

Figura 1.- Supervivencia de los pacientes tras un TH en España. Datos del Registro Español de TH.

En el Hospital General Universitario Gregorio Marañón el Programa de TH se puso en marcha en el año 1990. Desde entonces realizamos una media de 40 trasplantes al año con resultados comparables al resto de equipos trasplantadores (Calleja y cols., 1995).

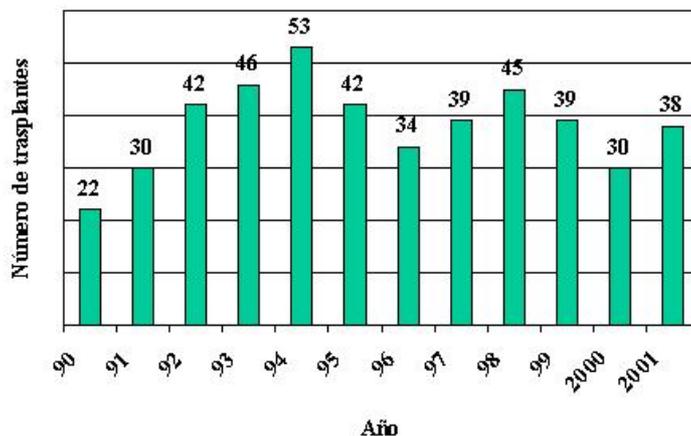


Figura 2.- Número de trasplantes hepáticos realizados en el Hospital Gregorio Marañón.

Así, a lo largo de los años, las indicaciones del TH se han ido ampliando progresivamente de forma que en la actualidad constituye un medio terapéutico bien establecido en los pacientes con enfermedades hepatobiliares progresivas e irreversibles. Sin embargo, el número de enfermos con hepatopatías potencialmente trasplantables supera con creces al número de hígados procedentes de donantes de órganos. La probabilidad de que un paciente se trasplante en España

estando en lista de espera ha pasado del 61.7% en 1998 al 54.8% en 2000; el porcentaje de mortalidad en lista de espera empeora del 6.9 al 7.6% en esos años (Datos tomados de la Organización Nacional de Trasplantes: www.msc.es/ont). Por esta razón, para conseguir una adecuada selección de los candidatos se deben tener en cuenta dos objetivos:

a) Que los enfermos incluidos se beneficien realmente del trasplante

b) Que no se incluyan pacientes en los que las expectativas de éxito sean escasas.

Por ello en la selección de pacientes candidatos a TH hay que considerar tres puntos: el tipo de enfermedad hepática susceptible de este tratamiento, el momento evolutivo de la hepatopatía y la posible existencia de contraindicaciones.

B.- INDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

Las hepatopatías que actualmente son objeto de TH con mayor frecuencia aparecen recogidas en la Tabla 1. No obstante hay que insistir en que el número de enfermedades que se consideran tributarias de TH aumenta constantemente de

forma que la lista abarcaría la práctica totalidad de las enfermedades con afectación hepática grave e irreversible. Ahora bien, pese al incremento constante en las donaciones, éstas resultan cada vez más insuficientes debido al aumento proporcionalmente mayor de potenciales receptores. Por ello es necesario disponer de una gestión lo más racional posible de los órganos disponibles. La Sociedad Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas y la Sociedad Americana de Trasplante han celebrado una reunión de consenso para establecer los criterios que debe cumplir un determinado paciente para ser incluido en la lista de espera de trasplante hepático en ese país (Lucey y cols., 1997). De acuerdo con estos criterios se recomienda indicar el trasplante en los pacientes en los que se prevea una probabilidad de mortalidad sin el trasplante mayor o igual al 10% en un año, independientemente de la etiología de la hepatopatía. Se podrían incluir también pacientes con mayor esperanza de vida pero que por problemas asociados a su enfermedad sufran una calidad de vida pésima (como en el caso del prurito incoercible en la cirrosis biliar primaria).

