



# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

**Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche  
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**

Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare  
Istituto di Cardiologia

Tesi di Laurea

## **Componenti Cardiache e Coronariche per la Morbilità e la Mortalità Osservate nel Paziente con Epatopatia Avanzata**

**Relatore:**

Chiar.<sup>mo</sup> Prof. Italo Porto

**Correlatore:**

Chiar.<sup>mo</sup> Prof. Giorgio Ghigliotti

**Candidata:**

Virginia Klun

*Anno accademico 2022-2023*

## INDICE

Introduzione .....	1
PARTE COMPILATIVA .....	2
1. Caratterizzazione Epidemiologica delle Principali Epatopatie.....	2
1.1. Epatopatia da alcol.....	2
1.2. Epatite da virus B.....	3
1.3. Epatite da virus C.....	3
1.4. Steatosi epatica non alcolica .....	3
1.5. Altre forme di epatopatia .....	4
1.6. Cirrosi epatica .....	5
1.7. Tumore epatico primitivo .....	5
1.8. Trapianto di fegato.....	6
2. Problematiche cardiovascolari nel Paziente con Epatopatia avanzata.....	7
2.1. Aterosclerosi coronarica ed extra-coronarica nel Paziente con Epatopatia avanzata .....	7
2.2. Aritmie ed Epatopatia nel Paziente con Epatopatia avanzata.....	8
2.3. Cardiopatia strutturale nel Paziente con Epatopatia avanzata .....	9
2.4. Coagulopatia nel Paziente con Epatopatia avanzata.....	15
3. La Consulenza cardiaca nel Paziente con Epatopatia Avanzata.....	19
3.1. Indicazione a terapia antitrombotica nel paziente con trombosi splancnica e nel paziente con elevato rischio cardio-embolico.....	19
3.2. La valutazione cardiaca pre-TIPS.....	21
3.3. La valutazione cardiaca pre-Trapianto di fegato .....	22
4. Uso dei farmaci e di <i>devices</i> di vaso- e cardio-protezione nel Paziente epatopatico: <i>challenges</i> anticipabili .....	26
4.1. Il trattamento della trombosi splancnica.....	26

4.2. Il trattamento della fibrillazione atriale.....	28
4.3. Il trattamento della stenosi aortica .....	29
4.4. Il trattamento della coronaropatia .....	30
CONTRIBUTO DI RICERCA .....	37
5. Identificazione delle Eziologie sottostanti alla LC e il loro trend temporale .....	40
6. Valutazione della Capacità Funzionale del Paziente con LC .....	42
6.1. Materiali e Metodi .....	42
6.2. Analisi Statistica .....	45
6.3. Risultati.....	45
7. Incidenza di Vasculopatia Coronarica nel Paziente con LC pre-chirurgia epatica maggiore .....	53
7.1. Materiali e Metodi .....	53
7.2. Risultati.....	53
Conclusioni .....	60
Bibliografia .....	61

## **Legenda**

AKI	Acute kidney injury
aPTT	Tempo di tromboplastina parziale attivata
ASA	Aspirina
AVK	Antagonisti della Vitamina K
BMS	Stent metallico
CABG	Bypass aorto-coronarico
CAD	Malattia coronarica
CCM	Cardiomiopatia cirrotica
CHF	Scompenso cardiaco
CTTA	Angiografia con tomografia computerizzata coronarica
CVD	Malattie cardiovascolari
DAPT	Duplicata terapia antiaggregante
DES	Stent a rilascio di farmaco
DMS	Disease Management Team
DMT2	Diabete mellito tipo 2
DOAC	Nuovi anticoagulanti orali
ECG	Elettrocardiogramma
EGDS	Esofagogastroduodenoscopia
FA	Fibrillazione atriale
FC	Frequenza cardiaca
FFR	Riserva frazionale di flusso
HBV	Epatite da virus B
HCC	Tumore epatico primitivo
HCV	Epatite da virus C
HPS	Sindrome epato-polmonare
HVPG	Gradiente pressorio venoso epatico
ICA	Angiografia coronarica invasiva
LAAO	Chiusura percutanea dell'auricola sinistra
LC	Cirrosi epatica
LMWH	Eparina a basso peso molecolare
LT	Trapianto di fegato

NAFLD	Steatosi epatica non alcolica
NASH	Steatoepatite non alcolica
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
PA	Pressione arteriosa
PCI	Angioplastica coronarica percutanea
PH	Ipertensione portale
POPH	Ipertensione porto-polmonare
PP	Piastrine
PSC	Prova da sforzo
PT	Tempo di protrombina
PVT	Trombosi della vena porta
QTc	Intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca
SAVR	Sostituzione valvolare aortica chirurgica
TAVI	Sostituzione valvolare aortica transcateretere
TIPS	Shunt porto-cavale intraepatico transgiugulare
TTE	Ecocardiogramma Transtoracico
VTE	Trombo-embolia venosa
VWF	Fattore di von Willebrand

## **Introduzione**

Le malattie cardiovascolari e le malattie epatiche rappresentano un grave problema per la salute pubblica in tutto il mondo. Entrambe queste patologie sono responsabili di un significativo carico di morbilità e mortalità, influenzando negativamente la qualità e riducendo l'aspettativa di vita dei pazienti. Le malattie cardiovascolari, che includono condizioni come l'aterosclerosi, l'infarto miocardico, l'insufficienza cardiaca e le aritmie, sono la principale causa di morte a livello mondiale. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), le malattie cardiovascolari causano circa 18 milioni di decessi all'anno. Questo sottolinea l'urgenza di affrontare efficacemente la prevenzione, la diagnosi precoce e il trattamento delle malattie cardiovascolari per ridurre il loro impatto sulla salute pubblica. Anche, le malattie epatiche, come la cirrosi epatica, l'epatite cronica e la steatosi epatica non alcolica, hanno un significativo impatto sulla salute pubblica. Secondo l'OMS, al pari delle malattie cardiache, le malattie del fegato rappresentano una delle principali cause di morbilità e mortalità in tutto il mondo. Le complicanze delle malattie epatiche, come l'insufficienza epatica e il carcinoma epatocellulare, possono portare a esiti fatali. (1,2)

La correlazione tra malattie cardiovascolari e malattie epatiche è complessa e multidirezionale. Le malattie cardiovascolari possono essere influenzate da fattori di rischio comuni, come l'ipertensione, l'obesità e il diabete, che sono anche fattori di rischio per le malattie epatiche. Allo stesso tempo, alcune condizioni epatiche possono predisporre all'insorgenza di malattie cardiovascolari, ad esempio attraverso l'infiammazione sistemica e l'alterazione del metabolismo lipidico.

La comprensione di questa interazione tra malattie cardiovascolari e malattie epatiche è cruciale per una gestione clinica efficace e per ridurre il carico di morbilità e mortalità associato a entrambe le patologie. Un approccio integrato e una prevenzione attiva possono contribuire a migliorare la prognosi dei pazienti e a promuovere la salute cardiovascolare ed epatica a livello globale.

## **PARTE COMPILATIVA**

### **1. Caratterizzazione Epidemiologica delle Principali Epatopatie**

I quadri clinici di interessamento epatico sono il risultato di molteplici triggers di danno epatico che da soli o più spesso in combinazione sono responsabili di un danno persistente nel tempo in grado di impattare sulle funzioni fisiologiche di questo organo.

Esistono induttori di danno epatico più frequenti (epatopatia da alcool, epatopatia da infezione virale con virus B e con virus C, steatosi epatica non alcolica) e meno frequenti, che hanno il comune denominatore di promuovere la progressione del danno epatico fino ai quadri avanzati di Cirrosi epatica (LC) e di Tumore Epatico Primitivo (HCC).

Prevalenza e incidenza di induttori di danno epatico e di quadri clinici di epatopatia avanzata sono spesso drammaticamente differenti tra diverse nazioni, e tale diversità è spesso dipendente da variabili sociali (e non mediche) che hanno un impatto enorme per la conservazione della salute.

#### **1.1. Epatopatia da alcool**

Il consumo cronico di alcool è la principale causa di insorgenza di epatopatia e di cirrosi in Europa. L'alcol agisce o come fattore indipendente o in sinergismo con altri fattori di rischio, quali l'obesità e le infezioni virali, aumentando il rischio di sviluppare HCC.

Il consumo di alcool è diminuito negli anni '90 ma è aumentato nell'ultimo decennio. A ciò ha contribuito la pandemia da Sars-Cov2 in quanto la quarantena prolungata e l'isolamento sociale hanno portato a un aumento dello stress e dell'ansia e conseguentemente a un aumento del consumo di alcool. (3,4)

Ci sono notevoli differenze tra i vari paesi con un consumo di alcool più alto nell'Europa dell'Est e uno più basso in Nord Africa e Medio Oriente. (5)

Dato l'aumentato consumo di alcool, la mortalità di cirrosi alcol-correlata è aumentata dal 1990 al 2019 e si stima continuerà ad aumentare fino al 2044. (4)

## **1.2. Epatite da virus B**

L'epatite cronica B (HBV) è la seconda causa principale sia di cirrosi che di HCC.

Colpisce tra lo 0.5 e lo 0.7% della popolazione europea con una prevalenza più alta in Romania (5.6%) e in Grecia (3.4%). La disponibilità del vaccino ha portato a una diminuzione della prevalenza. L'incidenza è di 0.2 e 11.2 casi su 100000 abitanti in Francia e Islanda rispettivamente.

Spesso HBV viene chiamato "*silent killer*" perché l'infezione acuta è sintomatica solo nel 30-50% dei casi per cui, spesso, non viene diagnosticata e trattata in tempo. Nel 2-6% degli adulti l'infezione cronicizza con lo sviluppo di cirrosi nel 20-30% dei casi e il 25% dei cirrotici svilupperà HCC.

Il tasso di mortalità HBV-correlata è di 2.7 e 2.5 decessi su 100000 abitanti in Spagna e Francia rispettivamente. (3)

## **1.3. Epatite da virus C**

L'epatite cronica C (HCV) è un'altra causa sia di cirrosi che di HCC che si sviluppano diversi anni dopo l'infezione. Dalla scoperta del virus alla fine degli anni '80, il numero dei nuovi casi di infezione è diminuito notevolmente rimanendo legato principalmente all'utilizzo di droghe per via endovenosa.

Colpisce tra lo 0.13 e il 3.26% della popolazione europea con una prevalenza più alta in Romania (3.6%) e in Italia (2.6%). L'incidenza è di 6.19 casi su 100000 abitanti.

L'infezione rimane asintomatica nel 90% dei casi. Nel 85% dei casi cronicizza con lo sviluppo di cirrosi nel 10-20% dei casi e il 7% dei cirrotici svilupperà HCC.

Il tasso di mortalità HCV-correlata è di 11.25 e 2.5 decessi su 100000 abitanti in Spagna e Francia rispettivamente, di cui 85% dovuti a cirrosi e 33% a HCC. (3)

## **1.4. Steatosi epatica non alcolica**

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è caratterizzata dall'eccessivo accumulo di grasso intraepatocitario che interessa più del 5% degli epatociti in assenza di altre cause specifiche



di epatopatia come un consumo di alcool significativo (20 g al giorno per gli uomini e 10 g al giorno per le donne) o un'infezione virale.

È caratterizzata da uno spettro continuo di lesioni epatiche che vanno dalla steatosi alla steatoepatite non alcolica (NASH) con diversi stadi di fibrosi distinguibili solo alla biopsia epatica fino ad arrivare alla cirrosi e all'HCC. (3)

La NAFLD e la NASH destano preoccupazione perché la loro prevalenza sta aumentando in seguito alla crescente epidemia di obesità, diabete mellito tipo 2 (DMT2) e sindrome metabolica. La NAFLD colpisce il 25% della popolazione mondiale mentre la NASH colpisce il 3-5%.

Nel 2030, i nuovi casi aumenteranno tanto in UK (20.2%) e meno in Germania (13.5%) mentre la prevalenza sarà più alta in Italia (29.5%) e più bassa in Francia (23.6%). (6,7)

Dato questo aumento, si stima che nei prossimi anni la NAFLD sorpasserà l'HCV come indicazione di LT in Europa mentre negli USA è già la prima indicazione. (8)

La NAFLD determina un rischio aumentato di mortalità legato a malattie cardiovascolari (CV) e malattia epatica. Il tasso di mortalità legato a malattia epatica è 0.77 su 1000 persone ogni anno per i pazienti con NAFLD mentre è 11.77 per i pazienti con NASH. Invece, il tasso di mortalità per tutte le cause è 15.44 e 25.56 rispettivamente. (6,7)

### **1.5. Altre forme di epatopatia**

Tra le altre forme di epatopatia meno frequenti figurano:

- danno epatico indotto da sostanze tossiche (farmaci, eccipienti, prodotti di erboristeria e sostanze stupefacenti)
- emocromatosi
- epatiti autoimmuni
- cirrosi biliare primitiva
- colangite sclerosante primitiva

I quadri avanzati di danno epatico hanno degli snodi quando quadri di steatosi o di fibrosi progrediscono fino al severo sovvertimento strutturale della Cirrosi epatica e/o dell'emergenza di noduli di Tumore epatico primitivo. Per questi due scenari, solo una

porzione limitata dei pazienti con queste condizioni potranno afferire alla “*destination therapy*” curativa che è rappresentata dal Trapianto di fegato.

### **1.6. Cirrosi epatica**

La cirrosi epatica rappresenta l’“*end-stage phase*” di diverse epatopatie croniche.

Colpisce lo 0.1% della popolazione europea con circa 14-26 nuovi casi su 100000 abitanti all’anno e tende a prediligere il sesso maschile con un rapporto maschi-femmine di 2:1.

È causa di 170000 decessi all’anno, rappresentando l’1-2% di tutti i decessi in Europa. Tuttavia, ci sono notevoli differenze tra i vari paesi con lo 0.1% dei maschi ungheresi che muore ogni anno di cirrosi contro lo 0.001% delle femmine greche. Dal 1990 al 2017 la mortalità per tale condizione è aumentata del 47.15 %. (3,9)

Le cause di cirrosi variano da paese a paese a seconda dello sviluppo socioeconomico e della disponibilità dei vaccini e delle terapie antivirali. Le quattro principali cause in Europa sono rappresentate dal consumo di alcol, dalle epatiti virali B e C e dalle sindromi metaboliche legate a sovrappeso e obesità come la steatosi epatica non alcolica. (10)

### **1.7. Tumore epatico primitivo**

L’epatocarcinoma rappresenta il 70-80% dei tumori epatici primitivi e la complicanza clinica più temuta di progressione della cirrosi.

L’incidenza dell’HCC è di circa 500000 nuovi casi all’anno nel mondo con 1-13 nuovi casi su 100000 abitanti l’anno in Europa. Nel 2008 l’incidenza era di 10.6 e 3.6 casi su 100000 abitanti per maschi e femmine, rispettivamente. L’incidenza per gli uomini era più alta in Italia e più bassa in Olanda, ma negli ultimi anni questo trend ha subito variazioni in seguito al cambiamento nel consumo di alcol e nelle infezioni da HBV e HCV.

Rappresenta la quinta causa di morte per tumore in Europa.

La mortalità è molto vicina all’incidenza con 1-10 decessi ogni 100000 abitanti l’anno in Europa per un totale di circa 47000 decessi ogni anno. Se non trattato è rapidamente fatale con una sopravvivenza a 5 anni del 5% che sale al 26-40% se trattato con resezione epatica

a intento curativo. Purtroppo, in più dell'80% dei pazienti, il trattamento dell'HCC è complicato dalla coesistenza di LC che spesso rappresenta la causa di morte. (3)

### 1.8. Trapianto di fegato

Ogni anno vengono eseguiti in Europa più di 5500 trapianti di fegato (LT). Negli ultimi anni, il numero di trapianti eseguiti si è ridotto a causa della scarsità di donatori per cui nell'11% dei casi vengono utilizzate alternative come lo "split", il domino oppure una porzione di fegato sano da donatore vivente.

Vanno incontro a LT i pazienti con epatopatia cronica che può determinare complicanze che mettono a rischio la sopravvivenza del paziente stesso in quanto gravate da una aspettativa di vita, se non trattati, inferiore od uguale a 1 anno. Le principali indicazioni sono rappresentate dalla cirrosi, dovuta al momento soprattutto a infezioni virali e alcol, e dall'HCC (Grafico 1). Il tasso di sopravvivenza del LT a 1 anno è dell'83%. (3)

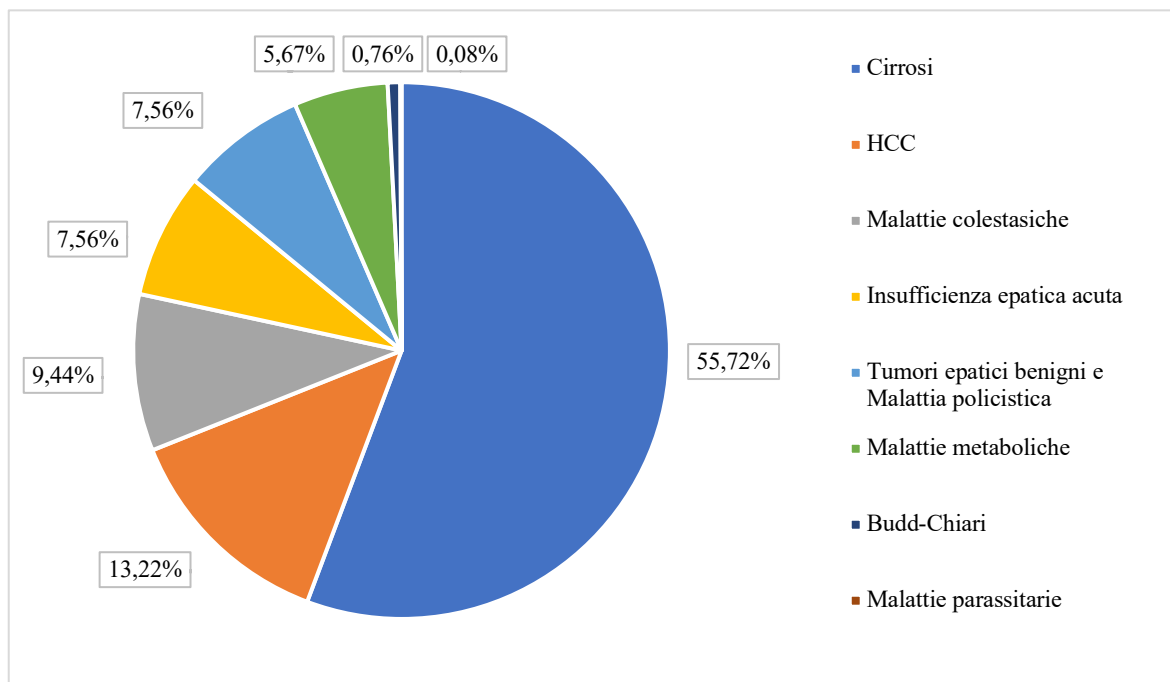


Grafico 1 Cause di Trapianto di fegato

## **2. Problematiche cardiovascolari nel Paziente con Epatopatia avanzata**

### **2.1. Aterosclerosi coronarica ed extra-coronarica nel Paziente con Epatopatia avanzata**

Diversi studi hanno mostrato la presenza di un'associazione tra aterosclerosi e cirrosi, in particolare quando l'eziologia della cirrosi ha una componente di NAFLD. Nei pazienti con NAFLD si ha una prevalenza elevata di malattia coronarica (CAD) (45%), cerebrovascolare (35%) e arteriopatia periferica (6%), indipendentemente dalla presenza di sindrome metabolica e di altri fattori di rischio CV tradizionali per lo sviluppo di complicanze aterotrombotiche. Inoltre, la NAFLD predice una maggiore severità clinica di futuri eventi cardiovascolari.

