

Síndrome cardio-hepático ¿Qué debemos saber como cardiólogos?

Antonela Guadalupe Baialardo¹

Resumen

A medida que la insuficiencia cardíaca (IC) progresa hacia una fase avanzada, otros sistemas también se deterioran, debido a un aumento en la incapacidad de responder a los requerimientos metabólicos de órganos principales y de músculos esqueléticos. Mientras que mucha atención se ha puesto en el estudio de la relación entre la IC y la falla renal, ha sido poco descrito el impacto de la IC avanzada y la disfunción hepática, siendo ésta una manifestación de comorbilidad, fundamentalmente, en los pacientes que se reinternan descompensados. La presencia de estos síntomas puede desviar tempranamente el diagnóstico, en lugar de considerar la patología cardíaca primaria, llevando a una demora en el inicio de intervenciones terapéuticas que mejoren el pronóstico y la sobrevida.

En esta actualización, se realiza una revisión de la información contemporánea sobre los hallazgos histopatológicos, bioquímicos y clínicos de las entidades agudas y crónicas que conforman el síndrome cardio-hepático, así como su implicancia pronóstica, con el objetivo de establecer herramientas claras para el diagnóstico temprano y certero de esta entidad. Finalmente, se discuten las estrategias potenciales para investigar, manejar y tratar las interacciones cardio-hepáticas en los pacientes con IC avanzada.

Insuf Card 2015; 10 (2): 66-77

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca - Hepatopatía cardíaca - Hepatitis isquémica - Injuria hepática aguda - Hepatitis hipóxica

Summary

Cardiohepatic syndrome What should we know as cardiologist?

As heart failure (HF) progresses toward the advanced stage, other systems also deteriorate due to an increase in the inability to respond to the metabolic requirements of organs and skeletal muscle. While much attention has focused on the study of the relationship between HF and renal failure, it has been poorly described the impact of advanced HF and liver dysfunction, this being a manifestation of comorbidity, mainly in patients who were admitted for decompensated HF. The presence of these symptoms can divert early diagnosis, instead of considering the primary cardiac pathology, leading to a delay in the onset of therapeutic interventions that improve the prognosis and survival.

In this update, a review of contemporary information on histopathological, biochemical and clinical findings of acute and chronic conditions that make the cardiohepatic syndrome and its prognostic implication is performed, in order to

¹ Médico. Servicio de Cardiología. Hospital José María Cullen. Santa Fe. Santa Fe. República Argentina.

Correspondencia: Dra. Antonela Guadalupe Baialardo.
San Martín 3169, CP:3000, Ciudad de Santa Fe. Santa Fe. República Argentina.
E-mail: antonelabaialardo@gmail.com. Teléfono: (0342) 4893621.

Recibido: 12/03/2015
Aceptado: 10/06/2015

establish clear diagnostic tools early and accurate of this entity. Finally, potential strategies to investigate, manage and treat cardiohepatic interactions in patients with advanced HF are discussed.

Keywords: Heart failure - Cardiac hepatopathy - Ischemic hepatitis - Acute liver failure - Hypoxic hepatitis

Resumo

Síndrome cardio-hepática ¿O que devemos conhecer como cardiologistas?

Conforme a insuficiência cardíaca (IC) progride para a fase avançada, outros sistemas também deteriorarem-se devido a um aumento na incapacidade de responder aos requerimentos metabólicos dos órgãos e dos músculos esqueléticos. Embora muita atenção tem focado sobre o estudo da relação entre a IC e insuficiência renal, tem sido pouco descrito o impacto da IC avançada e disfunção hepática, sendo esta uma manifestação de comorbidades, principalmente pacientes admitidos por IC descompensada. A presença destes sintomas pode desviar o diagnóstico precoce, em vez de considerar a patologia cardíaca primária, que conduz a um atraso no aparecimento das intervenções terapêuticas que melhoram o prognóstico e sobrevivência.

Nesta atualização foi realizada uma revisão de informações contemporâneas sobre observações histopatológicas, bioquímicas e clínicas de doenças agudas e crônicas que fazem a síndrome cardio-hepática e suas implicações de prognóstico, com o objetivo de estabelecer ferramentas claras para o diagnóstico precoce e preciso desta entidade. Finalmente, analisam-se as estratégias potenciais para investigar, controlar e tratar as interações cardio-hepática em pacientes com IC avançada.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca - Hepatopatia cardíaca - Hepatite isquêmica - Lesão hepática aguda - Hepatite hipóxica

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) representa un gran problema de salud pública con frecuentes hospitalizaciones, deterioro de la calidad de vida y disminución de la expectativa de supervivencia¹. A medida que ésta progresa, y se desarrolla el cuadro de IC avanzada, otros sistemas orgánicos también se deterioran. Esto, frecuentemente, se debe a un aumento en la incapacidad de responder a los requerimientos metabólicos de órganos principales y músculos esqueléticos. Mientras que mucha atención se ha puesto en el estudio de la relación entre la IC y la falla renal en los últimos años, ha sido poco descrito el impacto que tiene la IC avanzada y la disfunción hepática. En forma similar a lo que se ha descrito como “síndromes cardio-renales”, actualmente se necesita una mayor cantidad de estudios y una adecuada definición del cuadro clínico que manifiesta las interacciones “cardio-hepáticas”. En lo que respecta a la acotada bibliografía desarrollada, si bien se presenta el impacto de la interrelación entre el hígado y la IC, en ocasiones se presentan resultados contradictorios.

La disfunción hepática puede ser una manifestación de comorbilidad en estos pacientes, fundamentalmente en aquellos que se reinternan descompensados. El hígado es un órgano muy sensible a los cambios hemodinámicos, debido a su compleja estructura vascular y su alta actividad metabólica, llegando a recibir hasta una cuarta parte del total del gasto cardíaco². Por otro lado, los pacientes con IC avanzada pueden presentarse con síntomas y sig-

nos relacionados a patologías hepáticas, incluyendo la distensión abdominal, dolor intermitente en hipocondrio derecho, náuseas, saciedad precoz o anorexia. La presencia de estos síntomas puede llevar, en un primer momento, a la evaluación y estudio gastrointestinal, en lugar de considerar la patología cardíaca primaria, llevando a una demora en iniciar intervenciones terapéuticas que mejoren el pronóstico y la supervivencia³.

Por otro lado, el hallazgo de alteración en los marcadores séricos de función hepática no es un hecho infrecuente en los pacientes con IC avanzada. Estas alteraciones son reflejo de inadecuada perfusión tisular o expresión de aumento de las presiones de llenado cardíaco derecho, o secundarias a toxicidad farmacológica. El diagnóstico diferencial de injuria hepática es muy importante en la práctica clínica del cardiólogo, y por su complejidad reclama la colaboración entre cardiólogo y hepatólogo. Sin embargo, su diagnóstico sigue siendo en muchas ocasiones desestimado en pacientes con IC avanzada⁴.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en *Pubmed*, sin límite con respecto al año de publicación, aunque se dio prioridad a los artículos publicados en los últimos 5 años. Se limitó la búsqueda a los artículos en inglés o castellano, se excluyeron los estudios con animales y los que no incluían población adulta. Los

artículos fueron en su mayoría revisiones y reportes de casos. Se revisaron artículos publicados en más de 50 revistas científicas, seleccionándose 15 revistas que se ajustaban a los criterios de la búsqueda.

Las palabras claves utilizadas en la búsqueda fueron: *cardiac hepatopathy-hepatopatía cardíaca*; *congestive hepatopathy-hepatopatía congestiva*; *acute liver failure-insuficiencia hepática aguda*; *congestive heart failure-insuficiencia cardíaca congestiva*; *acute hypoxic hepatitis-hepatitis hipóxica aguda*; *ischemic hepatitis-hepatitis isquémica*; *liver dysfunction-disfunción hepática*; *hepatic congestion-congestión hepática*; *shock liver-shock hepático*; *cardiac output-gasto cardíaco*; *advance heart failure-insuficiencia cardíaca avanzada*; *right heart failure-insuficiencia cardíaca derecha*; *liver injury secondary to heart failure-lesión hepática secundaria a insuficiencia cardíaca*; *prognostic markers-marcadores de pronóstico*.

