

**UNIVERSITATEA “LUCIAN BLAGA” SIBIU
FACULTATEA DE MEDICINĂ “VICTOR PAPILIAN”**

**DISFUNCTIA CARDIO-VASCULARĂ DIN
CIROZELE HEPATICE**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

COORDONATOR:

PROF.DR. MANIȚIU IOAN

DOCTORAND:

LORENA MĂRIEȘ

**SIBIU
2013**

CUPRINS

LISTA BREVIERILOR.....	5
INTRODUCERE.....	6

I. PARTEA GENERALĂ

CAPITOLUL 1- *Ciroza hepatică- definiție, etiologie, patogeneză, fiziopatologie*

1.1. DEFINIȚIE	10
1.2. ETIOLOGIE	10
1.2.1. Alcoolul	13
1.2.2. Virusurile hepatitice	13
1.2.3. Substanțele hepatotoxice	14
1.2.4. Factorii nutriționali	14
1.2.5. <i>Ciroza cardiacă</i>	15
1.2.6. Cauzele ereditare ale cirozei	15
1.2.7. <i>Obstrucția biliară</i>	15
1.3. PATOGENEZĂ	16
1.3.1. Clasificarea cirozei	18
1.3.2. Anatomie patologică	20
1.4. FIZIOPATOLOGIE	21
1.4.1. Metabolismul carbohidraților	22
1.4.2. Metabolismul aminoacizilor și al amoniacului	22
1.4.3. Sinteza și degradarea proteinelor	23
1.4.4. Metabolismul hormonal	23
1.4.5. Metabolismul lipidic	24
1.4.6. Tulburările echilibrului acido-bazic	24
1.4.7. Deficitul funcției antitoxice	24
1.4.8. Intoxicațiile medicamentoase	24
1.4.9. Endotoxemia și bacteriemia endogenă	24
1.4.10. Metabolismul bilirubinei.....	25
1.4.11. <i>Sindromul de hipertensiune portală</i>	25
1.4.12. <i>Ascita în ciroza hepatică</i>	26
1.4.13. <i>Encefalopatia hepatoportală</i>	26

CAPITOLUL 2 - Disfuncția cardio-vasculară din cirozele hepatice: considerații teoretice

2.1. INTRODUCERE	27
2.2. CARDIOMIOPATIA CIROTICĂ	29
2.2.1. Definiție	29
2.2.2. Epidemiologie	29
2.2.3. Etiopatogeneză	30
2.2.3.1. Rolul modificărilor din membrana cardiomiocitelor.....	30
2.2.3.2. Rolul β -adrenoreceptorilor ventriculari	31
2.2.3.3. Rolul receptorilor muscarinici ventriculari	32
2.2.3.4. Rolul canalelor de K^+ ventriculare	32
2.2.3.5. Rolul canalelor de Ca^{2+} extracelulare și din reticulul sarcoplasmic	33
2.2.3.6. Rolul schimbătorului de ioni Na^+/Ca^{2+}	34
2.2.3.7. Rolul monoxidului de carbon	35
2.2.3.8. Rolul canabinoizilor și a receptorilor lor	35
2.2.3.9. Rolul oxidului nitric	37
2.2.3.10. Rolul apoptozei în afectarea funcției miocardului în ciroză.....	38
2.2.4. Fiziopatologie	39
2.2.4.1. Disfuncția vasculară.....	39
2.2.4.2. Disfuncția sistolică	40
2.2.4.3. Disfuncția diastolică.....	43
2.2.4.4. Anomalii electrofiziologice	45
2.2.4.5. Disfuncția autonomă	46
2.2.5. Diagnostic pozitiv	48
2.2.5.1. ECG în cardiomiopatia cirotică	49
2.2.5.2. Echocardiografia în cardiomiopatia cirotică	50
2.2.5.3. Sistemul peptidelor natriuretice	52
2.2.5.3.1. Peptidul natriuretic B (BNP)	53
2.2.5.3.2. Fragmentul N-terminal al BNP	54
2.2.5.3.3. BNP și NT-pro-BNP în cardiomiopatia cirotică	54
2.2.5.3.4. Valoarea de diagnostic și prognostic a peptidelor natriuretice.....	54
2.2.6. Linii potențiale de abordare terapeutică	55

PARTEA SPECIALĂ

CAPITOLUL 3 - Cercetări personale privind disfuncția cardiovasculară din cirozele hepatice

