



Repercusión de la capacidad de respuesta cardiovascular en la estabilidad hemodinámica y la aparición de complicaciones en trasplante hepático

Bibiana Jeannette Escobar Suárez

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



***REPERCUSIÓ DE LA CAPACIDAD DE RESPUESTA
CARDIOVASCULAR EN LA ESTABILIDAD HEMODINÁMICA Y EN
LA APARICIÓ DE COMPLICACIONES EN EL
TRASPLANTE HEPÁTICO***

TESIS PRESENTADA POR
BIBIANA JEANNETTE ESCOBAR SUÁREZ

Para optar al grado de doctor en Medicina

Facultat de Medicina
Universitat de Barcelona

Barcelona, Julio 2013



Facultat de Medicina
**Dept. Cirurgia i Especialitats
Quirúrgiques**
Casanova, 143
08036 Barcelona
Tf. 934039684

100
anys

Los **Profesores Carmen Gomar Sancho y Constantino Fondevila Campo**, hacen constar que el trabajo **“Repercusión de la capacidad de respuesta cardiovascular en la estabilidad hemodinámica y en la aparición de complicaciones en el trasplante hepático”** ha sido realizado bajo nuestra dirección por la doctoranda **Bibiana Escobar** para optar al Grado de Doctor. El contenido del trabajo ha sido objeto de una publicación que cumple la normativa vigente de la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona.

Barcelona, junio de 2013

Fdo

Carmen Gomar Sancho

Constantino Fondevila Campo

Myriam, mi madre.
A Ángela y Paola, mis hermanas.

*“... when you have eliminated the impossible, whatever remains, however improbable,
must be the truth.”*
Sir Arthur Conan Doyle

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mis sentimientos de gratitud:

A mi madre y a mis hermanas, por ser mi soporte permanente e incondicional. El origen y la conclusión de todo. A ellas dedico todo mi esfuerzo.

A la Doctora Pilar Taurá porque confió y creyó en mi. Ha sido mi guía y me ha acompañado en este proyecto de vida. Sus enseñanzas me han abierto caminos en los ámbitos profesional, académico e investigativo, y por sobre todo me han permitido crecer como ser humano. Con su inquebrantable voluntad y su extraordinaria capacidad de trabajo, me ha demostrado que no hay límites para el pensamiento. Sin su ayuda este trabajo no hubiera sido posible.

A la Doctora Carmen Gomar, Codirectora de esta Tesis, porque me brindó siempre su apoyo y asesoría. A pesar de mis tropiezos me ofreció el soporte para seguir adelante, y me dio a conocer las herramientas necesarias para poner en perspectiva mi camino académico. Con sus enseñanzas pude descubrir el sentido real de este aprendizaje, y con estas circunstancias pude conocer la convicción y rigurosidad de su admirable y extenso trabajo.

Al Doctor Constantino Fondevila, Codirector de esta Tesis, por su interés y acompañamiento permanente, porque orientó mi aprendizaje en el campo de la experimentación animal y en la investigación clínica.

A la Universidad Nacional de Colombia, la institución pública de mi país que más estudiantes de pre y postgrado alberga. Confío en cumplir y en estar a la altura de sus expectativas. Mi gratitud porque en consonancia con sus objetivos misionales, la Universidad me dio los sucesivos avales para que accediera a mi formación doctoral.

Al Hospital Clínic de Barcelona, que me abrió sus puertas y me permitió sumergirme en una institución modelo en asistencia, docencia e investigación.

Al Doctor Juan Carlos García-Valdecasas y al Programa de Trasplante Hepático del Hospital Clínic, porque me permitieron desarrollar mi formación en investigación.

Al Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor del Hospital Clínic, que me recibió y me permitió conocer la ética de su trabajo. Gracias por hacer plausibles las distintas posibilidades de crecimiento en nuestra especialidad.

Al Laboratorio de Hemodinámica Hepática y a la Unidad de Cuidados Intensivos Hepática del Hospital Clínic por permitirme acceder a su registro de datos de pacientes.

A los Doctores Balust, Martínez-Palli, Beltrán, Zavala y Blasi, anesthesiólogos del Grupo de Trasplante Hepático del Hospital Clínic porque me dieron la posibilidad de

aprender en lo profesional y lo asistencial. Gracias porque pude compartir con ellos y conocerles. Son personas excepcionales.

A las Enfermeras del Grupo de Trasplante Hepático del Hospital Clínic por su profesionalismo, su compromiso, su sentido de pertenencia, su carisma, su dedicación, su ayuda. Gracias a su organización y rigurosidad fue posible la obtención de los datos de esta Tesis.

A mis amigos Olga y Xavi, por darme la posibilidad de compartir y de aprender.

A Juan Carlos y a Einar, por creer, confiar y acompañar el desarrollo de mi proyecto de vida. Son mis amigos, mis hermanos.

INDICE DE CONTENIDOS

| | |
|--|-----------|
| 1. RESUMEN | 21 |
| 2. INTRODUCCIÓN | 33 |
| 2.1 CIRROSIS HEPÁTICA | 39 |
| 2.1.1. Definición..... | 39 |
| 2.1.2. Fisiopatología | 39 |
| 2.1.3. Impacto sobre el sistema cardiovascular y sistema autonómico..... | 41 |
| 2.1.3.1. Síndrome hiperdinámico..... | 43 |
| 2.1.3.2. Miocardiopatía cirrótica | 43 |
| 2.1.3.3. Disautonomía..... | 46 |
| 2.1.3.4. Síndrome hepatopulmonar..... | 48 |
| 2.1.3.5. Síndrome hepatorenal..... | 49 |
| 2.1.4. Alteraciones del sistema de coagulación | 50 |
| 2.1.5. Valoración clínica del grado evolutivo de la enfermedad..... | 52 |
| 2.2. POLINEUROPATÍA AMILOIDÓTICA FAMILIAR..... | 54 |
| 2.2.1. Definición..... | 54 |
| 2.2.2. Fisiopatología | 55 |
| 2.2.3. Impacto sobre el sistema cardiovascular y el sistema nervioso | 56 |
| 2.3. TRASPLANTE HEPÁTICO | 58 |
| 2.3.1. Reseña histórica..... | 58 |
| 2.3.2. Indicaciones y contraindicaciones | 59 |
| 2.3.3. Técnica quirúrgica..... | 62 |
| 2.3.4. Cambios hemodinámicos durante el TH | 65 |
| 2.3.5. Alternativas para minimizar los cambios hemodinámicos..... | 66 |
| 2.4. RELEVANCIA CLÍNICA DE LA FUNCIÓN VENTRICULAR | 68 |
| 2.4.1. Respuesta del corazón al incremento en el consumo de oxígeno | 68 |
| 2.4.2. Determinación de la respuesta ventricular: incremento del volumen sistólico..... | 71 |
| 2.5. JUSTIFICACION PARA LA REALIZACIÓN DE ESTA TESIS | 73 |
| 3. HIPÓTESIS..... | 77 |
| 4. OBJETIVOS | 81 |
| 5. PACIENTES Y MÉTODOS | 85 |

| | |
|---|-----------|
| 5.1 PROTOCOLO ANESTÉSICO | 87 |
| 5.2 VARIABLES HEMODINÁMICAS INTRAOPERATORIAS | 88 |
| 5.3 PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA | 89 |
| 5.3.1 Estudio y evaluación pre-trasplante | 89 |
| 5.3.1.1. Datos demográficos y bioquímicos | 89 |
| 5.3.1.2. Ecocardiografía transtorácica | 89 |
| 5.3.1.3. Hemodinámica hepática | 90 |
| 5.3.2. Respuesta cardiaca al estrés hemodinámico | 90 |
| 5.3.3. Técnica quirúrgica | 90 |
| 5.3.4. Requerimientos de soporte vasoactivo y transfusionales. Características de los donantes | 91 |
| 5.3.5. Evolución postoperatoria, complicaciones cardiovasculares y supervivencia al año | 91 |
| 5.4. PACIENTES CON POLINEUROPATÍA AMILOIDÓTICA FAMILIAR | 92 |
| 5.4.1. Estudio y evaluación pre-trasplante | 92 |
| 5.4.1.1. Características demográficas y clínicas | 92 |
| 5.4.2. Técnica quirúrgica | 92 |
| 5.4.3. Eventos cardiovasculares. Requerimientos de soporte vasoactivo y transfusionales | 94 |
| 5.4.4. Evolución postoperatoria, complicaciones cardiovasculares y supervivencia a 1, 3 y 5 años | 94 |
| 5.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO..... | 94 |
| 6. RESULTADOS | 95 |
| 6.1. PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA | 97 |
| 6.1.1. Características de los pacientes | 97 |
| 6.1.2. Respuesta ventricular al estrés hemodinámico | 97 |
| 6.1.3. Características de los pacientes según respuesta ventricular | 98 |
| 6.1.4. Análisis de la evolución hemodinámica intraoperatoria | 100 |
| 6.1.5. Pérdida hemática, requerimientos de soporte vasoactivo y transfusionales. Características de los donantes | 102 |
| 6.1.6. Evolución postoperatoria | 104 |
| 6.1.6.1. Eventos cardiovasculares mayores | 104 |
| 6.1.6.2. Supervivencia | 105 |

| | |
|--|------------|
| 6.2. PACIENTES CON POLINEUROPATÍA AMILOIDÓTICA FAMILIAR..... | 106 |
| 6.2.1. <i>Características de los pacientes</i> | 106 |
| 6.2.2. <i>Evaluación hemodinámica inicial</i> | 107 |
| 6.2.3. <i>Manejo intraoperatorio. Impacto de la técnica de exclusión vascular</i> | 108 |
| 6.2.4. <i>Evolución postoperatoria</i> | 109 |
| 7. DISCUSIÓN | 111 |
| 8. CONCLUSIONES | 131 |
| 9. BIBLIOGRAFÍA | 135 |
| 10. ANEXOS | 151 |
| 10.1 PUBLICACIÓN..... | 153 |
| 10.2 COMUNICACIONES A REUNIONES CIENTÍFICAS NACIONALES E INTERNACIONALES | 160 |

1. RESUMEN

El trasplante hepático (TH) es un procedimiento quirúrgico de alta complejidad al que le son inherentes circunstancias hemodinámicas particulares, generalmente extremas, y es la única alternativa de tratamiento para la enfermedad hepática terminal.

Las patologías que indican el TH deterioran órganos y sistemas, no solamente al hígado, y modifican la capacidad de compensación hemodinámica del paciente. En los enfermos sometidos a TH, se han descrito anormalidades cardiovasculares funcionales y estructurales que carecen de impacto clínico mientras los pacientes están en reposo. Cuando se impone un estrés considerable al sistema cardiovascular, como la exclusión vascular y reperfusión del injerto, se puede hacer evidente una disfunción miocárdica latente y es posible que se presenten complicaciones cardíacas graves. Estas complicaciones pueden persistir durante el postoperatorio y modificar la sobrevida del paciente.

La información acerca de las características del comportamiento intraoperatorio del corazón de los pacientes sometidos a TH es escasa. Por ello, en esta tesis se estudiaron pacientes cuyas indicaciones de TH fueron escogidas como modelo de análisis, por cuanto expresan los principales cambios fisiopatológicos que afectan al corazón de forma deletérea: alteración en el cronotropismo, en la expresión de receptores de la célula miocárdica, disfunción ventricular y disautonomía. Una cohorte de pacientes cirróticos y una serie de casos de enfermos con Polineuropatía Amiloidótica Familiar (PAF) constituyen la población estudiada en esta tesis.

Hipótesis

Los cambios hemodinámicos producidos durante las fases del TH están influenciados por el impacto sistémico de la patología hepática que indica el trasplante, y por la técnica quirúrgica de la hepatectomía. En los pacientes cirróticos, una respuesta ventricular inadecuada al estrés hemodinámico generado por la reperfusión del injerto se correlaciona con las complicaciones cardiovasculares postoperatorias.

En los pacientes con PAF, la preservación de la vena cava con modificación de la resección de la vena hepática durante el explante hepático, permite evitar el uso de *bypass* veno-venoso sin provocar cambios hemodinámicos severos durante la hepatectomía.

Objetivos:

General

Evaluar la respuesta hemodinámica durante el TH y las complicaciones cardiovasculares en dos indicaciones frecuentes de TH: la cirrosis hepática y la PAF.

Específicos

- Evaluar la respuesta ventricular al estrés hemodinámico de la reperfusión del injerto en pacientes cirróticos y determinar el número de pacientes que presentan respuesta ventricular inadecuada (pacientes no respondedores).
- Identificar factores pre-TH pronósticos de la respuesta ventricular inadecuada en pacientes cirróticos y si ésta influye en la presentación de complicaciones cardiovasculares en el postoperatorio inmediato y en la supervivencia del receptor al año del TH.
- Evaluar los cambios hemodinámicos e incidencias cardiovasculares, así como la función renal, en pacientes con PAF, comparando las técnicas de exclusión vascular para la realización del explante: preservación de vena cava con *shunt* porto-cava temporal durante la fase anhepática y modificación de la resección de la vena hepática, *versus* la técnica clásica de hepatectomía con soporte de *bypass* veno-venoso.
- En pacientes con PAF, analizar si la técnica usada en la exclusión vascular para el explante influye en la supervivencia del receptor.

Pacientes y métodos:

Pacientes con Cirrosis Hepática

Se estudiaron las historias clínicas de 274 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática que recibieron un TH durante el período comprendido entre enero de 2005 y diciembre de 2008 bajo idéntico protocolo. Los criterios de exclusión fueron trasplante simultáneo de riñón e hígado, retransplante, enfermedades cardiovasculares previamente diagnosticadas y registros incompletos.

Se analizaron 235 pacientes. Se registraron variables preoperatorias que incluían datos demográficos y bioquímicos, informe de ecocardiografía transtorácica y datos de hemodinámica hepática. Se registraron variables intraoperatorias hemodinámicas medidas luego de la inducción anestésica, antes y después de la reperfusión del injerto; necesidad de medicamentos vasoactivos, pérdida hemática y requerimiento de transfusión de hemoderivados. Se registró la incidencia de complicaciones cardiovasculares mayores, tiempo de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos y supervivencia.

Del período intraoperatorio se definió la existencia de respuesta ventricular inadecuada a la reperfusión del injerto calculando el incremento en el volumen sistólico indexado. El punto de corte escogido fue cambio del volumen sistólico indexado de 10%; los pacientes con incremento en el volumen sistólico indexado durante la reperfusión inferior al 10% se consideraron no respondedores (respuesta ventricular inadecuada). Los pacientes fueron asignados a uno de dos grupos para el análisis: **respondedores** y **no respondedores**.

Pacientes con Polineuropatía Amiloidótica Familiar

Se estudiaron las historias clínicas de 36 pacientes con diagnóstico de PAF que recibieron un TH durante el período comprendido entre octubre de 1994 y noviembre de 2007 con idéntico protocolo. Se registraron variables preoperatorias que incluían datos clínicos de la neuropatía, compromiso cardíaco, renal, gastrointestinal y disautonomía. Se registraron variables intraoperatorias hemodinámicas, eventos cardiovasculares y trastornos del ritmo cardíaco, necesidad de medicamentos vasoactivos, pérdida hemática y requerimiento de transfusión de hemoderivados. En el postoperatorio se registraron la incidencia de complicaciones cardiovasculares mayores y función renal postoperatoria, tiempo de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos y supervivencia.

Se definió la técnica de exclusión vascular para el explante del hígado enfermo: técnica clásica con soporte de *bypass* veno-venoso (v-v) o técnica de preservación de la vena cava con *shunt* porto-cava temporal. Los pacientes fueron asignados a uno de dos grupos para el análisis: **clásica con *bypass* v-v** y **con preservación de vena cava**.

Resultados:

El 35,7% de los pacientes cirróticos sometidos a TH fueron no respondedores a la reperfusión del injerto. La etiología alcohólica fue la indicación más frecuente para los pacientes no respondedores (48,8%). Los pacientes no respondedores tuvieron una puntuación de *Model for End-stage Liver Disease* (MELD) significativamente más alta y una incidencia de hiponatremia, previa al TH, significativamente mayor. Los pacientes no respondedores presentaron valores significativamente más altos de tamaño auricular. Los datos hemodinámicos intraoperatorios señalaron que los pacientes no respondedores presentaban un perfil de mayor hiperdinamia. Específicamente se destacan mayor índice cardíaco, volumen sistólico indexado y presión capilar pulmonar, es decir mayor volumen sanguíneo, con resistencias vasculares significativamente más

bajas. En el análisis multivariado de regresión logística ajustado por edad y sexo, se evidenció que el índice de resistencia vascular sistémica (OR:3,09, IC 95%: 1,15-4,82, $p=0,027$) y el diámetro auricular izquierdo (OR:2,08, IC 95%: 1,49-2,74, $p=0,044$), son predictores independientes asociados con respuesta ventricular inadecuada después de la reperfusión del injerto. En el análisis univariado se evidenció que existe asociación entre ser no respondedor y la presentación de complicaciones cardiovasculares mayores en el postoperatorio inmediato (OR:2,84, IC 95%: 1,04-4,22, $p=0,039$). La sobrevida al año fue similar para respondedores y no respondedores.

Respecto a los pacientes con PAF, el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la PAF y la realización del TH fue de $3,2 \pm 2,7$ años. Todos los pacientes cursaban con neuropatía periférica; la disfunción autonómica y el compromiso cardiaco estaban presentes en el 71% y el 69% respectivamente. Las manifestaciones renales y gastrointestinales estaban reportadas en el 19% y el 53% de los pacientes respectivamente. Las características demográficas y la severidad de la enfermedad fueron similares en ambos grupos. No hubo diferencias significativas en la presentación de eventos cardíacos, alteraciones hemodinámicas, pérdida hemática ni requerimiento de fármacos vasoactivos según la técnica utilizada para el explante. El tiempo quirúrgico y el tiempo de isquemia total fueron mayores en el grupo de técnica clásica con soporte de *bypass* veno-venoso ($p \leq 0,05$). En el postoperatorio inmediato ningún paciente presentó eventos cardiovasculares mayores, no hubo agudización de la disfunción renal pre-existente, ni fallo renal *de novo*. La presentación de eventos cardiovasculares menores y el tiempo de estancia en UCI fueron similares en ambos grupos. La supervivencia para los pacientes del grupo con preservación de vena cava a uno, tres y cinco años post-TH, fue de 97%, 93% y 93% respectivamente. La supervivencia para los pacientes del grupo con técnica clásica con *bypass* v-v a uno, tres y cinco años post-TH, fue de 93%, 93% y 93% respectivamente.

Conclusiones:

1. Este estudio retrospectivo demuestra la presencia de disfunción cardíaca latente en uno de cada tres pacientes cirróticos sometidos a TH.
2. Los pacientes con cirrosis de etiología alcohólica, y aquellos con presencia de hiponatremia, tienen una incidencia mayor de respuesta ventricular inadecuada a la reperfusión del injerto.

3. La resistencia vascular sistémica baja y el diámetro auricular izquierdo aumentado, son factores pronósticos independientes para la presentación de respuesta ventricular inadecuada al estrés de la reperfusión, en pacientes cirróticos.
4. Los pacientes cirróticos con respuesta ventricular inadecuada al estrés de la reperfusión del injerto presentan un mayor número de complicaciones cardiovasculares en el postoperatorio inmediato del TH.
5. La técnica de exclusión vascular utilizada para la realización del explante: preservación de vena cava con *shunt* porto-cava temporal, *versus* la técnica clásica con soporte de *bypass* veno-venoso, en los pacientes con PAF, no se asocia a diferencias en el comportamiento hemodinámico, ni en la hepatectomía ni en la reperfusión del injerto.
6. En los pacientes con PAF, los cambios hemodinámicos severos y el requerimiento de fármacos vasoactivos se presentan desde el inicio del procedimiento anestésico-quirúrgico, previo al clampaje de los grandes vasos. La técnica de exclusión vascular no se relaciona con la presentación de eventos cardiovasculares ni con la aparición de disfunción renal el postoperatorio inmediato.

SUMMARY

LT is an extremely complex surgical procedure whose inherent hemodynamic circumstances are generally both unique and extreme. Liver transplantation (LT) is the only way to treat end-stage liver disease.

Pathologies that indicate the LT also damage organ systems other than the liver and affect the capacity for hemodynamic compensation. The literature about patients who have undergone LT describes structural and functional cardiovascular abnormalities which have no clinical impact while patients are at rest. Nevertheless, when stress is placed on a cardiovascular system with this type of latent myocardial dysfunction, as occurs during a surgical procedure, it can result in severe cardiac complications. These complications may persist and affect postoperative patient survival.

This thesis is a retrospective study that was undertaken because of the scarcity of information about intraoperative cardiac performance of patients undergoing LT. This study is based on a population with a cohort of patients with cirrhosis, and with a case series of patients with familial amyloid polyneuropathies (FAPs). Cirrhosis and PAF were chosen because of these pathologies exhibit the main physiological changes that impair the heart function: chronotropic incompetence, impaired receptor signal transduction, ventricular dysfunction and dysautonomia.

Hypothesis

Hemodynamic changes during LT are influenced by systemic impact of the pathology that indicate the LT, and by the hepatectomy surgical technique. Patients who undergo liver transplantation because of cirrhosis have poor cardiovascular responses to hemodynamic stress generated by graft reperfusion, which are correlated with postoperative cardiac complications.

Vena cava preservation during removal of explant from FAP patients allows surgeons to avoid use of veno-venous bypasses without causing severe hemodynamic changes during hepatectomies.

Objectives:

- Evaluate hemodynamic response and cardiovascular complications during liver transplantation, for patients with cirrhosis and patients with FAP.

- Evaluate ventricular response to hemodynamic stress to graft reperfusion in cirrhotic patients and establish the number of cirrhotic patients that exhibit inadequate ventricular response to hemodynamic stress of graft reperfusion during liver transplantation (non-responders).
- Identify prognostic factors for inadequate ventricular response prior to LT.
- Analyze whether inadequate ventricular response to hemodynamic stress of graft reperfusion influences the presentation of cardiovascular complications in the immediate postoperative period after LT.
- Analyze whether inadequate ventricular response to hemodynamic stress of reperfusion influences patients survival in the year following LT.
- Evaluate the occurrence of cardiovascular events, the hemodynamic changes and renal function in FAP patients during liver transplantation, by comparing the vascular exclusion techniques used for the explant: the vena cava preservation technique plus temporary porto-caval shunt with hepatic vein resection modified technique, *versus* the classic technique with veno-venous bypass.
- Analyze whether the vascular exclusion technique used for the explant influences immediate postoperative cardiovascular complications and postoperative renal functioning.
- Analyze whether the vascular exclusion technique used for the explant influences 1,3 and 5 years FAP patients survival following LT

Patients and methods

Cirrhotic patients

The medical records of 274 patients who had been undergone LTs under the same protocol after being diagnosed with liver cirrhosis were studied. Transplantations took place between January 2005 and December 2008. Exclusion criteria were simultaneous kidney and liver transplantation, retransplantation, previously diagnosed cardiovascular disease and incomplete records.

235 patients were analyzed. Recorded preoperative variables included demographic data, biochemical data, transthoracic echocardiography reports, and hepatic hemodynamic data. Intraoperative hemodynamic variables were measured after induction of anesthesia, before graft reperfusion and after reperfusion of the graft. Vasoactive medications needed, blood transfusion requirements and bleeding were also

recorded. Recorded postoperative variables included cardiovascular complications, duration of ICU stays and survival.

During the intraoperative period inadequate ventricular response to graft reperfusion was defined by calculating the change in the stroke volume index (SVI). SVI variation of 10% during reperfusion was chosen as the cutoff point: patients with SVI changes of less than 10% were considered to be non-responders. Patients were assigned to one of two groups for analysis: **responders** and **non-responders**.

FAP patients

We also studied the medical records of 36 patients who had been diagnosed with FAP undergoing LTs under the same protocol between October 1994 and November 2007. Recorded preoperative variables included clinical data on neuropathy, dysautonomia and cardiac, renal, and gastrointestinal involvement. Intraoperative data recorded included cardiac disorders, hemodynamic disorders, need for vasoactive drugs, bleeding and blood transfusion requirements Postoperative data recorded included cardiac and renal complications, outcomes and survival.

During the intraoperative period the vascular exclusion technique was defined whether the explant was removed with the vena cava preservation technique plus temporary porto-caval shunt with hepatic vein resection modified technique or through the classic technique with veno-venous bypass. The patients were assigned and recorded to one of two groups for analysis: **vena cava preservation technique** or **classic technique with bypass vv**.

RESULTS

35.7% of cirrhotic patients who underwent LT were non-responders to graft reperfusion. Alcoholic etiology was the most common indication for non-response (48,8%). Non-responders had significantly higher Model for End-stage Liver Disease (MELD) scores and a significantly higher incidence of hyponatremia prior to LT than did responders. Non-responders had significantly higher atrial sizes. Intraoperative hemodynamic data indicated that non-responders presented more hyperdynamia than did responders. Non-responders had higher cardiac indices, higher stroke volume indices, higher pulmonary capillary pressure. In brief, they had greater central volume with significantly lower vascular resistance. A multivariate logistic regression adjusted for age and sex found that the systemic vascular resistance index (OR: 3.09, 95% CI: 1.15 to 4.82, p = 0.027)

and left atrial diameter (OR: 2.08, 95% CI; 1.49 to 2.74, $p = 0.044$) were independent predictors of inadequate ventricular response following graft reperfusion. In univariate analysis non-response was associated with early major cardiovascular complications (OR: 2,84, 95% CI: 1,04 to 4,22, $p= 0,0039$). One year survival rates were similar for responders and non-responders.

Regarding FAP patients, the time elapsed between FAP diagnoses and performance of LT was 3.2 ± 2.7 years. All patients had peripheral neuropathy, 71% suffered autonomic dysfunction, and 69% had cardiac involvement. Renal manifestations were reported in 19%, and gastrointestinal manifestations in 53% of patients. Overall one year survival was 95%, three and five year survival rates were both 93%. No significant demographic differences or differences in disease severity were found between the group with vv bypasses and the group without vv bypasses. The only statistically significant differences were that operative and ischemia times were longer in the group with venovenous bypasses ($p \leq 0,05$). Occurrences of minor cardiovascular events, acute renal dysfunction and postoperative outcomes were similar in both groups.