Impacto de la insuficiencia cardíaca sobre el hígado

En los principios de la Medicina, al corazón y al hígado se los ha relacionado en forma recíproca para explicar el

desarrollo de enfermedades, a través de la teoría de los humores orgánicos. Esta interacción fue desarrollada en primer instancia por Empédocles (490 años A.C.), y luego aplicada a la medicina por Hipócrates (460 años A.C.) y por Galeno (129 años A.C.). El concepto de que ambos órganos participaban en el desarrollo de las enfermedades se sustentaba en que ambos desarrollaban la sangre y la bilis, respectivamente, dos de los cuatro humores orgánicos cuyo desequilibrio llevaba al desarrollo de las enfermedades. Con el correr del tiempo, con el progreso del conocimiento de la fisiología y fisiopatología, la cercana interrelación entre el corazón y el hígado se ha definido con mayor precisión.

Como ya mencionamos, la elevada sensibilidad del hígado a los cambios hemodinámicos, ya que debido a su alta actividad metabólica y a recibir a través de dos sistemas vasculares (la arteria hepática y la vena porta) cerca del 25% del gasto cardíaco (Figura 1). El drenaje venoso se establece a través de las venas hepáticas y la vena cava inferior, que al no tener válvulas, genera una transmisión directa del aumento de las presiones de llenado del corazón derecho sobre el hígado. Aproximadamente, una cuarta parte del flujo hepático es sangre completamente oxigenada, mientras que el restante 75% es sangre desoxigenada

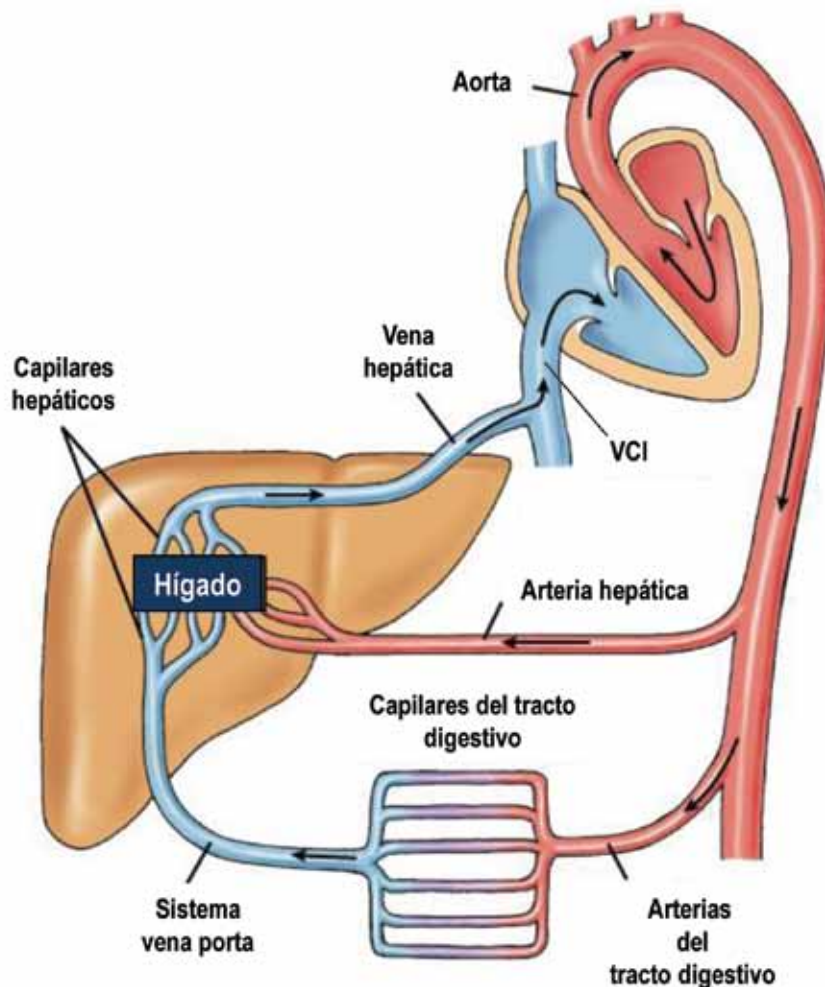


Figura 1. Circulación hepática.

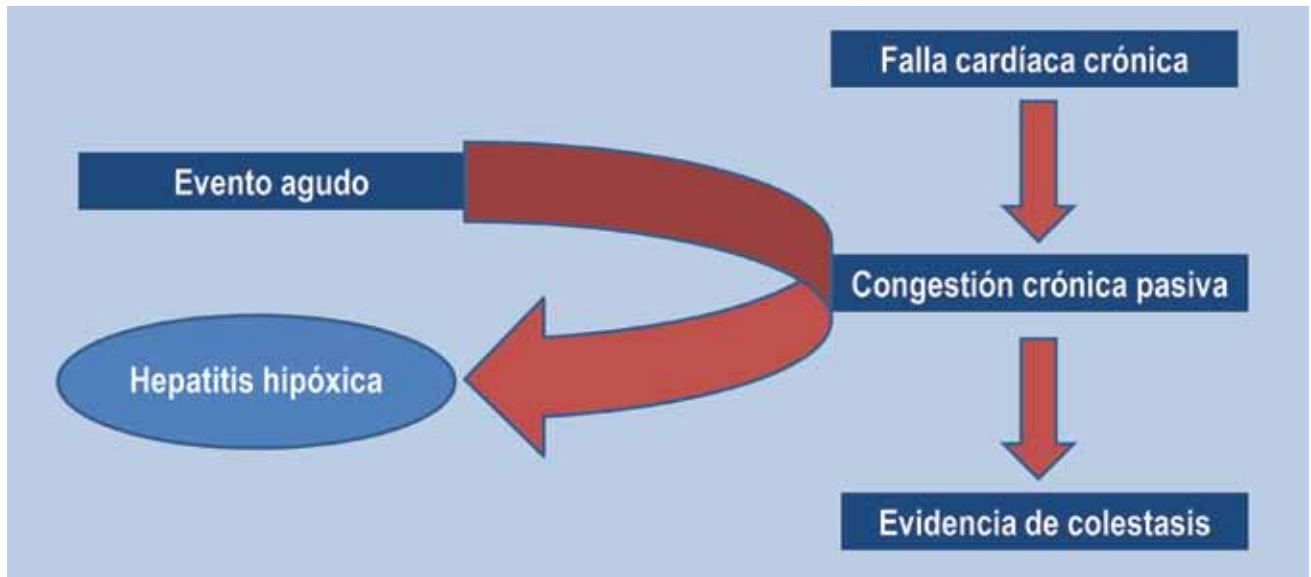


Figura 2. Mecanismos que conducen a 2 tipos de lesiones hepáticas cardiogénicas. La insuficiencia cardíaca crónica produce una congestión pasiva crónica del hígado, llevándolo a una alteración de la función hepática que ocasiona colestasis. La descompensación aguda de los pacientes que padecen insuficiencia cardíaca crónica provoca una hepatitis hipóxica o isquémica.

con presión venosa, que llega a través de la vena porta. La vena porta no tiene la capacidad de autorregular su flujo. Este flujo es dependiente de la circulación mesentérica, y se relaciona directamente al gradiente de flujo entre la presión venosa hepática y la del sistema porta. La respuesta compensatoria que desarrolla la arteria hepática puede alcanzar hasta un 60% del flujo portal; pero más allá de este punto, el hígado es susceptible a injuria.

Los trastornos o desequilibrios circulatorios sistémicos determinados por la IC generan dos formas de lesión hepática: la hepatitis isquémica y la hepatopatía congestiva, antes conocida como cirrosis cardíaca.

Hepatitis isquémica

La lesión hepática aguda secundaria a falla cardíaca, históricamente conocida como “hepatitis isquémica o hipóxica”, ocasionalmente se describe en pacientes con IC que progresan a un cuadro de *shock* cardiogénico crítico, en el cual el gasto cardíaco no logra cumplimentar las demandas metabólicas básicas de las células hepáticas⁵ (Figura 2)^{3,5,6}.

Sin embargo, al revisar la literatura, existen trabajos que sugieren que la incidencia aislada de cambios en el flujo sanguíneo hepático por sí mismos no puede generar hepatitis isquémica⁶. En un análisis retrospectivo con evidencia clínica y bioquímica de injuria hepática aguda, Seeto y col.⁷ demostraron que la hipotensión aislada no producía hepatitis isquémica. Se comparó pacientes con hepatitis isquémica versus un grupo control de pacientes con traumatismo mayor que sufrieron hipotensión prolongada (definida como tensión arterial sistólica < 75 mm Hg por más de 15 minutos). De estos pacientes del grupo control, ninguno sufrió hepatitis isquémica⁷. En contrapartida, casi todos los pacientes que desarrollaron hepatitis isquémica

tenían de base una enfermedad cardíaca, con 29 de 31 pacientes con presiones de llenado de cavidades cardíacas derechas o presión venosa central aumentadas⁷. En forma similar, Henrion y col.⁶ analizaron la incidencia de hepatitis isquémica en pacientes que ingresaron a unidad coronaria con evidencia de bajo gasto cardíaco. De éstos, aquellos pacientes que tenían marcadores bioquímicos de *shock* cardiogénico e injuria hepática tuvieron una tasa significativamente mayor de presión venosa central aumentada en comparación a pacientes con bajo gasto cardíaco sin hepatitis isquémica (Figura 3).

En múltiples estudios, se ha caracterizado como la causa más frecuente de la hepatitis isquémica a la IC, pero también puede estar dada por hipotensión secundaria a un infarto agudo de miocardio, secundaria a taquiarritmias sostenidas (fibrilación o aleteo auricular de rápida respuesta ventricular), sepsis o falla respiratoria. Estos estudios demuestran que entre un 39% hasta un 70% de los pacientes con hepatitis isquémica tienen como diagnóstico de base IC crónica^{6,8}. Estos hallazgos sugieren que esta entidad no resulta de un insulto hemodinámico único, sino a la combinación de congestión hepática por presión venosa hepática elevada sumado a inadecuada perfusión tisular. Es entonces el aumento de la presión venosa lo que desencadena a nivel hepático mayor susceptibilidad al desarrollo de injuria frente a la hipoperfusión, sumándose la necesidad de la intervención de una segunda noxa para el desarrollo de la hepatitis isquémica, particularmente el estado de *shock*.

Fisiopatológicamente, en este marco de congestión venosa crónica, los hepatocitos compensan el desequilibrio sanguíneo con aumento de la extracción de oxígeno. Pero en casos de estrés hemodinámico prolongado, con cuadros de empeoramiento de la función ventricular, no se logra satisfacer todas las demandas metabólicas de la perfusión hepática, viéndose sobrepasado dicho mecanismo

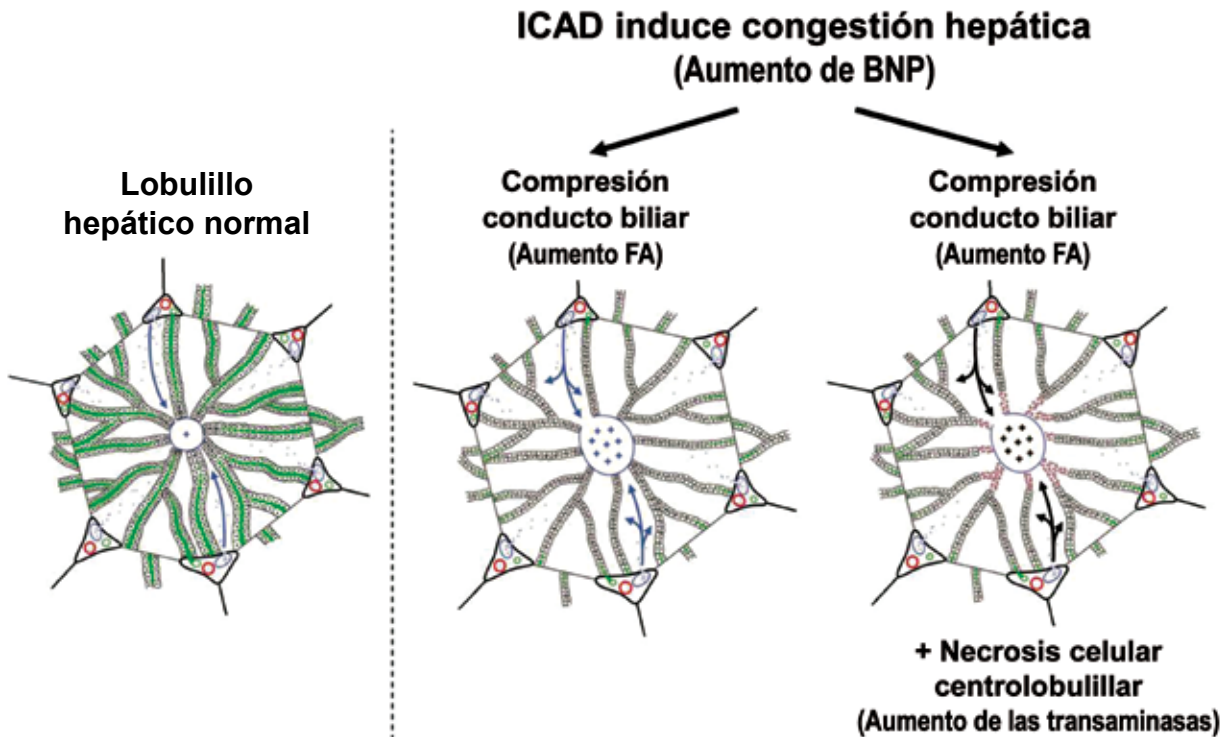


Figura 3. Hipótesis del mecanismo a través del cual la insuficiencia cardíaca aguda descompensada (ICAD) induce a la colestasis y/o a la necrosis de las células hepáticas. Dentro de cada lobulillo hepático normal, la sangre fluye fácilmente de las venas portales (o de la arteria hepática) a través de los sinusoides a la vena centrolobulillar, y ésta hacia la vena cava inferior y a la aurícula derecha. Por otro lado, la bilis es secretada en una red de canaliculos biliares situados entre los hepatocitos adyacentes. Los canaliculos biliares se originan cerca de la región centrolobulillar y se unen para formar conductos y conductillos biliares en la periferia del lóbulo. En pacientes con ICAD, los sinusoides hepáticos congestivos probablemente comprimen a los canaliculos y conductillos biliares por aumento de la presión hidrostática y aumento del tamaño de las células hepáticas; este fenómeno es llamado “resistencia Starling”. La citólisis hepática se relaciona con la hipoperfusión y/o la hipooxigenación de las células hepáticas de la región centrolobulillar (hígado en neuz moscada) que son las células más distantes de acuerdo al dual aporte circulatorio: de la arteria hepática y de la vena porta⁴⁸.

ICAD: insuficiencia cardíaca aguda descompensada. FA: fosfatasa alcalina. BNP: péptido natriurético tipo B.

compensador, lo que lleva al desarrollo de necrosis por hipoxia hepatocelular, especialmente en la zona 3 del acino hepático. Según la clasificación de Rappaport y col.⁹, la zona 1 se refiere a la región periportal que es la más cercana al flujo aferente, recibiendo la sangre con mayor tenor de oxigenación y nutrientes. A diferencia, la zona 3 es aquella en la cual los hepatocitos están más cercanos al flujo venoso eferente, recibiendo sangre parcialmente desoxigenada que ya pasó por la zona 1 y 2, lo cual los hace más sensibles a los cuadros hemodinámicos de hipoxia. Dependiendo de la duración de la isquemia, es variable el grado de colapso de la arquitectura de la zona 3. La necrosis se puede extender hasta la zona 2 si la isquemia es prolongada; sin embargo, es raro que progrese más allá de esa zona.

Clínicamente, no existe un signo ni síntoma único patognomónico, y ocasionalmente puede tener un curso asintomático. Sin embargo, algunos pacientes desarrollan síntomas de hepatitis aguda, como náuseas, vómitos, anorexia, astenia, dolor en hipocondrio derecho, y leve ictericia. Alteraciones del sensorio, cuando están presentes, suelen reflejar hipoxia e hipoperfusión cerebral en lugar de encefalopatía hepática¹⁰. En pocos casos se ha reportado a la encefalopatía, como un cuadro complejo

neuropsiquiátrico, cognitivo y motor, representando una complicación muy seria¹¹.

Perfil bioquímico

El patrón de marcadores séricos típico consiste en un substancial y rápido aumento de los niveles de transaminasas (GOT: transaminasa glutámico-oxalacética y GPT: transaminasa glutámico-pirúvica) y lactato deshidrogenasa (LDH), superando más de 10 a 20 veces el valor de referencia, entre el primer y tercer día luego del insulto hemodinámico, en ausencia de otro proceso hepatobiliar (hepatitis viral, colecistitis)¹². Tras corregir los parámetros hemodinámicos, estos valores volverán a la normalidad entre cinco y diez días. Es muy característica la presencia de un rápido y temprano ascenso de los valores de LDH, incluso en estos pacientes se puede establecer un cociente entre GPT/LDH, siendo característico de injuria hepática de causa cardiológica si fuera < 1,5; permitiendo hacer el diagnóstico diferencial con otras causas de hepatitis¹³. Por otro lado, la alteración en los factores de la coagulación es expresión de la incapacidad de su síntesis ante la falla hepática, la cual resulta ser una variable muy precisa al tener estos factores de vida media muy corta. Un valor

de RIN (relación internacional normatizada) $> 1,5$ es por sí mismo un criterio diagnóstico de falla hepática, y en pacientes con hepatitis isquémica un valor de RIN > 2 es un factor de riesgo independiente para mortalidad por todas las causas¹⁴.

En lo que respecta a los marcadores de colestasis, sus variaciones no son diagnósticas de hepatitis isquémica. La concentración de bilirrubina, usualmente, comienza a ascender luego que empieza el descenso de los niveles de transaminasas, y generalmente no supera en cuatro veces el nivel de referencia, y la fosfatasa alcalina no logra superar en dos veces el valor normal¹⁵.

Hepatopatía congestiva

La enfermedad hepática congestiva es más frecuente que la hepatitis isquémica. Estudios de biopsia, desarrollados en pacientes candidatos para implante de dispositivos de asistencia ventricular mecánica, han demostrado hallazgos compatibles con cirrosis en un 34% de los casos¹⁶. La hepatopatía congestiva puede manifestarse como dolor en hipocondrio derecho, distensión abdominal y sensación de plenitud gástrica, que sumados al aumento de marcadores de enzimas canaliculares demuestran mayor severidad de la IC.

Recientemente, con la incorporación de nuevas tecnologías para el tratamiento de pacientes con IC avanzada/refractaria al tratamiento convencional, la evaluación de la función hepática ha ganado importancia. Los marcadores hepáticos expresan el pronóstico de los pacientes candidatos a implante de dispositivos de asistencia ventricular mecánica. El score de MELD (*Model For End-Stage Liver Disease*: Modelo para la Etapa Final de la Enfermedad Hepática), ha surgido como un potencial marcador para identificar a los mejores candidatos para dicha asistencia¹⁶. El diagnóstico de la hepatopatía congestiva se puede definir a través de 4 criterios^{10,15}:

- 1- Enfermedad cardíaca estructural que genere falla ventricular derecha.
- 2- Signos y síntomas de IC derecha (ingurgitación yugular, reflujo hepatoyugular, hepatomegalia, edemas, ascitis).
- 3- Elevación de los marcadores séricos de colestasis (fosfatasa alcalina, bilirrubina total y directa, gamma glutamil transpeptidasa).
- 4- Exclusión de otras causas de hepatopatía.

Los efectos de la IC crónica congestiva sobre el hígado incluyen el descenso del flujo sanguíneo hepático, aumento de la presión venosa hepática y descenso de la saturación arterial. La falla ventricular derecha lleva a la dilatación de los sinusoides hepáticos, edema sinusoidal e hipertensión sinusoidal, que pueden llevar a una atrofia progresiva de los hepatocitos de la zona 3, al desarrollo de fibrosis centrolobulillar, y eventualmente a hipertensión portal con ascitis. La presencia de ascitis se puede constatar hasta en casi el 25% de estos pacientes. Por otro lado, el aumento del tamaño de las fenestras sinusoidales puede resultar en

necrosis de los hepatocitos, y en la fuga de líquido rico en proteínas hacia el espacio de Disse (Figura 4, A y B), que subsecuentemente se drena a través del sistema linfático¹⁵. Cuando se examina el líquido peritoneal en este contexto, usualmente presenta una concentración adicional rica en proteínas, que llevan a un gradiente albúmina sérica/ascítica (GASA) $> 1,1$. Ocasionalmente, estos pacientes pueden necesitar paracentesis evacuadora para aliviar la ascitis a tensión y mejorar el retorno venoso, teniendo en cuenta que el tratamiento médico debe orientarse fundamentalmente al manejo de la IC de base. A su vez, el grado de fibrosis es variable en diferentes sectores hepáticos, lo cual puede explicarse por el efecto fibrogénico de trombos locales dentro de los sinusoides, vénulas locales, y venas portales¹⁷.

La presentación clínica de la hepatopatía congestiva usualmente está enmascarada por signos y síntomas de IC derecha. El paciente puede estar asintomático por años. Muchos con cambios congestivos persisten asintomáticos, y en estos casos, se los identifica tardíamente a través de marcadores séricos hepáticos alterados.

Los pacientes pueden manifestar un leve dolor sordo en hipocondrio derecho. Al examinarlos presentan signos de congestión hepática como ictericia, ascitis y edema de miembros inferiores. También pueden presentar signos de falla ventricular derecha, como ingurgitación yugular y reflujo hepatoyugular. A la palpación abdominal presen-

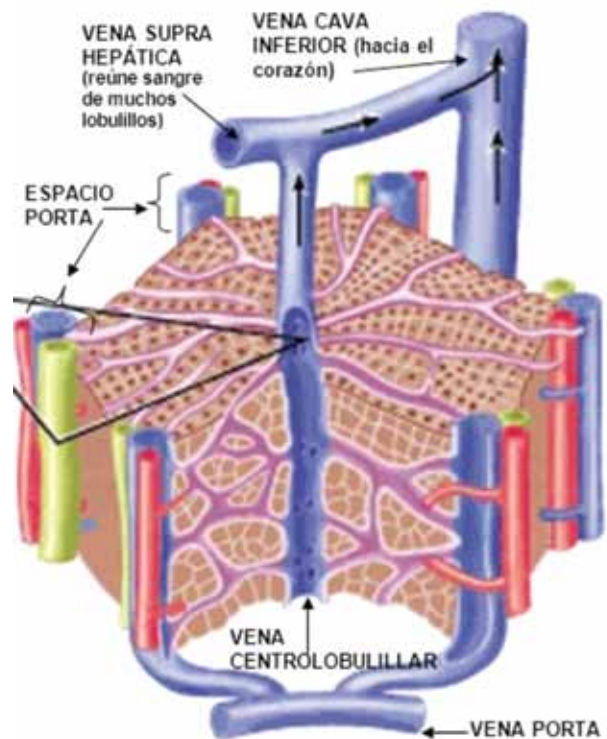


Figura 4. A. En esta imagen esquemática se muestran los lobulillos hepáticos, sus áreas o espacios portales y la vena central (centrolobulillar). Las venas centrolobulillares drenan la sangre de los lobulillos hepáticos a las venas suprahepáticas y éstas hacia la vena cava inferior que conduce la sangre a la aurícula derecha. Los lobulillos hepáticos presentan en su periferia varias áreas provistas cada una de: una rama de vena porta, una de arteria hepática y un conductillo biliar.

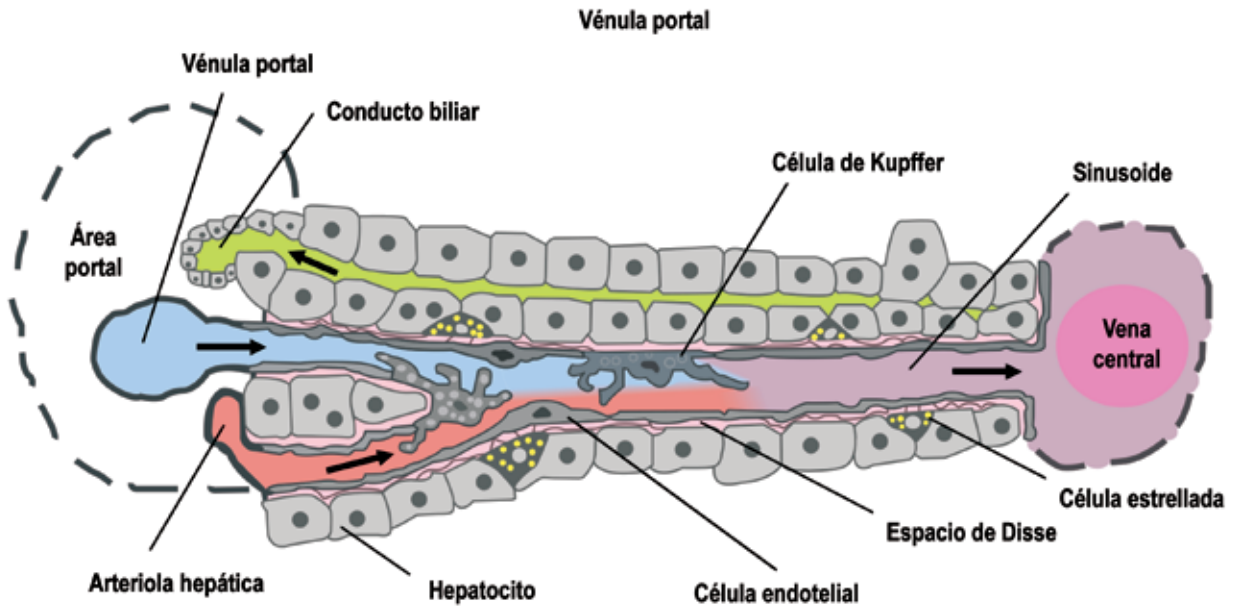


Figura 4. B. Porción de lobulillo hepático que muestra el área o espacio portal, los hepatocitos, los sinusoides y el espacio de Disse.

tan hepatomegalia firme, con bordes suaves. En casos de insuficiencia tricuspídea, puede presentar pulso hepático. La pérdida de este pulso hepático, con el tiempo, puede ser expresión de progresión de la congestión crónica a fibrosis hepática secundaria: la cirrosis cardíaca¹⁰. A pesar del desarrollo de ascitis y edemas de miembros inferiores, estos pacientes no presentan esplenomegalia ni várices esofágicas. Esto se puede explicar porque las várices típicamente se forman por las diferencias entre la alta presión en el sistema porta y la baja presión venosa sistémica; mientras que en la hepatopatía congestiva no existe gradiente de presión, debido al aumento en todo el recorrido venoso hacia las cavidades derechas. Esto permite diferenciar la hepatopatía congestiva crónica de la típica cirrosis portal¹⁸.

Marcadores de colestasis

La elevación de los marcadores séricos de colestasis es característica de la hepatopatía congestiva. Las pruebas diagnósticas demuestran elevación de los valores de fosfatasa alcalina, bilirrubina total y directa, así como altos niveles de actividad de la gamma glutamil transpeptidasa¹⁹. Los niveles de bilirrubina aumentan aproximadamente en el 70% de los pacientes con IC, a predominio de la fracción no conjugada. Los marcadores de colestasis muestran una relación significativa con las variaciones hemodinámicas. La fosfatasa alcalina, la gamma glutamil transpeptidasa y la bilirrubina son dependientes del aumento de la presión venosa central, la presión en la aurícula derecha y del grado de insuficiencia tricuspídea^{20,21}. La fosfatasa alcalina y la gamma glutamil transpeptidasa reflejan el deterioro progresivo de la clase funcional de IC, y son predictores importantes de mortalidad por todas las causas en pacientes con IC avanzada. Cabe también mencionar, que los niveles plasmáticos de bilirrubina elevados se asocian

con mayor incidencia de muerte y evento cardíaco mayor en pacientes con IC crónica²².

Por otro lado, el impacto de la IC crónica sobre las alteraciones de los valores del hepatograma fue descrito no hace mucho en el estudio CHARM (*Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction of Mortality and Morbidity Program*), siendo este estudio el más contemporáneo y con mayor tamaño de cohorte²³. Sumado al patrón habitual descrito en pacientes con IC crónica, estos autores observaron una elevación significativa de la bilirrubina total en pacientes con evidencia de sobrecarga de volumen en comparación a pacientes eurolémicos clínicamente. Poeltz y col.²⁴ también describieron el patrón de colestasis en pacientes con IC avanzada, y demostraron una correlación entre la severidad de la enfermedad, definida por la clase funcional de la NYHA (*New York Heart Association*) y el nivel de colestasis. Específicamente, establecieron que la bilirrubina total, la fosfatasa alcalina y la gamma glutamil transpeptidasa independientemente se correlacionan con signos de IC derecha, incluyendo la presencia de ingurgitación yugular, edemas periféricos e insuficiencia tricuspídea²⁰. Esta información, sumado a la relación establecida entre el grado de insuficiencia tricuspídea y la alteración del hepatograma, sugieren que la elevación de las presiones de llenado derechas contribuyen más a la alteración del hepatograma (específicamente el patrón de colestasis), que a la disminución del gasto cardíaco.

Estrategias de manejo de pacientes con injuria hepática cardiogénica

Dada la heterogeneidad de las alteraciones del hepatograma, los pacientes con IC avanzada que presentan función hepática anormal deben ser estudiados con el fin de descartar en primera instancia una posible obstrucción

del tracto biliar y/o patología hepática primaria, antes de atribuir dichas irregularidades a la enfermedad cardíaca. Los diagnósticos diferenciales deben incluir: estasis biliar, colecistitis, hemocromatosis, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, otros tipos de hepatitis (incluyendo de causa viral, tóxica y auto inmune), y malignidades primarias del sistema biliar.

Las miocardiopatías de etiología infiltrativa por depósitos de hierro y la amiloidosis pueden generar afectación hepática directa, y no se las debe considerar como secundarias a la IC avanzada. En el caso de la amiloidosis, se la debe contemplar como diagnóstico diferencial, en aquellos pacientes que se presenten con proteinuria y neuropatía, especialmente, si tienen signos y síntomas de miocardiopatía restrictiva y falla ventricular derecha²⁵.