(11–13)

Tale aumentato rischio di CVD nei pazienti con NAFLD è dovuto a diversi meccanismi quali l'aumento dell'adiposità viscerale, l'insulino-resistenza, la dislipidemia, lo stress ossidativo, l'infiammazione cronica e alcuni fattori genetici predisponenti, che promuovono lo sviluppo e la progressione del processo di aterosclerosi nelle arterie coronarie, carotidee e periferiche. (11,14)

Riguardo alla tipologia di danno aterosclerotico, i pazienti con NAFLD hanno mostrato una maggiore prevalenza di danno vascolare espresso da placche aterotrombotiche calcifiche e non calcifiche, valutate con tomografia computerizzata, rispetto ai soggetti sani. Similmente, questi pazienti hanno più placche non calcifiche rispetto ai soggetti con epatopatia avanzata dovuta ad altra eziologia. La vulnerabilità della placca non calcifica, maggiormente soggetta a improvvisa erosione, fissurazione o ad altre manifestazioni di instabilità di parete, correla con un aumentato rischio di manifestazioni cliniche di CAD quali angina pectoris, dispnea da sforzo o infarto miocardico acuto. Invece, i pazienti con cirrosi alcol-correlata hanno un rischio minore di sviluppare manifestazioni cliniche di CAD perché presentano più placche calcifiche e un minor numero di placche con componenti fibro-lipidiche. (11,14,15)

Oltre a un aumentato contenuto di calcio coronarico (CAC), i pazienti con NAFLD hanno altre manifestazioni pluridistrettuali di danno aterosclerotico come, ad esempio, un aumentato indice medio-intima carotideo (IMT) che è espressione di iniziale danno

aterogenico, una più marcata incidenza di vasculopatia carotidea e una aumentata *stiffness* arteriosa che è espressione di arteriopatia periferica. (12,13)

## **2.2. Aritmie ed Epatopatia nel Paziente con Epatopatia avanzata**

Il legame tra cirrosi e l'insorgenza di aritmie e/o difetti di conduzione ha suscitato notevole interesse scientifico negli ultimi anni. Recenti studi hanno dimostrato che la cirrosi, in particolare quando determinata dalla NAFLD, è associata a un aumentato rischio di fibrillazione atriale e di allungamento dell'intervallo QT. (16,17)

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia più frequente nella popolazione mondiale e nei pazienti cirrotici con una prevalenza rispettivamente del 2.5% e del 5.4% e comporta una aumentata morbilità e mortalità. (16–20)

In particolare, secondo alcuni studi, i pazienti con NAFLD presentano un'aumentata prevalenza di FA persistente o permanente e un aumentato rischio di sviluppare FA nel tempo indipendentemente dalla presenza di fattori di rischio cardiovascolare responsabili di FA e di DMT2. A tal proposito, un incremento lieve-moderato delle transaminasi (che sono considerate un *marker* di NAFLD) si associa a un'aumentata incidenza di FA. (17)

Il prolungamento dell'intervallo QT corretto in base alla frequenza cardiaca (QTc) è il difetto di conduzione più frequentemente osservato nei pazienti cirrotici con una prevalenza fino al 30-60%. Il grado di allungamento del QTc sembra essere correlato alla severità della malattia epatica. (21,22)

Secondo uno studio, la presenza e la severità della NAFLD sono associate a un aumentato rischio di prolungamento dell'intervallo QTc indipendentemente dalla presenza di condizioni responsabili di allungamento del QTc e di DMT2. (17)

È ben noto che il prolungamento patologico dell'intervallo QTc aumenta il rischio di sviluppare tachiaritmie ventricolari fatali come torsione di punta e morte cardiaca improvvisa. (16,17,21)

Il trapianto di fegato, che rappresenta la terapia definitiva per la cirrosi, porta al miglioramento della funzione epatica e alla riduzione dello sviluppo di specifiche complicanze emodinamiche ed elettriche cardiovascolari.

Dopo un LT, in numerosi studi è stato osservato che l'intervallo QTc migliora o si normalizza in più dell'80% dei pazienti in un periodo medio stimabile di 6 mesi ma, nonostante ciò, rimane significativamente più lungo se confrontato con quello di soggetti adulti “*matchati*” per sesso ed età, con un conseguente residuo aumentato rischio di sviluppo di aritmie ventricolari.

Le aritmie che si presentano in alcuni pazienti dopo LT sono attribuibili alle modificazioni emodinamiche post-operatorie, alla presenza o all'insorgenza di NAFDL, all'infiammazione sistemica e ad altri fattori cardiaci preesistenti (i.e., la cardiopatia strutturale che accompagna l'epatopatia cronica).

L'incidenza di FA dopo un LT è dell'8.5% e non sembra diminuire nel tempo. La FA di nuova insorgenza si associa a *outcome* clinici sfavorevoli dopo LT tra cui il fallimento del trapianto e un aumentato rischio di mortalità. (18–20,22,23)

### **2.3. Cardiopatia strutturale nel Paziente con Epatopatia avanzata**

In corso di LC si determinano numerose alterazioni strutturali e funzionali a carico delle strutture cardiache quali danno valvolare, danno miocardico, danno macro- e microvascolare; è inoltre stato descritto uno specifico fenotipo di scompenso cardiaco definito “Cardiomiopatia Cirrotica”. Tali anomalie strutturali, inizialmente silenti, comportano nel tempo (progressione della disfunzione epatica) l'insorgenza di sintomi e segni di disfunzione cardiaca favoriti anche dalla comparsa di ipertensione portale.

Tra le condizioni di epatopatia che richiedono il Consulto con Cardiologi Clinici, Cardiologi Interventisti e Cardiochirurghi, gli Epatologi spesso chiedono pareri per la gestione di Valvulopatie cardiache, di quadri di Scompenso Cardiaco e in particolare della Cardiomiopatia Cirrotica, della Sindrome Epatopolmonare e della Ipertensione Porto-polmonare.

Inoltre, lo sviluppo di ipertensione portale, che spesso conduce a complicanze minacciose per la vita dei pazienti epatopatici, è trattato con l'utilizzo dello shunt porto-cavale intraepatico transgiugulare (TIPS). Di nuovo, per la fattibilità di questa procedura, gli Epatologi si confrontano con i Cardiologi.

Valvulopatie cardiache: il danno valvolare, rappresentato più frequentemente da valvulopatia aortica (stenosi) e da rimaneggiamento della valvola mitrale (apparato valvolare con multiple calcificazioni) è facilitato dall'inflammazione sistemica di basso grado, tipica delle disfunzioni metaboliche associate a NAFLD e a DMT2.

Nella NAFLD, le citochine pro-infiammatorie (come IL-1, IL-6 e TNF), prodotte principalmente dal tessuto adiposo e dal fegato, sono effettori di danno cardiaco poiché intervengono e impattano su componenti strutturali cellulari e sub-cellulari, promuovendo: 1) disfunzione di canali formati da connesine (promozione di aritmie); 2) apoptosi dei cardiomiociti (promozione di fibrosi miocardica e di rimodellamento del miocardio); 3) alterazione dell'omeostasi del calcio (calcificazione valvolare e canalopatie). (24)

Lo Scompenso Cardiaco nel paziente cirrotico è una forma di scompenso cardiaco con molteplici peculiarità, fra cui spiccano l'identificazione di una elevata gittata cardiaca (indice cardiaco superiore a 4 L/min/m<sup>2</sup>) e di ridotta resistenza vascolare sistemica.

I pazienti cirrotici sviluppano vasodilatazione splancnica che determina una riduzione delle resistenze vascolari periferiche. Tra i fattori responsabili delle ridotte resistenze vascolari periferiche spiccano la traslocazione di batteri dal lume intestinale e l'aumento delle concentrazioni di sostanze vasoattive che non vengono eliminate dal fegato cirrotico. La riduzione delle resistenze vascolari sistemiche è responsabile della riduzione del postcarico del ventricolo sinistro e dell'aumento della gittata sistolica. Si osserva anche la diminuzione del volume arterioso con conseguente ipoperfusione renale che, a sua volta, innesca l'attivazione del sistema neuro-ormonale con risultante espansione del volume plasmatico. La combinazione di questi ri-adattamenti di emodinamica di circolo rende conto della sindrome clinica dello scompenso cardiaco ad alta portata nei pazienti con scompenso epatico *end-stage*. (25)

La Cardiomiopatia Cirrotica (CCM) identifica una disfunzione cardiaca cronica caratterizzata da: 1) disfunzione diastolica correlata a un alterato rilasciamento diastolico a riposo; 2) ridotta riserva di contrattilità miocardica sotto stress (farmacologico, chirurgico o infiammatorio); 3) anomalie elettrofisiologiche, tra cui si annovera il prolungamento dell'intervallo QTc all'elettrocardiogramma di superficie (*Tabella 1*).

Queste alterazioni sopra riportate non dipendono da specifiche eziologie della patologia cirrotica e comunque, per attribuire correttamente lo scompenso cardiaco alle problematiche epatiche (reale incidenza), bisogna escludere che lo scompenso cardiaco non fosse presente anteriormente allo sviluppo dell'epatopatia. (23,26,27)

Disfunzione sistolica	Uno dei seguenti parametri: <ul style="list-style-type: none"> <li>- FE VS <math>\leq 50\%</math></li> <li>- GLS assoluto <math>&lt; 18\%</math> o <math>&gt; 22\%</math></li> </ul>
Disfunzione diastolica	$\geq 3$ dei seguenti parametri: <ul style="list-style-type: none"> <li>- velocità e' settale <math>&lt; 7</math> cm/secondo</li> <li>- rapporto E/e' <math>\geq 15</math></li> <li>- LAVI <math>&gt; 34</math> mL/m<sup>2</sup></li> <li>- velocità TR <math>&gt; 2.8</math> m/secondo</li> </ul>
Parametri potenzialmente utili (in attesa di validazione)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- risposta cronotropa e inotropica anormale</li> <li>- modificazioni elettrocardiografiche</li> <li>- disaccoppiamento elettromeccanico</li> <li>- modificazioni della massa miocardica</li> <li>- marcatori sierici</li> <li>- dilatazione delle camere cardiache</li> <li>- CMRI</li> </ul>

*Tabella 1 Cardiomiopatia cirrotica: quali parametri ricercare?*

Nella maggior parte dei casi, la disfunzione diastolica nei pazienti con CCM precede l'insorgenza di disfunzione sistolica, che tende a manifestarsi inizialmente in risposta a condizioni di stress quali emorragie digestive, infezioni batteriche, somministrazione di farmaci vasocostrittori, chirurgia maggiore, applicazione di TIPS.

Anche se non frequentemente, dopo LT o applicazione di TIPS, si è osservata l'insorgenza di insufficienza cardiaca conclamata.



L'incidenza di CCM pre-trapianto è verosimilmente sottostimata e rende conto del dato di circa il 25% dei pazienti sottoposti a LT che vengono ri-ospedalizzati per scompenso cardiaco entro 90 giorni dal trapianto. (16,26)

I meccanismi fisiopatologici che contribuiscono allo sviluppo della CCM sono diversi. Tra questi:

- la circolazione iperdinamica, le anomalie della membrana dei miociti e la disfunzione autonoma che possono spiegare la ridotta risposta sistolica a sforzi standardizzati in laboratori di cardiologia (i.e., Eco-stress, test ergometrico, test cardio-polmonare) o la difficoltà riferita a fare sforzi anche solo di moderata intensità nella vita quotidiana;
- alterazioni strutturali che sono spesso legate alla disfunzione diastolica e sono attribuibili a un aumento della rigidità del ventricolo sinistro conseguente a ipertrofia miocardica (promossa ad esempio dalla ritenzione di sodio dei pazienti con epatopatia avanzata), fibrosi e edema subendoteliale.

Nel post-trapianto, si assiste frequentemente alla normalizzazione della risposta sistolica a sforzi standardizzati mentre, anche in assenza della ritenzione di sodio, si può osservare persistenza di ipertrofia miocardica e di disfunzione diastolica.

È stato osservato che la disfunzione cardiaca pre-trapianto migliora solo in parte dopo il trapianto e in particolare che è la componente diastolica a poter peggiorare nei mesi-anni successivi all'intervento. La spiegazione può essere che i cambiamenti instaurati da una cardiomiopatia di lunga durata con fibrosi miocardica non regrediscono dopo il trapianto, mentre una cardiomiopatia recente con edema può migliorare. Clinicamente, la presenza della disfunzione diastolica è un predittore di eventi avversi dopo il trapianto. (23)

Lo Shunt porto-cavale intraepatico transgiugulare (TIPS) è uno shunt porto-sistemico e rappresenta una scelta terapeutica che si considera qualora i pz epatopatici sviluppino ipertensione portale (PH). La PH è definita da un gradiente di pressione tra la vena porta e la vena cava inferiore (HPVG) superiore a 5 mmHg. La PH diventa clinicamente significativa quando supera i 10 mmHg e comporta la formazione di shunt porto-sistemici

che deviano il flusso ematico portale verso la circolazione sistemica con conseguenze come la formazione di varici esofagee e gastriche, ascite e sindrome epato-renale.

Per ridurre le conseguenze cliniche della PH (quali prevenire la rottura di varici esofagee ad alto rischio di rottura e limitare l'invalidità associata a una ascite refrattaria) in pazienti epatopatici selezionati viene posizionato per via percutanea la TIPS che mette in comunicazione la vena porta e la vena epatica by-passando il fegato. Fisiologicamente, la TIPS genera cambiamenti emodinamici simili a quelli osservati negli shunt porto-sistemici. Attualmente, la ridotta invasività della TIPS viene preferita ad altri approcci chirurgici in pazienti vulnerabili quali sono i pazienti cirrotici. (28)

Essa viene inoltre utilizzata nei pazienti cirrotici anche per il trattamento della trombosi venosa portale e per la prevenzione delle complicanze dopo chirurgia extraepatica ("TIPS preoperatoria"). Le controindicazioni al posizionamento di una TIPS sono rappresentate da precedenti episodi di encefalopatia porto-sistemica, da anatomia epatica sfavorevole (fegati piccoli con ridotta funzione residua) mentre dal profilo cardiaco si considera problematico il suo posizionamento se presenti molteplici condizioni di scompenso cardiaco, di CCM, di ipertensione polmonare e di valvulopatie cardiache (mitralica e aortica). (28,29)

Infatti, il 20% dei pazienti viene ospedalizzato per scompenso cardiaco nell'anno successivo all'inserimento della TIPS. La creazione di uno shunt porto-sistemico provoca una diminuzione delle resistenze intraepatiche e un aumento del precarico cardiaco che induce un aumento della pressione di riempimento ventricolare. Quando la risposta cardiaca non riesce a adattarsi a questi cambiamenti emodinamici (i.e., per presenza di una significativa disfunzione diastolica o sistolica) possono comparire segni clinici di insufficienza cardiaca a breve distanza dall'inserimento di una TIPS. (29)

Per valutare il rischio di scompenso cardiaco post-TIPS, un gruppo di Epatologi francesi ha proposto un algoritmo clinico (*Toulouse Algorhythm*) costruito da una osservazione retrospettiva di molteplici parametri in pazienti che erano stati avviati a TIPS e poi monitorati post-procedura per verificare chi sviluppava eventi cardiovascolari nei mesi successivi.

Tra i parametri per stratificare il rischio per eventi (distinguendo i pazienti dello studio in tre gruppi: gruppo senza rischio, gruppo a basso rischio e gruppo ad alto rischio per eventi) un ruolo importante veniva attribuito ai livelli degli ormoni natriuretici. Livelli di BNP e NT-proBNP inferiori rispettivamente a 40 e 125 pg/mL sono stati utilizzati come limite per selezionare i pazienti senza rischio di sviluppare insufficienza cardiaca. Quando i livelli erano superiori a questo cut-off, specifici parametri identificati all'ecocardiografia trans-toracica di alterate pressioni di riempimento e di disfunzione diastolica (calcolo di LAVI, E/A e E/e') erano usati per differenziare un gruppo a basso rischio (<5%) e un gruppo ad alto rischio (quasi 50%) di sviluppo di scompenso cardiaco post-TIPS.

I risultati di questo studio hanno permesso di stabilire l'elevato rischio di eventi a 12 mesi e di ridotta sopravvivenza in pazienti sottoposti a TIPS qualora sia presente ipertensione polmonare o stenosi valvolare aortica di qualsiasi grado. In questi casi, quando è possibile, si preferisce valutare l'opzione di effettuare, ad esempio, una TAVI prima di considerare la TIPS (per valvulopatia aortica) oppure di avviare direttamente il paziente a un trapianto di fegato senza ricorrere alla TIPS. (30)

La LC ha inoltre un impatto sul distretto polmonare, favorendo lo sviluppo di sindrome epato-polmonare e di ipertensione porto-polmonare.

