Larsen H, Christensen NJ. The sympathetic nervous system in liver disease. *J Hepatol*. 1998;29: 328-41.

35. Laffi G, Lagi A, Cipriani M, Barletta G, Bernardi L, Fattorini L, et al. Impaired cardiovascular autonomic response to passive tilting in cirrhosis with ascites. *Hepatology*. 1996;24:1063-7.

36. Iwao T, Toyonaga A, Ikegami M, Sumino M, Oho K, Sakaka M, et al. Reduced portosystemic hemodynamic responsiveness after orthostasis in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1993; 38:1251-8.

37. Ryan J, Sudhir K, Jennings G, Esler M, Dudley F. Impaired reactivity of the peripheral vasculature to pressor agents in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology*. 1993;105:1167-72.

38. Lee SS, Marty J, Manz J, Samain E, Braillon A, Lebrec D. Desensitization of myocardial  $\beta$ -adrenergic receptors in cirrhotic rats. *Hepatology*. 1990;12:481-5.

39. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341:577-85.

40. Ma Z, Miyamoto A, Lee SS. Role of altered beta-adrenoceptor signal transduction in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in rats. *Gastroenterology*. 1996;110:1191-8.

41. Ma Z, Meddings JB, Lee SS. Membrane properties determine beta-adrenergic receptor function in cirrhotic rats. *Am J Physiol*. 1994;267:G87-G93.

42. Mikulic LE, Auclair MC, Vernimmen C, Lebrec D, Mikulic E. Plasma from cirrhotic patients induces inotropic changes on cultured rat heart cells. *Life Sci*. 1987;41:2177-84.

43. Albillos A, De la Hera A, González M, Moya JL, Calleja JL, Monserrat J, et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology*. 2003;37:208-17.

44. Ruiz del Arbol L, Urman J, Fernández J, González M, Navasa M, Monescillo A, et al. Systemic, renal and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 2003;38:1210-8.

45. Garcia-Estan J, Ortiz MC, Lee SS. Nitric oxide and renal and cardiac dysfunction in cirrhosis. *Clin Sci*. 2002;102:213-22.

46. Van Obbergh L, Vallieres Y, Blaise G. Cardiac modifications occurring in the ascitic rats with biliary cirrosis are nitric oxide related. *J Hepatol*. 1996;24:747-52.

47. Ma ZH, Zhang YK, Huet PM, Lee SS. Differential effects of jaundice and cirrhosis on beta-adrenoreceptor signaling in three rats models of cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol*. 1999;30: 485-91.

48. González García M, Monescillo A, Peña E, Urman JM, García Garzón S, Albillos A, et al. Estudio prospectivo clínico-hemodinámico del síndrome hepatorrenal en la cirrosis hepática [resumen]. *Rev Esp Enferm Dig*. 2001;93 Supl 1:11.

49. Navasa M, Feu F, García-Pagan JC, Jimenez W, Llach J, Rimola A, et al. Hemodynamic and humoral changes after liver transplantation in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1993;17:355-60.

50. Wong F, Siu S, Liu P, Blendis LM. Brain natriuretic peptide: is it a predictor of cardiomyopathy in cirrhosis? *Clin Sci*. 2001; 101:621-8.