CONCLUSIONS

- 1.This retrospective study demonstrates the presence of latent cardiac dysfunction in one of every three cirrhotic patients with end-stage liver disease who undergo liver transplantation.
- 2.Cirrhotic patients with alcoholic etiologies and those with hyponatremia have a higher incidence of inadequate ventricular responses to graft reperfusion.
- 3.Low systemic vascular resistance and increased left atrial diameter are independent prognostic factors for inadequate ventricular response to the stress of reperfusion in cirrhotic patients.
- 4.Postoperative prognosis must be adversely modified for cirrhotic patients who undergo LT and who have latent myocardial dysfunction.
5. The vascular exclusion technique used for the explant (vena cava preservation technique plus temporary porto-caval shunt with hepatic vein resection modified technique, or the classic technique with veno-venous bypass) is not associated with hemodynamic differences in FAP patients during liver transplant neither during hepatectomy nor graft reperfusion.

6. In FAP patients the cardiocirculatory instability and vasoactive medications requirements developed following induction of anesthesia and previous to the vascular clamping.

7. Cardiovascular complications and renal function in the immediate postoperative period were unrelated with the vascular exclusion technique used for the explant during liver transplantation in FAP patients.

El trasplante hepático (TH) es la única alternativa terapéutica para pacientes con enfermedad hepática terminal y enfermos con alteraciones metabólico-genéticas, originadas en el hígado, causantes de enfermedades sistémicas.

En la última década, la supervivencia post-TH ha mejorado sensiblemente debido a los progresos técnicos y clínicos que han tenido lugar en esta área de interés (1). Los adelantos en el campo de la inmunosupresión han sido de especial relevancia, así como los avances tecnológicos (diagnóstico por imagen) que facilitan la adecuada evaluación y selección de los receptores. Los cambios en la técnica anestésico-quirúrgica, motivados en el mayor conocimiento del impacto de la enfermedad hepática en los diferentes sistemas del organismo, son probablemente responsables directos de la mejora en la supervivencia inmediata del TH. Actualmente, considerando globalmente todas las indicaciones de TH, la supervivencia al primer año es del 88%, del 78% a los tres años y del 72% a los cinco años.

Gracias a estos buenos resultados, entre otros factores, se han ampliado las indicaciones del TH y se ha extendido el límite de edad. En consecuencia, el número de pacientes que ingresa en la lista de trasplante ha ido en progresión (2). Sin embargo, la cifra de donantes no crece y parece haberse alcanzado el techo de la donación (3, 4). Para incrementar la cantidad de órganos para trasplantar se han ido implementando diversas estrategias, tales como los programas de trasplante hepático de donante vivo, de donante afecto de polineuropatía amiloidótica familiar (PAF) (5-7), de donante tras muerte cardiaca, y se han expandido los criterios para la aceptación de órganos potencialmente trasplantables. A pesar de todo ello, el tiempo en la lista de trasplante es considerable y la mortalidad en espera sigue siendo alta.

Hoy en día, para disminuir la mortalidad en intención de tratamiento, el criterio de priorización se basa en el concepto de “primero el más enfermo”, valorando la gravedad de la condición clínica de los candidatos a TH por la puntuación del MELD (*Model of End-Stage Liver Disease*). Es por ello que a la complejidad del procedimiento *per se* del TH, se añade la dificultad en el manejo inherente a la naturaleza del paciente “más enfermo” (8, 9).

La etiología de las enfermedades que llevan al TH es heterogénea, desde las distintas causas de cirrosis hepática a las patologías metabólico/genéticas, siendo la cirrosis hepática vírica evolucionada la indicación más frecuente. Independientemente de la

etiología, los pacientes sometidos a TH presentan cuadros clínicos caracterizados por alteraciones fisiopatológicas que tienen impacto sistémico. En particular, el corazón es uno de los órganos diana cuyo compromiso conlleva un importante deterioro funcional. En la cirrosis hepática, la vasodilatación esplácnica y periférica, inducida por la hipertensión portal, estimula al sistema renina-angiotensina-aldosterona y al sistema nervioso central, con la finalidad de atenuar el desplazamiento de la volemia central hacia la periferia. Estos eventos provocan aumento de la frecuencia cardíaca, del gasto cardíaco y disminución de las resistencias vasculares y de la presión arterial, configurando el llamado “síndrome hiperdinámico” (10-12). El elevado gasto cardíaco junto con la intensa vasoplejia son inductores de transformaciones funcionales y estructurales en sistemas tan importantes para la estabilidad hemodinámica como el sistema cardiovascular y el sistema autonómico. La disfunción cardíaca que se produce por la cirrosis se denomina miocardiopatía cirrótica. La miocardiopatía cirrótica es una enfermedad silente que se evidencia ante el estrés (13, 14), y se caracteriza por el deterioro de la relajación ventricular (15) (disfunción diastólica) que puede progresar y atenuar la contracción ventricular (disfunción sistólica). Frecuentemente cursa con hipertrofia ventricular, trastornos de la conducción eléctrica (QT alargado) y disautonomía. Esta última empeora aún más el funcionamiento del corazón, ya que se acompaña de incompetencia cronotrópica (16). Con la evolución de la enfermedad, los mecanismos homeostáticos llegan al límite de la capacidad de adaptación y la reserva fisiológica del paciente se empobrece, hasta el punto de hacerlo incapaz de sostener la elevada demanda metabólica propia de la cirrosis.

La Polineuropatía Amiloidótica Familiar (PAF) es otra de las patologías que derivan en TH y que tiene una compleja implicación sistémica. En la PAF el depósito de las fibrillas de amiloide se da no solamente en el tejido nervioso, sino también en órganos como el riñón y el corazón. Su manifestación clínica fundamental es la polineuropatía. La afectación sensitiva es ascendente involucrando primero los miembros inferiores; se inicia con pérdida de la sensibilidad térmica, se acompaña de disestesias y puede presentar grados variables de dolor. El compromiso motor se hace patente cuando ha progresado la neuropatía sensitiva, es severamente incapacitante y puede llevar a la postración. La neuropatía autonómica aparece tempranamente, implica al sistema genitourinario, al sistema gastrointestinal e inexorablemente al sistema circulatorio y de conducción cardíaco(17). La disautonomía cardiovascular cursa con bloqueo tanto del impulso adrenérgico al corazón como de los mecanismos neurohumorales

compensatorios; su sintomatología incluye hipotensión ortostática, y arritmias, con bloqueo aurículo-ventricular y bloqueo sinusal(18). La lesión por el depósito de amiloide en el corazón lleva a miocardiopatía restrictiva, que es la principal causa de morbi-mortalidad en la PAF (19). La rigidez de las paredes infiltradas produce disfunción diastólica. La necrosis de los miocitos, la fibrosis intersticial y el compromiso microvascular, producen disfunción sistólica(18, 20). La morbilidad intraoperatoria (21) depende de la incompetencia del corazón para compensar cambios drásticos de la precarga ventricular y de la alta incidencia de trastornos de conducción cardiaca. Además, dado que los pacientes receptores de TH son a su vez donantes en el programa “dominó”, y por tanto su hígado es trasplantado a otro receptor de determinadas características (5-7, 22), la técnica de exclusión vascular puede aumentar la complejidad del procedimiento quirúrgico (21) y la exigencia al desempeño del corazón.

El procedimiento quirúrgico del TH siempre es un reto para la estabilidad hemodinámica de pacientes que por norma, se encuentran críticamente enfermos (8). Durante la cirugía del trasplante se presentan situaciones de estrés hemodinámico (23-25) que incluyen cambios severos de precarga, poscarga y contractilidad; clampaje y desclampaje de grandes vasos, pérdida hemática y la reperfusión del injerto. Es obvio entonces, que los efectos perniciosos sobre el corazón de alteraciones metabólicas intraoperatorias como la acidosis, la hipocalcemia y la hiperkalemia, revistan mayor gravedad si hay afectación del sistema autonómico (con disminución de la respuesta barorreceptora), e inadecuada función ventricular.

Los tres aspectos básicos, de la estructura y la función cardiocirculatoria, sobre los cuales recae el peso del mantenimiento de la estabilidad hemodinámica durante el TH son la viabilidad de la fibra miocárdica, la integración autonómica con preservación de la sensibilidad barorrefleja, y el acople ventrículo-arterial. La cirrosis hepática y la PAF son enfermedades que se constituyen en exponentes de estos desarreglos fisiopatológicos, y en ellas está nítidamente expresado el compromiso cardiaco, circulatorio y autonómico (26). Por lo tanto, plantean un desafío mayor al manejo anestésico-quirúrgico en el TH. La definición de las metas hemodinámicas y de la técnica quirúrgica de exclusión vascular está condicionada por la inadaptabilidad a las variaciones cardiovasculares que presentan los pacientes con estas patologías: su respuesta a cambios agudos de precarga es inadecuada porque tienen disfunción ventricular, alteración en la vasoreactividad y en la respuesta cronotrópica; y su

respuesta a las drogas vasoactivas es anómala por la subregulación de los receptores β -adrenérgicos.

Particular relevancia reviste la poca información que hay sobre la tolerancia que los enfermos con disautonomía por PAF presentan a la exclusión vascular y a la necesidad de realización de *bypass* (21). El criterio pre-establecido de indicación del soporte con *bypass* está basado, de manera empírica, en la incapacidad de reacción vasoconstrictora y cronotrópica como consecuencia de la disautonomía.

Durante la evaluación de los candidatos a TH, el diagnóstico de la presencia de patología cardíaca (27) es complejo debido al enmascaramiento con la clínica de la enfermedad hepática. La valoración de la gravedad de la disfunción ventricular es de gran interés teniendo en cuenta la alta incidencia de alteraciones cardiovasculares de los que es responsable en el postoperatorio inmediato(28, 29). La complicación más frecuente reportada en la literatura es el edema pulmonar seguido de arritmias. Los eventos cardiovasculares son la principal causa no relacionada con la función del injerto, de prolongación de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos.

Aunque el diagnóstico de miocardiopatía cirrótica y/o disautonomía no contraindica el trasplante, su detección es muy importante para ajustar el manejo de los cambios agudos de la precarga, evitando así la formación de edema intersticial. Los grupos con mayor experiencia van simplificando de manera sustancial el procedimiento quirúrgico, incluyendo los aspectos relativos a la monitorización. La tendencia es ser muy poco invasivos, buscando alternativas al uso rutinario del catéter de la arteria pulmonar (30). Por esta razón la monitorización con ecocardiografía transesofágica es probablemente la más indicada ya que ofrece información sobre la función cardíaca global (31-33). Sin embargo su uso está limitado por la necesidad de poseer un entrenamiento específico para interpretar de forma correcta sus hallazgos, especialmente durante las fases más críticas del trasplante (23).

Por todo ello, sería importante identificar marcadores pre-TH predictivos de disfunción ventricular válidos para la miocardiopatía cirrótica, especialmente en pacientes de alto riesgo (MELD>24) o con inestabilidad hemodinámica durante la cirugía, generalmente por presencia de disautonomía grave. La posibilidad de detectar fácilmente la disfunción ventricular sería de gran utilidad para adecuar los significativos aportes hídricos y de derivados hemáticos en el postoperatorio, que en ocasiones son la causa de edema pulmonar. Con frecuencia la disfunción ventricular se diagnostica durante la

cirugía, especialmente en el momento de mayor estrés cardiovascular, la reperfusión de injerto, o bien en el postoperatorio inmediato por las complicaciones cardiovasculares. Existe una gran variabilidad en cuanto a los datos reportados de incidencia de miocardiopatía cirrótica, representando, según las series, desde un 22% a un 67%. Los valores reportados de mortalidad por fallo cardiaco en el post-TH alcanzan hasta el 2,7% (14, 28, 29, 34). Podría existir un porcentaje importante de pacientes con miocardiopatía cirrótica no diagnosticados previamente al TH ya que, actualmente, no existe consenso sobre los factores predictivos pre-TH que orienten el diagnóstico de la disfunción ventricular.

2.1 CIRROSIS HEPÁTICA

2.1.1. Definición

La cirrosis hepática es una patología cuya prevalencia estimada es de 0,15% en la población general. La cirrosis se caracteriza por nódulos regenerativos hepáticos rodeados de bandas fibrosas evidentes en la histología. Su etiología se define por la historia clínica y datos serológicos e histológicos. En el mundo occidental las causas más frecuentes son la hepatitis viral por virus C y la enfermedad hepática alcohólica; como factores causales de cirrosis se encuentran virus (HVB, HVC, HVD), alcohol, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedades autoinmunes, trastornos genéticos (hemocromatosis, PAF, deficiencia de alfa-1 antitripsina y la enfermedad de Wilson) y malformaciones congénitas de la vía biliar.

2.1.2. Fisiopatología

La fibrosis del hígado es el resultado de reemplazar el tejido hepático lesionado, por cicatrices de colágeno, en un proceso de cicatrización anormal que estimula la producción y depósito de tejido conectivo; la fibrosis es progresiva y su severidad depende del factor causal de daño hepatocelular, del microambiente celular y de factores del enfermo.

La cirrosis es un estado avanzado de fibrosis hepática que se acompaña de distorsión del patrón vascular intraparenquimatoso, en el cual el espacio de Disse se llena con tejido cicatricial y las fenestras del endotelio desaparecen (capilarización sinusoidal) (35). Histológicamente la cirrosis se caracteriza por septos fibróticos vascularizados que unen entre sí los tractos portales y las venas centrales, quedando islotes de hepatocitos

aislados, rodeados de tejido fibrótico y separados de la vena central. Como consecuencia, la sangre del sistema porta y de la arteria hepática es derivada directamente hacia las venas centrales; sacrificando así los procesos de intercambio metabólico entre los sinusoides y los hepatocitos.

Sin embargo, no solo el daño de la ultraestructura del hígado es responsable del aumento de la resistencia vascular hepática, hay también cambios funcionales que desencadenan vasoconstricción y que contribuyen al establecimiento de constricción vascular intrahepática (36). Dentro de estos cambios, es clave la modificación de la función de las células endoteliales sinusoidales que, de este modo, presentan una elevada producción de sustancias vasoconstrictoras y disminución en la síntesis de vasodilatadores. Como consecuencia hay aumento de la actividad contráctil de las células estrelladas hepáticas, de los miofibroblastos portales y de las células de músculo liso vascular. Las células estrelladas hepáticas se transforman además fenotípicamente y muestran hiperreactividad a los vasoconstrictores endógenos, con aumento de la actividad fibrogénica y proliferativa.

Las sustancias vasoconstrictoras endotelina, norepinefrina, angiotensina II, vasopresina, leukotrienos y tromboxano A₂, muestran una actividad incrementada (Figura 1). Así mismo, las células de Kupffer y las células endoteliales sinusoidales tienen una respuesta aumentada a todas ellas.

Se establece, además, una reducción en la disponibilidad de óxido nítrico (NO), principal vasodilatador intrahepático, debido a que la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) disminuye su actividad por alteraciones en su regulación postraslacional. Con todo ello, las células se hacen menos reactivas al estímulo vasodilatador (37).

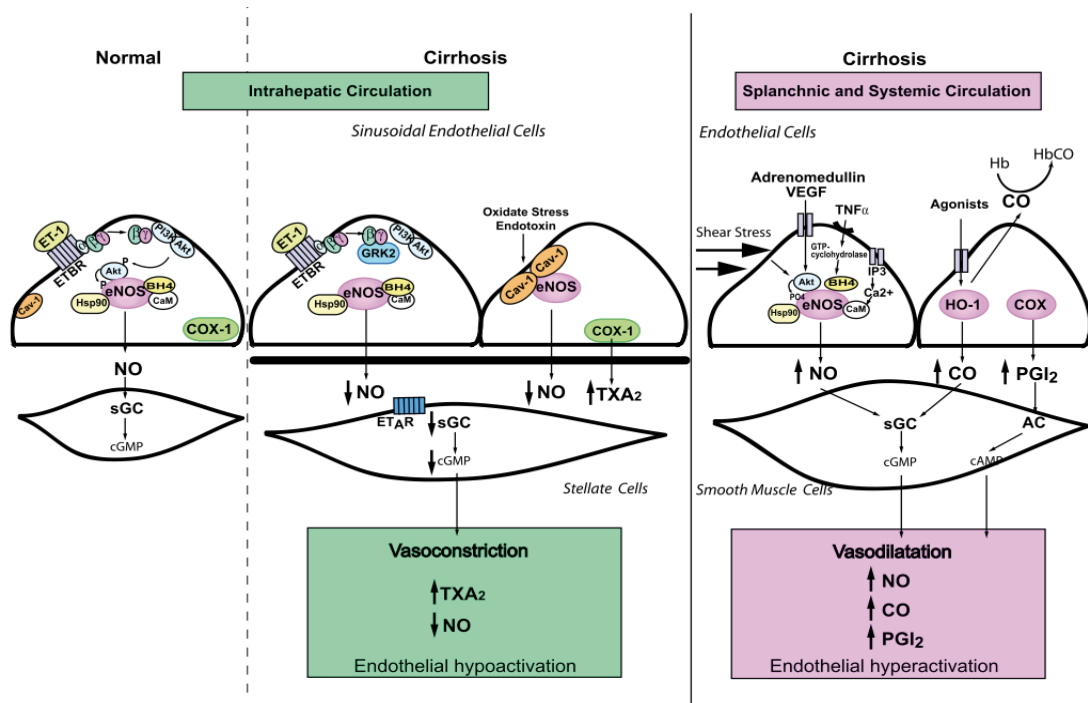


Figura 1. Moléculas vasoactivas involucradas en la regulación del tono vascular en la cirrosis. En la *circulación arterial esplácnica*, agonistas como la adrenomedulina, factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), TNF- α y estímulos como el *shear stress*, estimulan la proteína-kinasa B que directamente activa el eNOS. El NO y el monóxido de carbono (CO) producido por la hem-oxigenasa-1 (HO-1) inducen vasodilatación mediante la activación de la guanilil-ciclasa generando guanosidina monofosfato cíclica (GMPc). La ciclooxigenasa (COX) sintetiza prostaciclina (PGI₂) lo que permite la relajación de la fibra lisa muscular por estimulación de la adenil-ciclasa (AC) y generación de adenosina monofosfato cíclica (AMPc). En la *circulación intrahepática* la disminución del NO y aumento en la producción de tromboxano A (TXA₂) en las células sinusoidales resulta en la disminución de la vasodilatación de la circulación intrahepática. La endotelina-1 tiene una acción vascular dual, media vasoconstricción a través de los receptores de la endotelina-A (ET_A) localizados en las células estrelladas (HSCs) causando su contracción. La unión de la ET-1 a los receptores ET_B media vasodilatación mediante la fosforilización de la eNOS vía proteína-G. En la cirrosis la proteína-G unida al receptor quinasa-e, inhibidor de la proteína-G, esta aumentada en las células sinusoidales lo que inhibe la acción de la proteína-G y disminuye la producción de NO. Tomado de Y. Iwakiri and R.J. Groszmann, *Journal of Hepatology* 46 (2007) 927–934.

2.1.3. Impacto sobre el sistema cardiovascular y sistema autonómico

En el hígado, tanto los cambios microestructurales como los del microambiente celular, desencadenan un incremento en la resistencia al flujo sanguíneo vascular que indefectiblemente llevan al desarrollo de hipertensión en el sistema porta (38-42).

Al nivel de la circulación esplácnica (Figura 2), los mecanismos que intentan compensar este aumento de presión incluyen: a) síntesis de vasodilatadores (NO, Prostanglandina I₂, monóxido de carbono (CO), glucagón y endocannabinoides), b) subregulación de la vía vasoconstrictora RhoA/Rho-quinasa (lo que contribuye con una respuesta defectuosa a las sustancias vasoconstrictoras y genera vasodilatación e hipocontractilidad) y c) angiogénesis esplácnica dependiente del *vascular endothelial growth factor* VEGF (la hipoxia y el *shear stress* estimulan la expresión de VEGF).

Los tres mecanismos previamente descritos, dan soporte a la intensa vasodilatación del lecho esplácnico (43) y por ende, al aumento del flujo portal que hace que persista la hipertensión portal. El aumento de la resistencia en el circuito porta, se aminora con el consecuente desarrollo de colaterales porto sistémicas. La circulación colateral surge tanto por la dilatación de lechos vasculares pre-existentes, como por neoangiogénesis que abre una red arteriolar capilar.

Al nivel de la circulación sistémica (44), la vasodilatación esplácnica genera disminución del volumen circulante efectivo e hipotensión y, por tanto, dispara la activación refleja neurohumoral responsable de la retención de agua y sodio.

La expansión del volumen plasmático comporta aumento del gasto cardiaco, el cual incrementa aún más el flujo esplácnico y la presión portal, derivando en ascitis y disfunción circulatoria sistémica (síndrome circulatorio hiperdinámico).

La vasodilatación y la hiperdinamia sistémicas son los mecanismos de adaptación del sistema cardiovascular a las alteraciones en la fisiología del hígado (45, 46). La severidad de estas alteraciones va directamente relacionada con la severidad de la enfermedad (8).

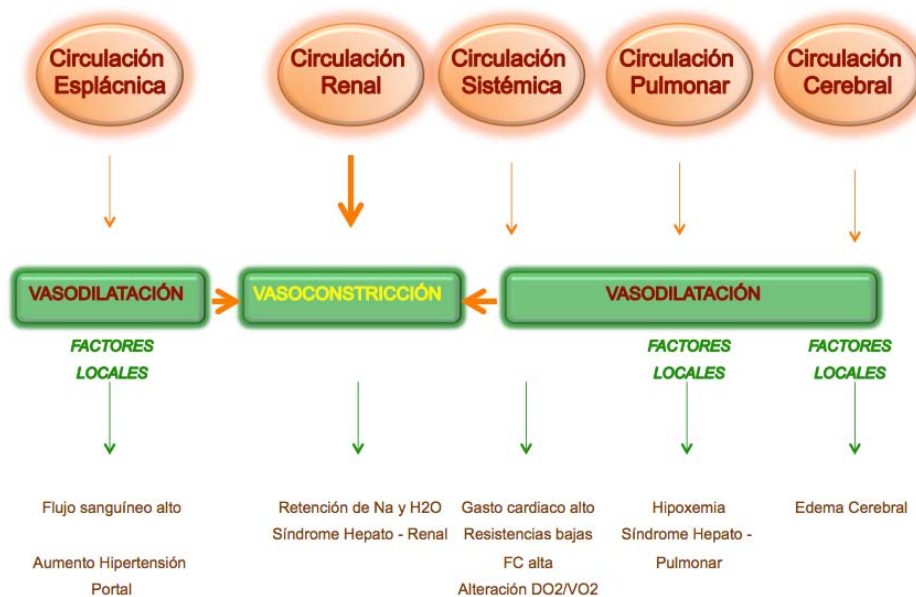


Figura 2. Alteraciones circulatorias de la cirrosis hepática. La hipertensión portal induce vasodilatación esplácnica por aumento de sustancias vasodilatadoras como el NO, PGI₂. Esta misma situación de vasodilatación se instaura en diferentes territorios del organismo menos a nivel renal que se expresa con vasoconstricción.

2.1.3.1. Síndrome hiperdinámico

Descrito hace más de cinco décadas (Figura 3), se presenta con incremento en la frecuencia cardíaca, en el gasto cardíaco y en el volumen plasmático, junto con reducción de la resistencia vascular sistémica y de la presión arterial (10).

La vasodilatación arteriolar esplácnica lleva a una reducción de la resistencia vascular sistémica con hipovolemia efectiva por reducción del llenado arterial central, con la consecuente activación del sistema nervioso simpático (11), del eje renina-angiotensina-aldosterona, aumento de la concentración plasmática de arginina-vasopresina y endotelinas (ET-1) (12).

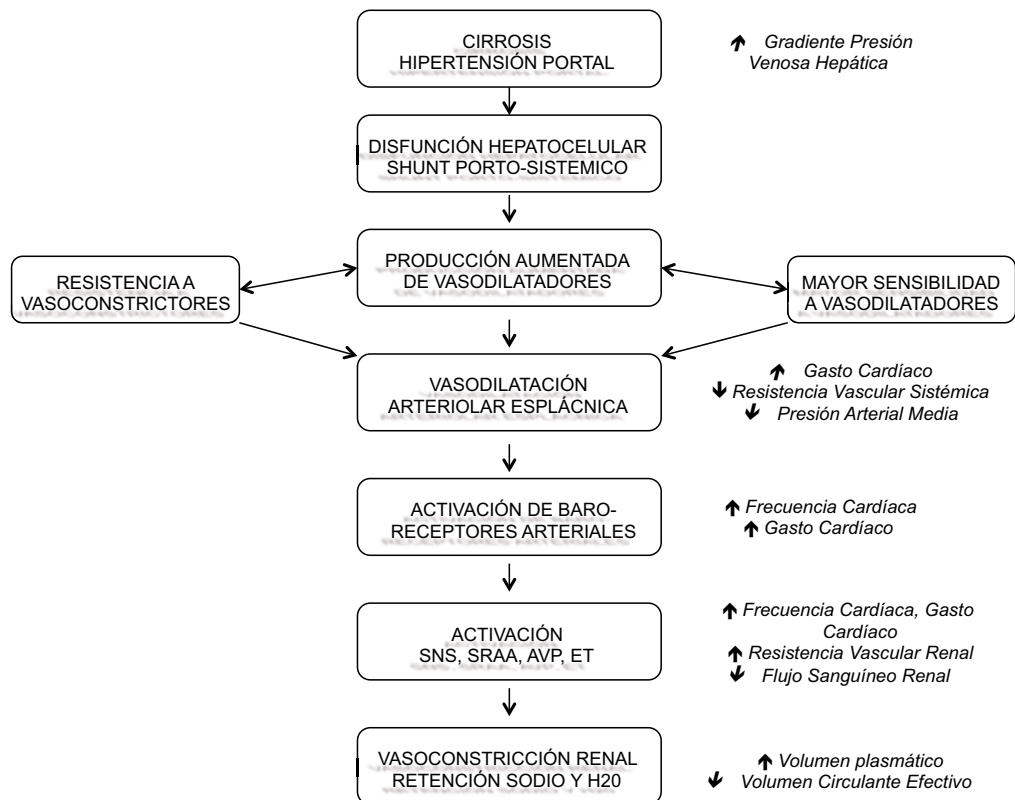


Figura 3. Fisiopatología del síndrome hiperdinámico

2.1.3.2. Miocardiopatía cirrótica

Los cambios en el circuito circulatorio no son solamente del lecho vascular o del volumen intravascular, también involucran al corazón. La sobrecarga continua al trabajo del músculo cardíaco, derivada de la expansión del volumen sanguíneo, induciría fallo

cardíaco de no ser por el alivio que le otorga al sistema circulatorio la permanente disminución de la poscarga secundaria a la vasodilatación. Ello no obsta para que ante una exigencia mayor en el consumo de oxígeno, el corazón exprese la incapacidad de una adecuada respuesta (47-49).