Nella Sindrome epato-polmonare (HPS) si osserva una ridotta ossigenazione arteriosa dipendente dalla dilatazione dei capillari polmonari e dalla formazione di shunt arterovenosi a livello polmonare con alterazione del rapporto tra ventilazione e perfusione. Indipendentemente dalla severità, la HPS si risolve completamente dopo LT (che è quindi curativo e non richiede punteggi MELD elevati) ma raramente si osserva la comparsa di ipertensione polmonare.

Prima del trapianto, l'HPS riduce il postcarico del ventricolo destro a spese di un peggioramento dell'ossigenazione e dopo il trapianto, quando vengono ripristinate le dilatazioni vascolari causate dall'HPS, qualsiasi ostruzione al flusso sanguigno polmonare, non più contrastata, si può manifestare come una ipertensione polmonare.

In realtà l'ipertensione polmonare può evolvere *de novo* dopo la LT per ragioni che rimangono ancora poco chiare. (31)

L'Ipertensione porto-polmonare (POPH) invece è un quadro di ipertensione polmonare precapillare associata a ipertensione portale. È caratterizzata da un incremento della pressione arteriosa polmonare media (PAPm) a riposo  $>20$  mmHg, un incremento delle resistenze vascolari polmonari (PV)  $>3$  WU e una pressione di incuneamento dei capillari polmonari (PCWP)  $\leq 15$  mmHg. (32)

Alla base dello sviluppo della POPH sembra esserci una disregolazione delle sostanze vasoattive che agiscono nella circolazione polmonare (compresi mediatori vasodilatatori polmonari quali l'ossido nitrico e le prostaciline, nonché mediatori vasocostrittori polmonari quali l'endotelina-1, il trombossano A2 e la serotonina). Lo squilibrio nei livelli di queste sostanze determina vasocostrizione con aumento della resistenza vascolare polmonare. Contemporaneamente, lo stress dovuto a un flusso ematico persistentemente elevato porta a lesioni delle cellule endoteliali e rimodellamento vascolare con proliferazione dell'intima, ipertrofia della tonaca media (e delle cellule muscolari) e fibrosi avventiziale. L'ispessimento della parete arteriosa, a sua volta, può rallentare il flusso sanguigno polmonare favorendo l'aggregazione piastrinica e la formazione di trombi. Questo tipo di ipertensione polmonare si avvantaggia e richiede, per qualche mese pre-trapianto dopo la sua identificazione, l'uso di farmaci vasodilatatori quali prostaciline e farmaci della classe dei farmaci anti-endotelina. (32)

#### **2.4. Coagulopatia nel Paziente con Epatopatia avanzata**

Il fegato sintetizza molte proteine coinvolte nel processo di emostasi.

Tre componenti dell'emostasi: le piastrine (PP), le proteine circolanti con attività procoagulante e quelle con attività anticoagulante, sono alterate nella malattia epatica avanzata. Comportano il fenotipo clinico di ridotta conta piastrinica (trombocitopenia), la diminuzione del fibrinogeno plasmatico e il prolungamento dei tempi globali di emostasi: tempi di protrombina (PT) e di tromboplastina parziale attivato (aPTT). (33–36)

La trombocitopenia è probabilmente multifattoriale con diversi meccanismi coinvolti tra cui la diminuzione della produzione di piastrine, a causa della carenza di trombopoietina e della tossicità diretta dei megacariociti, e la diminuzione dell'emivita circolante delle piastrine dovuta alla splenomegalia, all'ipersplenismo e, infine, il contributo di autoanticorpi anti-PP. Per molto tempo si è ipotizzato che la funzione piastrinica fosse compromessa, ma studi recenti non hanno confermato questa visione tradizionale.

La ridotta sintesi epatica è responsabile della diminuzione dei livelli plasmatici di proteine con attività procoagulante e profibrinolitica, a cui si deve sommare il contributo del consumo di tali proteine dovuto all'attivazione dell'emostasi intraepatica o di una attività sistemica proinfiammatoria di basso grado. Analogamente, il consumo di piastrine causato dall'attivazione intraepatica o sistemica delle piastrine può contribuire alla trombocitopenia. (36)

Storicamente, si pensava che i pazienti con malattia epatica fossero caratterizzati da una severa tendenza al sanguinamento legata all'alterazione dell'emostasi, come evidenziato dalle anomalie dei test di laboratorio, che si esprimeva con gravi emorragie sistemiche, con rottura di varici esofagee e gastrointestinali o con drammatici sanguinamenti durante gli interventi di LT. Più attente osservazioni dei parametri di laboratorio hanno dimostrato che i difetti dei sistemi pro-emostatici sono (almeno in parte) compensati dalle contemporanee alterazioni dei sistemi anti-emostatici. Come esempi chiarificatori:

- la trombocitopenia e la trombocitopenia nei pazienti cirrotici sono compensate da un aumento dei livelli del fattore di von Willebrand (VWF) e da una diminuzione della proteasi che taglia il VWF, ADAMTS13;
- i ridotti livelli di proteine pro-coagulanti sintetizzate dal fegato, come i fattori II, V, VII, IX, X e altri, sono controbilanciati da una concomitante diminuzione delle proteine anticoagulanti, come la proteina C, la proteina S e l'antitrombina III;
- la diminuzione dei fattori antifibrinolitici è riequilibrata dalla concomitante diminuzione dei fattori pro-fibrinolitici. (33,36)

La conseguenza di questi cambiamenti è un riequilibrio del sistema emostatico che, però, essendo più fragile rispetto a quello degli individui con fegato sano, può facilmente virare

verso l'iper- o l'ipo-coagulabilità qualora subentrino triggers acuti reversibili (i.e., infezioni) o triggers persistenti (i.e., ipertensione portale). Questo spiega perché nei pazienti con malattia epatica avanzata si devono temere e ci si deve aspettare la comparsa di complicazioni sia emorragiche sia trombotiche. (33–37)

Particolarmente drammatiche sono le emorragie dovute all'ipertensione portale, come il sanguinamento da varici, le emorragie per complicazione di preesistenti lesioni meccaniche del vaso ed emorragie apparentemente spontanee. (35)

In realtà, i pazienti cirrotici tendono a sviluppare per lo più eventi trombotici. I pazienti cirrotici ospedalizzati hanno un rischio raddoppiato di trombosi venosa (VTE) rispetto ai pazienti sani. L'incidenza di trombosi venosa (VTE) nei pazienti ospedalizzati con cirrosi è di almeno l'1%, mentre l'incidenza di trombosi della vena porta (PVT) è del 3-4% entro il primo anno dalla diagnosi di LC, e aumenta nel tempo fino a raggiungere il 25% nei pazienti più malati. (34,36,38)

L'aumentato rischio di VTE può essere spiegato ricorrendo all'ingaggio di elementi della Triade di Virchow con il contributo della aumentata stasi sanguigna e dell'ipertensione portale. Un altro trigger protrombotico è rappresentato dall'infezione cronica da HBV o HCV, mentre rimane controverso il ruolo degli anticorpi anti-fosfolipidi, presenti nel 33% dei pazienti con HCV, che possono essere causa di trombosi o semplicemente epifenomeni di essa. (34,37)

Diversamente, si sa molto poco sulla patogenesi della PVT: è importante considerare e sottolineare che il sistema venoso portale non è paragonabile ai sistemi venosi profondi, in quanto la vena porta non drena il sangue verso il cuore ma verso i sinusoidi epatici e non ha valvole, che sono importanti nello sviluppo della VTE.

Un recente studio prospettico ha dimostrato che i fattori legati alla gravità dell'ipertensione portale, compreso il rallentamento del flusso portale, è predittore di sviluppo di PVT. Al contrario, i fattori sistemici di ipercoagulabilità (i.e., fattore V di Leiden) e i marcatori infiammatori non sono associati allo sviluppo di PVT. In linea con questo studio, è stato

dimostrato che i trombi della vena porta non contengono componenti emostatici come fibrina o piastrine ma sono costituiti da materiale collagene che si presenta come iperplasia intimale della vena porta. Solo in alcuni pazienti, sopra l'intima ispessita è presente un vero e proprio coagulo costituito da fibrina e piastrine.

È stato inoltre dimostrato che l'iperplasia intimale della vena porta è già presente in forma molto più lieve nei pazienti con cirrosi senza PVT ma non nei fegati sani. Questi risultati suggeriscono che l'ispessimento intimale (e non la formazione di coaguli) porta allo sviluppo della PVT e che le strategie per prevenire la progressione dell'ispessimento intimale possono essere rilevanti per prevenire o trattare la PVT. L'ipercoagulabilità e la formazione di coaguli svolgono, invece, un ruolo secondario. (35)

Tutte queste nuove conoscenze hanno portato a modifiche nella gestione dell'emostasi dei pazienti con malattia epatica. In primo luogo, per prevenire le emorragie spontanee o legate a procedure, non è più indicata la correzione profilattica dei test di laboratorio anormali dell'emostasi con plasma fresco congelato, concentrati di fattori della coagulazione o trasfusione piastrinica. Secondariamente, la profilassi della trombosi e della progressione della PVT può essere indicata in pazienti selezionati ricoverati in ospedale, indipendentemente dalla presenza di trombocitopenia e di prolungamento di PT e aPTT.

Fino ad oggi come presidi antitrombotici sono stati utilizzati eparina a basso peso molecolare (LMWH) e con più cautela antagonisti della vitamina K (VKA). Per i nuovi anticoagulanti orali (DOAC), fino a pochi anni fa ritenuti off-label per il trattamento e la prevenzione di trombosi splancica, vi sono osservazioni sparse e studi "on-going" che suggeriscono un loro impiego similmente all'uso di LMWH. (34–36,38)

È interessante notare che gli stessi fattori di coagulazione, in particolare il fattore Xa e la trombina, svolgono un ruolo importante nella progressione della fibrosi epatica e della cirrosi attraverso l'attivazione del recettore PAR e delle cellule stellate epatiche. Pertanto, l'inibizione dell'attivazione dei recettori PAR-1 e PAR-2 potrebbe essere una nuova strategia per ridurre la fibrosi epatica, con le implicazioni che la stessa terapia anticoagulante previene la formazione e la estensione della trombosi ma riduce anche la progressione della fibrosi epatica. (33,37)

### **3. La Consulenza cardiaca nel Paziente con Epatopatia Avanzata**

#### **3.1. Indicazione a terapia antitrombotica nel paziente con trombosi splancnica e nel paziente con elevato rischio cardio-embolico**

La PVT è una complicanza comune della cirrosi con una prevalenza che raggiunge il 26% nei pazienti candidati a LT. La ricanalizzazione può essere spontanea nel 30-40% dei casi ma il trombo può anche progredire. (39–41)

Il ruolo della terapia antitrombotica per il trattamento della PVT nei pazienti cirrotici rimane controverso. L'anticoagulazione è efficace in quanto si associa a un buon tasso di ricanalizzazione, ma è associata a effetti collaterali potenzialmente gravi, quali episodi di sanguinamento. Pertanto, non vi sono ancora indicazioni precise riguardo i pazienti che possono beneficiare maggiormente di tale trattamento e per quale durata.

Ad oggi, le indicazioni esistenti sull'efficacia del suo trattamento riguardano i pazienti in lista per LT.

La presenza di PVT influisce negativamente sulla chirurgia del LT e anche sul suo outcome a distanza dal tempo operatorio perché rappresenta un fattore di rischio per maggiore incidenza di mortalità precoce post-operatoria, soprattutto quando la trombosi si estende alla confluenza spleno-mesenterica, e di rigetto del trapianto. (39,40)

Nei pazienti candidati a LT, l'obiettivo principale è quello di favorire la ricanalizzazione, almeno parziale, per consentire la ricostruzione venosa durante l'intervento e per ridurre sia la morbilità sia la mortalità post-trapianto. Se non si riesce a raggiungere la ricanalizzazione, allora l'obiettivo è prevenire l'estensione del trombo, soprattutto alla vena mesenterica superiore. (39)

Inoltre, la PVT è un fattore predittivo di mortalità indipendentemente dal MELD score, aumenta l'ipertensione portale e conseguentemente il rischio di sanguinamento e quando si estende alla vena mesenterica superiore può rappresentare un'emergenza che mette a rischio la vita del paziente perché può portare a infarto intestinale. (40)



Le indicazioni al suo trattamento riguardano anche tutti i pazienti sintomatici o con trombosi estesa alla vena mesenterica con l'obiettivo di prevenire l'insorgenza d'infarto intestinale e i pazienti con trombofilia ereditaria o acquisita (i.e., mutazione di JAK-2). Non è ancora chiaro se anche i soggetti asintomatici possano beneficiare di tale trattamento. (41)

Il maggiore fattore predittivo di risposta agli anticoagulanti è l'inizio precoce della terapia dopo la diagnosi di trombosi (entro 14 giorni) che, però, viene spesso ritardato a causa della diagnostica preliminare per presenza di varici esofagee o gastriche e del loro trattamento, che è indispensabile effettuare in ogni paziente che riceve una diagnosi di PVT prima di iniziare una terapia antitrombotica. (39,40)

Specificamente, prima di iniziare la terapia anticoagulante è fondamentale eseguire uno screening delle varici esofagee ed eseguire la legatura endoscopica nei pazienti che hanno avuto precedenti episodi di sanguinamento trattati solo con profilassi farmacologica (di solito beta-bloccanti) o che presentano varici di 2° grado con segni rossi o più avanzate (i.e., varici di 3° grado). La terapia anticoagulante non deve essere iniziata prima di 15 giorni dal trattamento endoscopico. (40,41)

Ad oggi, comunque, l'utilizzo della terapia anticoagulante nel paziente con malattia epatica richiede un monitoraggio clinico, laboratoristico e strumentale ravvicinato per individuare un trend ingravescente di anemizzazione. Tuttavia, il rischio di emorragia gastrointestinale sembra risentire più dei livelli di pressione portale che della sottostante coagulopatia causata dalla epatopatia e dalla terapia antitrombotica. Quindi, il trattamento con anticoagulanti nei pazienti cirrotici con PVT è relativamente sicuro in quanto le complicanze emorragiche severe sono rare e può essere mantenuto a lungo per evitare recidive di trombosi che, al contrario, sono frequenti dopo l'interruzione della terapia e talvolta fatali. (39–41)

Le uniche controindicazioni, che giustificano la decisione di non somministrare la terapia anticoagulante, sono rappresentate da un alto rischio di sanguinamento non riducibile, quale si evince da evidenza di ripetuti episodi di sanguinamento durante l'ospedalizzazione che ha permesso la diagnosi di PVT, o da una prognosi avversa a breve termine in pazienti cirrotici end-stage con estensione limitata e/o diagnosi incidentale del trombo. (41)

In aggiunta alla ricerca di varici esofagee e/o gastriche, prima di iniziare la terapia anticoagulante vengono valutati ripetutamente emocromo, test di coagulazione (aPTT e PT) e funzionalità renale. (40)

### **3.2. La valutazione cardiaca pre-TIPS**

Un'attenta selezione dei pazienti per decidere se procedere a inserimento elettivo della TIPS è fondamentale. Un predittore di efficacia di tale intervento è rappresentato anche dall'esperienza del centro che esegue la procedura.

La TIPS non è raccomandata nei pazienti con bilirubina sierica  $>3\text{mg/dl}$ , conta piastrinica  $<75 \times 10^9/\text{L}$ , encefalopatia epatica in atto di grado  $\geq 2$  o encefalopatia epatica cronica, infezione attiva, insufficienza renale progressiva, disfunzione cardiaca sistolica o diastolica grave o ipertensione polmonare. Tra i fattori predittivi di sviluppo di encefalopatia epatica o insufficienza epatica dopo il posizionamento della TIPS (che quindi fanno optare per non procedere a TIPS) figurano la diminuzione della funzione epatica al test LiMAX, l'età del paziente, le concentrazioni di bilirubina, i punteggi MELD e Child-Pugh. (27,28,42,43)

La valutazione cardiaca per l'inserimento elettivo della TIPS è fondamentale in quanto una percentuale elevata di pazienti con cirrosi scompensata presenta una CCM. Il Consulente Cardiologo deve in prima battuta effettuare una scrupolosa anamnesi ed esame obiettivo, e valutare l'elettrocardiogramma (ECG) a 12 derivazioni e i livelli di BNP e NT-proBNP. Quando vi sono alterazioni in uno o più di questi parametri, prima di procedere alla TIPS elettiva, è necessario effettuare un'ulteriore valutazione cardiaca in cui venga effettuato un'ecocardiogramma transtoracico (TTE).

Recentemente, uno studio di Billey et al. ha identificato che la presenza di uno o più dei seguenti parametri è un fattore predittivo per l'insorgenza di scompenso cardiaco manifesto dopo l'impianto della TIPS: intervallo QT prolungato, BNP o NT-proBNP elevati, dilatazione atriale sinistra, E/A ed E/e' elevati e stenosi aortica.

L'algoritmo di Tolosa, proposto in questo studio, mira a prevenire l'insorgenza di insufficienza cardiaca dopo TIPS con un approccio in due fasi che passa dal dosaggio di BNP o NT-proBNP alla valutazione ecocardiografica delle camere cardiache sinistre:

- i pazienti con valori di BNP/NT-proBNP <40 pg/ml/<125 pg/ml, funzione sistolica ventricolare sinistra normale e nessuna evidenza di ipertensione polmonare o stenosi aortica non sono a rischio di sviluppare uno scompenso cardiaco;
- i pazienti con enzimi elevati e indicatori ecocardiografici di disfunzione diastolica moderata/grave presentano un rischio elevato.

Come già riportato nelle sezioni precedenti, i pazienti con stenosi aortica presentano un rischio particolarmente elevato di sviluppare insufficienza cardiaca intrattabile, sollevando la questione se la TIPS debba essere rinviata o se essi debbano essere sottoposti a sostituzione transcateretere della valvola aortica prima del posizionamento elettivo della TIPS. (28)

### **3.3. La valutazione cardiaca pre-Trapianto di fegato**

Con il miglioramento dei trapianti, gli eventi cardiaci sono diventati la principale causa di morbilità e mortalità post-trapianto, in aggiunta al rigetto dell'organo e delle infezioni intrattabile. Pertanto, è necessario eseguire una valutazione cardiaca per capire quali pazienti debbano essere sottoposti a un ulteriore approfondimento prima del trapianto. (16)

La valutazione cardiaca preoperatoria di base include l'anamnesi e l'esame obiettivo, la ricerca di fattori di rischio cardiovascolari maggiori e minori, l'ECG a 12 derivazioni, la radiografia del torace e il TTE. (44)

Gli obiettivi principali della valutazione cardiaca sono:

- identificare le malattie cardiovascolari note o sospette associate alla ESLD come CCM, CAD, valvulopatie cardiache, POPH, HPS, forame ovale pervio che, se non identificate e trattate adeguatamente prima del LT, influiscono negativamente sul rischio periodo intraoperatorio e sul decorso post-operatorio precoce;
- capire se il paziente è in grado di sopravvivere a una procedura chirurgica invasiva e impegnativa come il LT. (44)

In una revisione degli eventi cardiaci dopo LT, le complicanze cardiovascolari maggiori (infarto miocardico, insufficienza cardiaca, sindrome coronarica acuta, embolia polmonare) si sono verificate nel 10% dei pazienti entro 90 giorni dal LT. Molti degli eventi avversi sono di origine non coronarica e significativamente associati allo sviluppo di FA peri-operatoria (non rara nei pazienti con ESLD) e all'ictus. (44)

Nonostante la maggior parte degli eventi cardiaci peri-operatori e post-operatori precoci sia di origine non ischemica, la valutazione cardiaca nei pazienti candidati al LT si è tradizionalmente concentrata sulla valutazione della CAD. (16)

Tutti i pazienti devono essere valutati per individuare i seguenti fattori di rischio cardiovascolare: età >60 anni, ipertensione arteriosa, ipertrofia ventricolare sinistra, ipercolesterolemia, diabete mellito, uso di tabacco, precedenti malattie cardiovascolari. La presenza di  $\geq 3$  di questi fattori di rischio sembra essere una soglia ottimale per effettuare test provocativi cardiaci non invasivi al fine di quantificare più appropriatamente il rischio cardiaco nei pazienti asintomatici candidati a LT. (16,45)

Nei pazienti con CAD nota o sintomatica si raccomanda di recuperare informazioni dettagliate sulla storia pregressa della malattia ischemica coronarica del paziente e del suo trattamento, e di effettuare una rivalutazione per definire l'attuale fase di tale quadro e per la necessità di ottenere informazioni sulla anatomia coronarica.

Per individuare la CAD asintomatica nei pazienti con epatopatia cronica valgono le seguenti regole di ingaggio:

- se i pazienti presentano 1 fattore di rischio (vedi sopra), età  $\geq 40$  anni o incapacità di raggiungere  $\geq 4$  METS si raccomanda di eseguire un test provocativo cardiaco (da sforzo fisico o farmacologico) tenendo però in considerazione che i pazienti con ESLD hanno una performance fisica ridotta e una ridotta risposta cronotropa a causa della disfunzione autonoma per cui possono non raggiungere la frequenza cardiaca target (e quindi il risultato di tali test può essere non diagnostico e/o non valutabile);
- se i pazienti presentano  $\geq 2$  fattori di rischio o DMT2 o NASH si raccomanda di eseguire un'angiografia non invasiva con tomografia computerizzata coronarica

(CCTA). Se si identifica una CAD ostruttiva o il risultato non è interpretabile o il test non è eseguibile (i.e., a causa di tachibrillazione atriale) è raccomandato eseguire direttamente un'angiografia coronarica invasiva. (16,46)

L'identificazione della CAD nei candidati a LT è particolarmente importante in quanto studi recenti hanno dimostrato che un'adeguata rivascolarizzazione riduce l'impatto negativo della presenza della CAD sulla sopravvivenza post-trapianto. (16,46)

In presenza di malattia epatica avanzata con concomitante CAD significativa, è preferibile prediligere una gestione medica ottimale e un'angioplastica percutanea (PCI) perché la chirurgia cardiaca per ottenere la ricanalizzazione coronarica comporta frequenti complicazioni nei pazienti cirrotici. Quando l'intervento chirurgico è necessario, devono essere valutate l'eziologia della ESLD, la gravità della malattia epatica, le complicanze dell'HP e la funzione ventricolare sinistra. Le opzioni chirurgiche includono: la cardiocirurgia al LT per i pazienti cirrotici scompensati con funzione miocardica conservata e il trapianto cuore-fegato nei casi di insufficienza d'organo doppia. La chirurgia cardiaca dopo LT, invece, è ben tollerata. (47)

Il recente riscontro di aumentata età al LT e la maggiore prevalenza di malattie metaboliche (tra cui DMT2 e NAFLD) nei pazienti candidati a LT aumentano il rischio cardiovascolare individuale, accentuando la frequenza di valutazione cardiaca più approfondita prima del trapianto. (16,44)

Un'ultima conseguenza dell'apertura delle procedure di LT a futuri pazienti con ESLD anziani è che la prevalenza della fragilità è destinata ad aumentare.

La condizione di fragilità, identificata in quasi la metà dei pazienti con ESLD, è predittiva di un aumento della morbilità e della mortalità sia pre- sia post-trapianto. Nonostante queste informazioni prognostiche, la fragilità non viene misurata di routine nei pazienti affetti da malattia epatica ma potrebbe diventarlo in futuro considerando la sua reversibilità. Infatti, gli interventi di riabilitazione, esercizio fisico, nutrizione e cognizione si sono dimostrati promettenti, aiutati da una maggiore diffusione di dispositivi fitness indossabili per migliorare la motivazione dei pazienti e il monitoraggio dell'attività fisica.

Infine, le associazioni tra fragilità e microbiota intestinale aprono la possibilità di utilizzare il trapianto di microbiota fecale come opzione terapeutica da affiancare alla gestione avanzata dei pazienti con ESLD. (48)

#### 4. Uso dei farmaci e di *devices* di vaso- e cardio-protezione nel Paziente epatopatico: *challenges* anticipabili

##### 4.1. Il trattamento della trombosi splancnica

Il trattamento della SVT nel paziente con cirrosi è impegnativo per la concomitante presenza di un elevato rischio trombotico ed emorragico. Vi sono diverse opzioni terapeutiche: la terapia anticoagulante, la TIPS e la trombolisi endovascolare. (49,50)

L'avvio dell'anticoagulazione farmacologica rimane l'opzione di prima scelta perché è generalmente sicura ed efficace, promuove la ricanalizzazione, previene la progressione della trombosi e riduce la mortalità per tutte le cause indipendentemente dalla severità della PVT e dal raggiungimento della ricanalizzazione. (49,51)

Per quanto concerne la durata del trattamento anticoagulante, nella maggior parte dei casi la ricanalizzazione si ottiene entro 6-12 mesi. Nei soggetti che non rispondono, la terapia può essere continuata a lungo termine con l'obiettivo di prevenire un'eventuale progressione. (51,52)

Sulla probabilità di ricanalizzazione incide soprattutto l'inizio precoce della terapia dopo la comparsa dei primi sintomi (<14 giorni). Quindi, lo screening per la PVT è giustificato nei pazienti in lista per LT, considerando che la PVT è associata a una mortalità post-trapianto significativamente più elevata, soprattutto quando si verifica la progressione e l'estensione del trombo ai vasi splancnici. Altri fattori associati a un tasso di ricanalizzazione maggiore sono la severità minore dell'epatopatia e la presenza di trombosi non oclusiva. (40,52)

La scelta dell'anticoagulante deve essere personalizzata, valutando i rischi e le comorbilità del paziente. Le LMWH sono l'opzione iniziale, seguita dai VKA o dai nuovi DOAC.

La LMWH deve essere usata con cautela nei pazienti con insufficienza renale con stima di GFR <30 ml/min ed è controindicata nei pazienti con GFR <15 ml/min.

I VKA devono essere utilizzati mantenendo un INR compreso tra 2 e 3. Tuttavia, l'utilizzo dell'INR per aggiustare il dosaggio dei VKA nei pazienti epatopatici è complesso, in quanto variazioni nei livelli di INR indipendenti da quelle attribuibili all'uso dei VKA spesso

comportano la presenza di INR > 3, la necessità di frequenti variazioni di posologia di tali farmaci e controlli ripetuti e ravvicinati: tutto ciò rende difficile la compliance dei pazienti a tali farmaci e rende i Medici poco propensi al loro utilizzo.

L'utilizzo dei DOAC nei pazienti con cirrosi sta crescendo. Il principale vantaggio dei DOAC rispetto ai VKA è la somministrazione per via orale a dosaggio fisso senza necessità di monitoraggio di laboratorio. La malattia epatica può influenzare diversi aspetti della farmacocinetica dei DOAC, tra cui l'eliminazione sistemica, il legame con le proteine plasmatiche, il metabolismo mediato dal citocromo CYP450 e l'escrezione biliare, per cui viene utilizzato il punteggio di Child-Pugh per guidare l'uso e il dosaggio dei DOAC. Nel trattamento della PVT, tutti i DOAC possono essere utilizzati in pazienti con cirrosi Child-Pugh A, i DOAC Dabigatran, Apixaban e Edoxaban possono essere utilizzati con cautela e/o con dosi ridotte in pazienti con cirrosi Child-Pugh B mentre nessun DOAC è raccomandato in pazienti con cirrosi Child-Pugh C o coagulopatia. (53)

Prima di utilizzare i DOAC, devono essere valutate la presenza di insufficienza renale avanzata (GFR <30 ml/min), le potenziali interazioni farmacologiche con altri farmaci in uso e precedenti emorragie gastrointestinali. I DOAC nei pazienti cirrotici con PVT sono efficaci tanto quanto LMWH o VKA nel raggiungere la ricanalizzazione della vena porta. (50,52)

La TIPS può essere considerata un'opzione di seconda linea per il trattamento della PVT, soprattutto in caso di significative complicanze della PH o in caso di fallimento della terapia farmacologica anticoagulante (i.e., persistente occlusione completa o progressione di trombosi incompleta). In particolare, nei pazienti candidati a LT, la PVT completa o estesa, eventualmente complicata da trasformazione cavernosa, può ostacolare l'anastomosi venosa durante il trapianto. In questi casi, la TIPS può migliorare la fattibilità del trapianto se porta alla ricanalizzazione della vena porta. Dopo l'inserimento della TIPS, la terapia anticoagulante non deve essere continuata. (52)



#### 4.2. Il trattamento della fibrillazione atriale

La FA è diagnosticata frequentemente nei pazienti cirrotici, specialmente quando l'eziologia della cirrosi è riconducibile alla NASH o all'alcol. (54)

Le linee guida ACC/AHA/ESC raccomandano la terapia anticoagulante nei pazienti di sesso maschile con punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  e nelle pazienti di sesso femminile con punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 3$  al fine di prevenire ictus e altri tipi di cardioembolismo sistemico. (54,55)

Nei pazienti con cirrosi compensata, sia il Warfarin sia i DOAC sono sicuri ed efficaci in quanto riducono il rischio di ictus e la mortalità per tutte le cause. (54,56)

Nei pazienti con cirrosi scompensata o con condizioni di peritonite batterica spontanea, sindrome epato-renale e HPS è stato dimostrato che i benefici dei DOAC diminuiscono, probabilmente a causa del ridotto metabolismo del farmaco e dell'escrezione epatobiliare gravemente compromessa, e similmente il trattamento con VKA è raramente considerato per il difficile monitoraggio. Tra i DOAC, Apixaban e Dabigatran rimangono le scelte di prima linea per la prevenzione dell'ictus e, riducendo il loro dosaggio, rappresentano opzioni praticate in pazienti con cirrosi di classe Child-Pugh avanzata e punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc elevato. (54)

La prevenzione dell'ictus e della trombosi sistemica è importante tanto quanto minimizzare il rischio di sanguinamento. Gli eventi emorragici sono rari e i più comuni sono rappresentati dai sanguinamenti gastrointestinali. Non è stata dimostrata una differenza significativa nei tassi di sanguinamenti in pazienti trattati con Warfarin o DOAC. I predittori di sanguinamento dopo inizio di terapia farmacologica anticoagulante sono rappresentati da un punteggio MELD elevato e da una storia di precedenti sanguinamenti. (55,56)

Nei pazienti con FA in cui l'anticoagulazione farmacologica a vita è controindicata (i.e., pazienti epatopatici che hanno già avuto sanguinamenti causa di ricovero quando sono stati usati farmaci antitrombotici) o con elevato rischio di cardioembolismo (TIA/ictus dopo la comparsa di FA), la chiusura percutanea dell'auricola sinistra (LAAO) rappresenta

idealmente un'opzione terapeutica da considerare. Tuttavia, i suoi benefici spesso richiedono anni prima di manifestarsi per cui, come ancora occorre in pazienti fibrillanti non epatopatici e con elevatissimo rischio di sanguinamento, il suo uso raramente è considerato, ed è considerato dopo una accurata analisi “*case by case*” considerando la presenza di patologie concomitanti e l'aspettativa di vita di questi pazienti.

I pazienti cirrotici, essendo la LC una patologia complessa che aumenta il rischio emorragico e tromboembolico, presentano un rischio aumentato di complicazioni procedurali, riammissioni in ospedale e mortalità dopo LAAO

Nel work-up iniziale della piccola coorte di pazienti epatopatici in cui si decide di effettuare la LAAO, bisogna: 1) condividere (tra Epatologi e Cardiologi Interventisti) regole per il monitoraggio dei pazienti; 2) ottimizzare la posologia della terapia farmacologica con valenza antiemorragica (i.e., uso di beta-bloccanti non selettivi); 3) eseguire pre-intervento una EGDS e provvedere a legatura profilattica delle varici. Anche attuando le precauzioni pre-procedurali, il paziente e i familiari devono essere avvertiti che tale procedura è gravata da un elevato tasso di complicanze acute procedurali, che comprendono anche quadri di tamponamento cardiaco. Eseguita la procedura, nelle prime settimane post-trattamento è indicato uno stretto monitoraggio clinico e laboratoristico per ridurre la necessità di riammissione precoce in ospedale. (57)

#### **4.3. Il trattamento della stenosi aortica**

Attualmente, le opzioni di trattamento della stenosi aortica severa sintomatica includono la valvuloplastica con palloncino, la riparazione della valvola aortica con approccio chirurgico (SAVR) o transcateretere (TAVI), la valvuloplastica con palloncino o la palliazione.

La TAVI è probabilmente l'opzione preferita perché è meno invasiva ed evita la necessità di un bypass cardiopolmonare e di un'anestesia prolungata. (58)

Il trattamento della stenosi aortica prevede un approccio multidisciplinare frutto delle valutazioni tecniche di fattibilità delle varie opzioni sopracitate da parte di un team composto da Epatologi, Emodinamisti, Cardiochirurghi e Cardioanestesisti, che operano una scelta

tenendo in considerazione le comorbidità dei pazienti, e le preferenze dei pazienti e del loro nucleo familiare riguardo ai trattamenti da proporre. Lo strumento di stratificazione del rischio più utilizzato è il STS- PROM che considera dati demografici, clinici e di laboratorio ma non include esplicitamente la malattia epatica cronica. (58)

La SAVR ha dimostrato di comportare un aumento del rischio di emorragia e di mortalità ospedaliera fino al 16%. I pazienti con stenosi aortica e con cirrosi avanzata sottoposti a un intervento di chirurgia cardiaca presentano un aumento della mortalità e della morbilità rispetto ai pazienti senza tale patologia. L'aumentato rischio chirurgico è attribuibile in gran parte alle complicanze emorragiche e al peggioramento post-operatorio della disfunzione epatica. Inoltre, l'uso del bypass cardiopolmonare in questi pazienti è mal tollerato, anche per il significativo rilascio di sostanze vasoattive e citotossiche. (58–61)

L'intervento di cardiocirurgia può essere condotto in modo relativamente sicuro in pazienti epatopatici con un punteggio Child Pug  $\leq$  a 7 mentre quelli con un punteggio  $>$  8 presentano un rischio di mortalità generalmente inaccettabile. Un'opzione di trattamento per questi pazienti, altrimenti non operabili, comprende la riparazione o sostituzione della valvola durante il LT. (60)

Per questo elevato rischio di mortalità legato alla SAVR nei pazienti cirrotici con stenosi aortica, la TAVI viene considerata una valida alternativa alla SAVR. (58,59,61,62)

Tuttavia, se è vero che a breve e medio termine i pazienti con cirrosi sottoposti a TAVI superano più frequentemente tale intervento, similmente i vantaggi iniziali di pochi eventi vengono persi in un follow-up prolungato: ciò implica che i pazienti sottoposti a TAVI, accettabile ponte al LT, richiedono comunque un monitoraggio scrupoloso negli anni successivi al trapianto per contrastare la progressione della cardiopatia e della valvulopatia. (58)

#### **4.4. Il trattamento della coronaropatia**

La prevalenza della CAD nei pazienti con LC varia dall'1.7 al 27% ed è associata a un'elevata mortalità durante e dopo l'intervento di LT. Questa ampia variazione di prevalenza potrebbe

essere spiegata dall'eterogeneità eziologica dei pazienti cirrotici e dai diversi metodi diagnostici utilizzati per identificarla. (11,63–66)

La presenza di una CAD significativa in un soggetto adulto richiede un trattamento per ridurre il rischio di futuri eventi coronarici. Le opzioni che si presentano includono l'uso di una terapia medica massimale, da sola o con il complemento di un intervento coronarico percutaneo (PCI) o di un bypass aorto-coronarico (CABG); quale di queste opzioni considerare nei pazienti con cirrosi (specie quando il paziente è candidato a una successiva terapia resettiva epatica chirurgica o a una terapia sostitutiva d'organo) richiede una particolare attenzione ed è scelta valutando molteplici indicatori prognostici.

