

Evaluación no hepática del candidato a trasplante hepático

XXII CONGRESO

SETH

Sociedad Española
de Trasplante
Hepático

**MADRID
2010**



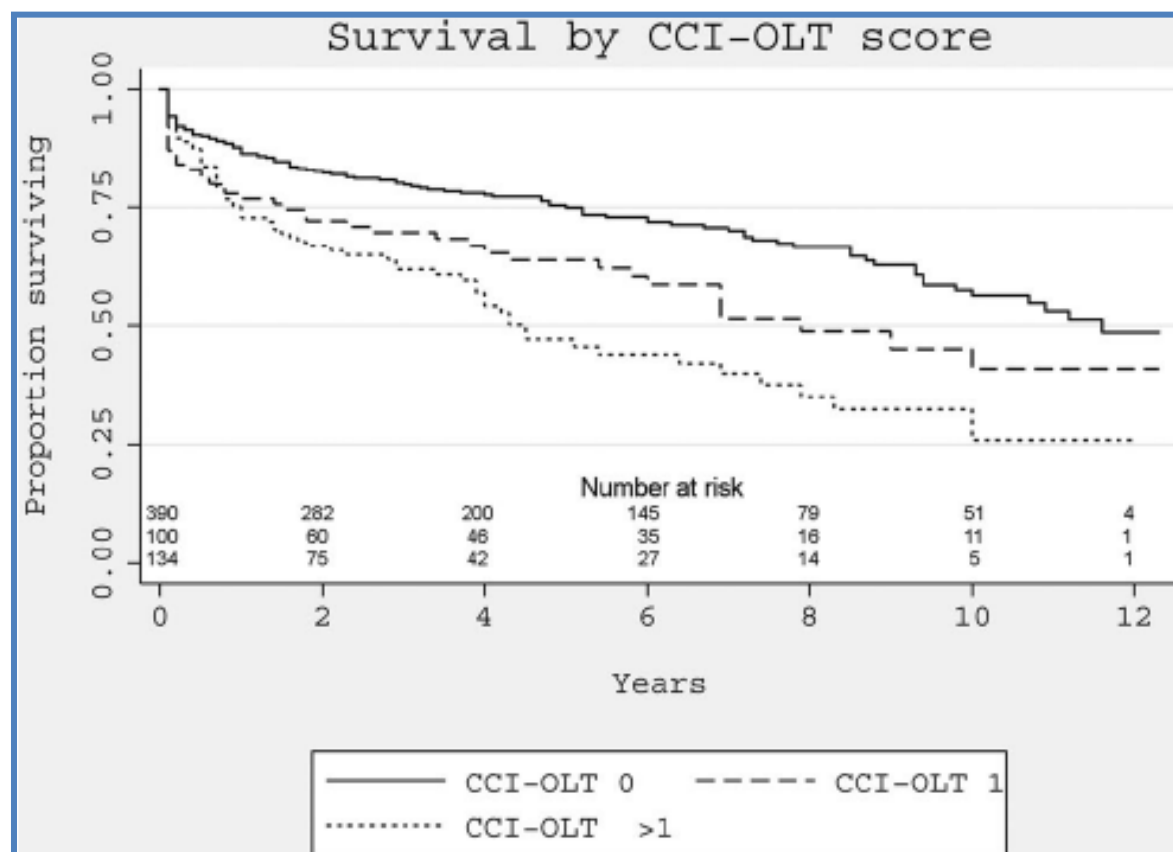
Importancia del tema

Modified Charlson Comorbidity Index for Predicting Survival After Liver Transplantation

Michael L. Volk,¹ Jose C. Hernandez,² Anna S. Lok,¹ and Jorge A. Marrero¹

Tipo de comorbilidad	HR 95 % CI	p
Insuficiencia cardiaca	2.08 (0.29-15)	0.5
Enfermedad coronaria	2.33 (1.27-4.26)	0.006
Diabetes	1.38 (1.01-1.89)	0.04
ACV	0.67 (0.26-1.75)	0.4
Enfermedad vascular periférica	0.92 (0.13-6.76)	0.9
EPOC	2.67 (1.09-6.54)	0.03
Conectivopatías	2.32 (1.02-5.25)	0.04
Insuficiencia renal	1.61 (1.16-2.25)	0.005
Enf. tumorales	1.14 (0.56-2.33)	0.5

CCI-OLT score	n	HR 95 % CI	p
0	390	1	ref
1	100	1.61 (1.12-2.31)	0.01
> 1	134	2.19 (1.61-2.98)	<0.001



Evaluación del riesgo cardiaco y pulmonar

- Anamnesis y exploración física
- Radiografía de tórax
- Espirometría
- Ecocardiograma transtorácico

¿ Esta aproximación cubre el espectro de las enfermedades cardiacas y pulmonares en el candidato a trasplante hepático?

Caso # 1

Evaluación inicial

- Paciente de 40 años
 - Cirrosis VHC + alcohol
 - MELD 20
 - Espirometría: normal
 - Ecocordio: normal
 - pO_2 : 72 mmHg

Evolución

- Al tercer mes de la inclusión
 - Disnea de reposo
 - Cianosis labial
 - Aumento de arañas vasculares



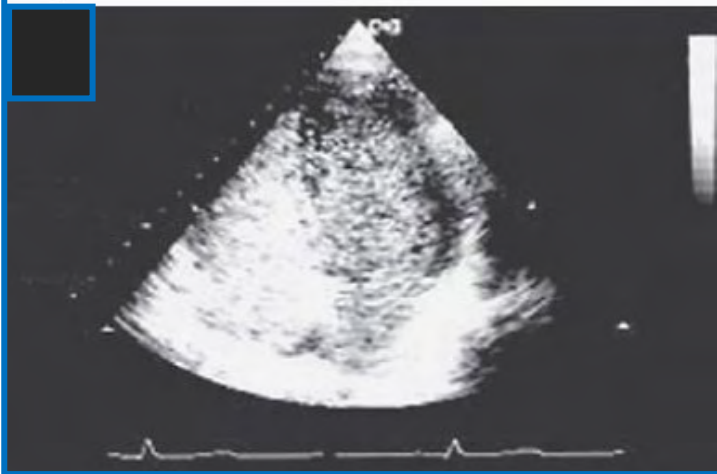
pO_2 : 60 mmHg

pO_2 en sedestación: 52 mmHg

- ¿Cuál es el diagnóstico más probable?
- ¿Cuál es la aproximación diagnóstica más adecuada?
- ¿Cuál es la influencia del diagnóstico en la evolución de la enfermedad?
- ¿Cuál es la gravedad del problema?
- ¿Cómo influencia el proceso del trasplante hepático

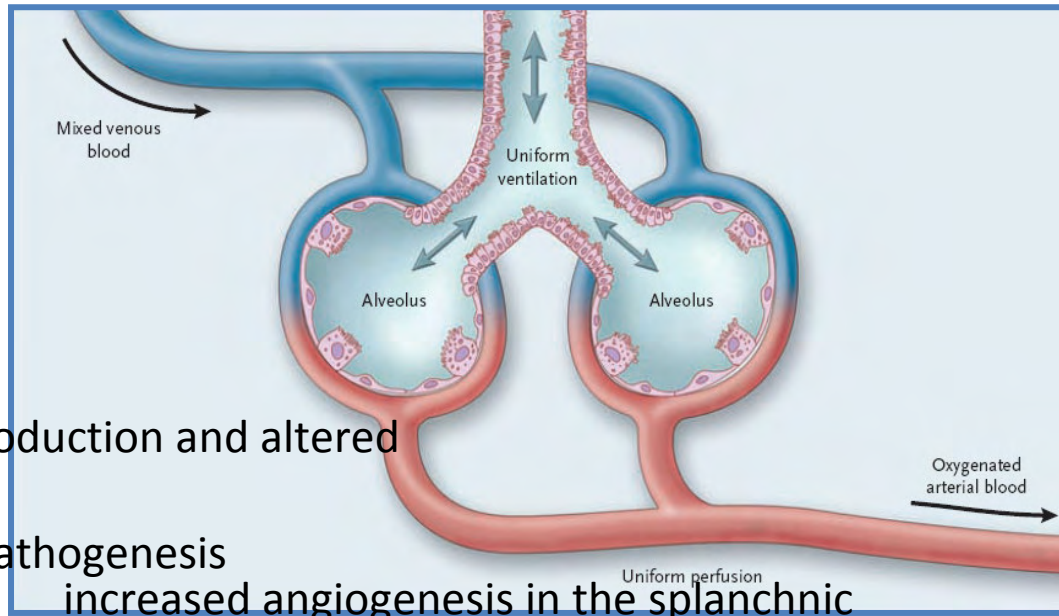


Gradiente alveolo-arterial=22 mmHg

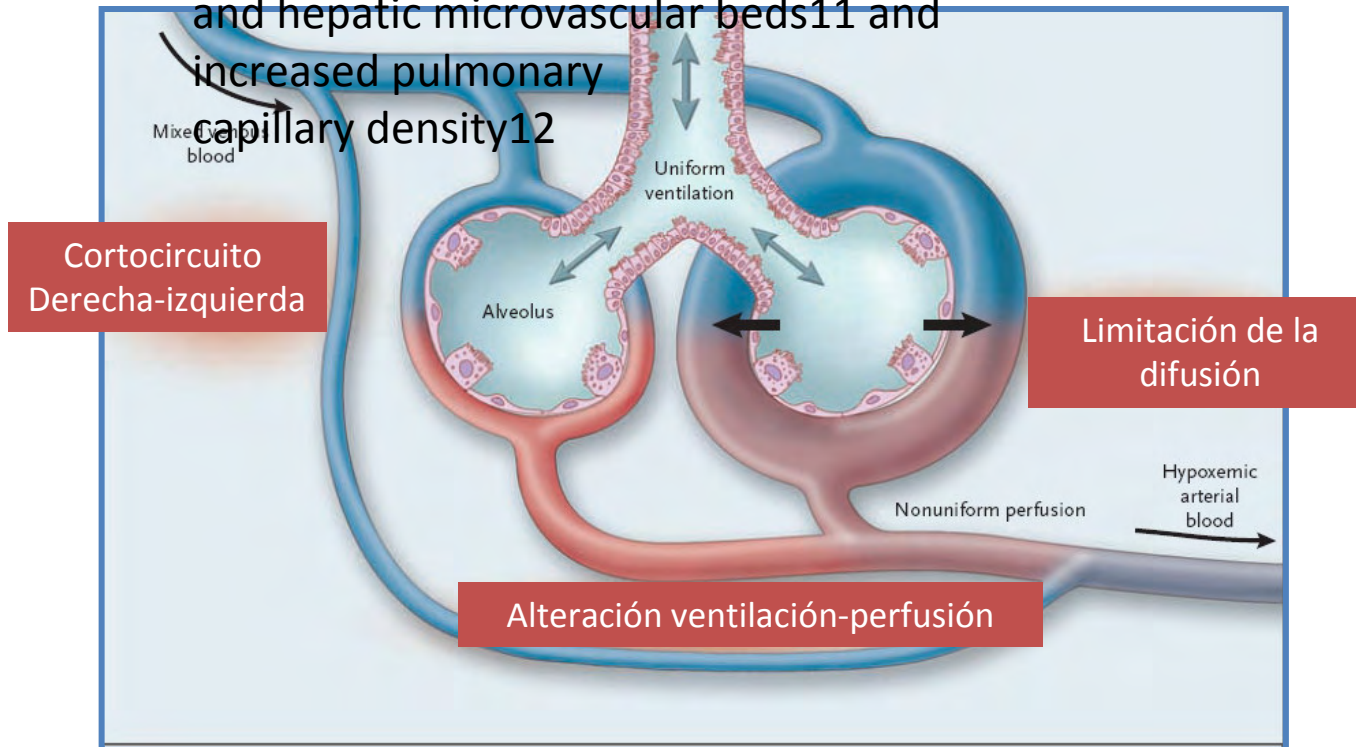


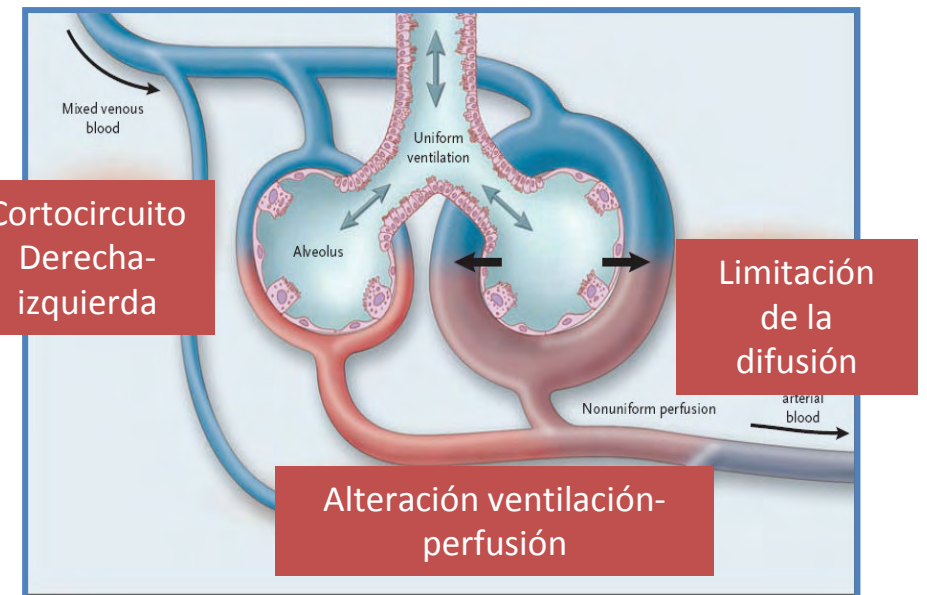
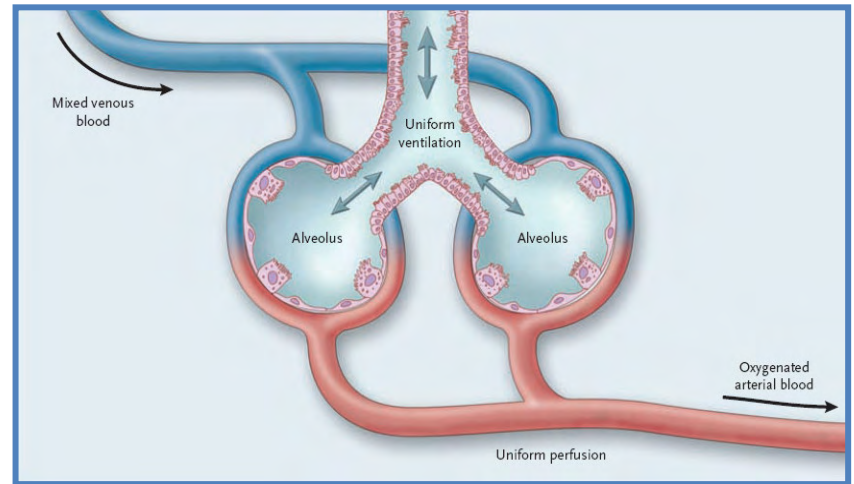
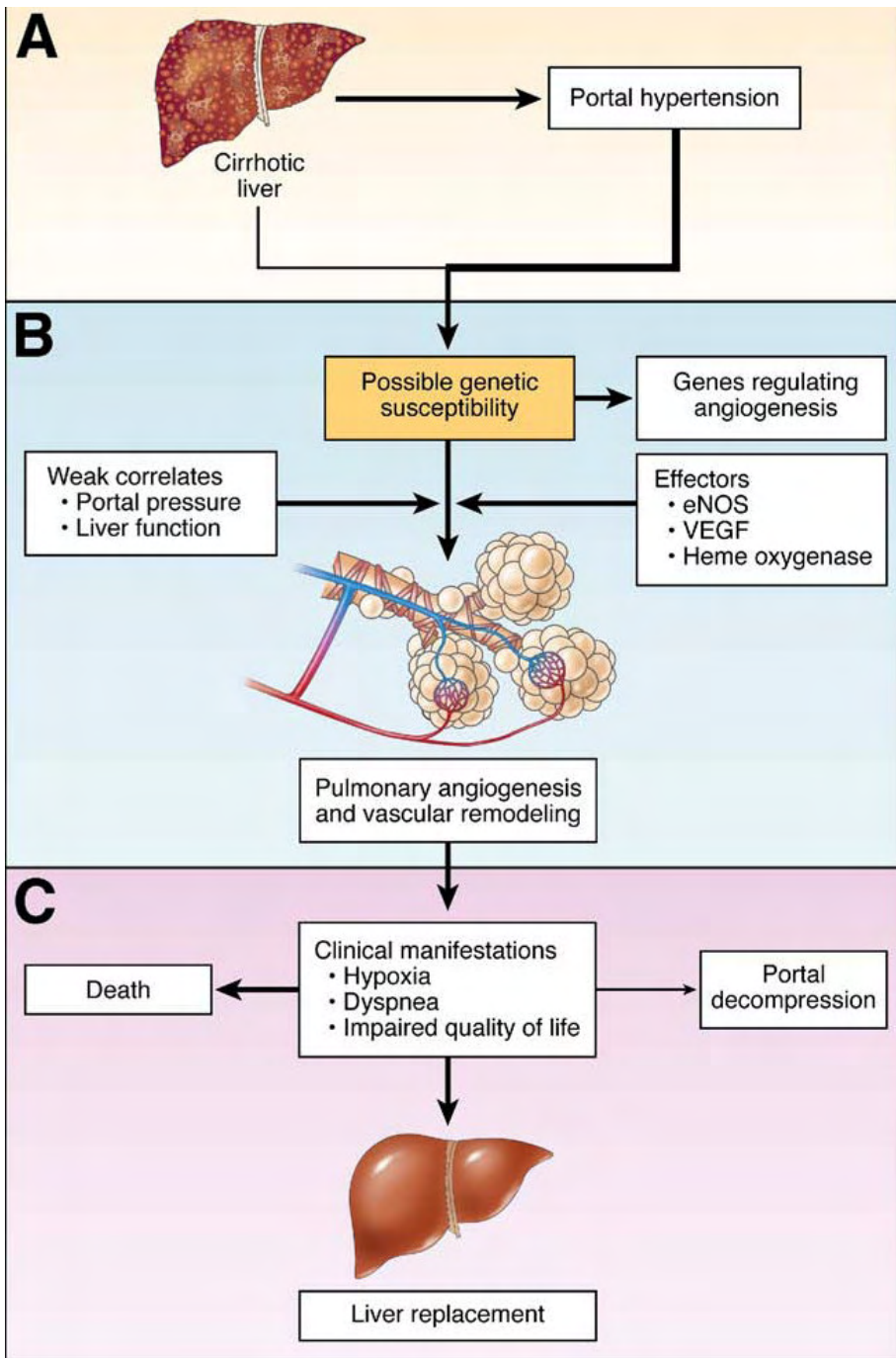
Síndrome hepatopulmonar

excess nitric oxide production and altered estrogen signaling in disease pathogenesis



increased angiogenesis in the splanchnic and hepatic microvascular beds¹¹ and increased pulmonary capillary density¹²





Síndrome Hepatopulmonar

Defecto de la oxigenación arterial asociado a un trastorno vascular, en pacientes con enfermedad hepática o hipertensión portal.



- **Hipoxemia (gradiente alvéolo-arterial > 15 mmHg)**
- **Demostración de la presencia de cortocircuitos arterio-venosos**

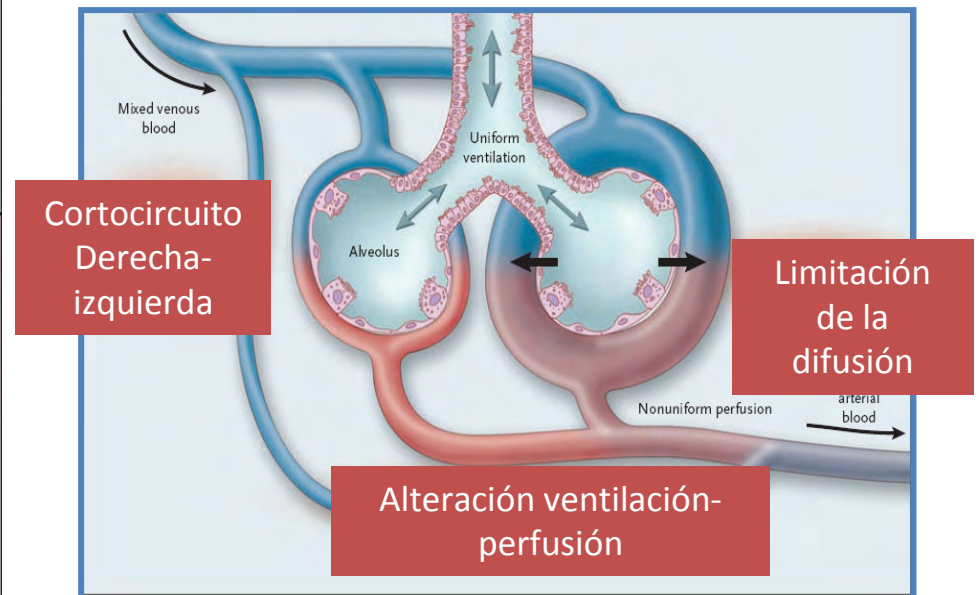
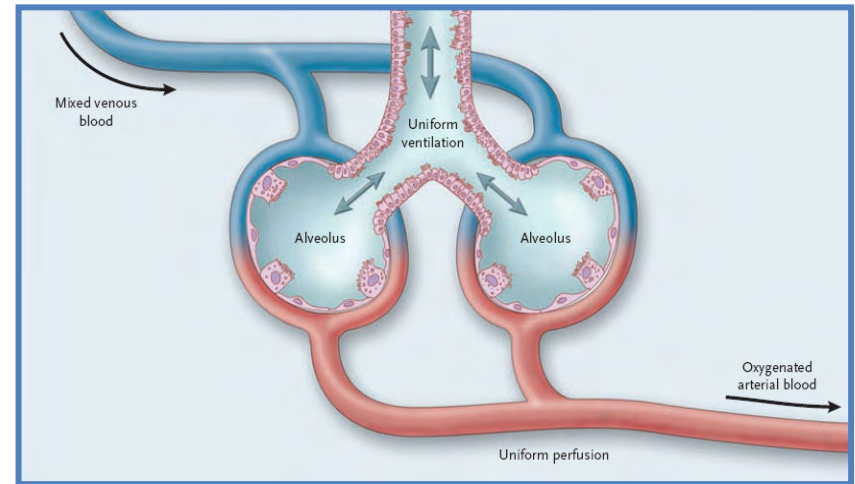
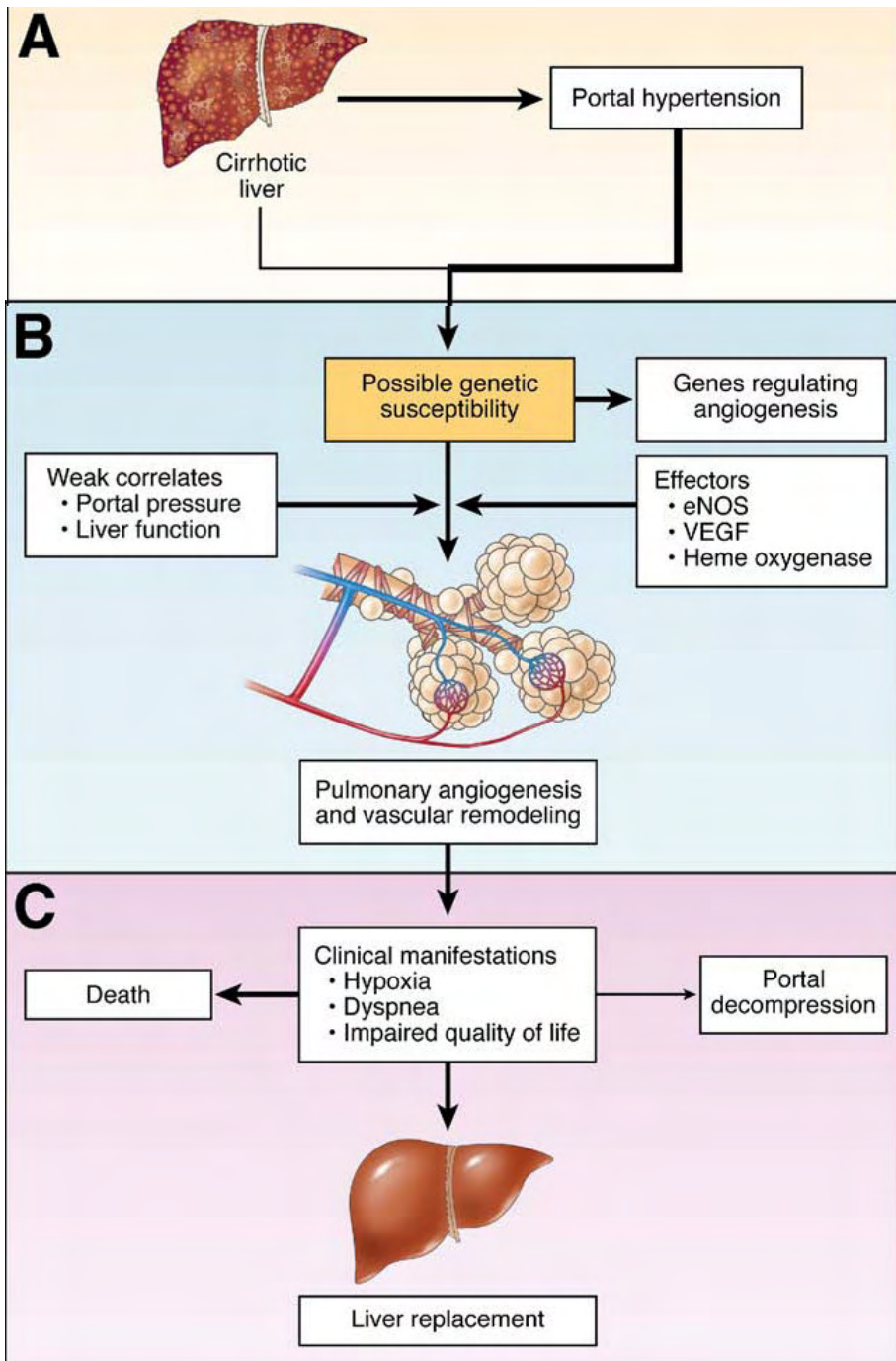
- * Gammagrafía con macroagregados de albúmina
- * TAC torácico
- * Arteriografía pulmonar

PREVALENCIA : depende de los criterios de HIPOXEMIA y de la gravedad de la hepatopatía

22-33 % de los pacientes evaluados para TH [Márquez E. Med Clin (Barc) 2008]

33 % Fallon et al. Gastroenterology 2008

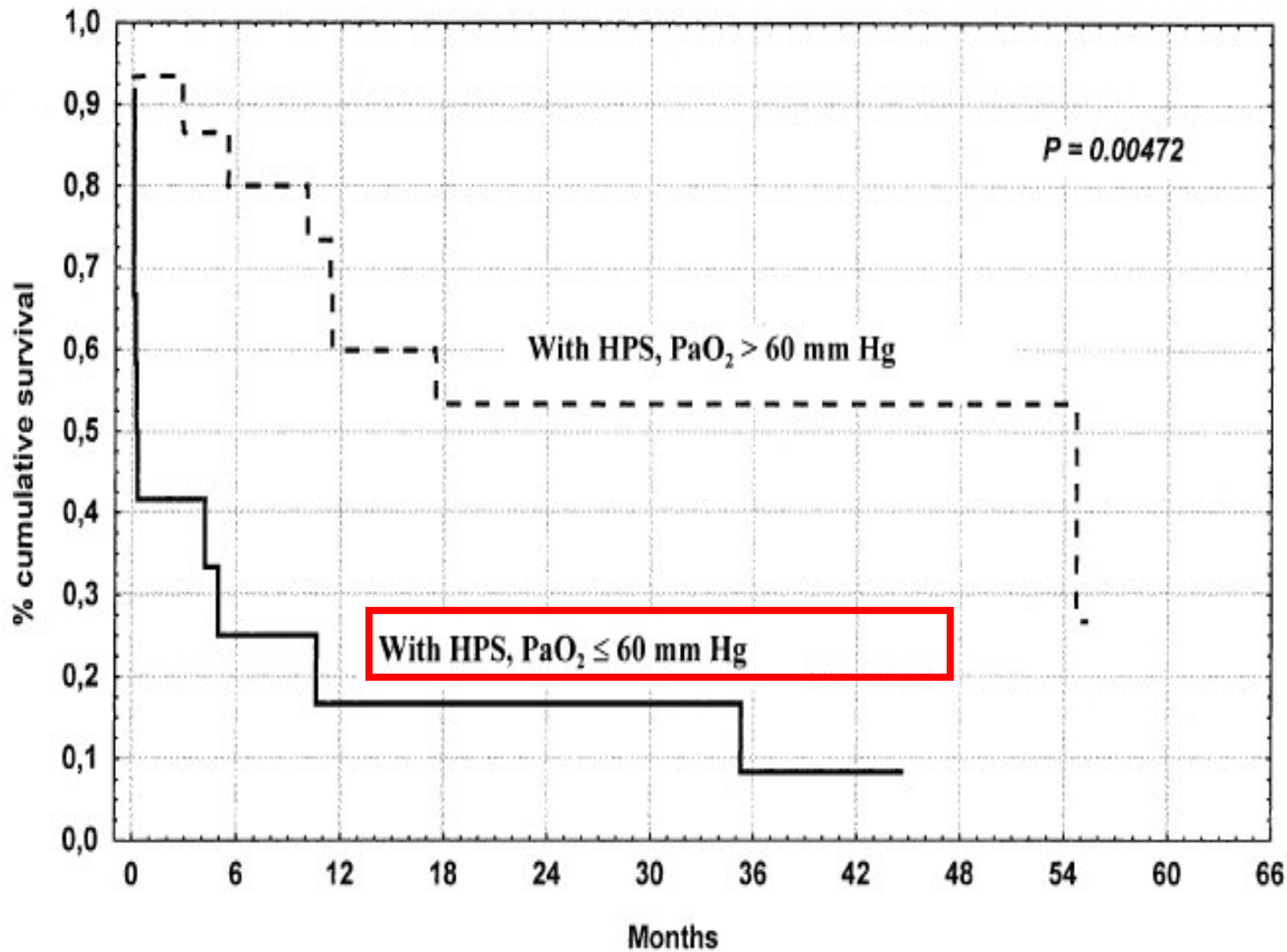
10 % Población general de cirrosis OH
Moller Liv Int 2009



¿Cuál es la influencia del diagnóstico de SHP en la evolución de la enfermedad hepática?

GASTROENTEROLOGY 2003;125:1042-1052

- Fa
- Pro
- Mc
-
-



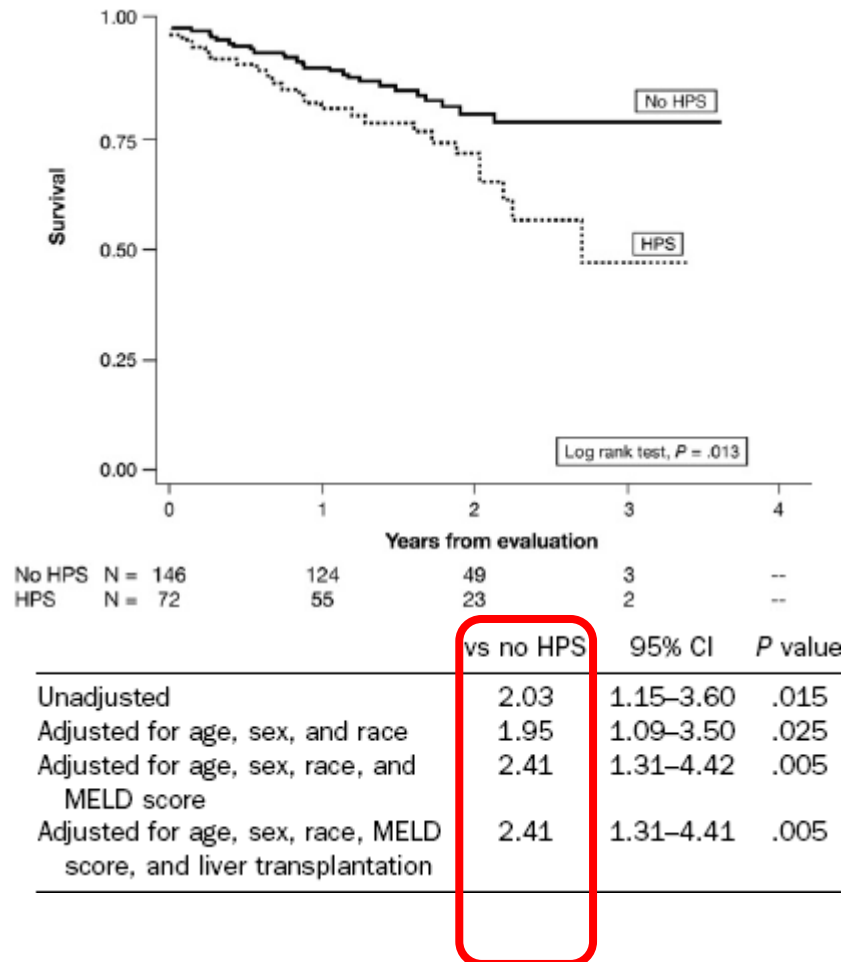
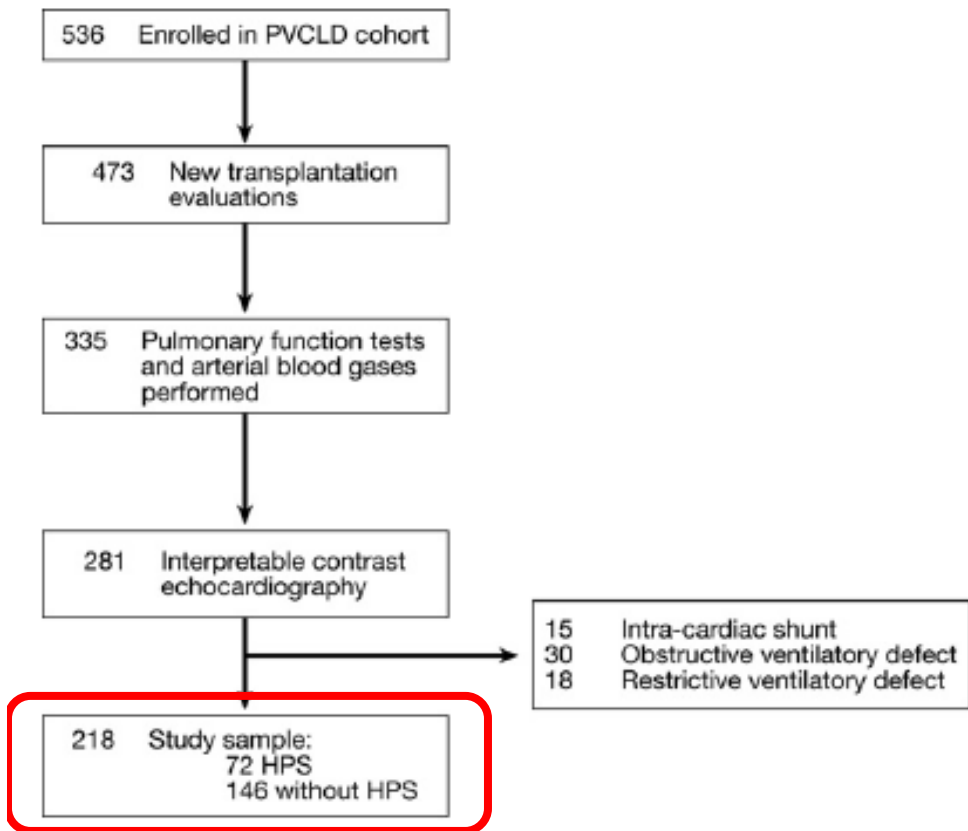
: Child

03

05

Impact of Hepatopulmonary Syndrome on Quality of Life and Survival in Liver Transplant Candidates

MICHAEL B. FALLON,* MICHAEL J. KROWKA,‡ ROBERT S. BROWN,§ JAMES F. TROTTER,|| STEVEN ZACKS,¶
 KARI E. ROBERTS,# VIJAY H. SHAH,‡ NEIL KAPLOWITZ,** LISA FORMAN,|| KEITH WILLE,* and STEVEN M. KAWUT,§,††
 for the Pulmonary Vascular Complications of Liver Disease Study Group



Alternativas de tratamiento en estudio

Fármaco	Diseño	T.	Resultado	Referencia
Pentoxifilina	Abierto	Muestral n=9	Negativo	Liv Transpl 2008
Norfloxacino	RCT	n=9	Negativo	Clin Gastroenterol Hepatol 2010
Acido gálico	RCT	n=41 (21/20)	Mejoria de la oxigenación Reversión SHP (67% Vs. 5%) Descenso de mortalidad (2 Vs 7)	Can J Gastroenterol 2010

Trasplante Hepático

Mortalidad precoz postrasplante

Autor/año	Pacientes	PaO2	Evolución
Schenk (Gastroenterology 2003)	27 SHP 7 Tx Prospectivo	66 (60-79)	Mortalidad 42 %
Swanson (Hepatology 2005)	61 SHP 24 Tx Retrospectivo	40 (33-51)	Mortalidad 21 % Superv. con TH: 76 % Superv. sin TH: 23 %
Taillé (Transplantation 2003)	23 SHP 23 Tx Retrospectivo	52 (32-67)	Mortalidad 30.5%
Arguedas (Hepatology 2003)	24 SHP 24 Tx Prospectivo	43 (35-51)	Mortalidad: 29 %
Schiffer (Am J Transplantation 2006)	9 SHP/Tx 76 Control Prospectivo	60 (52-70) 86 (74-98)	Mortalidad SHP: 33 % Mortalidad control: 9 %

Mortalidad precoz postrasplante

Autor/año	Pacientes	PaO2	Evolución
Schenk (Gastroenterology 2003)	27 SHP 7 Tx Prospectivo	66 (60-79)	Mortalidad 42 %
Swanson (Hepatology 2005)	61 SHP 24 Tx Retrospectivo	40 (33-51)	Mortalidad 21 % Superv. con TH: 76 % Superv. sin TH: 23 %
Taillé (Transplantation 2003)	23 SHP 23 Tx Retrospectivo	52 (32-67)	Mortalidad 30.5%
Arguedas (Hepatology 2003)	24 SHP 24 Tx Prospectivo	43 (35-51)	Mortalidad: 29 %
Schiffer (Am J Transplantation 2006)	9 SHP/Tx 76 Control Prospectivo	60 (52-70) 86 (74-98)	Mortalidad SHP: 33 % Mortalidad control: 9 %

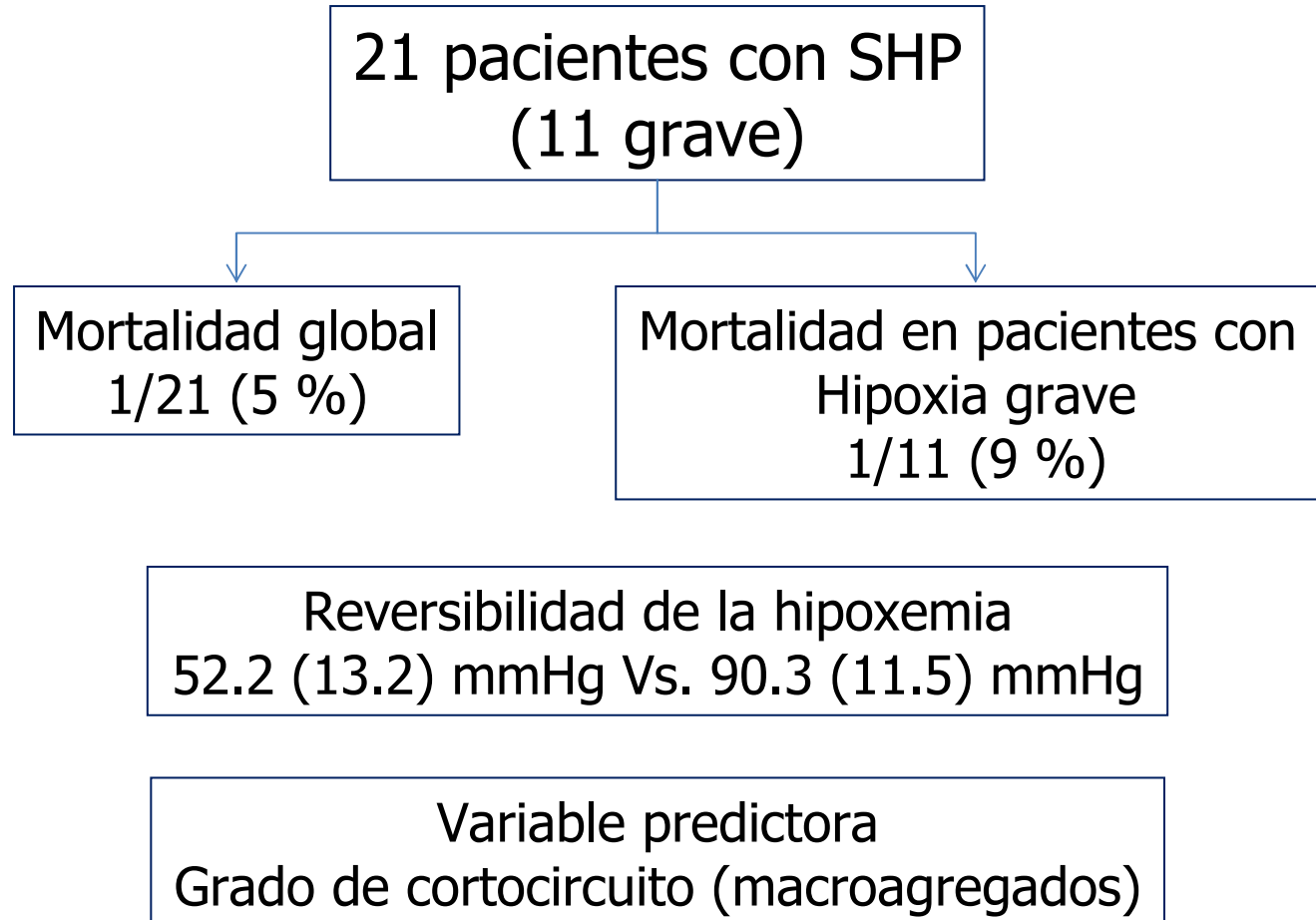
Mortalidad precoz postrasplante

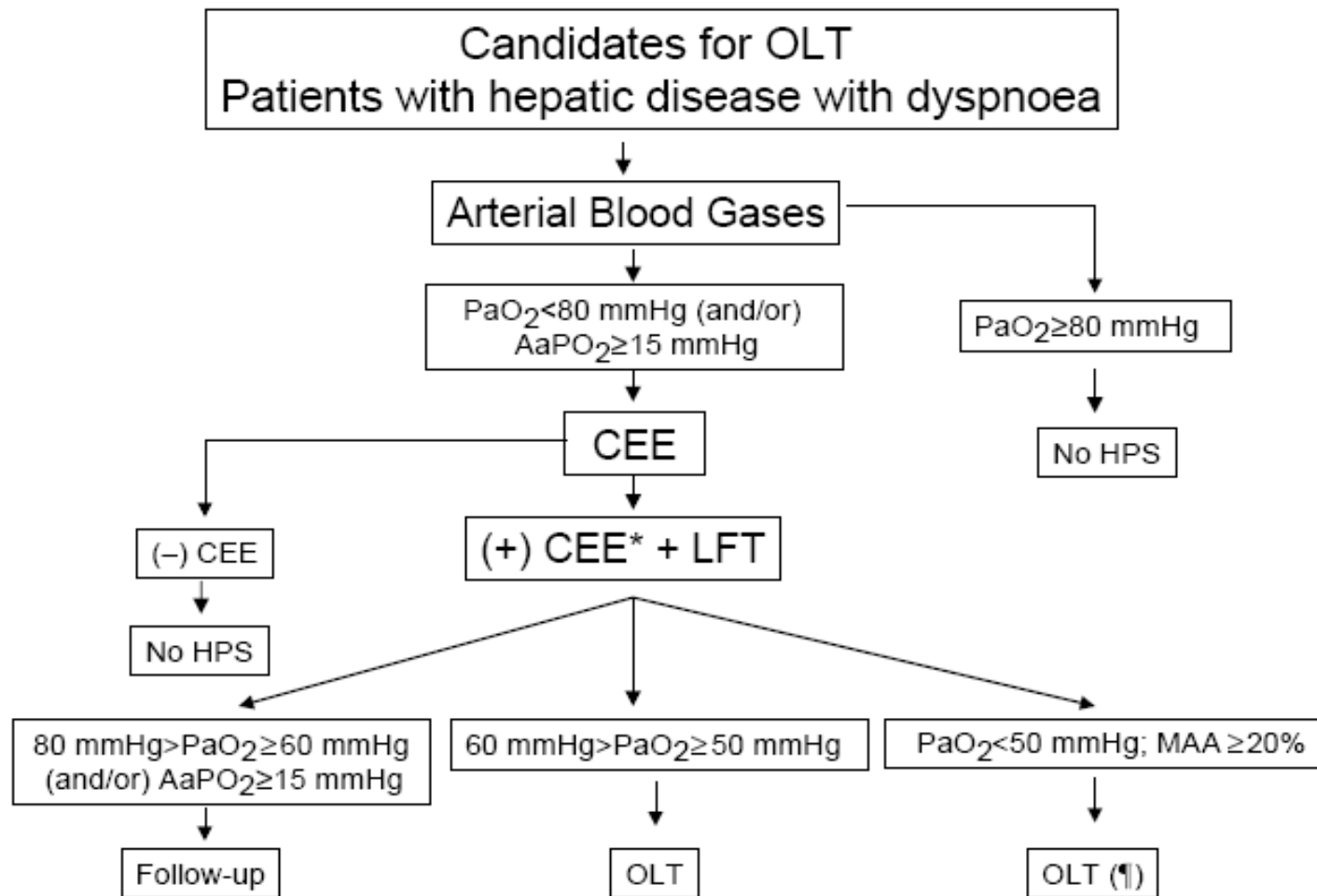
Autor/año	Pacientes	PaO2	Evolución
Schenk (Gastroenterology 2003)	27 SHP 7 Tx Prospectivo	66 (60-79)	Mortalidad 42 %
Swanson (Hepatology 2005)	61 SHP 24 Tx Retrospectivo	40 (33-51)	Mortalidad 21 % Superv. con TH: 76 % Superv. sin TH: 23 %
Taillé (Transplantation 2003)	23 SHP 23 Tx Retrospectivo	52 (32-67)	Mortalidad 30.5%
Arguedas (Hepatology 2003)	24 SHP 24 Tx Prospectivo	43 (35-51)	Mortalidad: 29 %
Schiffer (Am J Transplantation 2006)	9 SHP/Tx 76 Control Prospectivo	60 (52-70) 86 (74-98)	Mortalidad SHP: 33 % Mortalidad control: 9 %

Factores de riesgo de mortalidad precoz postrasplante

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR +
PaO ₂ (Room Air)					
≤50 mm Hg	86	82	67	93	4.85
≤60 mm Hg	100	53	47	100	2.13
≤70 mm Hg	100	12	32	100	1.13
MAA					
≥10%	100	35	39	100	1.55
≥20%	100	76	64	100	4.25
≥30%	71	82	63	88	4.05
PaO ₂ ≤50 mm Hg (Room Air) + MAA ≥20%	86	88	75	94	7.29
PaO ₂ ≤60 mm Hg (Room Air) + MAA ≥20%	100	76	63	100	4.25

Trasplante y SHP en 2010





Trasplante con priorización
Extubación laboriosa
Evolución favorable
Recidiva agresiva de VHC/Recidiva SHP/Exitus

Caso #2

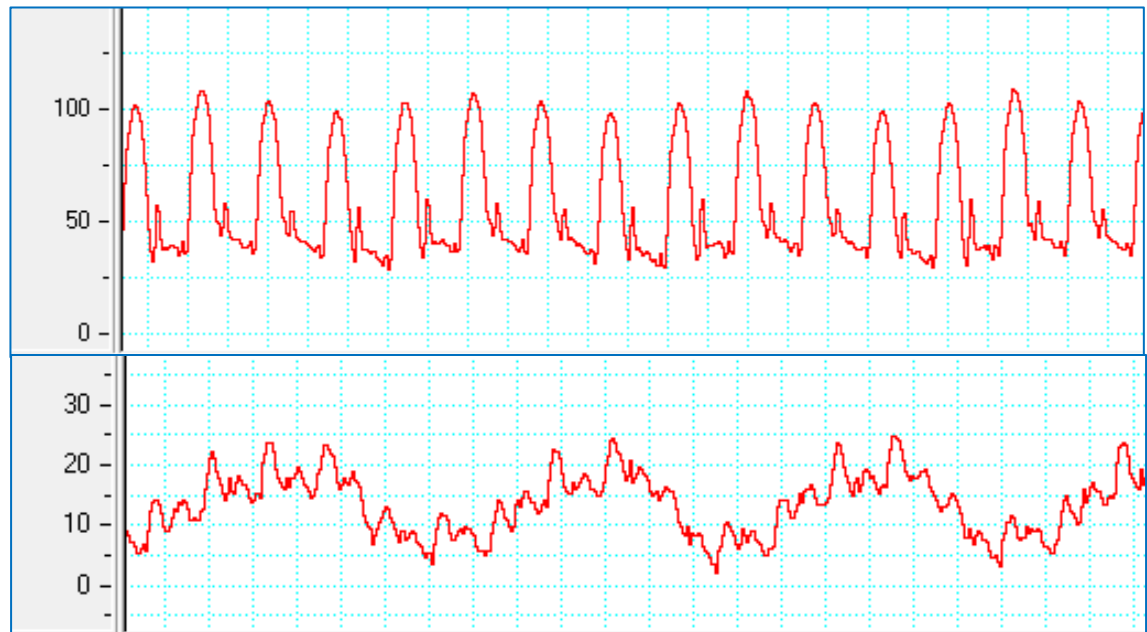
- Enfermo de 50 años: Cirrosis OH y VHC
 - Compensado durante años, inicia deterioro de la función hepática 12 meses antes con ascitis bien controlada
 - Evaluado para trasplante hepático por la presencia de LOE compatible con CHC
 - Estudio de comorbilidad negativo excepto PSAP en ecocardio transtorácico de 55 mmHg
 - Fracción de eyección normal
 - Espirometría y gasometría normales

Caso # 2

- ¿ Es necesaria alguna aproximación diagnóstica adicional o se puede aceptar como candidato a trasplante hepático?

Se realizó un cateterismo hepático y cateterismo cardiaco derecho

PMAP=55 mmHg
PCP= 10 mmHg
GC= 10.5 L/min
RVP=350 dyn.s.cm⁻⁵
RVS= 740 dyn.s.cm⁻⁵



Hipertensión portopulmonar

Concepto y estratificación de la gravedad de la HTPP

- Presión media de arteria pulmonar > 25 mmHg
 - Presión capilar pulmonar < 15 mmHg
- Resistencia vascular pulmonar > 240 dyn.s.cm⁻⁵

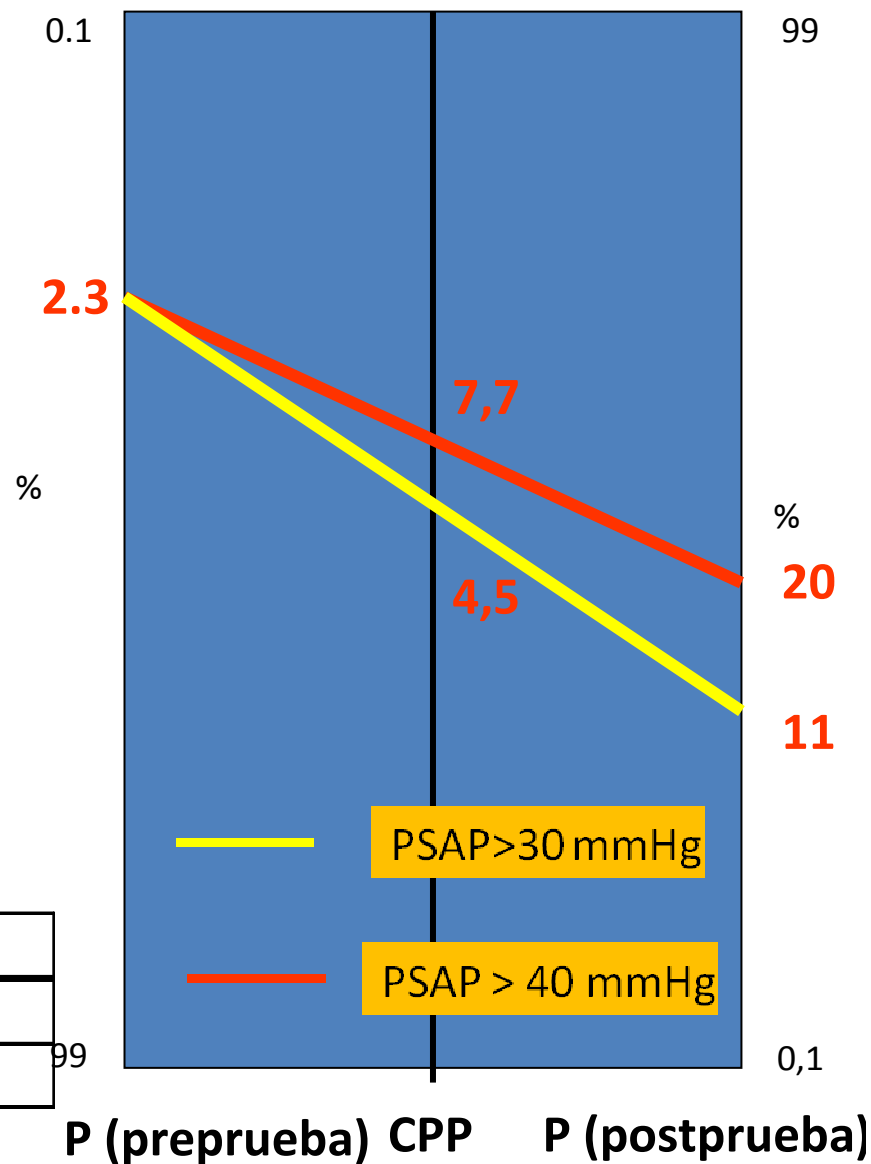
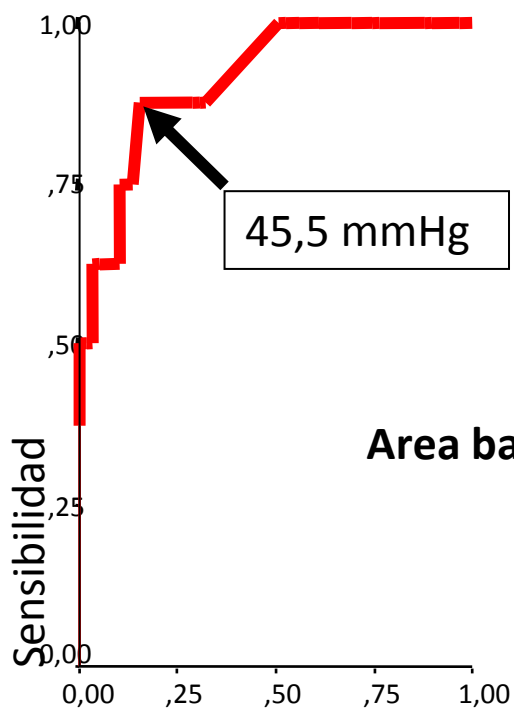
Circulación
hiperdinámica

**Incremento de la
RVP**

Sobrecarga
de volumen

- HTPP leve; PAP: 25-35 mmHg
- HTPP moderada; PAP: 35-45 mm Hg
- HTPP grave; PAP: > 45 mm Hg

Capacidad diagnóstica del ETT

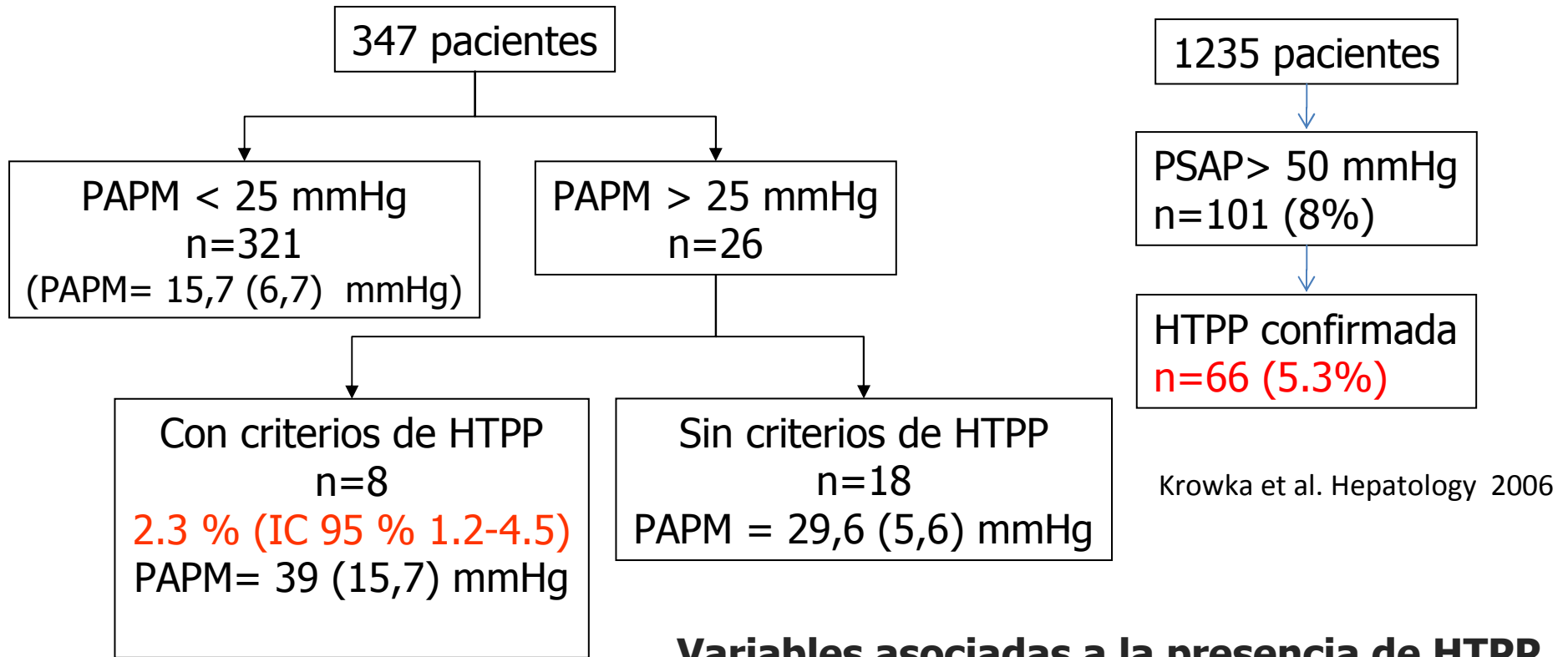


PSAP por ETT	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	CPP
30 mmHg	100	78	13	100	4.5
40 mmHg	100	87	21	100	7.7

De la Cruz et al. SETH 2004

¿ Es muy frecuente la HTPP?

- No hay estudios de prevalencia en cirrosis compensada



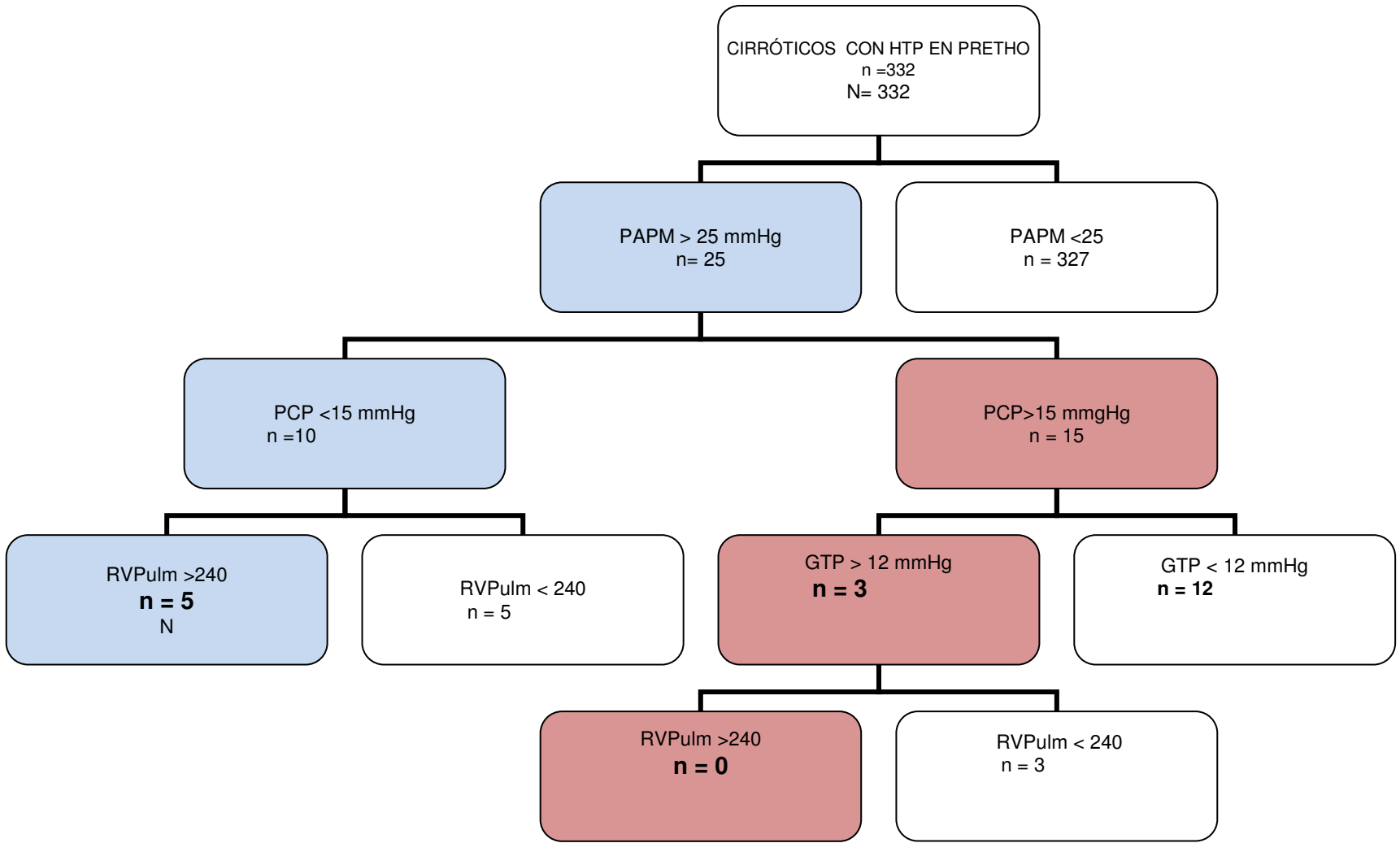
De la Cruz et al. SETH 2004

Krowka et al. Hepatology 2006

Variables asociadas a la presencia de HTPP

Variable	OR	95% CI	P Value
Female gender	2.90	1.20-7.01	0.018
Autoimmune hepatitis	4.02	1.14-14.23	0.031
Hepatitis C infection	0.24	0.09-0.65	0.005

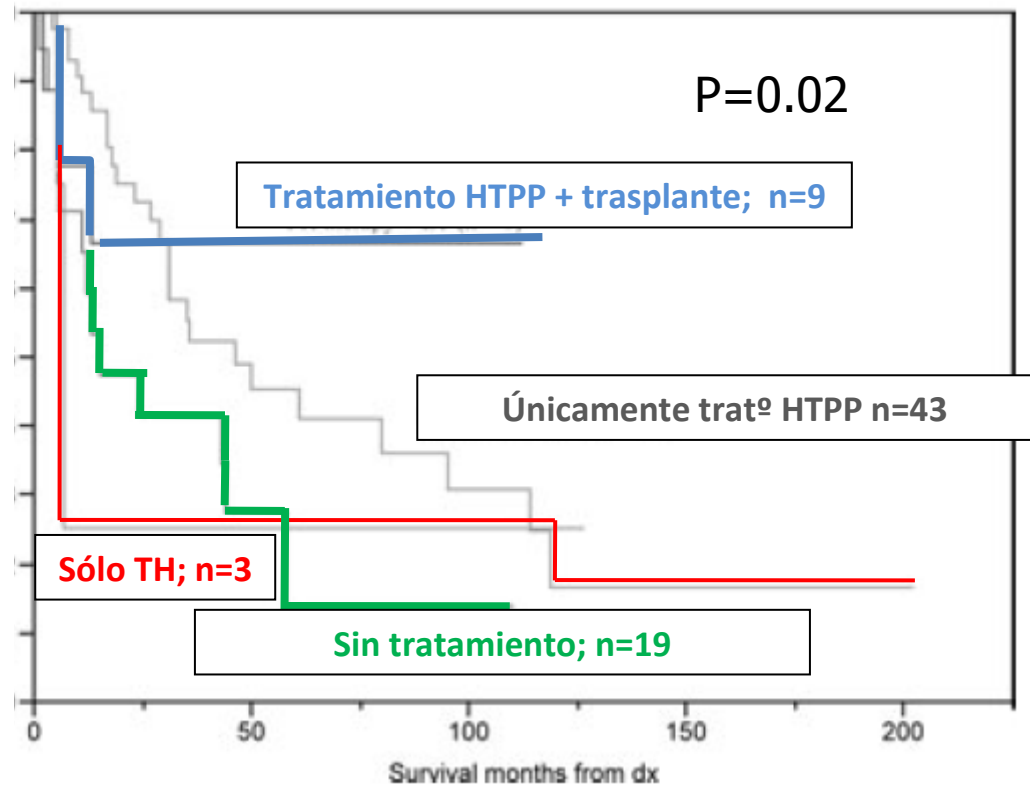
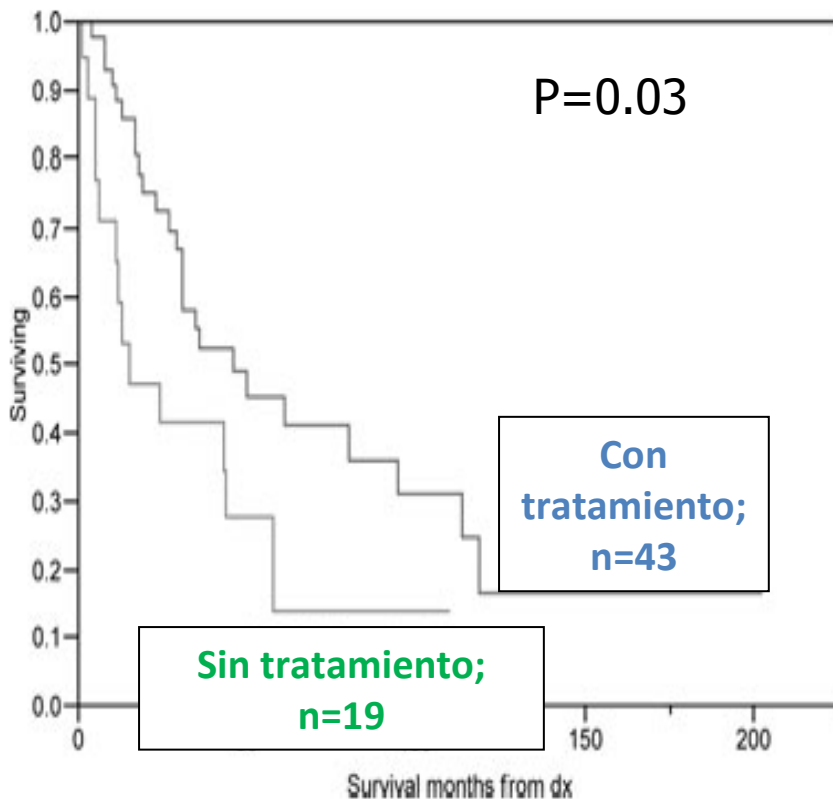




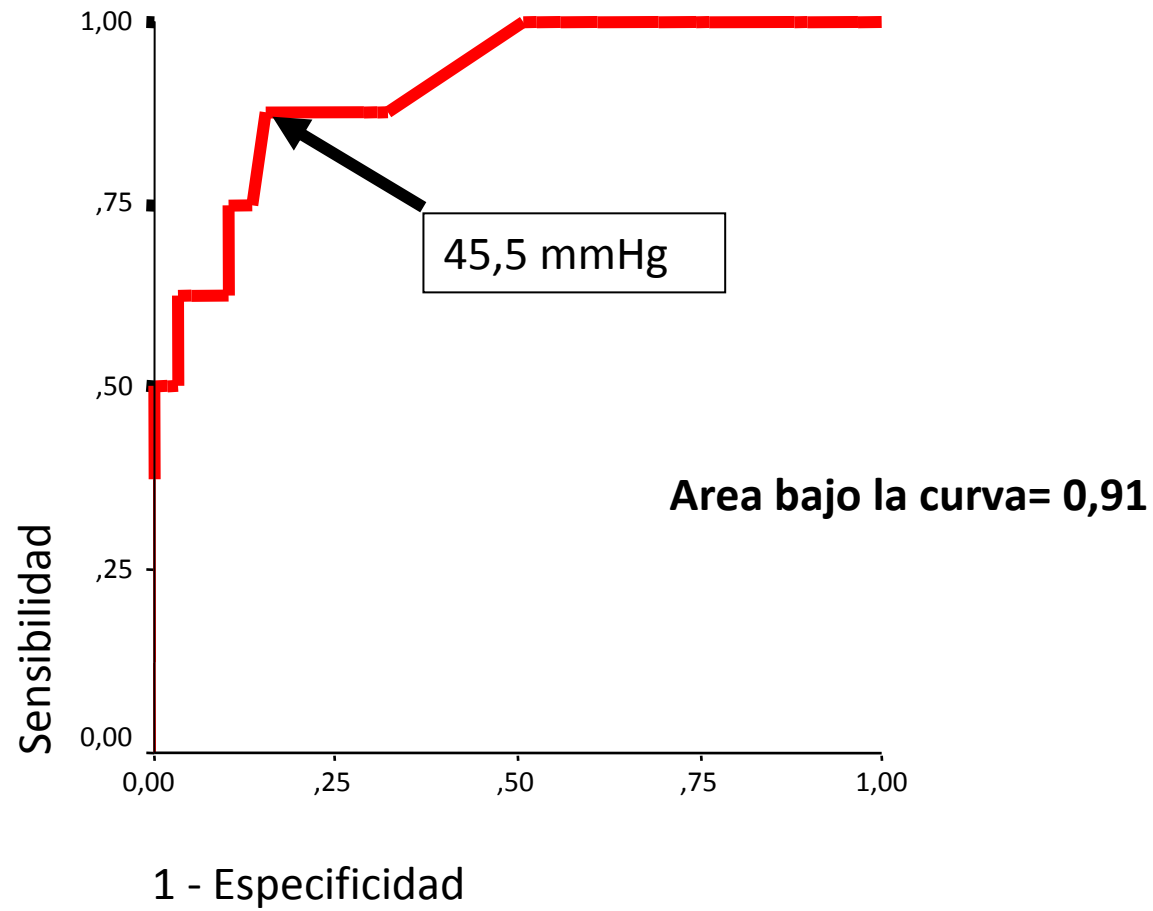
¿Qué influencia tiene la HTPP en la supervivencia?

73 pacientes con HTPP

- Únicamente tratamiento: n=43
- Tratamiento + Trasplante: n=9
- No tratamiento: n=19
- Trasplante sin tratamiento: n=3

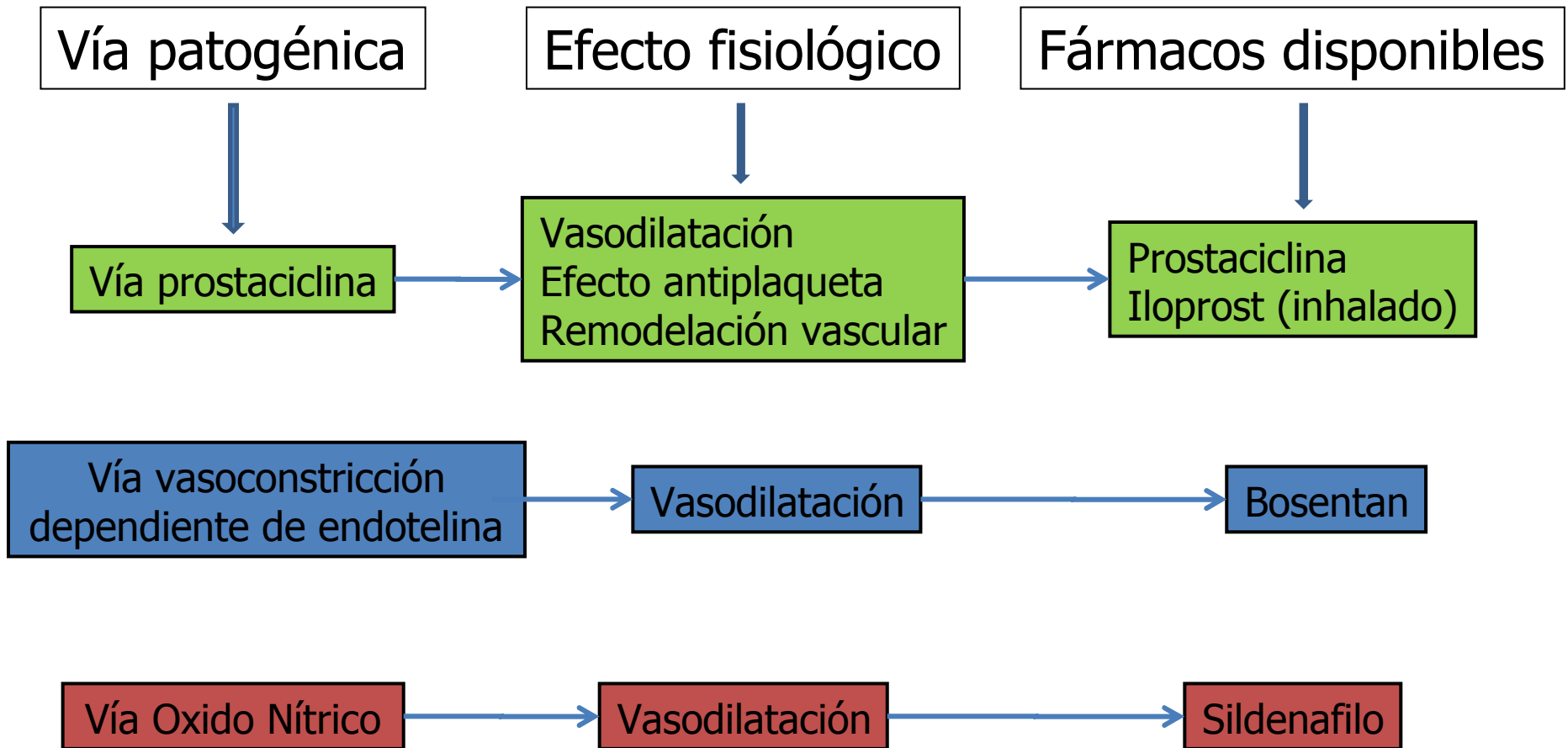


Capacidad diagnóstica del ETT



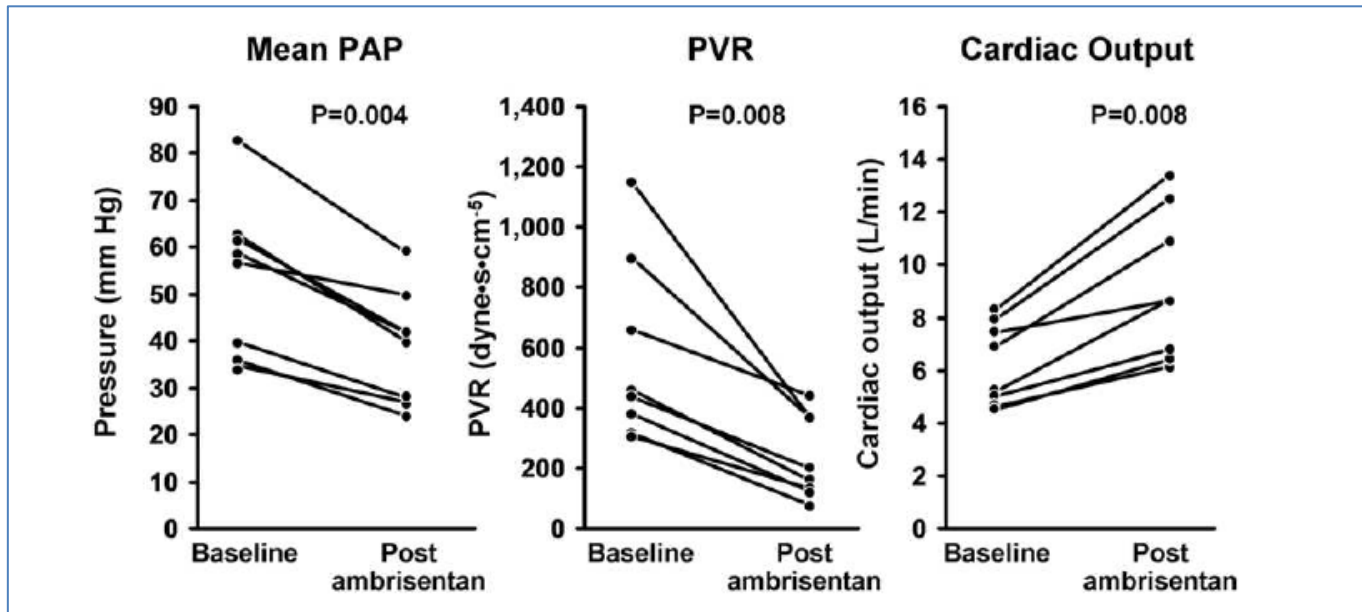
PSAP por ETT	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	CPP
30 mmHg	100	78	13	100	4.5
40 mmHg	100	87	21	100	7.7

Aproximación terapéutica



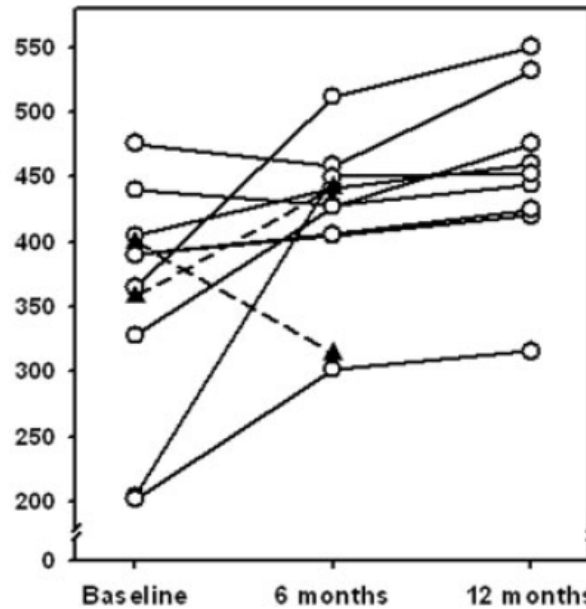
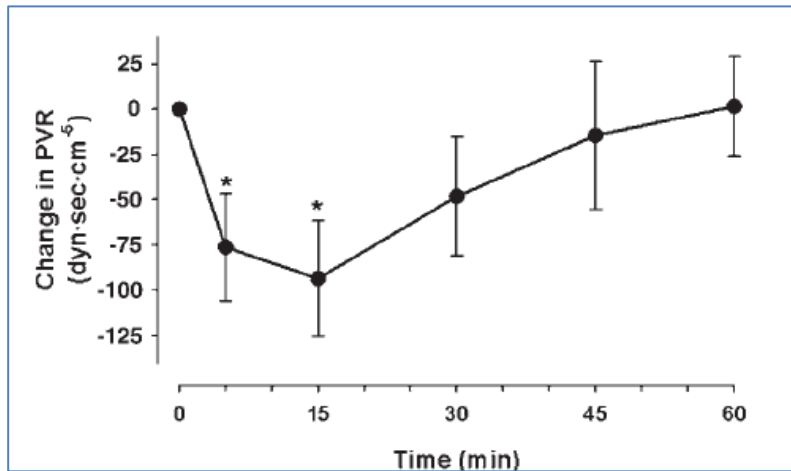
Clara necesidad de estudios cooperativos

Nuevas alternativas



Ambrisentan

Chest 2010, in press

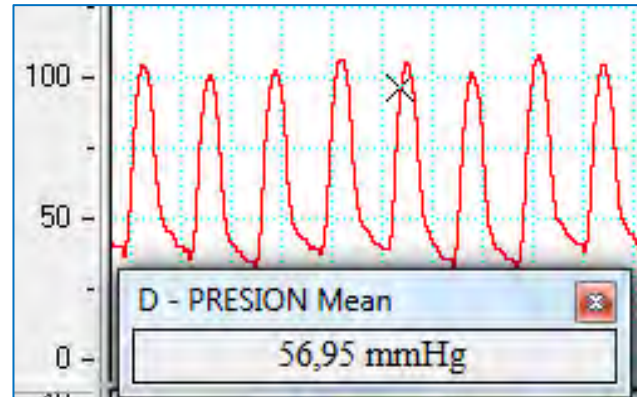


Iloprost

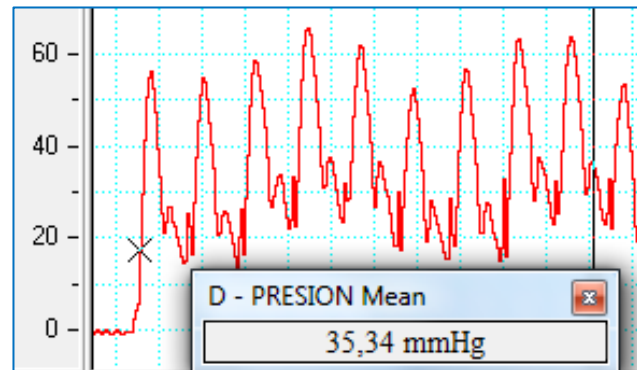
Liver transplantation 2010

Evolución

No respuesta aguda a inhalación de NO ni de prostaciclina



Moderada respuesta a Sildenafil



Respuesta a sildenafil + bosentan

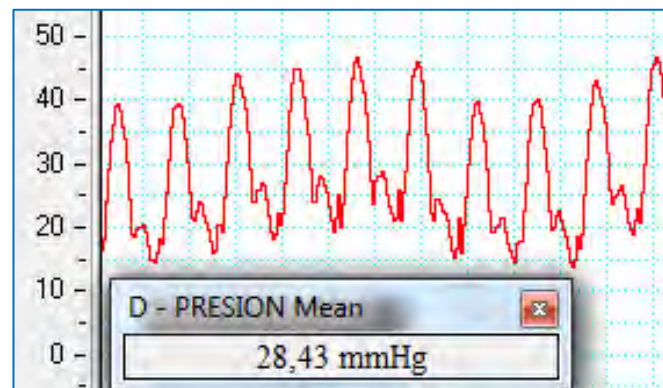


Table 2. Differential Diagnosis and Treatment of Pulmonary Vascular Disorders Associated with Hepatic Abnormalities.*

Variable	Hepato-pulmonary Syndrome	Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia	Cavo-pulmonary Anastomosis	Porto-pulmonary Hypertension
Type of disorder				
Inherited	No	Yes	No	No
Acquired	Yes	No	Yes	Yes
Presentation				
Pediatric	Yes	Yes	Yes	Yes
Adult	Yes	Yes	No	Yes
Documented genetic predisposition (familial with genetic polymorphisms)	No	Yes	No	No
Vascular dilatation				
Diffuse	Yes	In rare cases	Yes	In rare cases
Discrete	In rare cases	Yes	Yes	No
Detection of lung abnormalities on contrast-enhanced echocardiography	Yes	Yes	Yes	Yes
Severe hypoxemia (PaO ₂ <50 mm Hg [6.7 kPa])	Yes	Yes	Yes	In rare cases
Normalization of hypoxemia on breathing 100% oxygen	Yes	No	No	Yes
Right heart catheterization and pulmonary angiography usually necessary				
Diagnosis	In highly selected cases	Yes	Yes	Yes
Management	No	Yes	Rare	Yes
Treatment				
Embolotherapy	In rare cases	Yes	Yes	No
Liver transplantation	Yes	In highly selected cases	No	In highly selected cases
Redirection of hepatic-vein flow	No	No	Yes	No
Pulmonary vasodilator therapy	No	No	No	Yes

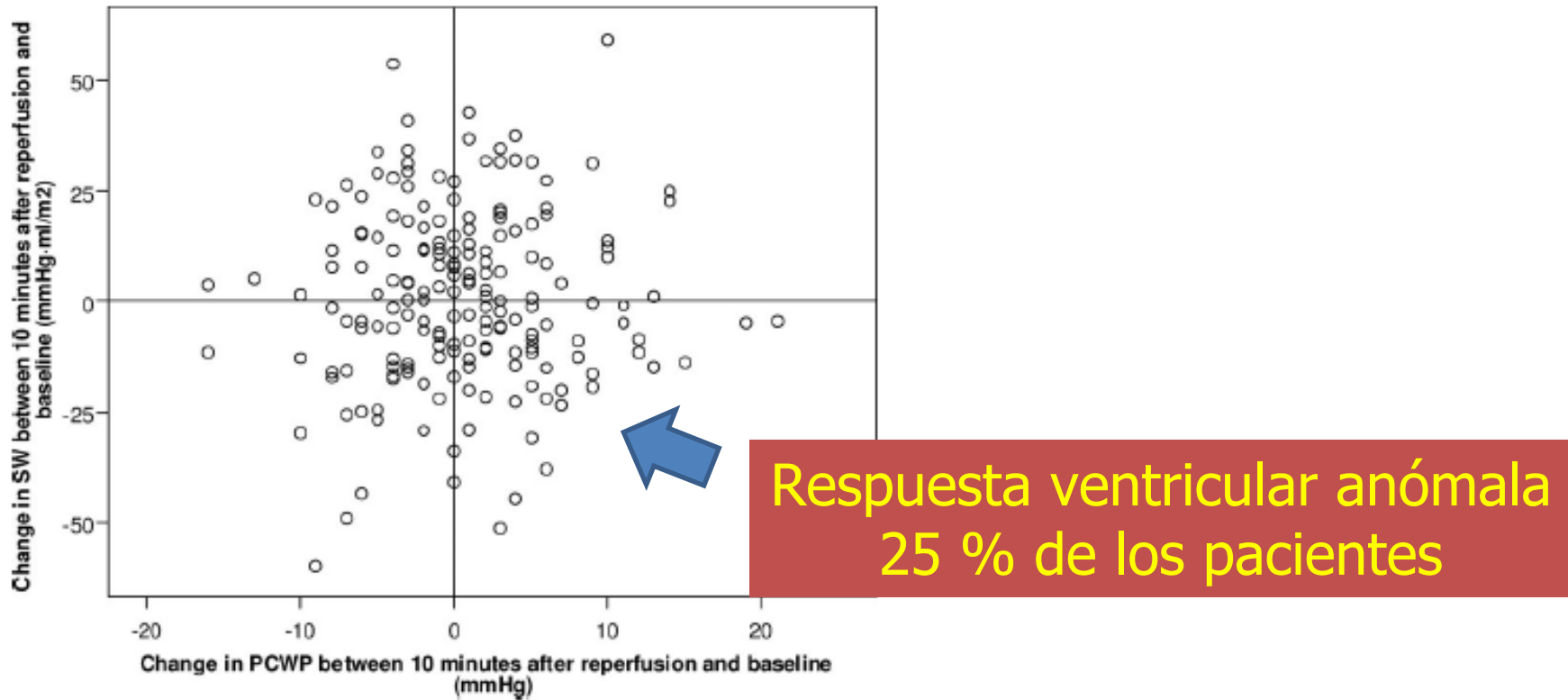
Caso # 3

- Paciente de 52 años diagnosticado de cirrosis por virus C
 - Ascitis recidivante con PBE
 - Hidrotórax refractario
 - SHR tipo II resuelto
 - MELD 21
- Estudio de comorbilidad
 - Ecocardiograma: normal
 - Cateterismo cardiaco derecho: normal
- Trasplante electivo con injerto de donante de 60 años
 - Isquemia total 9 h
 - Transfusión durante la hepatectomía: 2 unidades

- Durante la reperfusión, hipotensión prolongada con alta necesidad de inotrópicos
- Función inicial del injerto: normal
 - Moderada hipertensión arterial
 - Diuresis normal
- Bradicardia desde el inicio del PO
- El 2º día PO: edema agudo de pulmón que requiere reintubación prolongada
- Neumonía asociada a ventilación mecánica
 - Días de UVI: 22

• ¿Qué ha pasado con el paciente?

- ¿ Qué ha pasado con el paciente?



Cardiac Dysfunction During Liver Transplantation: Incidence and Preoperative Predictors

*Cristina Ripoll,¹ María-Vega Catalina,¹ Raquel Yotti,² Luis Olmedilla,³ José Pérez-Peña,³
Oreste Lo Iacono,¹ Diego Rincón,¹ Miguel Angel García-Fernández,² Javier Bermejo,² and Rafael Bañares^{1,4}*

Variables asociadas al desarrollo de respuesta cardiaca anómala

No diferencias en ecocardiograma:

Estructurales: tamaño de cavidades cardiacas
 Función diastólica: E/A ratio, tiempo de deceleración
 Función sistólica: fracción de eyección

No diferencias en datos de la enfermedad hepática:

Etiología
 Tipo de descompensación
 Gravedad de la enfermedad hepática

Variable	R. cardiaca normal	R. cardiaca anómala	p
PAP (mmHg)	21.5 (19-26)	19.0 (15.0-21.0)	<0.001
PCP (mmHg)	15 (11-18)	11 (7.0-13.0)	< 0.001
PVC (mmHg)	13 (10-16)	10 (7-13)	< 0.001
PAM (mmHg)	69 (59-78)	74 (64-84)	0.042
HVPG (mmHg)	19.5 (17-22.5)	20.5 (16-22)	0.286
Sodio sérico (mEq/l)	135 (132-138)	134 (129-138)	0.097

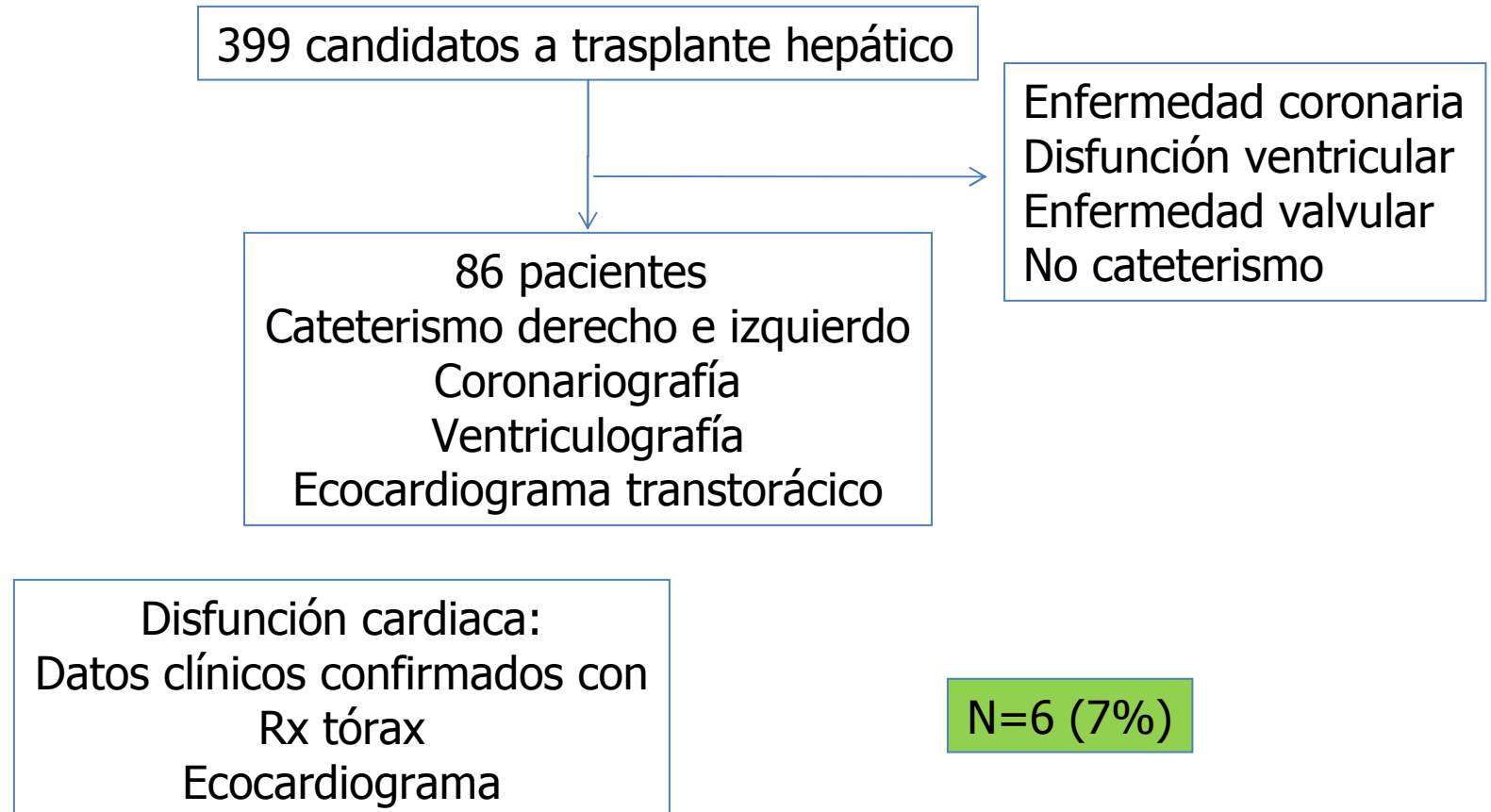
Análisis multivariante
 Hiponatremia; OR: 5.6
 PVC baja; OR: 0.86

Frequency and Significance of Acute Heart Failure Following Liver Transplantation

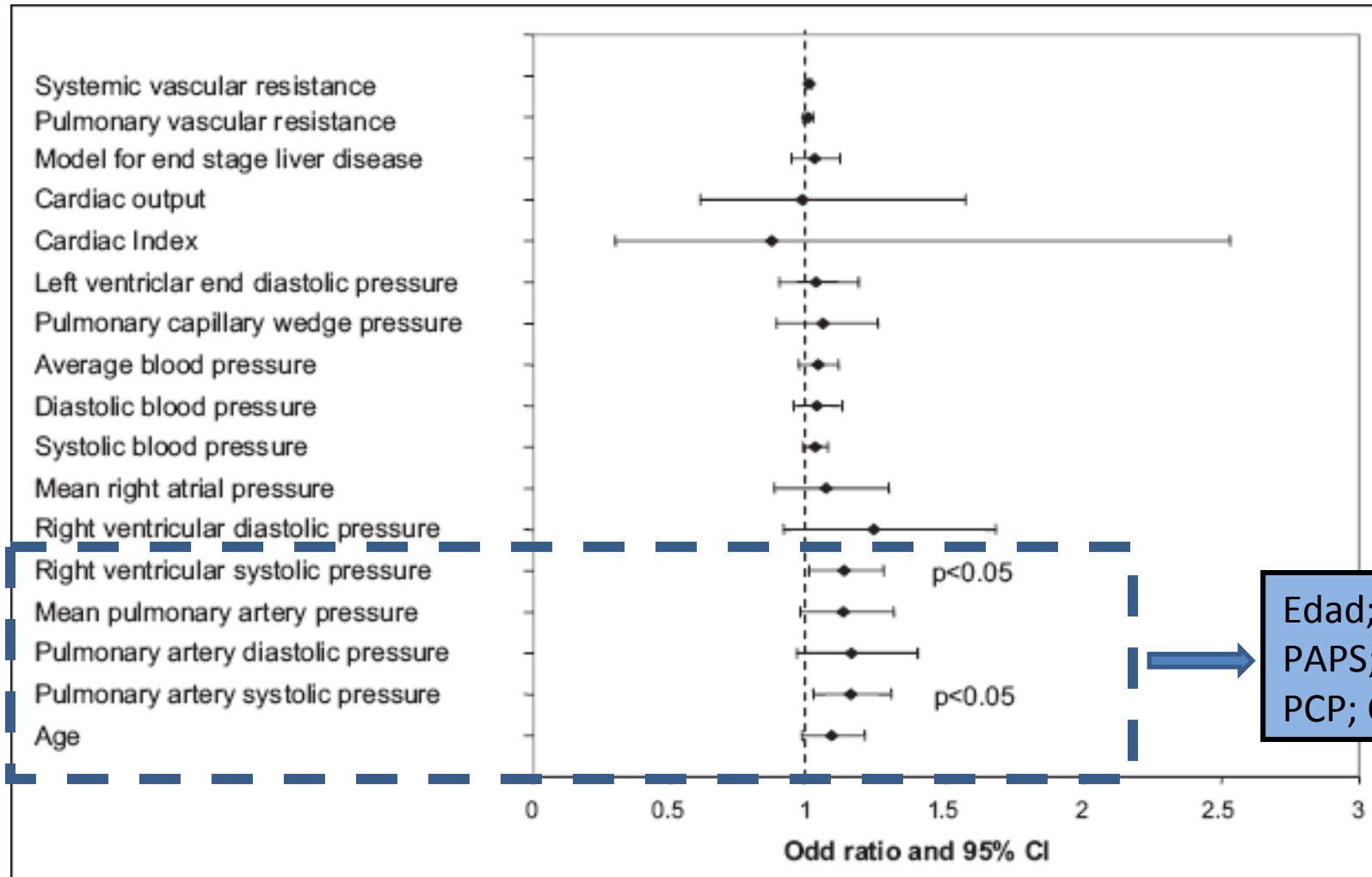
Micah J. Eimer, MD^{a,*}, Jennifer M. Wright, MD^a, Edward C. Wang, PhD^b, Laura Kulik, MD^c,
Andres Blei, MD^c, Steven Flamm, MD^c, Maribeth Beahan MSN^a, Robert O. Bonow, MD^a,
Michael Abecassis, MD^d, and Mihai Gheorghiade, MD^a

(Am J Cardiol 2008;101:242-244)

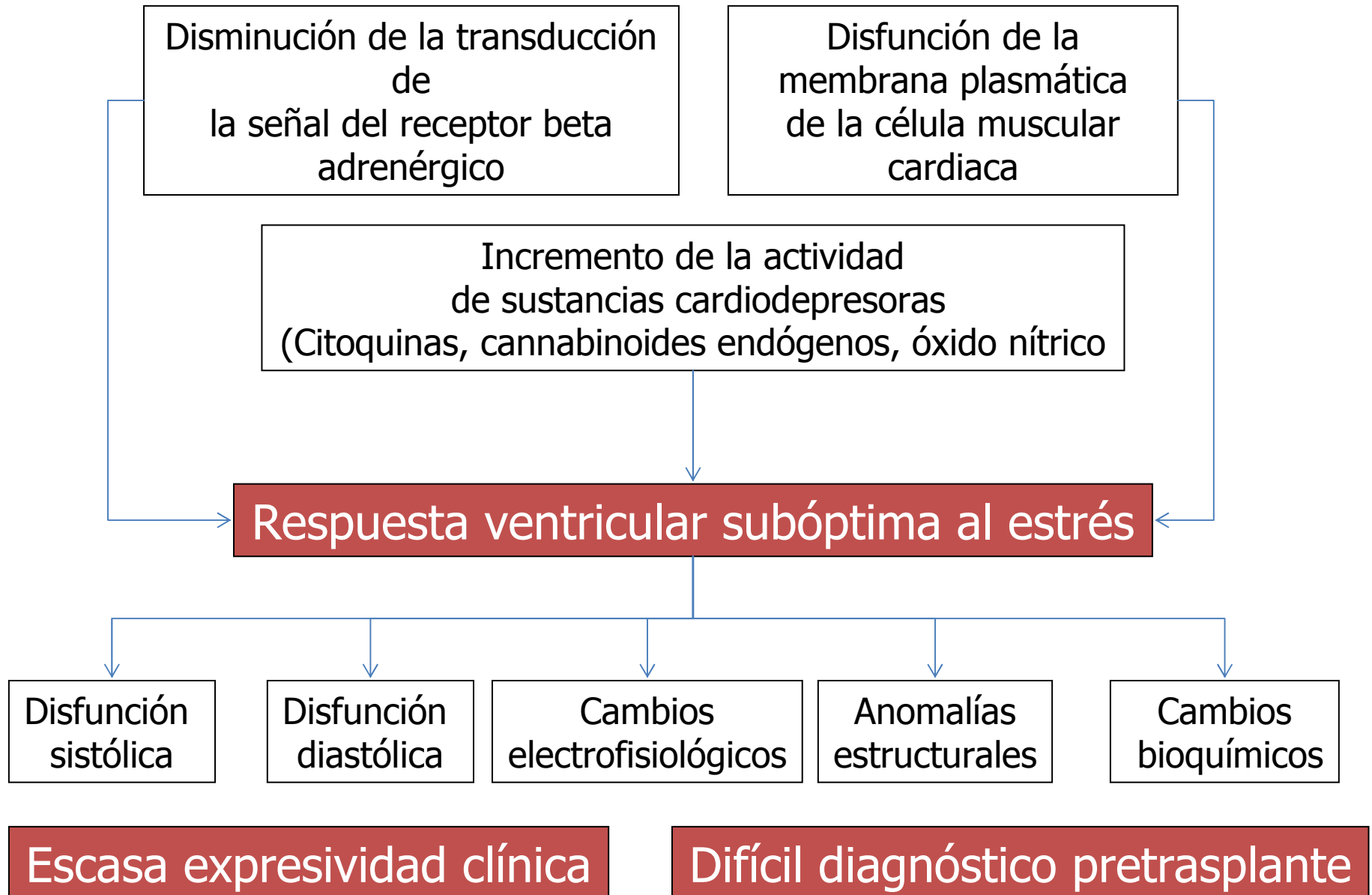
Disfunción cardiaca aguda postrasplante



Variables asociadas a disfunción cardiaca aguda postrasplante



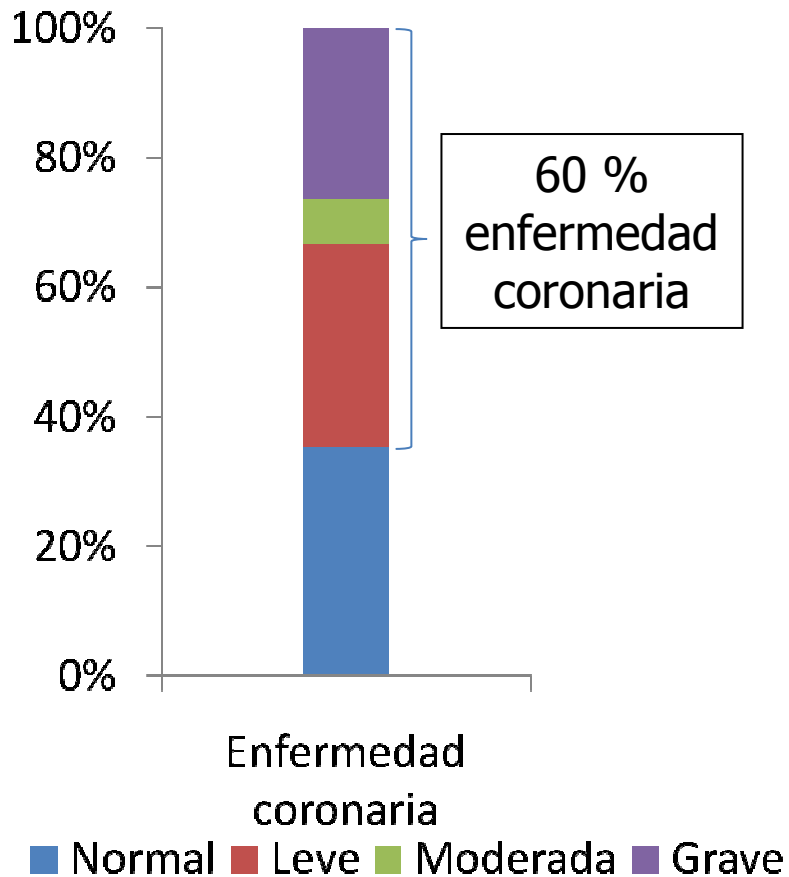
Miocardiopatía del cirrótico



Caso # 4

- Paciente de 60 años con CHC multinodular dentro de criterios de Milan. Cirrosis VHC
 - Estudio de comorbilidad
 - Fumador moderado; no HTA; colesterol LDL 122 mg/dl
 - DM tipo II de reciente comienzo
 - Dolor precordial no típico hace 2 años:
 - EKG: normal
 - Prueba de esfuerzo submáxima negativa
 - Ecocardio de estrés con dobutamina normal

¿Es suficiente la evaluación del riesgo coronario?



Cardiac Hemodynamic and Coronary Angiographic Characteristics of Patients Being Evaluated for Liver Transplantation

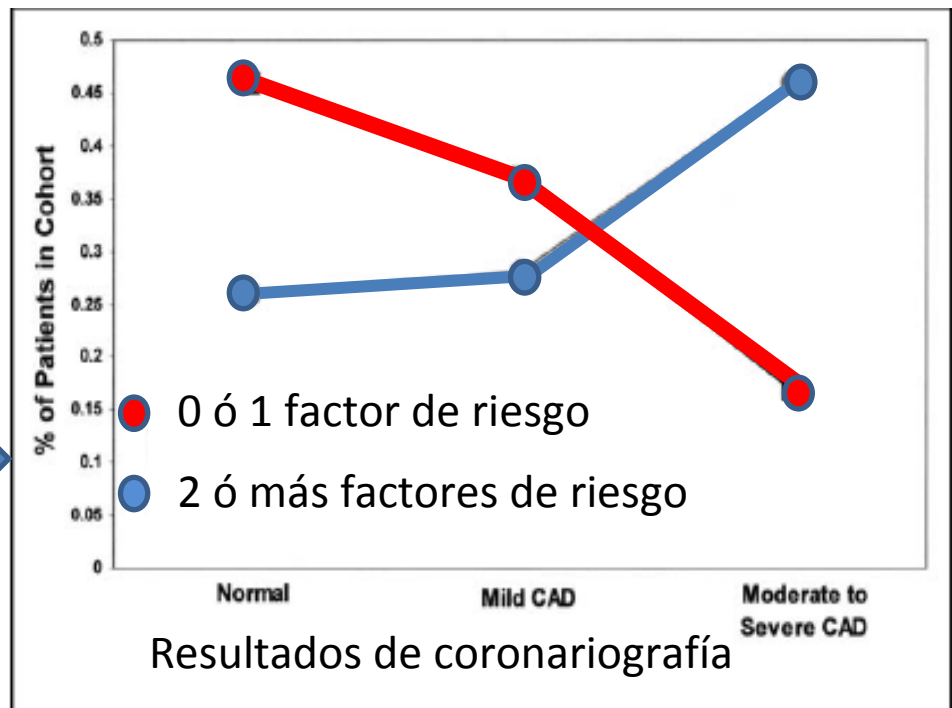
Susan D. Tiukinhoy-Laing, MD, MS^{a,*}, Joseph S. Rossi, MD^a, Melike Bayram, MD^a, Leonardo De Luca, MD^a, Sameer Gafoor, MD^a, Andres Blei, MD^b, Steven Flamm, MD^b, Charles J. Davidson, MD^a, and Mihai Gheorghiade, MD^a

Am J Cardiol 2006;98:178-181

174 pacientes evaluados para trasplante sin historia de enfermedad coronaria

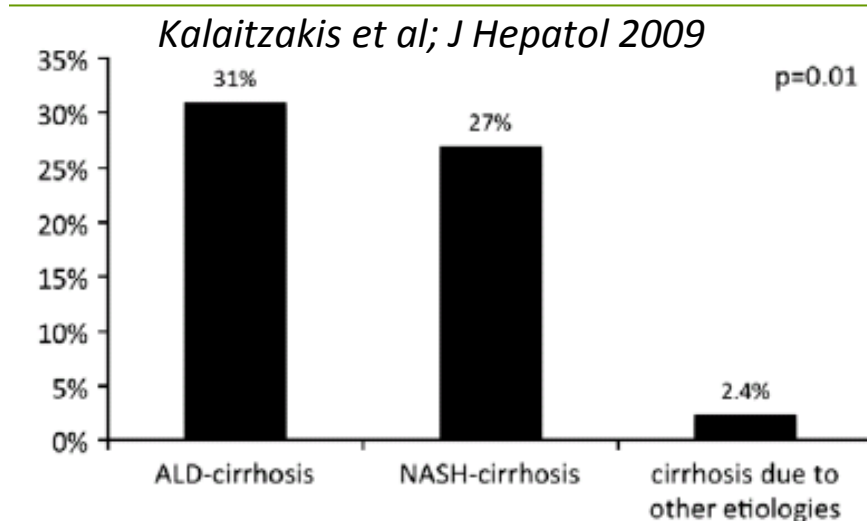
Coronariografía

Edad
Sexo masculino
Hipertensión
DM
Hábito tabáquico



Enfermedad coronaria en la cirrosis

Mayor prevalencia de enfermedad coronaria en pacientes cirróticos: 20% vs. 12%, $p = 0.001$



	NASH-cirrhosis ($n = 22$)	Alcoholic cirrhosis ($n = 55$)	Cirrhosis of other etiologies ($n = 50$)	p -Value
Age (years)	63 (11)	58 (9)	53 (13)	0.001
Males	41%	75%	54%	0.011
Smoking	59%	80%	54%	0.014
Diabetes	41%	29%	16%	0.067
History of arterial hypertension	52%	28%	12%	0.002
Obesity (BMI > 30)	32%	13%	14%	0.104
Hereditary predisposition for CAD	17%	7%	3%	0.214

Variables predictivas independientes

Edad (OR: 1.1, CI 1.04–1.2)

Etiología alcohólica: (OR: 3.5, 95% CI 1.2–10.1)

Hipertensión: (OR: 2.9, 95% CI 1.04–8.2)

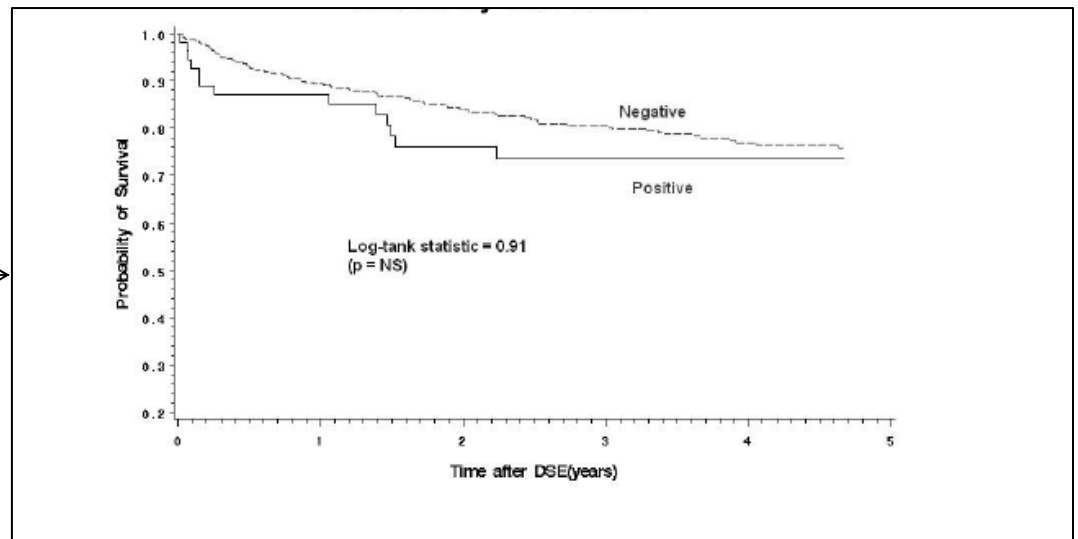
¿ Cómo detectar enfermedad coronaria en pacientes con cirrosis

¿ Es posible sustituir la coronariografía por la ecografía de estrés en la evaluación de la enfermedad coronaria?

Capacidad diagnóstica con respecto a coronariografía

Sensibilidad: 17 %
Especificidad: 79 %
VPP: 23.8 %
VPN: 71.4 %

Nula influencia
pronóstica



En pacientes con sospecha de enfermedad coronaria se debe evaluar de manera directa la anatomía coronaria

Ventajas e inconvenientes de las diferentes pruebas para la detección de enfermedad coronaria pretrasplante

	Ventajas	Inconvenientes
Angiografía coronaria convencional	Gold standard. Posibilidad de tratar lesiones significativas durante el procedimiento	- Dificultad para establecer la relevancia de las lesiones moderadas asintomáticas - Procedimiento invasivo con punción arterial y contraste
Ecocardiografía de estrés con dobutamina	-No requiere equipamiento sofisticado -No invasivo -Alto valor predictivo negativo (cuando el estudio es concluyente)	-26 a 56% de los estudios no son concluyentes porque la frecuencia cardiaca diana no se obtiene
Estudio isotópico de perfusión (dipiridamol o adenosina)	-Detecta alteraciones perfusionales antes que alteraciones de la motilidad	-Equipamiento sofisticado -Numerosos estudios no concluyentes por la imposibilidad de producir vasodilatación adicional
Arteriografía coronaria mediante TC Score de calcificación de las A. coronarias	-Fácil de realizar con TC -Asociado a factores de riesgo cardiovascular de la cirrosis.	-No validado en cirróticos por el momento

Relación entre diferentes cardiopatías presentes antes del trasplante y su evolución tras el trasplante

	Pretrasplante	Intra trasplante	Postrasplante
Enfermedad coronaria	Prevalencia 6-26%	Mortalidad 50% Morbilidad en los supervivientes 81%	
Valvulopatías	-Prevalencia 27.5%	-Asociado a mayor requerimientos de drogas vasoactivas y transfusión	-No diferencias en la mortalidad
Foramen ovale permeable asintomático	Prevalencia 4%	Tendencia a mayor incidencia de síndrome posreperusión	Mayor estancia en UCI. No incremento de mortalidad
Miocardiopatía del cirrótico -Aumento del GC -Alteración del cronotropismo - Disfunción sistólica y diastólica	Mayor prevalencia con enfermedad hepática más avanzada QTc prolongado 40-90%	23% respuesta cardiaca anormal	-3.3-7% Insuficiencia cardiaca grave -45% mortalidad en pacientes con IC grave -Mejoria progresiva de todas las anomalías con posible empeoramiento inicial de la disfunción diastólica
Hipertensión portopulmonar	Prevalencia 2-14%	MPAP >50mmHg 100% mortalidad MPAP 35-50mmHg 50% mortalidad MPAP <35 mmHg no incremento de la mortalidad asociada	
Enfermedades cardiacas específicas -hemocromatosis* -amiloidosis (PAF)	- Anomalías EKG 46 %	-Manejo intraoperatorio complicado	-15-25% of muertes causadas por eventos cardiacos postrasplante No mejoría en la denervación simpatica cardiaca o la infiltración amiloide

Alteraciones cardiovasculares: Concepto clásico

- “Circulación hiperdinámica”
- “*Miocardopatía enólica*”
 - *Miocardopatía dilatada*
- “El corazón del paciente cirrótico está protegido frente al riesgo de enfermedad coronaria”



Miocardopatía del
paciente cirrótico

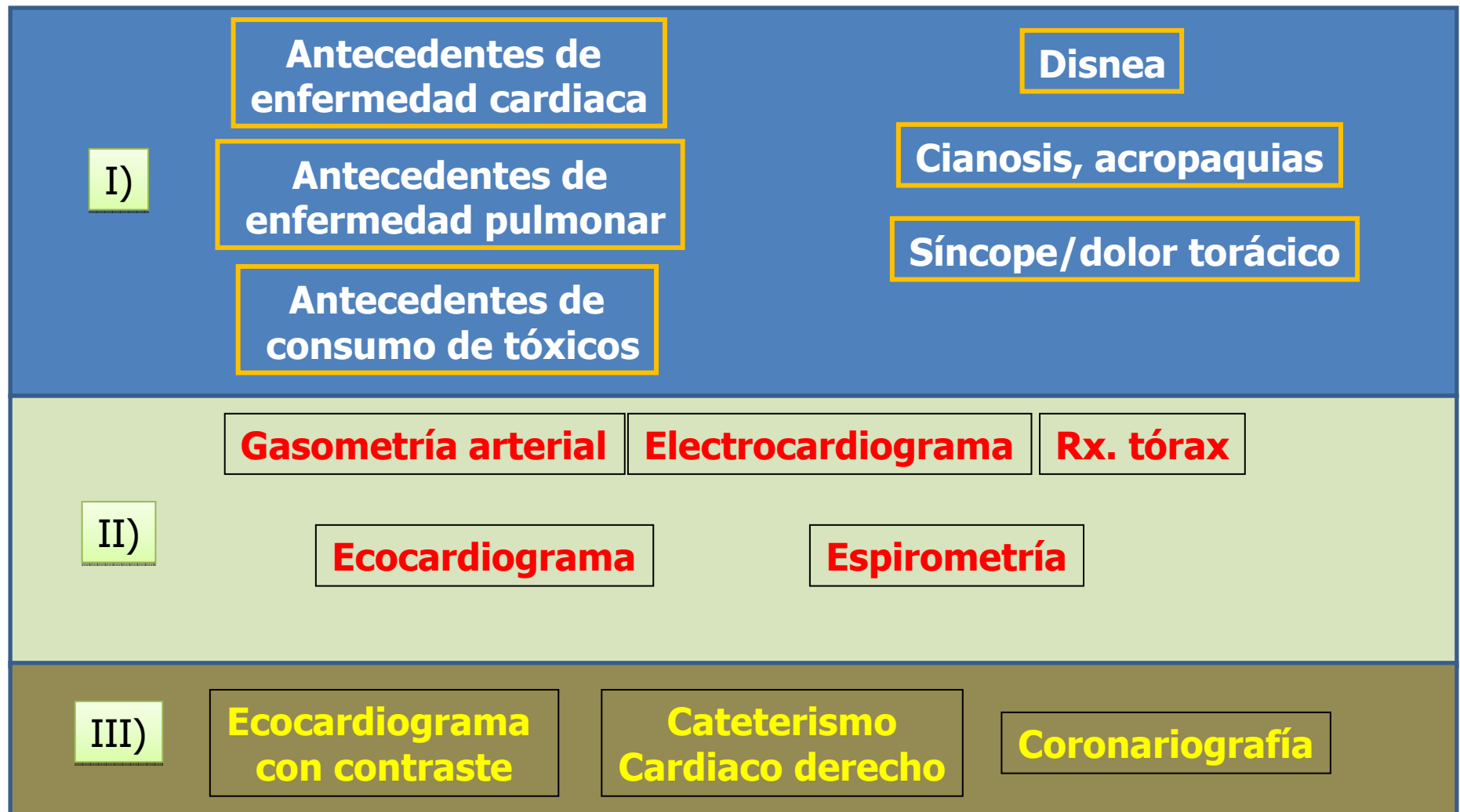


Elevada prevalencia
de enfermedad coronaria

Evaluación CP en el paciente candidato a tx. hepático

Evaluación de enfermedad cardiopulmonar intrínseca

Evaluación de enfermedad cardiopulmonar asociada a la enfermedad hepática



Conclusiones

- El análisis de la morbilidad extrahepática en pacientes candidatos a trasplante hepático es de gran importancia
- La trascendencia pronóstica de las enfermedades pulmonares asociadas a la cirrosis avanzada es grande
- La existencia de la miocardiopatía del cirrótico debe ser sospechada y prevenida en circunstancias de estrés cardiaco
- Se debe profundizar en la evaluación del riesgo coronario pretrasplante, especialmente en pacientes con factores de riesgo