Probablemente la entidad cardíaca más prevalente entre los pacientes cirróticos sea la miocardiopatía cirrótica (50, 51). La miocardiopatía cirrótica se define como una disfunción miocárdica silente, caracterizada por respuesta contráctil inadecuada ante el estrés fisiológico y/o farmacológico, alteración del patrón diastólico de la relajación ventricular (15) y anomalías electrofisiológicas (52-54), en ausencia de cualquier enfermedad cardíaca conocida. La hiperactividad neurohumoral y la circulación hiperdinámica, asociadas a la exposición crónica a sustancias cardiodepresoras presentes en hepatopatías avanzadas desempeñan un papel decisivo en la génesis de este proceso (Figura 4) (55, 56).

En general, las alteraciones cardíacas de la cirrosis no son solo funcionales sino que poseen un sustrato estructural tisular y celular. Los cambios estructurales cursan con incremento en el grosor de la pared del ventrículo izquierdo, dilatación de las cámaras cardíacas y sobrecarga de volumen. Funcionalmente, el desempeño ventricular, expresado a través de la desviación hacia la derecha de las curvas de Frank-Starling, refleja cambios precarios en el volumen sistólico a pesar de incrementos constantes en el volumen y la presión intracavitaria de la aurícula izquierda. Comparados con la población sana, los pacientes cirróticos presentan volúmenes de fin de diástole mayores junto con presiones de fin de diástole más altas (disfunción diastólica) (57) y volúmenes de fin de sístole más altos (disfunción sistólica).

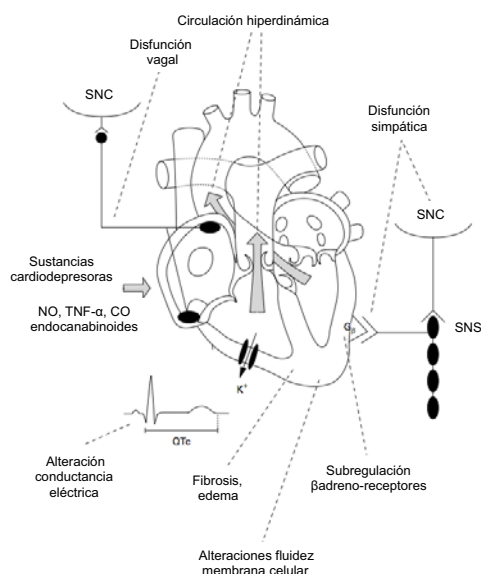


Figura 4. Factores potencialmente implicados en la disfunción cardíaca de los pacientes con cirrosis hepática (miocardiopatía cirrótica). Destaca el factor de la circulación hiperdinámica con altos volúmenes y la disfunción autonómica con alteración del sistema nervioso simpático y el sistema parasimpático. El monóxido de carbono (CO), el NO, TNF α y los cannabinoides endógenos tienen una acción directa en el desarrollo de la miocardiopatía cirrótica. La frecuencia ajustada al intervalo QT alargado acentúa la disfunción ventricular. Adaptado de Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart*. 2002;87;9-15.

A nivel celular, los cambios clínicos han podido ser explicados por la subregulación de β adreno-receptores, aumento en las concentraciones y expresión tisular de NO y CO, así como de receptores de endocannabinoides (58), aumento del péptido natriurético tipo B (59-61), ligeros cambios histológicos, aumento de la troponina I y anomalías en el sistema de conducción eléctrica.

El diagnóstico de la miocardiopatía cirrótica es realmente complejo (62). La información derivada de la ecocardiografía transtorácica generalmente no es concluyente por las características especiales de los pacientes cirróticos. Considerando la velocidad del flujo precoz de la válvula mitral (E) y la velocidad de llenado sistólico tardío (A), la relación E/A es un marcador de disfunción diastólica ventricular (63-65). La presencia de ascitis por ejemplo, altera la relación E/A, habiendo sido demostrado que en pacientes con ascitis los valores de E/A < 1, luego de la evacuación de la misma, se normalizan. La ecocardiografía de estrés con dobutamina sería a priori la técnica más específica pero la incidencia de falsos negativos es muy alta, y frecuentemente no se alcanza la frecuencia cardíaca teórica debido a fatiga muscular (66). En un trabajo

retrospectivo, Umphrey y colaboradores (67) concluyen que la frecuencia cardíaca máxima obtenida en la ecocardiografía de estrés, junto con la puntuación de MELD, son factores predictivos de complicaciones cardiovasculares, pero no de diagnóstico de miocardiopatía cirrótica. La resonancia nuclear magnética cardíaca tampoco brinda información específica (68), ni la gammagrafía cardíaca con estrés, cuya especificidad para el diagnóstico es baja y su relación coste/beneficio es muy alta. Actualmente, hay un gran interés en la información que pueden aportar pruebas específicas sobre la inervación simpática del corazón como la *scintigrafía* con yodo¹²³-metayodobencilguanidina (¹²³I-MIBG) (69), junto con las pruebas de estrés. Probablemente, los datos acerca del grado de disautonomía, sumados a la evaluación con eco de estrés con dobutamina (70) de los pacientes candidatos a TH, den una idea sobre la capacidad de respuesta ventricular al estrés y con ello permitan identificar la presencia de miocardiopatía cirrótica.

2.1.3.3. Disautonomía

El sistema nervioso autónomo es imprescindible para la regulación de la estabilidad cardiovascular. Una disfunción autonómica general, con alteración tanto de los reflejos simpáticos como parasimpáticos, está presente en la cirrosis hepática (71). Por ello a las dificultades del músculo cardíaco para distenderse y contraerse, se suman el bloqueo en la respuesta barorrefleja y la incompetencia cronotrópica.

La relación entre las alteraciones del sistema autonómico y la progresión de la cirrosis es plausible. En cuanto a la respuesta simpática, hay evidencia de las anomalías en la función de los barorreceptores responsables de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y sistema nervioso central para mantener estable el estado hemodinámico, ante la anormal distribución del volumen sanguíneo hacia la periferia (hipovolemia central por la vasodilatación) (69). También hay evidencia de la cinética anormal de las catecolaminas en el tejido cardíaco.

El grado de afectación de los barorreceptores está relacionado con el grado de severidad de la enfermedad hepática y con los niveles plasmáticos de renina-angiotensina-aldosterona (la aldosterona altera los componentes simpáticos y parasimpáticos de los barorreceptores). Los barorreceptores de alta presión, que son responsables de reaccionar ante caídas en la presión arterial generando un aumento en la actividad simpática eferente, presentan disminución de su función. Adicionalmente, a pesar de

que hay una mayor cantidad de catecolaminas circulantes, hay menor sensibilidad vascular a ellas y liberación de neurotransmisores adrenérgicos débiles.

Con relación a la respuesta parasimpática, los pacientes cirróticos tienen una sensibilidad barorrefleja cardio-vagal disminuida y por lo tanto su variabilidad de la frecuencia cardíaca es menor. Publicaciones recientes han encontrado asociación entre la disminución en la variabilidad de la frecuencia cardíaca y cambios morfológicos en el ventrículo izquierdo, particularmente aumento en la masa ventricular (72). La respuesta refleja cardio-vagal es de gran importancia en la estabilidad eléctrica del corazón y el control latido a latido de la tensión arterial. Estos cambios inducen remodelación miocárdica e hipertrofia del ventrículo izquierdo con disfunción sistólica y diastólica. La actividad simpática mantenida en el tiempo con una elevada frecuencia cardíaca, está directamente relacionada con la hipertrofia ventricular. Es probable por tanto, que en la etiopatogenia de la hipertrofia del ventrículo, estén también implicados la activación neurohumoral con aumento de la descarga simpática, la liberación de vasoconstrictores y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Los pacientes cirróticos tienen, por los mecanismos anteriormente mencionados, disminución en la capacidad de respuesta del sistema nervioso autónomo ante una demanda metabólica mayor, por el bloqueo de la respuesta barorrefleja (73). Así, a pesar de la hiperestimulación del sistema adrenérgico, los pacientes cirróticos no logran una adecuada respuesta cardiovascular después de la estimulación ortostática.

A pesar del desconocimiento sobre la fisiopatología de este fenómeno, es evidente que se relaciona directamente con los niveles de renina, aldosterona y norepinefrina (11). La disfunción autonómica se agrava con la evolución de la enfermedad. El TH puede revertir la disfunción autonómica (74) aunque la reversión total depende del grado de disfunción que exista previa al trasplante.

El diagnóstico del grado de disautonomía (69, 75) en un paciente con enfermedad hepática es importante, especialmente cuando se va a someter a situaciones de alta complejidad metabólica como el TH. Frente a la sospecha clínica de pobre reserva cardíaca, la información sobre el grado de disautonomía puede orientar el manejo intraoperatorio del paciente. Las pruebas funcionales del sistema nervioso autónomo dan escasa información pues indican la presencia pero no la gravedad de la disautonomía. Específicamente la *scintigrafía* con ^{123}I -MIBG (76) permite imágenes del sistema nervioso simpático del corazón dado que es un falso neurotransmisor adrenérgico que tiene un mecanismo de re-captación similar al de la norepinefrina; el

^{123}I -MIBG no se metaboliza ni interactúa con receptores post-sinápticos. Genera dos fases de imágenes, temprana y tardía, en las cuales se calcula la captación del trazador y su “lavado” (Figura 5). Las imágenes permiten establecer, además, comparación de captación entre el mediastino y el corazón, con lo cual se realiza un cálculo matemático cuyo resultado es un valor numérico que refleja la actividad del radiotrazador en el paciente. El retraso en la captación y “lavado” del ^{123}I -MIBG, están asociados con mal pronóstico en pacientes con fallo cardiaco, y aumento en el riesgo de presentación de arritmias, independiente de la etiología (77).

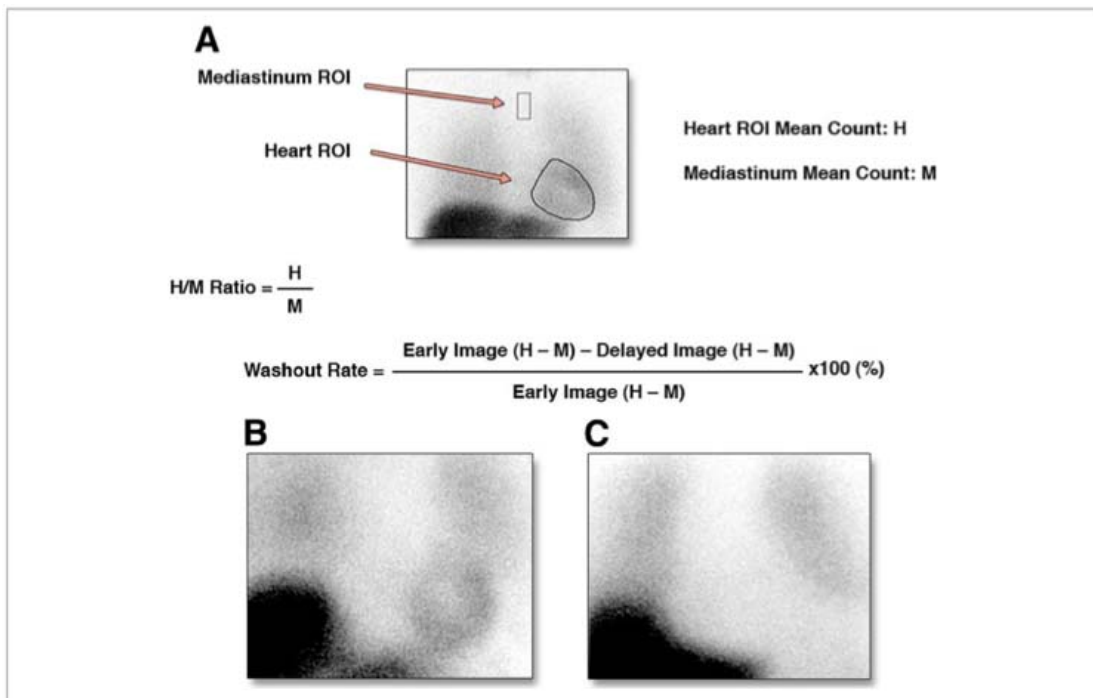


Figura 5. Cuantificación de la actividad cardiaca de la MIBG. A). Vista anterior del tórax con cálculo de la relación corazón/mediastino y velocidad de “wash-out” de la MIBG. Se dibujan las regiones de interés (ROI) sobre el corazón y el mediastino de 1.80. B) Actividad normal de la MIBG en un paciente con relación corazón/mediastino de 1.80. C) Actividad severamente disminuida de la MIBG en un paciente con relación corazón/mediastino de 1.10. Tomado de Carrio I, Cowie MR, Yamazaki J, Udelson J, Camici PG. Cardiac sympathetic imaging with mibg in heart failure. JACC Cardiovasc Imaging 2010 Jan;3(1):92-100.

2.1.3.4. Síndrome hepatopulmonar

Descrito desde 1884 por Fluckiger, está definido por la triada clínica de: enfermedad hepática crónica, hipoxemia con una diferencia alveolo – arterial mayor a 15 mm Hg y vasodilatación intrapulmonar. Los signos más característicos son hipoxemia, que mejora con la administración de oxígeno y con el decúbito, telangiectasias aracniformes, e hipocratismo digital. (78)

La vasodilatación intrapulmonar conduce a una disminución de la relación ventilación/perfusión (V/Q). Se presenta entre un 4% y un 20% de los pacientes cirróticos (79) (Figura 6). Los mecanismos que le subyacen incluyen neoangiogénesis y dilatación microvascular arteriolar pulmonar. Desde el punto de vista molecular existe una mayor disponibilidad de la forma inducible de óxido nítrico sintetasa (iNOS), altos niveles de NO, de CO y hemoxigenasa-1, y disminución de endotelina (80).

El diagnóstico se hace por ecocardiografía con burbujas (la vasodilatación de los vasos pulmonares permite el paso al ventrículo izquierdo de las burbujas en cinco segundos luego de la inyección venosa por catéter central) o valoración de la captación extrapulmonar por $^{99m}\text{TcMAA}$ *scanning* (81). El TH revierte el síndrome en los primeros meses post-TH. Sin embargo, cuando la hipoxemia es severa ($\text{PaO}_2 < 50$ mm Hg), el trasplante está contraindicado ya que no revierte y la mortalidad es muy elevada.

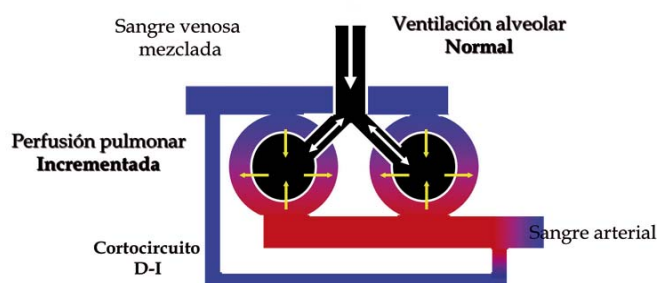


Figura 6. Ventilación alveolar normal. Vasodilatación del capilar pulmonar: mayor distancia por lo que hay menor saturación de la hemoglobina. Aumento de la perfusión pulmonar por lo que la relación V/Q disminuye. Se establece un *shunt* derecha/izquierda: hipoxemia.

2.1.3.5. Síndrome hepatorenal

En el paciente cirrótico, el riñón percibe también la reducción del llenado arterial central, consecuencia de la vasodilatación sistémica progresiva, y se activan los mecanismos de vasoconstricción periférica y retención de volumen. El volumen sanguíneo y el gasto cardiaco aumentan, intentando mantener una presión de perfusión adecuada, pero la vasodilatación se perpetúa y se llega a un punto en el cual la presión de perfusión y el flujo renal caen porque el corazón no puede seguir compensando la vasodilatación. A lo anterior se suma la vasoconstricción regional inducida por los mismos mecanismos neurohumorales compensatorios de retención de agua y sodio. El resultado es el fallo renal.

El síndrome hepatorenal es frecuente en pacientes con enfermedad hepática terminal (82-84). Es una causa funcional del fallo renal secundario a la activación de los mecanismos de vasoconstricción periférica y retención de volumen en ausencia de enfermedad renal primaria. A medida que la enfermedad hepática evoluciona, la estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona aumenta la secreción de hormona antidiurética y como resultado hay una alteración de la excreción de agua libre con hiponatremia dilucional. El aumento del gasto cardíaco, volumen sanguíneo y las prostaglandinas renales mantienen una presión de perfusión adecuada.

En estadios avanzados de la enfermedad, se establece una intensa vasoconstricción renal: la endotelina induce una vasoconstricción de las arteriolas aferentes y el óxido nítrico disminuye el tono de las arteriolas eferentes, y como resultado disminuye el filtrado glomerular. La administración de drogas vasoconstrictoras del territorio esplácnico, como la terlipresina, análogo de la vasopresina, aumenta la presión arterial media, disminuye la estimulación de la renina y aumenta el filtrado glomerular.

2.1.4. Alteraciones del sistema de coagulación

La hemorragia es un problema médico recurrente en los pacientes cirróticos (85, 86). La fisiopatología de la coagulación involucra vías complejas prohemostáticas y antihemostáticas (Tabla 1). Los cambios en la hemostasia en los pacientes cirróticos (87, 88), pueden resumirse en trombocitopenia, bajos niveles plasmáticos de factores de la coagulación, de inhibidores de la coagulación y de proteínas fibrinolíticas, y altos niveles de factor VIII y de Factor de Von Willebrand.

Con relación a las plaquetas, la trombocitopenia es provocada por hiperesplenismo y por disminución de trombopoyetina. Desde el punto de vista funcional, a pesar de su bajo número, su actividad procoagulante está completamente preservada en los pacientes cirróticos. Esta actividad es favorecida por los niveles elevados de Factor de Von Willebrand, y contrarrestada por el NO y la prostaciclina (89)

En cuanto a los factores de coagulación, hay disminución tanto de la protrombina y de los factores V, VII, IX, X, XI, como de los niveles de sustancias anticoagulantes como las proteínas C, S, alfa2-macroglobulina y antitrombina. El factor VIII se encuentra elevado. Los niveles de fibrinógeno se encuentran dentro de límites normales, aunque pueden estar disminuidos en fases avanzadas de la enfermedad.

Adicionalmente el sistema fibrinolítico presenta un descenso de factores anti-fibrinolíticos (antiplasmina, inhibidor de la fibrinólisis activable con trombina) y de plasminógeno (90).

En la literatura reciente se ha postulado que en el paciente cirrótico los procesos responsables de mantener la hemostasia se hallan “*re-balanced*” como consecuencia de alteraciones tanto prohemostáticas como antihemostáticas (90, 91).

Tabla 1. Alteraciones de la coagulación en el paciente con cirrosis hepática. Sistema hemostático en condición de “*re-balanced*” entre las sustancias procoagulantes y las anticoagulantes.

| ALTERACIONES ANTICOAGULANTES | ALTERACIONES PROCOAGULANTES |
|---|--|
| Disminución de Factores II, V, VII, IX, X, XI | Disminución Proteína C y S, antitrombina III |
| Trombocitopenia | Altos niveles Factor Von Willebrand |
| Aumento producción NO | Aumento Factor VIII |
| Aumento tPA | Altos niveles PAI-1 |
| Disfibrinogenemia | Disminución de Plasminógeno |
| Disminución Factor XIII y α 2-antiplasmina | |

Sin embargo, este estado de equilibrio es frágil dado que los niveles de sustancias procoagulantes y anticoagulantes, están por debajo de los límites normales. Factores como la uremia, la sepsis, la sobrecarga de volumen y los cambios hemodinámicos con aumento de la hipertensión portal, rompen el delicado equilibrio y dan lugar a que la balanza sea desviada hacia el sangrado o hacia la hipercoagulabilidad (92, 93).

Las pruebas rutinarias de laboratorio como INR, aTPP, plaquetas y fibrinógeno, dan información del inicio de formación del trombo pero no dan información sobre la calidad del mismo y/o presencia de fibrinólisis. La tromboelastografía (Figura 7) da información de manera rápida, sobre las propiedades viscoelásticas del trombo, especialmente de la potencia del mismo, y de la presencia y gravedad de fibrinólisis *in vitro*, facilitando el correcto manejo de la hemostasia en el paciente cirrótico.

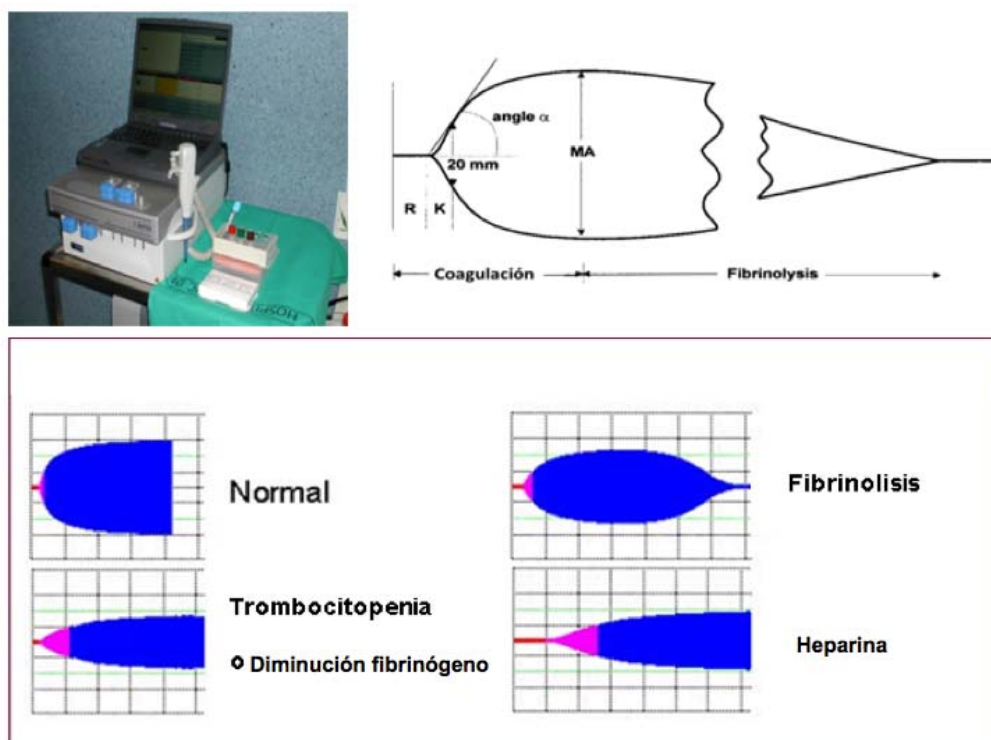


Figura 7. Tromboelastografía rotacional (ROTEM). Entre los datos de mayor interés determinados *in vitro* y a 37°C destacan: R tiempo de coagulación (polimerización del fibrinógeno); ángulo α refleja la velocidad de formación del trombo; MA máxima amplitud refleja la máxima interacción plaquetas-fibrinógeno a nivel de los receptores GPIIb-IIIa. Ejemplo de las imágenes de normalidad en la formación del trombo; lisis rápida del trombo: fibrinólisis; disminución de MA: déficit de plaquetas y/o fibrinógeno; alargamiento R: efecto de la heparina.

2.1.5. Valoración clínica del grado evolutivo de la enfermedad

La cirrosis es una enfermedad cuyo empeoramiento evolutivo puede ser caracterizado mediante la categorización con la clasificación de Child-Turcotte-Pugh (Child) y/o el Model for End-stage Liver Disease score (MELDs). Estos índices ofrecen información sobre la severidad de la enfermedad y la gravedad de las alteraciones sistémicas secundarias (94).

La clasificación de Child fue diseñada originalmente por Child y Turcotte en 1964, para predecir la mortalidad después de cirugía derivativa (*shunt* porto-cava, meso-cava); posteriormente, en 1973 fue modificado por Pugh y colaboradores, quienes reemplazaron el criterio de estado nutricional por el de tiempo de protrombina, para usar la puntuación en pacientes a quienes se realizaba transección esofágica de várices sangrantes. Esta puntuación ha demostrado ser una buena herramienta tanto para evaluar el deterioro funcional hepático como para predecir el riesgo perioperatorio en cirugía electiva y de urgencia distinta a la cirugía de hipertensión portal y del TH. La precisión de la puntuación como predictor de riesgo quirúrgico está limitada por la

naturaleza subjetiva de la valoración de los parámetros que incluye y por lo arbitrario de los puntos de corte escogidos para los parámetros bioquímicos (Tabla 2).

Tabla 2. Puntuación de Child-Turcotte-Pugh

| PARÁMETRO | PUNTOS | | |
|--|--------|----------------------------------|------------------------------------|
| | 1 | 2 | 3 |
| Bilirrubina (mg/dl) | < 2.0 | 2.0 – 3.0 | > 3.0 |
| Albúmina (g/dl) | >3.5 | 2.8 – 3.5 | > 2.8 |
| International Normalized Ratio | < 1.7 | 1.7 – 2.2 | > 2.2 |
| Ascitis | No | Controlada con medicación | Refractaria al tratamiento |
| Encefalopatía | No | G I-II Controlada con medicación | GIII-IV Refractaria al tratamiento |
| Clase A= 5-6 puntos, Clase B=7-9, Clase C=10-15 | | | |

El desarrollo de un modelo de regresión lineal, conocido como MELD (Model for End-Stage Liver Disease) para tratar de predecir la mortalidad de pacientes cirróticos a los que se les realizaba un *shunt* portosistémico intrahepático transyugular (TIPS), identificó el \log_e de las concentraciones de creatinina, bilirrubina y el valor de INR, como predictores independientes de la supervivencia. La puntuación de MELD se calcula con la siguiente fórmula matemática:

$$MELDs = (9.6 \times \log_e[Creatinina \text{ mg/dl}]) + (3.8 \times \log_e[Bilirrubina \text{ mg/dl}]) + (11.2 \times \log_e[INR]) + 6.4$$

La puntuación oscila entre 7 y 40. Actualmente se utiliza como predictor de morbimortalidad en diversas cohortes de pacientes cirróticos (infecciones, sangrado de várices esofágicas, receptores de TH) y como criterio para la ubicación de los receptores en la lista de espera de TH.