Dal profilo farmacologico, le statine sono sottoutilizzate nei pazienti con epatopatia perché possono portare a un significativo innalzamento degli enzimi muscolari e degli enzimi di citolisi epatica: tali innalzamenti, se non identificati e monitorati a breve distanza dall'introduzione di tali farmaci, possono condurre a quadri di insufficienza epatica acuta in rari casi. Inoltre, quando i pazienti con malattia epatica cronica progrediscono verso la cirrosi, la dislipidemia, identificata dai tradizionali *biomarkers* circolanti (colesterolo totale, colesterolo LDL), migliora a causa della ridotta attività di sintesi epatica, che si traduce in una diminuita produzione e secrezione di lipoproteine. Tuttavia, recentemente viene suggerito che la terapia ipolipemizzante con statine dovrebbe basarsi sul rischio elevato di eventi coronarici nei pazienti coronaropatici con cirrosi, e non sui loro livelli lipidici. (11,64,46)

Similmente alle statine, l'uso dell'aspirina (ASA) nei pazienti con cirrosi è limitato dalla percezione di un rischio più elevato di indurre anemia, emorragia gastrointestinale e dalla comparsa o dal peggioramento dello stadio di insufficienza renale. Infatti, a causa della trombocitopenia e della coagulopatia, i pazienti con cirrosi sono più a rischio di sviluppare complicazioni emorragiche quando viene introdotta la terapia con antiaggreganti rispetto ai pazienti coronaropatici senza epatopatia. (11,46,67)

In sintesi, negli studi che hanno monitorato il loro uso, le statine e l'ASA sono sottoutilizzate nei pazienti con cirrosi scompensata e CAD nonostante sia stato dimostrato che la terapia

con statine e ASA sia sicura ed efficace in quanto riduce gli eventi cardiovascolari. (11,46,67)

Altri anti-piastrinici sono usati in questi pazienti: tra questi un ruolo importante è svolto dagli inibitori del recettore P2Y12, che bloccano l'aggregazione piastrinica indotta dall'adenosina difosfato.

Considerando che il Clopidogrel e il Ticagrelor vengono attivati dal fegato, nei pazienti cirrotici con SCA sottoposti a PCI, il Prasugrel è, in teoria, il farmaco da preferire, in quanto presenta vantaggi nel ridurre la mortalità e il tasso di ictus senza aumentare il rischio di sanguinamento. Tuttavia, nella pratica clinica viene preferito il Clopidogrel. (11)

Ci sono poche informazioni sull'uso di inibitori della glicoproteina IIb/IIIa in pazienti con cirrosi. L'Eptifibatide è associato a una grave trombocitopenia nei pazienti con cirrosi e a un aumento del rischio emorragico. (11)

La duplice terapia antiaggregante (DAPT) era fino a pochi anni fa raccomandata per almeno 12 mesi dopo l'inserimento di uno stent a rilascio di farmaco (DES) e per almeno 1 mese dopo il posizionamento di uno stent di metallo (BMS). La durata della DAPT, considerando il rischio di sanguinamento aumentato nei pazienti epatopatici, viene ora frequentemente ridotta per prevenire le complicanze emorragiche, ed è sempre associata all'uso di inibitori di pompa protonica. (11,46)

I beta-bloccanti non selettivi, come il Propranololo e il Carvedilolo, sono spesso utilizzati nei pazienti con cirrosi compensata per la prevenzione primaria e secondaria del sanguinamento da varici esofagee perché riducono la pressione portale. Nei pazienti con cirrosi e CAD, il beneficio del trattamento con beta-bloccanti è ben dimostrato in quanto, in aggiunta alla riduzione dei sanguinamenti da rottura di varici, riducono il burden giornaliero di ischemia miocardica e migliorano i sintomi. (11,46)

Gli inibitori del sistema RAAS non sono indicati nei pazienti con cirrosi, soprattutto in quelli in fase di scompenso di malattia, a causa della fisiopatologia della ESLD. I vantaggi derivanti dalla riduzione della pressione portale permettono di considerare il loro uso nei

pazienti con cirrosi compensata (classe Child Pugh A), ma nei pazienti con cirrosi scompensata e/o end-stage devono essere interrotti, in quanto promuovono e mantengono l'ipotensione sistemica e l'insufficienza renale acuta. (11,46)

Ci sono poche informazioni sulla sicurezza di altri farmaci antianginosi nei pazienti con cirrosi. La Ranolazina inibisce la corrente di sodio tardiva verso l'interno delle cellule e ha come effetto collaterale il prolungamento del QTc. Vi sono segnalazioni che l'Ivabradina, combinata con il Carvedilolo, potrebbe migliorare la disfunzione diastolica e la sopravvivenza nei pazienti con cirrosi, riducendo anche le complicanze. (11)

Per quanto riguarda il discorso della rivascolarizzazione coronarica nei pazienti cirrotici, le opzioni percorribili sono rappresentate dalla PCI con stent e meno frequentemente dal CABG.

La PCI nei pazienti con cirrosi è associata a rischi accettabili. Con la sua aggiunta alla terapia medica, bisogna monitorare nel periodo peri/post-procedurale l'insorgenza di AKI e di sanguinamenti severi, soprattutto quando vengono utilizzati i BMS.

In passato, i BMS venivano preferiti a causa della più precoce re-endotelizzazione e della richiesta di durata ridotta (i.e., 1 mese) della DAPT, rispetto ai DES di prima generazione. Tuttavia, attualmente diversi studi hanno dimostrato che i DES di nuova generazione (i.e., a rilascio di Everolimus o Zatarolimus) sono superiori ai BMS in termini di ridotta incidenza di trombosi dello stent e re-stenosi.

Un compito del Consulente Cardiologo è di assicurarsi che la DAPT successiva a PCI sia utilizzata per il minor tempo possibile, tenendo conto della caagulopatia dei pazienti cirrotici. (11,46,68)

La CABG nei pazienti con ESLD (punteggio Child Pugh >7 o punteggio MELD >13) comporta un rischio proibitivo per complicanze. Come già riportato nelle sezioni precedenti, i pazienti con cirrosi sottoposti a un intervento di chirurgia cardiaca con bypass cardiopolmonare presentano un aumento della mortalità e della morbilità dovuta soprattutto a complicanze emorragiche. Un'opzione di trattamento per questi pazienti, altrimenti non

operabili, comprende la tecnica di CABG off-pump o l'esecuzione della procedura di rivascolarizzazione aorto-coronarica durante il trapianto di fegato. (11,46,58,69)

Il trattamento della CAD in tutti i pazienti epatopatici, ma soprattutto in quelli con cirrosi scompensata, è importante per diversi motivi.

In primo luogo, la presenza di CAD, la sua severità e l'assenza del suo trattamento (terapia farmacologica e rivascolarizzazione con PCI e stenting) sono legate allo sviluppo di eventi cardiovascolari e alla mortalità peri-operatoria e post-operatoria nei pazienti sottoposti a LT secondo un gradiente di rischio. Specificamente, il gradiente di rischio è incrementale considerando pazienti che hanno coronarie normali, pazienti che hanno CAD con lesioni intermedie, pazienti che hanno singola CAD critica fino ai pazienti che hanno CAD critica multivasale. (11,46,63–66,70,71)

In secondo luogo, attualmente la rivascolarizzazione della CAD, sia con PCI sia con CAGB, è richiesta dal Disease Management Team (DMS) che coordina la presa in carico del paziente per essere considerato in “lista attiva” per LT, perché tale opzione (la rivascolarizzazione) riduce consistentemente il rischio di eventi cardiovascolari post-LT e il rischio di una ridotta sopravvivenza post-LT. (11,46,66,71)

Detto questo, il Consulente Cardiologo ha il compito di segnalare che, nonostante la rivascolarizzazione pre-LT, esistono altri indici e altri parametri che rappresentano dei robusti predittori di sviluppo di eventi cerebro- e cardio-vascolari a breve termine e a medio termine dalla procedura di LT.

Il punteggio MELD predice la prognosi nei pazienti sottoposti a LT e chirurgia cardiaca. È associato a mortalità per tutte le cause e per cause cardiache e ha un ruolo prognostico anche nei pazienti con CAD sottoposti a PCI. Infatti, un punteggio MELD elevato correla con un'augmentata mortalità. (71)

Durante l'indagine coronarografica, un valore della riserva frazionale di flusso (FFR)  $<0.08$  è predittore di mortalità per tutte le cause e per eventi cardiovascolari maggiori. (70)

Altri fattori predittivi di mortalità prima di LT sono rappresentati dall'età avanzata, da un punteggio di rischio elevato secondo lo *score di Framingham* e dalla presenza di dislipidemia. (65)

Le stesse procedure di imaging coronarografico eseguite per definire se vi sia una coronaropatia significativa, con le due fasi di iniziale parte diagnostica e di successiva parte interventistica, richiedono una tempistica corretta e frequentemente ricevono dei rinvii rispetto alle date pianificate per la loro esecuzione. Ciò è attribuibile a possibili e frequenti improvvise variazioni nella fase della malattia epatica (più marcata anemizzazione, riduzione di eGFR, ipotensione persistente, recente contrazione della diuresi): non tenere conto di tali elementi può promuovere quadri di shock emodinamico e/o di sindrome epatorenale irreversibili nei giorni successivi alle procedure sopracitate. In particolare, i pazienti con ESLD in fase di scompenso epatico acuto, fortemente sarcopenici e con IRC moderata, sono più prone a sviluppare complicanze nei giorni successivi a imaging coronarico. (63)

Una possibile alternativa all'imaging coronarico (che richiede mezzo di contrasto) è rappresentata dall'ecocardiografia con stress farmacologico (Dobutamina o Dipiridamolo). Purtroppo, questo esame non è affidabile (ridotta sensibilità) quanto la TC coronarica e l'angiografia coronarica per lo screening di CAD nei pazienti candidati a LT, per molteplici motivi:

- i pazienti non raggiungono la frequenza cardiaca target richiesta dall'esame, a causa della mancata risposta dei recettori beta alla stimolazione simpatica (esame non valutabile);
- i pazienti non hanno interrotto la terapia con beta-bloccanti usata per la profilassi del sanguinamento da varici (esame non valutabile);
- la finestra ecografica richiesta per eseguire l'esame è subottimale (esame non effettuato).



Riassumendo:

- l'approccio di imaging coronarico con uso di mezzo di contrasto è ineludibile in molti pazienti con LC candidati a LT;
- l'approccio al paziente con coronaropatia multivasale complessa è particolarmente problematico, perché le procedure di PCI multivasale sono prolungate e talvolta richiedono più procedure in tempi diversi aumentando l'esposizione al mezzo di contrasto: in questo setting i danni indotti dalle analisi cardiache possono scatenare una sindrome epato-renale, una AKI o una sepsi talmente severe che comportano il decesso del paziente prima di potere effettuare il LT. (68)

## CONTRIBUTO DI RICERCA

### Razionale

Specifiche eziologie di epatopatia, quali la presenza di NASH, sono state identificate come predittori indipendenti di rischio maggiore di sviluppare eventi durante e dopo LT in pazienti con traiettoria di iter trapiantologico, attribuibile anche a una più frequente associazione con CAD.

L'approccio di base nel paziente epatopatico candidato a LT o a chirurgia non trapiantologica consiste nella visita cardiologica, nell'esecuzione di un ECG e di un Ecocardiogramma basale; nella visita si prendono informazioni su sintomi, fattori di rischio aterotrombotici, capacità di esercizio (valutazione della capacità funzionale) e si analizzano i risultati dei *biomarkers* ematochimici.

La valutazione della capacità funzionale nei pazienti con LC in risposta ad esercizio standardizzato prima di essere sottoposti a *challenges* con ripercussioni emodinamiche, quali procedure di TIPS o chirurgie prolungate, è importante in quanto permette di prevedere la risposta e/o le complicanze che possono occorrere durante sedute di chirurgia o a breve distanza da esse.

La ridotta capacità di esercizio può essere modificata da interventi di terapia fisica e di supporto nutrizionale: in molteplici scenari, l'avvenuto miglioramento di MET al picco di esercizio ha dimostrato avere un impatto sulla frequenza degli eventi nel periodo peri- e post-LT.

La ricerca di coronaropatia nei pazienti con epatopatia avanzata deve tenere conto che sempre più frequentemente i pazienti con LC candidati a chirurgia maggiore e a LT sono pazienti più anziani. Un'età più avanzata aumenta la possibilità di avere pazienti LC "a rischio per CAD" e fa prevedere che il risultato anomalo di test provocativi cardiaci (per individuare ischemia inducibile) non rappresenti un "falso positivo".

L'età in aumento, insieme al trend in crescita di eziologia metabolica di epatopatia e al più frequente *cluster* di molteplici fattori di rischio aterotrombotici, giustifica l'attenzione alla ricerca di coronaropatia.

Nel corso degli anni, tra i test provocativi per ricerca di ischemia miocardica, si è assistito alla riduzione dell'uso di alcune metodiche (test al cicloergometro o test su tappeto) che mostravano una ridotta sensibilità quando ricercavano l'ischemia miocardica con i tradizionali "parametri ST". (72)

Se il test provocativo cardiaco di primo livello può ancora trovare una sua collocazione per quantificare la capacità di esercizio e calcolare i MET (stimati con PSC e treadmill o diretti con CPET), sempre più frequentemente viene sostituito da test provocativi cardiaci di secondo livello che sono "più performanti", quali la Scintigrafia miocardica da sforzo (o con stress farmacologico, solitamente Dipyridamolo), l'Ecocardiogramma con stress farmacologico, imaging coronarico non invasivo CTTA (TC CORO) o invasivo con coronarografia (ICA).

La consulenza cardiologica per stratificare il rischio di eventi nel paziente con LC da sottoporre a chirurgia ha caratteristiche peculiari che la rendono complessa.

Ancora oggi, per la scelta dei test provocativi cardiaci, i singoli Centri Trapiantologici nel mondo elaborano le loro linee guida interne, spesso non omogenee rispetto a quelle di altri centri. Tra le ragioni per la mancanza di "ortodossia" bisogna considerare che:

- 1) Il paziente con CE può essere visitato in fasi differenti della sua malattia: il paziente stabile ed il paziente con "*acute on chronic liver decompensation*" sono due entità differenti, e anche l'esecuzione di semplici test diagnostici (esame CTTA e ICA) possono rappresentare un pericolo nei pazienti acuti in quanto possono precipitare AKI, sindrome epatorenale ed encefalopatia porto-sistemica;
- 2) La fisiologia della cirrosi: molteplici test di screening efficaci nel paziente non epatopatico hanno ridotta sensibilità nel paziente con LC. Ciò dipende, nella LC, dalla frequente riduzione del post-carico in corso di stress standardizzato che riduce la sensibilità di test provocativi cardiaci per l'individuazione di ridotta riserva coronarica, insieme a una peculiare disautonomia che consiste nella ridotta risposta cronotropa a esercizio standardizzato o a stimolo inotropo e cronotropo con farmaci (i.e., Eco-stress con Dobutamina);

- 3) La difficoltà di attuare una terapia farmacologica massimale nei pazienti con LC: farmaci come ACE-inibitori, ipolipemizzanti tradizionali come le statine, antiaggreganti e antitrombotici spesso non vengono usati in quanto possono peggiorare specifiche funzioni epatiche o possono indurre sanguinamenti che richiedono ospedalizzazione.

Un'ulteriore incertezza nei pazienti con LC riguarda la gestione del riscontro di coronaropatia significativa. Vi è incertezza se l'uso della rivascolarizzazione coronarica (sempre più frequentemente effettuata con PCI e stenting) debba essere comunque e sempre effettuata: infatti, il trattamento di stenosi anche critiche ma di rami secondari o di porzioni distali di rami coronarici principali potrebbero non modificare il rischio, operatorio o a distanza, di eventi cerebro-cardio-vascolari.

Questa recente acquisizione, derivata dai risultati in sottogruppi di studi di intervento nel paziente con cardiopatia ischemica tradizionale (i.e., ISCHEMIA Trial), potrebbe essere applicabile anche al paziente con LC da sottoporre a chirurgia epatica.

Rimane comunque importante ricordare l'obiettivo di mitigare il rischio di complicanze intraoperatorie o perioperatorie nel paziente epatopatico, e ricordare che la mortalità cardiovascolare rappresenta la terza causa di mortalità nei pazienti post-LT, rappresentando fino al 21% di tutti i decessi.

### **Obiettivi**

Particolare attenzione, visto il recente aumento nei pazienti con LC dell'età media al tempo di chirurgia epatica maggiore (che include sia chirurgia resettiva che LT) e delle cause metaboliche di epatopatia, si sta riservando alla:

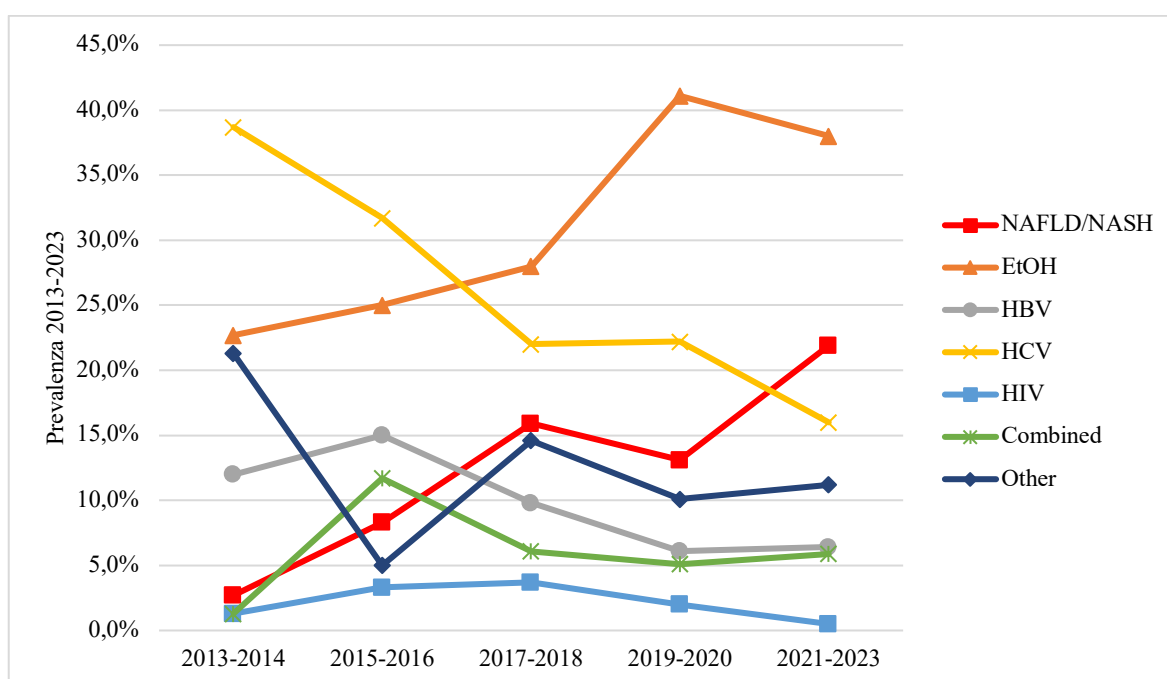
- 1) Identificazione delle eziologie sottostanti alla LC e il loro trend temporale;
- 2) Valutazione della capacità funzionale del paziente con LC;
- 3) Incidenza di vasculopatia coronarica nel paziente con LC pre-chirurgia epatica maggiore.