3.1. INTRODUCERE	56
3.2. SCOPUL LUCRĂRII	57
3.3. PACIENȚI ȘI METODĂ	57
3.4. STRUCTURA LOTULUI DE PACIENȚI	58
3.5. STUDIUL 1 – Relația dintre stadiul cirozei, complicațiile acesteia, și valorile NT-pro-BNP	64
3.5.1. Scop	64
3.5.2. Material și metodă	64
3.5.3. Rezultate	65
• <i>Relația dintre stadiul și etiologia cirozei</i>	65
• <i>Relația dintre stadiul cirozei și NT-pro-BNP</i>	69
• <i>Complicațiile și bolile asociate cirozei</i>	72
• <i>Relația dintre vechimea luării în evidență a cirozei și valorile NT-pro-BNP</i>	76
• <i>Relația insuficiență renală cronică (IRC) – NT-pro-BNP</i>	77
• <i>Relația diabet zaharat (DZ) – NT-pro-BNP</i>	78
3.5.4. Discuții	81
• <i>Variabilitatea NT-pro-BNP, alegerea valorilor de referință, rezultate</i>	81
• <i>Complicațiile cirozei</i>	84
3.5.5. Concluzii	85
3.6. STUDIUL 2- Analiza gradului de afectare cardiacă depistată prin examen clinic, ECG, Ecocardiografie și relația acesteia cu valorile NT-pro-BNP	86
3.6.1. Scop	86
3.6.2. Material și metodă	86
3.6.3. Rezultate	87
• <i>Relația NT-pro-BNP – atriol stâng (AS)</i>	95
• <i>Relația NT-pro-BNP – Regurgitare Mitrală</i>	97
• <i>Relația NT-pro-BNP – Reflux Valva Tricuspidă</i>	98
• <i>Relația NT-pro-BNP – Reflux Valva Pulmonară</i>	100
• <i>Relația NT-pro-BNP – Reflux Aortă</i>	101
• <i>Relația NT-pro-BNP – interval QT</i>	105
3.6.4. Discuții	108
3.6.5. Concluzii	111
3.7. STUDIUL 3- Relația dintre valorile NT-pro-BNP și inserția TIPS	112
3.7.1. Premise	112
3.7.2. Scop	112

3.7.3. Material și metodă	112
3.7.4. Rezultate	112
3.7.5. Discuții	115
3.7.6. Concluzii	117
3.8. STUDIUL 4 – Relația valori NT-pro-BNP și QT- tratament medicamentos	118
3.8.1. Scop	118
3.8.2. Material și metodă	118
3.8.3. Rezultate	118
• <i>Relația valori NT-pro-BNP – tratament cu diuretice</i>	118
• <i>Relația durata QT-tratament cu Propranolol</i>	122
3.8.4. Discuții	126
3.8.5. Concluzii	127
3.9. REZULTATE ȘI CONCLUZII	128
3.9.1. Rezultate	128
3.9.2. Concluzii	132
3.10. LIMITE ALE STUDIULUI	133
3.11. ORIGINALITATEA TEZEI	133
BIBLIOGRAFIE	134

INTRODUCERE

Termenul de “ciroză” provine din grecescul “ khirros” însemnând galben-portocaliu, numele bolii fiind astfel determinat de culoarea maron-deschis a ficatului și nu de consistența sa crescută. Laë nec, căruia pe bună dreptate i se atribuie paternitatea cirozei, afirmă în tratatul său că a fost impresionat de culoarea ficatului. De-a lungul timpului, termenul de ciroză a fost identificat cu scleroza ficatului, uitându-se aproape semnificația sa de culoare.

Vascularizația ficatului provine din vena portă și artera hepatică, vena portă asigurând 75% din debitul hepatic total. Aceste două vase asigură o dublă circulație : nutritivă (artera hepatică) și funcțională (vena portă). Venele suprahepatice se varsă în vena cavă inferioară în apropierea intrării acesteia în atriul drept. Astfel, ficatul se interpune între sângele abdominal drenat prin vena portă și vena cavă inferioară, și cord.

Această dispoziție face ca ficatul să fie afectat de anomalii ale presiunii hemodinamice la oricare din aceste două niveluri (portă și cava inferioară) . Cea mai cunoscută dintre aceste anomalii este sindromul de hipertensiune portală.

De asemenea, locul de vărsare al venelor suprahepatice, în apropierea atriului drept, favorizează repercursiunea creșterilor de presiune în atriul drept asupra circulației hepatice. Hipertensiunea în atriul drept determină creșterea presiunii în sectorul cavei inferioare, care va produce congestie în sectorul venelor suprahepatice și stază intrahepatică.

Ciroza cardiacă este o formă de excepție a cirozei hepatice; apare cu frecvență redusă (0,4% din cazuri) în insuficiența cardiacă congestivă, predominând în insuficiențele cardiace vechi, cu decompensări repetate, din cadrul insuficienței tricuspidiene, a pericarditei constrictive sau a stenozei pulmonare .

Factorii hemodinamici răspunzători de producerea cirozei sunt: scăderea debitului cardiac, creșterea presiunii în atriul drept, la care se pot adăuga încetinirea circulației sinusoidale și infecțiile supraadăugate (endocardită bacteriană, infecție respiratorie).

Pe de altă parte, așa cum apar modificări hepatice în insuficiența cardiacă, așa apar și modificări cardiace în ciroza hepatică. Ficatul și inima fiind direct interconectate vascular, așa cum am prezentat anterior, afectarea primară a unuia dintre ele, produce afectarea secundară a celuilalt. Dacă afectarea hepatică din insuficiența cardiacă este bine cunoscută, termenii de „ciroză cardiacă” sau „ficat cardiac” fiind încetățeniți, nu același lucru se întâmplă cu afectarea cardiacă din ciroza hepatică, noua entitate clinică, denumită „cardiomiopatia cirotică”, nefiind la fel de bine cunoscută.

De altfel, ciroza hepatică nu este numai o boală de organ, modificările produse ca urmare a afectării diverselor funcții ale ficatului au ecouri la nivelul întregului organism. Astfel, plămâni sunt afectați sub forma sindromului

hepatopulmonar, rinichii sub forma sindromului hepatorenal, creierul sub forma encefalopatiei hepatice, etc.