Aún cuando los trabajos publicados no han logrado precisar el valor pronóstico de las puntuaciones de Child y MELD (95, 96) sobre la morbimortalidad post-TH, algunos artículos han encontrado que una puntuación de MELD alta es factor de riesgo independiente para morbilidad (57, 97). Recientemente también se ha aportado evidencia de que la puntuación de MELD ajustada con el sodio (NaMELDs) ha demostrado ser un buen predictor de mortalidad post-TH (98).

2.2. POLINEUROPATÍA AMILOIDÓTICA FAMILIAR

2.2.1. *Definición*

La Polineuropatía Amiloidótica Familiar (PAF) es una enfermedad sistémica hereditaria autosómica dominante, de curso mortal, causada por mutaciones en las proteínas transthyretina (TTR), apolipoproteína A-1 y gelsolina; siendo la mutación de la TTR la más común de las formas de PAF (99, 100). La PAF fue descrita por primera vez por Andrade en 1952 en un grupo de pacientes portugueses con polineuropatía y mutación de la TTR; otros grupos poblacionales afectados se encontraron posteriormente en Japón (101) y Suecia. Actualmente se sabe que hay más de 100 focos de población que presentan mutaciones o deleciones en el gen de la TTR alrededor del mundo. La sustitución más común es la del aminoácido valina por metionina en la posición 30 en el cromosoma 18 (ATTR Val30Met) (100).

La PAF se caracteriza por el depósito de las fibrillas de amiloide, cuyo precursor es la variante de TTR producida esencialmente en el hígado (100). La enfermedad es progresiva, y se manifiesta con neuropatía de miembros inferiores seguida por neuropatía de miembros superiores, disautonomía e infiltración cardíaca, renal y gastrointestinal (102). El pronóstico empeora cuando aparecen arritmias, miocardiopatía restrictiva y fallo renal, secundarios a la afectación del riñón y del corazón (99).

En general, la sintomatología aparece hacia la tercera década de la vida, y presenta un curso inexorable que lleva a severa discapacidad y a la muerte. El estadio terminal de la enfermedad, con caquexia y deterioro funcional severo, se alcanza aproximadamente diez años después del diagnóstico (101, 103).

El diagnóstico de PAF requiere de un alto grado de sospecha clínica. En estadios tempranos los síntomas y signos de la neuropatía son difíciles de interpretar. La asociación de polineuropatía sensitivo-motora con o sin disautonomía, junto a la existencia de antecedentes familiares, orientan hacia la posibilidad de PAF.

La sospecha diagnóstica puede confirmarse mediante biopsia (102), que se obtiene de mucosa rectal (sensibilidad del 75-85%), grasa abdominal (sensibilidad del 84-88%), encía, glándula salivar menor o nervio periférico. La biopsia debe mostrar los depósitos extracelulares de amiloide en el espacio endoneural, que con tinción de rojo Congo se mostrarán color rosa a la microscopia de luz y tendrán birefringencia verde manzana con luz polarizada (18, 104). Sin embargo, una biopsia sin hallazgos de amiloide no descarta la enfermedad, y debe indagarse entonces por la presencia de signos de

compromiso orgánico como miocardiopatía, disfunción renal y disautonomía. Pueden ser necesarias las biopsias de órganos con sospecha de afectación como riñón, hígado o corazón (99). La biopsia endomiocárdica es un recurso a considerar, si métodos menos invasivos no logran demostrar el amiloide.

Otras valoraciones clínicas y de test diagnósticos, que son necesarios para el diagnóstico, incluyen el examen oftalmológico riguroso, la electromiografía, el ecocardiograma transtorácico que puede mostrar el destello granular refractivo del amiloide como hallazgo patognomónico, el test de Holter, la *scintigrafía* cardíaca (18) con ^{123}I -MIBG y el perfil genético (100).

En 1990, el trasplante hepático se constituyó como indicación terapéutica en la PAF (7, 105-109). El TH, en fases iniciales de la enfermedad, revierte la neuropatía y detiene la afectación renal y gastrointestinal (110-114). Aunque, la afectación del sistema de conducción cardíaco y de la fibra cardíaca sigue progresando (115-119).

La supervivencia post-TH a cinco años es cercana al 92% (113, 120). Sin embargo, en el seguimiento post-TH, el TH no previene la aparición de arritmias que requieran inserción de marcapasos. Más aún, el riesgo anual de desarrollar arritmias no cambia a pesar del TH (115).

2.2.2. Fisiopatología

La transthyretina es una proteína plasmática transportadora de hormona tiroidea y de vitamina A/RBP (proteína unida al retinol). La TTR es una proteína tetramérica con sitios centrales de unión para la tiroxina, y receptores de superficie para vitamina A/RBP (104). La TTR es sintetizada mayoritariamente en el hígado, aún cuando se expresa también en el plexo coroideo y en el epitelio pigmentario de la retina. A pesar de que se produce desde el período embrionario y a lo largo de la vida, no es una proteína esencial.

La mayoría de los pacientes con PAF son heterocigotos para la mutación genética y pueden producir tanto la proteína normal como la anormal. Casi todas las mutaciones son el resultado de la sustitución de un aminoácido, pero pueden presentarse o bien por la delección de un codón entero de 3 bases, o bien por la sustitución de un doble nucleótido en un codón (104).

La variante anormal de la TTR es sintetizada desde el nacimiento pero la formación de amiloide no comienza sino hasta la vida adulta (104); es probable que factores asociados con el proceso de envejecimiento sean los responsables de iniciar la

formación del amiloide. La amiloidosis es la infiltración por depósitos insolubles de fibrillas de proteínas alineadas de forma anti-paralela, que resisten a la proteólisis y causan disrupción mecánica y estrés oxidativo local en diversos órganos.

Hasta el momento, la razón por la cuál los cambios en la estructura de la proteína llevan a la iniciación de la formación de amiloide no es clara; de hecho, incluso la proteína normal puede presentar una tendencia a la formación de fibrillas amiloideas. Tampoco está dilucidado el mecanismo responsable de la alteración del catabolismo, dado que las fibrillas de amiloide están compuestas de fragmentos derivados de la proteólisis de la TTR mutada y de la normal. La TTR es una proteína cuya concentración en el plasma es alta (20-40 mg/dl) y permanece de uno a dos días, siendo el hígado y el riñón los órganos responsables de su catabolismo y proteólisis. No se conoce la razón por la cuál en estos dos órganos la cantidad de depósito amiloideo no es significativa (104).

En estadios tempranos el compromiso del tejido nervioso es alrededor de las arteriolas, llevando a desmielinización en fases avanzadas. Los depósitos de amiloide se han encontrado en el sistema nervioso periférico, en los ganglios del sistema nervioso autónomo, en el vítreo, en el tracto gastrointestinal, en el músculo y en el sistema de conducción cardíacos, con depósitos en el nodo sinusal y en las ramas de los haces intraventriculares, en el riñón y en los vasos sanguíneos. El compromiso renal que incluye síndrome nefrítico y fallo renal, afecta entre el 6 y el 30% de los pacientes.

La infiltración amiloidea del corazón interrumpe su función contráctil, la conducción eléctrica y el flujo sanguíneo coronario. El amiloide infiltra el intersticio del corazón con depósitos nodulares y filamentos que se ramifican y entrelazan con los miocitos. Además del efecto mecánico, el amiloide induce estrés oxidativo que produce lesión celular y deprime la propiedad contráctil de la fibra. Además, altera el balance de las metaloproteinasas de la matriz intersticial y sus inhibidores, lo que lleva a modulación de la composición y remodelación de dicha matriz. El compromiso de la microvascularización miocárdica da lugar a isquemia.

2.2.3. Impacto sobre el sistema cardiovascular y el sistema nervioso

La manifestación clínica principal de las mutaciones en el gen de la TTR es la polineuropatía. El compromiso neuronal es iniciado por el depósito amiloideo en fibras de diámetro pequeño, afectando primero a los miembros inferiores en forma ascendente, con pérdida de sensibilidad térmica, y luego los miembros superiores. Se presentan además disestesias que pueden estar acompañadas de grados variables de dolor.

El compromiso motor se expresa cuando está avanzada la neuropatía sensitiva, llevando al enfermo a la postración en silla de ruedas. La neuropatía autonómica ocurre relativamente pronto en el curso de la enfermedad, sus manifestaciones incluyen impotencia sexual, trastornos de la motilidad gastrointestinal y retención urinaria (17).

En el ojo, cuando el depósito de amiloide es en las fibras nerviosas ciliares, se presenta deformidad pupilar que es patognomónica de PAF; las opacidades vítreas se ven hasta en el 20% de los pacientes y pueden ser parte del síndrome oculo-lepto-meníngeo. La amiloidosis oculo-lepto-meníngea involucra el tejido nervioso cerebral y medular, y clínicamente cursa con convulsiones, hidrocefalia, infartos medulares y hemorragia cerebral.

Los trastornos funcionales derivados de la neuropatía son responsables de la morbilidad de los enfermos con PAF, sin embargo la principal causa de morbimortalidad actualmente es la cardiomiopatía restrictiva (19). Los síntomas de la cardiopatía incluyen debilidad generalizada y disnea; si la disautonomía está presente hay principalmente hipotensión ortostática. Inicialmente la disfunción diastólica se hace evidente en el ecocardiograma, con el progreso de la enfermedad las paredes del corazón se tornan rígidas, constriñendo la relajación y la distensibilidad; la elevación secundaria de las presiones de llenado promueven la dilatación de las aurículas (18, 121). La disfunción sistólica es originada por la necrosis de los miocitos y la fibrosis del intersticio, así como por isquemia secundaria al compromiso microvascular. Si hay depósitos de amiloide en el endocardio se puede generar incompetencia valvular que empeora el fallo del corazón.

Las arritmias pueden ocurrir, en fases tempranas hay bloqueo aurículo-ventricular y bloqueo sinusal, tardíamente la fibrilación auricular es usual, derivando en fallo cardiaco (18).

La disautonomía cursa con bloqueo tanto del impulso adrenérgico al corazón como de los mecanismos neurohumorales compensatorios. La hipotensión ortostática y la falta de incremento en las resistencias sistémicas en pruebas de mesa basculante, demuestran el bloqueo de la respuesta simpática con vasoconstricción a pesar del mantenimiento de la respuesta miogénica vascular.

La incompetencia del corazón para compensar cambios drásticos de la precarga ventricular durante el TH, y la alta incidencia de trastornos de conducción cardiaca son las causas de la morbilidad intraoperatoria (21) de los pacientes con PAF. Además, cuando los pacientes receptores de TH son a su vez donantes en el programa “dominó”,

la técnica de exclusión vascular puede aumentar la complejidad del desempeño del corazón que cuenta con poca capacidad de adaptación (20, 122, 123).

El electrocardiograma, como prueba diagnóstica, puede dar información sobre el grado de afectación cardíaca. El bajo voltaje del complejo QRS en las derivaciones precordiales está relacionado con el aumento en el grosor de la pared secundario al depósito de amiloide. Con frecuencia se encuentra patrón de pseudoinfarto y alteraciones de la conducción (fibrilación auricular, *flutter* auricular, bloqueo aurículo-ventricular, QT alargado). En el ecocardiograma transtorácico pueden observarse la presencia de gránulos de destello refractivo junto con hipertrofia ventricular con engrosamiento de septo interventricular, que son característicos de depósito de amiloide y cardiopatía restrictiva. En fases iniciales hay alteración de la relajación isovolumétrica por lo que la velocidad del flujo precoz de la válvula mitral (E) disminuye mientras aumenta la velocidad de llenado sistólico tardío (A), disminuyendo la relación E/A (63, 64). La scintigrafía nuclear es muy poco específica. La resonancia nuclear magnética cardíaca es una buena prueba de diagnóstico diferencial con otras etiologías de cardiomiopatías (124).

La definición de criterios para inserción de marcapasos definitivo y la adaptación de la técnica quirúrgica evitando los cambios bruscos de precarga, son fundamentales para la buena evolución del TH, ya que éste no revierte la afectación cardíaca. Actualmente, tanto el diagnóstico del grado de disautonomía antes del TH como el seguimiento de la misma post-TH, con la *scintigrafía* con ^{123}I -MIBG, facilitan la toma de decisiones sobre el momento correcto para inserción del marcapasos.

2.3. TRASPLANTE HEPÁTICO

2.3.1. *Reseña histórica*

El TH es un procedimiento quirúrgico de alta complejidad que está indicado en pacientes con diagnóstico de cirrosis descompensada, carcinoma hepatocelular, enfermedades genéticas del hígado que provocan daño a otros órganos, y en fallo hepático agudo.

El TH ha sido uno de los avances más importantes de la medicina en los últimos 60 años (1, 93, 125-128). Desde las publicaciones iniciales de Medawar en 1943, en las que estableció que el rechazo de un organismo hacia las células de otro es un fenómeno inmunológico, el objetivo ha sido inducir tolerancia al tejido injertado. A lo largo de las

décadas, los avances en el conocimiento sobre inmunidad han ido de la mano de los avances en la experiencia quirúrgica. Inicialmente, Welch en 1955 y Moore en 1958, desarrollaron modelos quirúrgicos de trasplante hepático en perros. En el año 1963, después de 200 trasplantes experimentales en caninos, Starlz realizó el primer TH de donante cadavérico en humano, aunque el primero realizado con éxito ocurrió cuatro años después en la Universidad de Colorado (Estados Unidos de América). En 1968 Calne llevó a cabo el primer trasplante hepático en Europa. Ambos efectuaron la mayoría de los TH hasta el año 1977.

Uno de los problemas iniciales del TH lo constituía la inestabilidad hemodinámica durante el procedimiento quirúrgico. El desarrollo del sistema de *bypass* veno-venoso por Shaw en el año 1984 en la Universidad de Pittsburg, contribuyó de forma importante a la mejora en los resultados del TH. El primer trasplante reducido fue llevado a cabo de manera simultánea por dos grupos independientes: Broelsch en los Estados Unidos, y Bismuth en Francia, en 1989. Pichlmayr reportó el primer *split* en 1989. La técnica de *piggy-back* con preservación de la vena cava del receptor, fue introducida por Tzakis en 1989. En 1990, Broelsch reportó los primeros 20 trasplantes hepáticos de donante vivo en los Estados Unidos. En 1991, Holmgren llevó a cabo el primer trasplante dominó, usando un hígado de un donante diagnosticado de PAF. En 1992, Belghiti introdujo una modificación a la técnica del *piggy-back* con anastomosis cavo-cava latero-lateral. En 1993 Hashikura trasplantó un lóbulo izquierdo a un adulto, y en el mismo año, Yamaoka implantó un lóbulo derecho en un receptor pediátrico. En 1998 Tzakis desarrolló la técnica de trasplante hepático con hemitransposición cavo-portal, para casos de trombosis difusa de la vena porta. En el año 2002, fue reportada por Cherqui la primera hepatectomía laparoscópica en donante vivo.

Actualmente el número de trasplantes y su pronóstico han mejorado, no solo debido a los avances en la técnica quirúrgica descritos anteriormente, sino también debido a la optimización del receptor, a la creación de mejores métodos de preservación del injerto, a la monitorización intraoperatoria y a los avances en el campo de la inmunosupresión (129). La supervivencia del TH al año, 5 años y 10 años, es alrededor del 90%, 85% y 70%, respectivamente.

2.3.2. Indicaciones y contraindicaciones

La lista de indicaciones de TH es amplia (Tabla 3) aunque cada centro trasplantador posee criterios individualizados.

Las contraindicaciones del TH son: escasa o nula adherencia al tratamiento y/o trastornos psicológicos, imposibilidad para la abstinencia al consumo, uso y abuso de drogas y/o alcohol, edad avanzada, trombosis completa de la vena porta, enfermedad cardiovascular o pulmonar severa, sepsis no controlada, fallo orgánico múltiple irreversible y neoplasias extrahepáticas.

Tabla 3. Indicaciones de TH

| INDICACIÓN | DESCRIPCIÓN |
|---|--|
| Enfermedad hepática crónica benigna | |
| <i>Cirrosis hepática</i> | Hepatitis viral: HVB, HVC, HVD |
| | Hepatitis autoinmune |
| | Cirrosis alcohólica |
| | Cirrosis criptogenética |
| <i>Colestasis</i> | Colangitis esclerosante primaria |
| | Cirrosis biliar primaria |
| | Colangitis esclerosante secundaria |
| | Síndrome colestásico familiar |
| | Atresia de la vía biliar |
| <i>Enfermedades metabólicas/genéticas</i> | Polineuropatía amiloidótica familiar |
| | Deficiencia de alfa1-antitripsina |
| | Enfermedad de Wilson |
| | Hemocromatosis |
| | Enfermedades por depósito de glucógeno |
| | Galactosemia |
| | Tirosinemia |
| | Beta-talasemia |
| | Mucoviscidosis |
| Enfermedad hepática aguda | |
| <i>Fallo hepático agudo fulminante</i> | |
| <i>Fallo hepático agudo del embarazo</i> | |
| <i>Trauma hepático severo</i> | |
| <i>Síndrome "Small-for-size"</i> | |
| Cáncer | |
| <i>Hepato carcinoma / cirrosis</i> | |
| <i>Carcinoma hepatocelular fibrolamelar</i> | |
| <i>Metástasis tumores neuroendocrinos</i> | |
| <i>Hemangioendotelioma epiteliode</i> | |
| Otros | Enfermedad Poliquística |
| | Echinococosis |
| | Enfermedad Budd-Chiari |

2.3.3. Técnica quirúrgica

El abordaje estándar para la realización del trasplante hepático es una incisión subcostal bilateral con una prolongación de la herida sobre la línea media en dirección cefálica, extendiéndose hacia el xifoides, también conocida como incisión tipo “Mercedes”. Otro tipo de abordaje es el conocido como incisión en “J”, laparotomía media supraumbilical con proyección hacia el flanco izquierdo, usada según la preferencia del cirujano.

El procedimiento del trasplante consta de una primera fase de extracción del hígado (hepatectomía) y de una fase posterior de implantación del nuevo órgano (130).

La fase de hepatectomía comienza con la liberación del hígado de sus ligamentos. Consecutivamente, se seccionan los ligamentos: redondo, falciforme, triangular izquierdo, gastro-hepático, y triangular derecho hasta la vena cava inferior. A continuación se procede con la disección las estructuras del hilio hepático, seccionándolas lo más proximales al hígado como sea posible.

Generalmente, se comienza con la tracción lateral derecha del infundíbulo vesicular para identificar el conducto cístico que se secciona entre ligaduras, así como la arteria cística. Entonces se procede a identificar y seccionar la vía biliar principal. La disección hiliar se continúa con el aislamiento y sección de las ramas de la arteria hepática, para finalizar con el aislamiento de la vena porta.

A partir de este punto existen dos posibilidades fundamentales para completar la hepatectomía:

Técnica clásica: En esta técnica, se incluye la vena cava inferior retrohepática en el explante. Para ello, se secciona la vena cava inferior infradiafragmática, inmediatamente por encima de la desembocadura de las venas hepáticas, y, a nivel infrahepático, por encima la desembocadura de la vena renal derecha (Figura 8).

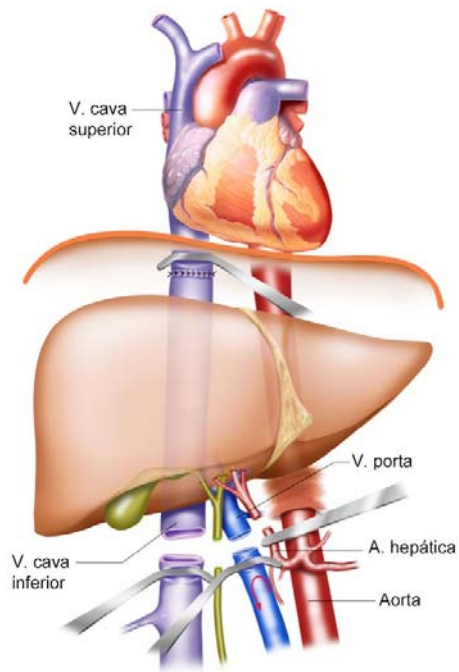


Figura 8. Técnica quirúrgica clásica de explante hepático.

Mediante la realización de esta técnica, en la fase anhepática, existe un clampaje total de la vena cava inferior y vena porta. Por ello, en la mayoría de ocasiones, cuando se realiza la misma, será necesaria la utilización de un *bypass* veno-veno de la vena cava inferior y del territorio esplácnico (Figura 9).

Técnica de "piggyback": En esta técnica se preserva la vena cava inferior para lo cual es necesaria la liberación de la misma del hígado, y el aislamiento y sección de las venas hepáticas antes de su desembocadura en la misma. Mediante esta técnica se mantiene el retorno venoso de la vena cava inferior a la aurícula derecha y, además, permite la realización de un *shunt* portocava temporal durante la fase anhepática para descongestionar el territorio esplácnico (Figura 9.). En la actualidad, la preservación de la vena cava inferior asociada a la realización de un *shunt* porto-cava temporal es la técnica de elección en muchas instituciones (131, 132).

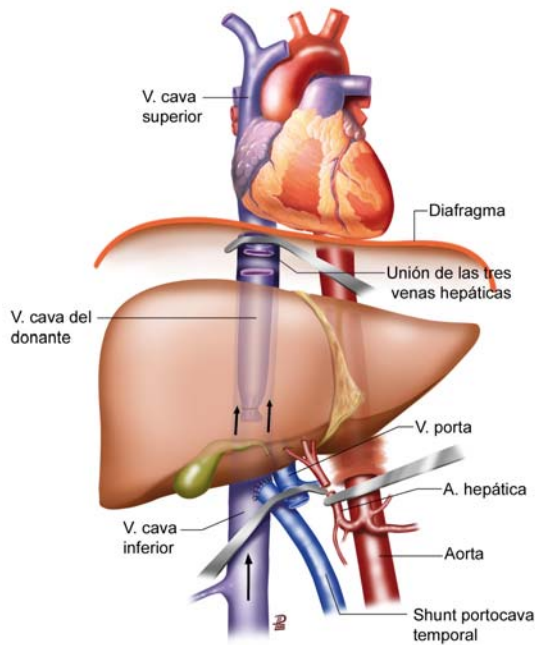


Figura 9. Técnica quirúrgica de preservación de la cava de explante hepático (Técnica de *piggy-back*)

La fase de implantación del nuevo injerto comienza con la anastomosis de las venas de drenaje del órgano (133, 134). Si se ha realizado la técnica clásica de hepatectomía, será necesaria la anastomosis de la VCI supra e infrahepática. En la técnica de preservación de VCI, será necesario crear un ojal uniendo las tres venas hepáticas para garantizar el adecuado drenaje venoso del injerto y para ello es necesario pinzar lateralmente la VCI. En caso de que exista una gran separación de las venas hepáticas, con una VHD muy lateralizada, puede ser necesaria la realización de una anastomosis cavo-cava latero-lateral y cerrar las tres venas hepáticas del receptor. Como es evidente, en las técnicas de implantación con preservación de VCI, siempre hay que cerrar la VCI infrahepática del injerto.

A continuación se realiza la anastomosis de la vena porta, previa sección del shunt portocava, en caso de que se haya realizado, y entonces se procede a la reperusión del injerto. Posteriormente se realiza la anastomosis arterial, y finalmente la anastomosis de la vía biliar, generalmente con el colédoco del receptor de forma término-terminal, tras extirpar la vesícula biliar. En casos seleccionados se puede reconstruir la vía biliar mediante una anastomosis digestiva (hepático-yeyunostomía en Y de Roux).

2.3.4. Cambios hemodinámicos durante el TH

Durante el procedimiento quirúrgico del TH, en la fase de la hepatectomía, la pérdida considerable de ascitis y volumen sanguíneo, junto con el clampaje/desclampaje de los grandes vasos para la extracción del órgano enfermo, marcan situaciones de compleja inestabilidad hemodinámica. El empleo de la técnica de preservación de la vena cava con *shunt* porto-cava temporal, obvia los cambios volémicos bruscos y es muy bien tolerada incluso en pacientes con poca reserva cardíaca. Con la técnica clásica o bien cuando el clampaje de la cava compromete considerablemente el flujo sanguíneo, las modificaciones del volumen sanguíneo disminuyen de manera drástica la precarga. El tratamiento con infusión de cristaloides y uso de vasopresores puede no bastar para restablecer la hemodinámica tras la exclusión vascular. Ante este escenario la alternativa del uso del *bypass* veno-venoso es un recurso a considerar. La utilización de sangre y hemoderivados ha disminuido en la última década por la implementación de la terapia de reposición volémica restrictiva y por una mejoría en la técnica quirúrgica. Sin embargo, la posibilidad de una complicación hemorrágica no desaparece por completo.

Durante la fase anhepática, el clampaje supra e infrahepático de la vena cava inferior disminuye rápidamente el retorno de la sangre del territorio esplácnico y de las extremidades inferiores al corazón. En consecuencia las presiones intracavitarias cardíacas disminuyen, así como el volumen sistólico y el gasto cardíaco. La inestabilidad cardiovascular generada es mayor cuanto menor sea la reserva funcional del corazón. La disminución del volumen circulante efectivo durante el clampaje genera incremento en las resistencias vasculares sistémicas, lo que aumenta la poscarga ventricular izquierda, y también genera incremento en la frecuencia cardíaca, lo que disminuye el tiempo de llenado ventricular. Como resultado hay una reducción del 50%- 70% del índice cardíaco.

Los mecanismos hemodinámicos compensatorios de la severa alteración hemodinámica, pueden mantener una estabilidad de la presión de perfusión tisular durante un cierto período de tiempo, de aproximadamente una hora. Cuando este tiempo es más prolongado, la presión arterial media baja y disminuye la presión de perfusión tisular, lo que incrementa la extracción de oxígeno hasta que la relación aporte/consumo se sitúa por encima del punto crítico. En este punto se establece una situación de hipoperfusión tisular.

En la cirugía de trasplante uno de los períodos más críticos es la reperfusión del injerto con el desclampaje de la vena porta, en el cual se presenta un incremento súbito de la

precarga, acompañado de un aumento de las presiones de llenado intracavitarias y de una disminución de la resistencia vascular sistémica con aumento de la resistencia vascular pulmonar. Se ha definido como Síndrome Posreperusión (SPR) cuando la disminución de la presión arterial sistólica es mayor del 30% de la presión previa, durante los cinco primeros minutos tras la reperusión del injerto y de más de un minuto de duración.