Tabla 1.- Indicaciones del TH

<p><u>A) ENFERMEDADES CRÓNICAS</u></p> <p>1.- Hepatopatía colestática</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cirrosis biliar primaria • Colangitis esclerosante primaria • Atresia de vías biliares • Enfermedad de Caroli
<p>2.- Hepatopatías de predominio hepatocelular</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cirrosis criptogénica • Cirrosis posthepatitis • Cirrosis alcohólica • Trastornos congénitos o metabólicos: • Enfermedad de Wilson • Hemocromatosis • Porfiria cutánea tarda • Déficit de α-1-antitripsina • Glucogenosis • Tirosinemia
<p>3.- Hepatopatías de etiología vascular</p> <ul style="list-style-type: none"> • Budd-Chiari
<p><u>B) TUMORES HEPÁTICOS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatocarcinoma • Colangiocarcinoma
<p><u>C) INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA GRAVE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis vírica • Hepatitis tóxico-medicamentosa

C.- CONTRAINDICACIONES DEL TH

Tan importante como conocer las indicaciones es decidir cuándo no se debe realizar el TH. Esta necesidad es más acuciante que en otro tipo de tratamientos, porque la disponibilidad de órganos es limitada: el implante de un injerto en un paciente con pocas posibilidades de supervivencia supone privar a otra persona de esta opción en ese momento, de manera que puede fallecer mientras espera.

En el TH se producen dos situaciones fisiopatológicas de gran interés que estudiaremos detalladamente a continuación y que son las alteraciones hemodinámicas (especialmente el Síndrome de Reperusión) y la lesión ocasionada en el injerto por la isquemia y posterior reperusión (Lesión de isquemia-reperusión).

D.- ALTERACIONES HEMODINÁMICAS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

Al plantear la realización de un TH, hay que asumir que se van a producir profundas alteraciones que atañen especialmente a la situación hemodinámica, aunque también al metabolismo, la coagulación y con frecuencia a la función pulmonar y renal. Además en estos pacientes muchas funciones vitales se encuentran previamente dañadas por la insuficiencia hepática. La hepatopatía avanzada se caracteriza por un estado circulatorio hiperdinámico, con un gasto cardíaco elevado y unas resistencias sistémicas bajas (Schirier y cols., 1994). El grado de alteración de estas variables guarda relación con la intensidad de la insuficiencia hepática (Sherlock, 1990). La hipótesis más aceptada establece que la vasodilatación arterial es el fenómeno central y afecta especialmente al área esplácnica. Su causa parece ser la liberación a la circulación general de diversas sustancias vasodilatadoras (Arroyo y Gines, 1992). Además, la respuesta a los vasoconstrictores endógenos disminuye y el sistema nervioso simpático se deteriora progresivamente. Se ha empleado el término "miocardiopatía cirrótica", para designar la alteración cardíaca que puede afectar a los pacientes con cirrosis de etiología tanto alcohólica como no alcohólica. En estos casos la función ven-

tricular parece normal, pero cuando se producen situaciones de estrés no responde adecuadamente (Ma y Lee, 1996).

- D.1 REPERFUSIÓN DEL INJERTO

El escenario cardio-circulatorio, ya considerablemente perturbado antes de la intervención, se complica frecuentemente con la hemorragia, en ocasiones masiva. A esta situación se suma la reperfusión del injerto, que amenaza la estabilidad hemodinámica.

En cualquier circunstancia, la hemodinámica se rige por dos principios fisiológicos elementales: el primero es la Ley de Ohm aplicada a la hemodinámica, según la cual la presión arterial media (PAM) depende del equilibrio entre los índices cardíaco (IC) y de resistencias vasculares sistémicas (IRVS), expresada como $PAM = IC \times IRVS$. El segundo es el principio de Frank-Starling, por el que el IC, expresión de la función ventricular sistólica, depende de la precarga. La aplicación de ambos principios resulta esencial para interpretar y tratar adecuadamente los súbitos cambios hemodinámicos que surgen en el TH.