„Cardiomiopatia cirotică” este o entitate recent recunoscută, care constă în incompetență sistolică în condiții de stres, disfuncție diastolică datorată modificării relaxării diastolice și modificări electrofiziologice în absența oricărei boli cardiace cunoscute.

Clinic, incompetența sistolică este cel mai evidentă când pacienții sunt supuși unui stres, fie el fizic sau farmacologic, sau când vasodilatația arterială periferică cere un debit cardiac crescut, cum se întâmplă în cazul infecțiilor bacteriene.

Se știe că pacienții cu ciroză sunt foarte susceptibili de a dezvolta infecții bacteriene, peritonita bacteriană spontană fiind cea mai frecventă infecție în ciroza avansată. De asemenea, pacienții cu ciroză pot deveni la un moment dat, în cursul terapiei, candidați pentru un transplant hepatic sau pentru o inserție a unui șunt portosistemic transjugular intrahepatic (TIPS), ambele intervenții reprezentând factori de stres pentru cord și putând demasca o cardiomiopatie cirotică.

De altfel, s-a observat că până la 56% din pacienții transplantați au prezentat hipoxemie și edem pulmonar în perioada postoperatorie. De asemenea, mortalitatea asociată cu cauze cardiace ajunge la 7% în perioada imediată și medie post-transplant.

Datorită acestei situații, abilitatea de a descoperi care indivizi vor prezenta evenimente cardiovasculare în timpul și după transplantul hepatic este de o mare importanță în procesul de selecție al pacienților.

Cardiomiopatia cirotică poate fi diagnosticată folosind o combinație între electrocardiogramă, echocardiografie bidimensională, și markeri din ser, ca peptidul natriuretic B. De asemenea, datorită complicațiilor pulmonare concomitente, a fiabilității ei crescute și a capacității de a oferi o imagine cardio-pulmonară de ansamblu, la acestea se poate adăuga, chiar de primă intenție, o radiografie toracică.

PARTEA SPECIALĂ

Cercetări personale privind disfuncția cardio-vasculară din cirozele hepatice

SCOPUL LUCRĂRII

Scopul acestei lucrări este de a evalua NT-pro-BNP ca biomarker cardiac, respectiv demonstrarea relației dintre nivelul crescut al acestuia și gradul afectării cardiace la pacienții cu ciroză hepatică .

PACIENȚI ȘI METODĂ

Lotul de studiu a fost constituit din pacienți internați în Clinica de Transplant Hepatic din Homburg, Germania, unde timp de 3 luni, în perioada februarie-aprilie 2011, am selecționat și urmărit pacienții și am întocmit fișele de protocol necesare studiului.

Criteriile de includere în studiu au fost reprezentate de: pacienți cu diagnostic clar stabilit de ciroză hepatică (clinic și paraclinic), și cu simptome atribuite acestei afecțiuni.

Nu au fost incluși pacienții cu ciroze secundare: ciroză cardiacă, sindrom Budd-Chiari, etc.

Lotul de studiu l-am constituit din 54 de pacienți internați în spital pentru monitorizarea cirozei hepatice diagnosticate anterior prin examinări clinice, paraclinice și de laborator. Majoritatea pacienților (45) erau pe lista de transplant hepatic a clinicii.

Pacienții au fost evaluați din punct de vedere hepatologic și cardiologic prin examen clinic, ecografie abdominală, ecocardiografie, radiografie pulmonară, electrocardiogramă și investigații de laborator ca bilirubină, transaminaze hepatice, factori de coagulare, albumină, creatinină. De asemenea, NT-pro-BNP a fost determinat la toți pacienții în ziua internării în clinică.

La fiecare pacient am întocmit o fișă de protocol, aceasta cuprinzând inițialele numelui și prenumelui, vârsta, sexul, antecedentele personale fiziologice și patologice semnificative, diagnosticul, rezultatul investigațiilor și analizelor de laborator, tratamentul urmat.

Pentru îndeplinirea obiectivului lucrării, am studiat relația dintre stadiul cirozei, complicațiile acesteia, și valorile NT- pro-BNP; am analizat gradul de afectare cardiacă prin examen clinic, ECG, ecocardiografie și relația cu NT-pro-BNP; am studiat relația dintre valorile NT-pro-BNP și afectări specifice cardiace; relația dintre valorile NT-pro-BNP și inserția de șunt transjugular intrahepatic portosistemic; relația dintre valorile NT-pro-BNP, QT și tratamentul medicamentos urmat de pacienți.

Analiza statistică:

Datele pe care le-am obținut de la fiecare pacient le-am centralizat într-un tabel nominal și le-am introdus într-o bază de date care permite analiza statistică în funcție de parametri luați în studiu: sex, vârsta, vechimea luării în evidență cu diagnosticul de ciroză hepatică, etiologia cirozei, stadiul cirozei, valorile NT-pro-BNP, complicații și boli asociate cirozei, semnele de afectare cardiacă, durata intervalului QT, refluxurile valvulare.

Am folosit programul “Epi Info” pentru crearea și gestionarea bazei de date, program dezvoltat de Organizația Mondială a Sănătății cu scopul utilizării lui în studiul epidemiologiei bolilor și perfecționat de-a lungul timpului, de la crearea sa în Atlanta-Georgia – SUA, astfel încât să vină în întâmpinarea celor mai rafinate nevoi ale cercetării în domeniul medical.