Como factores predictores de su presentación están el tiempo de isquemia fría y la no utilización de *shunt* porto-cava durante la cirugía; sin embargo, hay otros factores que pueden contribuir a su desarrollo, como la calidad del injerto (órgano subóptimo), fallo renal pre-TH, la reserva cardiovascular del receptor, y las altas concentraciones de citoquinas pro-inflamatorias (TNF-alfa, IL-1beta, IL-6 y IL-8) liberadas por el injerto con la reperusión (135). El impacto del SPR puede llegar a ser tan severo, que la mortalidad por arritmia, fallo cardiaco e infarto de miocardio puede alcanzar el 2%. Además, la presencia de SPR se correlaciona con la mortalidad post-TH y con la supervivencia del injerto al año del trasplante.

En general, el control cuidadoso de las condiciones de precarga durante la cirugía es también indispensable dada la asociación existente entre volemia baja e insuficiencia renal postoperatoria.

2.3.5. Alternativas para minimizar los cambios hemodinámicos

La técnica del *bypass* veno-venoso (Figura 10) en el trasplante hepático descrita por Moore hacia 1960 fue utilizada por primera vez con éxito por Shaw en 1984. Consiste en la derivación extracorpórea de la sangre del territorio esplácnico (a través de la vena porta), y de la cava inferior (a través de la vena femoral o iliaca), hacia la aurícula derecha (a través de la vena basílica o de la vena yugular interna), mediante un circuito no heparinizado.

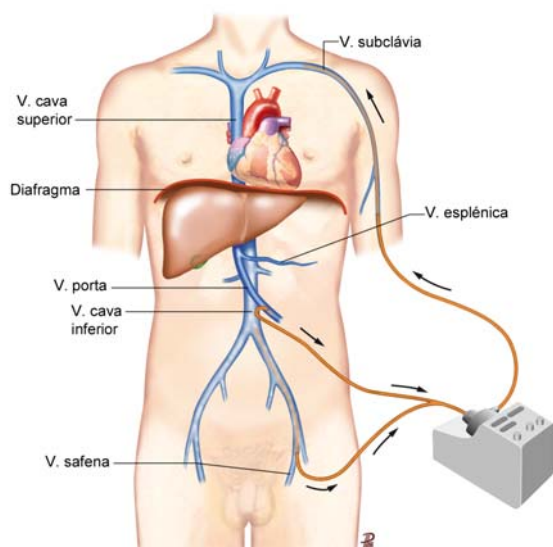


Figura 10. Técnica quirúrgica clásica con soporte de *bypass* veno-venoso para explante hepático

El clampaje de la vena cava inferior genera una presión retrógrada que oscila entre 30 y 50 mm Hg; esta presión facilita el drenaje de la sangre a lo largo del circuito del *bypass* hacia una bomba centrífuga no oclusiva. La cabeza de la bomba crea además una ligera presión negativa que incrementa la velocidad del flujo sanguíneo en el circuito. La sangre es así bombeada al circuito de retorno hacia la aurícula derecha. El flujo desviado por el sistema está calculado entre 1,5 a 5,0 litros por minuto. Sin embargo, flujos menores de 3 litros por minuto, aunque no logran normalizar el gradiente de presión de la vena cava inferior ni la presión de perfusión renal, son suficientes para normalizar la situación hemodinámica. Así mismo, flujos elevados (mayores a 5 litros por minuto), no tienen un mejor impacto en la hemodinámica sistémica. El *bypass* veno-venoso permite el mantenimiento de un volumen circulante y de presiones intracavitarias cardíacas adecuadas; no obstante el uso del *bypass* no normaliza el gasto cardíaco ni las resistencias vasculares sistémicas, como tampoco descomprime totalmente el lecho esplácnico, ni garantiza la perfusión renal (136).

Las indicaciones para utilizar el *bypass* veno-venoso dependen de la experiencia y de los protocolos de cada centro trasplantador (137-139). En general, se indica como alternativa para pacientes con extrema inestabilidad hemodinámica, hepatitis fulminante con hipertensión intracraneal mayor a 15 mm Hg., pacientes con cardiopatías, poliquistosis hepática, enfermedad de Budd-Chiari y en casos de hepatectomías para trasplante dominó. La instauración del *bypass* veno-venoso no está exenta de riesgos

(140), tales como la hipotermia por la pérdida de calor en el circuito extracorpóreo, el tromboembolismo pulmonar, la embolia aérea y la lesión vascular por la canulación.

2.4. RELEVANCIA CLÍNICA DE LA FUNCIÓN VENTRICULAR

2.4.1. Respuesta del corazón al incremento en el consumo de oxígeno

Las situaciones de alta demanda metabólica (cirugía, infección, etc.) obligan al organismo a mejorar el aporte de oxígeno a las células. El mantenimiento de la homeostasis corporal exige que el circuito circulatorio se adapte a las necesidades metabólicas incrementando, cuando sea necesario, la cantidad de sangre bombeada que fluye para alcanzar diferentes lechos microcirculatorios. Las estrategias para lograr este objetivo son el aumento en el gasto cardiaco y en la extracción tisular de oxígeno.

La eficiencia al acrecentar la tasa de extracción depende del aporte de oxígeno; si el aporte no se optimiza, el consumo de oxígeno se vuelve dependiente de la demanda y las células pueden virar su metabolismo a vías anaeróbicas muy costosas desde el punto de vista energético. El aporte de oxígeno se incrementa en función del aumento del gasto cardiaco, siempre y cuando la membrana alvéolo-capilar y la estructura de la hemoglobina sean normales.

La capacidad del organismo para aumentar el gasto cardiaco, regular la presión sanguínea sistémica y responder adecuadamente a elevaciones de la frecuencia cardiaca y de la precarga, depende de las propiedades del corazón y del lecho vascular en el cual eyecta la sangre. El corazón es un generador de energía hidráulica cíclica que es transferida a la sangre, produciendo presión y flujo sanguíneo (141). La cantidad de sangre que el corazón eyecta en cada latido, **volumen sistólico**, depende de la interacción de la precarga, de las condiciones de carga y de la contractilidad (142, 143):

- La precarga, entendida como la longitud de la fibra cardiaca alcanzada previa a la contracción, es la energía mecánica generada por el acortamiento de esta fibra.
- La poscarga es la tensión presente en la pared ventricular durante la contracción, y está determinada por la impedancia del lecho vascular y la impedancia del ventrículo izquierdo al final de la sístole.
- La contractilidad es una de las propiedades de la fibra muscular cardiaca que refleja la capacidad de formación y activación constante de puentes entre los

filamentos de actina y miosina. La capacidad contráctil es difícil de medir de manera independiente de las condiciones de carga.

La evaluación de la función de bomba del corazón, función sistólica, se puede hacer indirectamente a través de parámetros de *a) desempeño ventricular*: volumen sistólico y trabajo ventricular; *b) función ventricular*: fracción de eyección, velocidad media de acortamiento circunferencial de la fibra (144) y trabajo ventricular precarga reclutable; *c) contractilidad ventricular*: dP/dT_{max} . y estrés sistólico de la pared (145).

La función ventricular se puede medir entonces por medio del volumen sistólico, y el entendimiento de las características del comportamiento del corazón se facilita si se plantea a través de las curvas de relación presión/volumen.

En el corazón normal, cada incremento en la precarga genera un aumento proporcional en el volumen sistólico. Cuando la precarga es determinada por la presión ventricular izquierda de fin de diástole, la proporcionalidad de esta relación es exponencial. En la representación gráfica de este mecanismo (Figura 11), se ve la parte ascendente de la curva que refleja el aumento en el volumen sistólico (de A' a B') consecuente con el incremento en la precarga (de A a B), hasta un cierto punto en el cual la curva se aplana, e incrementos ulteriores en la presión ventricular (de C a D) no producen aumento concomitante en el volumen sistólico (D').

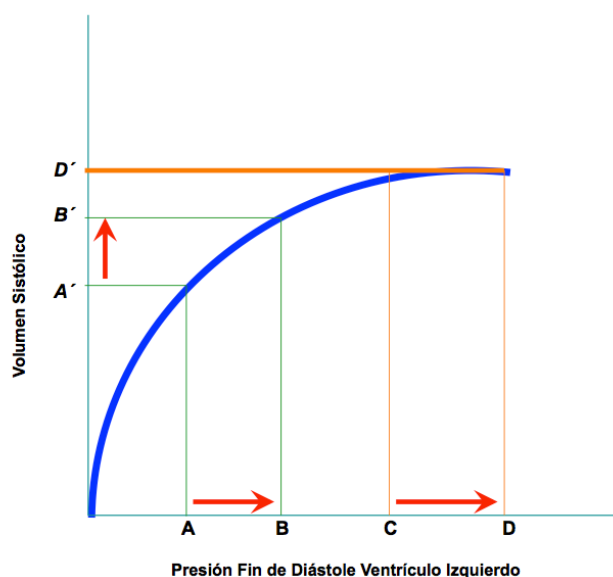


Figura 11. En el corazón sano, la curva que relaciona la presión de fin de diástole del ventrículo con el volumen sistólico, es de naturaleza exponencial.

El aumento en la poscarga genera disminución en la función del ventrículo, básicamente porque una mayor proporción de energía contráctil debe ser utilizada para el desarrollo de presión dentro del sistema. Esto produce aumento en el trabajo ventricular induciendo menos acortamiento de la fibra miocárdica, y por tanto reduce el vaciamiento ventricular y el volumen sistólico. En la Figura 12, se representa el cambio en el volumen sistólico ante modificaciones de la poscarga. En esta figura, además, se hace patente que, cuando la precarga es determinada por el volumen y no por la presión, la proporcionalidad entre el volumen sistólico y el volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo es lineal. Si la poscarga se incrementa mediante la infusión de fenilefrina, el aumento del volumen sistólico es mucho menor, y si la poscarga disminuye, por la infusión de nitroprusiato, el aumento del volumen sistólico es mucho mayor.

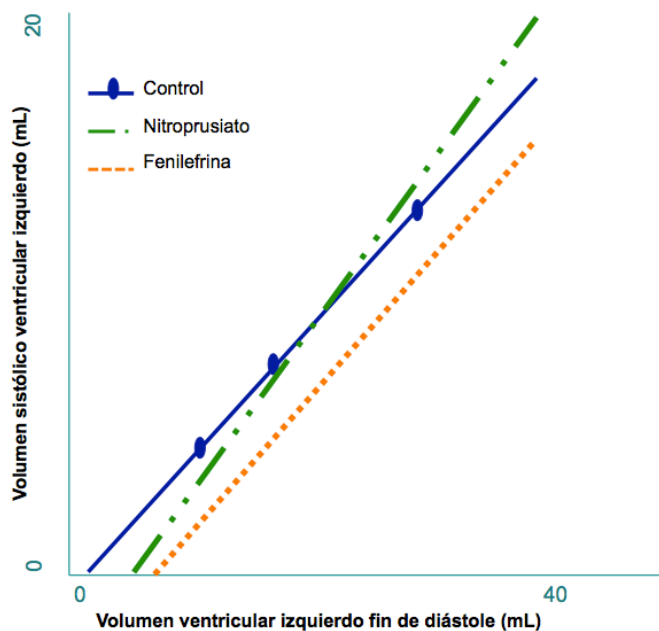


Figura 12. Volumen sistólico en función del volumen de fin de diástole ventricular izquierdo. Infusión de nitroprusiato (línea verde), infusión de fenilefrina (línea naranja) y control (línea azul). El aumento de la precarga genera aumento directamente proporcional del volumen sistólico (líneas azul, verde y naranja). El incremento en la poscarga ventricular (fenilefrina) provoca disminución del volumen sistólico. La disminución de la poscarga (nitroprusiato) provoca aumento del volumen sistólico. Modificado de Glower DD, Spratt JA, Snow ND, Kabas JS, Davis JW, Olsen CO, et al. Linearity of the Frank-Starling relationship in the intact heart: the concept of preload recruitable stroke work. *Circulation* 1985 May;71(5):994-1009.

El incremento en la contractilidad genera un aumento en el volumen sistólico. La línea recta que une el final de sístole ventricular en las curvas presión/volumen, con diferentes niveles de carga, puede ser un subrogado del estado de contractilidad del ventrículo (Figura 13). Un aumento en su pendiente supone que con la misma precarga se produce una mayor presión sistólica.

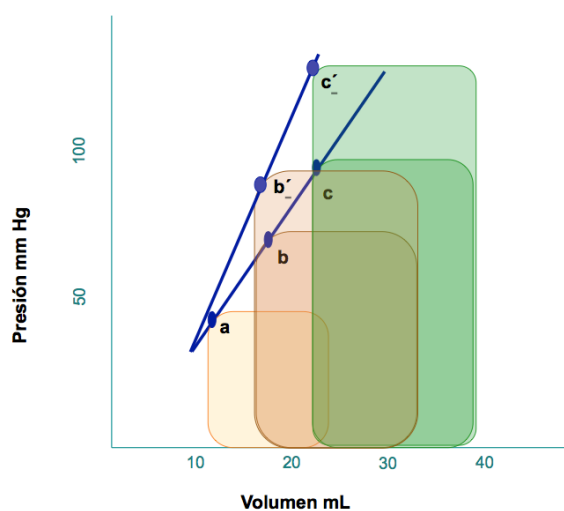


Figura 13. Curvas de volumen/presión durante el ciclo cardíaco. Los puntos azules (a, b, b', c, c') representan el final de la sístole a diferentes intensidades de precarga. La línea que une los puntos de las diferentes curvas representa la llamada elastancia ventricular. Con igual cambio de carga, el desplazamiento hacia arriba y a la izquierda (a, b', c') indica aumento de la contractilidad; el desplazamiento hacia abajo y a la derecha (a, b, c) disminución de la contractilidad.

Adicionalmente, en la Figura 11, la forma no lineal de la gráfica (curva exponencial) está determinada por la influencia que tiene el pericardio y el movimiento del septum interventricular sobre la medición de la presión ventricular(146). La utilización de la presión diastólica ventricular en vez del volumen (147) como índice de la precarga, siempre debe considerar esta influencia (148), sobre todo si se busca interpretar los cambios en el volumen sistólico. Es por ello que es razonable, para la estimación de la precarga, preferir la valoración del volumen ventricular, utilizando el ETE por ejemplo, que usar la presión enclavada de arteria pulmonar (PEAP) como subrogado de la presión diastólica ventricular (32, 33).

2.4.2. Determinación de la respuesta ventricular: incremento del volumen sistólico

Los cambios en el volumen sistólico son la manifestación de la adaptación del sistema cardiovascular, latido a latido, a condiciones de volumen intravascular, carga y contractilidad (145, 149-152).

El volumen sistólico es un parámetro fácil de calcular en la práctica clínica, y en pacientes críticos el incremento en el volumen sistólico mayor al 10% ($\Delta VS > 10\%$) en respuesta a la infusión rápida de líquidos (153-157), es un buen indicador de la capacidad del corazón para acomodarse a los cambios rápidos en el llenado ventricular (31, 158). Bendjelid y cols. (159) demostraron una fuerte correlación ($r^2=0.88$) entre el porcentaje de incremento en el volumen sistólico y la respuesta a la infusión de volumen, independientemente de modificaciones significativas en el volumen corriente y los parámetros de mecánica ventilatoria.

Un incremento en el volumen sistólico inferior al 10% puede ser debido a tres circunstancias:

- A que el ventrículo se encuentra en la parte plana de la curva de Starling (143, 160), es decir que incrementos sucesivos en la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo no causarán aumento en el volumen sistólico (Figura 11).
- A que la poscarga aumenta a expensas del incremento de la elastancia arterial (resistencia vascular) y del incremento de la elastancia de fin de sístole del ventrículo izquierdo (rigidez de la pared ventricular) (Figura 12). Por tanto el volumen sistólico será menor si la resistencia vascular y/o la rigidez de la pared ventricular son altas (como en los ventrículos hipertróficos con disfunción diastólica (121)).
- A que la capacidad contráctil del músculo cardiaco esté disminuida (Figura 14), y el ventrículo esté en la porción plana de la curva desplazada hacia abajo de la gráfica de Starling (161). En esta circunstancia el resultado sería que la infusión de líquidos conllevaría a edema de los tejidos (31)

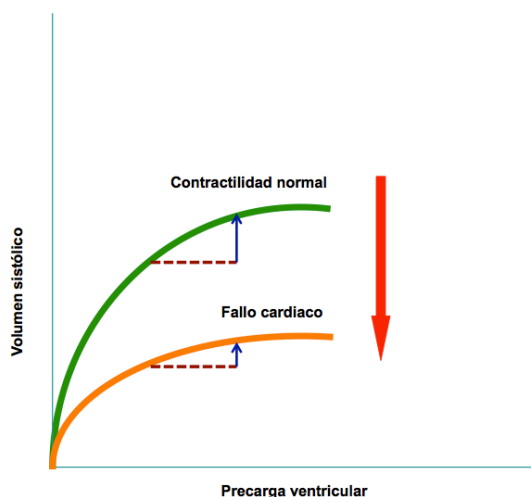


Figura 14. Relaciones de las curvas de Starling. Con el aumento de la presión del ventrículo izquierdo al final de la diástole hay un aumento del volumen sistólico (flechas azules). Las posiciones de las curvas (verde, contractilidad normal; naranja, contractilidad disminuida) están directamente influenciadas por la contractilidad del ventrículo izquierdo (flecha roja). A menor contractilidad menor aumento del volumen sistólico.

Durante el procedimiento quirúrgico del TH, los intensos cambios hemodinámicos (compromiso de los grandes vasos durante el explante y reperfusión del injerto), pueden poner al límite la capacidad de respuesta cardiaca del receptor para mantener el adecuado aporte de oxígeno, necesario en situaciones de alta demanda metabólica.

Aunque la presencia de miocardiopatía cirrótica y/o de disautonomía no contraindican el TH, el diagnóstico y valoración de su severidad es importante para el óptimo manejo anestésico-quirúrgico intraoperatorio, ya que las complicaciones cardiovasculares intraoperatorias son predictores de morbilidad y mortalidad en el postoperatorio inmediato. La medición del incremento del volumen sistólico, en la fase de mayor estrés hemodinámico con la reperfusión del injerto, aporta información orientativa sobre el desempeño del ventrículo, en un contexto en el que tanto el aumento del volumen intravascular (desclampaje), el incremento del tono simpático (estímulo adrenérgico endógeno y exógeno) y la respuesta barorrefleja, coexisten en detrimento de la función ventricular.

2.5. JUSTIFICACION PARA LA REALIZACIÓN DE ESTA TESIS

La comprensión del efecto de la enfermedad hepática en los diferentes órganos y sistemas, y el diagnóstico de las comorbilidades que presenta el paciente (27, 162),

determinan las decisiones sobre el manejo anestésico-quirúrgico durante el trasplante hepático (TH).

La inestabilidad del circuito circulatorio derivada del compromiso de los grandes vasos para la realización del explante, así como de la reperfusión del injerto, pueden conducir al corazón más allá del límite de sus posibilidades para mantener el adecuado aporte de oxígeno, en un contexto de alta demanda metabólica. La reserva cardíaca previa al TH y la patología que lo indica, marcan la suficiencia de la respuesta ventricular a situaciones concretas del procedimiento quirúrgico.

La incapacidad ventricular de responder al estrés hemodinámico intraoperatorio, especialmente al clampaje/desclampaje vascular y reperfusión del injerto, se ha asociado con reducción en la supervivencia, y con la presencia de complicaciones cardiovasculares mayores en la cirugía y en el post-TH inmediato(163), siendo su incidencia cercana al 70% (164). Las complicaciones más frecuentes son edema pulmonar (18% a 56%), que cursa generalmente de forma benigna con resolución hacia las 72 horas; infarto agudo de miocardio (7,3%) y arritmias (15,8%). Los factores predictores independientes para su presentación son historia de enfermedad cardíaca pretrasplante, el i-MELD *score* (*integrated MELD model*, incorpora sodio sérico y edad(98)) y, como se ha mencionado, la ocurrencia de eventos cardíacos adversos en el intraoperatorio (34, 164).

En relación con la supervivencia, dentro de las principales causas de mortalidad postoperatoria temprana(28) están los incidentes cardiocirculatorios intraoperatorios y la enfermedad cardíaca isquémica (162, 165-168). Durante el primer año post-TH la mortalidad de causa cardíaca oscila entre el 1% y el 2,7%. En cuanto a la mortalidad tardía, los eventos cardiovasculares aparecen como la tercera causa y se relacionan con el tratamiento inmunosupresor (169).

El impacto que sobre la morbi-mortalidad tiene el comportamiento del corazón frente al estrés hemodinámico en el TH, hace necesario buscar marcadores relacionados con la evolución de la enfermedad, que puedan predecir durante la evaluación previa, la presencia de incapacidad de respuesta ventricular adecuada a los cambios hemodinámicos agudos del peri-operatorio. Así mismo, el diagnóstico de la existencia de patología cardíaca de cualquier etiología es fundamental para poder determinar la reserva funcional ventricular (62, 170-172).

La finalidad de la valoración exhaustiva de la función cardíaca es facilitar el correcto manejo cardiocirculatorio y disminuir la morbilidad post-TH, más aún si se tiene en

cuenta que en la cirrosis, como lo han demostrado Torregrosa y colaboradores (173), la estructura y la función del corazón se normalizan entre los 9 y 12 meses post-trasplante; y en la PAF, el TH logra retrasar la progresión de la lesión.

La identificación de los pacientes con respuesta ventricular inadecuada al estrés hemodinámico de la reperfusión del injerto facilitaría el manejo de los cambios de precarga y con ello se podrían reducir la alta incidencia de complicaciones cardiovasculares mayores en el postoperatorio del trasplante hepático. Además, el análisis de los pacientes con inadecuada respuesta al estrés podría ayudar a identificar factores previos al TH que pudieran ser predictivos de la capacidad de respuesta ventricular (163). La determinación del riesgo de disfunción ventricular con la utilización una técnica, fácil y fiable, como es la valoración del incremento del volumen sistólico como medida de respuesta ventricular, sería útil para la elección de la adecuada técnica quirúrgica y para el manejo perioperatorio.

Por otra parte, el análisis del impacto del método de exclusión vascular en la capacidad de adaptación cardiovascular de los pacientes con disautomía severa es importante para reafirmar o no la exigencia sistemática de *bypass* veno-venoso en la exclusión vascular en el programa “dominó”, ya que el *bypass* no está exento de complicaciones. Si los pacientes con disautonomía cardiovascular mantienen la capacidad de adaptación a cambios agudos de precarga, la elección de la técnica de preservación de la vena cava para la extracción del órgano enfermo facilitaría el procedimiento quirúrgico y probablemente disminuiría la incidencia de morbilidad cardiovascular en el post-TH inmediato.

Los procedimientos de implante y explante del TH conllevan sobrecargas hemodinámicas. La capacidad de respuesta ante esta sobrecarga debería ser distinta según la reserva cardíaca previa del paciente, que está relacionada con la enfermedad que indica el trasplante. Una respuesta inadecuada se expresaría por mayor incidencia de complicaciones cardiovasculares intra y postoperatorias.

Los pacientes con cirrosis hepática avanzada sometidos a TH pueden presentar una disfunción cardíaca silente y tener una respuesta cardiovascular inadecuada al estrés hemodinámico generado por la reperfusión del injerto que se correlacione con las complicaciones cardiovasculares postoperatorias.

Los pacientes con polineuropatía amiloidótica familiar tienen alterada la respuesta cardiovascular al estrés hemodinámico durante la hepatectomía y la fase anhepática del TH, debido al bloqueo del estímulo adrenérgico cardíaco por depósito de amiloide. La preservación de vena cava con modificación de la resección de la vena hepática durante el explante hepático en estos pacientes, permite evitar el uso de *bypass* veno-venoso sin provocar cambios hemodinámicos severos durante la hepatectomía.

General

Evaluar la respuesta hemodinámica durante el trasplante hepático y las complicaciones cardiovasculares en dos indicaciones de TH: la cirrosis hepática y la PAF.

Específicos

- Evaluar la respuesta ventricular al estrés hemodinámico de la reperfusión del injerto en pacientes cirróticos y determinar el número de pacientes cirróticos que presentan respuesta ventricular inadecuada (pacientes no respondedores).
- Identificar factores pre-TH pronósticos de la respuesta ventricular inadecuada en pacientes cirróticos y si ésta influye en la presentación de complicaciones cardiovasculares en el postoperatorio inmediato y en la supervivencia del receptor al año del TH.
- Evaluar los cambios hemodinámicos e incidencias cardiovasculares, así como la función renal en pacientes con PAF, comparando las técnicas de exclusión vascular para la realización del explante: preservación de vena cava con *shunt* porto-cava temporal durante la fase anhepática y modificación de la resección de la vena hepática, *versus* la técnica clásica de hepatectomía con soporte de *bypass* veno-venoso.
- En pacientes con PAF, analizar si la técnica usada en la exclusión vascular para el explante influye en la supervivencia del receptor.

5. PACIENTES Y MÉTODOS

Para valorar la respuesta hemodinámica durante el TH, las complicaciones cardiovasculares y la influencia sobre ellas de la técnica de exclusión vascular, se escogieron para el estudio 274 pacientes cuya indicación de TH fue la cirrosis hepática, y 36 pacientes cuya indicación fue la polineuropatía amiloidótica familiar (PAF).

El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación de la Unidad de Trasplante Hepático del Hospital Clínic. En todos los pacientes, se aplicó el mismo protocolo de actuación (evaluación pretrasplante, técnica anestésica intraoperatoria, y cuidados postoperatorios en la Unidad de Cuidados Intensivos Hepáticos) definido por el comité de la Unidad de Trasplante Hepático del Hospital Clínic. Los procedimientos quirúrgicos tanto para los pacientes cirróticos como para los pacientes con PAF del programa “domino”, han sido estrictamente definidos y son escrupulosamente seguidos por todo el equipo de trasplante del Hospital Clínic.

El estudio fue retrospectivo analítico de un solo centro, Hospital Clínic, sobre los datos clínicos que se recogen de forma prospectiva en todos los trasplantes y están registrados en la base de datos de la Unidad de Trasplante del Hospital Clínic.