En los momentos iniciales de la revascularización del injerto sobrevienen los cambios hemodinámicos más acentuados del TH. Se distinguen por la disminución de las resistencias sistémicas y de la PAM, así como por el aumento del IC (Webster y cols., 1994). Las presiones cardíacas de llenado varían según los casos, pero suelen aumentar. Además pueden desencadenarse diversas disrritmias. Cuando el cuadro adquiere una especial magnitud se denomina síndrome de reperfusión (SPR). Se denomina SPR60 a la caída de la PAM por debajo de 60 mm Hg durante más de 1 minuto y que se produce durante los primeros 5 minutos tras la reperfusión (Millis y cols., 1997). La mayoría de los autores cifra la incidencia del SPR en torno al 30% en los pacientes adultos.

- D.1.A Génesis del SPR

El SPR se ha vinculado tradicionalmente a cinco factores: el paciente, el cardiocirculatorio, el reflejo, el quirúrgico y el metabólico.

Factor paciente

Los pacientes que precisan un TH no sólo sufren una enfermedad hepática avanzada, sino que ésta suele repercutir sobre la mayor parte de los órganos y especialmente sobre el

sistema cardiovascular. La existencia de ascitis refractaria al tratamiento se acompaña de un déficit importante de agua corporal, especialmente intracelular. Ésto repercute en la tolerancia hemodinámica a los cambios que se producen en la perfusión del injerto (Crawford y cols., 1993).

El grado de disfunción cardiovascular en estos pacientes es muy variable. Se ha valorado esta alteración midiendo la capacidad de respuesta vasoconstrictora en respuesta a la disminución de la precarga por el clampaje de cava, y se ha demostrado que se relaciona con la incidencia de SPR (Garutti y cols., 1997).

Factor cardiocirculatorio

En un estudio de Aggarwall, los pacientes con SPR se caracterizaron por su escaso aumento del gasto cardíaco en la perfusión. Además se ha comprobado también una disminución mayor de las resistencias sistémicas en los pacientes con SPR (Aggarwall y cols., 1989a; Zetlaoui y cols., 1989).

Estudiando la perfusión con ecocardiograma transesofágico, se ha observado una sobredistensión del ventrículo derecho causada por exceso de volumen de llenado,

disfunción diastólica ventricular y a menudo por la embolización de aire o coágulos provenientes de los vasos hepáticos o del injerto (Ellis y cols., 1989).

Todos estos factores pueden intervenir en el comportamiento hemodinámico de los pacientes con SPR.

En general se acepta que la hipotensión del SPR es consecuencia de una vasodilatación intensa y súbita que se desencadena al pasar la sangre portal a través del injerto hacia la circulación general (Aggarwall y cols., 1987; 1993). En algunos casos el gasto aumenta lo suficiente para mantener la PAM. En el SPR, aunque también puede aumentar el IC, no lo hace lo suficiente para compensar la vasodilatación y se produce la hipotensión.

Factor reflejo

La llegada de sangre que ha bañado el injerto al corazón puede desencadenar el reflejo de Bezold-Jarisch provocando una disminución de la frecuencia cardíaca (FC) y de la PAM. Este reflejo se ha repetido experimentalmente inyectando depolarizantes químicos como el potasio directamente en la aurícula derecha (Estrin y cols., 1989; Brems y cols., 1993).

No obstante, con este reflejo la FC y la PAM disminuyen en la misma proporción, lo que no ocurre en el SPR.

Dependiendo del llenado auricular podría actuar también el reflejo de Bainbridge, que produce un aumento de la FC cuando aumenta el retorno venoso.

Factor quirúrgico

Determinadas maniobras quirúrgicas pueden cambiar la situación hemodinámica inmediatamente previa a la reperfusión y durante la misma. Se ha considerado que la derivación de sangre del territorio portal al sistémico durante la fase anhepática (es decir, durante el clampaje de porta), podría atenuar la hipotensión de la reperfusión al mantener una mejor estabilidad hemodinámica. Sin embargo cuando se empezó a hacer el TH sin derivación veno-venosa externa femoro-porto-axilar se demostró que no sólo no parece proteger (Jugan y cols., 1992), sino que en alguna serie aumenta la incidencia de SPR (Sabaté y cols., 1993).

