



## **Determinación de lesión hepática en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda: estudio prospectivo.**

**Autor:**

**Jhon Fredy Salamanca Montilla**

Residente del programa de Cardiología Clínica Universidad de Antioquia

Correo electrónico: [jofres16@hotmail.com](mailto:jofres16@hotmail.com)

**Autor:**

**Oswaldo Enrique Aguilar Molina**

Residente del programa de Cardiología Clínica Universidad de Antioquia

Correo electrónico: [enriqueaguilarmd@gmail.com](mailto:enriqueaguilarmd@gmail.com)

**ASESOR METODOLÓGICO**

**Juan Manuel Senior Sánchez**

Coordinador del programa de Cardiología Clínica de la Universidad de Antioquia.

Correo electrónico: [juan.senior64@gmail.com](mailto:juan.senior64@gmail.com)

**Trabajo de investigación para candidato a grado**

**Medellín – 2022**

## **Resumen:**

**Introducción:** La congestión o la hipoperfusión en la insuficiencia cardíaca aguda conducen a disfunción multiorgánica, lo que afecta desfavorablemente al pronóstico.

**Objetivo:** Investigamos la prevalencia, los determinantes clínicos y las consecuencias pronósticas de la lesión hepática aguda en una población con insuficiencia cardíaca aguda.

**Pacientes y métodos:** Se recolectaron de manera prospectiva pacientes con insuficiencia cardíaca aguda que se presentaron al servicio de urgencias en dos centros de referencia terciaria. Registramos parámetros demográficos, clínicos, de laboratorio y de ecocardiograma. Se evaluaron las pruebas de función hepática en las primeras 72 horas y se realizó seguimiento 30 días luego del alta. Se identificaron desenlaces clínicos que incluyeron muerte intrahospitalaria, necesidad de soporte circulatorio farmacológico o mecánico, reingreso por insuficiencia cardíaca en los primeros 30 días y tiempo total de estancia hospitalaria.

**Resultados:** En el estudio participaron 79 pacientes, la edad promedio fue de 66 años (min 23 – máx. 93), 63% eran hombres; el 56% se presentaron con IC aguda de novo. Al ingreso, se documentó lesión hepática aguda en el 8,9% de la población y 8% de ellos tenían colestasis. 14 pacientes murieron durante la admisión hospitalaria (17,8%) y 18 (22,7%) tuvieron necesidad durante la atención de soporte circulatorio mecánico o farmacológico. Además, un paciente más murió dentro de los 30 días después del egreso hospitalario y 5 (6,3%) tuvieron un reingreso en los primeros 30 días. La mediana de los días de estancia hospitalaria fue de 9 días (RIQ 6-14). En un modelo univariado de Cox la presencia de lesión hepática aguda o hepatitis isquémica no se asoció a mayor tasa de eventos clínicos preespecificados. La presencia de elevación del BUN así como la disminución en los valores de TAPSE se asociaron con una mayor mortalidad durante el seguimiento a 30 días.

**Conclusiones:** Las pruebas de función hepática anormales son comunes en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda. Una definición más precisa de lesión hepática aguda, así como la hepatitis isquémica en este trabajo no se asoció a peores desenlaces clínicos en los pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca aguda. La elevación del BUN así como el TAPSE bajo fueron criterios asociados a mayor mortalidad en estos pacientes.

**Abstract:**

**Introduction:** Congestion or hypoperfusion in acute heart failure leads to multiple organ dysfunction, which adversely affects prognosis.

**Objective:** We investigated the prevalence, clinical determinants, and prognostic consequences of acute liver injury in a population with acute heart failure.

**Patients and methods:** Patients with acute heart failure presenting to the emergency department at two tertiary referral centers were prospectively collected. We recorded demographic, clinical, laboratory, and echocardiogram parameters. Liver function tests were evaluated within the first 72 hours and follow-up was performed 30 days after discharge. Clinical outcomes were identified that included in-hospital death, need for pharmacological or mechanical circulatory support, readmission for heart failure in the first 30 days, and total length of hospital stay.

**Results:** 79 patients participated in the study, the average age was 66 years (min 23 – max. 93), 63% were men; 56% presented with de novo acute HF. On admission, acute liver injury was documented in 8.9% of the population and 8% of them had cholestasis. 14 patients died during hospital admission (17.8%) and 18 (22.7%) required mechanical or pharmacological circulatory support during care. In addition, one more patient died within 30 days after hospital discharge and 5 (6.3%) had a readmission within the first 30 days. The median number of days of hospital stay was 9 days (IQR 6-14). In a univariate Cox model, the presence of acute liver injury or ischemic hepatitis was not associated with a higher rate of prespecified clinical events. The presence of elevated BUN as well as decreased TAPSE values were associated with higher mortality during the 30-day follow-up.

**Conclusions:** Abnormal liver function tests are common in patients with acute heart failure. A more precise definition of acute liver injury as well as ischemic hepatitis in this publication was not associated with worse clinical outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. Elevated BUN as well as low TAPSE were criteria associated with higher mortality in these patients.

## **Introducción:**

El 2% de la población de los países occidentales está afectada por insuficiencia cardíaca (IC), y la prevalencia de esta entidad aumenta desde el 1% a los 40 años de edad, hasta el 10% entre la población mayor de 70 años<sup>1</sup>. La insuficiencia cardíaca aguda (ICA) se define como la aparición rápida o gradual de síntomas y/o signos de IC, lo suficientemente grave como para que el paciente busque atención médica urgente, lo que lleva a un ingreso hospitalario no planificado o al servicio de urgencias<sup>2</sup>. Tradicionalmente se ha clasificado la ICA con distintos perfiles clínicos, derivados de interacciones bien conocidas entre congestión e hipoperfusión (húmedo y seco, frío y cálido)<sup>3</sup>, de forma reciente las nuevas directrices proponen un abordaje alternativo considerando distintas alteraciones fisiológicas responsables de los múltiples escenarios clínicos, con correlaciones entre ellos: (i) congestión pulmonar que provoca insuficiencia respiratoria aguda; (ii) congestión sistémica responsable de la sobrecarga o mala distribución del volumen; y (iii) hipoperfusión tisular que conduce a choque y falla multiorgánica<sup>2</sup>. La congestión, sistémica o pulmonar, ocurre en la mayoría de los pacientes con ICA; una proporción más pequeña se presenta con hipoperfusión periférica o choque cardiogénico<sup>4</sup>. En la congestión sistémica que causa sobrecarga o distribución anómala de volumen y en la hipoperfusión tisular que conduce a choque y falla multiorgánica, se pueden describir consecuencias en otros órganos como pulmones, riñones, hígado, intestino, cerebro, que se asocian a un aumento en la mortalidad. Se ha demostrado que la lesión miocárdica, dada por aumento en la liberación de troponina, y el deterioro de la función renal son predictores independientes de mal pronóstico<sup>5</sup>. Sin embargo, la lesión hepática asociada a la insuficiencia cardíaca, que se caracteriza por la tríada de IC clínica (especialmente insuficiencia cardíaca derecha), pruebas de función hepática (PFH) anormales y la exclusión de causas alternativas de disfunción hepática, está presente hasta en el 20-30% de los pacientes con ICA<sup>6</sup> y aunque se ha demostrado que la alteración de las PFH vaticinan un mal pronóstico, los distintos tipos de lesión hepática se han descrito e investigado principalmente en pacientes con IC crónica<sup>7,8</sup>. Aunque la lesión hepática aguda cardiogénica se ha considerado convencionalmente el resultado del choque cardiogénico, hay evidencia de que este no es el único factor responsable<sup>9</sup> y se pueden presentar alteraciones en las PFH en pacientes con congestión, aun en aquellos con mínima o ausencia de hipoperfusión<sup>10</sup>. A diferencia de la IC crónica, existen pocos trabajos que evalúen

exhaustivamente las PFH en la ICA, principalmente de forma prospectiva. Así mismo, es importante dirigir estudios con el fin de caracterizar el perfil bioquímico de alteración en las PFH de tal forma que permita guiar estrategias de tratamiento que impacten en los desenlaces clínicos relevantes. El propósito de este estudio es caracterizar de manera prospectiva las PFH, la prevalencia de lesión hepática y el impacto pronóstico a corto plazo en pacientes con ICA que ingresan al servicio de urgencias de dos centros de referencia terciaria.

## **Métodos:**

### *Población de estudio:*

Realizamos un estudio observacional, longitudinal, de naturaleza prospectiva. El registro comenzó en julio de 2021 y finalizó el 30 de enero de 2022. Se inscribieron de forma consecutiva y prospectiva adultos mayores de 18 años que ingresaron a dos instituciones de referencia terciaria en Colombia por un episodio de ICA, según las definiciones de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>2</sup>, incluyendo aquellos tanto con diagnóstico previo de IC como pacientes con IC de novo. Se excluyeron aquellos con historia conocida de cirrosis biliar o hepatopatía crónica de etiología distinta a la hepatopatía congestiva; pacientes a quienes no fue posible la medición de las pruebas de función hepática (PFH) en las primeras 72 horas luego del ingreso a la institución, los que desarrollaron IC en el contexto de un síndrome coronario agudo y los que se negaron a participar en el estudio. Las características clínicas iniciales incluyeron: edad, sexo, comorbilidades y perfil clínico de ingreso. Los participantes tenían una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) que se clasificó como preservada, levemente reducida o disminuida según los valores de corte de las guías más recientes de práctica clínica<sup>11</sup>.

### *Desenlaces y seguimiento:*

El desenlace principal fue la mortalidad por todas las causas y la necesidad de soporte circulatorio mecánico o farmacológico de forma intrahospitalaria y se evaluaron en relación a la presencia o no de lesión hepática aguda. Otro desenlace que se cuantificó fue el tiempo de estancia hospitalaria y el reingreso por IC en los primeros 30 días luego del alta. De forma individual se analizaron las PFH: fosfatasa alcalina (FA), bilirrubinas, deshidrogenasa láctica (LDH), aspartato aminotransferasa (AST), Alanina aminotransferasa (ALT), tiempo parcial de tromboplastina (TPT), tiempo de protrombina (PT) e INR los cuales se midieron en las

primeras 72 horas del ingreso a urgencias. Evaluamos de forma exploratoria los biomarcadores cardiacos: troponina alta sensibilidad y péptido natriurético cerebral (BNP) y la interacción de la lesión hepática con la lesión renal mediante niveles séricos de creatinina y nitrógeno ureico. El seguimiento de los pacientes se realizó por medio de llamada telefónica a los 30 días después del egreso.

#### *Mediciones de laboratorio y definiciones:*

PFH se midieron en el laboratorio central de las dos instituciones con la misma referencia para el método utilizado (Roche, analizador químico Modular-P), y se consideró anormal cuando los niveles superaron las 47 U/L de ALT, 37 U/L de AST, 1.1 mg/dl de bilirrubinas y >135 U/L para FA<sup>7</sup>. Lesión hepática aguda fue definida como una elevación de los niveles de transaminasas (AST o ALT) por encima de 5 veces el valor superior de la normalidad (VSN) con relación al valor basal representando lesión hepatocelular. Hepatitis isquémica se definió como un aumento de AST o ALT mayor a 10 veces del VSN y un cociente ALT/LDH, definido como la relación numérica entre los niveles séricos de ALT y los de LDH, menor a 1,5<sup>12</sup>. Colestasis, fue definida como un aumento de FA por encima de 135 U/L con o sin aumento de las transaminasas<sup>13</sup>. Los criterios para lesión renal aguda (LRA) se calcularon de acuerdo con la guía de práctica clínica KDIGO para insuficiencia renal aguda basada en la creatinina sérica y la diuresis<sup>14</sup>.

#### *Análisis estadístico*

Las características clínicas y demográficas iniciales se presentan como medias o medianas para variables continuas, y como porcentajes para variables categóricas. Comparaciones entre lesión hepática o no, de acuerdo con los niveles de PFH, para las variables categóricas se realizaron mediante la prueba exacta de Fisher. Se utilizó el análisis de varianza o la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para explorar las diferencias entre los grupos de enzimas hepáticas normales y lesión hepática aguda para variables continuas. Se realizó un análisis de regresión logística por pasos para determinar las variables asociadas con valores basales anormales para PFH. El modelo multivariado incluyó variables que fueron estadísticamente significativas en los modelos univariados. Estimaciones de parámetros de máxima verosimilitud de razones de probabilidad con 95%. La evaluación de la correlación se evaluó mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo y todas las hipótesis fueron probadas en un

modelo de dos colas. Por las características y el método de recolección de los pacientes, la técnica del muestreo fue por conveniencia de manera que se involucraron a todos los pacientes que cumplieron criterios de inclusión durante la admisión a los servicios de urgencias de los dos centros en el período establecido. Los análisis estadísticos fueron realizados usando el paquete de STATA 13.0. La investigación fue aprobada por el comité de ética local de las dos instituciones y todos los sujetos dieron su consentimiento informado por escrito. El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

## **Resultados:**

### *Características de la población*

En el período de estudio se revisaron 383 pacientes durante su admisión en los servicios de urgencias de los dos centros de reclutamiento. Después de aplicar los criterios de exclusión se analizó la información obtenida de 79 pacientes (ver figura 1). La edad promedio de los pacientes fue de 66 años (min 23 – máx. 93), 63% eran hombres, el 87% tenían procedencia urbana y el 94% fueron mestizos. Las variables antropométricas y hemodinámicas al momento del ingreso, así como los valores de las pruebas de laboratorio están consignadas en la tabla 1. De los 79 pacientes, 43 (56 %) se presentaron a su ingreso con IC cardíaca de nuevo diagnóstico frente a 36 (44%) con historia previamente conocida de IC. En cuanto a la clasificación, 48 pacientes (60,7%) se presentaron en el contexto de IC con FEVI reducida (ICFEr <40%), 20 pacientes (25,2%) tenían IC con FEVI preservada (ICFEp >50%) y 11 de ellos (14%) se presentaron con FEVI levemente reducida (ICFElr). El perfil hemodinámico de la presentación aguda fue predominantemente un patrón húmedo/caliente (Stevenson B) en 63 pacientes (79,8%), 8 pacientes con perfil húmedo/frío (Stevenson C) (10,1%), 6 pacientes tenían un perfil seco/caliente (Stevenson A) (7,5 %) y 2 pacientes húmedo/frío (Stevenson L) (2,6 %).

### *Hallazgos ecocardiográficos*

La mediana de la FEVI para los pacientes fue de 33% (RIQ 17-54). La función ventricular derecha estuvo disminuida en 32 pacientes (40,5%). El resto de la valoración ecocardiográfica reveló una mediana del desplazamiento sistólico del plano del anillo

tricuspídeo (TAPSE de sus siglas en inglés) de 17,6 mm (RIQ 6-28), un diámetro medio de la vena cava inferior de 16 mm (RIQ 14-49). En la valoración de la diástole, 69 pacientes (81,4%) tenían algún grado de disfunción diastólica. 30 pacientes tenían disfunción diastólica grado 1, 26 tenían disfunción diastólica grado 2 y 13 tenían disfunción diastólica grado 3. No fue posible evaluar la función diastólica en 7 pacientes (8,9%) y la diástole fue considerada normal solo en 3 pacientes (3,8%). Hubo dilatación de la aurícula izquierda en 58 pacientes (73,4%) y de la aurícula derecha en 42 pacientes (53,1%). Se encontró dilatación del ventrículo izquierdo en 40 pacientes (50,7%). La probabilidad de hipertensión pulmonar estimada fue alta para 34 pacientes (43%), intermedia para 24 pacientes (30,4%), baja para 20 pacientes (25,4%) y no fue posible estimarla en 1 paciente (1,2%). En el análisis estadístico, no hubo diferencias entre los valores de FEVI ni el diámetro de la vena cava inferior entre los pacientes que presentaron desenlaces clínicos adversos. Sin embargo, los valores de TAPSE fueron más bajos en los pacientes que murieron con un promedio de 15,2 mm (95% IC 12,4-18) frente a los pacientes que sobrevivieron con un promedio de 18 mm (95% IC 17,3- 19,1) con diferencia estadísticamente significativa cuando se compararon con el método T de Student ( $p= 0,0114$ ).

#### *Desenlaces principales*

Con respecto al desenlace primario, 14 pacientes (17,8%) murieron durante la admisión hospitalaria y 18 (22,7%) tuvieron necesidad durante la atención de soporte circulatorio mecánico o farmacológico. Además, un paciente más murió dentro de los 30 días después del egreso hospitalario y 5 (6,3%) tuvieron un reingreso en los primeros 30 días. La mediana de los días de estancia hospitalaria fue de 9 (RIQ 6-14). Con relación al perfil hepático, se encontró que la mediana para los niveles de AST fue de 37,1 U/L (RIQ 25-62), para los niveles de ALT fue de 28,95 U/L (RIQ 18-52) y para la LDH fue de 180 U/L (RIQ

180-210). Los niveles de fosfatasa alcalina tuvieron una mediana de 70 U/L (RIQ 60-99). El cociente ALT/LDH tuvo una mediana de 0,19 (RIQ 0,11-0,41) (Ver tabla 1). La mediana para los niveles de INR fue de 1,15 (RIQ 1,04-1,34) y para el PTT fue de 30,8 segundos (RIQ 28-33). Con relación a los niveles de bilirrubina total la mediana fue de 0,74 mg/dL (RIQ 0,43-1,3). Se cumplieron criterios de lesión hepática aguda en 7 pacientes (8,9%), de estos, la valoración del cociente ALT/LDH permitió determinar criterios de hepatitis isquémica en 6 pacientes (85,7%) y 5 (71%) fallecieron de forma intrahospitalaria (3 cumplían criterio de hepatitis isquémica por cociente ALT/LDH) (ver tabla 2). De los pacientes que cumplieron criterios de lesión hepática durante su admisión (7), no hubo asociación de esta variable con la mortalidad intrahospitalaria. La lesión hepática se presentó en 2 pacientes del grupo de fallecidos y 5 en el grupo que sobrevivieron sin diferencias significativas ( $p = 0,4$ ). La presencia de hepatitis isquémica tampoco demostró asociación con mortalidad intrahospitalaria. Cuando se compararon los grupos, con relación a la presencia o no de hepatitis isquémica o lesión hepática durante la admisión, no se encontraron diferencias significativas para probabilidad de hipertensión pulmonar, clasificación del perfil hemodinámico de ICA al ingreso, historia previa de IC o necesidad de soporte circulatorio mecánico.

*Resultados exploratorios:*

La mediana para el valor de creatinina sérica fue de 1,07 mg/dL (RIQ 0,79 – 1,58) con una tasa de filtración glomerular estimada entre 60 y 89 mL/min en 34 pacientes (43,5%), seguidos de valores mayores a 90 mL/min en 13 pacientes (16,5%), un valor entre 30 y 44 mL/min en 12 pacientes (15,3%), valores entre 15 y 30 mL/min en 7 pacientes (8,9%), valores entre 45 y 60 mL/min en 7 pacientes (8,9%) y valores menores a 30 mL/min en 5 pacientes (6,4%). Para los valores de sodio sérico se estimó una mediana de 141 meq/L (RIQ 138-143) y para el potasio sérico 4,1 meq/L (2,6 – 5,9). El nivel medio de hematocrito fue de 40,75% (RIQ 35-45,2%).

Se realizó un análisis de regresión logística con las diferentes variables y su asociación con mortalidad intrahospitalaria. No hubo diferencias entre los pacientes que sobrevivieron y los casos de mortalidad con respecto a los niveles de sodio, potasio, creatinina sérica ni las PFH. Tampoco se encontraron diferencias entre los pacientes con relación a las variables hemodinámicas de presión arterial y frecuencia cardíaca. De los parámetros de laboratorios pudimos observar que los niveles de BUN fueron más altos en los pacientes que fallecieron con una mediana de 34 mg/dL (RIQ 23-68) frente a los pacientes que sobrevivieron que tuvieron una mediana de 23 mg/dL (RIQ 19-29). Se compararon mediante prueba U de Mann Whitney con resultado de  $p=0,026$  demostrando diferencia estadísticamente significativa.

### **Discusión:**

El análisis de nuestros resultados reveló que el 8,9 % de una cohorte prospectiva hospitalaria de pacientes con ICA tenía una lesión hepática aguda de origen cardíaco, mientras que el 34,1 % y el 50 % tenían ALT o AST por encima LSN, respectivamente. Además, un 8% tenía colestasis. Las PFH alteradas se asemejan a otras publicaciones en IC, donde la prevalencia de PFH por encima del LSN ha variado del 10% al 40%<sup>8,15,16</sup>. En cuanto a la lesión hepática aguda, nuestros hallazgos son distintos de otras publicaciones donde se observó una mayor prevalencia<sup>7,17,18</sup>. Resaltamos que la magnitud de la elevación de las transaminasas en diferentes condiciones patológicas varía ampliamente y los puntos de corte para establecer la relevancia clínica suelen ser arbitrarios. Para lesión hepática aguda usamos una definición más estricta, aumento de 5 veces sobre el LSN, frente a otras publicaciones en las que se ha definido como aumento de 3 veces sobre el LSN o únicamente por encima del valor de referencia para el laboratorio<sup>19,20</sup>. A diferencia de nuestra muestra poblacional, todos los pacientes incluidos en el estudio de Nikolaou y colaboradores tenían FEVI < 30% y todos requerían apoyo inotrópico<sup>7</sup>. También incluimos todos los grupos de ICA, incluidos aquellos con ICFEp, a diferencia del artículo de Shinagawa<sup>18</sup> que solo evaluó pacientes descompensados con una fracción de eyección por debajo del 40%. Otro hallazgo que puede explicar una menor prevalencia de lesión hepática aguda o de hepatitis isquémica en nuestra cohorte es el número bajo de pacientes con choque clásico en la valoración inicial. Algunas publicaciones sugieren que la lesión hepática y la hepatitis isquémica pueden ser más un marcador de hipoperfusión sistémica que de presiones de llenado cardíaco elevadas<sup>17,21</sup>. El

2,6% de los pacientes tenían una clasificación Stevenson C al ingreso; en un registro francés de pacientes con ICA (estudio EFICA), se encontró lesión hepática en el 81% de los pacientes con choque cardiogénico frente al 51% en pacientes sin choque, y fue un predictor independiente de mortalidad a las 4 semanas en pacientes en presencia de choque cardiogénico<sup>22</sup>. Kubo y colaboradores demostraron que con IC cada vez más grave, aumenta la prevalencia de anomalías de la función hepática<sup>23</sup>. En nuestro estudio, la lesión hepática asociada a ICA no se asoció con una mayor mortalidad intrahospitalaria ni a reingreso hospitalario en los primeros 30 días, lo cual difiere de los resultados que se reportaron en el PROTECT trial<sup>13</sup> o en un análisis post hoc del EVEREST<sup>16</sup> en los cuales demostraron que las PFH alteradas durante la hospitalización por IC en pacientes con FEVI reducida confieren información pronóstica importante y se asocian a mortalidad y reingreso por IC. Sin embargo, no está claro si la gravedad de la lesión hepática aguda incide en los desenlaces clínicos o solo es un reflejo de la gravedad de la IC<sup>13,16</sup>. Además, a diferencia de este artículo, estas publicaciones donde se ha demostrado correlación con la mortalidad presentaron un análisis de la mortalidad con un seguimiento más prolongado que el nuestro. También, parece que la presentación del síndrome cardiohepático por citólisis con unos criterios más específicos es menos prevalente en la práctica clínica habitual de los pacientes con ICA que en los ensayos clínicos y muestras de estudio seleccionadas<sup>23</sup>.

Una revisión reciente dividió la anormalidad de las PFH en la IC en dos subtipos según la fisiopatología primaria<sup>24</sup>. La congestión venosa pasiva que resultó en una "hepatopatía congestiva" estaba asociada con niveles elevados de bilirrubina y niveles altos de AST debido a un aumento de la presión venosa central, y el bajo gasto cardíaco con hipoperfusión arterial que dieron como resultado una lesión hepática cardiogénica aguda, que se asoció con niveles elevados de AST y ALT que se atribuyó al daño hepatocelular por disminución de la perfusión<sup>25</sup>. La hipótesis original plantea que el suministro de sangre dual complejo del hígado lo hace relativamente resistente al daño hepatocelular por perturbaciones hemodinámicas, por lo que se esperaba que la lesión hepática aguda solo se de en casos de hipotensión o hipoperfusión marcadas. Nuestros resultados sugieren que la lesión hepática aguda no requiere exclusivamente de hipoperfusión siendo más frecuente en el grupo clínico donde predominó la congestión, lo cual es similar a lo reportado en un análisis posterior del TOPCAT<sup>26</sup>, en donde los participantes eran pacientes con ICFeP crónica, lo que sugiere que

era poco probable que sufrieran bajo gasto cardíaco o hipoperfusión arterial. A pesar de no encontrar una diferencia estadísticamente significativa, la media del valor de ALT y AST en los pacientes que tuvieron un desenlace de mortalidad intrahospitalaria fueron más altos comparados con los pacientes que sobrevivieron (ALT= 337 U/L vs 80 U/L con  $p= 0,09$  y AST= 290 U/L vs 77 U/L con  $p= 0,16$ ) por lo que nos planteamos que si un mayor número de eventos podría arrojar resultados distintos.

De nuestra cohorte, el 22,7% de los pacientes tuvieron necesidad durante la atención de soporte circulatorio mecánico o farmacológico. Menos del 3% se presentó con hipoperfusión al momento de la clasificación inicial y no se demostró asociación de la necesidad de soporte circulatorio con relación a la presencia o no de lesión hepática aguda o hepatitis isquémica. En el presente estudio, se documentaron niveles de FA anormales en plasma (sola o junto con niveles anormales de transaminasas) en el 8 % de los pacientes con ICA, los niveles altos de FA predominaron en los perfiles clínicos de congestión, sobre todo en patrón Stevenson B, lo que está en línea con los estudios que muestran que la FA como marcador bioquímico de colestasis, aumenta en el plasma de pacientes con presión venosa central elevada<sup>7,27</sup>. Sin embargo, en un análisis post hoc del ASCEND-HF<sup>19</sup>, aunque más del 40% de los pacientes hospitalizados con ICA tenían PFH anormales, después del ajuste multivariado, solo la congestión, evaluada por aumento de bilirrubina, se asoció de forma independiente con peores resultados clínicos y represento una importante variable pronostica. Esto refleja la importancia de tener definiciones más exactas de los distintos patrones de disfunción hepática (lesión hepática aguda, hepatitis hipóxico-isquémica, patrón de colestasis) para poder realizar investigaciones futuras que demuestren asociaciones con el pronóstico y los desenlaces clínicos en pacientes con ICA. A diferencia del ASCEND-FH<sup>19</sup> y de trabajos de otros autores<sup>16,28</sup>, tampoco observamos una mayor mortalidad en pacientes con niveles de bilirrubina elevada.

Destacamos que ninguno de los tipos de disfunción hepática se asoció con alteración en las pruebas de función renal; así, los pacientes con lesión hepática aguda o patrón de colestasis no tuvieron peor función renal en comparación con los pacientes sin lesión hepática. Esto puede explicarse por el hecho de que el hígado, a diferencia de los riñones, tiene un riego sanguíneo dual (vena porta y arteria hepática), lo que debería hacer que este órgano sea más

resistente a la disminución del gasto cardíaco y al estado de baja perfusión como se ha descrito previamente<sup>29</sup>.

Es importante resaltar los hallazgos en relación con el análisis multivariado con los parámetros que se asociaron con mortalidad intrahospitalaria en el grupo de pacientes estudiados. Los niveles de BUN, en esta publicación, fueron más altos y con una diferencia estadísticamente significativa, en los pacientes que tuvieron desenlace clínico de muerte intrahospitalaria comparados con aquellos que sobrevivieron. Estos hallazgos se han descrito previamente por otros grupos. Aronson y colaboradores, demostrando que en pacientes con historia de IC crónica hospitalizados por un episodio de descompensación aguda la elevación del BUN y no de los niveles de creatinina se asociaron a mayor mortalidad en una cohorte de pacientes con una media de seguimiento de 343 días<sup>30</sup>. De la misma manera, Murata y colaboradores, demostraron que la elevación de la relación BUN/creatinina en pacientes admitidos con motivo de ICA en una unidad de cuidados intensivos se asoció con mayor mortalidad durante el seguimiento con una media de 1,9 años<sup>31</sup>.

De igual forma, en nuestro trabajo pudimos establecer que los valores de TAPSE medidos por ecocardiografía fueron más bajos en los pacientes que murieron de forma intrahospitalaria y como ya lo había reportado Kjaergaard y colaboradores, los valores de TAPSE en pacientes admitidos por ICA tuvieron un valor pronóstico independientemente de las variables clínicas incluidas en un análisis multivariado<sup>32</sup>. De esta manera, identificar una variable de fácil medición en un estudio ampliamente utilizado como lo es el ecocardiograma que se asocia a desenlaces clínicos importantes como mortalidad intrahospitalaria, merece atención y consideración especial a la hora de abordar e intervenir pacientes hospitalizados con motivo de ICA.

### **Limitaciones:**

Este es un análisis prospectivo de una cohorte de pacientes en dos hospitales de referencia terciaria que no representan a toda la población de ICA. No se disponía de datos hemodinámicos invasivos ni de pruebas de imagen hepática. En cuanto al panel de PFH, otros marcadores de la función hepática, como la albúmina o gamma glutamil transferasa no fueron medidos. A pesar de ello, la colestasis históricamente también es seguida por el aumento de la bilirrubina o FA. Otra de nuestras limitaciones implica que no hicimos mediciones

longitudinales de las PFH. En consecuencia, desconocíamos los valores de las mimas al egreso y su relación con los desenlaces posteriores al alta. Tampoco pudimos aportar información que ayude a explicar la fisiopatología del aumento de las PFH en la ICA porque no estuvo incluido en los objetivos de esta publicación. La ventana de oportunidad para la medición de las PFH condicionó un factor que limitó el número de pacientes en los que no se solicitaron las PFH inicialmente o si eran derivados de niveles de mejor complejidad entendiendo que fueron dos centros de referencia en donde reclutamos los pacientes.

### **Conclusión:**

En el presente trabajo, mostramos las anormalidades de las PFH en los pacientes con ICA, en particular: lesión hepática aguda, hepatitis hipóxico-isquémica o colestasis. Este estudio identificó que, la presencia de lesión hepática aguda y la colestasis, se asociaron con signos de congestión sistémica y presencia de ICA y no solo se asocia a estados de hipoperfusión. Describimos que, con una definición más estricta, la lesión hepática aguda, la hepatitis hipóxico-isquémica y la colestasis en la insuficiencia cardíaca aguda parecen ser menos prevalentes en la práctica clínica de la vida real que en poblaciones específicas con insuficiencia cardíaca reportados previamente. No hubo asociación estadísticamente significativa entre la presencia de lesión hepática en todo su espectro y los desenlaces clínicos como mortalidad intrahospitalaria, mortalidad y reingreso a 30 días, necesidad de soporte circulatorio mecánico o tiempo de estancia hospitalaria. Los niveles elevados de BUN así como los valores bajos de TAPSE se asociaron con significancia estadística a mortalidad intrahospitalaria.

La valoración seriada de las PFH no hace parte de la evaluación rutinaria de pacientes con ICA en los servicios de urgencias. Según nuestros resultados, parece razonable realizar PFH para obtener información pronóstica en algunos casos.

### **Financiación:**

Los autores declaran no recibir financiación para esta publicación

### **Anexos:**

Figura 1. Flujograma de ingreso

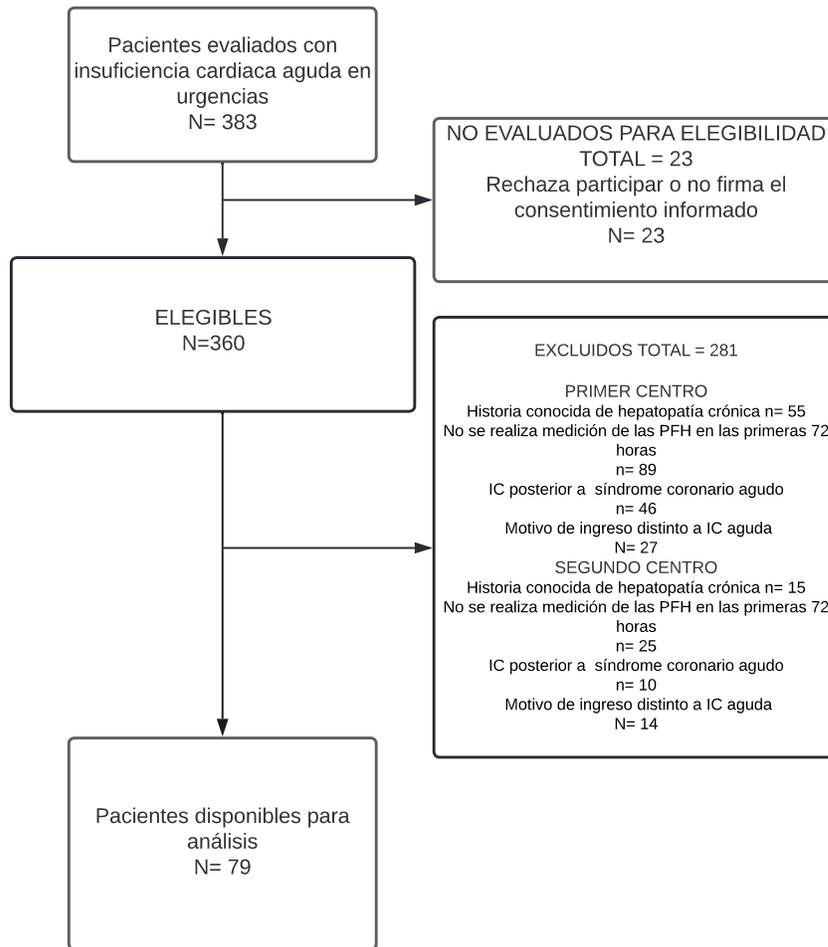


Tabla 1. Características de los pacientes

<b>Variab</b> les	<b>n: 79</b>
<b>Edad (RIQ)</b>	66 (23 - 93)
<b>Raza (%)</b>	
Afrodescendiente	3 (3.80)
Blanca	2 (2.53)
Mestiza	74 (93.67)
<b>Procedencia (RIQ)</b>	
Rural	10 (12.66)
Urbana	69 (87.34)
<b>Peso (RIQ)</b>	67 (60 - 78)
<b>Talla (RIQ)</b>	1.65 (1.60 – 1.70)
<b>IMC (RIQ)</b>	24.2 (22.2 – 27.9)

<b>Frecuencia cardiaca (RIQ)</b>	80 (67 - 90)
<b>Tensión arterial (RIQ)</b>	
Sistólica	122.1 (75 - 175)
Diastólica	75.6 (40 - 118)
<b>Paraclínicos (RIQ)</b>	
Bilirrubina total	0.74 (0.43 – 1.3)
Bilirrubina directa	0.33 (0.2 – 0.69)
Tiempo de protrombina	12.95 (11.8 – 14.65)
INR	1.15 (1.04 – 1.34)
Tiempo de trombolastina	30.8 (28 – 33.1)
TGO	37.1 (25 - 62)
TGP	28.95 (18 - 52)
LDH	180 (180 - 210)
FA	70 (60 - 99)
Cociente ALT/LDH	0.19 (0.11 – 0.41)
BUN	25 (19.1 – 33)
Creatinina	1.07 (0.79 – 1.58)
Sodio	141 (138 - 143)
Potasio	4.11 (2.6 – 5.9)
Hemoglobina	13.05 (7.8 – 17.6)
Hematocrito	40.75 (35 – 45.2)
<b>Troponina I (RIQ)</b>	0.16 (0.16 – 0.44)
<b>Necesidad de soporte circulatorio (%)</b>	
SI	18 (22.78)
NO	61 (77.22)
<b>Supervivencia a 30 días (%)</b>	
SI	64 (81.01)
NO	15 (18.99)
<b>Mortalidad intrahospitalaria (%)</b>	
SI	14 (17.72)
NO	65 (82.28)
<b>Días de estancia (IQR)</b>	9 (6 - 14)
<b>Fracción de eyección (RIQ)</b>	33 (17 - 54)
<b>TAPSE (RIQ)</b>	17.6 (6 - 28)
<b>Diámetro de vena cava inferior (RIQ)</b>	16 (14 - 19)
<b>Función ventrículo derecho (%)</b>	
Preservada	47 (59.49)
Disminuida	32 (40.51)
<b>Tamaño del ventrículo derecho (%)</b>	
Normal	36 (62.07)
Dilatado	22 (37.93)
<b>Falla cardiaca crónica (%)</b>	
SI	36 (45.57)
NO	43 (54.43)
<b>Clasificación Stevenson (%)</b>	
A	6 (7.59)

B	63 (79.75)
C	8 (10.13)
L	2 (2.53%)
<b>Disfunción diastólica (%)</b>	
Grado 1	30 (37.97)
Grado 2	26 (32.91)
Grado 3	13 (16.46)
Normal	3 (3.80)
No evaluable	7 (8.86)
<b>Tamaño aurícula izquierda (%)</b>	
Normal	21 (26.58)
Dilatada	58 (73.42)
<b>Tamaño aurícula derecha (%)</b>	
Normal	37 (46.84)
Dilatada	42 (53.16)
<b>Probabilidad de hipertensión pulmonar (%)</b>	
Alta	34 (43.04)
Baja	20 (25.32)
Intermedia	24 (30.38)
Indeterminada	1 (1.27)
<b>Lesión hepática (%)</b>	
SI	7 (8.86)
NO	72 (91.14)
<b>Hepatitis isquémica (%)</b>	
SI	6 (85,7)
NO	1 (14,3)
<b>Patrón de colestasis</b>	
SI	7 (8,86)
NO	72(91,24)
<b>Tamaño del ventrículo izquierdo (%)</b>	
Normal	39 (49.37)
Dilatado	40 (50.63)
<b>TFG (%)</b>	
Mayor o igual a 90	11 (14.1)
Entre 60 y 89	34 (43.59)
Entre 45 y 59	7 (8.97)
Entre 30 y 44	12 (15.38)
Entre 15 y 29	7 (8.97)
Menor de 30	5 (6.41)
<b>Clasificación falla cardiaca (%)</b>	
FEVI preservada	20 (25.32)
FEVI levemente reducida	11 (13.93)
FEVI reducida	48 (60.76)

**Tabla 2. Comparación de variables con mortalidad intrahospitalaria**

<b>Variable</b>	<b>Sin mortalidad intrahospitalaria n= 65</b>	<b>Mortalidad intrahospitalaria n=14</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Hepatitis isquémica (%)</b>	4 (6,15)	2 (14,2)	0,298
<b>Probabilidad de hipertensión pulmonar (%)</b>			
Alta	27 (41,5)	7 (50)	0,321
Intermedia	18 (27,6)	6 (42,8)	
Baja	19 (29,2)	1 (7,14)	
Indeterminada	1 (1,5)	0 (0)	
<b>Injuria hepática (%)</b>	5 (7,69)	2 (14,28)	0,431
<b>TAPSE en mm (RIQ)</b>	18 (17,3 – 19,1)	15,2 (12,4 - 18)	0,011
<b>BUN en mg/dL (IC)</b>	28 (23-32)	46 (30-63)	0,025
<b>TGO U/L media (RIQ)</b>	77 (24-54)	290 (31-146)	0,16
<b>TGP U/L media (RIQ)</b>	80 (17-48)	337 (21-123)	0,09
<b>LDH U/L media (RIQ)</b>	199 (180-210)	226 (180-250)	0,14
<b>Fosfatasa alcalina U/L media (RIQ)</b>	93 (60-94)	107 (60-134)	0,95
<b>Cociente ALT/LDH media (RIQ)</b>	3,8 (0,11-0,28)	1,4 (0,11-0,6)	0,22

## Referencias:

1. Samsky MD, Patel CB, DeWald TA, et al. Cardiohepatic interactions in heart failure: an overview and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(24):2397-2405. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.042
2. Masip J, Frank Peacock W, Arrigo M, et al. Acute Heart Failure in the 2021 ESC Heart Failure Guidelines: a scientific statement from the Association for Acute CardioVascular Care (ACVC) of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2022;11(2):173-185. doi:10.1093/ehjacc/zuab122
3. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(10):1797-1804. doi:10.1016/s0735-1097(03)00309-7
4. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J*. 2006;27(22):2725-2736. doi:10.1093/eurheartj/ehl193
5. O'Connor CM, Fiuzat M, Lombardi C, et al. Impact of serial troponin release on outcomes in patients with acute heart failure: analysis from the PROTECT pilot study. *Circ Heart Fail*. 2011;4(6):724-732. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.961581
6. Drolz A, Horvatits T, Roedl K, et al. Outcome and features of acute kidney injury complicating hypoxic hepatitis at the medical intensive care unit. *Annals of Intensive Care*. 2016;6(1):61. doi:10.1186/s13613-016-0162-4
7. Nikolaou M, Parissis J, Yilmaz MB, et al. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. *European Heart Journal*. 2013;34(10):742-749. doi:10.1093/eurheartj/ehs332
8. 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;90(12):1405-1409. doi:10.1016/s0002-9149(02)02886-2
9. Henrion J, Schapira M, Luwaert R, Colin L, Delannoy A, Heller FR. Hypoxic hepatitis: clinical and hemodynamic study in 142 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(6):392-406. doi:10.1097/01.md.0000101573.54295.bd
10. Henrion J, Descamps O, Luwaert R, Schapira M, Parfonry A, Heller F. Hypoxic hepatitis in patients with cardiac failure: incidence in a coronary care unit and measurement of hepatic blood flow. *J Hepatol*. 1994;21(5):696-703. doi:10.1016/s0168-8278(94)80226-2
11. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368

12. Cassidy WM, Reynolds TB. Serum lactic dehydrogenase in the differential diagnosis of acute hepatocellular injury. *J Clin Gastroenterol.* 1994;19(2):118-121. doi:10.1097/00004836-199409000-00008
13. Biegus J, Hillege HL, Postmus D, et al. Abnormal liver function tests in acute heart failure: relationship with clinical characteristics and outcome in the PROTECT study. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(7):830-839. doi:10.1002/ejhf.532
14. Kellum JA, Lameire N, KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care.* 2013;17(1):204. doi:10.1186/cc11454
15. Allen LA, Felker GM, Pocock S, 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):170-177. doi:10.1093/eurjhf/hfn031
16. Ambrosy AP, Vaduganathan M, Huffman MD, et al. Clinical course and predictive value of liver function tests in patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(3):302-311. doi:10.1093/eurjhf/hfs007
17. Scholfield M, Schabath MB, Guglin M. Longitudinal trends, hemodynamic profiles, and prognostic value of abnormal liver function tests in patients with acute decompensated heart failure: an analysis of the ESCAPE trial. *J Card Fail.* 2014;20(7):476-484. doi:10.1016/j.cardfail.2014.05.001
18. Shinagawa H, Inomata T, Koitabashi T, et al. Increased serum bilirubin levels coincident with heart failure decompensation indicate the need for intravenous inotropic agents. *Int Heart J.* 2007;48(2):195-204. doi:10.1536/ihj.48.195
19. Samsky MD, Dunning A, DeVore AD, et al. Liver function tests in patients with acute heart failure and associated outcomes: insights from ASCEND-HF. *European Journal of Heart Failure.* 2016;18(4):424-432. doi:10.1002/ejhf.440
20. Zymliński R, Sokolski M, Biegus J, et al. Multi-organ dysfunction/injury on admission identifies acute heart failure patients at high risk of poor outcome. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(6):744-750. doi:10.1002/ejhf.1378
21. Moreira-Silva S, Urbano J, Moura MC, Ferreira-Coimbra J, Bettencourt P, Pimenta J. Liver cytolysis in acute heart failure: What does it mean? Clinical profile and outcomes of a prospective hospital cohort. *Int J Cardiol.* 2016;221:422-427. doi:10.1016/j.ijcard.2016.06.163
22. Zannad F, Mebazaa A, Juillière Y, et al. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: The EFICA study. *Eur J Heart Fail.* 2006;8(7):697-705. doi:10.1016/j.ejheart.2006.01.001

23. Kubo SH, Walter BA, John DH, Clark M, Cody RJ. Liver function abnormalities in chronic heart failure. Influence of systemic hemodynamics. *Arch Intern Med.* 1987;147(7):1227-1230.
24. Çağlı K, Başar FN, Tok D, Turak O, Başar Ö. How to interpret liver function tests in heart failure patients? *Turk J Gastroenterol.* 2015;26(3):197-203. doi:10.5152/tjg.2015.0086
25. Correale M, Tarantino N, Petrucci R, et al. Liver disease and heart failure: Back and forth. *Eur J Intern Med.* 2018;48:25-34. doi:10.1016/j.ejim.2017.10.016
26. Liang W, He X, Wu D, et al. Prognostic Implication of Liver Function Tests in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Without Chronic Hepatic Diseases: Insight From TOPCAT Trial. *Frontiers in Cardiovascular Medicine.* 2021;8. Accessed April 24, 2022. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcvm.2021.618816>
27. 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. doi:10.1016/j.cardfail.2009.08.002
28. Batin P, Wickens M, McEntegart D, Fullwood L, Cowley AJ. The importance of abnormalities of liver function tests in predicting mortality in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 1995;16(11):1613-1618. doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060785
29. Biegus J, Zymlński R, Sokolski M, et al. Liver function tests in patients with acute heart failure. *Pol Arch Med Wewn.* 2012;122(10):471-479. doi:10.20452/pamw.1413
30. Aronson D, Mittleman MA, Burger AJ. Elevated blood urea nitrogen level as a predictor of mortality in patients admitted for decompensated heart failure. *The American Journal of Medicine.* 2004;116(7):466-473. doi:10.1016/j.amjmed.2003.11.014
31. Murata A, Kasai T, Matsue Y, et al. Relationship between blood urea nitrogen-to-creatinine ratio at hospital admission and long-term mortality in patients with acute decompensated heart failure. *Heart Vessels.* 2018;33(8):877-885. doi:10.1007/s00380-018-1135-3
32. Kjaergaard J, Iversen KK, Akkan D, et al. Predictors of right ventricular function as measured by tricuspid annular plane systolic excursion in heart failure. *Cardiovascular Ultrasound.* 2009;7(1):51. doi:10.1186/1476-7120-7-51