5.1 PROTOCOLO ANESTÉSICO

En todos los pacientes se realizó el mismo protocolo anestésico. En la sala de preanestesia y bajo sedación con midazolam intravenoso se procedió a la canulación de la arteria radial izquierda. La inducción anestésica se realizó según el estado clínico del paciente, con fentanilo, dosis bajas de ketamina, propofol y/o etomidato. Como relajante muscular se administró cisatracurio. Las características de la ventilación mecánica se adaptaron para mantener PaCO₂ entre 35-38 mmHg y PaO₂ entre 180-220 mmHg. Todos los pacientes se ventilaron con una PEEP de 8 mmHg. La analgesia se realizó con fentanilo, y se mantuvo el plano anestésico con desflurane (MAC 0.8-1). La monitorización incluyó frecuencia cardíaca mediante electrocardiografía continua con dos derivaciones (II y AVL), análisis de segmento ST continuo, analizador de gases inspirados y espirados, índice biespectral (BIS), pulsioximetría, ETCO₂, mediante monitorización con monitor IntelliVue® (Philips). La presión arterial invasiva continua radial y femoral, presión venosa femoral continua, las presiones pulmonares, gasto cardíaco continuo y saturación venosa mixta se midieron mediante catéter de arteria pulmonar (CCO/SVO₂, Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) colocado a través de

la vena yugular interna derecha. El índice cardíaco (IC) y el volumen sistólico indexado (VSI) fueron monitorizados continuamente a través del Vigilance II ® (Edwards). El objetivo terapéutico durante el trasplante hepático estuvo dirigido a mantener la presión arterial media superior a 65 mm Hg, el índice cardíaco superior a 2,8 litros por minuto por metro cuadrado y la presión venosa central inferior a 5 mm Hg. La fluidoterapia se realizó con cristaloides y albúmina al 5%, bajo el criterio de terapia restrictiva con la finalidad de evitar la coagulopatía dilucional y la presión en aurícula derecha mayor a 5 mm Hg. El criterio transfusional fue monitorizado mediante tromboelastografía (ROTEM) y con datos analíticos. El objetivo fue dirigido a mantener una hemoglobina entre 8 g/dl - 8,5 g/dl, plaquetas >45.000 y fibrinógeno > 1,5 g/l. Se administraron antifibrinolíticos ante la presencia de fibrinólisis por ROTEM y en ausencia de contraindicación formal. La infusión de dopamina se usó a necesidad; la infusión de dobutamina se utilizó si el índice cardíaco era inferior a 2,8 litros por minuto por metro cuadrado, con una presión arterial media mayor de 65 mm Hg. Si la presión arterial media era inferior a 65 mm Hg se adicionaba la infusión de norepinefrina. En el momento de la reperfusión del injerto, se administraron bolos de 10 microgramos de epinefrina con el fin de mantener la presión arterial media por encima de 50 mm Hg. En los pacientes con SHR el objetivo fue mantener la diuresis entre 0,5 a 1 ml/k/hora con perfusión de furosemida.

5.2 VARIABLES HEMODINÁMICAS INTRAOPERATORIAS

Las variables hemodinámicas registradas fueron frecuencia cardíaca (FC, latidos por minuto), presión arterial media (PAM, mm Hg), presión pulmonar media (PPM, mm Hg), presión aurícula derecha (PAD, mm Hg), presión enclavada de arteria pulmonar (PEAP, mm Hg), gasto cardíaco (GC, litros/minuto), índice cardíaco (IC, litros/minuto/m²), volumen sistólico indexado (VSI, mililitros/latido/m²). Las variables hemodinámicas calculadas fueron índice de resistencia vascular sistémica (IRVS, dinas.segundo.m².cm⁵), índice de resistencia vascular pulmonar (IRVP, dinas.segundo.m².cm⁵), índice de trabajo ventricular derecho e izquierdo (TVDI – ITVI, gramos.mililitro/latido/m²).

Todas las variables hemodinámicas analizadas fueron registradas en tres tiempos concretos del procedimiento quirúrgico en pacientes cirróticos: 30 minutos después de la inducción anestésica y previo al inicio de la cirugía (basal), cinco minutos antes de

liberar el clampaje de la vena porta (pre-reperusión) y 10 a 15 minutos después de liberar el clampaje de la vena porta (posreperusión).

En los pacientes con PAF, además de los anteriores tiempos, se registraron las variables hemodinámicas durante la fase de hepatectomía.

Además, se obtuvieron los datos de los cambios en el segmento ST, considerando valores patológicos cuando el segmento ST fue $>$ o $<$ a 2,5 mm así como la presencia de arritmias que precisaron tratamiento farmacológico o cardioversión eléctrica. También se objetivó el desarrollo del “Síndrome posreperusión” según los criterios clásicos previamente descritos en el apartado 2.3.4.

5.3 PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA

Se analizaron los datos de todos los pacientes cirróticos sometidos a TH entre enero de 2005 y diciembre de 2008, con los siguientes criterios de exclusión: trasplante simultáneo de riñón e hígado (10 pacientes); retransplante (6 pacientes); enfermedades cardiovasculares previamente diagnosticadas (3 pacientes con enfermedad coronaria, 5 pacientes con hipertensión portopulmonar y 8 con enfermedad cardiaca valvular) y registros incompletos (7 pacientes).

El número de pacientes analizados fue 235.

5.3.1 Estudio y evaluación pre-trasplante

5.3.1.1. Datos demográficos y bioquímicos

Se analizaron: a) Características demográficas: sexo, edad y peso; b) Características clínicas: estadio de la enfermedad mediante la clasificación de Child-Turcotte-Pugh y puntuación de MELD (no priorizado), condiciones médicas de comorbilidad categorizadas con el índice de severidad de Charlson (174) (tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y dislipidemia) y ascitis; c) Datos bioquímicos: hemoglobina, INR, creatinina sérica y sodio plasmático. Así mismo, datos como etiología de la indicación del trasplante, presencia de hepatocarcinoma, ascitis persistente, tratamiento con *shunt* porto-sistémico transyugular (TIPS) y tratamiento con betabloqueadores, fueron también recogidos.

5.3.1.2. Ecocardiografía transtorácica

Los datos de la ecocardiografía y eco Doppler para evaluación de función sistólica y diastólica fueron registrados. Siguiendo el protocolo del Hospital Clínic, a todos los

enfermos con dos o más factores de riesgo cardiovascular se les realizó ecocardiografía de estrés farmacológico. Cuando la ecocardiografía con estrés fue positiva o no concluyente, se realizó arteriografía coronaria. Los resultados fueron también consignados.

5.3.1.3. Hemodinámica hepática

La medición de la hemodinámica hepática no se realizó en todos los pacientes. La indicación fue según el criterio del comité de la Unidad de TH del Hospital Clínic. Los datos de hemodinámica hepática (gradiente de presión venosa hepática - HVPG) fueron también consignados.

5.3.2. Respuesta cardiaca al estrés hemodinámico

Respecto a la determinación de la respuesta ventricular al estrés hemodinámico, se definió como parámetro de respuesta ventricular el incremento en el volumen sistólico indexado (Δ VSI).

El valor definido como inadecuado para el Δ VSI fue menor a 10%.

Los tiempos escogidos para la determinación del porcentaje de cambio del volumen sistólico indexado (Δ VSI) fueron el pre y el post-reperusión, dado que la reperusión del injerto es uno de los eventos que más estresa al corazón y al sistema circulatorio durante la cirugía del TH. El corazón debe responder aumentando el volumen eyectado en cada latido.

Teniendo en cuenta que no se dispone de datos intraoperatorios que permiten conocer con exactitud las condiciones de precarga, poscarga o contractilidad (v.gr. presión y volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo, elastancia arterial) el cambio en el VS no se relacionó con ninguna otra variable.

El porcentaje de cambio del volumen sistólico indexado fue calculado con la siguiente fórmula:

$$\Delta\text{VSI} = [(\text{VSI post-reperusión} - \text{VSI pre-reperusión}) \times 100] / \text{VSI pre-reperusión}$$

Los pacientes con Δ VSI < 10% fueron considerados como no respondedores (Grupo no respondedores).

5.3.3. Técnica quirúrgica

La hepatectomía de los receptores se realizó con preservación de vena cava inferior. Luego de seccionar el colédoco y las ramas de la arteria hepática, la vena porta fue pinzada y cortada distalmente con el fin de crear un *shunt* porto-cava temporal. Una vez

el hígado patológico estuvo completamente separado de la vena cava inferior, una pinza vascular fue colocada para ocluir las venas hepáticas sin comprometer el flujo sanguíneo de la vena cava. El injerto fue reperfundido con el flujo portal.

5.3.4. Requerimientos de soporte vasoactivo y transfusionales. Características de los donantes

Se registraron los requerimientos de fármacos vasoactivos (inotrópicos y vasopresores), las pérdidas sanguíneas (ml/k), la transfusión de derivados hemáticos (concentrados de hematíes y plasma fresco) y la cantidad total de cristaloides administrados. Se consideraron dosis altas de norepinefrina $>0,4 \mu\text{g}/\text{k}/\text{min}$.

Para discriminar el efecto de la condición del injerto (175) sobre las alteraciones hemodinámicas tras la reperfusión del mismo, se analizaron: el tiempo de isquemia total (tiempo de isquemia fría más tiempo de isquemia caliente) y las características de los donantes (edad, tiempo de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos, muerte encefálica, muerte cardiaca no-controlada, donación de polineuropatía familiar amiloidótica).

5.3.5. Evolución postoperatoria, complicaciones cardiovasculares y supervivencia al año

Con el objetivo de una educación anestésica rápida se suspendió la administración de la relajación muscular y se normalizó la hidratación siguiendo el protocolo del manejo anestésico. Con temperatura central mayor a 36°C , hemoglobina mayor a $8,5 \text{ g}/\text{dl}$, ausencia de sangrado activo y de acidosis, todos los pacientes fueron trasladados a la Unidad de Cuidados Intensivos con ventilación asistida bajo sedación con propofol. En la Unidad de Cuidados Intensivos según el protocolo, tras el primer control hemodinámico, se procedió a la extubación de los pacientes, siempre que las condiciones de los gases sanguíneos, patología previa del paciente y radiografía de tórax lo permitieron.

De los datos registrados en el postoperatorio se analizaron: tiempo de soporte de ventilación mecánica, complicaciones cardiovasculares mayores y días de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos. Consideramos complicaciones cardiovasculares mayores: a) edema pulmonar diagnosticado por radiografía de tórax y gases sanguíneos; b) arritmias cardíacas con repercusión hemodinámica y necesidad de tratamiento farmacológico y/o cardioversión; c) infarto agudo de miocardio, diagnosticado por cambios electrocardiográficos y enzimas cardíacas.

Se analizó la supervivencia al año por grupos (respondedores y no respondedores).

5.4. PACIENTES CON POLINEUROPATÍA AMILOIDÓTICA FAMILIAR

Se analizaron los datos de todos los pacientes con PAF, sometidos a TH dentro del programa dominó, en el período comprendido entre octubre de 1994 y noviembre de 2007. Todos los pacientes habían sido diagnosticados previamente, por la presencia de depósitos de amiloide (biopsia de grasa subcutánea abdominal o de submucosa rectal), pruebas electrofisiológicas motoras y sensitivas en las cuatro extremidades, pérdida de peso y sintomatología intestinal. En todos los pacientes se realizó determinación genética para la mutación de la TTR. Los pacientes fueron agrupados según si el explante incluía la vena cava retrohepática (BVV, n=20), o si se preservaba la vena cava inferior sin el uso de bypass veno-venoso (PVC, n=16).

5.4.1. Estudio y evaluación pre-trasplante

5.4.1.1. Características demográficas y clínicas

Se analizaron: a) Características demográficas: sexo, edad y peso; b) Comorbilidad (tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica); c) Tiempo de evolución de la enfermedad; d) Tiempo entre el diagnóstico y el TH; e) Características clínicas de la enfermedad: polineuropatía sistémica, compromiso cardíaco y ecocardiografía peroperatoria, compromiso gastrointestinal, disfunción renal; f) Marcapasos in situ.

5.4.2. Técnica quirúrgica

Inicialmente, con el fin de llevar a cabo el TH secuencial “dominó”, el procedimiento quirúrgico incluía la vena cava retrohepática del donante; este hecho implicaba el uso sistemático del bypass veno-venoso. Posteriormente, con los avances en la técnica quirúrgica relacionados con la mejoría en la seguridad del procedimiento, tanto para el paciente con PAF como para el injerto, nuestro equipo quirúrgico toma la decisión de realizar siempre el TH con preservación de la vena cava, evitando así el uso del *bypass* veno-venoso.

Técnica clásica con soporte con bypass veno-venoso

La cava inferior retrohepática estaba incluida en el explante. Una vez el hígado había sido aislado, antes de comenzar la fase anhepática, la vena femoral izquierda era canulada. Luego, con un *bypass* venoso parcial, se procuraba el injerto ubicando un

clamp de Crawford en la vena cava infrahepática y otro en la vena porta, y posteriormente un clamp de Satinsky en la vena cava suprahepática. Un clamp pequeño tipo bulldog se ubicaba en la arteria hepática común. Una vez el hígado era extraído, se colocaba una segunda cánula para el *bypass* en el tronco principal de la vena porta. Un *bypass* venoso completo se establecía. El implante se llevaba a cabo según la técnica convencional, realizando las dos anastomosis de la vena cava inicialmente y luego la anastomosis de la vena porta, y reperfundiendo posteriormente el hígado.

Preservación de la vena cava

La vena cava del receptor permanece en su lugar. La hepatectomía se realiza disecando y aislando las estructuras del hilio hepático tanto como la vena cava, ligando todos los pequeños vasos retrohepáticos. Posteriormente se disecan las venas hepáticas (derecha, media e izquierda). Con el fin de lograr una vena cava suprahepática de mayor longitud, las dos venas diafragmáticas son ligadas también y el diafragma rechazado. Posteriormente se procura el hígado clampeando las tres venas hepáticas, la vena porta y la arteria hepática. Una vez que se ha llevado a cabo la hepatectomía, se realiza una derivación porto-cava temporal y se realiza además un parche incluyendo las tres venas suprahepáticas. Así como en el injerto, la vena cava retrohepática e infrahepática del donante cadavérico es utilizada para realizar el parche con las tres venas hepáticas. (Figura 15)

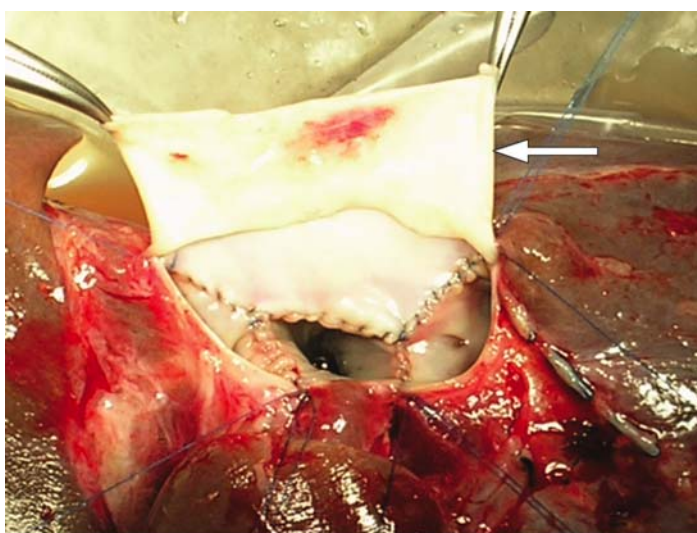


Figura 15. Reconstrucción del drenaje venoso hepático cuando la técnica de *piggy-back* es usada en pacientes con PAF. Las venas hepáticas son unidas y conectadas a un injerto venoso antes del implante. La flecha muestra el injerto de vena cava.

5.4.3. Eventos cardiovasculares. Requerimientos de soporte vasoactivo y transfusionales

Del procedimiento quirúrgico se registraron los siguientes datos: eventos cardiacos y hemodinámicos, necesidad de medicamentos vasoactivos, sangrado total, requerimiento de hemoderivados, tiempo de isquemia total y cambios de temperatura corporal.

5.4.4. Evolución postoperatoria, complicaciones cardiovasculares y supervivencia a 1, 3 y 5 años

Durante la estancia en UCI, el tiempo de destete del soporte ventilatorio tanto como las complicaciones cardiacas y renales, y el tiempo de estancia hospitalaria fueron también registrados.

Se analizó la supervivencia post- TH del receptor al año, tres y cinco años.

5.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos de las variables continuas se expresaron como media más o menos desviación estándar y rango; los datos de las variables categóricas se expresaron como números y porcentajes.

Las variables cuantitativas fueron comparadas con t de Student y las cualitativas con Chi cuadrado o Test de Fisher. Para las variables de distribución no normal se utilizó la U de Mann-Whitney o el Test exacto de Fisher.

En los pacientes cirróticos, para la búsqueda de variables independientes capaces de predecir la respuesta cardiovascular inadecuada de acuerdo con el criterio del porcentaje de cambio del volumen sistólico indexado se utilizó el análisis multivariado de regresión logística utilizando las variables que fueron significativas en el univariado o aquellas no significativas pero con relevancia clínica para la búsqueda de variables independientes capaces de predecir la respuesta cardiovascular inadecuada de acuerdo con el criterio: $\Delta VSI < 10\%$. Además, para el análisis de factores predictores de morbilidad se realizó una regresión de Cox.

El análisis de supervivencia se realizó mediante el test de Kaplan-Meier.

El valor de $p < 0.05$ fue considerado significativo.

El análisis estadístico fue realizado con el programa STATA 10.1 (STATA Corp LP).

6. RESULTADOS

Se pudieron obtener los datos de la totalidad de los pacientes incluidos en el estudio.

6.1. PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA

6.1.1. Características de los pacientes

El número de pacientes cirróticos válidos para el estudio fue 235, 176 hombres y 59 mujeres, con un rango de edad entre 36 y 69 años. Las comorbilidades más frecuentes fueron diabetes mellitus (27%), tabaquismo (21%) e hipertensión arterial (10,6%). La hemodinámica hepática fue realizada en 112 pacientes (47,6%) y los reportes de ecocardiograma transtorácico fueron analizados en 178 pacientes (75,7%).

6.1.2. Respuesta ventricular al estrés hemodinámico

Con el criterio previamente descrito se identificaron 84 pacientes (35,7%) quienes tuvieron una respuesta ventricular inadecuada a la reperfusión del injerto $\Delta VSI < 10\%$ (Grupo de no respondedores) y 151 pacientes (64,3%) con una respuesta ventricular adecuada $\Delta VSI \geq 10\%$ (Grupo de respondedores) (Figura 16).

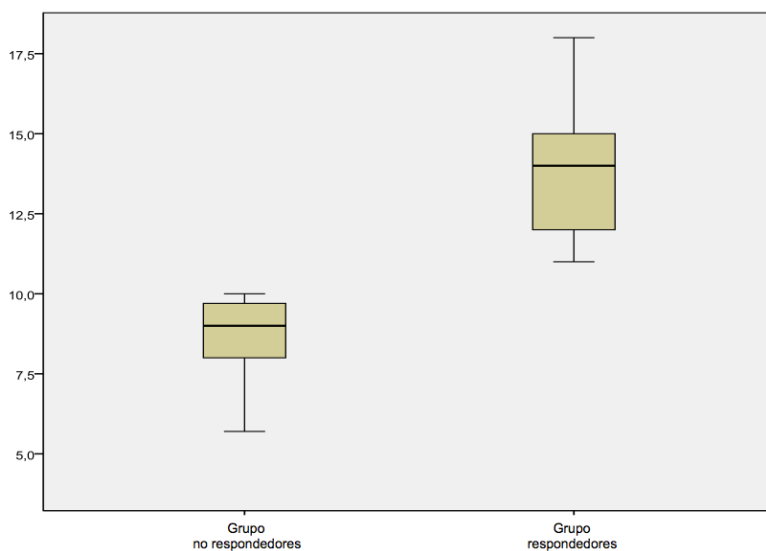


Figura 16. Incremento de volumen sistólico indexado (ΔVSI) en 84 pacientes no-respondedores ($\Delta VSI < 10\%$) y en 151 pacientes respondedores ($\Delta VSI \geq 10\%$). *Box plot* muestran la mediana e inter cuartiles.

6.1.3. Características de los pacientes según respuesta ventricular

Tabla 4. Características demográficas y clínicas de los pacientes

| | Grupo no respondedores n=84 | Grupo respondedores n=151 | <i>p</i> |
|--|--|------------------------------|----------|
| Edad (años) | 52,9±9,2 (36-67) | 54,4±6,6 (36-69) | 0,209 |
| Sexo (% hombre) | 67 (79,7%) | 109 (72,1%) | 0,199 |
| Peso (kg) | 73,7±11 | 74,5±13,2 | 0,182 |
| Comorbilidad: Charlson Index | | | 0,152 |
| | 0 41 (48,8%) | 80 (53%) | |
| | 1 28 (33,3%) | 54 (35,8%) | |
| | ≥2 15 (17,9%) | 17 (11,2%) | |
| Etiología de la cirrosis (%) | | | |
| | <i>Hepatitis viral</i> 36 (42,9%) | 76 (50,3%) | 0,134 |
| | <i>Alcohol</i> 41 (48,8%) | 50 (33,1%) | 0,037 |
| | <i>Cryptogénica</i> - | 14 (9,3%) | - |
| | <i>Cirrosis biliar primaria</i> 7 (8,3%) | 11 (7,3%) | 0,772 |
| Carcinoma hepatocelular | 32 (38,1%) | 60 (39,7) | 0,805 |
| INR | 1,2±0,4 | 1±0,8 | 0,361 |
| Hemoglobina (g.dl⁻¹) | 11,7±1,4 | 11,5±2,2 | 0,507 |
| Na ≤ 130 (mEq/L) (%) | 27 (32,1%) | 31 (20,5%) | 0,048 |
| Creatinina(mg.dl⁻¹) | 1,3±0,6 | 0,8±0,2 | 0,106 |
| β-bloqueadores (%) | 23 (27,4%) | 47 (31,1%) | 0,547 |
| Ascitis (%) | 22 (26,1%) | 46 (30,4%) | 0,488 |
| TIPS (%) | 6 (7,2%) | 15 (10%) | 0,472 |
| GPVH (mmHg) | 19,8±5,3 | 16,5±5,3 | 0,055 |
| Child-Pugh clase A/B/C | 15/33/36 | 34/79/38 | 0,009 |
| Lab MELDs | 20,6±5,2 | 16,2±7 | 0,046 |

MELDs, laboratory model for end-stage liver disease score; TIPS, transyugular intra-hepatic portosystemic shunt; GPVH, gradiente de presión venosa hepática. Valores reportados como media ± desviación estándar o números y porcentajes.

Datos demográficos y bioquímicos (Tabla 4): No se encontraron diferencias significativas en los datos demográficos entre los pacientes no respondedores y los

respondedores. Con relación a la etiología, la cirrosis alcohólica fue la indicación más frecuentemente para los pacientes del Grupo no respondedores (Grupo no respondedores=48,8% vs. Grupo respondedores=33,1%, $p=0,037$). Los pacientes no respondedores tuvieron una puntuación de MELD significativamente más alta ($20,6\pm 5,2$ vs. $16,2\pm 7$, $p=0,046$), e incidencia de hiponatremia previa al TH significativamente mayor (32,1% vs. 20,5%, $p=0,048$). El número de pacientes tratados con TIPS previo al TH (Grupo no respondedores=7,2% vs. Grupo respondedores=10%), así como el número de pacientes manejados con betabloqueantes (Grupo no respondedores =27,4% vs. Grupo respondedores=31,1%), fueron similares entre los grupos.

Hemodinámica hepática: La Tabla 5 muestra los valores de hemodinámica hepática pre-TH. El 79% de los pacientes estudiados presentaban hipertensión portal: GPVH >12 mmHg, con una media de $16,8\pm 4,2$ mmHg. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de pacientes no respondedores y respondedores. Sin embargo, podemos destacar que los pacientes del Grupo no respondedores presentaron una tendencia a valores más elevados de GPVH que los pacientes del Grupo respondedores $19,8\pm 5,3$ mm Hg vs. $16,5\pm 5,3$ mm Hg, ($p=0,055$).

Tabla 5. Datos pre-trasplante de la hemodinámica hepática

| | Grupo no respondedores n=42 | Grupo respondedores n=70 | <i>p</i> |
|------------|-----------------------------------|--------------------------------|----------|
| PVHL(mmHg) | 7,4±1,8 | 7±2,3 | 0,328 |
| PVHE(mmHg) | 39,2±3,4 | 37,6±4,1 | 0,117 |
| GPVP(mmHg) | 19,8±5,3 | 16,5±5,8 | 0,055 |

PVHE: presión vena hepática libre; PVHE: presión vena hepática enclavada;
GPVH: gradiente de presión de la vena porta. Datos expresados en media±DS.

Ecocardiografía transtorácica: En la Tabla 6 se presentan los valores de las variables registradas previas al TH de la ecocardiografía transtorácica. En 58 pacientes (24,6%) se realizó ecocardiograma con estrés, en 49 pacientes fue normal y en 9 fue no concluyente. La coronariografía fue negativa para los 9 pacientes.

Los pacientes del Grupo no respondedores presentan valores significativamente más altos de tamaño auricular (diámetro auricular izquierdo: $42,6\pm 6,1$ mm vs. $39,2\pm 4,3$ mm, $p=0,040$). También se encuentra una tendencia en estos pacientes del Grupo no

respondedores, a presentar diámetros ventriculares de fin de diástole mayores ($p=0,071$).

No hay diferencias en los valores E/A entre los dos grupos. Considerando que $E/A < 1$ es el parámetro que generalmente se utiliza como indicador de la presencia de disfunción ventricular, el porcentaje de pacientes con la relación $E/A < 1$ fue similar en ambos grupos de pacientes.

Cabe destacar que tanto el grosor de la pared posterior en diástole del ventrículo izquierdo como la masa del ventrículo no mostraron diferencias.

Tabla 6. Datos ecocardiografía transtorácica pre-trasplante

| | Total de pacientes n=178 | Grupo no respondedores n=79 | Grupo respondedores n=99 | p |
|------------|-----------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|-------|
| DVIFD (mm) | 52,8 (36-68) | 54,2 (36-68) | 52,1 (39-63) | 0,071 |
| DVIFS (mm) | 32,1 (20-46) | 32,4 (20-46) | 32,9 (20-40) | 0,376 |
| SIVd (mm) | 10,2 (8-14) | 10,2 (10-14) | 10,2 (8-14) | 0,721 |
| PPVLd (mm) | 9,9 (7-14) | 10,2 (9-14) | 9,8 (7-14) | 0,681 |
| MVI (g) | 209 (101-341) | 212 (142-341) | 210 (101-304) | 0,209 |
| DAI (mm) | 40,2 (29-51) | 42,6 (34-51) | 39,2 (29-42) | 0,040 |
| FE % | 64,2 (50-74) | 63,1 (50-71) | 64,1 (58-74) | 0,185 |
| FA % | 39 (29-56) | 38,8 (29-56) | 39 (31-56) | 0,382 |
| E/A | 1,18 (0,56-2,1) | 1,18 (0,56-1,4) | 1,2 (0,84-2,1) | 0,768 |
| E/A <1 | 58 (32,6 %) | 23 (29,1%) | 35 (35,3%) | 0,377 |

DVIFD: diámetro ventricular izquierdo fin de diástole; DVIFS: diámetro ventricular izquierdo fin de sístole; SIVd: grosor septum interventricular en diástole; PPVLd, grosor pared posterior ventrículo izquierdo en diástole; MVI: masa ventricular izquierda; DAI: diámetro auricular izquierdo; FE: fracción de eyección; FA: fracción de acortamiento; onda E: velocidad pico flujo transmitral en diástole temprana; onda A: velocidad pico flujo contracción auricular. Datos presentados como media y rango o número y porcentaje.

6.1.4. Análisis de la evolución hemodinámica intraoperatoria

La Tabla 7 presenta la evolución hemodinámica intraoperatoria, estratificando los pacientes según la respuesta ventricular al estrés hemodinámico.

A los 30 minutos de la inducción anestésica, los datos hemodinámicos señalan que los pacientes del Grupo no respondedores presentan un perfil más hiperdinámico que los del Grupo respondedores. Específicamente podemos destacar mayores índice cardíaco,

volumen sistólico indexado y presión capilar pulmonar, es decir mayor volumen central, con resistencias vasculares significativamente más bajas ($p=0,001$). Así mismo, hay un mayor trabajo ventricular. Previo a la reperfusión del injerto los pacientes del Grupo no respondedores siguen presentando mayor índice cardíaco con resistencias vasculares más bajas. Los trabajos ventriculares y las presiones endocavitarias no presentan significancia. Post-reperfusión del injerto destaca la persistencia de una mayor vasodilatación periférica en el Grupo no respondedores que en los pacientes del Grupo respondedores ($p=0,008$) junto con un mayor trabajo del ventrículo izquierdo ($p=0,024$).

Tabla 7. Comparación de las variables hemodinámicas intraoperatorias de los pacientes no respondedores y respondedores

| | BASAL | | | PRE-REPERFUSIÓN | | | POST-REPERFUSIÓN | | |
|-------------|------------------------|---------------------|----------|------------------------|---------------------|----------|------------------------|---------------------|----------|
| | Grupo no respondedores | Grupo respondedores | <i>p</i> | Grupo no respondedores | Grupo respondedores | <i>p</i> | Grupo no respondedores | Grupo respondedores | <i>P</i> |
| PAD | 7,4±1,8 | 7,8±2,3 | ns | 6,1±2 | 5,8±2,4 | ns | 6,4±2,3 | 5,1±1,4 | 0,066 |
| PEAP | 13,2±3,8 | 11,2±5 | 0,039 | 11,8±2,9 | 10,5±3,7 | ns | 15,6±2,8 | 12,3±4,2 | 0,031 |
| IC | 4,8±1,4 | 3,5±1,2 | 0,008 | 3,9±1,1 | 3±1,7 | 0,026 | 5,4±2 | 4,4±1,4 | 0,053 |
| VSI | 63,2±18 | 49,7±13 | 0,003 | 53,6±15 | 46,2±13 | 0,054 | 58,8±16 | 54,2±14 | 0,058 |
| IRVP | 132±70 | 154±82 | 0,05 | 148±58 | 140±61 | ns | 138±52 | 152±53 | Ns |
| IRVS | 1213±471 | 1682±510 | 0,001 | 1572±320 | 1791±123 | 0,025 | 1234±123 | 1547±114 | 0,008 |
| ITVD | 9,8±3,4 | 7,7±3,1 | 0,041 | 7,9±2,6 | 7,4±3 | ns | 9,3±2,4 | 9,7±1,2 | Ns |
| ITVI | 54,1±16 | 44,2±15 | 0,011 | 61,3±21 | 59,4±19,8 | ns | 59,7±18 | 47,7±16,3 | 0,024 |

PAD (mmHg): Presión auricular derecha; PEAP (mm Hg): Presión enclavada de arteria pulmonar; IC ($L \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^2$): Índice cardíaco; VSI ($\text{ml} \cdot \text{latido}^{-1} \cdot \text{m}^2$): volumen sistólico indexado; IRVP ($\text{dynas} \cdot \text{seg} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{cm}^{-5}$): índice de resistencia vascular pulmonar; IRVS ($\text{dynas} \cdot \text{seg} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{cm}^{-5}$): índice de resistencia vascular sistémica; ITVD ($\text{g} \cdot \text{ml} \cdot \text{latido}^{-1} \cdot \text{m}^2$): índice de trabajo ventricular derecho; ITVI ($\text{g} \cdot \text{ml} \cdot \text{latido}^{-1} \cdot \text{m}^2$): índice de trabajo ventricular izquierdo. Datos reportados como media ± desviación estándar.

Tabla 8. Predictores de respuesta ventricular inadecuada después de la reperfusión del injerto

| | UNIVARIADO | | MULTIVARIADO | | | |
|---------------------------------|------------------|-------|------------------|-------|------------------|-------|
| | Odds Ratio (IC) | p | Odds Ratio (IC) | p | aOdds Ratio(IC) | p |
| IC | 3,07 (1,03-8,6) | 0,039 | | | | |
| IRVS | 2,17 (2,31-5,62) | 0,004 | 3,09 (1,15-4,82) | 0,027 | 2,81 (1,04-2,29) | 0,032 |
| ITVI | 1,89 (1,88-2,93) | 0,013 | | | | |
| DAI | 3,31 (2,62-5,09) | 0,080 | 0,92 (0,80-1,21) | 0,093 | 2,08 (1,49-2,75) | 0,044 |
| GPVH | 2,08 (1,02-3,04) | 0,058 | | | | |
| MELDs | 1,08 (0,78-3,81) | 0,067 | | | | |
| Na \leq 130 | 2,87 (1,15-4,38) | 0,031 | | | | |
| Etiología alcohólica | 3,06 (1,79-5,61) | 0,046 | | | | |

IC ($L \cdot \min^{-1} \cdot m^2$): Índice cardiaco; IRVS ($dynas \cdot seg \cdot m^2 \cdot cm^{-5}$): Índice de resistencia vascular sistémica; ITVI ($g \cdot ml \cdot beat^{-1} \cdot m^2$): Índice de trabajo ventricular izquierdo; DAI (mm): Diámetro aurícula izquierda; GPVH (mmHg): Gradiente de presión venosa hepática; $Na^+ \leq 130$ (mmol.L-1): hiponatremia; aOR: Odds Ratio ajustada por edad y sexo. Datos reportados como media \pm desviación estándar o números y porcentaje.

El análisis multivariado de regresión logística (Tabla 8) ajustado por edad y sexo, evidenció que el índice de resistencia vascular sistémica (OR:3,09, IC 95%: 1,15-4,82, $p=0,027$) y el diámetro auricular izquierdo (OR:2,08, IC 95%: 1,49-2,74, $p=0,044$), son predictores independientes asociados con respuesta ventricular inadecuada después de la reperfusión del injerto.

6.1.5. Pérdida hemática, requerimientos de soporte vasoactivo y transfusionales.

Características de los donantes

No hubo diferencias significativas en la pérdida sanguínea total expresada en ml/k comparando los dos grupos de pacientes (Tabla 9). La administración de derivados hemáticos y la reposición de la volemia con cristaloides y albumina al 5%, fue similar. Considerando aisladamente la pérdida hemática durante la fase de disección hepática y anhepática, previa a la reperfusión del injerto, tampoco hubo diferencias. Respecto al requerimiento de altas dosis de fármacos vasoactivos, el número de pacientes no respondedores que precisaron vasopresores a altas dosis fue significativamente mayor que el número de respondedores (Grupo no respondedores: 32 pacientes vs. Grupo respondedores: 8 pacientes, $p<0,001$). Sin embargo, las dosis totales de vasopresores en ambos grupos fue similar (Grupo no respondedores: $2,1 \pm 0,8$ mg vs. Grupo respondedores: $2 \pm 1,2$ mg, $p=0,219$). La incidencia de la presencia del síndrome post-reperfusión fue similar en los dos grupos.

Tabla 9. Datos intraoperatorios y características del donante

| | Grupo no respondedores n=84 | Grupo respondedores n=151 | P |
|------------------------------------|--|--|----------|
| Tiempo quirúrgico (min) | 380±85 | 344±69 | 0,402 |
| Tiempo de isquemia (min) | 394±124 | 418±210 | 0,740 |
| Total cristaloides (ml) | 2610±870 | 2438±1402 | 0,742 |
| Total hemorragia (ml/kg) | 71,2±86 | 60,4±76 | 0,091 |
| CGR (U) | 4,5±6,7 | 4,1±4 | 0,071 |
| PFC (L) | 2,6±2 | 2,5±1,6 | 0,420 |
| Pre-reperusión | | | |
| <i>Hemorragia (ml/k)</i> | 43,1±9 | 38,4±11 | 0,603 |
| <i>CGR (U)</i> | 1,1±2 | 0,7±0,8 | 0,82 |
| <i>PFC (L)</i> | 0,2±0,1 | 0,08±0,3 | 0,748 |
| SPR | 8 (9,5%) | 16 (10,5%) | 0,794 |
| EP req. reperusión | 57 (67,8%) | 89 (58,9 %) | 0,172 |
| Nor-EP>0.4 µg/k/min | 32 (38,1%) | 8 (5,2%) | <0,001 |
| Características del donante | | | |
| <i>Edad (años)</i> | 51,9±10 | 53,4±13,2 | Ns |
| <i>Estancia UCI (días)</i> | 4,2±3,4 | 4,8±2,2 | Ns |
| <i>Muerte encefálica</i> | 68 (81%) | 112 (74%) | Ns |
| <i>Muerte cardíaca</i> | 7 (8%) | 9 (6%) | Ns |
| <i>Donante PAF</i> | 8 (11%) | 30 (20%) | Ns |

Tiempo de isquemia (total): Desde el comienzo de la perfusión fría en el donante hasta la reperusión del injerto; CGR: Concentrados de glóbulos rojos; PFC: Plasma fresco congelado; SPR: Síndrome post-reperusión; Nor-EP: norepinefrina; PAF: Polineuropatía amiloidótica familiar. Datos reportados como media ± desviación estándar o números y porcentaje.

Siete pacientes (todos del Grupo no respondedores) presentaron arritmia supraventricular que precisaron tratamiento farmacológico. Veintiséis pacientes (11%) presentaron cambios en el segmento ST sin repercusión; 16 del Grupo no respondedores y 10 del Grupo respondedores. A pesar de que el un número total de pacientes que requirieron dosis altas de vasopresores fue del 17% no se reseñaron eventos cardíacos graves durante procedimiento quirúrgico.

No hubo diferencias en el tiempo de isquemia total, ni en las características de los donantes.

6.1.6. Evolución postoperatoria

Según el protocolo de actuación, todos los pacientes fueron trasladados a la Unidad de Cuidados Intensivos en condiciones óptimas para una educación anestésica rápida. El porcentaje de pacientes (Tabla 10) que requirieron soporte ventilatorio post-TH por más de ocho horas, fue mayor en el Grupo no respondedores. Las indicaciones más frecuentes de prolongación de la ventilación fueron: drenajes con débito sanguíneo alto (7,6%), hipoxemia por edema pulmonar (7,2%), inestabilidad hemodinámica con necesidad de drogas vasoactivas a altas dosis (4,2%) y por último encefalopatía cirrótica previa (3,1%).

6.1.6.1. Eventos cardiovasculares mayores

Los eventos cardiovasculares mayores (Tabla 10) tuvieron una incidencia significativamente más alta en el Grupo no respondedores que en el Grupo respondedores (20,2% vs. 2,6% respectivamente, $p < 0,001$). Hay que destacar que de los 14 pacientes no respondedores que presentaron edema pulmonar, la mitad tenía un GPVH superior a 19 mm Hg; dos de ellos desarrollaron fallo cardiaco congestivo y murieron por fallo multiorgánico. Tres pacientes presentaron arritmias (fibrilación auricular) con inestabilidad hemodinámica, dos de ellos pertenecientes al Grupo no respondedores, y requirieron cardioversión eléctrica. Infarto agudo del miocardio se presentó en un paciente, perteneciente al grupo de no respondedores, y murió al sexto día post-TH con disfunción ventricular severa; en este paciente la angiografía realizada dentro de las pruebas pretrasplante no evidenciaba anormalidades.

En el análisis de regresión, la respuesta ventricular inadecuada se asoció con la presentación de eventos cardiovasculares mayores (HR: 2,84, IC 95%: 1,29 – 4,22, $p = 0,039$). Tres pacientes murieron en el postoperatorio inmediato por causas relacionadas con eventos cardiovasculares mayores, estos pacientes pertenecían al grupo de pacientes no respondedores.

La incidencia de disfunción hepática temprana del injerto, de acuerdo con los criterios de Olthoff (175), fue similar entre los grupos. Dentro de los pacientes estudiados, no hubo casos de fallo primario del injerto.

Tabla 10. Postoperatorio: eventos cardiovasculares mayores y desenlaces

| | Grupo no respondedores n=84 | Grupo respondedores n=151 | <i>p</i> |
|---------------------------------|--|--|----------|
| SVM > 8 h | 23 (27,3%) | 24 (15,9%) | 0,035 |
| Eventos cardiovasculares | 17 (20,2 %) | 4 (2,6 %) | <0,001 |
| <i>Edema pulmonar</i> | 14 | 3 | |
| <i>IAM</i> | 1 | - | |
| <i>Arritmia</i> | 2 | 1 | |
| Mortalidad temprana | 3 | 0 | |
| Estancia en UCI (días) | 6,7±8,2 | 4,1±5,3 | 0,038 |

SVM: Soporte ventilatorio mecánico; IAM: Infarto agudo de miocardio. Datos presentados como números y porcentaje o media ± desviación estándar.

6.1.6.2. Supervivencia

En el periodo de seguimiento de primer año post-TH, no se identificó ninguna muerte de causa cardiovascular. No se encontraron diferencias en la supervivencia al año, al comparar los pacientes con respuesta ventricular inadecuada a la reperfusión del injerto, con aquellos con respuesta ventricular adecuada (Figura 17).

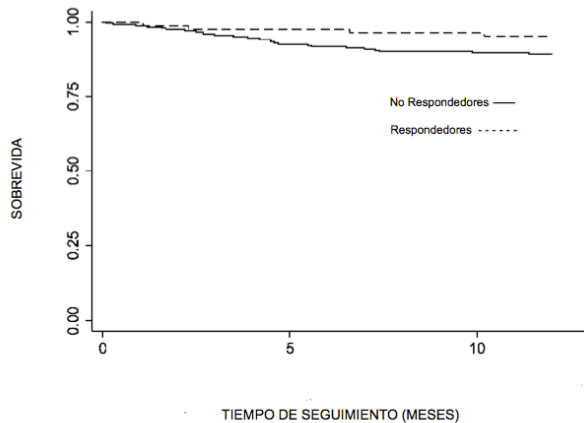


Figura 17. Supervivencia al año en pacientes cirróticos.

6.2. PACIENTES CON POLINEUROPATÍA AMILOIDÓTICA FAMILIAR

6.2.1. Características de los pacientes

Los datos demográficos y de la historia clínica se muestran en la Tabla 11. No se encontraron diferencias en cuanto a las características demográficas y clínicas entre los grupos. Del total de pacientes, el 42% presentaban patologías co-existentes (hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, etc). El tiempo transcurrido entre el diagnóstico de PAF y el TH oscilaba entre menos de un año y 11 años. La polineuropatía sensitivo-motora estaba presente, con grados diferentes de intensidad, en todos los pacientes (cinco pacientes se encontraban postrados en silla de ruedas); el 69% de los pacientes mostraba compromiso del sistema cardiovascular, con anormalidades que incluían arritmias, trastornos de la conducción aurículo ventricular, disfunción diastólica, bloqueos de rama, engrosamiento ventricular e infiltración del músculo cardíaco por el amiloide; siendo evidente esta última por los hallazgos típicos del “*sparkling*” que producen los depósitos de amiloide en el ecocardiograma.

Tabla 11. Características demográficas y clínicas de los pacientes con PAF

| | Grupo PVC n=16 | Grupo BVV n=20 | <i>p</i> |
|---|-------------------|-------------------|----------|
| Edad (años) | 45,4±10 | 43,4±13 | ns |
| Sexo (mujer/hombre) | 10/6 | 9/11 | ns |
| Peso (kg) | 59,7±13 | 67,1±15 | ns |
| Tiempo entre diagnóstico y TH (años) | 3,3±2,4 | 3,1±3 | ns |
| Presencia de comorbilidad | 6 (38%) | 9 (45%) | ns |
| Polineuropatía sistémica | 16 (100%) | 20 (100%) | ns |
| Compromiso cardíaco | 11 (69%) | 14 (70%) | ns |
| Compromiso gastrointestinal | 9 (56%) | 10 (50%) | ns |
| Disfunción renal | 3 (19%) | 4 (20%) | ns |
| Portadores de marcapasos | 11 (69%) | 16 (80%) | ns |

PCV: preservación vena cava; BVV: *bypass* veno-venoso. Valores reportados como media ± desviación estándar o números y porcentajes.

Una paciente (mutación genética de la TTR no-Val30Met) tuvo una evaluación en la cual se infravaloró el compromiso cardiaco y, 26 meses después del trasplante hepático, debió ser admitida para trasplante cardiaco.

Con excepción de nueve pacientes, todos tenían implantado marcapasos biventricular permanente al momento del TH.

Cinco pacientes presentaban tasas de filtración glomerular anormales (TFG; calculadas por la fórmula de Cockcroft y Gault), tres de los cuales tenían diagnóstico de fallo renal sin soporte dialítico; adicionalmente dos pacientes tenían biopsias renales positivas para depósitos de amiloide, pero cursaban con TFG normales pre TH.

En el 53% de los casos estuvieron presentes los síntomas gastrointestinales (diarrea, náusea y vómito). En 17 pacientes se llevaron a cabo biopsias para el diagnóstico de PAF (piel, grasa, riñón, tracto gastrointestinal), obteniéndose resultados positivos en 14 pacientes (82%).

6.2.2. Evaluación hemodinámica inicial

Los pacientes con compromiso cardiaco por el amiloide, después de la inducción anestésica, presentaron índices cardiacos más bajos comparados con los pacientes sin compromiso cardiaco ($3,1 \pm 1,0$ vs. $3,9 \pm 0,7$, $p=0,042$). Como era de esperarse, la presencia de amiloide cardiaco generó mayor dificultad en el manejo de los pacientes. Específicamente dos pacientes presentaron una caída severa de la presión arterial antes de la cirugía; en ellos, con el ETE se evidenció disminución importante de la contractilidad ventricular, así como engrosamiento del septum interventricular con mala contractilidad global; uno de ellos presentaba insuficiencia mitral.

Fueron necesarias dosis altas de fármacos vasoactivos para lograr la estabilidad hemodinámica post inducción, tras lo cual fue posible llevar a cabo los trasplantes sin eventos adicionales de importancia.

Hubo una incidencia significativamente mayor de arritmias que requirieron tratamiento, en aquellos pacientes que no tenían marcapasos implantado (4/9 sin marcapasos vs. 3/27 con marcapaso, $p \leq 0,02$). Durante la hepatectomía, un paciente sin marcapasos presentó un bloqueo aurículo ventricular completo que requirió la introducción de un marcapasos temporal de urgencia. No se encontró correlación entre la cantidad de medicamentos anti-arrítmicos y/o vasoactivos y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la PAF y el TH ($r=0,071$).

6.2.3. Manejo intraoperatorio. Impacto de la técnica de exclusión vascular

Durante la hepatectomía y la fase anhepática, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a variación en los parámetros hemodinámicos y la estabilidad cardiaca. Cuatro pacientes de cada grupo requirieron soporte con más de un medicamento vasoactivo. Se observaron diversas arritmias. Un paciente de cada grupo presentó fibrilación auricular y una paciente del grupo PVC presentó una taquicardia ventricular que requirió compresiones torácicas y posterior infusión de amiodarona. No se encontró ningún otro trastorno.

Tal y como se describe en la Tabla 12, durante la reperfusión, 20 pacientes necesitaron bolos de adrenalina, 13 del grupo BVV (dosis de 75 ± 71 μg , con un rango entre 10 μg y 220 μg) y 8 del grupo PVC (dosis de 81 ± 48 μg , con un rango entre 30 μg y 170 μg). La administración de adrenalina fue similar entre los grupos, con relación al número de pacientes y a la dosis total utilizada.

Como es lo usual durante la reperfusión en todos los trasplantes hepáticos, los pacientes afectados de PAF de este estudio, también presentaron cambios en la morfología del segmento ST y taqui o bradiarritmias. Inmediatamente después de la reperfusión, tal y como ocurrió luego de la inducción anestésica, los pacientes sin compromiso cardiaco por el amiloide presentaron índices cardiacos significativamente más altos ($4,1 \pm 1,3$ vs. $3,0 \pm 1,1$, $p=0,047$). Durante este mismo período, los pacientes del grupo BVV presentaron una menor tendencia a la pérdida de temperatura que los pacientes del grupo PVC (BVV = $36,3 \pm 0,7^\circ\text{C}$ vs. PVC = $35,7 \pm 0,9^\circ\text{C}$).

Tabla 12. Datos intraoperatorios: soporte vasoactivo, requerimiento transfusional y variables quirúrgicas

| | Grupo PVC n=16 | Grupo BVV n=20 | p |
|---|-------------------|-------------------|-------|
| Bolus epinefrina en reperfusión | | | |
| <i>Pacientes tratados</i> | 8 (50%) | 13 (65%) | ns |
| <i>Dosis de epinefrina μg</i> | 81 ± 48 | 75 ± 71 | ns |
| Pérdida hemática (ml/kg) | $38,3 \pm 15,8$ | $46,6 \pm 14,7$ | ns |
| CGR (U) | $2,5 \pm 1,7$ | $2 \pm 1,6$ | ns |
| PFC (ml) | 845 ± 807 | 818 ± 867 | ns |
| Tiempo quirúrgico (min) | 314 ± 97 | 362 ± 72 | 0,05 |
| Tiempo de isquemia (min) | 291 ± 100 | 423 ± 145 | 0,006 |

PCV: preservación vena cava; BVV: *bypass* veno-venoso. Valores reportados como media \pm desviación estándar o números y porcentajes.

Con relación al pérdida hemática intraoperatoria (Tabla 12), no hubo diferencias entre los grupos (PVC: 38,3 ±15 ml/k vs. BVV: 46,6 ±14,7 ml/k); en el grupo BVV un paciente requirió empaquetamiento (“*packing*”) abdominal y fue re-intervenido 48 horas después. Tampoco hubo diferencias en cuanto a los requerimientos de hemoderivados.

El tiempo de isquemia del injerto fue significativamente mayor para el grupo BVV, tal como se observa en la Tabla 12.

6.2.4. Evolución postoperatoria

En la Tabla 13, se describen las características del postoperatorio en los pacientes de los grupos PVC y BVV, sin observarse diferencias significativas en ninguna de las variables registradas en relación con la técnica de exclusión vascular.

En todos los pacientes se siguió el protocolo de destete de ventilación mecánica, iniciándose tan pronto como el paciente ingresó en UCI. Tres pacientes requirieron ventilación mecánica durante más de 12 horas; dos de ellos pertenecían al grupo de BVV (uno por empaquetamiento (“*packing*”) hepático y el otro por inestabilidad cardiocirculatoria), y el tercero en el grupo de PVC debido a alteración del estado neurológico asociada a un cuadro convulsivo. No hubo diferencias significativas entre los grupos al comparar la necesidad de soporte ventilatorio mecánico.

Tabla 13. Postoperatorio: eventos cardiovasculares mayores y desenlaces

| | Grupo PVC n=16 | Grupo BVV n=20 | P |
|-------------------------------------|-------------------|-------------------|----|
| SVM (horas) | 4,4±2,1 | 4,8±2,7 | ns |
| Eventos cardiovasculares | | | |
| <i>Arritmia</i> | 2 (12,5%) | 1 (5%) | ns |
| <i>Fallo cardíaco</i> | 0 | 1 (5%) | ns |
| Disfunción renal | 3 (19%) | 1 (5%) | ns |
| Estancia en UCI (días) | 5,3±2,2 | 4,8±2,8 | ns |
| Estancia hospitalaria (días) | 20±11,9 | 18,5±7,7 | ns |

PVC: Preservación vena cava; BVV: *bypass* veno-venoso; SVM: Soporte ventilatorio mecánico; UCI: Unidad de Cuidado Intensivo. Datos presentados como números y porcentaje o media ± desviación estándar.

Cuatro pacientes presentaron incrementos de los niveles de creatinina en el postoperatorio inmediato por encima del 50% del valor basal calculado, ninguno de ellos presentaba TFG anormales previas al trasplante y tampoco evolucionaron a fallo renal agudo. Incluso, aquellos pacientes cuyas TFG pre TH fueron anormales, no presentaron empeoramiento de la función renal después del trasplante; de la misma manera, aquellos pacientes con evidencia histológica de infiltración amiloide en riñón, tampoco incrementaron sus niveles de creatinina en el postoperatorio inmediato. No hubo diferencias significativas entre los grupos con relación al incremento durante el postoperatorio de los niveles plasmáticos de creatinina.

Un paciente murió 69 días después del trasplante con un diagnóstico de neumonía (*Candida Krusei*), fallo renal agudo, sepsis y disfunción orgánica múltiple; su cuadro clínico preoperatorio se caracterizaba por neuropatía sistémica e infiltración cardíaca por el amiloide (estaba en silla de ruedas y presentaba cambios ecocardiográficos compatibles con amiloidosis).

La supervivencia de los pacientes con PAF del estudio al año fue del 95% y a los 3 y 5 años de 93% y 93% respectivamente (Figura 18).