La técnica de preservación de la cava inferior tampoco evita el SPR (Sabaté y cols., 1995). Además, cuando se asocia

a una derivación venosa externa del territorio portal, puede favorecerlo (Camprubí y cols., 1995).

Factor metabólico

La sangre proveniente del injerto en la reperfusión es típicamente fría, rica en hidrogeniones y en potasio. Estos tres factores son los que se emplean para inducir una depresión miocárdica extrema hasta la parada en la cirugía cardíaca, y podrían actuar de esta manera en el TH (De Wolf, 1991). Se han relacionado los cambios del potasio y la temperatura con la disminución de la frecuencia cardíaca, pero no con la hipotensión (Donica y cols., 1993).

Durante la disección y la fase anhepática suele ser necesario transfundir sangre y sus derivados al paciente. Como éstos se conservan anticoagulados con citrato, se puede producir una disminución del calcio iónico en el paciente, lo que ocasionaría una depresión cardiovascular (Marquez y cols., 1986). Por el mismo mecanismo puede disminuir el magnesio iónico, aunque no se ha podido relacionar la hipomagnesemia con la aparición de arritmias en la reperfusión (Díaz y cols., 1996).

El injerto hepático sufre alteraciones metabólicas en el donante (frecuentemente hipotenso) y especialmente durante el tiempo que permanece frío e isquémico y finalmente al producirse la reperfusión. Por este motivo se ha investigado la posible liberación de diversas sustancias que podrían favorecer la aparición del SPR. Entre ellas se han estudiado prostaciclina PGI_2 y tromboxano TXA_2 (Aggarwall y cols., 1989b), endotoxinas (Blanot y cols., 1995), factor de necrosis tumoral (Acosta y cols., 1994), péptido intestinal vasoactivo (McNicol y cols., 1993), factor natriurético humano (Piccini y cols., 1995) y sustancias antioxidantes (Goode y cols., 1994, El-Din y cols., 1995). Aunque muchas de ellas varían durante la reperfusión, no ha podido establecerse una relación clara con el SPR.

Un factor que podría estar implicado en la vasodilatación que caracteriza la reperfusión es el óxido nítrico (NO). En algunos trabajos se han analizado las alteraciones de la vía del NO en el TH, pero sin buscar posibles relaciones con el SPR. Sí se ha sugerido una posible implicación del déficit de arginina (ARG) (aminoácido necesario para la síntesis del NO), con el aumento de las presiones pulmonares que ocurre frecuentemente en la reperfusión (Längle y cols., 1994; 1995; Roth y cols., 1994).

En un trabajo realizado en TH en ratas se comprobó un aumento significativo de nitritos/nitratos en el lavado del injerto después de conservarlo en solución de Wisconsin, lo que sugiere un aumento de la actividad de la NOS durante la isquemia fría (Moshage y cols., 1995).

Todos estos datos nos han llevado a estudiar la posible relación entre las alteraciones de la síntesis del NO y el SPR.

E.- LESIÓN POR ISQUEMIA-REPERFUSIÓN HEPÁTICA

Una vez estudiadas las alteraciones hemodinámicas características del TH y especialmente el SPR, analizamos otra entidad fisiopatológica que es la lesión por isquemia-reperfusión.

E.1.- CONCEPTO

Se llama lesión por isquemia-reperfusión (IR) al deterioro que se produce en los tejidos al someterse a un período de isquemia, reanudándose después la perfusión. Este tipo de lesión es una fuente importante de morbilidad y mortalidad en varias enfermedades, como el infarto de miocardio, enfermedades vasculares cerebrales o periféricas y los trasplantes de órganos (Fan y cols., 1999).

En el campo del TH la lesión IR se produce por interacción de varios mecanismos y provoca grados variables de disfunción del injerto (Henderson, 1999).

Hay que tener en cuenta que, además de la lesión IR, durante el TH concurren otros factores capaces de dañar por sí mismos o de potenciar aquella lesión:

