

# Biopsia hepática percutánea

*M<sup>a</sup> Dolores Muñoz del Castillo, Carmen Mesa García, Joaquín Ramos Solís, Julián Garrido Nieto, Manuel Montes Vázquez.*

*Enfermería de Trasplante Hepático.*

*Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.*

## Introducción

*La biopsia hepática consiste en la obtención de una muestra de tejido hepático para su posterior estudio anatomopatológico. Mediante esta técnica invasiva se puede conseguir un diagnóstico certero del trastorno hepático.*

*En el paciente trasplantado hepático está indicada si existen datos clínicos y/o analíticos de alteración de la función hepática y no se ha conseguido su diagnóstico mediante otros estudios. El procedimiento se puede realizar a pie de cama del paciente y en general solo precisa ingreso de unas cuantas horas.*

*En pacientes con trastornos severos de la coagulación y/o ascitis importante existen otras alternativas como: biopsia hepática transyugular, biopsia previa negativa, y biopsia por vía laparoscópica.*

## Material

- *Campos y batas estériles.*
- *Guantes estériles.*
- *Jeringas de 10 cc.*
- *Agujas subcutáneas e intramusculares.*
- *Anestésico local tópico (cloruro de etilo (Cloroetilo®.) y/o parenteral (mepivacaína (Svedocain ® 2%).*
- *Antiséptico.*
- *Apósitos.*
- *Hoja de bisturí.*
- *Agujas de punción de biopsia tipo Tru-cut®, pistola.*
- *Frasco con formol debidamente etiquetado.*

## Condiciones previas

*Para la realización de la biopsia es precisa contar con una ecografía previa del paciente, además habrá de cumplir los siguientes requisitos:*

- *Estudio de coagulación (TP; TPT; Recuento Plaquetario).*
- *Para poder realizar la biopsia los valores de TP han de estar por encima del 50% y*

*no superar en 3 segundos el tiempo de control.*

- *El recuento plaquetario ha de ser superior a 100.000/mm<sup>3</sup>.*
- *Puede ser necesaria la administración previa de vitamina k y/o transfusión de plaquetas.*
- *Hemograma (hematocrito).*
- *El hematocrito basal, previo a la prueba nos puede ser de gran utilidad en caso de complicación hemorrágica.*
- *Dieta absoluta desde 6 horas antes de la realización de la prueba.*
- *Se pretende que el hígado esté menos colapsado y los conductos biliares menos hinchados, también se previene los vómitos en caso de complicaciones.*

## **Técnica**

*En primer lugar le explicaremos al paciente en que va a consistir la prueba que se le va practicar, intentaremos que este tranquilo y que colabore en la realización de la misma para que las posibles molestias que pueda llegar a tener sean mínimas.*

*Colocamos al paciente en decúbito supino, con el brazo derecho elevado y la mano situada debajo de la nuca.*

*El punto de punción vía intercostal se localiza en la zona de máxima percusión en la línea media axilar. Si no está muy clara su localización se puede recurrir al ecógrafo portátil para fijar el punto con exactitud. Se procede a la limpieza de la piel con solución antiséptica, povidona yodada, se colocan los campos estériles alrededor de la zona señalada.*

*Se aplica anestésico tópico, cuando este alcance su grado anestésico el médico procederá a la infiltración del anestésico local por planos de subcutáneo a profundidad, llegando a capa diafragmática y cápsula de Glison.*

*Una vez anestesiada la zona, se practica una pequeña incisión con la hoja de bisturí a través de la cual se introduce la aguja de biopsia. En este momento se le indicara al paciente que debe inspirar profundamente y expulsar todo el aire manteniéndose en espiración en el momento de la punción, de esta forma los pulmones tendrán menor tamaño y el hígado estará cerca de la pared torácica.*

*Una vez obtenida la muestra, se depositará en un frasco con formol que habremos identificado con los datos del paciente para su envío inmediato al servicio de A. Patológica.*

*Se dejara un apósito comprensivo impregnado en solución antiséptica y le indicaremos al paciente que se coloque en decúbito lateral derecho, recostado sobre la zona de punción por espacio de 2 horas, ejerciendo de esta forma compresión sobre la zona.*

## **Diagnósticos**

*En un paciente trasplantado que presenta alteraciones de la función del injerto, los diagnósticos mas frecuentes han sido:*

- *HEPATITIS DE NOVO.*
- *RECIDIVA DE HEPATITIS*
- *RECHAZO: AGUDO 30%*

*CRÓNICO 5%, aportándose datos del grado de fibrosis existente.*

## **Actividades de enfermería**

*El papel que desempeña enfermería es importantísimo ya que está presente a lo largo de todo el proceso, alcanzando mayor relevancia en el control hemodinámico y detección temprana de posibles complicaciones.*

### **Previo a la Biopsia:**

- *Informar al paciente sobre la prueba que se le va a practicar, intentar despejar sus dudas y pedir su colaboración.*
- *Mantener en dieta absoluta desde 6 horas antes.*
- *Cursar analíticas: Estudio de coagulación, hemograma.*
- *Toma de constantes: T.A. Frecuencia cardíaca y temperatura.*
- *Preparación del material.*

### **Durante la Biopsia:**

- *Colaborar con el medico en la realización de la biopsia hepática.*
- *Dar apoyo psicológico al paciente, estimular la colaboración del mismo.*
- *Vigilar cambios hemodinámicos.*

### **Posterior a la prueba:**

- *Colocaremos apósito comprensivo.*
- *Ayudar al paciente a colocarse en decúbito lateral derecho, le indicaremos que ha de estar en esta posición por espacio de 2 horas.*
- *Toma de constantes: T.A., Frecuencia cardíaca, cada 15 minutos durante la primera hora, cada 30 minutos durante la segunda hora y cada hora a partir de la tercera hora postbiopsia, siempre que el estado del paciente lo permita.*
- *Vigilar punto de punción.*
- *Se iniciará dieta líquida a las 4 horas de finalizada la prueba, si hay buena tolerancia podrá tomar dieta habitual a partir de las 6 horas.*
- *Puede incorporarse y deambular a partir de las 4 horas.*
- *Pasadas las seis primeras horas y ante ausencia de complicaciones el paciente puede ser dado de alta, momento en el se le darán algunas indicaciones y recomendaciones como:*
  - *Puede hacer vida normal a partir de las 24 horas.*
  - *Evitar hacer esfuerzos intensos en las siguientes 48 horas.*
  - *Debe acudir a nuestro servicio ante la aparición de cualquiera de los siguientes síntomas: dolor intenso, fiebre, nauseas, vómitos diarreas melénicas.*

## **Complicaciones**

*Aunque es una técnica invasiva relativamente sencilla, no está exenta de posibles complicaciones, que pueden ponerse de manifiesto de forma inmediata, durante las horas inme-*

diatamente posteriores o diferidas en el tiempo, las más frecuentes son:

### Inmediatas:

- *DOLOR TRANSITORIO.* Localizado en hombro derecho y zona de punción, que puede ir acompañado de cuadro vasovagal.
- *DOLOR EN HIPOCONDRIO DERECHO.* Puede indicarnos acumulo subcapsular de sangre o bilis.
- *PERITONITIS BILIAR (BILIOPERITONEO).* Dolor local o generalizado muy intenso y de comienzo repentino unos pocos minutos después de efectuada la biopsia acompañada de hipotensión. Se inicia tratamiento con analgésicos y antibioterapia para prevenir infección secundaria.
- *BACTERIEMIA TRANSITORIA.* Se produce en el momento de la punción, el riesgo aumenta en los pacientes afectos de colangitis.

### A corto plazo:

- *HEMORRAGIA INTRA-PERITONEAL.* Se origina como consecuencia de la punción del árbol arterial dentro del hígado o en la cápsula hepática, aunque también puede ser debida a la perforación de venas portales o colaterales superficiales, muy habituales en pacientes cirróticos.

*La hemorragia debe ser tratada con cristaloides y hemoderivados pero si persiste la hipotensión y aumenta la distensión abdominal la indicación de laparotomía es obligada.*

- *HEMORRAGIA DENTRO DE LA CAVIDAD PLEURAL.* Como resultado de traumatismo o perforación de una arteria intercostal.
- *HEMATOMAS INTRA-HEPATICOS LOCALIZADOS.* Dependiendo del tamaño pueden provocar dolor intenso persistente e incluso obstrucción del árbol biliar.

### Diferidos:

- *HEMATOBILIA.* Es una complicación rara que puede manifestarse entre 1 y 21 días después de realizada la biopsia. Se debe a la perforación simultánea de una rama vascular intra-hepática dentro de las raicillas biliares intra-hepáticas, con el desarrollo de una comunicación persistente entre ambos conductos. Aparecen episodios recidivantes de dolor cólico biliar, ictericia y melenas.

**Tabla: Actuación de enfermería durante la realización de la biopsia hepática.**

ANTES	DURANTE	DESPUÉS
Informar al paciente y tranquilizarlo.	Colaborar en la realización de la prueba.	Cubrir punto de punción.
Mantener al paciente en ayunas las 6 horas previas.	Apoyar psicológica y físicamente al paciente.	Tomar las constantes: ta, fc.
Cursar coagulación y hemograma.	Vigilar la hemodinámica.	Vigilar signos de sangrado.
Toma de constantes: ta, fc, tª.		Dieta y deambulación a partir de las 4 horas.
Preparación del material.		Recomendaciones al alta.

## Documentación gráfica:

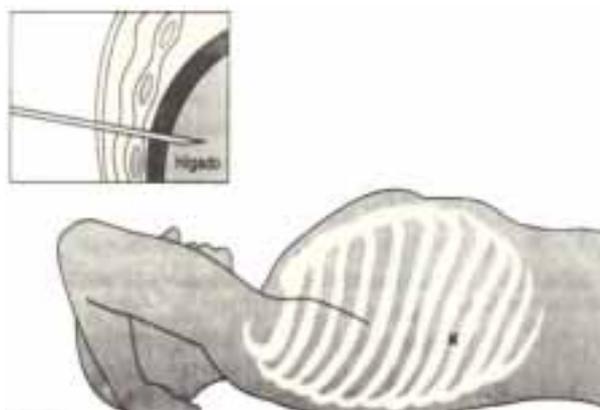
*Imágen 1: Mesa de Biopsia.*



*Imágen 2: Material de punción.*



*Imágen 3: Localización del punto de punción*



*Imágen 4: Localización física del punto de punción.*



*Imagen 5: Biopsia*



*Imágen 6: Extracción.*



## BIBLIOGRAFÍA.

- Pruebas de laboratorio, exploraciones y diagnósticos de enfermería. Doyma 1990.
- Plan de actualización en gastroenterología. Módulo VI. Hígado y vías biliares (I). M. Díaz-Rubio.
- Index de gastroenterología. Revista de actualización con resúmenes originales. Julio 1993.

# Cuidados de enfermería en la retirada del drenaje de Kehr en pacientes sometidos a trasplante hepático.

*M<sup>a</sup> Ángeles Troncoso Martín\*. Carmen Mesa García\*. Manuela Moreno Monrobé\*. Carmen Sigueiro Salinas\*\*. Salud González\*. Auxiliadora Payares Garrido\*. Inmaculada Acedo Funes\*. Diplomada de Enfermería\*. Auxiliar de Enfermería\*\*. Unidad de Trasplante Hepático. H.U. Virgen del Rocío. Sevilla.*

## Introducción

*El trasplante ortotópico hepático (TOH) es un procedimiento terapéutico, cuyos resultados en términos de supervivencia han mejorado progresivamente. Las razones de esta importante mejoría incluyen la optimización en los regímenes inmunosupresores, técnicas de preservación del órgano y quirúrgicas, tratamiento efectivo para el rechazo e infecciones y los cuidados aplicados tanto en el postoperatorio inmediato como en el tardío en la unidad de hospitalización.*

*Por lo tanto, el manejo postoperatorio debe ser guiado por protocolos que garanticen la calidad de los cuidados, una optimización de los recursos, y en definitiva, también una mejor calidad de vida para el paciente.*

*Uno de los procedimientos realizados en nuestra unidad y que contribuye a alcanzar los objetivos anteriormente reseñados, es la protocolización de la retirada del drenaje de Kehr o tubo en T.*

## ¿Qué es el Tubo en T? (fig. 1)

*El drenaje con un tubo en T ha sido el método estándar para el tratamiento después de una coledocotomía supraduodenal desde hace más de un siglo. Es un instrumento útil en la cirugía biliar por cuanto proporciona seguridad en el cierre de la coledocotomía, previene las estenosis postoperatorias de la vía biliar y además se ha utilizado como tratamiento de la coledocolitiasis residual y la papilitis postoperatoria.*

*Concretamente en el TOH, el momento de su colocación, es tras la anastomosis colédoco-coledocotomía termino-terminal con los objetivos de:*

- a) Descomprimir la vía biliar, y así proteger la sutura impidiendo la consiguiente fuga biliar y peritonitis.*
- b) Prevenir posibles estenosis*
- c) Facilitar control radiológico postquirúrgico.*
- d) Tratamiento de litiasis residual en vía biliar mediante lavados con sustancias disolventes.*

## Características del tubo en T

*Teóricamente, el drenaje biliar externo ideal, debe estar formado por látex siliconado en su porción vertical, puesto que no irrita el colédoco, es flexible y evita coágulos y precipitados en su interior; por otro lado la rama horizontal debe ser también de látex no tratado, protegido por una vaina de caucho que favorece la formación de un trayecto fistuloso en la cavidad peritoneal, con el objetivo de evitar la fuga biliar y consiguiente vertido. Así mismo debe ser radiopaco, estéril, y no tóxico. Con respecto a la longitud y al diámetro los más usados en nuestro centro son los nº 8 al 12 Fr. y de 60 a 80cm.*

## Manejo postoperatorio del tubo

*Los primeros días la bilis se deja salir libremente a una bolsa colectora, lo cual permitirá valorar cantidad y calidad de la misma, lo que nos será indicativo del buen funcionamiento del injerto.*

*Al séptimo día de evolución postcirugía se realiza colangiografía trans-Kehr. Si no se detectan anomalías, se pinza el tubo en T y pasadas 12-24 horas se retira el drenaje subhepático que nos ha servido de testigo ante una posible fuga biliar. A partir de este momento permanecerá pinzado, si no hay complicaciones, hasta su retirada definitiva a los 3 meses del TOH.*

*El motivo de este alto tiempo de permanencia del drenaje en los pacientes trasplantados, es la escasa respuesta inflamatoria alrededor del tubo, provocada por el tratamiento con inmunosupresores.*

## B-Protocolo retirada T-T

### 1. Objetivos.

- Prevención y detección de complicaciones.
- Estandarización del procedimiento.

### 2. Personal.

- Personal de Enfermería.
- Facultativo.

### 3. Material. (fig.2)

- Campo estéril.
- Bata estéril.
- Mascarilla.
- Guantes estériles
- Pinzas estériles.
  - Hoja de bisturí.
  - Gasas, Compresas.
  - Povidona.
  - Esparadrapo.
  - Bolsa Colectora.

*Una vez indicada la retirada del tubo de Kehr, por parte del equipo médico, en las consultas externas, el paciente ingresará en la sala de hospitalización, unidad de TOH. A su ingreso, en primer lugar, se realizará el protocolo de acogida a dicha unidad. Confirmaremos que el paciente acude en ayunas de al menos seis horas, de no ser así, se mantendrá en dieta*

*absoluta hasta cumplimentar el tiempo anteriormente indicado. A continuación se le informará de forma detallada y comprensible sobre el procedimiento que se le va a realizar. Se llevará a cabo un primer control de constantes vitales (TA, Tª Fc.) y se realizará una valoración inicial del estado fisiológico y psicológico. Prestaremos especial atención en conocer el nivel de ansiedad que presenta.*

*4. Procedimiento. (fig. 3 y 4)*

- Lavado de manos*
- Colocación del paciente en decúbito supino, brazo derecho elevado hacia atrás y flexionado, apoyado en almohada.*
- Desinfección desde la línea intermamilar hasta mesogastrio con povidona yodada.*
- Colocación de bata y guantes.*
- Colocación de campos estériles.*
- Retirada del punto de fijación del tubo a la piel.*
- Tracción suave, uniforme y mantenida del tubo.*
- Colocación de apósito compresivo.*
- Retirada del material utilizado.*
- Acomodación del paciente.*

*5. Cuidados post-retirada.*

- Reposo absoluto y ayunas durante las 2 horas siguientes.*
- Control de constantes vitales (TA, Tª, Fc.) cada 30 minutos.*
- Vigilancia del apósito compresivo.*
- Valoración de la existencia de náuseas o vómitos.*
- Observación del abdomen (Distensión, defensa, dolor).*
- Reinicio de la ingesta.*
- Valoración de la tolerancia a la dieta.*

*Pasadas 6 horas de la retirada y en ausencia de complicaciones el paciente será dado de alta, informándole sobre signos y síntomas de alerta que haría necesario acudir de nuevo a nuestro Centro.*

*6. Complicaciones.*

*El porcentaje de complicaciones tras la retirada del drenaje Kehr se sitúa entre un 4-20%, cifra superior con respecto a otros pacientes, motivado por el tratamiento inmunosupresor, la patología de base y las complicaciones vasculares en el TOH.*

*Entre ellas destacamos:*

- 1. La peritonitis biliar-resultado de la fuga de bilis en la cavidad peritoneal. Es la complicación más grave y puede ser letal si no se instaura tratamiento de forma precoz, que suele ser la realización de laparotomía para lavado y colocación de drenaje en hipocondrio derecho.*
- 2. Biloma. Son colecciones de bilis situadas generalmente cerca de la zona de fuga, suelen estar delimitados por una pseudocápsula y pueden crecer hasta alcanzar*

*un tamaño considerable.*

3. *Bacteriemia. El traumatismo que supone la retirada del drenaje del colédoco puede estar relacionado con el desarrollo de bacteriemia si previamente la biliar está infectada.*

4. *Fístula biliar externa. Cuando no existe un vaciado adecuado de la vía biliar, la biliar sale al exterior generalmente a través de otro drenaje situado en posición más declive. Se trata de una fístula significativa si el contenido drenado es igual o mayor de 100ml, durante al menos 2 semanas y no tiende al cierre espontáneo.*

*En general con relación a las complicaciones tras la retirada del drenaje, los síntomas que pueden presentarse y que hay que valorar son Fiebre, dolor abdominal, Ictericia y cualquier otro que indique una alteración en la función del injerto.*

**Figura 1**



**Figura 2**



**Figura 3**



**Figura 4**



## **BIBLIOGRAFÍA.**

- Díez Cascon A, Díez Cascon-Menéndez E, Salas Caudevilla A, Piñol Piñol M. El Tubo en T y la peritonitis viliar motivada por su extracción. Profilaxis. REV. ESP. ENFERM. A. DIGEST 1988.74: 455-459.
- Ruiz J.M., Serra J., Piedra J., Garriga J., Puig la Calle J., Peritonitis viliar tras la retirada del tubo en T. Acta Chir Catal 1990;11:123-125.
- González Conde R., Cobos Mateos J.M., Casas Pinillos S., López-Ríos Fernández F., González Sánchez J.A., Colee peritoneo tras retirada de tubo Kehr. REV. ESP. ENFERM. A. DIGEST 1991.88: 354-355.
- Enfermería Médico Quirúrgica: LONG-PHIPPS. Interamericana. McGRAW-HILL.

# Escala evaluadora para la aceptación del donante hepático

*Tamayo López, M.J.; Pareja Ciuró, F.; García González, I.; Gómez Bravo, M.A.; Serrano Díez Canedo, J.; Alamo Martínez, J.M.; Sousa Martín, J.M.; Pérez Bernal, J.B.; Bernardos Rodríguez, A.*  
*Unidad de Cirugía Hepato Bilio Pancreática y Trasplante Hepático.*

*HH. UU. Virgen del Rocío. Sevilla*

*En los últimos años, el trasplante de órganos ha adquirido un gran impulso debido, principalmente, a la inmunosupresión, que ha permitido una mayor supervivencia. Sin embargo, los órganos siguen siendo un factor limitante; la escasa oferta de injertos hepáticos es lo que impide una mayor agilidad en la dinámica del trasplante. En cuanto a la técnica quirúrgica, los "splits", los trasplantes "dominó", han permitido una mayor oferta de los mismos; pero aún es insuficiente. Seguimos teniendo mortalidad en lista de espera, que, en los casos de los que nos hemos ocupado en el año 2.003, ha sido de 4 pacientes (5%), y se han realizado 42 trasplantes.*

*Nuestro grupo mantiene una preocupación constante en cuanto a rechazar el menor número de órganos posible, pero, naturalmente, manteniendo la máxima seguridad para el paciente que recibe el órgano.*

*Para mejorar la selección del órgano a transplantar, llevamos varios años perfeccionando un sistema de puntuación que sea lo más objetivo posible, es decir, que permita una valoración del hígado disminuyendo en la medida de lo posible la valoración subjetiva, y, además, relacionar esto con la evolución posterior del receptor.*

*Pretendemos obtener una información útil para poder predecir las posibles complicaciones que surgirán en el receptor, y decidir, según las circunstancias, cuál será el candidato más idóneo para que el trasplante sea más eficiente y seguro, así como incrementar la disponibilidad de órganos, garantizando la viabilidad de los mismos y descartando todos aquellos que sea necesario; pero con todo rigor científico para no llegar a la situación contraria de perder órganos para la donación sin una causa médica justificada.*

*Las presentes recomendaciones pretenden establecer un marco que permita concretar los criterios bioquímicos y de calidad del órgano donado a tener en cuenta por los diferentes cirujanos que realizan la extracción en España, siendo uno de los principales problemas planteados el de la objetividad y la dificultad para realizar biopsias intraoperatorias.*

*El donante deberá ser sometido a una investigación sistemática que podría dividirse en dos grandes grupos:*

- a) criterios bioquímicos, y*
- b) criterios de calidad del órgano.*

### Criterios Bioquímicos

1	Nº DE DROGAS	> 2	0
		< 2	1
2	SODIO	> 155	0
		< 155	1
3	BIOQUÍMICA HEPÁTICA	ANORMAL	0
		NORMAL	1
4	GASOMETRÍA	ALCALOSIS	0
		NORMAL	1
5	ESTANCIA EN UCI	> 3	0
		< 3	1
6	HTA	SI	0
		NO	1
7	EDAD	> 55 años	0
		< 55 años	1
8	PESO	> 100 kgr.	0
		< 100 Kgr.	1
<b>TOTAL MAXIMO</b>			<b>8 (40%)</b>

### Valoración Macroscópica

1	BRILLO	SI	1
		NO	0
2	CONSISTENCIA	ELÁSTICA	1
		OTRA	0
3	SUPERFICIE	LISA	1
		RUGOSA	0
4	BORDES	FINOS	1
		ROMOS	0
5	ESTEATOSIS	NO	1
		SI	0
6	COLOR	ROSADO	1
		OTRO	0
7	ATEROMATOSIS	NO	1
		SI	0
<b>TOTAL MAXIMO</b>			<b>7 (60%)</b>

Estos datos se recogen in situ, por un miembro del equipo extractor que realiza la suma de lo obtenido en la primera tabla y que su valor corresponde al 40% del total de 10, así como la suma de la segunda tabla que corresponde al 60% del total de 10.

En cuanto a la puntuación de la escala, obtener valores totales de 8, 9 ó 10, significa que el órgano es óptimo.

Un valor de 7 lo consideramos subóptimo y por debajo de 6 lo rechazamos para trasplante. Hemos aplicado este cuadro evaluador "in situ" con los siguientes resultados: analizados 42 pacientes transplantados hepáticos cuyo donante se evaluó por el sistema arriba descrito, tenemos que, en cuanto al rechazo (no se han recogido los datos sobre rechazo de dos de los pacientes):

RECHAZO		N	MEDIA	DESV. TIP	ERROR TIP. DE LA MEDIA	PRUEBA T PARA LA IGUALDAD DE
SCORE	NO	35	7.29	2.896	0.490	
	SI	5	8.80	0.837	0.374	
						0.257

Los datos obtenidos no son estadísticamente significativos.

Es decir que el sistema evaluador no observó mayor incidencias de rechazo si utilizamos órganos con puntuación superior a 7.

En cuanto a la malfunción primaria, aunque en nuestro medio es menor del 4.5%, tenemos que:

MALFUNCION		N	MEDIA	DESV. TIP	ERROR TIP. DE LA MEDIA	PRUEBA T PARA LA IGUALDAD DE
SCORE	NO	40	7.28	3.004	0.475	
	SI	2	7.50	0.707	0.500	
						0.917

Lo que tampoco resulta estadísticamente significativo. Es decir aunque nosotros tenemos un índice muy bajo de malfunción primaria del injerto, lo que podría estar en relación a una correcta elección del injerto, este sistema de puntuación tampoco encontró que fuera determinante en cuanto a un aumento de las malfunciones.

En cuanto a la posibilidad de fallecimiento:

EXITUS		N	MEDIA	DESV. TIP	ERROR TIP. DE LA MEDIA	PRUEBA T PARA LA IGUALDAD DE
SCORE	NO	34	7.59	2.595	0.445	
	SI	7	5.43	3.994	1.510	
						0.076

Utilizando el análisis estadístico, encontramos que es "casi significativo" en cuánto a la mortalidad y, además, cuánto menor es la puntuación en la escala, mayor es la posibilidad de morir.

Quiere decir que este sistema simple y de fácil aplicación es capaz de predecir la posibilidad de morir del donante en caso de utilizar un órgano que este por debajo de 7 y que cuanto mas se acerca a 10 la puntuación mayor es la posibilidad de viabilidad del receptor.

## Conclusión

Es nuestro mayor interés conseguir determinar de manera fácil y dinámica la calidad del órgano a trasplantar. Facilitando y al mismo tiempo reduciendo la subjetividad a la hora de

*decidir sobre la validez del órgano.*

*Es por lo que hemos desarrollado un sistema de puntuación que nos permita predecir no sólo la validez sino la viabilidad del mismo post-implante*

*Con este modelo, intentamos acercarnos al objetivo propuesto, necesitando un mayor número de pacientes para determinar la significación estadística. Esto, pretendemos hacerlo mediante el desarrollo de un modelo objetivo, simple y rápido para determinar la calidad del órgano a trasplantar y su relación en cuanto al pronóstico para determinar la supervivencia del paciente trasplantado. Para ello, utilizaremos variables fácilmente objetivables en el momento de la donación, sin necesidad de fórmulas complicadas ni biopsia, que algunas veces no están disponibles o pueden retrasar la donación.*

## **BIBLIOGRAFÍA.**

1. Ghobrial, R.M.; Gornbein, J.; Steadman, R.; Danino, N.; Markmann, J.F.; Holt, C.; Anselmo, D.; Amersi, E.; Chen, P.; Farmer, D.G.; Han, S.; Derazo, S.; Saab, S.; Goldstein, L.I.; McDiarmid, S.V.; Busuttil, R.W.  
Pretransplant model to predict posttransplant survival in liver transplant patients.  
Ann-Surg.2002 Sep;236(3):315-23
2. Anonymous  
UK National Transplant Database: a digest of published audit material. UKTSSA National Transplant Database.  
Clin-Transpl.1955;91-110
3. Grazi, G.L.; C.M.; Ravaioli, M.; Ercolani, G.; Pierangeli, F.; D'Errico, A.; Ridolfi, L.; Cavallari, A.; Mazziotti, A.  
A revised consideration on the use of very aged donors for liver transplantation.  
Am J Transpl 2001;1:61-68
4. Strasberg SM; Howard TK; Molmenti EP; Hertl M.  
Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. Hepatology 1994; 20:829-838
5. Grazi GL; Jovien E; Frena A; et al. Influence of donor data on the outcome of liver transplantation  
Transpl Proc 1991;23:2483-2484

# Hipertensión portopulmonar y trasplante hepático

*Juan A. Lucero Pizones, Juan M. Pascasio Acevedo, Claudio Trigo Salado, José M. Sousa Martín, Manuel Sayago Mota.  
Servicio de Aparato Digestivo. H. U. Virgen del Rocío. Sevilla.*

## Introducción

*La presencia de hipertensión pulmonar (HTPulmonar) es una complicación bien conocida en la enfermedad hepática avanzada, habiéndose considerado a la hipertensión portal (HTPortal), y no a la enfermedad hepática en sí, como el factor fundamental para su desarrollo (1). Habitualmente los pacientes con hepatopatía avanzada e HTPortal, pueden presentar un discreto aumento de la presión arterial pulmonar media (PAPm) inferior a 30 mmHg, en relación con el aumento del gasto cardíaco que presentan, asociado con una resistencia vascular pulmonar (RVP) normal y una presión capilar pulmonar enclavada (PCPE) normal o ligeramente elevada, sin que ello conlleve un mayor riesgo en caso de realización de un trasplante hepático (TOH) (2). Sin embargo, un pequeño grupo de pacientes con HTPortal desarrollan HTPulmonar con unas características especiales que estudiaremos a continuación y que se engloban bajo el término de hipertensión portopulmonar (HTNPP). Dado que su existencia puede condicionar la supervivencia del paciente sometido a TOH, su evaluación sistemática ha de estar incluida en el protocolo de estudio de todos los potenciales candidatos.*

## Definición

*Hasta 1998, la HTNPP se consideraba como una causa de HTPulmonar secundaria. Sin embargo, desde la reunión de Evian (Francia), en la que la OMS propuso una nueva clasificación para la HTPulmonar, la HTNPP se clasificó, junto a otras causas, como un tipo específico de hipertensión arterial pulmonar (3).*

*No existe una definición universalmente aceptada para la HTNPP. Suelen utilizarse los criterios aplicados por el National Institute of Health para la HTPulmonar primaria en pacientes con HTPortal subyacente (4):*

- 1. Presión arterial pulmonar media (PAPm) > 25 mmHg en reposo o > 30 mmHg durante el esfuerzo, determinada por cateterismo cardíaco.*
- 2. Presión capilar pulmonar enclavada (PCPE) < 15 mmHg.*
- 3. Resistencia vascular pulmonar (RVP) > 120 dinas/seg/cm<sup>5</sup>.*
- 4. Gradiente transpulmonar > 10 mmHg.*
- 5. Presencia de HTPortal.*
- 6. Descartar otras causas de hipertensión portal y pulmonar concomitantes como el LES, la enfermedad mixta del tejido conectivo, VIH, sarcoidosis, esquistosomiasis, anemia hemolítica microangiopática y el síndrome antifosfolípido.*

La OMS definió también la HTPulmonar por ecocardiografía cuando la presión arterial pulmonar sistólica, que es posible estimar cuando existe regurgitación tricuspídea, es superior a 40 mmHg.

## Epidemiología

La HTNPP es una complicación infrecuente de la HTPortal. En 1983 McDonnell y cols. llevaron a cabo el primer estudio retrospectivo en una serie de 17.901 autopsias, hallando datos de HTPulmonar en el 0,73 % de los pacientes con cirrosis, frente al 0,13% de la serie total (5). Más adelante, la utilización de estudios hemodinámicos, ha permitido estimar la prevalencia de HTPulmonar en cirróticos entre el 2 y el 5 %, que alcanza el 3,5-8,5% en la población en espera de trasplante hepático (6). La HTNPP suele detectarse 4-7 años después del diagnóstico de la HTPortal, siendo la edad media de presentación la quinta década de la vida, sin que exista un predominio de sexo (6).

## Patogénesis

La causa de la HTNPP es desconocida. Se han propuesto numerosas teorías para explicar este proceso (5,6):

- El mecanismo más ampliamente aceptado es que una o más sustancias del sistema venoso portal que normalmente se metabolizan en el hígado, alcanzarían la circulación pulmonar en concentraciones tóxicas a través de las colaterales portosistémicas, provocando daño sobre la célula endotelial pulmonar. En este sentido, se han implicado como potenciales mediadores vasoactivos: la serotonina, interleukina-1, endotelina-1, glucagón, secretina y VIP.
- El daño del endotelio pulmonar llevaría a un desequilibrio entre mediadores vasodiladores/antiproliferativos (prostaciclina, óxido nítrico -NO-) y mediadores vasoconstrictores/de crecimiento (endotelina-1, tromboxano), con predominio de estos últimos, que produciría aumento del tono vascular y secundariamente, como respuesta estructural adaptativa, hipertrofia de la capa muscular y fibrosis de la adventicia con disminución de la luz del vaso.
- Dado que sólo una pequeña parte de los pacientes con HTPortal presentan HTNPP, se ha sugerido que puede existir una predisposición genética a desarrollar este proceso.
- Aunque se ha postulado que los trombos arteriales, a veces observados en la HTNPP, podrían provenir del sistema venoso portal y alcanzar la circulación pulmonar a través de las colaterales portosistémicas, los hallazgos histológicos sugieren que generalmente se producen in situ, probablemente por un exceso en la producción local de sustancias procoagulantes y una disminución de fibrinolíticos, por el daño endotelial.
- También se ha sugerido que el aumento del flujo pulmonar asociado al estado de circulación hiperdinámica en los pacientes con HTPortal, podría dañar la célula endotelial, si bien esto no se ha demostrado.
- La alta prevalencia de autoanticuerpos observada en pacientes con HTNPP (hasta el 20% en algunas series) (1), sugiere un posible mecanismo autoinmune, al menos en algunos casos.
- También se ha hipotetizado que la disfunción en los canales del potasio en la célula muscular lisa de la pared vascular favorecería la entrada de calcio y produciría vasoconstricción pulmonar.

## Anatomía Patológica

Los hallazgos histológicos pulmonares son indistinguibles de los observados en la HTPulmonar primaria. Así, como en esta última, las tres anormalidades vasculares que se combinan para causar HTPulmonar son la vasoconstricción, el remodelado de la pared muscular de la arteria pulmonar y la trombosis in situ (5,6). Las lesiones se producen de forma parcheada.

Se han descrito tres subtipos de afectación de las arterias pulmonares, desconociéndose si se trata de diferentes estadios de la enfermedad o representan distintas formas de respuesta a la agresión:

1. *Hipertrofia de la media: presente en todos los subtipos y considerada una forma precoz y reversible de la enfermedad.*
2. *Arteriopatía plexiforme: se piensa que representa una forma más avanzada y potencialmente irreversible de la enfermedad. Caracterizada por hipertrofia de la media, fibrosis de la íntima, y diversas lesiones que afectan toda la pared del vaso (lesiones plexiformes angiomatoides, necrosis fibrinoide, arteritis necrotizante)*
3. *Arteriopatía trombótica: caracterizada por la hipertrofia de la media y la fibrosis excéntrica no laminar de la íntima; parece que se trata de fenómenos de trombosis in situ, más que de embolias.*

## Diagnóstico

La anamnesis y la exploración física sólo en pocas ocasiones inducen a intuir el diagnóstico de HTPulmonar:

- *La mayoría de pacientes (hasta el 60 % en algunos estudios) (7-9) están asintomáticos en el momento del diagnóstico, debido en parte a su diagnóstico precoz durante los estudios realizados en candidatos a trasplante hepático.*
- *En caso de presentación sintomática, la clínica más frecuente es la disnea de esfuerzo, además de la aparición de fatiga y edemas en miembros inferiores, síntomas habitualmente presentes en pacientes con hepatopatía crónica e HTPortal. El dolor torácico o el síncope son más tardíos y suelen indicar afectación cardíaca severa (8).*
- *A la exploración física, algunos de los signos sugestivos de HTPulmonar, como el aumento de la intensidad del segundo tono o la aparición de un tercer o cuarto ruidos en el lado derecho, pueden ser secundarios a la existencia de un flujo hiperdinámico. También puede ser difícil de distinguir el soplo de la regurgitación tricuspídea del soplo típicamente causado por un flujo alto (8).*

*Un grupo de pruebas complementarias de uso habitual, pueden aumentar el grado de sospecha, pero no son diagnósticas:*

- *La congestión pulmonar que suelen presentar los pacientes con hepatopatía crónica, puede enmascarar los típicos hallazgos radiológicos de la HTPulmonar (arteria pulmonar prominente y cardiomegalia a expensas de cavidades derechas) (8).*
- *La gasometría arterial no es diagnóstica, pero puede ayudar en el diagnóstico diferencial con otros procesos. Suelen presentar un grado de hipoxemia significativamente menos marcado que el de los pacientes con síndrome hepatopulmonar (6). Además, es frecuente encontrar alcalosis respiratoria con hipocapnia ( $pCO_2 < 30$*

mmHg) y un gradiente alveolo-arterial (A-a) de O<sub>2</sub> aumentado, debido a hiperventilación y reducción del volumen pulmonar por la ascitis (4,6).

- El ECG suele ser patológico en más del 80 % de los casos. Los defectos de conducción, como el bloqueo de rama derecha y los extrasístoles auriculares, suelen preceder a los datos de sobrecarga ventricular derecha como la desviación del eje a la derecha o la hipertrofia del ventrículo derecho (8).

La presencia de varios de los síntomas y signos descritos en un paciente con HTPortal debe hacernos sospechar la existencia de HTPulmonar. Actualmente disponemos de varias exploraciones para su diagnóstico:

- Ecocardiografía transtorácica doppler.

Es un adecuado método de screening para el diagnóstico de la HTNPP moderada-severa, con una alta sensibilidad. La medición de la velocidad de regurgitación tricúspide durante la sístole permite calcular la presión sistólica del ventrículo derecho (PVDs), la cual se relaciona estrechamente con la presión sistólica de la arteria pulmonar (PAPs), en ausencia de valvulopatía pulmonar. Cuando la comparamos con el cateterismo, vemos que el valor de la PAPs por ecocardiografía es similar al medido por cateterismo (10). Sin embargo, cuando se trata de valorar la presencia de HTNPP significativa, la ecocardiografía presenta un bajo valor predictivo positivo, debido a que parte de los diagnósticos realizados corresponden a pacientes con valores elevados de presión pulmonar a expensas de un aumento de flujo por un estado de circulación hiperdinámico y no por aumento de la RVP. Por ello, es necesario realizar a todos los pacientes con una ecocardiografía positiva para HTPulmonar, una prueba con mayor especificidad para identificar a los que realmente presentan aumento de la RVP (2). Por otra parte, su valor predictivo negativo para la detección de HTNPP significativa es muy alto, de forma que la ausencia de evidencia de HTPulmonar sistólica en el ecocardiograma significa prácticamente siempre la inexistencia de HTPulmonar significativa, sin necesidad de realizar otras técnicas invasivas (2). Valores de PAPs por debajo de 30-40 mm Hg son útiles para descartar la presencia de HTNPP moderada-severa.

La ausencia de flujo de regurgitación tricúspidea hace imposible calcular la PAPs. En estos pacientes es importante valorar otros datos de HTPulmonar como el aumento del tamaño del ventrículo derecho, el cierre prematuro de la válvula pulmonar acompañado de regurgitación de flujo, el engrosamiento del septo interventricular y el desplazamiento del mismo hacia el ventrículo izquierdo y el crecimiento de la aurícula derecha. No obstante, en los estudios realizados, la mayoría de pacientes con HTNPP moderada o severa por cateterismo presentaban regurgitación tricúspidea (7). Además, los pacientes que carecían de ella no presentaron HTNPP, lo que significa que la ausencia de regurgitación tricúspidea prácticamente descarta la existencia de HTNPP (11).

Por tanto, se podría concluir que una PAPs estimada < 30-40 mmHg o la ausencia de regurgitación tricúspidea, en ausencia de otros signos sospechosos, sirven para descartar la existencia de HTPulmonar significativa mediante ecocardiografía transtorácica doppler. En caso contrario, deberemos realizar un cateterismo cardíaco que confirme o descarte la HTNPP.

- Cateterismo cardíaco derecho.

*Es la única prueba capaz de establecer el diagnóstico de HTNPP, mediante la medición de la PAPm, la RVP, la PCPE, y el gasto cardíaco. La HTNPP se clasifica en función de la PAPm en tres grados (9): leve (25-35 mmHg), moderada (36-45 mmHg) y severa (> 45 mmHg). Durante su realización se debe hacer un test de vasorreactividad con un vasodilatador de rápida acción (epoprostenol iv, adenosina iv o NO inhalado), para determinar la respuesta vasodilatadora. La reducción de la PAP > 20%, de la RVP > 20%, asociado con un aumento o mantenimiento del gasto cardíaco se considera una respuesta positiva, prediciendo una respuesta favorable al tratamiento con vasodilatadores orales a largo plazo (5,6).*

## **Pronóstico**

*El pronóstico de los pacientes con HTNPP es generalmente muy pobre. Se ha descrito una supervivencia media de 15 meses, con una mortalidad a los 6 meses del 50 % en ausencia de tratamiento farmacológico, habitualmente por fallo del ventrículo derecho o por infecciones (8). Esto da idea de la importancia que tiene la realización de tratamientos efectivos en estos pacientes.*

## **Tratamiento farmacológico**

*No se han realizado estudios a largo plazo ni guías de uso farmacológicas. El tratamiento farmacológico se basó inicialmente en la experiencia acumulada en la HTPulmonar primaria. Estos son algunas de las terapias utilizadas con mayor o menor éxito en la HTNPP:*

- *Calcio antagonistas: aunque han demostrado mejoría en pacientes con HTPulmonar primaria, su papel en la HTNPP no está claro, por el riesgo de producir hipotensión, al agravar la vasodilatación sistémica que presentan los pacientes con HTPortal. En caso de utilización, tan sólo serán útiles en pacientes con respuesta positiva al test de vasorreactividad (6).*
- *NO inhalado: ha conseguido disminuir la presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) en algunos pacientes con HTNPP, aunque no parece útil de forma prolongada (6).*
- *Los Beta bloqueantes y nitratos también han conseguido disminuir la PAPs en pacientes con HTNPP. Esto último, añadido a su papel en la prevención de la hemorragia digestiva, hace que puedan ser fármacos útiles en estos pacientes (6). Sin embargo, pueden inducir o agravar, especialmente los nitratos, la hipotensión de los enfermos cirróticos (5).*
- *El uso de anticoagulantes está debatido, debido a sus posibles complicaciones hemorrágicas en pacientes con la coagulación habitualmente deteriorada. Su uso ha de valorarse individualmente (5,6).*
- *Prostaciclina (Epoprostenol). Es el único fármaco ensayado y que ha demostrado ser útil en la HTNPP. Se trata de un potente vasodilatador pulmonar, que además presenta efecto antiagregante y antiproliferativo que le permite actuar sobre el remodelado vascular. De esta forma, ha demostrado eficacia incluso en pacientes sin respuesta positiva al test agudo de vasodilatación (6). Debido a su corta vida media en la circulación pulmonar (entre 3 y 5 minutos), debe administrarse de forma continuada a través de un catéter intravenoso. Diferentes estudios han demostrado su*

beneficio tanto a corto como a largo plazo, consiguiendo un descenso significativo de la PAPm y de la RVP y un incremento del gasto cardíaco y de la supervivencia en pacientes con HPNPP (13). Su uso no queda exento de efectos secundarios. Así, se puede producir un aumento excesivo del gasto cardíaco dosis dependiente, eritema y diarrea. Además, se ha descrito en algunos estudios la posibilidad de empeoramiento de la función hepática asociada a aumento del hiperesplenismo con desarrollo o agravamiento de la trombocitopenia (6). El mayor inconveniente, sin embargo, es la vía de administración, que puede acompañarse de complicaciones del catéter como infecciones o tromboembolismos, además de las consecuencias del cese brusco de su administración por obstrucción o fallo del sistema. Esto ha llevado a intentar vías de administración alternativas, como la subcutánea (treprostinil), que es con la que hay más experiencia y ha sido recientemente aprobada por la FDA americana, inhalada (iloprost) u oral (beraprost). Estos análogos de la prostaciclina han demostrado efectos beneficiosos en HTPulmonar primaria y asociada a VIH o conectivopatías, lo que hace suponer que serán de utilidad en la HTNPP, aunque hasta la fecha no hay experiencia comunicada en la literatura (6).

- Otros fármacos que también se están utilizando en la HTPulmonar primaria y otras formas de HTPulmonar arterial, actualmente todavía en fase de estudio, son: antagonistas de la endotelina-1 (bosentan y sitaxsentan), cuya potencial toxicidad hepática puede limitar su uso en la HTNPP, NO inhalado (resultados contradictorios), inhibidores de la fosfodiesterasa (dipiridamol y sildenafil) y la L- arginina. Aunque todavía no hay estudios en la HTNPP, podrían ser de utilidad en un futuro (6).

## Transplante hepático e HTNPP

El TOH en pacientes con HTNPP moderada-severa conlleva un riesgo aumentado de insuficiencia cardíaca y muerte durante la cirugía y el postoperatorio inmediato, a pesar de las medidas intraoperatorias. Estudios recientes del grupo de la Clínica Mayo (13) observaron una mortalidad perioperatoria del 100% en los pacientes con HTNPP severa (PAPm > 50 mmHg) y del 50 % en los que tenían PAPm entre 35-50 mmHg y RVP > 250 din/seg/cm<sup>5</sup> (HTNPP moderada), sin que encontraran aumento del riesgo en las formas leves (PAPm < 35 mmHg). Otra variable que se asoció a mayor mortalidad, aunque sin alcanzar significación estadística, fue un gasto cardíaco < 8 l/min. Por este motivo, se recomienda el screening de HTNPP en todos los candidatos a TOH y, a tenor de los resultados antes referidos, sólo considerar aptos para transplante los que tengan valores de PAPm < 35 mm Hg o PAPm entre 36 y 45 mmHg asociado a RVP < 250 dinas/seg/cm<sup>5</sup> (Tabla 1).

El tratamiento prolongado con epoprostenol debe intentarse en todos los pacientes con HTNPP que sobrepasan los criterios de indicación de transplante antes referidos, pues en algunos casos se consigue una mejora de los parámetros hemodinámicos (PAPm y RVP) hasta niveles que permiten su realización (13).

Es controvertida la participación que tiene en el aumento del riesgo quirúrgico la disfunción ventricular. En este sentido, Kuo y cols. (4) preconizan la evaluación de la reserva funcional tanto del ventrículo izdo (mediante ecocardiografía de estrés con dobutamina), como del derecho (respuesta a la sobrecarga aguda de volumen), una vez conseguida una reducción suficiente de la PAPm (estos autores la sitúan en < 40 mmHg).

Aunque su evolución no es bien conocida, se ha descrito la aparición de HTNPP en el perio-

do de espera al trasplante en pacientes que en el estudio inicial no la presentaban (2). Por ello, se recomienda repetir las pruebas de screening cada cierto tiempo, habiéndose sugerido hacerlo cada 12 meses (12).

Durante la realización del TOH deben adoptarse las medidas necesarias para evitar sobrecargar el ventrículo derecho (4).

La evolución de la HTNPP tras el TOH es muy variable. Generalmente se requiere el mantenimiento del tratamiento con epoprostenol iv durante algunos meses, debiéndose valorar posteriormente su retirada y sustitución por vasodilatadores orales (antagonistas del calcio), en función de los controles ecocardiográficos y/o invasivos de la presión pulmonar (4).

## Conclusiones

1. La HTNPP es una complicación poco frecuente de la enfermedad hepática avanzada y/o de la HTPortal. Aunque no es bien conocido, su curso parece ser progresivo y de mal pronóstico sin intervención terapéutica.
2. Todos los potenciales candidatos a TOH han de ser evaluados de forma sistemática para descartar la existencia de HTNPP.
3. La ecocardiografía permite estimar la PAPs y es la técnica de screening de elección para la detección de HTNPP por su alto valor predictivo negativo. Una PAPs < 30-40 mmHg o la ausencia de regurgitación tricuspídea prácticamente descartan la existencia de HTPulmonar significativa. Por el contrario, valores de PAPs > 30-40 mmHg obligan a realizar un cateterismo pulmonar para confirmar el diagnóstico de HTNPP y valorar su severidad.
4. El TOH puede realizarse con seguridad en los pacientes con PAPm < 35 mmHg o con PAPm entre 35 y 50 mmHg asociado a RVP < 250 din/seg/cm<sup>5</sup>. Por el contrario, el TOH debe estar contraindicado cuando se sobrepasen estos criterios hemodinámicos.
5. El tratamiento prolongado con epoprostenol iv puede revertir parcialmente la HTNPP y permitir la realización del TOH en algunos pacientes. Por ello, debe de intentarse siempre en los pacientes candidatos a TOH que sobrepasen los criterios hemodinámicos antes referidos.
6. La evolución de la HTNPP tras el TOH no es bien conocida y requiere de más observaciones en el futuro. Muchos pacientes requieren prolongar el tratamiento con epoprostenol y/o vasodilatadores durante varios meses después del trasplante.

### AGRADECIMIENTOS:

Los autores queremos expresar nuestro público reconocimiento y agradecimiento a los miembros de la Unidad de Ecocardiografía (Dres. López Pardo y Dra. Rodríguez Puras), Respiratorio-Exploración Funcional Respiratoria (Dr. E. Rodríguez Becerra) y UCI (Dr. Hinojosa Pérez) de nuestro hospital por mostrarse siempre disponibles y colaboradores para el estudio de estos pacientes.

Tabla 1: Guía de manejo de los pacientes con HTNPP en función de los valores hemodinámicos. Protocolo de la clínica Mayo (12).

PAPm	Forma de proceder	Mortalidad (%)
< 35mmHg	Proceder al TOH	0/14 (0)
35-50mmHg	si RVP < 250 proceder TOH	0/6 (0)
	si RVP > 250 cancelar TOH	7/14 (50)
> 35 mmHg	Cancelar TOH	6/6 (100)

Nota: valor de RVP en dinas/seg/cms.

## BIBLIOGRAFÍA.

- Hervé P, Lebrec D, Brenot F et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. Eur Respir J 1998; 11: 1153-1166.
- Colle IO, Moreau R, Godinho E et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. Hepatology, 2003; 37: 401-409.
- Rich S (ed). Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension, Evian, France, September 6-10, 1998, co-sponsored by The World Health Organization. (<http://who.int/ncd/cvd/pph.html>).
- Kuo PC, Plotkin JS, Gaine S et al. Portopulmonary hypertension and the liver transplant candidate. Transplantation 1999; 67: 1087-1093.
- Colleen L Bailey, Lewis J Rubin. Portopulmonary hypertension. Up To Date (11.2). April 2003.
- Budhiraja R, Hassoun PM. Portopulmonary hypertension. Chest 2003; 123: 562-576.
- Pilatis ND, Jacobs LE, Rerkpattanapit P et al. Clinical predictors of pulmonary hypertension in patients undergoing liver transplant evaluation. Liver Transpl 2000; 6: 85-91.
- Mandell MS. Critical Care Issues: Portopulmonary hypertension. Liver Transpl 2000; 6 (Suppl 1): S36-S43.
- Tan HP, Markowitz JS, Montgomery RA, et al. Liver transplantation in patients with severe portopulmonary hypertension treated with preoperative chronic intravenous epoprostenol. Liver Transpl 2001;7: 745-749.
- Kim WR, Krowka MJ, Plevak DJ et al. Accuracy of doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. Liver Transpl 2000; 6: 453-458.
- Fallon MB. Portopulmonary hypertension: new clinical insights and more question on pathogenesis. Hepatology 2003; 37:253-255.
- Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RAF. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. Liver Transpl 2000; 6: 443-450.
- Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, Severson C, Plevak DJ, Wiesner RH. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol: A study in 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. Hepatology 1999; 30: 641-648.

# Síndrome hepatopulmonar y trasplante hepático

*Claudio Trigo Salado, Juan Manuel Pascasio Acevedo, Juan A. Lucero Pizones, José M. Sousa Martín, M. Sayago Mota.*

*Servicio de Aparato Digestivo. H. U. Virgen del Rocío. Sevilla.*

## Introducción

*El síndrome hepatopulmonar (SHP) representa una alteración de la oxigenación sanguínea debida a alteraciones microvasculares pulmonares que se producen en pacientes con enfermedad hepática y/o hipertensión portal. Ha sido hasta ahora una patología infradiagnosticada debido, por un lado, a que frecuentemente cursa de forma asintomática (las formas leves) y, por otra parte, a la coexistencia de la enfermedad hepática (generalmente cirrosis) con otros procesos pulmonares (fundamentalmente EPOC) capaces de justificar los trastornos de oxigenación y la disnea que presentan algunos pacientes cirróticos; además, la sensación disneica puede pasar desapercibida y ser confundida con el cansancio, astenia o fatiga que frecuentemente acompaña a la enfermedad hepática avanzada. La existencia de disnea e hipoxemia progresiva debida a SHP constituye hoy día una indicación aceptada de trasplante hepático (TOH) tanto en niños como en adultos, aun cuando la enfermedad hepática permanezca en situación aceptable; por otra parte, el SHP muy avanzado puede suponer la contraindicación para la realización del mismo por asociarse a una inaceptable mortalidad perioperatoria. De ahí deriva la importancia del diagnóstico del SHP en los pacientes candidatos a TOH y ello ha motivado que en los últimos años realicemos en nuestro hospital una investigación sistemática de este proceso en esta población, lo que está permitiendo su diagnóstico cada vez más frecuente, independientemente de que no haya dado síntomas y/o de que coexista con otros procesos que puedan producir disnea y/o alteración de la oxigenación sanguínea.*

## Definición y Etiopatogenia

*El síndrome hepatopulmonar está definido por la siguiente tríada (1):*

- Enfermedad hepática y/o hipertensión portal (HTP)*
- Dilatación microvascular intrapulmonar (vasodilatación intrapulmonar).*
- Alteración de la oxigenación arterial.*

*Se deben cumplir estos tres criterios que suelen producirse de manera secuencial.*

### Enfermedad hepática y/o hipertensión portal

*Aunque el SHP puede asociarse a otras enfermedades hepáticas que cursen con HTP (fibrosis hepática congénita, hiperplasia nodular regenerativa, síndrome de Budd Chiari, etc), habitualmente acompaña a la cirrosis hepática. La prevalencia referida en la literatura en pacientes cirróticos varía entre el 4 y el 32% y en HTP no cirrótica se sitúa en torno al 4% (2). En la mayor serie prospectiva publicada hasta la fecha en pacientes cirróticos candida-*

tos a TOH, la prevalencia fue del 17,5% (3).

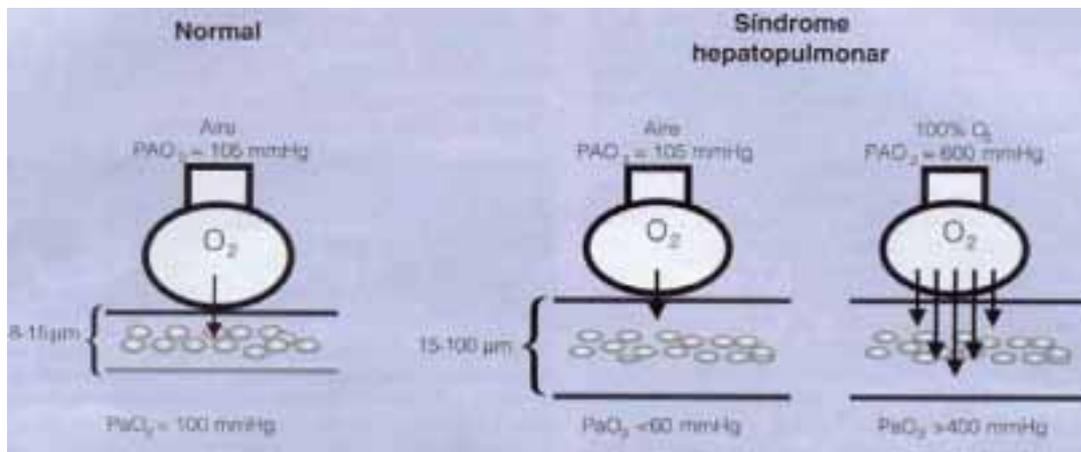
No parece haber relación entre el grado de insuficiencia hepática y la presencia o no de SHP (3, 4) aunque existen algunos estudios en los que la prevalencia es mayor en el grado C de Child Pugh (5), pero no existen estudios que independicen el estadio de Child Pugh del grado de HTP. Tampoco se ha observado relación entre la aparición de SHP y la etiología de la cirrosis. El hecho de que pacientes de similares características no desarrollen este síndrome hace suponer un trasfondo genético determinante.

## Vasodilatación pulmonar

Las alteraciones de la microvascularización que se producen en el SHP se pueden dividir en dos tipos según el patrón arteriográfico (Figura 1):

- Dilataciones difusas de precapilares y capilares pulmonares (tipo I).
- Comunicaciones anatómicas arteriovenosas pulmonares establecidas (tipo II): muy poco frecuente.

Los mecanismos últimos causantes de vasodilatación pulmonar en cirróticos no son del todo conocidos. El exceso de producción a nivel pulmonar de óxido nítrico (NO) es el principal factor contribuyente (6), aunque la causa de la sobreproducción no está claramente definida. Se ha sugerido que la endotelina-1, que se encuentra aumentada en modelos experimentales animales de SHP, podría ser la sustancia mediadora que estimularía la producción de NO y, por tanto, la vasodilatación pulmonar (7). Recientemente se han descubierto otros factores como el sistema hemo-oxigenasa-1 pulmonar, que regula la producción de CO, como contribuyentes adicionales al NO en la vasodilatación pulmonar y la progresión del SHP (8).



## Alteración de la oxigenación arterial

Debido a la vasodilatación pulmonar existen alvéolos muy perfundidos y poco o nada ventilados (efecto shunt), con la consiguiente alteración de la relación ventilación/perfusión (V/Q). Este es el principal mecanismo existente en las fases iniciales del SHP. En los casos de SHP avanzado, junto al agravamiento del shunt intrapulmonar, se añade además una disminución de la difusión de oxígeno; éste no sería un trastorno de la difusión propiamente dicho sino lo que se conoce como un "defecto de difusión-perfusión". Se ha sugerido (9) que el aumento del diámetro capilar, junto a la disminución del tiempo de tránsito del hematocrito a través del capilar, debido al elevado gasto cardíaco, propios del SHP, afectaría la difusión de oxígeno en el espacio alveolo-capilar. Ambos trastornos mejoran con O<sub>2</sub> al 100%, alcan-

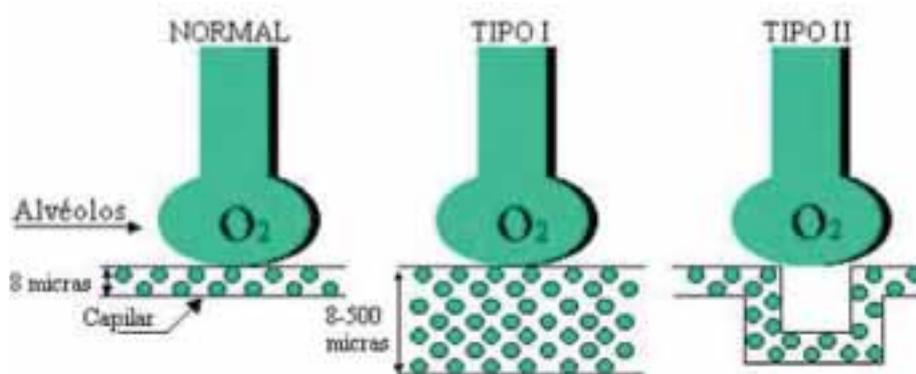
zándose  $paO_2 > 400$  mmHg y empeoran con la bipedestación (ortodesoxia) (Figura 2). Se considera falta de respuesta al  $O_2$  al 100% cuando la  $paO_2$  es inferior a 150 mmHg y ello pone de manifiesto generalmente la existencia de comunicaciones anatómicas (SHP tipo II) (10) y la no reversibilidad del SHP con el trasplante hepático.

La consecuencia de estas alteraciones es un aumento en el gradiente alveolo-arterial de  $O_2$ , inicialmente no acompañado de hipoxemia ( $pO_2 < 80$  mmHg), por la existencia de una hiperventilación compensadora; en fases más avanzadas del SHP se produce hipoxemia de mayor o menor severidad.

Para calcular la  $pAO_2$  y el gradiente alveolo-arterial de oxígeno [ $G(A-a) O_2$ ] de forma rápida se aplican las siguientes fórmulas:

$$pAO_2: 150 - 1.25 \times paCO_2$$

$$G(A-a) O_2 = pAO_2 - paO_2$$



## Clínica

A menudo el síndrome se diagnostica de forma subclínica sin que se evidencien síntomas respiratorios. En la gran mayoría de los pacientes los síntomas y signos derivados de la enfermedad hepática preceden a la clínica respiratoria, aunque en algunos casos la disnea puede anticiparse a la enfermedad hepática o ser el síntoma predominante. En los que presentan clínica, las manifestaciones más habituales son (3):

- Disnea, taquipnea y platipnea (incremento de la disnea en bipedestación, por alterarse aun más el cociente  $V/Q$  y mejora con el decúbito). La disnea generalmente sigue un curso progresivo y puede llegar a ser invalidante y con una mortalidad elevada a medio-largo plazo. También son frecuentes en estos pacientes las acropaquias y la cianosis.
- En relación con los signos asociados a la enfermedad hepática, las arañas vasculares (expresión cutánea de las dilataciones vasculares intrapulmonares) y los hallazgos de circulación hiperdinámica (gasto cardíaco elevado, disminución de las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares e hipotensión) están presentes con mayor frecuencia que en los cirróticos sin SHP.

## Diagnóstico

Para el diagnóstico de SHP es necesario que se cumplan los tres criterios siguientes:

1. Enfermedad hepática y/o HTP: lo habitual es la existencia de una cirrosis hepática.
2. Alteración en la oxigenación arterial, expresada por:
  - $paO_2$  menor 70 mmHg y/o
  - Gradiente A-a  $O_2 > 20$  mmHg

### 3. Vasodilatación intrapulmonar.

Otros hallazgos no requeridos para el diagnóstico de SHP, pero habitualmente presentes son:

- *Ortodesoxia: empeoramiento de la hipoxemia en bipedestación / sedestación y mejora en decúbito.*
- *Alteración en la difusión: disminución de la capacidad de transferencia del monóxido de carbono (DLCO). (Normal: > 80%).*
- *Típicamente, de no coexistir con otra patología orgánica pulmonar, las pruebas de función respiratoria son normales.*
- *La RX de tórax es normal o puede mostrar discreto aumento de densidad (patrón intersticial) en las bases pulmonares.*

*La demostración de vasodilatación intrapulmonar puede realizarse mediante tres técnicas de imagen:*

- *Ecocardiografía con contraste.*

*Se trata de una prueba con alta sensibilidad pero menor especificidad y es la primera técnica a realizar ante la sospecha de SHP. Tiene la ventaja sobre la gammagrafía de perfusión pulmonar de ser más sensible y permitir además evaluar la función cardíaca y estimar la presión de la arteria pulmonar (PAP) sistólica a través del gradiente tricuspídeo. Hasta en un 40 % de los cirróticos es positiva, aunque no siempre indica la existencia de SHP.*

*El contraste se crea inyectando por vía intravenosa suero salino agitado que forma burbujas. Normalmente las burbujas son atrapadas y reabsorbidas en el lecho capilar pulmonar, por lo que sólo son visibles en las cavidades cardíacas derechas. En el SHP, las burbujas pasan a través de los capilares pulmonares dilatados, alcanzando la circulación general y siendo también visibles en las cavidades izquierdas del corazón (shunt derecha-izquierda). Para diferenciar si el shunt es intracardiaco o intrapulmonar debe observarse si el paso de burbujas es precoz (< 3 ciclos cardíacos), que indicaría shunt intracardiaco o tardío (> 3 ciclos cardíacos tras la inyección), que sería diagnóstico de shunt intrapulmonar.*

*La eco transesofágica es más sensible que la ecocardiografía transtorácica para la detección del paso de microburbujas, por lo que estaría indicada en los casos de ecocardiografía transtorácica normal y alta sospecha de SHP, especialmente cuando la ventana ecográfica no es buena.*

- *Gammagrafía de perfusión pulmonar con Macroagregados de Albúmina.*

*Se realiza inyectando, a través de una vena periférica, macroagregados de albúmina (MAA) marcados con Tc99. El fundamento es similar al de la ecocardiografía con burbujas. En condiciones normales los MAA que llegan al pulmón no atraviesan los capilares pulmonares, por lo que apenas se observa captación del radioisótopo fuera de los pulmones. En presencia de SHP se produce paso de MAA, a través de los capilares pulmonares dilatados, a la circulación general, detectándose radioisótopo en localizaciones extrapulmonares. Se considera positiva para SHP si la captación extrapulmonar (medida a nivel cerebral) es > 6 %.*

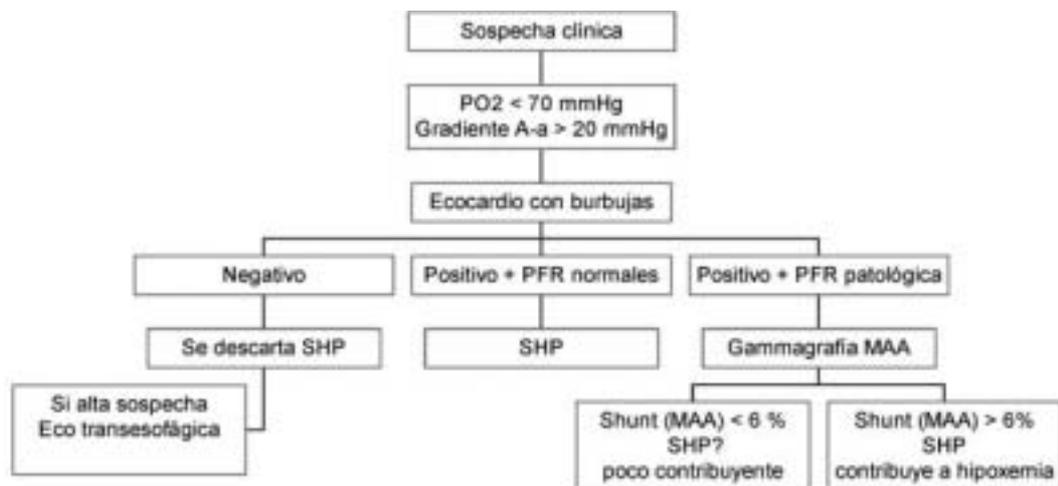
*Es específica de SHP, de forma que si es positiva, aunque existan otras patologías pulmonares causantes de la hipoxemia, es diagnóstica de SHP. Por el contrario, tiene menor sensibilidad que la ecocardiografía con contraste para la detección del SHP. Permite, además de cuantificar el grado del shunt y, por tanto, la severidad del SHP, valorar su evolución tras el*

transplante hepático.

- Arteriografía pulmonar.

Su utilidad para el diagnóstico del SHP es escasa y se debe realizar fundamentalmente para valorar la existencia de comunicaciones anatómicas arteriovenosas (SHP tipo II), que debe sospecharse siempre en los casos de SHP con mala respuesta al O<sub>2</sub> al 100%. En estos casos puede eventualmente realizarse embolización de las mismas y mejorar parcialmente el SHP.

La Figura 3 muestra el algoritmo a seguir para el diagnóstico del SHP.



## Pronóstico

Existe muy poca información acerca de la historia natural del SHP, por lo que ésta no es bien conocida. La realización del transplante hepático en muchos de estos enfermos supone una limitación para conocer su curso clínico. Parece que el empeoramiento de la hipoxemia es la norma y que la mejoría es extremadamente rara, teniendo peor pronóstico aquellos pacientes con índices más altos de captación cerebral tras la gammagrafía pulmonar con MAA-Tc99 y con pobre respuesta a O<sub>2</sub> al 100%.

En un estudio retrospectivo se observó una mortalidad en estos pacientes del 41% (9 de 22) con un seguimiento medio de 2,5 años (rango: 1-5 años) tras el diagnóstico, si bien en dicho estudio no se analizó la posible influencia del grado de Child-Pugh de los pacientes. También se observó que en la mayoría de los casos requirieron oxigenoterapia domiciliar y existió un aumento en la incidencia de complicaciones infecciosas, neumonías y eventos embólicos (11).

En un reciente estudio prospectivo (5) sobre 111 pacientes cirróticos consecutivos (24% con SHP), en el que se analiza la supervivencia en función de la presencia o no de SHP y estratificando según el grado de Child-Pugh, se demostró un aumento significativo de mortalidad asociado a la presencia de SHP (supervivencia media de 10,6 meses en el grupo con SHP vs 40,8 meses en el grupo sin SHP), que se observaba en todos los grados de Child Pugh, si bien sólo alcanzó significación estadística en el subgrupo C de Child (supervivencia media de 2,9 meses en el subgrupo con SHP vs 14,7 meses en el subgrupo sin SHP). Asimismo, cuando se excluyeron los pacientes transplantados y se analizaron sólo los no transplantados, la presencia de SHP se asoció a una significativa menor supervivencia media (4,8 meses vs 35,2 meses). En el análisis multivariante, el SHP resultó ser, junto con la edad, grado de Child Pugh y función renal, un factor predictor independiente de mal pronóstico (asociado a menor supervivencia), correlacionándose además la mortalidad con la severidad del SHP. Un

hallazgo muy interesante observado fue que, a diferencia de lo previamente referido (11), la mayoría de las muertes estuvieron relacionadas con la enfermedad hepática y no con complicaciones atribuibles al SHP "per se", lo que induce a pensar que la hipoxia hepatocelular puede jugar un papel importante en la progresión del deterioro de la función hepática y explicaría también que los pacientes con SHP tuvieran una enfermedad hepática más severa (Child Pugh y MELD significativamente más altos) que los cirróticos sin SHP, tal como se observó en este estudio y en concordancia con un trabajo previo que encontró una mayor proporción de grado C de Child Pugh en cirróticos hipoxémicos (12). Ante estos hallazgos, surge la necesidad de incluir la hipoxemia con una puntuación extra al modelo MELD de cara a la priorización en la lista de espera al trasplante hepático.

## Tratamiento

Se han intentado tres vías de abordaje terapéutico:

### 1. Tratamiento farmacológico:

Se han ensayado fármacos con potencial acción vasoconstrictora o inhibidora de la vasodilatación, tales como: agentes simpaticomiméticos, análogos de somatostatina, inhibidores de la sintasa del NO (L-Name), indometacina, corticoides y quimioterápicos, bismesilato de almitrina, azul de metileno, ajo, ... Aunque existen publicaciones con mejoría de casos individuales con alguno de ellos, posteriormente no se han podido reproducir, por lo que actualmente ninguno de ellos puede ser recomendado.

### 2. Radiología Intervencionista:

- *Embolización:* aunque se ha utilizado también el SHP tipo I, su principal indicación es el SHP tipo II, cuando se visualizan en la arteriografía comunicaciones anatómicas arteriovenosas tributarias de ocluirse con coils, pudiéndose obtener una modesta mejoría de la hipoxemia que en algún caso pueda facilitar el acceso al trasplante hepático (10).
- *TIPS:* poca experiencia (no más de 8 casos referidos en la literatura), con resultados desiguales. En la mayoría de los casos se ha obtenido mejoría del SHP, pudiendo incluso servir de puente al trasplante hepático (13). Aunque no bien conocido, es posible que la mejoría del SHP sea consecuencia de la reducción de la HTP, con la consiguiente disminución en los niveles de NO y mejora de la vasodilatación intrapulmonar.

### 3. Trasplante Hepático (TOH):

El SHP representa la indicación del TOH en el 1% de los casos y éste constituye su único tratamiento definitivo, consiguiendo la resolución completa del SHP en más del 85% de los casos. El tiempo de recuperación es variable y puede tardar hasta 15 meses, siendo mayor cuanto más severa era la hipoxemia pre-TOH. Por ello, muchos pacientes requieren oxigenoterapia durante varios meses después del trasplante. La supervivencia tras el TOH está disminuida en relación a la población sin SHP, estando en torno al 70% al año frente a un 90% en la serie global transplantada (10,14), fundamentalmente motivada por un aumento en la mortalidad peri y postoperatoria inmediata. Las principales causas de esta mortalidad perioperatoria son:

- Mayor número de días de estancia en UCI y de ventilación mecánica por hipoxemia refractaria.

- Aumento de infecciones de la herida quirúrgica, en particular por *Pseudomonas*, relación con el efecto adverso de la hipoxemia sobre la curación de las heridas.
- Complicaciones biliares: fuga y sepsis biliar y menos frecuente estenosis (a medio plazo).
- Trombosis portal: por aumento del hematocrito en relación a la hipoxemia.
- Accidentes vasculares/hemorragias cerebrales: por paso de trombos a través de los vasos pulmonares dilatados, manipulación de vías centrales.

Aunque raramente, se ha descrito la reaparición del SHP, asociado a la recurrencia de la enfermedad hepática post-TOH, lo que hace pensar en la posibilidad de que pueda existir una susceptibilidad genética a padecerlo. También se ha referido algún caso de hipertensión pulmonar post-TOH en pacientes que tenían coexistencia de ambas patologías.

### **Predictores de mortalidad postrasplante. Priorización y exclusión**

Varios estudios retrospectivos han sugerido que el grado de hipoxemia, la respuesta al O<sub>2</sub> al 100% y la severidad del shunt intrapulmonar se correlacionan con la mortalidad postrasplante. El único estudio prospectivo realizado ha confirmado que la mortalidad post-TOH aumenta de forma paralela a la severidad de la hipoxemia y al grado de shunt, resultando ser la pO<sub>2</sub> < 50 mmHg sola o en combinación con una fracción shunt (captación cerebral de MAA-Tc) > 20% los más potentes predictores de mortalidad postrasplante en los pacientes con SHP. Debe señalarse, no obstante, que no todos los pacientes que presentaban estos dos factores fallecieron. La respuesta al O<sub>2</sub> al 100% no tuvo valor pronóstico (14).

Es importante detectar y valorar la severidad del SHP, tanto para su posible inclusión preferente en la lista de trasplante (la UNOS ha establecido como criterio de prioridad el SHP con una pO<sub>2</sub> < 60 mmHg), como para la exclusión de un posible TOH. En este sentido, aunque hasta el momento no hay datos suficientes para poder fijar unos criterios absolutos de contraindicación del TOH por la severidad del SHP, parece claro que los pacientes que presenten los dos factores antes referidos (pO<sub>2</sub> < 50 mmHg y MAA > 20%) deben ser considerados de muy alto riesgo, si bien la decisión final de cara al trasplante ha de hacerse analizando individualmente en cada caso.

### **Conclusiones**

1. El SHP es una entidad, poco frecuente, aunque quizás infradiagnosticada, debido a su carácter subclínico y/o a la coexistencia de patologías capaces de justificar la disnea y las alteraciones de la oxigenación.
2. Puede darse tanto en pacientes cirróticos (independientemente del grado de función hepática) como en HTP no cirrótica.
3. Una vez sospechado, es relativamente fácil de diagnosticar.
4. Su curso clínico es poco conocido, aunque tendente al empeoramiento progresivo.
5. El TOH es el único tratamiento curativo definitivo, aunque pueden intentarse otras terapéuticas paliativas como puente al trasplante.
6. La supervivencia del TOH en pacientes con SHP está disminuída, siendo la pO<sub>2</sub> <

50 mmHg y la MAA-Tc > 20% los mejores predictores de mortalidad post-TOH.

7. Los pacientes con SHP y pO<sub>2</sub> < 60 mmHg debieran ser priorizados en la lista de espera al TOH.

#### AGRADECIMIENTOS:

Los autores queremos expresar nuestro público reconocimiento y agradecimiento a los miembros de la Unidad de Ecocardiografía (Dres. López Pardo y Dra. Rodríguez Puras), Respiratorio-Exploración Funcional Respiratoria (Dr. E. Rodríguez Becerra) y Medicina Nuclear (Dr. Tirado) de nuestro hospital por mostrarse siempre disponibles y colaboradores para el estudio de estos pacientes.

#### BIBLIOGRAFÍA.

1. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest* 1994; 105: 1528-1537.
2. Gupta D, Vijaya R, Gupta R et al. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and extrahepatic portal venous obstruction. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3395-3399.
3. Martínez GP, Barberà JA, Visa J et al. Hepatopulmonary syndrome in candidates for liver transplantation. *J Hepatol* 2001; 34: 651-657.
4. Krowka MJ, Wiseman GA, Burnett OM et al. A prospective study of relationships between severity of liver disease, paO<sub>2</sub> response to 100% oxygen, and brain uptake after 99mTc MAA lung scanning. *Chest* 2000; 118: 615-624.
5. Schenk P, Schöniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madl C, Silberhumer G, Müller C. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003; 125: 1042-1052.
6. Nunes H, Lebrec D, Mazmanian M et al. Role of nitric oxide in hepatopulmonary syndrome in cirrhotic rats. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 164: 879-885.
7. Luo B, Liu L, Tang L et al. Increased pulmonary vascular endothelin B receptor expression and responsiveness to endothelin-1 in cirrhotic and portal hypertensive rats: a potential mechanism in experimental hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol* 2003; 38: 556-563.
8. Zhang J, Ling Y, Luo B et al. Analysis of pulmonary heme oxygenase-1 and nitric oxide synthase alterations in experimental hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 2003; 125: 1441-1451.
9. Krowka MJ, Cortese DA. Pulmonary aspects of chronic liver disease and liver transplantation. *Mayo Clinic Proc* 1987; 62: 164-173.
10. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome: recent literature (1997 to 1999) and implications for liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6 (Suppl 1): S31-S35.
11. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993; 104: 515-521.
12. Vachiery F, Moreau R, Hadengue A et al. Hypoxemia in patients with cirrhosis: relationship with liver failure and hemodynamic alterations. *J Hepatol* 1997; 27: 492-495.
13. Lasch HM, Fried MW, Zacks SL et al. Use of Transjugular intrahepatic portosystemic shunt as a bridge to liver transplantation in a patient with severe hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl* 2001; 7: 147-149.
14. Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology* 2003; 37: 192-197.

# Influencia de la Unidad de Cuidados Intensivos y de la familia en la adaptación psicológica del paciente al trasplante hepático

*M<sup>a</sup> Ángeles Pérez San Gregorio (1), Agustín Martín Rodríguez (1), Evelina Asián Chaves (2), José Pérez Bernal (2).*

*(1) Facultad de Psicología. Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológicos. Universidad de Sevilla.*

*(2) Hospitales Universitarios Virgen del Rocío de Sevilla.*

## Introducción

*Actualmente el trasplante de hígado es una terapéutica totalmente consolidada que, sin duda, mejora la calidad y cantidad de vida de los pacientes. Además, en comparación con la fase pre-trasplante, disminuye la sintomatología ansiosa y depresiva que presentan los trasplantados y sus familiares debido, sobretudo, a que finaliza la ansiedad por la espera de un órgano y por el temor a la operación (1,2). No obstante, algunas investigaciones han asociado el trasplante hepático a delirium, trastornos del estado de ánimo (fundamentalmente, depresión mayor y trastorno distímico), trastornos adaptativos, trastornos somatomorfos, trastornos de ansiedad (fundamentalmente, trastorno por estrés postraumático) y trastorno psicótico breve no asociado a toxicidad inmunosupresora (3,4,5).*

*Respecto a los familiares de los trasplantados, las pocas investigaciones existentes se centran en los cuidadores de los pacientes cardíacos y renales y todas ellas coinciden en afirmar que el proceso de integración psicosocial del órgano no es fácil, ni para el paciente, ni para la pareja. Por ejemplo, tras el trasplante, los familiares consideran que empeora la comunicación, la implicación afectiva y los valores y normas que rigen la relación (6). Además, un 47% de los cuidadores informan de un aumento de la carga familiar, por ejemplo, son necesarias muchas visitas médicas y el cuidador no puede volver a su estilo de vida anterior al trasplante. Igualmente, el riesgo de un rechazo siempre está presente, lo cual aumenta la ansiedad de los familiares, especialmente, si los trasplantados no siguen el tratamiento prescrito (7,8). Todo esto repercute en la salud mental de los familiares, de tal forma que en una investigación realizada con 142 cuidadores de trasplantados se halló que el 7,7% cumplía los criterios del trastorno por estrés postraumático (9).*

*Dada la relevancia de este tema, en la presente investigación analizamos la posible influencia que podían ejercer dos variables (Unidad de Cuidados Intensivos -UCI- y familia) en la adaptación psicológica del paciente al trasplante hepático. Concretamente, nos planteamos los siguientes objetivos: 1) en primer lugar, comparar la sintomatología ansiosa y depresiva que presentan los trasplantados hepáticos en dos momentos diferentes: UCI y post-UCI, y*

2) en segundo lugar, analizar la influencia que ejerce la sintomatología ansiosa y depresiva de los familiares más allegados de los trasplantados hepáticos sobre la sintomatología ansiosa y depresiva de los pacientes, tanto en UCI como en post-UCI.

## Metodo

- a) *Sujetos:* para la realización del presente estudio, hemos utilizado una muestra constituida por dos grupos de sujetos: 48 trasplantados hepáticos y los 48 familiares más allegados de estos pacientes (sólo un familiar por cada paciente trasplantado).

*El grupo de trasplantados estaba constituido por 34 hombres y 14 mujeres, con una edad media de 51,15 años. En lo que respecta a la etiología del trasplante hepático, había un predominio de casos etílicos (52,2%), seguidos de virásicos (34,8%), otros (8,7%) y colostásicos (4,3%). La duración media de la hospitalización fue de 11,60 días en la UCI de Trasplantes y de 19,74 días en la Unidad de Trasplantes Hepáticos. Los 48 hígados implantados procedían de 27 hombres y 21 mujeres, los cuales fallecieron por las siguientes causas: accidentes cerebrovasculares (53,2%), traumatismos craneoencefálicos (42,6%) y otros (4,2%).*

*El grupo de familiares estaba constituido por 11 hombres y 37 mujeres, con una edad media de 45,45 años. El parentesco que tenían con los pacientes era: esposo/a (61,7%), hijo/a (21,3%), hermano/a (8,5%), padre/madre (6,4%) y otros (2,1%). Había un predominio de familiares que convivían con los pacientes (77,1%) y en la mayoría de los casos las relaciones con éstos eran buenas (93,8%).*

- b) *Procedimiento:* los trasplantados hepáticos y sus familiares más allegados fueron evaluados en dos momentos diferentes: UCI (cuando el paciente estaba recién trasplantado y se encontraba ingresado en la UCI) y post-UCI (cuando al paciente se le daba el alta de la UCI pero continuaba ingresado en el hospital, concretamente, en la Unidad de Trasplantes Hepáticos). Tanto en la primera fase (UCI) como en la segunda fase (post-UCI), antes de proceder a la evaluación psicológica, dejábamos pasar unos días para que los sujetos se adaptaran a las condiciones y circunstancias de la hospitalización: 6,20 días (trasplantados) y 5,36 días (familiares) en la UCI y 8,60 días (trasplantados) y 8,83 días (familiares) en post-UCI.

*Como características generales consideradas en la selección de los sujetos se requería que éstos no presentasen alteraciones en las aptitudes sensoriales o estado mental que les impidiese orientarse espacio-temporalmente o mantener una conversación congruente. En todos los casos, la selección de los sujetos se realizó según el orden en que los pacientes fueron trasplantados e ingresados en la UCI.*

- c) *Instrumentos:* el material evaluativo empleado en el presente estudio fue la "Escala de Ansiedad y Depresión en Hospital" (10), que se aplicó a los pacientes, la "Escala de Ansiedad y Depresión de Leeds" (11), que se aplicó a los familiares, y una "Encuesta Psicosocial" que fue adaptada a las características de los dos grupos empleados en este estudio y hacía referencia a datos sociodemográficos (sexo, edad, nivel sociocultural y económico, etc.), médicos (etiología desencadenante del trasplante hepático, episodios de rechazo, etc.), psicológicos (expectativas hacia la enfermedad, vivencia de situaciones altamente estresantes acontecidas en su vida, etc.) y familiares (convivencia o no en el mismo hogar el familiar y el paciente trasplantado, tipo de relaciones entre ambos, etc.).

## Resultados

Para comparar la sintomatología ansiosa y depresiva que presentan los trasplantados hepáticos entre las fases UCI y post-UCI, aplicamos la prueba paramétrica *T* de Student-Fisher para muestras relacionadas y sólo resultó significativa ( $p < 0,01$ ) la variable "puntuación total depresión" de los pacientes, los cuales puntuaron más alto en UCI (4,53) que en post-UCI (3,11) (Tabla 1). Sobre esta variable, llevamos a cabo un análisis de ítems para detectar cuáles eran aquellos que tenían más peso (Tabla 2).

**Tabla 1. Comparación de la sintomatología ansiosa y depresiva que presentan los trasplantados hepáticos entre las fases UCI y post-UCI.**

TRASPLANTADOS HEPÁTICOS	HOSPITALIZACIÓN		SIGNIFICACIÓN N
	UCI	POST-UCI	
Puntuación total ansiedad	7,08	5,64	0,097
Puntuación total depresión	4,53	3,11	0,005**

**Nota.** A más puntuación más se identifica el sujeto con la variable, \*\* $p < 0,01$

**Tabla 2. Comparación de la "puntuación total depresión" de los trasplantados hepáticos entre las fases UCI y post-UCI. Análisis de ítems.**

PUNTUACIÓN TOTAL DEPRESIÓN TRASPLANTADOS HEPÁTICOS	HOSPITALIZACIÓN		SIGNIFICACIÓN
	UCI	POST-UCI	
Todavía disfruto con lo que antes me gustaba +	0,94	0,47	0,011*
Puedo reírme y ver el lado divertido de las cosas +	0,44	0,17	0,039*
He perdido el interés por mi aspecto físico •	0,78	0,44	0,026*

**Nota.** + A más puntuación se está más en desacuerdo con la frase, • A más puntuación se está más de acuerdo con la frase, \* $p < 0,05$

Para analizar la influencia de la sintomatología ansiosa y depresiva de los familiares más allegados de los trasplantados hepáticos sobre la sintomatología ansiosa y depresiva de los pacientes, tanto en UCI como en post-UCI, llevamos a cabo los siguientes pasos: todas las variables referentes a los familiares ("puntuación total ansiedad-depresión", "ansiedad específica", "depresión específica", "puntuación diferencial", "ansiedad general" y "depresión general") de las fases UCI y post-UCI, fueron divididas en dos subgrupos (puntuación baja y puntuación alta), con la finalidad de comparar entre ambos las variables referentes a los pacientes ("puntuación total ansiedad" y "puntuación total depresión") de las fases UCI y post-UCI. Sólo resultó significativa la influencia de la variable "depresión general post-UCI" del familiar. El procedimiento que seguimos fue el siguiente: realizamos dos subgrupos de familiares en función de las puntuaciones totales obtenidas en dicha variable, por un lado, familiares con puntuaciones iguales o inferiores al 47,2%, es decir, una puntuación total de 4 puntos o menos, constituyendo un subgrupo de 17 sujetos (depresión general baja) y, por otro lado, familiares con puntuaciones superiores al 47,2%, es decir, una puntuación total superior a 4 puntos, constituyendo un subgrupo de 19 sujetos (depresión general alta). Para comparar las diferencias existentes entre ambos subgrupos de familiares en la sintomatología ansiosa y depresiva que experimentan los trasplantados hepáticos en la fase post-UCI, aplicamos la prueba no paramétrica *U* de Mann-Whitney y hallamos diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,01$ ) en la variable "puntuación total ansiedad post-UCI" de los trasplantados, puntuando más alto los pacientes cuyos familiares presentan "depresión general alta" (7,00)

que los pacientes cuyos familiares presentan "depresión general baja" (3,76) (Tabla 3). Con la finalidad de discriminar aquellos ítems que tenían más peso en estas diferencias, llevamos a cabo con la misma prueba estadística un análisis de ítems sobre la variable "puntuación total ansiedad post-UCI" de los trasplantados (Tabla 3).

**Tabla 3. Influencia de la "depresión general post-UCI" de los familiares más allegados de los trasplantados hepáticos sobre la sintomatología ansiosa y depresiva de los pacientes en post-UCI.**

TRASPLANTADOS HEPÁTICOS	FAMILIARES MÁS ALLEGADOS DE LOS TRASPLANTADOS HEPÁTICOS		SIGNIFICACIÓN
	DEPRESIÓN GENERAL POST-UCI ALTA	DEPRESIÓN GENERAL POST-UCI BAJA	
Puntuación total ansiedad post-UCI:	7,00	3,76	0,009**
Me siento tenso o molesto	1,58	0,82	0,030*
Tengo una sensación de miedo, como si algo terrible me fuera a suceder	0,84	0,18	0,042*
Puntuación total depresión post-UCI	3,37	3,00	0,219

*Nota. A más puntuación más se identifica el sujeto con la variable, \*p<0,05, \*\*p<0,01*

## Discusión

Esta investigación parte de la necesidad de analizar la influencia de las siguientes variables sobre la adaptación psicológica del paciente al trasplante hepático:

*Lugar de hospitalización:* durante el intervalo temporal que los trasplantados hepáticos estuvieron hospitalizados, se encontraron peor psicológicamente cuando estuvieron ingresados en la UCI. Ello podría deberse, entre otras razones, a que la situación de la UCI posee una serie de características específicas que dan lugar a que se pueda considerar como una situación estresante: espacialidad (hay máquinas que invaden el espacio del paciente, luz artificial, ruidos monótonos, etc.), temporalidad (se pierden los ritmos naturales del día y la noche, la percepción de la muerte pasa a un primer plano debido al fallecimiento de otros pacientes, etc.) y despersonalización (el personal sanitario no establece una relación personal con los pacientes debido a la urgencia que requiere la intervención terapéutica, a que la duración de la estancia del paciente es corta, a la mediatización interpersonal por las máquinas, etc.) (12). Estas características unidas a que en dicha fase el paciente se halla peor físicamente, hacen que la UCI sea para los trasplantados un suceso vital estresante que repercute negativamente en su salud mental, por ejemplo, aumenta la sintomatología depresiva de estos pacientes que se manifiesta en que "no disfrutan con las cosas que antes les gustaban", "no pueden reírse y ver el lado divertido de las cosas" y "pierden el interés por su aspecto físico".

*Sintomatología ansiosa y depresiva de los familiares:* en la fase post-UCI resultó significativa la influencia de la variable "depresión general", es decir, los cuidadores con sintomatología depresiva hacen que sus allegados trasplantados presenten más ansiedad (por ejemplo, "que se sientan tensos o molestos" y "que tengan una sensación de miedo, como si algo terrible les fuera a suceder"). Ello podría deberse a que los pacientes no reciben el apoyo que necesitan de sus familiares porque éstos tienen un estado de ánimo (tristeza, apatía, expectativas negativas, etc.) que les incapacita para proveer apoyo físico y psicológico, lo cual deteriora la calidad de vida de los

*pacientes y les crea un estado de incertidumbre y de ansiedad (13). Además, esta falta de apoyo por parte de los familiares hacia los pacientes debido a su estado anímico podría tener serias implicaciones, ya que la ausencia de apoyo es uno de los predictores con más peso en el abandono del tratamiento médico (14).*

*Finalmente, consideramos que es necesario un programa psicoterapéutico destinado a mejorar la calidad de vida de los trasplantados hepáticos y de sus familiares. Dicho programa estaría constituido, entre otras, por técnicas de reestructuración cognitiva (para eliminar las creencias irracionales relacionadas, fundamentalmente, con el futuro funcionamiento del órgano), técnicas de búsqueda de apoyo social (para disminuir las conductas evitativas de contacto social), técnicas de relajación (para disminuir la ansiedad y el exceso de activación fisiológica) y técnicas de solución de problemas (para enseñarles las estrategias básicas para hacer frente a todos los problemas generados a raíz del trasplante). Además, serían necesarias una serie de medidas profilácticas en la UCI (por ejemplo, evitar que el paciente pierda la orientación temporal procurando que conserve el reloj o un calendario cercano u objetos personales, mantener los monitores alejados de la vista del paciente y prevenir la aparición de falsas alarmas que puedan asustarle, evitar comentarios médicos delante de la cama del paciente que pueden ser malinterpretados, etc.) para prevenir en los pacientes la aparición de trastornos psicológicos (15).*

## **BIBLIOGRAFÍA.**

1. Moore KA, Burrows GD, Hardy KJ. Anxiety in chronic liver disease: changes post transplantation. *Stress Medicine* 1997;13:49-57.
2. Shih FJ, Hu RH, Ho MC, Lin HY, Lin MH, Lee PH. Changes in health-related quality of life and working competence before and after liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 2000;32:2144-2148.
3. Dew MA, Switzer GE, DiMartini AF, Matukaitis J, Fitzgerald MG, Kormos RL. Psychological assessment and outcomes in organ transplantation. *Progress in Transplantation* 2000;10:239-261.
4. Fukunishi I, Sugawara Y, Takayama T, Makuuchi M, Kawarasaki H, Surman OS. Psychiatric disorders before and after living-related transplantation. *Psychosomatics* 2001;42:337-343.
5. Pantiga C, Rodrigo LR, Cuesta M, López L, Arias JL. Cognitive deficits in patients with hepatic cirrhosis and in liver transplant recipients. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2003;15:84-89.
6. Bunzel B, Laederach-Hofmann K, Schubert MT. Patients benefit-partners suffer?. The impact of heart transplantation on the partner relationship. *Transplantation International* 1999;12:33-41.
7. Collins EG, White-Williams C, Jalowiec A. Spouse quality of life before and 1 year after heart transplantation. *Critical Care Nursing Clinics of North America* 2000;12:103-110.
8. Wicks MN, Milstead EJ, Hathaway DK, Cetingok M. Family caregivers' burden, quality of life, and health following patients' renal transplantation. *Journal of Transplant Coordination* 1998;8:170-176.
9. Stukas AA, Dew MA, Switzer GE, DiMartini A, Kormos RL, Griffith BP. PTSD in heart transplant recipients and their primary family caregivers. *Psychosomatics* 1999;40:212-221.
10. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1983;67:361-370.
11. Snaith RP, Bridge GW, Hamilton M. The Leeds scales for the self-assessment of anxiety and depression. *British Journal of Psychiatry* 1976;128:156-165.
12. Dörr-Zeger O. Espacio y tiempo en la unidad de cuidado intensivo. *Actas Luso Españolas de Neurología y Psiquiatría* 1988;4:246-254.
13. Christensen AJ, Raichle K, Ehlers SL, Bertolatus JA. Effect of family environment and donor source on patient quality of life following renal transplantation. *Health Psychology* 2002;21:468-476.
14. Kiley DJ, Lam CS, Pollak R. A study of treatment compliance following kidney transplantation. *Transplantation* 1993;55:51-56.
15. Gómez E, López MA, Cirera E. El paciente en cuidados intensivos. En: Rojo JE, Cirera E, dirs. *Interconsulta psiquiátrica*. Barcelona: Masson, S.A; 1997. p. 469-477.

*Esta investigación ha sido financiada por el Fondo de Investigación Sanitaria (Instituto de Salud Carlos III) dentro del Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica (I+D+I 2000-2003).*

# Regímenes inmunosupresores de baja toxicidad

J. Serrano Díez-Canedo, M. A. Gómez Bravo, M. J. Tamayo López, I. García González, A. Bernardos Rodríguez, F. Pareja Ciuró, R. Hinojosa Pérez, M. Reig Pérez, J. M. Sousa Martín.

Unidad de Trasplante Hepático. H. U. Virgen del Rocío. Sevilla.

La disfunción del injerto a largo plazo representa hoy en día el principal motivo de preocupación en la medicina del trasplante.

La toxicidad a largo plazo de la terapia inmunosupresora aumenta la morbilidad, puede afectar la supervivencia del injerto y del paciente, y afecta de manera adversa a la calidad de vida del paciente.

Por todo ello las terapias inmunosupresoras tienden, cada vez más, a ser individualizadas ya que:

- No existe una pauta inmunosupresora "ideal"
- No todos los pacientes tienen el mismo riesgo de desarrollar un rechazo agudo
- No existe evidencia del efecto negativo a largo plazo del rechazo agudo en los 3 primeros meses del trasplante hepático.
- Después del primer año del trasplante, solo el 10% de las pérdidas es por rechazo crónico, mientras que el 80% de estas están asociadas a efectos negativos de la inmunosupresión crónica. (figura 1)
- La investigación farmacéutica nos esta proporcionando fármacos cada vez mas selectivos y con menos efectos secundarios. (figura 2)

**Figura 1**

**CAUSAS TARDÍAS DE FALLECIMIENTO**

CÁNCER	30%
INSUF. HEPÁTICA	27%
ENF. CARDIOVASCULAR	20%
INFECCIÓN	9%
OTRAS	14%

**Figura 2**

**FÁRMACOS EN DESARROLLO**

ERL080  
CERTICAN  
FTY-720  
LEA29Y  
MR4  
MNAs  
ANTI-CD28  
ISATX247  
ANTI-B7

**FÁRMACOS DISPONIBLES**

CICLOSPORINA  
TACROLIMUS  
MICOFENOLATO  
RAPAMICINA  
AZATIOPRINA  
ANTI-CD25  
ESTEROIDES  
TIMOGLOBULINA  
OKT3  
AC. POLICLONALES

Así pues, el protocolo ideal debe aunar la máxima eficacia antirrechazo y los mínimos efectos indeseables.

Los fármacos inhibidores de la calcineurina (Ciclosporina y Tacrolimus), básicos en la inmunosupresión actual, se comportan como una "espada de doble filo" ya que, por una parte, previenen los sucesos dependientes de antígenos mediados por la aloinmunidad y por otra parte inducen, a través de sus efectos secundarios, disfunción no solo del aloinjerto sino también a nivel sistémico (nefrotoxicidad, aterogénesis, fibrogénesis, etc.).

Los objetivos de la inmunosupresión deben ser:

- Disminuir el rechazo
- Mejorar la supervivencia del paciente y del injerto
- Optimizar la función renal
- Disminuir los factores de riesgo metabólicos, neurológicos y cardiovasculares
- Mejorar la tolerancia del receptor hacia el aloinjerto
- Disminuir el riesgo de enfermedades recurrentes (VHC)

En general, la toxicidad inducida por los inmunosupresores puede ser inmunológica bien por exceso (toxicidad directa sobre el órgano injertado, incremento de las infecciones) o por defecto, en cuyo caso tendríamos el rechazo del injerto. Ahora bien, existe una clase de toxicidad no inmunológica que puede ser sistémica y manifestarse como fallo renal ó aparición de factores de riesgo cardiovascular (HTA, Hiperlipemia y Diabetes) (figura 3), o puede ser local en el propio injerto como puede ser la recidiva de la enfermedad de base.

Así pues, la conjunción de factores de riesgo cardiovascular conduce al desarrollo de nefrotoxicidad, aterogénesis y fibrogénesis, desembocando en el deterioro de la supervivencia del injerto y del paciente. (Figura 4)

Además, los efectos secundarios de cada fármaco inmunosupresor deben tenerse en cuenta como factores lesivos añadidos. (Figura 5)

Figura 3

**INMUNOSUPRESORES Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR**

	HTA	Diabetes	Dislipemia
CaA	↑↑↑	↑↑	↑
Tacrolimus	↑↑	↑	↑↑
Esteroides	↑	↑↑	↑↑↑
Sirofénus	NO	↑↑↑	NO
MMF	NO	NO	NO

Figura 4

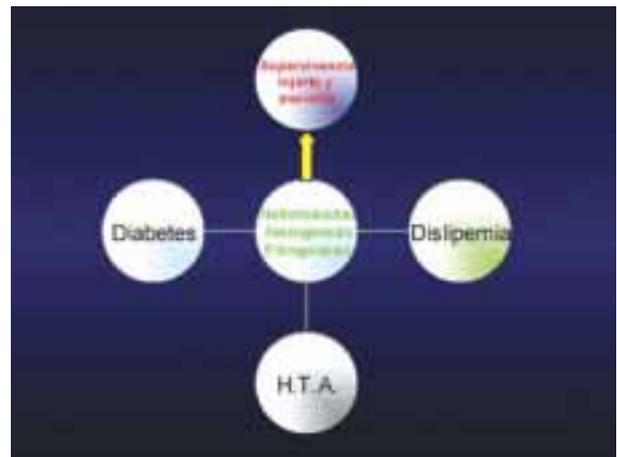


Figura 5

**Tto. DEL RECHAZO EN Tx. HEPATICO CON MMF**

Hospital/Año	N°	Respuesta +
Miami/1997	22	88%
Baylor/1998	11	90%
UCSF/1999	17	70%
Innsbruck/2000	10	100%
Berlin/2002	6	83%
Bruselas/2001*	16	63%
Sevilla/1999**	22	80%***

\* Pacientes post-otrasplante  
\*\* Datos no publicados  
\*\*\* 100% respuesta

Debe tenerse en cuenta que todos los agentes usados para prevenir ó tratar el rechazo pueden producir complicación es que pueden ser serias ó inaceptables. También la respuesta del aloinjerto debe ser contemplada en etapas (fase de preadaptación, fase de adaptación) y el estatus inmune individual del receptor y su patología concomitante.

Con todo esto podemos plantear las siguientes estrategias:

1. Prevención de la toxicidad aguda por anticalcineurínicos:
  - Minimizar las dosis de anticalcineurínicos
  - Introducción tardía de estos fármacos
  - Combinaciones con Rapamicina y Micofenolato
  - Inducción sin anticalcineurínicos
2. Prevención / Tratamiento de la toxicidad crónica de los anticalcineurínicos:
  - Reducción de la dosis de anticalcineurínico asociando Micofenolato
  - Micofenolato en monoterapia
  - Sustitución de los anticalcineurínicos por Rapamicina
3. Tratamiento del rechazo agudo:
  - Conversiones precoces de Ciclosporina a Tacrolimus y viceversa
  - Incremento temporal de la dosis de anticalcineurínico si es posible
  - Micofenolato intravenoso (figura 6 )

**Figura 6**

**ANTICALCINEURINICOS**

HTA  
 Hiperlipemia  
 Hiperkaliemia  
 Diabetes Mellitus de novo  
 Nefrotoxicidad  
 Neurotoxicidad

**MICOFENOLATO**

Gastrointestinal (epigastralgia y diarrea)  
 Mielotoxicidad (leuco y trombopenia)

**RAPAMICINA**

Hipertrigliceridemia  
 Hipercolesterolemia

**ESTEROIDES**

HTA  
 Hipercolesterolemia  
 Diabetes  
 Cosméticos

Miopatía  
 Cataratas  
 Incremento viremia VHB y C  
 Efecto negativo en el hepatoma

Osteoporosis                      Limita la recuperación de la isquemia/reperfusión

- Uso de anticuerpos anti CD25
4. Inmunosupresión personalizada:
    - Teniendo en cuenta la situación clínica basal de cada paciente, su patología asociada, la enfermedad de base causa del trasplante y el riesgo inmunológico.
  5. Evitar el uso de esteroides

Actualmente, las opciones contrastadas mediante estudios clínicos que nos permiten desarrollar estas estrategias son: regímenes sin esteroides, uso de anticalcineurínicos a bajas dosis, la introducción tardía de los anticalcineurínicos y la sustitución de éstos por el

*Micofenolato en injertos estables.*

*No obstante, el factor determinante para el desarrollo de esta filosofía ha sido la estandarización del uso del Micofenolato y la aparición de nuevos fármacos como los anticuerpos monoclonales inhibidores de la Interleuquina 2 y la Rapamicina.*

*El Micofenolato ha demostrado su utilidad en casos de rechazo agudo corticorresistente, rechazo crónico, disfunción crónica del injerto, toxicidad inducida por anticalcineurínicos (donde permite su retirada segura sin aumentar el riesgo de rechazo agudo, estabilizando ó mejorando la función renal y el perfil lipídico), permite la retirada de esteroides más rápidamente y es mas efectivo que la Azatioprina en la profilaxis del rechazo agudo.*

*Otros aspectos a tener en cuenta del Micofenolato en su aplicación clínica son:*

- Efecto antiviral en caso de infección VHC pues mejora la función hepática y el curso clínico de las reinfecciones del injerto (pero no mejora la histología)*
- Efecto antifibrótico ya que inhibe la proliferación de las células musculares lisas (útil en el rechazo crónico)*
- Efectos sinérgicos con el Tacrolimus y con el Ganciclovir (infecciones por CMV)*
- No parece estar asociado a un incremento del riesgo de infección vírica, bacteriana ó fúngica.*

*Teniendo en cuenta todo esto, en nuestra Unidad hemos adoptado un protocolo de inmunosupresión personalizada que nos ha permitido obtener en el año 2002 una tasa de rechazo agudo que precise tratamiento del 3,8% y una supervivencia del injerto del 98%.*

### **Protocolo de inmunosupresión personalizada**

- Inmunosupresión basal triple*

*ANTICALCINEURINICO + MICOFENOLATO + ESTEROIDES*

*Los esteroides se suspenden en el tercer mes.*

*El micofenolato se sustituye por Azatioprina en caso de Hepatitis Autoinmune*

*Se persiguen niveles de Tacrolimus en sangre de 5-10 µgr/ml, y de 100-200 (valle) si se utiliza Ciclosporina Neoral.*

*El Micofenolato se administra vía intravenosa persiguiendo niveles de 2-6 µgr/ml (2 gr/día).*

- Candidatos a recibir TACROLIMUS:*

*Pacientes con hipertensión arterial, VHC, colangitis esclerosante primaria, hiperlipemia y/ó hipercolesterolemia y menores de 45 años*

- Candidatos a recibir CICLOSPORINA:*

*Pacientes Diabéticos, VHB, Cirrosis Biliar Primaria, Hepatitis Autoinmune y en caso de donante subóptimo*

- Secuencial / cuádruple*

*ANTICD25 + MICOFENOLATO + ESTEROIDES e introducción de los anticalcineurínicos a bajas dosis en el 5º ó 7º día.*

- *Candidatos a recibir terapia cuádruple:*

*Pacientes con insuficiencia renal pretrasplante, encefalopatía severa, antecedentes de neurotoxicidad, casos de alto riesgo inmunológico (menores de 15 años, retrasplante, fallo hepático fulminante, incompatibilidad ABO, trasplante combinado e hiperinmunizados), casos de isquemia fría prolongada (> 12 horas)*

*Una vez adoptada la filosofía de utilizar un tratamiento personalizado en inmunosupresión, los desarrollos de nuevos fármacos más selectivos que los actualmente disponibles y con menos efectos secundarios, así como las estrategias tendientes a conseguir la inmunotolerancia y la terapia génica son opciones de futuro que permitirán afinar aun más en este concepto y conseguir ese protocolo ideal que proporcione la máxima eficacia antirrechazo con los mínimos efectos indeseables a corto y largo plazo.*

## **BIBLIOGRAFÍA.**

- EMRRE, S; CONDOLESI, G; MILLER, C M et al. Use of daclizumab as inicial immunosuppression in liver transplant recipient with impaired renal function. LIVER TRANSPLANTATION 2001; 7: 220-225
- VARO, E; LÓPEZ, A; CASTROAGUDIN, JF; et al. Alternative immunosuppression of acute renal failure in liver transplantation. Role of ultra-low dose tacrolimus and basiliximab. TRANSP. PROC. 2002; 34: 1533-1534
- RAIMONDO, ML; DAGHER, L; PAPTAEODORIDIS, GV; et al. Long-term Mycophenolate mofetil monotherapy in combination with calcineurin inhibitors for chronic renal dysfunction after liver transplantation. TRANSPLANTATION 2003; 75: 186-190
- HERRERO, JI; QUIROGA, J; SANGRO, B; et al Conversion of liver transplant recipients on cyclosporine with renal impairment to mycophenolate mofetil. LIVER TRANSPL. SURG. 1999; 5: 414
- STEWART, SF; HUDSON, M; TALBOT, T; et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in liver transplantation. LANCET 2001; 357: 609
- KLUPP, J; DAMBRIN, C; HIBI, K; et al. Treatment by mycophenolate mofetil of advanced graft vascular disease in non-human primate recipients of orthotopic aortic allografts. AM. J. TRANSPLANT. 2003
- PFITZMANN, R; KLUPP, J; LANGREHR, JM; et al. Mycophenolate mofetil for immunosuppression after liver transplantation: a follow-up study of 191 patients. TRANSPLANTATION 2003; 76: 130-136
- WIESNER, R; RABKIN, J; KLINTMALM, G; et al. A randomized double-blind comparative study of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with cyclosporine and corticosteroids in primary liver transplant recipients. LIVER TRANSPL. 2001; 7: 442
- KLUPP, J; GLANEMANN, M; BECHSTEIN, WO; et al. Mycophenolate mofetil in combination with tacrolimus versus Neoral after liver transplantation. TRANSPLANT. PROC. 1999; 31: 1113
- WASHBURN, K; SPEEG, KU; ESTERL, R; et al. Steroid elimination 24 hours after liver transplantation using Daclizumab, tacrolimus and mycophenolate mofetil. TRANSPLANTATION 2001; 72: 1975-1679
- ALLISON, AC; Mechanisms of action of mycophenolate mofetil in preventing chronic rejection. TRANSPLANT. PROC. 2002; 34: 2863-2866