## 5. Identificazione delle Eziologie sottostanti alla LC e il loro trend temporale

Nella *Tabella 2* e nel *Grafico 2*, sono elencate le principali eziologie dei quadri di LC osservate dai Consulenti cardiologi cui era richiesto di pronunciarsi sul rischio CV di pazienti con LC che dovevano essere sottoposti a diversi tipi di chirurgia addominale.

Eziologia	2013-2014	2015-2016	2017-2018	2019-2020	2021-2022-present
<b>NAFLD-NASH</b>	2 (2.7%)	5 (8.3%)	13 (15.9%)	13 (13.1%)	41 (21.9%)
<b>EtOH</b>	17 (22.7%)	15 (25.0%)	23 (28.0%)	41 (41.4%)	71 (38.0%)
<b>HBV</b>	9 (12.0%)	9 (15.0%)	8 (9.8%)	6 (6.1%)	12 (6.4%)
<b>HCV</b>	29 (38.7%)	19 (31.7%)	18 (22.0%)	22 (22.2%)	30 (16.0%)
<b>HIV</b>	1 (1.3%)	2 (3.3%)	3 (3.7%)	2 (2.0%)	1 (0.5%)
<b>Combined</b>	1 (1.3%)	7 (11.7%)	5 (6.1%)	5 (5.1%)	11 (5.9%)
<b>Other</b>	16 (21.3%)	3 (5.0%)	12 (14.6%)	10 (10.1%)	21 (11.2%)
	75	60	82	99	187

*Tabella 2 Andamento temporale delle Cause di Epatopatia cronica avanzata*



*Grafico 2 Andamento temporale delle Cause di Epatopatia cronica avanzata*

Si apprezza, confermando il trend descritto in molte regioni mondiali, un aumento di consulenze cardiologiche pre-chirurgia richieste per pazienti con LC a eziologia metabolica e una riduzione per pazienti con LC attribuibile a virus HBV e HCV.

## **6. Valutazione della Capacità Funzionale del Paziente con LC**

Abbiamo analizzato i dati di una coorte di pazienti con epatopatia avanzata sottoposti a valutazione cardiologica multiparametrica presso gli ambulatori della Cattedra di Cardiologia dell'Università di Genova in attesa di procedura chirurgica.

I pazienti hanno effettuato, oltre a una visita e all'esecuzione di ECG e TTE, un test provocativo cardiaco di primo livello (test al cicloergometro o test su tappeto) per prendere informazioni sulla loro capacità di esercizio, sulla loro risposta emodinamica allo sforzo fisico, sulla presenza di aritmie clinicamente minacciose (silenti o sintomatiche) innescate da uno sforzo standardizzato.

Abbiamo analizzato sottogruppi di pazienti con epatopatia per esplorare l'associazione di variabili cliniche e di laboratorio con parametri di adattamento all'esercizio.

La capacità di adattamento allo sforzo e la risposta all'esercizio risultano compromesse in molteplici condizioni cliniche patologiche croniche e progressive. Come per il paziente con scompenso cardiaco (CHF), anche il paziente con epatopatia avanzata può mostrare compromissione in uno o più parametri che solitamente vengono misurati nei pazienti che eseguono test provocativi al cicloergometro o su tappeto. In particolare, è stata descritta una ridotta capacità di esercizio nei pazienti con LC, ed è stata esplorata la relazione che vi è tra il peggioramento della performance in risposta ad esercizio e lo stadio di progressione di epatopatia cronica.

### **6.1. Materiali e Metodi**

#### **Gruppi di studio**

Per le nostre osservazioni abbiamo utilizzato 194 pazienti con LC afferenti a una consulenza cardiaca per quantificare il rischio di complicazioni cardiache e CV associata a chirurgia. Nelle 1-24 ore precedenti all'esecuzione del test provocativo è stato possibile stratificare 177 di questi 194 pazienti con danno epatico in classe Child-Pugh A (n: 115; **Liver CP A**), B (n: 53; **Liver CP B**), C (n: 9; **Liver CP C**).

I gruppi di confronto sono costituiti da soggetti di controllo con conservata attività (CONTR ATT) e pazienti con diagnosi di CHF.

I soggetti CONTR (n: 266) sono adulti con età > 18 anni con  $\geq 1$  fattori di rischio aterotrombotici che il Medico di Medicina Generale ha mandato presso il nostro Laboratorio di Ergometria per effettuare un test provocativo cardiaco di primo livello al fine di testare la loro capacità di esercizio ed escludere la presenza di ischemia subendocardica indotta da sforzo.

Tra questi 266 soggetti, 207 sono stati ulteriormente suddivisi in soggetti attivi (n: 125; CONTR ATT) o soggetti sedentari (n: 82; CONTR SED) in relazione all'esecuzione o meno di attività di movimento moderata per almeno 150 minuti alla settimana o intensa per almeno 75 minuti alla settimana (per esempio camminata di 30 minuti almeno 5 giorni alla settimana).

I pazienti con CHF (n: 18) rientrano nello stadio C secondo la classificazione ACC/AHA sullo scompenso cardiaco congestizio.

### **Protocollo di esercizio**

Tutti i soggetti che hanno effettuato il test provocativo hanno sottoscritto il consenso informato prima di sottoporsi alla procedura.

La maggior parte dei test (> 95%) sono stati effettuati al pomeriggio a distanza di 3-5 ore dal pasto, con protocollo di *ramping* caratterizzato da inizio del test con carico di 25 W e successivi incrementi di 10 W x minuto di esercizio.

Per il test al cicloergometro, la frequenza cardiaca (FC) e la pressione arteriosa (PA) sono state misurate prima dell'inizio dell'esercizio in ortostatismo, 1 minuto dopo un *warming-up* (carico di 0 Watt), ogni 2 minuti durante la fase attiva di esercizio, al picco dell'esercizio e ogni 2 minuti durante la fase di recupero (1°, 3°, 5°, 7° minuto della fase di recupero).

La fase attiva del test si è conclusa quando uno o più dei seguenti criteri sono stati raggiunti:

- esaurimento muscolare agli arti inferiori, dispnea;
- comparsa di angina pectoris limitante la prosecuzione del test;



- eccessivo incremento di pressione arteriosa ( $\geq 250$  PAS e/o  $\geq 115$  PAD);
- slivellamento del tratto ST  $\geq 2$  mm in almeno due derivazioni ECG adiacenti.

### **Parametri misurati**

La capacità di esercizio è stata valutata con i seguenti parametri:

- scala di percezione soggettiva di intensità dello sforzo (BORG, score 6-20);
- FC massima raggiunta al picco di esercizio;
- doppio prodotto (DPP=PASxFC) al picco di esercizio;
- durata di esercizio al picco di esercizio espressa in secondi;
- MET stimati al picco di esercizio;
- carico di Lavoro espresso in Watts al picco di esercizio.

La risposta cronotropa all'esercizio è stata valutata con:

- % di FC massima per età raggiunta;
- incompetenza cronotropa valutata con la seguente formula:

$$\frac{FC\ max - FC\ riposo}{[220 - età] - FC\ riposo}$$

(atteso valore di  $\geq 0.8$ );

- Heart rate recovery (HRR) al 1° e al 2° minuto di recupero (attesi valori di riduzione di FC  $\geq 8-12$  al 1° minuto di recupero e  $\geq 18-22$  al 2° minuto di recupero).

La risposta pressoria all'esercizio è stata definita come:

- 1) normale risposta all'esercizio;
- 2) risposta ipertensiva all'esercizio (raggiungimento di PAS 220 mmHg e/o PAD di 110 mmHg in fase attiva di esercizio);
- 3) risposta ipotensiva all'esercizio, ovvero:
  - un mancato incremento della PAS di almeno 20-30 mmHg nella fase attiva di esercizio rispetto al valore basale;
  - una diminuzione della PAS in fase attiva dopo un iniziale incremento di almeno 20 mmHg;
  - una diminuzione della PAS al di sotto della PAS di riposo pre-test.

## **Variabili demografiche, ematochimiche e parametri ergometrici**

Variabili demografiche ed ematochimiche possono influenzare la capacità di esercizio; pertanto, abbiamo esplorato le correlazioni tra l'età, i livelli di albumina, i livelli di colesterolo, i livelli di emoglobina e la velocità di filtrazione glomerulare stimata con parametri di esercizio quali i MET al picco di esercizio, il DPP al picco di esercizio e l'incompetenza cronotropa.

### **6.2. Analisi Statistica**

Il confronto di parametri di esercizio all'interno dei gruppi di soggetti/pazienti da noi considerati è stato effettuato con il test  $t$  di Student e il test di ANOVA per le variabili continue e con il test  $\chi^2$  per le variabili categoriali. È stato inoltre calcolato il coefficiente di correlazione lineare di Pearson (R) tra specifiche variabili (età, albumina, colesterolo, emoglobina, eGFR) con parametri ergometrici di capacità di esercizio. Si è considerato statisticamente significativo un valore di  $p < 0.05$  e fortemente significativo un valore di  $p < 0.01$ .

### **6.3. Risultati**

#### **Caratteristiche generali della Popolazione in studio**

I pazienti con LIVER DIS hanno una prevalenza maggiore di pazienti di sesso maschile e più frequente storia di DM e di fumo rispetto ai restanti due gruppi di confronto. I pazienti con CHF hanno un'età media più elevata e più frequente storia di Dislipidemia rispetto ai restanti due gruppi di studio (*Tabella 3*).

<b>Parametri</b>	<b>CONTR ATT (n: 125)</b>	<b>LIVER DIS (n: 194)</b>	<b>CHF (n:18)</b>	<b>*p value</b>
<b>Età media</b>	56.9±14.4	59.8±10.3	72.1±11.2	<0.001
<b>Fam x CAD, %</b>	27.7%	16.7%	0%	<0.001
<b>Male sex, %</b>	69.6%	81.4%	66.7%	<0.001
<b>Hx di Dislip, %</b>	78.9%	41.1%	100.0%	<0.001
<b>Hx di DM, %</b>	4.9%	26.2%	7.7%	<0.001
<b>Hx di fumo, %</b>	53.3%	85.0%	50.0%	<0.001
<b>Hx di IPT, %</b>	41.5%	37.7%	50.0%	0.007

Tabella 3 Caratteristiche Demografiche e Distribuzione di FdR nei tre gruppi di studio

Legenda: \*=  $p < 0.01$  nel confronto tra i tre gruppi di studio

I pazienti con LIVER DIS hanno ridotti livelli di PA sistolica, di DPP basale e di parametri di PA e di FC al picco rispetto ai soggetti CONTR ATT (Tabella 4).

<b>Parametri</b>	<b>CONTR ATT (n: 125)</b>	<b>LIVER DIS (n: 194)</b>	<b>CHF (n:18)</b>	<b>*p value</b>
<b>PAS</b>	122.1±15.9	119.5±18.7	120.8±17.4	<0.001
<b>PAD</b>	75.6±8.2	71.2±9.5	74.4±6.2	<0.001
<b>FC</b>	79.3±14.0	79.9±15.3	80.8±20.7	<0.001
<b>DPP basale</b>	9674±2108	9564±2430	9811±3050	<0.001
<b>PAS peak</b>	190.5±21.6	169.1±30.1	164.7±24.6	<0.001
<b>PAD peak</b>	85.6±9.1	80.6±11.7	84.4±11.1	<0.001
<b>FC peak</b>	143.9±17.3	124.9±23.3	120.8±24.1	<0.001
<b>DPP peak</b>	27429±4673	21344±6261	19880±4959	<0.001

Tabella 4 Parametri basali e di esercizio osservati nei tre gruppi di studio

Legenda: \*=  $p < 0.01$  nel confronto tra i tre gruppi di studio

## Capacità di esercizio

La fitness espressa dai parametri MET stimati, durata di esercizio in secondi e Wattaggio posiziona i pazienti con LIVER DIS in un gruppo clinico con una capacità (e risposta) all'esercizio significativamente ridotta ( $p<0.01$ ) rispetto ai soggetti CONTR ATT (Tabella 5).

Parametri	CONTR ATT (n: 125)	LIVER DIS (n: 194)	CHF (n:18)	*p value
<b>Borg Scale at peak</b>	17.2±1.5	16.7±1.8	16.3±1.8	0.03
<b>HR at peak</b>	143.9±17.3	124.8±23.3	120.8±24.1	<0.0001
<b>% max HR</b>	87.0±8.9	78.2±15.2	82.0±9.4	<0.0001
<b>DPP (PASXFC) at peak</b>	27429±4674	21344±6261	19880±4959	<0.0001
<b>Seconds active phase</b>	628.6±187.6	441.1±141.8	364.7±141.0	<0.0001
<b>MET at peak</b>	7.1±1.8	5.0±1.6	4.5±1.2	<0.0001
<b>Watt at peak</b>	128.9±43.1	89.0±26.4	70.4±24.6	<0.0001

Tabella 5 Parametri di Capacità di Esercizio nei tre gruppi di studio

Legenda: \*=  $p<0.01$  nel confronto tra i tre gruppi di studio

Secondo i valori della scala di Borg, la maggior parte dei soggetti dei tre gruppi ha interrotto il test per un severo esaurimento muscolare (astenia) degli arti inferiori; in questo modo, i parametri non sono “*biased*” da interruzione nei gruppi con minore capacità di esercizio (LIVER DIS e CHF) per eventi aritmici o per induzione di ischemia subendocardica indotta da sforzo.

La possibilità di svolgere le attività di “*daily living*” senza limiti è legata al raggiungimento di almeno 4 MET stimati al picco; i nostri dati indicano che una parte significativa di pazienti sia con LIVER DIS che con CHF sono limitati nello svolgimento di queste attività.

Tra le variabili legate alla ridotta capacità di esercizio, il decondizionamento all'esercizio, comune ai pazienti con LIVER DIS e ai pazienti con CHF, è associato a una riduzione significativa dei livelli di MET al picco (*Tabella 5*); similmente lo stadio di epatopatia definito dalla classe di Child Pugh mostra questo trend (*Tabella 6*).

<b>Parametri</b>	<b>LIVER A (n: 115)</b>	<b>LIVER B (n: 53)</b>	<b>LIVER C (n: 9)</b>	<b>*p value</b>
<b>Borg Scale at peak</b>	16.9±1.7	16.7±1.7	16.6±3.4	NS
<b>HR at peak</b>	126.1±23.0	120.5±18.9	125.2±20.3	<0.0001
<b>% max HR</b>	80.1±14.0	73.2±12.4	77.6±14.5	<0.0001
<b>DPP (PASXFC) at peak</b>	22344±6029	19171±5722	19079±6181	<0.0001
<b>Seconds active phase</b>	452.2±131.0	417.2±163.3	449.6±185.7	<0.0001
<b>MET at peak</b>	5.3±1.2	4.5±1.2	4.8±1.8	<0.0001
<b>Watt at peak</b>	92.1±25.1	84.1±29.8	86.9±30.5	<0.0001

*Tabella 6 Parametri di Capacità di Esercizio osservati per stadio progressivo di LC*

*Legenda: \* =  $p < 0.01$  nel confronto tra i tre gruppi di studio*

### **Incompetenza cronotropa**

Risulta una differenza statisticamente significativa ( $p < 0.01$ ) nella determinazione degli indici di incompetenza cronotropa tra LIVER DIS e soggetti CONTR ATT, avendo nuovamente una parziale sovrapposizione con i parametri dei pazienti con CHF (*Tabella 7*).

<b>Parametri</b>	<b>CONTR ATT (n: 125)</b>	<b>LIVER DIS (n: 194)</b>	<b>CHF (n:18)</b>	<b>*p value</b>
<b>MHR incompetence</b>	0.76±0.15	0.56±0.23	0.65±0.21	<0.0001
<b>HRR, 1 minute</b>	21.1±8.7	13.7±7.5	10.9±7.9	<0.0001
<b>HRR, 2 minute</b>	32.4±10.4	20.5±10.0	19.3±10.9	<0.0001

Tabella 7 Parametri di Incompetenza Cronotropa osservati nei tre gruppi di studio

Legenda: \*=  $p < 0.01$  nel confronto tra i tre gruppi di studio

<b>Parametri</b>	<b>LIVER A (n: 115)</b>	<b>LIVER B (n: 53)</b>	<b>LIVER C (n: 9)</b>	<b>*p value</b>
<b>MHR incompetence</b>	0.62±0.23	0.48±0.19	0.51±0.25	<0.0001
<b>HRR, 1 minute</b>	14.4±7.9	12.4±6.4	8.1±5.2	<0.0001
<b>HRR, 2 minute</b>	21.9±10.2	18.2±8.3	13.6±6.9	<0.0001

Tabella 8 Parametri di Incompetenza Cronotropa osservati per stadio progressivo di LC

Legenda: \*=  $p < 0.01$  nel confronto tra i tre gruppi di studio

Nel soggetto CONTR ATT, la FC aumenta durante l'esercizio a causa dell'inibizione parasimpatica e dell'aumento del tono simpatico e durante i primi minuti dopo l'esercizio, la FC si riduce rapidamente a seguito della rapida riattivazione del sistema nervoso parasimpatico. (Tabella 7 e 8).

L'incompetenza cronotropa è l'incapacità della FC di aumentare notevolmente durante l'esercizio. L'indice di risposta cronotropa all'esercizio usato nei nostri pazienti è un migliore predittore di mortalità rispetto al più tradizionale indice della % di FC massima per età raggiunta.

I pazienti con CHF presentano una risposta cronotropa compromessa, forse per una minore sensibilità del nodo del seno alla stimolazione simpatica.

Diversi studi hanno dimostrato che una risposta cronotropa compromessa è predittiva di eventi cardiaci e mortalità per tutte le cause.

Gli HRR al 1° minuto e al 2° minuto sono una manifestazione della riattivazione parasimpatica e una riduzione della FC dopo l'esercizio riflette una disfunzione autonoma. Dato che si ritiene che un aumento del tono parasimpatico abbia effetti antiaritmici, si può ipotizzare che un HRR ridotto possa predire lo sviluppo di aritmie fatali e di morte cardiaca improvvisa. (72,73)

L'indice di incompetenza cronotropa e gli HRR possono essere testati per stratificare il rischio aritmico nei pazienti con LC e riteniamo opportuno includerli nelle misure di report di un test ergometrico cui è sottoposto un paziente epatopatico che deve essere sottoposto a LT o chirurgia resettiva epatica.

### **Risposta pressoria**

Similmente, i pazienti con LIVER DIS hanno parametri di risposta pressoria a esercizio differenti ai soggetti CONTR ATT (Tabella 9); un ridotto incremento pressorio è più frequente quando l'epatopatia avanzata ha un peggioramento di classe di danno epatico (Tabella 10).

<b>Parametri</b>	<b>CONTR ATT (n: 125)</b>	<b>LIVER DIS (n: 194)</b>	<b>CHF (n:18)</b>	<b>*p value</b>
<b>Normale Incremento, %</b>	91.0%	81.2%	62.5%	<0.001
<b>Risposta IPT, %</b>	7.6%	4.7%	0%	<0.001
<b>Ridotto Incremento, %</b>	1.4%	14.1%	37.5%	<0.001

Tabella 9 Parametri di Risposta Pressoria osservati nei tre gruppi di studio

Legenda: \*=  $p < 0.01$  nel confronto tra i tre gruppi di studio

<b>Parametri</b>	<b>LIVER A (n: 115)</b>	<b>LIVER B (n: 53)</b>	<b>LIVER C (n: 9)</b>	<b>*p value</b>
<b>Normale Incremento, %</b>	6.1%	1.9%	0%	<0.0001
<b>Risposta IPT, %</b>	7.0%	28.8%	33.3%	<0.0001
<b>Ridotto Incremento, %</b>	86.8%	69.2%	66.6%	<0.0001

Tabella 10 Parametri di Risposta Pressoria osservati per stadio progressivo di LC

Legenda: \*=  $p < 0.01$  nel confronto tra i tre gruppi di studio

### Variabili ematochimiche, demografiche e parametri ergometrici

Variabile dipendente: MET, DPP peak, % FC max

Variabile indipendente: Età, Livelli di Albumina, Livelli di Emoglobina, Livelli di Colesterolo, eGFR

<b>Parametri</b>	<b>n</b>	<b>R MET</b>	<b>p value</b>	<b>n</b>	<b>R DPP peak</b>	<b>p value</b>	<b>n</b>	<b>R % FC max</b>	<b>p value</b>
<b>Age</b>	192	0.202	0.0049	194	0.011	NS	174	0.223	0.0031
<b>Albumin</b>	92	0.295	0.0043	92	0.187	NS	91	0.235	0.0250
<b>Hb</b>	82	0.406	0.0002	82	0.313	0.0042	81	0.153	NS
<b>Chol</b>	79	0.263	0.0194	79	0.160	NS	79	0.142	NS
<b>eGFR</b>	80	0.043	NS	80	0.067	NS	79	0.047	NS

Tabella 11 Test di Correlazione lineare di Misure di Capacità di Esercizio con Variabili Demografiche ed Ematochimiche

Legenda: \*=  $p < 0.01$  nel confronto tra due singole variabili (dipendente e indipendente)

Una colinearità è stata osservata tra variabili di capacità di esercizio e specifiche variabili che riflettono la progressione del danno epatico nel paziente con LC (Tabella 11).



I risultati dell'albumina (Albumin) sono in linea con una delle principali funzioni dell'albumina, ovvero il mantenimento del volume plasmatico. Date le proprietà fisiologiche dell'albumina sierica, che includono attività antiinfiammatoria, antiossidante, anticoagulante e antiaggregante piastrinica, nonché l'effetto osmotico colloidale, l'ipoalbuminemia potrebbe agire come un fattore di rischio modificabile per malattie CV. Evidenze epidemiologiche mostrano che bassi livelli di albumina sierica sono collegati a cardiopatia ischemica, CHF, FA, ictus e TVP, indipendentemente dalla coesistenza di altri fattori di rischio CV. (74)

Da notare, invece, che il filtrato renale stimato (eGFR) non ha correlazioni con le tre misure selezionate di capacità di esercizio: questo è probabilmente da attribuire al ridotto numero di pazienti con LC e danno renale severo.

## **7. Incidenza di Vasculopatia Coronarica nel Paziente con LC pre-chirurgia epatica maggiore**

La vasculopatia coronarica si può ricercare con imaging coronarico non invasivo (TC CORO) o invasivo (ICA). Come già sottolineato in precedenza, negli ultimi anni si è osservato uno *shift* nella scelta dei test che precedono *imaging* coronarico eseguiti sui pazienti con LC prima di interventi di chirurgia maggiore (la chirurgia epatica sia resettiva che trapiantologica non fa eccezioni).

### **7.1. Materiali e Metodi**

#### **Sottogruppi di studio**

Abbiamo considerato 123/194 pazienti con LC che hanno ricevuto richiesta di valutazione pre-chirurgia maggiore, di cui:

- 50 pazienti non sottoposti ad imaging coronarico (40.7%);
- 73 pazienti sottoposti ad imaging coronarico (59.3%).

In quest'ultimo sottogruppo di pazienti è stata effettuata:

- solo TC CORO in 21 pazienti (28.8%);
- TC CORO e/o ICA in 39 pazienti (53.4%);
- TC CORO + ICA + PCI in 13 pazienti (17.8%).

### **7.2. Risultati**

#### **Caratteristiche generali della Popolazione in studio**

Osservando le caratteristiche dei pazienti suddivisi in pazienti non sottoposti a imaging (n: 50; **NO IMAGING**) e pazienti sottoposti a imaging (n:73; **SI IMAGING**), si può notare che i pazienti con storia di vasculopatia aterosclerotica coronarica, rispetto ai pazienti senza tale storia, hanno:

- età media più elevata e più frequente storia di dislipidemia e di fumo (*Tabella 13*);
- più frequentemente atriomegalia e ipertrofia del ventricolo sinistro (*Tabella 14*);
- valori non differenti per livelli patologici di proBNP (*Tabella 15*).

<b>Parametri</b>	<b>n (123)</b>	<b>NO IMAGING (50)</b>	<b>SI IMAGING (73)</b>	<b>*p</b>
<b>Età media</b>	60.6±8.1	58.5±9.3	62.0±6.9	0.01
<b>Hx di Dislip, %</b>	43.7%	30.6%	52.9%	0.05
<b>Hx di DM, %</b>	33.6%	26.0%	38.9%	NS
<b>Hx di Fumo, %</b>	85.4%	78.0%	90.4%	0.05
<b>Hx di IPT, %</b>	41.5%	34.0%	46.6%	NS
<b>Livelli di Crea</b>	1.1±1.0	1.0±0.7	1.2±1.2	NS
<b>Livelli di eGFR</b>	82.5±27.1	87.2±27.8	79.2±26.2	NS
<b>Livelli di Hb</b>	120.1±21.0	116.8±23.3	122.4±19.2	NS
<b>Livelli di PP</b>	123.8±79.2	125.6±90.7	122.5±70.8	NS
<b>Livelli patologici di TnI, %</b>	0.8%	0%	1.8%	NS
<b>Livelli di pro-BNP</b>	114 (53.7-315)	89.0 (46.0-222.0)	133.0 (66.2-334.7)	NS

Tabella 13 Distribuzione di Variabili Demografiche e di FdR nei pazienti con/senza imaging coronarico

Legenda \*=  $p < 0.01$  nel confronto tra i due gruppi

<b>Parametri Ecocardiografici</b>	<b>n (123)</b>	<b>NO IMAGING (50)</b>	<b>SI IMAGING (73)</b>	<b>*p</b>
<b>FE Vsx</b>	56.1±6.7	56.4±2.8	55.8±8.4	NS
<b>Atriomegalia, %</b>	45.8%	34.7%	53.6%	0.04
<b>Ipertrofia Vsx, %</b>	52.9%	30.6%	68.6%	0.001
<b>Valvulopatia, %</b>	16.8%	10.2%	21.4%	NS
<b>PAPs Patol., %</b>	29.0±9.8	27.3±8.1	30.3±10.7	NS

Tabella 14 Distribuzione di Parametri Ecocardiografici nei pazienti con/senza imaging coronarico

Legenda \*=  $p < 0.01$  nel confronto tra i due gruppi

	<b>n (123)</b>	<b>NO IMAGING (50)</b>	<b>SI IMAGING (73)</b>
<b>IQ 10</b>	25,000	25,000	24,800
<b>IQ 25</b>	53,750	46,000	66,250
<b>IQ 50</b>	114,000	89,000	133,000
<b>IQ 75</b>	315,000	222,000	334,750
<b>IQ 90</b>	779,000	433,600	823,400

*Tabella 15 Distribuzione di valori percentili di pro-BNP nei pazienti con/senza imaging coronarico*

### **Tipologia e Durata degli Accertamenti cardiologici**

Nella *Tabella 12* è riportata la sequenza dei test e i tempi richiesti nei pazienti valutati nel nostro Centro per decidere se intraprendere un iter trapiantologico.

<b>Accertamenti con anatomia coronarica</b>	<b>n: 123</b>	<b>%</b>	<b>Durata Accertamenti in gg (media ±SD)</b>
<b>Assente</b>	50		
<b>Visita+Scinti</b>	3	2.4%	63±61
<b>Visita+PSC+Echo</b>	33	26.8%	3±6
<b>Visita+PSC+Echo+Echo-stress</b>	14	11.4%	61±60
<b>Presente</b>	73		
<b>Visita+PSC+Echo+TC CORO</b>	21	17.1%	36±37
<b>Visita+PSC+Echo+ICA</b>	39	31.7%	56±58
<b>Visita+PSC+ECO+TC/ICA+PCI</b>	13	10.6%	89±69

*Tabella 12 Durata in gg (media ±SD) degli Accertamenti cardiologici sui singoli pazienti*

I pazienti che hanno un iter rapido per completare la consulenza cardiologica (visita + valutazione di capacità funzionale + Ecocardiogramma Doppler) sono in numero ridotto, circa il 27% del totale dei pazienti con LC che abbiamo considerato per il nostro studio.

Imaging con TC CORO, talvolta seguito da ICA e PCI, richiede tempi molto prolungati, che, spesso, possono dipendere dal fatto che i pazienti con LC hanno fasi acute di malattia con specifiche criticità che non permettono di effettuare rapidamente esami di imaging (i.e., ridotto filtrato) o rivascolarizzazioni con PCI (i.e., melena o gravi anemizzazioni), che saranno correttamente dilazionati.

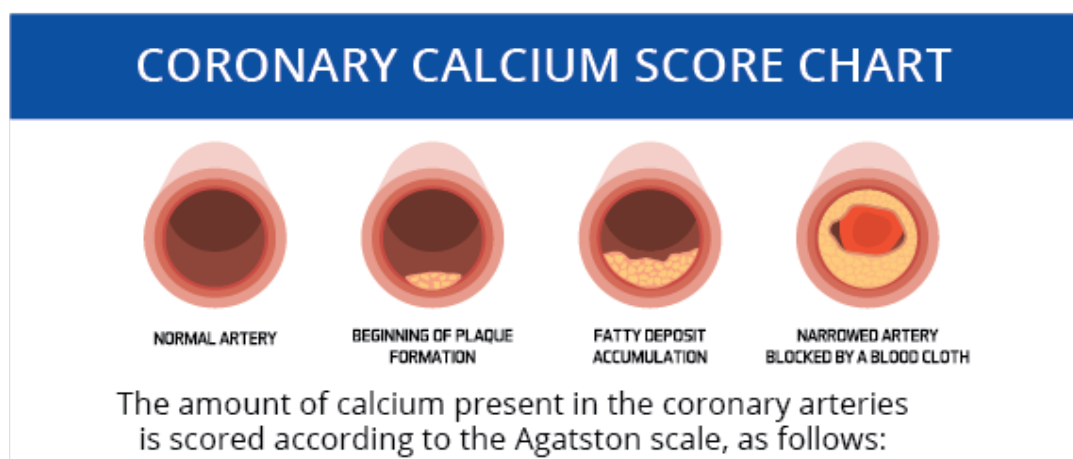
## **Metodo di Analisi della Presenza di Vasculopatia Coronarica in Pazienti con LC**

### **TC coronarica (TC CORO)**

I Radiologi del nostro Policlinico, quando eseguono TC CORO, presentano i risultati fornendo informazioni su:

- Agatston Score
- grado di stenosi: normale, CAD > 50%, CAD > 50% (includendo le occlusioni).

L'Agatston Score rappresenta una quantificazione della quantità di Calcio letta dalla TC CORO. Questo dato ha un eccellente potere predittivo negativo (95-100%) per escludere la presenza di stenosi critiche coronariche mentre l'interpretazione di valori >400 può essere molto più problematica. Altri motivi per non ricorrere alla TC CORO sono legati alla presenza di pazienti con estrema tachicardia sinusale e/o con FA.



0	No depositi calcio	1
0-10	Basso P<10% di cardiopatia	3
11-99	Lieve	3
100-399	Moderato	4
400-999	Severo	14
1000+	P=25% di IMA in 1 anno	11

Tabella 16 Distribuzione di Agatston Score nei pazienti con LC

Semplificando e suddividendo in soli tre gruppi, i pazienti con valori di Calcio tra **0-99** (pazienti con probabile assenza di stenosi critiche), **100-399** (pazienti in area grigia con possibile presenza di stenosi intermedie-critiche) e **>400** (pazienti la cui elevata lettura di calcio può essere attribuibile alla presenza di stenosi critiche e/o a “blooming artifacts”) sono rispettivamente 19.5%, 11.0%, 69.5% (Tabella 16).

L’elevata percentuale di valori elevati di Calcio viene interpretata in alcuni studi come motivo per considerare un approccio “fast-track” a immediata ICA in paziente con LC ed elevata probabilità pre-test individuata dalla presenza di fattori di rischio aterotrombotici.

### Coronarografia invasiva (ICA)

Gli Emodinamisti del nostro Policlinico, quando refertano le angiografie coronariche, quantificano le placche coronariche come: assenti, subcritiche (10-29%), intermedie (30-69%), critiche (70-99%) e occlusive (100%).

Questo esame, come la TC CORO, permette di stimare la rilevanza emodinamica di una stenosi coronarica in relazione alla sua prossimalità (i.e., stenosi del terzo prossimale di uno dei tre rami principali vs stenosi non prossimale); in più, l’Emodinamista esperto può riclassificare stenosi definite dalla TC CORO >50% (che includono quindi stenosi intermedie <70%) con l’utilizzo della valutazione FFR, che permette di attribuire a una stenosi intermedia un significato patologico; infine, ancora l’Emodinamista, valutando il territorio di distribuzione di una stenosi, può decidere di non trattare stenosi critiche di segmenti coronarici con ridotto territorio di distribuzione (i cosiddetti rami coronarici “secondari”).

Lesioni		n	TC CORO+ICA/PCI
<b>Assenti</b>		10	13.7%
<b>Subcritica monovasale</b>		4	5.5%
<b>Subcritica multivasale</b>		13	17.8%
<b>Intermedia monovasale</b>		4	5.5%
<b>Intermedia multivasale</b>		12	16.4%
<b>Critica monovasale</b>		15	20.5%
<b>Critica multivasale</b>		13	17.8%
<b>Tot.</b>		73	97.2% *

Tabella 17 Presenza ed estensione di aterosclerosi coronarica

Legenda: \*: informazioni mancanti su 2 pazienti

Mettendo insieme gli esami di imaging coronarico non invasivo e invasivo proposti, la nostra richiesta di avere informazioni sull'anatomia coronarica ha permesso in circa 6 casi su 10 di evidenziare stenosi intermedie/critiche (Tabella 17). Per la peculiarità dei pazienti con LC, non sempre le stenosi critiche potevano essere trattate e, in quel caso, la dimostrazione di una stenosi significativa “chiudeva” il discorso di una traiettoria di trapianto.

### **Interventistica Coronarica effettuata**

Il ricorso alla PCI (con o senza stenting) è stato condiviso come Team multidisciplinare, tenendo in considerazione le seguenti regole di ingaggio:

- una EGDS recente doveva escludere la presenza di varici F2 o di gastropatia congestizia non trattate;

- i pazienti candidabili a effettuare PCI effettuavano un challenge con ASA per almeno due settimane pre-procedura;
- i livelli di Hb, di PP, di eGFR erano misurati più volte e richiesti nelle 24 h precedenti alla procedura.

Tra i 13 pazienti con CAD critica sottoposti a PCI:

- 5/13 (38.5%) hanno ricevuto una PCI con BMS;
- 6/13 (46.2%) hanno ricevuto una PCI con DES.

Le avvenute rivascularizzazioni sono state effettuate su:

- lesioni prossimali (46.2%) e lesioni non prossimali (53.8%);
- singolo segmento (76.9%) e due segmenti (23.1%).

In due pazienti il tentativo di rivascularizzazione si è dimostrato infruttuoso:

- 1 paziente (esame effettuato in fase acuta dopo assunzione di cocaina) con tentativo di riapertura di stent coronarico precedentemente impiantato con recente occlusione acuta;
- 1 paziente (esame in fase stabile) su occlusione di ramo coronarico destro (tratto medio).



## Conclusioni

Le frequenti ripercussioni a carico dell'apparato CV collocano il paziente con epatopatia avanzata in una condizione di fragilità estrema, specie se la sua gestione clinica prevede l'esecuzione di LT o altre procedure chirurgiche complesse (i.e., resezione epatica).

Compito di una valutazione cardiologica multiparametrica è mettere in atto tutti quei presidi diagnostici e terapeutici che possano, non solo stratificare il rischio peri-operatorio e migliorarlo, ma anche migliorare la qualità di vita e la sopravvivenza nell'attesa (talora lunga) dell'intervento e negli anni post-LT.

Da questa valutazione ambispettiva emerge che il paziente con epatopatia ha una significativa riduzione della capacità di esercizio rispetto al soggetto sano e che la progressione di questa compromissione è correlata allo stadio di danno epatico.

Poiché in popolazioni differenti parametri alterati di esercizio impattano su morbilità e mortalità CV, è importante verificare nel nostro setting di pazienti se interventi multidimensionali (terapia riabilitativa, *counseling* alimentare e terapia farmacologica) comportino una modificazione nella capacità di esercizio e se ciò sia associato a una modificazione di eventi avversi a breve-medio termine.

Nel nostro studio, l'incidenza del 60.3% di coronaropatia significativa (intermedia o critica) ricercata con imaging coronarico invasivo/non invasivo afferma l'importanza di essere proattivi nella ricerca di aterosclerosi coronarica nei pazienti con LC. Circa il 36.4% dei pazienti che mostrano coronaropatia significativa non rientrano nei criteri di una coronaropatia severa, per cui è importante che la rivascolarizzazione sia limitata ai pazienti con stenosi critiche. Un'altra finale considerazione è se la rivascolarizzazione sui segmenti con stenosi critiche si debba effettuare solo su specifici distretti (i.e., segmenti prossimali dei tre rami coronarici principali). Nel nostro caso, le rivascolarizzazioni effettuate su porzioni prossimali sono avvenute nel 46.2% dei casi.

## Bibliografia

1. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. [citato 20 giugno 2023]. Disponibile su: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. Liver diseases [Internet]. [citato 20 giugno 2023]. Disponibile su: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail>
3. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *J Hepatol.* marzo 2013;58(3):593–608.
4. Liu Y, Sun Z, Wang Q, Wu K, Tang Z, Zhang B. Contribution of alcohol use to the global burden of cirrhosis and liver cancer from 1990 to 2019 and projections to 2044. *Hepatol Int* [Internet]. 5 marzo 2023 [citato 14 marzo 2023]; Disponibile su: <https://link.springer.com/10.1007/s12072-023-10503-2>
5. Ritchie H, Roser M. Alcohol Consumption. Our World Data [Internet]. 16 aprile 2018 [citato 14 marzo 2023]; Disponibile su: <https://ourworldindata.org/alcohol-consumption>
6. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol.* ottobre 2018;69(4):896–904.
7. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *J Hepatol.* marzo 2019;70(3):531–44.
8. Wang D, Xu Y, Zhu Z, Li Y, Li X, Li Y, et al. Changes in the global, regional, and national burdens of NAFLD from 1990 to 2019: A systematic analysis of the global burden of disease study 2019. *Front Nutr.* 21 dicembre 2022;9:1047129.
9. Ye F, Zhai M, Long J, Gong Y, Ren C, Zhang D, et al. The burden of liver cirrhosis in mortality: Results from the global burden of disease study. *Front Public Health.* 11 agosto 2022;10:909455.
10. Zatoński WA, Sulkowska U, Mańczuk M, Rehm J, Boffetta P, Lowenfels AB, et al. Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe. *Eur Addict Res.* 2010;16(4):193–201.
11. Gîrleanu I, Trifan A, Huiban L, Muzîca C, Petrea OC, Sîngeap AM, et al. Ischemic

- Heart Disease and Liver Cirrhosis: Adding Insult to Injury. *Life*. 12 luglio 2022;12(7):1036.
12. Huang DQ, Downes M, Evans RM, Witztum JL, Glass CK, Loomba R. Shared Mechanisms between Cardiovascular Disease and NAFLD. *Semin Liver Dis*. novembre 2022;42(04):455–64.
  13. Ciardullo S, Bianconi E, Cannistraci R, Parmeggiani P, Marone EM, Perseghin G. Peripheral artery disease and all-cause and cardiovascular mortality in patients with NAFLD. *J Endocrinol Invest*. agosto 2022;45(8):1547–53.
  14. El Hadi H, Di Vincenzo A, Vettor R, Rossato M. Relationship between Heart Disease and Liver Disease: A Two-Way Street. *Cells*. 28 febbraio 2020;9(3):567.
  15. Steinkohl F, Barbieri F, Senoner T, Strobl S, Finkenstedt A, Plank F, et al. Coronary atherosclerosis profile in patients with end-stage liver disease prior to liver transplantation due to alcoholic fatty liver: a coronary CTA study. *Eur Radiol*. gennaio 2021;31(1):494–503.
  16. Barman PM, VanWagner LB. Cardiac Risk Assessment in Liver Transplant Candidates: Current Controversies and Future Directions. *Hepatology*. giugno 2021;73(6):2564–76.
  17. Mantovani A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Risk of Cardiac Arrhythmias: A New Aspect of the Liver-heart Axis. *J Clin Transl Hepatol*. 28 giugno 2017;XX(X):1–8.
  18. Su X, Zhao X, Long D, Sang C, Yu R, Tang R, et al. Safety and efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation in abdominal solid organ (renal and hepatic) transplant recipients: A single-center pilot experience. *J Cardiovasc Electrophysiol*. dicembre 2020;31(12):3141–9.
  19. Chokesuwattanaskul R, Thongprayoon C, Bathini T, Ungprasert P, Sharma K, Wijarnprecha K, et al. Liver transplantation and atrial fibrillation: A meta-analysis. *World J Hepatol*. 27 ottobre 2018;10(10):761–71.
  20. So WZ, Tan FL, Tan DJH, Ng CH, Yong JN, Syn N, et al. A systematic review and meta-analysis on the impact of pre-existing and new-onset atrial fibrillation on outcomes before and after liver transplantation. *Dig Liver Dis*. maggio 2022;54(5):614–21.
  21. Han S, Park J, Hong SH, Park CS, Choi J, Chae MS. Cardiovascular manifestation of

- end-stage liver disease and perioperative echocardiography for liver transplantation: anesthesiologist's view. *Anesth Pain Med.* 30 aprile 2022;17(2):132–44.
22. Patel D, Singh P, Katz W, Hughes C, Chopra K, Němec J. QT Interval Prolongation in End-Stage Liver Disease Cannot Be Explained by Nonhepatic Factors: QT Interval Prolongation in End-Stage Liver Disease. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* novembre 2014;19(6):574–81.
  23. Izzy M, Oh J, Watt KD. Cirrhotic Cardiomyopathy After Transplantation: Neither the Transient Nor Innocent Bystander. *Hepatology.* novembre 2018;68(5):2008–15.
  24. Anstee QM, Mantovani A, Tilg H, Targher G. Risk of cardiomyopathy and cardiac arrhythmias in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* luglio 2018;15(7):425–39.
  25. Reddy YNV, Melenovsky V, Redfield MM, Nishimura RA, Borlaug BA. High-Output Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* agosto 2016;68(5):473–82.
  26. Izzy M, VanWagner LB, Lin G, Altieri M, Findlay JY, Oh JK, et al. Redefining Cirrhotic Cardiomyopathy for the Modern Era. *Hepatology.* gennaio 2020;71(1):334–45.
  27. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* agosto 2018;69(2):406–60.
  28. García-Pagán JC, Saffo S, Mandorfer M, Garcia-Tsao G. Where does TIPS fit in the management of patients with cirrhosis? *JHEP Rep.* agosto 2020;2(4):100122.
  29. Busk TM, Bendtsen F, Poulsen JH, Clemmesen JO, Larsen FS, Goetze JP, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: impact on systemic hemodynamics and renal and cardiac function in patients with cirrhosis. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol.* 1 febbraio 2018;314(2):G275–86.
  30. Billey C, Billet S, Robic MA, Cognet T, Guillaume M, Vinel JP, et al. A Prospective Study Identifying Predictive Factors of Cardiac Decompensation After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt: The Toulouse Algorithm. *Hepatology.* dicembre 2019;70(6):1928–41.
  31. Krowka MJ. Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension: The Pulmonary Vascular Enigmas of Liver Disease. *Clin Liver Dis [Internet].* febbraio 2020 [citato 4 aprile 2023];15(S1). Disponibile su:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cld.846>

32. Thomas C, Glinskii V, de Jesus Perez V, Sahay S. Portopulmonary Hypertension: From Bench to Bedside. *Front Med.* 3 novembre 2020;7:569413.
33. Pant A, Kopec AK, Luyendyk JP. Role of the blood coagulation cascade in hepatic fibrosis. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol.* 1 agosto 2018;315(2):G171–6.
34. Tripodi A, Mannucci PM. Patients with chronic liver disease. Are they naturally anticoagulated? *Thromb Res.* ottobre 2022;218:1–4.
35. Lisman T, Caldwell SH, Intagliata NM. Haemostatic alterations and management of haemostasis in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* giugno 2022;76(6):1291–305.
36. Lisman T, Hernandez-Gea V, Magnusson M, Roberts L, Stanworth S, Thachil J, et al. The concept of rebalanced hemostasis in patients with liver disease: Communication from the ISTH SSC working group on hemostatic management of patients with liver disease. *J Thromb Haemost.* aprile 2021;19(4):1116–22.
37. Thrombosis Associated with Viral Hepatitis. *J Clin Transl Hepatol [Internet].* 15 dicembre 2014 [citato 17 aprile 2023];2(4). Disponibile su: <http://www.xiahepublishing.com/ArticleFullText.aspx?sid=2&jid=1&id=10.14218%2fJCTH.2014.00031>
38. Valeriani E, Riva N, Di Nisio M, Ageno W. Splanchnic Vein Thrombosis: Current Perspectives. *Vasc Health Risk Manag.* ottobre 2019;Volume 15:449–61.
39. Bergère M, Erard-Poinsot D, Boillot O, Valette PJ, Guillaud O, Chambon-Augoyard C, et al. Portal vein thrombosis and liver cirrhosis: Long-term anticoagulation is effective and safe. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* agosto 2019;43(4):395–402.
40. Rodriguez-Castro KI, Vitale A, Fadin M, Shalaby S, Zerbinati P, Sartori MT, et al. A prediction model for successful anticoagulation in cirrhotic portal vein thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* gennaio 2019;31(1):34–42.
41. Ageno W, Dentali F, Squizzato A. How I treat splanchnic vein thrombosis. *Blood.* 11 dicembre 2014;124(25):3685–91.
42. Simonetto DA, Gines P, Kamath PS. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *BMJ.* 14 settembre 2020;m2687.
43. Reichert MC, Schulz A, Massmann A, Buecker A, Glanemann M, Lammert F, et al. Predictive Power of Liver Maximum Function Capacity Test in Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Patients: A Pilot Study. *Dig Dis.* 2020;38(3):251–8.

44. De Gasperi A, Biancofiore G, Mazza E, Molinari P. Liver Transplantation as a Challenge for the Anesthesiologist: Preoperative Cardiac Assessment to Orient the Perioperative Period. In: Cillo U, De Carlis L, curatori. *Liver Transplantation and Hepatobiliary Surgery* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [citato 25 aprile 2023]. p. 203–19. (Updates in Surgery). Disponibile su: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-19762-9\\_21](http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-19762-9_21)
45. Alexander S, Teshome M, Patel H, Chan EY, Doukky R. The diagnostic and prognostic utility of risk factors defined by the AHA/ACCF on the evaluation of cardiac disease in liver transplantation candidates. *BMC Cardiovasc Disord.* dicembre 2019;19(1):102.
46. Cheng XS, VanWagner LB, Costa SP, Axelrod DA, Bangalore S, Norman SP, et al. Emerging Evidence on Coronary Heart Disease Screening in Kidney and Liver Transplantation Candidates: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 22 novembre 2022 [citato 14 marzo 2023];146(21). Disponibile su: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001104>
47. Diaz GC, Renz JF. Cardiac Surgery in Patients With End-Stage Liver Disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* febbraio 2014;28(1):155–62.
48. Laube R, Wang H, Park L, Heyman JK, Vidot H, Majumdar A, et al. Frailty in advanced liver disease. *Liver Int.* dicembre 2018;38(12):2117–28.
49. Ageno W, Riva N, Schulman S, Beyer-Westendorf J, Bang SM, Senzolo M, et al. Long-term Clinical Outcomes of Splanchnic Vein Thrombosis: Results of an International Registry. *JAMA Intern Med.* 1 settembre 2015;175(9):1474.
50. Riva N, Carrier M, Gatt A, Ageno W. Anticoagulation in splanchnic and cerebral vein thrombosis: An international vignette-based survey. *Res Pract Thromb Haemost.* ottobre 2020;4(7):1192–202.
51. Guerrero A, Campo LD, Piscaglia F, Scheiner B, Han G, Violi F, et al. Anticoagulation improves survival in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis: The IMPORTANTAL competing-risk meta-analysis. *J Hepatol.* febbraio 2023;S0168827823001125.
52. Elkrief L, Payancé A, Plessier A, d'Alteroche L, Ronot M, Paradis V, et al. Management of splanchnic vein thrombosis. *JHEP Rep.* aprile 2023;5(4):100667.

53. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 9 ottobre 2021;23(10):1612–76.
54. Gîrleanu I, Trifan A, Huiban L, Muzica CM, Petrea OC, Sîngeap AM, et al. Anticoagulation for Atrial Fibrillation in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis: Bold and Brave? *Diagnostics*. 18 marzo 2023;13(6):1160.
55. Goriacko P, Veltri KT. Safety of direct oral anticoagulants vs warfarin in patients with chronic liver disease and atrial fibrillation. *Eur J Haematol*. maggio 2018;100(5):488–93.
56. Serper M, Weinberg EM, Cohen JB, Reese PP, Taddei TH, Kaplan DE. Mortality and Hepatic Decompensation in Patients With Cirrhosis and Atrial Fibrillation Treated With Anticoagulation. *Hepatology*. gennaio 2021;73(1):219–32.
57. Calvert P, Gupta D. Left atrial appendage occlusion in patients with cirrhotic liver disease: the importance of patient selection. *EP Eur*. 15 aprile 2023;25(4):1315–7.
58. Duong N, Nguyen V, De Marchi L, Thomas A. Approach to the patient with decompensated cirrhosis and aortic stenosis during liver transplantation evaluation. *Hepatol Commun*. dicembre 2022;6(12):3291–8.
59. Kumar K, Morris CC, Samhan A, Herman T, Chau T, Lantz G, et al. Intermediate-Term Outcomes Following Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With History of Liver Cirrhosis. *Am J Cardiol*. gennaio 2022;163:135–6.
60. Wood A, Eghtesad B, Menon KVN, Fares M, Tong MZY, Sharma V, et al. Safety and Outcomes of Combined Liver Transplantation and Cardiac Surgery in Cirrhosis. *Ann Thorac Surg*. gennaio 2021;111(1):62–8.
61. Shah AM, Ogbara J, Herrmann HC, Fox Z, Kadakia M, Anwaruddin S, et al. Outcomes of transcatheter aortic valve replacement in patients with chronic liver disease: TAVR in Patients With Liver Disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 1 novembre 2015;86(5):888–94.
62. Thakkar B, Patel A, Mohamad B, Patel NJ, Bhatt P, Bhimani R, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical aortic valve replacement in patients with cirrhosis: TAVR vs SAVR in Patients With Cirrhosis. *Catheter Cardiovasc Interv*.

- aprile 2016;87(5):955–62.
63. Kutkut I, Rachwan RJ, Timsina LR, Ghabril MS, Lacerda MA, Kubal CA, et al. Pre-Liver Transplant Cardiac Catheterization Is Associated With Low Rate of Myocardial Infarction and Cardiac Mortality. *Hepatology*. luglio 2020;72(1):240–56.
  64. Patel S, Siddiqui MB, Chandrakumaran A, Rodriguez VA, Faridnia M, Hernandez Roman J, et al. Progression to Cirrhosis Leads to Improvement in Atherogenic Milieu. *Dig Dis Sci*. gennaio 2021;66(1):263–72.
  65. Ali A, Mitchell B, Donovan R, Patel SS, Danyi P, Giles H, et al. Risk Factors and Cardiovascular Events in Orthotopic Liver Transplantation. *J Gastrointest Liver Dis*. 31 marzo 2023;32(1):51–7.
  66. Kwon HM, Kim JH, Kim JY, Hwang GS. Five-year all-cause mortality in critically ill liver transplant patients with coronary artery disease: analysis of acute-on chronic liver failure. *Anesth Pain Med*. 31 ottobre 2022;17(4):412–9.
  67. Patel SS, Guzman LA, Lin F, Pence T, Reichman T, John B, et al. Utilization of aspirin and statin in management of coronary artery disease in patients with cirrhosis undergoing liver transplant evaluation. *Liver Transpl*. luglio 2018;24(7):872–80.
  68. Lu DY, Saybolt MD, Kiss DH, Matthai WH, Forde KA, Giri J, et al. One-Year Outcomes of Percutaneous Coronary Intervention in Patients with End-Stage Liver Disease. *Clin Med Insights Cardiol*. gennaio 2020;14:117954682090149.
  69. Marui A, Kimura T, Tanaka S, Miwa S, Yamazaki K, Minakata K, et al. Coronary Revascularization in Patients With Liver Cirrhosis. *Ann Thorac Surg*. maggio 2011;91(5):1393–9.
  70. Kumar P, Kim JS, Gordin J, Honda HM, Suh W, Lee MS, et al. Fractional Flow Reserve in End-Stage Liver Disease. *Am J Cardiol*. marzo 2022;166:122–6.
  71. Chen Y, Han M, Zheng YY, Zhu F, Aisan A, Maheshati T, et al. Model for End-Stage Liver Disease Score Predicts the Mortality of Patients with Coronary Heart Disease Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention. Raghavan S, curatore. *Cardiol Res Pract*. 17 aprile 2021;2021:1–8.
  72. Kligfield P, Lauer MS. Exercise Electrocardiogram Testing: Beyond the ST Segment. *Circulation*. 7 novembre 2006;114(19):2070–82.
  73. Lauer MS. Autonomic function and prognosis. *Cleve Clin J Med*. febbraio 2009;76(4 suppl 2):S18–22.



74. Arques S. Human serum albumin in cardiovascular diseases. *Eur J Intern Med.* giugno 2018;52:8–12.