Una vez que la patología biliar primaria y los cuadros sistémicos que pueden afectar concomitantemente al corazón e hígado han sido descartados, las alteraciones del hepatograma sumadas al aumento de las presiones de llenado derechas, pueden sugerir que estemos frente a un cuadro de injuria hepática cardiogénica. Cuando se combina un gradiente normal entre la presión *wedge* hepática y la presión de aurícula derecha, definido como un valor < 5 mm Hg, se pueden descartar otras causas de hipertensión portal significativas secundarias a enfermedad hepática crónica.

Por otro lado, si hay presencia de ascitis, se debe realizar una paracentesis diagnóstica, a pesar de que aún sigue siendo el método diagnóstico *gold standart*, la biopsia hepática. En el caso particular de un cuadro agudo, la biopsia se debe reservar para un paciente en el cual el diagnóstico no es claro, debiéndose establecer el grado de fibrosis para definir la conducta terapéutica.

En el desarrollo de un *shock* cardiogénico complicado con injuria hepática cardiogénica, el objetivo principal del tratamiento debe ser restaurar el gasto cardíaco y reducir las presiones de llenado derechas, siendo el monitoreo de los marcadores de la recuperación hepática una prioridad, para modificar apropiadamente las dosis de los fármacos con metabolismo hepático durante esta fase crítica.

El tratamiento de las causas cardíacas subyacentes es clave para restaurar la función hepática en los pacientes con hepatopatía congestiva crónica. Esto fundamentalmente requiere de medidas agresivas para reducir las presiones de llenado intra cardíacas. La congestión hepática, la ascitis y la ictericia pueden responder al forzar la diuresis, pero en los pacientes con IC avanzada, puede requerirse también la optimización del gasto cardíaco, para evitar aún mayor deterioro hepático²⁶.

En casos de severa refractariedad, se puede realizar paracentesis para aliviar la ascitis, y/o ultrafiltración para remover los edemas y ascitis cuando ya no responden al tratamiento diurético. El impacto de estas estrategias en la función hepática y en el pronóstico de los pacientes con IC avanzada, aún se desconocen; pero se podrían extrapolar los resultados de ciertos tratamientos realizados en casos de cirrosis hepática como tratamiento soporte en los pacientes con IC avanzada con severa hepatopatía

congestiva (como el caso del uso de los antagonistas de los receptores de la aldosterona)²⁷.

Tratamiento de la hepatitis isquémica

No existe actualmente un tratamiento específico para la hepatitis isquémica. El tratamiento principal consiste en corregir la falla circulatoria o respiratoria, por lo cual el tratamiento se dirige fundamentalmente al manejo de la IC: optimizar el gasto cardíaco, la perfusión hepática y renal, así como la oxigenación tisular¹².

En los grandes estudios de IC aguda publicados, se demostró que la mayoría de las drogas que se utilizan para el tratamiento de la IC aguda o de IC crónica descompensada mejoran los parámetros hemodinámicos; pero no disminuyen la mortalidad. Sin embargo, en los pacientes con hepatitis isquémica, la mejoría hemodinámica resulta ser la clave para la recuperación, siendo entonces el mejor tratamiento para la IC el mejor tratamiento para la injuria hepática aguda.

Se recomienda identificar y resolver la causa primaria del cuadro, como el uso de medicación cronotrópica negativa o hipotensores (antiarrítmicos, beta bloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio, vasodilatadores), que puedan a su vez deteriorar la función renal (altas dosis de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) o fármacos que tengan efecto acumulativo ante la disfunción renal (como la digoxina).

Si el paciente presenta hipoxemia, se le debe administrar lo más rápido posible oxígeno, a fines de alcanzar una saturación >95%. Por otro lado, los diuréticos endovenosos se recomiendan en pacientes con IC aguda en presencia de síntomas de congestión y sobrecarga de volumen, debiéndoselos utilizar con precaución, ya que pueden generar hipovolemia e hiponatremia, empeorando la hepatitis isquémica. Los inotrópicos deben considerarse en pacientes con patrón de bajo gasto y bajo índice cardíaco en contexto de signos de congestión e hipoperfusión. En caso de utilizarlos, se debe iniciar lo más precozmente posible y retirarlos rápidamente, a penas se haya restaurado la perfusión periférica y/o reducido la congestión. En contraposición, los vasopresores no se recomiendan como tratamiento de primera línea, y sólo tienen lugar en casos de *shock* cardiogénico: cuando es necesario asociarlos con otro agente inotrópico sumado a reanimación con fluidos, o cuando no se logra alcanzar una tensión arterial >90 mm Hg con presencia de marcadores de hipoperfusión tisular a pesar de haber restaurado el gasto cardíaco.

Tratamiento de la hepatopatía congestiva

El punto clave en el manejo de la hepatopatía congestiva consiste en tratar la enfermedad de base y mejorar el gasto cardíaco anterógrado, lo cual deriva en un mejoramiento de los parámetros séricos de función hepática y reducción de la ascitis¹⁰. Los diuréticos se recomiendan cuando los pacientes presentan signos clínicos de congestión, pudiendo obtener una excelente respuesta de mejoría en casos

de ictericia, congestión hepática y ascitis. En casos de IC refractaria al tratamiento médico que pueden ser candidatos a cirugía cardíaca, la hepatopatía congestiva puede mejorar e incluso revertir luego de la asistencia ventricular temporal con dispositivos mecánicos²⁸, o en pacientes seleccionados con el trasplante cardíaco²⁹.

Tras los resultados presentados por el estudio multicéntrico sobre el uso del dispositivo *Heart Mate II* como puente al trasplante en pacientes con IC avanzada, se realizó un análisis observacional para evaluar el comportamiento de los marcadores de disfunción hepática, luego del implante de este dispositivo de flujo continuo²⁸. Tanto para los pacientes con marcadores normales, como aquellos con parámetros de hepatopatía congestiva, se observó una normalización de los marcadores séricos dentro del primer y segundo mes post implante, manteniéndose normales durante los primeros seis meses²⁸.

Por otro lado, en un análisis retrospectivo de 56 trasplantes consecutivos cardíacos del Instituto Innsbruck de Austria²⁹, el comportamiento de la hepatopatía cardíaca (definida por presencia de marcadores elevado de gamma glutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina) en el post trasplante inmediato, a los 3- 6 y 12 meses, se demostró una mejoría significativa y hasta la restauración de la función hepática en pacientes con IC avanzada con hepatopatía congestiva a partir de los 3 meses post trasplante. La mejoría de los marcadores de colestasis se verificó en el post operatorio, incluso a pesar del tratamiento inmunosupresor, que en muchos casos puede aumentar el riesgo de complicaciones biliares²⁹. Estos resultados fueron después confirmados por otro estudio de mayor magnitud, de cohortes con 617 pacientes sometidos a trasplante cardíaco, de los cuales un gran número normalizó la disfunción hepática post trasplante³⁰. Específicamente un 38% y 68% de estos pacientes en la etapa pre trasplante tenían alteración de los niveles de fosfatasa alcalina y gama glutamil transpeptidasa elevados, respectivamente. De éste también se evaluó el comportamiento del *score* de MELD como factor pronóstico. Se lo calculó en el pre operatorio y en el seguimiento hasta cinco años. La proporción de pacientes con valores de MELD elevados (>20), e intermedios (entre 20-14), descendieron luego de

los 2 meses del post operatorio, estabilizándose al año³⁰. Si bien estos *scores* han demostrado ser de utilidad en la selección de estos pacientes, una evaluación completa debe incluir una biopsia hepática para identificar y estratificar el grado de fibrosis, y hasta en casos muy avanzados para desestimar al paciente de un trasplante cardíaco aislado por mal pronóstico, recomendándose como alternativa el trasplante combinado cardio-hepático en casos seleccionados de injuria hepática irreversible³¹.

Tratamiento farmacológico de la IC en la disfunción hepática

La disfunción hepática puede alterar los perfiles farmacocinéticos de ciertas drogas cardiovasculares, lo que puede llevar a una toxicidad indeseada, resultando necesario el dosaje sérico de éstas para el ajuste terapéutico (Tabla 1). Además, los niveles y los efectos individuales de cada droga son impredecibles, y no se correlacionan directamente con el tipo de injuria hepática, ni su severidad, ni los resultados de los marcadores séricos hepáticos, por lo que no existen reglas generales que se apliquen a todas por igual.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Algunos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina son prodrogas, por lo que requieren una transformación hepática en metabolitos activos. Estas drogas incluyen al enalapril, ramipril, fosinopril, trandolapril, quinapril, benazepril y moexipril. Al desarrollarse la disfunción hepática, se da un descenso en la transformación de la prodroga y hasta puede inactivarse el metabolito resultante. Se recomienda entonces, mantener la dosis habitual con un monitoreo frecuente³². El lisinopril, en cambio, no tiene metabolismo hepático, por lo cual no es necesario hacer monitoreo ni ajuste de la dosis³³, y con respecto al captopril, si bien tiene cierto grado de metabolismo hepático, no están descritas ninguna consideración al respecto.

Tabla 1. Fármacos hepatotóxicos utilizados comúnmente en los pacientes con insuficiencia cardíaca⁴⁷

Diagnóstico	Fármaco
Lesión hepatocelular aguda	Aspirina, lisinopril, losartán, estatinas
Esteatohepatitis crónica	Amiodarona
Hepatitis granulomatosa	Diltiazem, hidralazina, procainamida, quinidina
Colestasis	IECA, clopidogrel, irbesartán, amiodarona
Hepatitis mixta	Captopril, verapamilo
Hepatitis autoinmune	Estatinas

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Bloqueantes de los receptores de la angiotensina II

El losartán sufre un extenso primer paso de metabolización hepática, con una biodisponibilidad oral de aproximadamente el 33%. Es transformado en su metabolito activo mediante la carboxilación hepática. En pacientes con disfunción hepática, su biodisponibilidad se duplica, y su *clearance* plasmático total se reduce a la mitad. Por lo que se recomienda, en estos casos, dosis menores a la habitual. El valsartán, por otro lado, tiene poca conversión hepática. Se recomienda en general en aquellos pacientes con disfunción hepática leve a moderada bastante precaución, sin necesitarse dosajes para su ajuste. En forma similar al valsartán, el irbesartán tampoco sufre biotransformación, por lo cual no necesita modificación^{34,35}.

Beta bloqueantes

El propranolol sufre un extenso primer paso de metabolismo hepático, por lo cual se lo debe administrar con suma cautela en la disfunción hepática. Se ha demostrado una importante reducción en el *clearance* y la prolongación de la vida media del propranolol. Sin embargo en lo que respecta al atenolol, nadolol, esmolol y acebutalol, no requieren de ajuste de dosis^{36,37}.

Diuréticos

Los diuréticos de asa son metabolizados fundamentalmente a nivel hepático, pero también una fracción sufre metabolización extra hepática a través de la glucoronización renal. Por razones aún no aclaradas, la respuesta farmacológica de los pacientes con disfunción hepática se encuentra disminuida, y hay un franco descenso en la excreción de sodio al compararlos con individuos sanos que toman la misma dosis. Al momento, si no presentan disfunción renal asociada, no se recomienda ajuste de dosis³⁸.

Digoxina

La digoxina no sufre metabolismo hepático, pero en los pacientes con disfunción hepática puede estar disminuido el volumen de distribución, por lo cual se recomiendan dosis menores para evitar toxicidad.

Dicumarínicos

Estos se metabolizan a través del citocromo hepático P-450, inactivando metabolitos hidroxilados, que se excretan a través del líquido biliar. En pacientes con disfunción hepática la respuesta a estos anticoagulantes se ve potenciada, a través de disminución de la síntesis de los factores de coagulación y descenso del metabolismo hepático. Se recomienda un estricto control mediante el RIN.

Amiodarona

Si bien esta droga sufre un extenso metabolismo hepático

para transformarse en su metabolito activo, no está indicado el dosaje de control ni reducción de la dosis habitual^{39,40}.

Antagonistas de los receptores mineralocorticoides

La espironolactona es utilizada frecuentemente para el alivio de la ascitis y los edemas en pacientes con cirrosis, ya sea de etiología hepática o cardíaca, al generar un efecto diurético leve y sostenido, ahorrando potasio, lo cual evita una posible precipitación del coma hepático. Presenta una gran absorción por el tracto gastrointestinal, especialmente, si se la administra cercana a las comidas. Es extensamente metabolizada en el hígado a metabolitos que también tienen propiedades diuréticas, dentro de los cuales se destaca la canrenona. Estos metabolitos activos se caracterizan por tener una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, y su excreción es predominantemente renal. Si bien se esperaría que frente a la disfunción hepática los niveles de espironolactona se acumulen, generalmente no se recomienda la reducción de la dosis, pero sí extremar los controles de los niveles plasmáticos de potasio, fundamentalmente, en aquellos pacientes en tratamiento asociado con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina⁴¹.

Conclusión

La IC continúa representando una gran fuente de morbilidad y mortalidad para la población adulta, por lo cual el manejo médico se ha vuelto un desafío cada vez más complejo al tratarse de una patología crónica con múltiples comorbilidades.

La prevalencia del síndrome cardio-hepático es alta, pudiéndose desarrollar en la fase aguda como crónica de la IC, en sus dos modalidades: hepatitis isquémica y la hepatopatía congestiva.

Si bien, el impacto de la IC sobre la función hepática se ha estudiado por múltiples décadas, el conocimiento contemporáneo se explaya con mayor exactitud sobre los mecanismos que llevan al desarrollo del daño hepático, la respuesta a las diferentes estrategias terapéuticas y al impacto pronóstico que tienen las alteraciones de los marcadores séricos hepáticos, a través de todo el espectro clínico de la IC⁴²⁻⁴⁶.

Esto nos permite concluir que los síndromes cardio-hepáticos son prevalentes en los pacientes en fases avanzadas de IC, se asocian a peor sobrevida, y que contamos, actualmente, con claros conceptos sobre el valor de las pruebas y marcadores de función hepática como variables importantes, pero con menor conocimiento sobre las medidas terapéuticas de esta compleja entidad.

Recursos financieros

La autora no recibió ningún apoyo económico para la investigación.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013ACCF/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. *Circulation* 2013; 128(16): e240-327.
2. Vollmar B, Menger MD. The Hepatic Microcirculation: Mechanistic Contributions and Therapeutic Targets in Liver Injury and Repair. *Physiological Reviews* 2009; 89(4): 1269-1339.
3. Samsky MD, Patel CB, DeWald TA, Smith AD, Felker GM, Rogers JG, Hernandez AF. Cardiohepatic Interactions in Heart Failure: An Overview and Clinical Implications. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(24): 2397-2405.
4. Denis C, De Kerquennec C, Bernuau J, Beauvais F, Cohen Solal A. Acute hypoxic hepatitis ('liver shock'): still a frequently overlooked cardiologic diagnosis. *Eur J Heart Fail* 2004; 6(5):561-5.
5. Henrion J. Hypoxic hepatitis. *Liver Int* 2012; 32(7):1039-52.
6. Henrion J, Schapira M, Luwaert R, Colin L, Delannoy A, Heller FR. Hypoxic hepatitis: clinical and hemodynamic study in 142 consecutive cases. *Medicine* 2003; 82(6):392-406.
7. Seeto RK, Fenn B, Rockey DC. Ischemic hepatitis: clinical presentation and pathogenesis. *Am J Med* 2000; 1; 109(2):109-13.
8. Raurich JM, Llompert-Pou JA, Ferreruela M, Colomar A, Molina M, Royo C, et al. Hypoxic hepatitis in critically ill patients: incidence, etiology and risk factors for mortality. *J Anesth* 2011; 25(1):50-6.
9. Rappaport AM. The microcirculatory hepatic unit. *Microvasc Res* 1973; 6(2):212-28.
10. Weisberg IS, Jacobson IM. Cardiovascular diseases and the liver. *Clin Liver Dis* 2011; 15(1):1-20.
11. Toris GT, Bikis CN, Tsourouffis GS, Theocharis SE. Hepatic encephalopathy: an updated approach from pathogenesis to treatment. *Med Sci Monit* 2011; 17(2):RA53-63.
12. Naschitz JE, Slobodin G, Lewis RJ, Zuckerman E, Yeshurun D. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart. *Am Heart J* 2000; 140(1):111-20.
13. Cassidy WM, Reynolds TB. Serum lactic dehydrogenase in the differential diagnosis of acute hepatocellular injury. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19(2):118-21.
14. Brosnan ME, Brosnan JT. Hepatic glutamate metabolism: a tale of 2 hepatocytes. *Am J Clin Nutr* 2009; 90(3):857S-861S.
15. Giallourakis CC, Rosenberg PM, Friedman LS. The liver in heart failure. *Clin Liver Dis* 2002; 6(4):947-67, viii-ix.
16. Gelow JM, Desai AS, Hochberg CP, Glickman JN, Givertz MM, Fang JC. Clinical predictors of hepatic fibrosis in chronic advanced heart failure. *Circ Heart Fail* 2010; 3(1):59-64.
17. Fuhrmann V, Kneidinger N, Herkner H, Heinz G, Nikfardjam M, Bojic A, et al. Hypoxic hepatitis: underlying conditions and risk factors for mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2009; 35(8):1397-405.
18. Myers RP, Cerini R, Sayegh R, Moreau R, Degott C, Lebrec D, et al. Cardiac hepatopathy: clinical, hemodynamic, and histologic characteristics and correlations. *Hepatology* 2003; 37(2):393-400.
19. Vasconcelos LABA, de Almeida EA, Bachur LF. Clinical evaluation and hepatic laboratory assessment in individuals with congestive heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88(5):590-5.
20. Lau GT, Tan HC, Kritharides L. Type of liver dysfunction in heart failure and its relation to the severity of tricuspid regurgitation. *Am J Cardiol* 2002; 15; 90(12):1405-9.
21. Van Deursen VM, Damman K, Hillege HL, van Beek AP, van Veldhuisen DJ, Voors AA. Abnormal liver function in relation to hemodynamic profile in heart failure patients. *J Card Fail* 2010; 16(1):84-90.
22. Szygula-Jurkiewicz B, Wojnicz R, Lekston A, Duszańska A, Spinczyk B, Nowak J, et al. Effect of elevated bilirubin levels on the long-term outcome in patients with chronic heart failure due to hypertension. *Pol Arch Med Wewn* 2007; 117(5-6):227-33.
23. Allen LA, Felker GM, Pocock S, McMurray JJV, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Eur J Heart Fail* 2009; 11(2):170-7.
24. Poelzl G, Ess M, Mussner-Seeber C, Pachinger O, Frick M, Ulmer H. Liver dysfunction in chronic heart failure: prevalence, characteristics and prognostic significance. *Eur J Clin Invest* 2012; 42(2):153-63.
25. Dzungu JN, Anderson LJ, Whelan CJ, Hawkins PN. Cardiac transthyretin amyloidosis. *Heart* 2012; 98(21):1546-54.
26. Kisloff B, Schaffer G. Fulminant hepatic failure secondary to congestive heart failure. *Am J Dig Dis* 1976; 21(10):895-900.
27. Kavoliuniene A, Vaitiekiene A, Cesnaite G. Congestive hepatopathy and hypoxic hepatitis in heart failure: a cardiologist's point of view. *Int J Cardiol* 2013; 166(3):554-8.
28. Russell SD, Rogers JG, Milano CA, Dyke DB, Pagani FD, Aranda JM, et al. Renal and hepatic function improve in advanced heart failure patients during continuous-flow support with the HeartMate II left ventricular assist device. *Circulation* 2009; 120(23):2352-7.
29. Dichtl W, Vogel W, Dunst KM, Grander W, Alber HF, Frick M, et al. Cardiac hepatopathy before and after heart transplantation. *Transpl Int* 2005; 18(6):697-702.
30. Chokshi A, Cheema FH, Schaeffle KJ, Jiang J, Collado E, Shahzad K, et al. Hepatic dysfunction and survival after orthotopic heart transplantation: application of the MELD scoring system for outcome prediction. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31(6):591-600.
31. Cannon RM, Hughes MG, Jones CM, Eng M, Marvin MR. A review of the United States experience with combined heart-liver transplantation. *Transpl Int* 2012; 25(12):1223-8.
32. Sokol SI, Cheng A, Frishman WH, Kaza CS. Cardiovascular drug therapy in patients with hepatic diseases and patients with congestive heart failure. *J Clin Pharmacol* 2000; 40(1):11-30.
33. Pierpont GL, Francis GS, Cohn JN. Effect of captopril on renal function in patients with congestive heart failure. *Br Heart J* 1981; 46(5):522-7.
34. Brookman LJ, Rolan PE, Benjamin IS, Palmer KR, Wyld PJ, Lloyd P, et al. Pharmacokinetics of valsartan in patients with liver disease. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62(3):272-8.
35. Gillis JC, Markham A. Irbesartan. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of hypertension. *Drugs* 1997; 54(6):885-902.
36. Kirch W, Schäfer-Korting M, Mutschler E, Ohnhaus EE, Braun W. Clinical experience with atenolol in patients with chronic liver disease. *J Clin Pharmacol* 1983; 23(4):171-7.
37. Buchi KN, Rollins DE, Tolman KG, Achari R, Drissel D, Hulse JD. Pharmacokinetics of esmolol in hepatic disease. *J Clin Pharmacol* 1987; 27(11):880-4.
38. Fredrick MJ, Pound DC, Hall SD, Brater DC. Furosemide absorption in patients with cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49(3):241-7.
39. Nul DR, Doval HC, Grancelli HO, Varini SD, Soifer S, Perrone SV, et al. Heart rate is a marker of amiodarone mortality reduction in severe heart failure. The GESICA-GEMA Investigators. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardíaca en Argentina-Grupo de Estudios Multicéntricos en Argentina. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(6):1199-205.
40. Garguichevich JJ, Ramos JL, Gambarte A, Gentile A, Hauad S, Scapin O, et al. Effect of amiodarone therapy on mortality in patients with left ventricular dysfunction and asymptomatic

- complex ventricular arrhythmias: Argentine Pilot Study of Sudden Death and Amiodarone (EPAMSA). *Am Heart J* 1995; 130(3 Pt 1):494-500.
41. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. *Critical Care Nephrology*. Elsevier Health Sciences 2008: 563-564.
 42. Megalla S, Holtzman D, Aronow WS, Nazari R, Korenfeld S, Schwarcz A, et al. Predictors of cardiac hepatopathy in patients with right heart failure. *Med Sci Monit* 2011; 17(10):CR537-41.
 43. Ford RM, Book W, Spivey JR. Liver disease related to the heart. *Transplant Rev* 2015; 29(1):33-7.
 44. Ebert EC. Hypoxic liver injury. *Mayo Clin Proc* 2006;81(9):1232-6.
 45. Alvarez A, Mukherjee D. Liver Abnormalities in Cardiac Diseases and Heart Failure. *International Journal of Angiology* 2011; 20(03):135-42.
 46. Saner FH, Heuer M, Meyer M, Canbay A, Sotiropoulos GC, Radtke A, et al. When the heart kills the liver: acute liver failure in congestive heart failure. *Eur J Med Res* 2009; 14:541-6.
 47. Møller S, Bernardi M. Interactions of the heart and the liver. *Eur Heart J* 2013; 34(36):2804-11.
 48. Nikolaou M, Parissis J, Yilmaz MB, Seronde MF, Kivikko M, Laribi S, Paugam-Burtz C, Cai D, et al. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J* 2013; 34:742-749.