Fiind vorba de caracteristici calitative alternative (prezența sau absența unui simptom, a unei complicații sau a unei modificări), am folosit în acest studiu Testul de semnificație statistică “Chi-pătrat” pentru a demonstra prezența sau absența diferențelor semnificative între:

- pacienții care au fost supuși unui anumit tratament, comparativ cu cei care nu au beneficiat de acel tratament. Am analizat astfel relația dintre inserția TIPS și valorile NT-pro-BNP, tratamentul cronic cu diuretice și valorile NT-pro-BNP, precum și tratamentul cu Propranolol și durata intervalului QT.
- valorile NT-pro-BNP și semnele de afectare cardiacă, durata intervalului QT și prezența sau absența refluxurilor valvulare
- asocierea stadiului cirozei cu valorile NT-pro-BNP, precum și a asocierii dintre complicații/boli asociate și etiologia cirozei.

Rezultatele le-am prezentat în tabele care permit o analiză detaliată a fenomenului, precum și în grafice care evidențiază sugestiv fenomenul analizat.

STRUCTURA LOTULUI DE PACIENȚI

Lotul de studiu a fost constituit în cea mai mare parte din bărbați cu vârsta între 50-59 ani.

Studiind structura lotului în funcție de etiologia cirozei și sex, am constatat că lotul a fost constituit în cea mai mare parte din pacienți cu ciroză etanolică (24), dintre aceștia majoritatea fiind bărbați (17).

Vechimea cea mai mare am înregistrat-o în cazul bolnavilor cu ciroză de etiologie virală (HVC), în timp ce cirozele autoimune și medicamentoase au fost luate în evidență de 1 an.

STUDIUL 1 – Relația dintre stadiul cirozei, complicațiile acesteia, și valorile NT-pro-BNP

Material și metodă

Am studiat fișele de protocol întocmite celor 54 de pacienți și am extras date despre vârstă, sex, diagnostice și valoarea NT-pro-BNP.

NT-pro-BNP a fost determinat prin chemoelectroluminiscență (ECLISA), folosind un sistem COBAS (proBNPII_cobas_2011-06,V6 pdf BNP_CalSet_2007-10_V2pdf).

Valorile NT-pro-BNP obținute la subiecții pe care i-am studiat, s-au întins pe o plajă foarte mare, de la 15 la 2342 pg/ml. Am considerat valori negative cele mai mici de 250 pg/ml, iar valori pozitive cele mai mari sau egale cu 250 pg/ml, cu scopul de a studia relația dintre NT-pro-BNP și afectarea cardiacă din ciroza hepatică pe criteriul valorilor pozitive.

Datele obținute le-am centralizat și prelucrat statistic,

Pentru stadializarea cirozei s-a folosit scorul Child-Pugh-Turcotte. Acest scor este utilizat pentru estimarea prognosticului unei boli hepatice cronice care asociază insuficiență hepatică (ciroza hepatică). El implică 5 parametri alterați în bolile hepatice, a căror severitate este gradată de la 1 la 3 (3 fiind cel mai sever).

Rezultate și concluzii

- Majoritatea valorilor NT-pro-BNP pozitive s-au găsit la grupa de vârstă 50-59 de ani, în stadiul B al cirozei.
- Cele mai multe complicații s-au regăsit la grupa de vârstă 50-59 ani pentru că aici s-au încadrat cei mai mulți subiecți, însă raportarea procentuală a complicațiilor la numărul subiecților dintr-o grupă de vârstă, ne-a arătat că nu sunt diferențe statistic semnificative între grupele de vârstă, cu excepția cancerului hepatic.
- S-a observat o tendință de asociere a NT-pro-BNP pozitiv cu IRC și a NT-pro-BNP negativ în cazul bolnavilor fără IRC, cu toate că aplicarea testului Chi pătrat nu a confirmat o asociere statistic semnificativă.
- Nu s-a observat o asociere nici a DZ cu NT-pro-BNP pozitiv, nici a absenței DZ cu NT-pro-BNP negativ.

STUDIUL 2- Analiza gradului de afectare cardiacă depistată prin examen clinic, ECG, Ecocardiografie și relația acesteia cu valorile NT-pro-BNP

Material și metodă

Pentru analiza gradului de afectare cardiacă, fiecare pacient din lot a fost supus unui control cardio-vascular care a constat din:

1. Examenul clinic al aparatului cardio-vascular cu notarea semnelor și simptomelor pozitive, și anume acelea care sugerează afectarea cordului.
2. Radiografia toracică pentru depistarea modificărilor de formă, mărime și așezare ale cordului.
3. Electrocardiograma pentru depistarea modificărilor electrice și notarea lor, cu accent pe intervalul QT. Pe electrocardiogramă am urmărit în principal mărimea intervalului QT, știind că prelungirea sa poate face parte dintre modificările electrofiziologice din cardiomiopatia cirotică. Un interval QT ajustat de 460 ms sau mai mult la femei, și de 450 ms sau mai mult la bărbați, este considerat un interval QT prelungit, iar un QT de 390 ms sau mai puțin, este considerat un interval scurt. Electrocardiograma s-a efectuat folosind un program computerizat, „Smartsoft-EKG”, dezvoltat de dr. Gerhard Schmidt din Neunkirchen, Germania.
4. Ecocardiografia pentru notarea prezenței modificărilor cardiace specifice afectării cordului, cu accent pe dilatația atrului stâng, și refluxurile mitral, tricuspidian, pulmonar și aortic. Ecograficul folosit a fost Vivid E9, al firmei General Electric.
5. Dozarea peptidului natriuretic în serul bolnavilor, în vederea studiului relației dintre creșterea NT-pro-BNP și gradul de afectare cardiacă. Pentru aceasta s-a folosit același sistem Cobas menționat în studiul anterior.

Datele obținute au fost centralizate și prelucrate statistic, folosind metodele prezentate la metodologia generală.

Rezultate și concluzii

Majoritatea pacienților din studiul nostru nu au avut simptome sau semne cardio-vasculare la momentul luării în studiu, dar au existat și câțiva care au avut sufluri sistolice sau diastolice. De asemenea au existat pacienți cu diagnostic de insuficiență tricuspida sau mitrală în antecedente (1 pacient cu diagnostic de insuficiență tricuspida și mitrală și 2 pacienți cu diagnostic de insuficiență mitrală), precum și 1 pacient cu diagnostic de fibrilație atrială atipică. Deoarece numărul acestora a fost foarte mic și nu a existat o corelație

între simptome, semne și diagnostic (există pacienți cu semne și fără diagnostic și invers), precum și datorită faptului că nu am constatat o legătură între existența lor și valorile NT-pro-BNP, nu am insistat asupra acestor cazuri.

La pacienții la care s-au decelat modificări la radiografia pulmonară standard, s-a găsit: cord puțin mărit de volum, BPOC cu emfizem sau semne vasculare ale unei presiuni pulmonare venoase.

Ecocardiografia la toți pacienții studiați a decelat o funcție de pompă sistolică normală, ventricul stâng de dimensiuni normale și lipsa anomaliilor regionale de mișcare a peretelui ventricular, respectiv a akineziilor. Funcția sistolică a fost normală și la pacienții cu inserție de șunt transjugular intrahepatic portosistemic (TIPS), ducând astfel la concluzia că nu se poate lua în considerare o disfuncție sistolică la pacienții studiați.

Un singur pacient a prezentat disfuncție diastolică gr.II evidențiată ecocardiografic (E/A 1,11) și alți doi pacienți au prezentat semne ale unei disfuncții diastolice incipiente, toți având însă valori negative ale NT-pro-BNP.

Am studiat din punct de vedere statistic, relația dintre cele 5 tipuri de semne: clinice, radiologice, electrocardiografice, ecografice și de laborator.

Astfel, am observat frecvența de apariție a semnelor (P = prezent / pozitiv) și frecvența absenței semnelor (N = normal, negativ, absent) la cei 54 de subiecți și am constatat că 38 de bolnavi (70,4%) au modificări ecocardiografice, 28 de bolnavi (51,9%) au modificari ECG, 17 bolnavi (31,5%) au NT-pro-BNP peste 250 pg/ml. Semne clinice de afectare cardiacă am găsit doar la 14 din cei 54 de subiecți (25,9%), iar semne radiologice am găsit la doar 10 din cei 54 de subiecți (18,5%).

- Se observă tendința de asociere a NT-pro-BNP pozitiv cu AS mărit și a NT-pro-BNP negativ cu AS normal, cu toate că aplicarea testului Chi pătrat nu confirmă o asociere statistic semnificativă.
- Se observă tendința de asociere a NT-pro-BNP pozitiv cu regurgitarea mitrală și a NT-pro-BNP negativ în cazul bolnavilor fără reflux mitral, cu toate că aplicarea testului Chi pătrat nu confirmă o asociere statistic semnificativă.
- Se observă asocierea NT-pro-BNP pozitiv cu refluxul tricuspidian și a NT-pro-BNP negativ în cazul bolnavilor fără reflux, iar aplicarea testului Chi pătrat confirmă o asociere statistic semnificativă.
- Nu am găsit asociere statistic semnificativă între valorile NT-pro-BNP și refluxul pulmonarei.
- Nu am găsit asociere statistic semnificativă între valorile NT-pro-BNP și refluxul aortei.
- Asocierea dintre valorile pozitive ale NT-pro-BNP și prelungirea intervalului QT este statistic semnificativă.

STUDIUL 3- Relația dintre valorile NT-pro-BNP și inserția TIPS

Material și metodă

Consultând fișele de protocol am constatat că opt pacienți din lotul studiat au avut inserție de TIPS în antecedente. Am analizat acești pacienți din punctul de vedere al vârstei, sexului și valorilor NT-pro-BNP. Datele obținute au fost centralizate și prelucrate statistic după cum s-a prezentat la metodologia generală.

Rezultate și concluzii

- Frecvența de apariție a valorilor NT-pro-BNP pozitive a fost cu 7% mai mare în rândul pacienților cu TIPS decât în rândul acelor fără TIPS; cu toate că această valoare nu indică o diferență statistic semnificativă, arată o tendință de creștere a valorilor NT-pro-BNP la pacienții cu TIPS (crește presarcina).
- Valorile NT-pro-BNP pozitive sunt cu 11% mai frecvente la sexul feminin.
- Am remarcat o tendință de creștere a numărului subiecților cu valori NT-pro-BNP pozitive la grupa de vârstă peste 60 ani din rândul acelor cu TIPS.
- În ceea ce privește subiecții fără TIPS, nu au existat diferențe semnificative pentru cele trei grupe de vârstă.

În studiul meu, după cum am menționat anterior, nu s-a putut lua în considerare o disfuncție sistolică la pacienții studiați, iar cei 3 pacienți din lot care au prezentat semne ale unei disfuncții diastolice, au avut valori negative ale NT-pro-BNP.

Rezultatele obținute se pot datora timpului scurs între inserția TIPS și determinarea NT-pro-BNP (peste 1 an), timp care a permis probabil valorilor NT-pro-BNP să se normalizeze, precum și numărului mic de pacienți care au avut inserție TIPS din lotul luat în studiu.

STUDIUL 4 – Relația valori NT-pro-BNP și QT- tratament medicamentos

Material și metodă

Din lotul studiat am selectat pacienții care au urmat tratament cu diuretice, precum și pe cei care au urmat tratament cu Propranolol. În categoria „diuretice” am inclus Spironolactona, Furosemidul, Torasemidul.

La acești pacienți am urmărit valorile NT-pro-BNP, precum și durata intervalului QT. Datele obținute au fost centralizate și prelucrate statistic pe grupe de vârstă și sex.

Rezultate și concluzii

- Nu putem afirma că tratamentul continuu mai mulți ani cu diuretice ar influența într-un sens valorile NT-pro-BNP.
- În cazul analizei pe grupe de vârstă și sex, diferențele constatate nu au fost semnificative statistic.
- Modificarea QT a apărut mai frecvent la pacienții care nu au luat Propranolol, ceea ce ne face să afirmăm că Propranololul protejează durata normală a intervalului QT, în primul rând prin prevenirea alungirii acestuia.
- S-a observat un număr semnificativ mai mic de cazuri care au intervalul QT normal în rândul subiecților fără tratament cu Propranolol, spre deosebire de cei care au urmat acest tratament, la toate grupele de vârstă.

REZULTATE ȘI CONCLUZII

Rezultate

1. Lotul studiat a fost constituit în principal din bărbați, majoritatea acestora încadrându-se în grupa de vârstă 50-59 ani.

2. În ceea ce privește etiologia cirozei hepatice, aceasta a fost preponderent etanolică, majoritatea pacienților cu ciroză de această etiologie, fiind de asemenea bărbați.

3. În ceea ce privește vechimea luării în evidență, cea mai mare valoare s-a înregistrat în cazul bolnavilor cu ciroză de etiologie virală (HVC), în timp ce la polul opus s-au situat cirozele autoimune și medicamentoase.

4. Majoritatea pacienților din lotul studiat s-au încadrat în stadiul Child B, etiologia predominantă în acest stadiu fiind de asemenea cea etanolică, urmată de HVC. Acest stadiu al cirozei a predominat la toate grupele de vârstă, cu un vârf la bărbații între 50-59 ani.

5. Majoritatea valorilor NT-pro-BNP considerate pozitive s-au regăsit în grupa de vârstă 50-59 ani, în stadiul Child B al cirozei.

6. Majoritatea pacienților din lotul studiat au prezentat complicații ale cirozei ca: ascită (70,4%), varice esofagiene (79,6%), splenomegalie (70,4%), encefalopatie hepatică (42,6%) și cancer hepatic (14,8%). Cele mai multe complicații s-au regăsit la grupa de vârstă 50-59 ani, pentru că aici s-au încadrat cei mai mulți subiecți, dar raportarea procentuală nu a găsit diferențe statistic semnificative între grupele de vârstă, cu excepția cancerului hepatic.

7. Privind legătura dintre etiologia cirozei și apariția ascitei, am remarcat că majoritatea cazurilor de ascită s-au înregistrat la pacienții cu ciroză etanolică. În ceea ce privește repartiția complicațiilor pe grupe de vârstă, am remarcat prezența splenomegaliei la toți subiecții cu vârsta sub 50 de ani, precum și prezența varicelor esofagiene la 93% din subiecții cu vârsta peste 60 de ani.

8. Semnele de hipertensiune portală au predominat la sexul masculin la toate grupele de vârstă, cele mai multe înregistrându-se la grupa de vârstă 50-59 ani în care sunt cei mai mulți subiecți, însă repartiția procentuală a arătat că nu sunt diferențe statistic semnificative între numărul de apariții a semnelor de hipertensiune portală.

9. Nu s-a găsit o legătură semnificativă statistic între vechimea luării în evidență și valorile NT-pro-BNP, ceea ce m-a determinat să afirm că data luării în evidență nu corespunde cu data apariției cirozei. S-a găsit o asociere statistic semnificativă doar între ascită și valorile pozitive ale NT-pro-BNP; putem trage astfel concluzia că prezența hipertensiunii portale nu influențează în mod semnificativ creșterea peptidului natriuretic în serul bolnavilor.

10. S-a observat o tendință de asociere a NT-pro-BNP pozitiv cu IRC și a NT-pro-BNP negativ în cazul bolnavilor fără IRC, cu toate că aplicarea testului Chi pătrat nu a confirmat o asociere statistic semnificativă.

11. În ceea ce privește relația diabet zaharat- NT-pro-BNP, nu se observă o asociere nici a DZ cu NT-pro-BNP pozitiv, nici a absenței DZ cu NT-pro-BNP negativ.

12. Există o asociere statistic semnificativă între metoda folosită pentru depistarea afectării cardiace și prezența semnelor de afectare cardiacă. Frecvența semnelor de afectare cardiacă prin cele 4 metode (ex. clinic, ex. radiologic, ECG, ECO și ex. de laborator) este mai mare în cazul metodei ecografice (38 de subiecți cu modificări ecografice din 54 subiecți = 70%), urmată de ECG (28 de subiecți cu modificări ECG din 54 = 52%), apoi de examenul clinic (14 din 54 subiecți = 26%), pe ultimul loc situându-se investigația radiologică, cu 10 subiecți cu semne prezente din 54 = 18%. Apreciez că examenul clinic și cel radiologic s-au canalizat pe investigarea cirozei în defavoarea investigației inimii.

Cu toate că semnele de afectare cardiacă sunt mai multe la sexul masculin, aceasta se datorează faptului că 34 din cei 54 subiecți sunt bărbați (63%), frecvența de apariție a semnelor de afectare cardiacă este de $46/20=2,3$ semne la o femeie, respectiv $61/34=1,8$ semne la un bărbat, diferențele între sexe fiind statistic nesemnificative.

În mod similar, cu toate că semnele de afectare cardiacă sunt mai frecvente la grupa de vârstă 50-59 de ani, aceasta se datorează faptului că în aceasta grupă sunt 29 din cei 54 de subiecți (54%), frecvența de apariție a semnelor de afectare cardiacă este de $52/29=1,9$ semne la un subiect din grupa 50-59 de ani, respectiv $34/14=2,4$ semne la un subiect din grupa peste 60 de ani și $21/11=1,9$ semne la un subiect din grupa sub 50 de ani, diferențele între grupe fiind statistic ne semnificative.

13. Asocierea între valorile NT-pro-BNP obținute și prezența sau absența semnelor de afectare cardiacă obținute prin cele 4 metode de investigare a inimii (clinică, radiologică, ECG și ECO) nu este semnificativă din punct de vedere statistic, motiv pentru care am verificat asocierea dintre valorile NT-pro-BNP și prezența semnelor obținute prin fiecare metodă în parte, evitând în acest fel suprapunerea unor semne ale unei metode peste semne ale altei metode.

14. Asocierea NT-pro-BNP – semne clinice (5 semne clinice din 14 se asociază cu NT-pro-BNP+ = 36%), asocierea NT-pro-BNP – ECO (15 semne eco din 38 se asociază cu NT-pro-BNP+ = 39%), precum și asocierea NT-pro-BNP – ECG (8 semne ECG din 28 se asociază cu NT-pro-BNP+ = 29%) sunt ne semnificative statistic, iar asocierea NT-pro-BNP – Rx (6 semne Rx din 10 se asociază cu NT-pro-BNP+ = 60%) este statistic semnificativă.

Subiecții de sex feminin cu NT-pro-BNP pozitiv, au prezente semnele de afectare cardiacă în procent de 53%, iar la sexul masculin procentul este de 27%.

Cele mai multe semne de afectare cardiacă asociate cu NT-pro-BNP pozitiv se găsesc la grupa de vârstă peste 60 de ani (14 din 29, adică 48%), iar dintre acestea, semnele ecografice sunt pe locul întâi (5 din 9, adică 55%), iar cele mai puține semne de afectare cardiacă asociate cu NT-pro-BNP pozitiv se găsesc la grupa sub 50 de ani.

15. Există o asociere statistic semnificativă între valorile NT-pro-BNP și durata intervalului QT. Astfel, majoritatea subiecților cu valori ale NT-pro-BNP normale, au intervalul QT normal sau scurtat (33 din 37 subiecți, adică 89%), iar majoritatea subiecților cu valori NT-pro-BNP pozitive, au intervalul QT normal sau prelungit (17 subiecți din 17, adică 100% și nici un caz de NT-pro-BNP pozitiv nu se asociază cu intervalul QT scurtat.

Dintre subiecții cu NT-pro-BNP pozitiv, prelungirea intervalului QT este mai frecventă la femei (37%) față de bărbați (11%). Asocierea NT-pro-BNP pozitiv – QT prelungit este mai frecventă la grupa de vârstă peste 60 de ani (40% din subiecții cu NT-pro-BNP pozitiv se asociază cu QT lung).

16. Există o asociere a NT-pro-BNP pozitiv cu dilatarea atriului stâng și a NT-pro-BNP normal cu AS de mărime normală, mai puternică la femei (6 femei

din 8 cu NT-pro-BNP + au AS mărit, adică 75%) și la grupa de vârstă peste 60 de ani (4 subiecți din cei 5 cu NT-pro-BNP pozitiv au AS dilatat = 80%).

17. Există o asociere a NT-pro-BNP pozitiv cu refluxul mitral și a NT-pro-BNP negativ cu absența refluxului mitral. În cazul subiecților de sex feminin, asocierea este de 100%, toate cele 8 femei cu NT-pro-BNP pozitiv au fost depistați cu reflux mitral la cardioecho Doppler. La grupa de vârstă peste 60 de ani, asocierea este de asemenea maximă, toți subiecții cu NT-pro-BNP pozitiv au insuficiență mitrală.

18. Există o asociere a NT-pro-BNP pozitiv cu refluxul tricuspidei și a NT-pro-BNP negativ cu absența refluxului la tricuspida, statistic semnificativă la ambele sexe (8 bărbați din 9 cu BNP+ au reflux mitral = 89% și 7 femei din 8 cu NT-pro-BNP+ au reflux tricuspidian = 87%). La grupa de vârstă 50-59 de ani, 8 cazuri din 10 cu NT-pro-BNP+ se asociază cu refluxul tricuspidei (80%), iar la grupa peste 60 de ani, toate cele 5 cazuri cu NT-pro-BNP+ se asociază cu insuficiența tricuspidiană (100%).

19. Nu există o asociere statistic semnificativă între valorile NT-pro-BNP pozitive și refluxul pulmonarei, respectiv al aortei, nici per ansamblu, nici pe sexe și pe grupe de vârstă.

20. În ceea ce privește relația TIPS – NT-pro-BNP, nu există o diferență statistic semnificativă între frecvența de apariție a BNP > 250 pg/ml la pacienții cu TIPS mai vechi de 3 ani, față de cei fără TIPS, nici per ansamblu, nici la analiza pe sexe și la cea pe grupe de vârstă.

21. Privind relația dintre valorile NT-pro-BNP și tratamentul de lungă durată cu diuretice, nu am găsit o asociere statistic semnificativă nici per ansamblu, nici la analiza pe sexe și la cea pe grupe de vârstă.

22. Există o asociere statistic semnificativă între durata intervalului QT și tratamentul de lungă durată (peste 3 ani) cu Propranolol la bolnavii cu disfuncție cardiovasculară și ciroză hepatică. Astfel, 50% dintre subiecții care nu au urmat tratament cu Propranolol, au intervalul QT normal, jumătate dintre ei avându-l scurtat și jumătate avându-l alungit, în timp ce dintre pacienții care au urmat tratament de lungă durată cu Propranolol, doar 23,1% au intervalul QT modificat, la majoritatea fiind vorba de o scurtare a duratei lui (19,2%), deci Propranololul se pare că protejează dimensiunea normală a intervalului QT, în principal prin prevenirea alungirii acestuia.

La analiza pe sexe, diferența între pacienții tratați cu Propranolol și cei care nu au beneficiat de acest tratament este statistic semnificativă atât la bărbați, cât și la femei, neexistând diferențe între sexe.

La analiza pe grupe de vârstă, se mențin diferențele între cele două categorii de subiecți, fără să existe diferențe semnificative între grupele de vârstă.

Concluzii

- Depistarea și diagnosticarea disfuncției cardiace a bolnavilor cu ciroză hepatică necesită utilizarea metodelor specifice pentru evidențierea semnelor de afectare cardiacă și corelarea lor (clinice, ECG, radiologice, ecocardiografice și de laborator) simultan/în paralel cu cele folosite pentru analiza stadiului cirozei.
- În absența unor markeri care să indice originea cirotică a disfuncției cardio-vasculare, este foarte dificilă dovedirea prezenței corelației de tip cauză-efect dintre ciroza hepatică și disfuncția cardiacă, știut fiind că frecvența de apariție a bolilor cardiace crește o dată cu vârsta la toate persoanele, deci inclusiv la acelea care nu au ciroză hepatică.
- Creșterea peptidului natriuretic NT-pro-BNP peste 250 pg/ml în sângele bolnavilor cu ciroză, poate fi doar un indicator de prezumție al unei disfuncții cardio-vasculare.
- Asocierea între creșterea peptidului natriuretic NT-pro-BNP peste 250pg/ml în sânge și prezența unor semne de afectare cardiacă la bolnavii cu ciroză hepatică, este un indicator al unei posibile corelații între ciroză și disfuncția cardiacă.
- Prelungirea intervalului QT este mai frecventă la bolnavii cirolici care au peptidul natriuretic NT-pro-BNP peste 250 pg/ml sânge.
- Dintre semnele ecocardiografice, dilatarea atriului stâng, precum și refluxul mitral și/sau cel tricuspidian sunt mai frecvente la bolnavii cirolici care au peptidul natriuretic NT-pro-BNP peste 250 pg/ml sânge.
- Cercetarea ar putea fi extinsă prin mărirea limitei de 250 pg/ml sânge peste care am considerat pozitiv peptidul natriuretic NT-pro-BNP, însă ar

exista posibilitatea ca numărul prea mic de rezultate NT-pro-BNP pozitive să fie o piedică în calculul semnificației statistice a rezultatelor obținute.

- Valoarea peptidului natriuretic NT-pro-BNP în sângele bolnavilor cu ciroză nu a fost influențată de prezența șuntului porto-cav (TIPS).
- Tratatamentul diuretic de lungă durată (peste 3 ani) la bolnavii cu ciroză hepatică nu influențează valoarea peptidului natriuretic NT-pro-BNP în sânge.
- Tratatamentul de lungă durată al disfuncției cardiace cu Propranolol la bolnavii cu ciroză hepatică are rol protector asupra modificării duratei normale a intervalului QT, în primul rând prin prevenirea creșterii duratei acestuia.