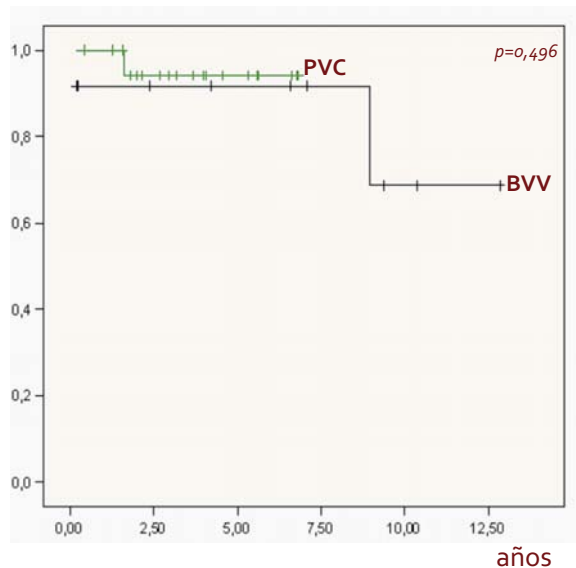


Figura 18. Supervivencia por grupos al año, a los 3 y a los 5 años en pacientes con PAF.

Los resultados de esta Tesis confirman que un porcentaje de pacientes cirróticos sometidos a trasplante hepático (TH) tienen una respuesta ventricular inadecuada al estrés hemodinámico generado por la reperfusión del injerto y que esta respuesta anómala se correlaciona con complicaciones cardiovasculares posoperatorias. También que la preservación de vena cava con modificación de la resección de la vena hepática durante el explante hepático en pacientes con Polineuropatía Amiloidótica Familiar (PAF), permite evitar el uso de *bypass* veno-venoso sin provocar cambios hemodinámicos severos durante la hepatectomía.

Los resultados más relevantes de esta Tesis son, para los pacientes cirróticos, el importante porcentaje de ellos - 35,7% - que tiene una respuesta ventricular inadecuada a la reperfusión del injerto y que esos pacientes poseen un riesgo mayor de eventos cardiovasculares adversos en el postoperatorio inmediato, aunque sin repercusión en la supervivencia en el primer año tras el TH. Los factores preoperatorios que predicen de forma independiente la respuesta ventricular inadecuada son la circulación hiperdinámica con resistencias vasculares sistémicas bajas, y el aumento del diámetro de la aurícula izquierda. Para los pacientes con PAF, que el uso de *bypass* veno-venoso en comparación con la técnica de preservación de la vena cava no reduce la necesidad de soporte vasoactivo ni la incidencia de arritmias cardíacas, y no tiene incidencia sobre las complicaciones renales y/o cardiovasculares post-TH. Las alteraciones hemodinámicas severas en estos pacientes se presentan tras la inducción anestésica, al inicio de procedimiento anestésico quirúrgico. Estos resultados aportan información valiosa para el manejo clínico de los pacientes sometidos a TH.

Esta Tesis buscó dar respuesta al interrogante sobre el comportamiento hemodinámico durante el trasplante hepático de pacientes que tienen compromiso de la fibra miocárdica.

Un número significativo de pacientes con patología hepática que se someten a TH presenta algún tipo de cardiopatía que está relacionada con la etiología de la enfermedad hepática (28, 29, 81, 168, 176). Con independencia del tipo de alteración cardíaca, durante el TH se va a producir una sobrecarga hemodinámica intensa y brusca por cambios agudos en precarga, poscarga y contractilidad, clampaje y desclampaje de los grandes vasos, reperfusión del injerto y pérdida hemática, que pueden ser significativos a pesar de la estrategia quirúrgica para modular el impacto cardiovascular.

La determinación de la capacidad funcional del corazón para superar el estrés hemodinámico de la cirugía es importante en razón, no solo de las complicaciones intraoperatorias derivadas de una función cardíaca insuficiente, sino del efecto de estas complicaciones sobre la morbilidad post-TH. De hecho la patología cardíaca es la tercera causa de morbilidad post-TH tras las infecciones y el rechazo del injerto (28, 34).

Afrontar sin dificultades el desafío anestésico quirúrgico del TH requiere de normalidad estructural y funcional de la fibra miocárdica, del circuito circulatorio y del sistema nervioso autónomo. Por todo ello, como modelo de análisis se escogieron dos patologías representativas de las indicaciones de TH y que además expresan los principales cambios fisiopatológicos que involucran de forma deletérea al corazón: la disautonomía, la disfunción ventricular y la hiperdinamia.

Estas dos enfermedades son la cirrosis hepática y la PAF. Si bien la fisiopatología de las dos entidades clínicas que afectan a los pacientes del estudio de esta Tesis es diferente, tanto la disautonomía, la hiperactividad simpática con hipoactividad vagal, y la alteración cronotrópica, como la alteración intrínseca de la fibra miocárdica, están presentes en todos los pacientes.

Las características de la miocardiopatía cirrótica y de la miocardiopatía en la PAF son heterogéneas, puesto que la primera se puede definir como una alteración del patrón de relajación del ventrículo izquierdo que progresa a disfunción sistólica, y la miocardiopatía de la PAF es una disfunción ventricular restrictiva. Las dos enfermedades comparten similitudes, que para la cirrosis son más funcionales que estructurales, referidas a la disautonomía y a la alteración de la fibra cardíaca. Cabría esperar que ante la correspondencia entre la disautonomía y la disfunción ventricular de ambas enfermedades, el comportamiento durante el TH fuera parecido. Esta Tesis ha permitido comprobar que no lo es. A pesar de que la disfunción cardiovascular severa se da en un contexto de disautonomía, acidosis, hipocalcemia e hiperkaliemia, en la PAF la exigencia está al inicio del proceso anestésico quirúrgico y durante la hepatectomía. En la PAF, se manifiestan la disautonomía y los trastornos del ritmo cardíaco, y generan gran inestabilidad hemodinámica. Para los cirróticos, el desafío es lograr que un corazón extenuado, crónicamente exigido, en un circuito hiperdinámico, logre colmar las exigencias metabólicas durante el desclampaje y la reperfusión del injerto.

Análisis de la población

Todos los pacientes de esta Tesis fueron manejados según los protocolos institucionales existentes y diseñados por el Comité de Trasplante Hepático del Hospital Clínic de Barcelona para la evaluación pretrasplante, el manejo intraoperatorio y el seguimiento postoperatorio. Es importante recalcar que se excluyeron los pacientes con patología cardíaca intrínseca, debido a que la prevalencia de cardiopatía isquémica en los pacientes candidatos a TH es más alta que la observada en la población general, oscilando según las series, entre un 7,5% a un 26% (29, 165, 168, 172); y a que su presencia implica una mortalidad de 50% en el primer año post-TH.

Pacientes con Cirrosis Hepática: El estudio del corazón durante la evaluación pretrasplante es complejo ya que las características estructurales objetivadas por ecocardiografía transtorácica suelen presentar valores dentro del rango de normalidad, básicamente, porque el músculo cardíaco trabaja con una poscarga ventricular disminuida asociada a la intensa vasodilatación periférica (63, 177). Así mismo, la interpretación de las pruebas de esfuerzo se ve limitada con incapacidad de respuesta de los pacientes por el tratamiento con beta-bloqueantes, por la fatiga muscular y/o por la presencia de incompetencia cronotrópica (29, 67, 165).

Como la valoración de la clase funcional cardíaca pre-TH de los pacientes cirróticos no es siempre posible por la limitada actividad física y la ausencia de síntomas en reposo, lo recomendado es seguir el protocolo de exploración cardíaca, tal como se ha seguido en nuestro estudio. Si el paciente presenta más de un factor de riesgo coronario mayor (tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial) o una fracción de eyección menor al 60% se indica la realización de cateterismo cardíaco. Si el paciente es asintomático, es hombre mayor de 35 años o mujer mayor de 45 años o con más de un factor de riesgo coronario menor (sexo masculino, posmenopausia, historia familiar de enfermedad coronaria) se realiza prueba de perfusión miocárdica con estrés (eco de estrés con dobutamina o scintigrafía de perfusión miocárdica), si es anormal se realiza cateterismo y si es normal ya no se efectúa ningún examen adicional (62, 165, 171). A pesar de los resultados conflictivos en varios trabajos publicados, el eco de estrés con dobutamina sigue siendo el examen de elección para detección de isquemia miocárdica.

La aplicación de un protocolo estricto para descartar la estenosis coronaria severa, mayor al 70%, y/o la enfermedad coronaria multivaso (168) es crucial pues su existencia contraindica la realización de TH por la alta mortalidad. El protocolo aplicado nos permite afirmar que los pacientes incluidos en nuestro estudio no presentaban enfermedad coronaria significativa. Para los pacientes cirróticos de esta Tesis, a 58 pacientes (25%) se realizó ecocardiografía de estrés con dobutamina por presentar 2 o más factores de riesgo para enfermedad coronaria; en 49 pacientes fue normal y en los 9 restantes fue no concluyente por presentar “agotamiento” antes de alcanzar el pico de frecuencia cardíaca teórica. En estos 9 pacientes se realizó un cateterismo cardíaco que fue normal en todos. La presencia de enfermedad coronaria fue un criterio de exclusión del análisis de 3 pacientes.

Respecto a la función ventricular en pacientes cirróticos previamente al TH, los datos de la literatura muestran una gran variabilidad en las alteraciones encontradas, que nosotros atribuimos a las diferencias en las muestras seleccionadas y en las condiciones de los estudios. En el trabajo de Alexopoulou y colaboradores (57), mediante ecocardiografía y Doppler convencional en pacientes cirróticos en reposo, se reporta disfunción diastólica ventricular izquierda en el 67%. En esas mismas condiciones Kazankov y colaboradores (178) refieren una incidencia del 54%. La relación entre la velocidad pico del flujo transmitral en diástole temprana (onda E) y la velocidad pico del flujo de contracción auricular (onda A), llamada relación E/A, y el aumento del diámetro auricular izquierdo, se han considerado marcadores de disfunción diastólica significativa del ventrículo izquierdo (65, 121, 145, 161). Ambos parámetros indican disminución de la distensibilidad ventricular que es el sello distintivo de la disfunción diastólica. En nuestros pacientes cirróticos, el ecocardiograma transtorácico preoperatorio se realizó en 178 pacientes (75,7%). Los valores medios de los diferentes parámetros de función sistólica y diastólica estuvieron dentro del rango de la normalidad, sin embargo 58 pacientes presentaron la relación $E/A < 1$ y 36 pacientes una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FE) $< 60\%$.

Usualmente, la disminución de la relación E/A es reflejo de la reducción en la “*compliance*” diastólica (disfunción diastólica), la cual precede a la disfunción sistólica. La información disponible en la literatura sobre los hallazgos ecocardiográficos no exhibe resultados uniformes quizás debido a sesgos en la selección de los pacientes y a las diferencias en la elección de las medidas ecocardiográficas, que dependen en mayor o menor grado de la carga de volumen, factor preponderante en

pacientes con cirrosis hepática. En este sentido, Dowsley y colaboradores (179) han publicado un trabajo realizado en pacientes cirróticos llevados a TH, en el cual demuestran que la relación E/E' (velocidad pico flujo transmitral en diástole temprana/velocidad pico flujo transmitral anular) es buen predictor de riesgo de desarrollar fallo cardiaco post-TH. Una explicación probable es que en los pacientes con cirrosis, la relación E/E' sea más sensible que E/A para la detección de disfunción ventricular diastólica, ya que E' es marcador de la velocidad inicial de llenado ventricular, menos dependiente del volumen. Estos datos indican que la valoración de la función ventricular debe ser exhaustiva y orientada a evaluarla en condiciones dinámicas.

Estudios dirigidos a establecer la utilidad de nuevos índices ecocardiográficos independientes de precarga como la relación de tensión diastólica (E/Ds *early diastolic strain imaging*), serían de gran interés a realizarse en pacientes cirróticos. Por ahora, los parámetros ecocardiográficos mencionados E/A , E/E' , tamaño auricular izquierdo, han sido propuestos como criterios complementarios en el diagnóstico de miocardiopatía cirrótica, y es aconsejable que sean tenidos en cuenta para conocer con más certeza el estado de la función del ventrículo izquierdo.

La medición de la capacidad aeróbica (13, 180) a través del cálculo del consumo pico de oxígeno (VO_2 máx.) se ha considerado una alternativa a la determinación dinámica de la capacidad funcional. La capacidad aeróbica se ha asociado con la evolución en el post-TH inmediato. Según la literatura, su medición ha permitido establecer que los pacientes receptores de TH presentan un gran deterioro de su capacidad aeróbica y que ésta empeora en relación directa con la severidad de la enfermedad hepática; los pacientes con puntuaciones de MELD superiores a 17 presentan una disminución significativa de la capacidad aeróbica versus aquellos con MELD menores de 17; la VO_2 máx. ha sido una variable independientemente relacionada con mayor estancia hospitalaria post TH (180). Con estos datos se sugiere que la investigación prospectiva sobre la asociación entre VO_2 máx. preoperatorio y la presentación de eventos cardiovasculares intraoperatorios podría abrir formas de valoración funcional sencillas y lógicas.

La hipertensión portal es un factor esencial en los cambios hemodinámicos de los pacientes cirróticos ya que es responsable de la hipovolemia central y está relacionada con la aparición de miocardiopatía cirrótica y síndrome hepatorenal (84). El gradiente de presión venosa hepática, como índice de hipertensión portal, es factor pronóstico de

sobrevida en pacientes con descompensación de la enfermedad hepática (38-42); es además un factor que de manera independiente determina un gasto cardiaco alto en los cirróticos. En los pacientes cirróticos incluidos en esta Tesis y sometidos a estudio de la hemodinámica hepática, la media de gradiente de presión venosa portal fue de $16,8 \pm 4,2$ mm Hg.

La valoración de los pacientes con PAF incluidos en esta Tesis se hizo con el mismo protocolo que en los cirróticos pero con una perspectiva fisiopatológica distinta por ser una enfermedad diferente a la cirrosis.

Pacientes con Polineuropatía Amiloidótica Familiar: En los pacientes con PAF, hemos reportado una incidencia de afectación cardiaca por el amiloide del 69%, similar a la que refiere la literatura (99, 181, 182). El grado de disfunción ventricular estuvo en relación con el tiempo de evolución de la enfermedad. Estos pacientes con infiltración amiloidea cardiaca presentaban una significativa reducción en el índice cardíaco ($p=0,042$), probablemente debida a miocardiopatía restrictiva (182). Solo un paciente presentaba cardiopatía severa, con fracción de eyección de ventrículo izquierdo menor al 40%, que precisó ser trasplantado de corazón a los 26 meses tras el TH.

Las alteraciones mas importantes halladas en el ecocardiograma transtorácico fueron disfunción ventricular con la relación E/A < 1 en 8 pacientes, engrosamiento septal interventricular en 16 pacientes, insuficiencia mitral moderada en 5 pacientes y diversos grados de bloqueos y trastornos de la conducción.

De los 36 pacientes con PAF, todos menos 9 eran portadores de marcapasos bicameral definitivo. La implantación de los marcapasos se había indicado por la presencia de alteraciones de la conducción cardiaca y con la suposición de que la enfermedad progresaría post-TH. Sin embargo, actualmente la medición de la inervación simpática con la scintigrafía ^{123}I -IMBG indica con alta sensibilidad la necesidad de implantación o no de marcapaso preoperatorio y facilita el seguimiento de la enfermedad tras el TH. A pesar del coste de la imagen con ^{123}I -IMBG el balance coste-efectividad, frente a la implantación del marcapasos preoperatoria, favorece al diagnóstico por imagen en el seguimiento de los pacientes con PAF y reduce la morbilidad asociada a la implantación.

La PAF puede acompañarse de grados variables de disfunción renal previa al TH (114, 183). En nuestro estudio el 19% de los pacientes con PAF tenían disfunción renal previa al TH sin necesidad de diálisis. Nuestros resultados coinciden con los descritos en la

literatura, con pacientes con una media de edad de 44 años y un lapso promedio de 3 años desde el diagnóstico al momento del trasplante. Tanto el TH temprano como el menor deterioro neurológico funcional y nutricional, son eventos que han sido relacionados con mejoría en el pronóstico post-TH; aún así en nuestro estudio cinco pacientes con PAF requerían de silla de ruedas al momento del TH.

Capacidad de respuesta al estrés hemodinámico intraoperatorio

En todos los pacientes de esta Tesis los protocolos de preparación preoperatoria de manejo anestésico fueron los mismos. El procedimiento al que fueron sometidos fue el mismo, el TH. Debido a las particularidades de las dos patologías incluidas en este estudio, cirrosis hepática y PAF, para cada una se definieron grupos diferentes.

Los pacientes cirróticos tienen profundos desarreglos en los mecanismos homeostáticos, altos volúmenes plasmáticos con hipovolemia central y un corazón que mantiene la perfusión tisular a expensas de una poscarga muy disminuida. En estos pacientes se escogió como parámetro de función ventricular el incremento de volumen sistólico ante el incremento súbito de la precarga tras la reperfusión del injerto (momento de máximo estrés hemodinámico). Los pacientes con capacidad de incrementar en un porcentaje igual o mayor al 10% el volumen sistólico, fueron considerados respondedores (función ventricular adecuada); aquellos pacientes con incrementos menores al 10% fueron considerados como no respondedores (disfunción ventricular).

En los pacientes con PAF, debido al deterioro de la función autonómica y del cronotropismo, la capacidad de respuesta a cambios agudos de la volemia está gravemente deteriorada. La disminución brusca de la precarga secundaria a la técnica de exclusión vascular para la extracción del hígado, junto con el hecho de que estos hígados son utilizados para implantar en otros pacientes, plantean un reto especial en su respuesta hemodinámica. La técnica quirúrgica más utilizada para la hepatectomía en estos pacientes, conllevaba la instauración de *bypass* veno-venoso buscando obviar el impacto hemodinámico de la disminución de la precarga ante la exclusión vascular total. La realización de una técnica de preservación de cava con *shunt* porto-cava temporal, aún cuando requiere clampaje parcial, es una alternativa que libra de las complicaciones del *bypass* veno-venoso. En estos pacientes, se evaluó la capacidad de adaptación del corazón al clampaje parcial de la cava y a la reperfusión del injerto, midiendo los cambios hemodinámicos sistémicos, necesidad de fármacos vasoactivos y

presencia de alteraciones de la conducción cardiaca. Se escogió agruparlos por la técnica de exclusión vascular para el explante: con preservación de vena cava más realización de *shunt* porto-cava temporal y modificación de la resección de la vena hepática, y técnica clásica de hepatectomía con soporte de *bypass* veno-venoso.

El protocolo de cuidado anestésico de los pacientes durante el procedimiento quirúrgico del TH se enfoca a mantener unos objetivos hemodinámicos con índice cardiaco $> 2,8$ L/min/m², una presión arterial media > 65 mm Hg con manejo hídrico restrictivo (PVC ≤ 5 mm Hg.). El logro de estos objetivos requiere la interpretación expedita de la monitorización perioperatoria que debe ser lo suficientemente sensible y específica, para prevenir los cambios agudos de la precarga. Las mediciones de presiones invasivas y de gasto cardiaco continuo a través del catéter de arteria pulmonar, siguen siendo los métodos de monitorización más usados. La ecocardiografía transesofágica (ETE) en el quirófano, ha permitido una evaluación inmediata de los cambios en la contractilidad ventricular y de la presencia de embolia aérea o trombótica. El ETE permite valorar el volumen intracavitario e identificar la disfunción ventricular, facilitar la evaluación del efecto de los fármacos vasoactivos y permitir el cálculo del índice de área ventricular izquierdo de fin de diástole para correlacionar con los cambios en el volumen sistólico. El uso del ETE no está aún generalizado en quirófano por cuanto es un método diagnóstico dependiente del operador, requiere tiempo para entrenamiento y para adquirir la necesaria esperteza y el coste del equipo es elevado. Por otra parte su uso se desaconseja en pacientes con várices esofágicas grado III - IV. Por las limitaciones citadas (184), muchos centros optan por el uso concomitante del catéter de arteria pulmonar(30).

En la presente Tesis, el ETE se utilizó de forma complementaria al catéter de arteria pulmonar para el diagnóstico hemodinámico de pacientes que se tornaron inestables rápidamente con el objetivo de instaurar oportunamente la terapia farmacológica y adecuar la infusión de líquidos endovenosos.

Pacientes con Cirrosis Hepática: Los resultados demuestran una incidencia de 35,7% de pacientes cirróticos no respondedores al estrés hemodinámico durante el TH. Al comparar esta incidencia con la literatura, hallamos el trabajo de Ripoll y colaboradores, realizado en condiciones de estrés hemodinámico durante el TH, presenta una incidencia de disfunción ventricular menor, del 23,2% (163). Estos autores utilizan como índice de la precarga ventricular izquierda la presión de oclusión de arteria

pulmonar; este aspecto es cuestionable puesto que la precarga es el cambio en la longitud de la fibra al llenado ventricular, de manera que el subrogado es el volumen de fin de diástole ventricular izquierdo. Diversas publicaciones han demostrado la carencia de asociación entre la presión de oclusión de arteria pulmonar y el volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo (147, 149, 154, 185).

La influencia de la severidad de la enfermedad hepática, valorada por la puntuación de MELD, en la capacidad de respuesta hemodinámica encontrada en los pacientes cirróticos de esta Tesis debe ser analizada cuidadosamente, de la misma manera que la información disponible en la literatura. En esta Tesis los pacientes del grupo no respondedores tuvieron una puntuación de MELD significativamente más alta en comparación con los pacientes del grupo respondedores. Sin embargo el análisis multivariado no mostró asociación con la puntuación MELD como factor predictivo de riesgo para respuesta cardíaca intraoperatoria inadecuada al estrés o para la presentación de complicaciones cardiovasculares post-TH. Los diferentes artículos que analizan el impacto del MELD en la disfunción ventricular sugieren que no tiene una relación significativa con la enfermedad cardíaca (16, 57, 178). Sin embargo, estos resultados difieren en función del *score* utilizado y de cómo se integra el MELD en una valoración más global. Así el trabajo de Umphrey y colaboradores (67) muestra que el criterio que combina la frecuencia cardíaca máxima lograda en el ecocardiograma de estrés con dobutamina (sugestivo de miocardiopatía cirrótica) con la puntuación de MELD, es predictor de eventos cardiovasculares y de mortalidad de causa cardiovascular dentro de los cuatro primeros meses post-TH. Publicaciones recientes han demostrado que la incorporación a la fórmula del MELD, de variables como el sodio sérico y la edad, mejora su utilidad como predictor de complicaciones cardiovasculares post-TH, así como de muerte en pacientes cirróticos (34). Es interesante destacar que en los pacientes cirróticos de nuestro estudio la severidad de la enfermedad, medida por la escala de Child-Pugh, mostró valores más altos en los pacientes no respondedores con mayor potencia estadística que la que proporcionó la puntuación de MELD. Los resultados nos orientan a pensar que la adición de parámetros como el sodio sérico en la puntuación de MELD pudiese acrecentar su capacidad como predictor de complicaciones cardíacas intraoperatorias. Este es otro campo en el que estudios prospectivos, utilizando el MELD junto a otros parámetros, pueden generar avances en el diseño de test con mayor capacidad predictiva de mala respuesta al estrés hemodinámico intraoperatorio del TH en cirróticos.

En relación con la causa de la enfermedad hepática, el alcohol estuvo presente en un porcentaje significativamente más alto de pacientes no respondedores comparado con los respondedores. Adicionalmente, la etiología alcohólica fue un factor asociado a respuesta cardiaca inadecuada [OR 3,06; IC 95% (1,79-5,61) $p=0,046$]. En nuestra opinión, aún después de periodos prolongados de abstinencia, la función del corazón puede permanecer debilitada en pacientes con cirrosis alcohólica. De hecho, la literatura refiere que estos pacientes pueden permanecer asintomáticos a pesar de que se demuestre en ellos lesión miocárdica (186-189). Hay evidencias de que la abstinencia del consumo alcohólico, cuando la enfermedad cardiaca está en fases iniciales, se asocia con mejoría significativa en la función ventricular (190-192). No obstante, y a pesar de que los pacientes llevados a TH tienen una abstinencia en el consumo de alcohol superior a seis meses y de que no presentan evidencia ecocardiográfica ni clínica de insuficiencia cardiaca, es probable que el impacto del alcohol sobre los cardiomiocitos permanezca y se exprese como un deterioro más funcional que estructural. Los cambios del funcionalismo diastólico sin disminución de la fracción de eyección ventricular pudieran ser secuelas de hipertrofia de los miocitos y de fibrosis, dado que en fases más avanzadas, la miocardiopatía alcohólica es entendida como una enfermedad del músculo cardiaco cuya fisiopatología es compleja y no totalmente dilucidada. Es una miocardiopatía en la cual el daño celular está mediado por anticuerpos a las proteínas acetaldehído-modificadas y por alteraciones en la síntesis de proteínas involucradas en la contracción muscular (70, 187, 193). Adicionalmente el efecto inotrópico negativo de los cannabinoides endógenos, producidos en el ventrículo en respuesta a la sobrecarga hemodinámica, puede tener un peor impacto en estos corazones de pacientes alcohólicos, contribuyendo con el deterioro de la función sistólica durante el máximo estrés hemodinámico (58, 194). A pesar de que en los pacientes cirróticos de nuestro estudio en el análisis multivariado la asociación se pierde, claramente el chance de ser no respondedor es tres veces mayor para los cirróticos alcohólicos. Son necesarios estudios prospectivos comparativos de los cirróticos alcohólicos, que evalúen estructural y funcionalmente el miocardio, y lo relacionen con la respuesta hemodinámica intraoperatoria.

Al analizar los resultados de la ecocardiografía pre-TH en función de la respuesta ventricular intraoperatoria al estrés, nosotros encontramos que los pacientes no respondedores presentaron el diámetro de la aurícula izquierda significativamente mayor que los respondedores. En el análisis de regresión logística, el diámetro auricular

izquierdo mostró estar asociado a la respuesta inadecuada al estrés. Cuando se reajustó con la edad y sexo de los pacientes, el multivariado mostró que el diámetro de la aurícula izquierda es factor predictivo de respuesta ventricular inadecuada. Si bien la literatura reporta que el diámetro de la aurícula izquierda es un buen marcador de la función del ventrículo izquierdo (64), nuestros resultados abren la posibilidad a la utilización de este parámetro como índice de respuesta cardiaca intraoperatoria en los pacientes cirróticos.

Adicionalmente, la medición del volumen de la aurícula izquierda puede tener una mejor correlación con la función ventricular. En este sentido el trabajo de Dowsley (94) demostró que el volumen auricular es factor predictivo independiente de morbilidad por fallo cardiaco en el periodo post-TH. Cabe anotar aquí que en los pacientes cirróticos de nuestro estudio, los pacientes que mostraban un tamaño auricular mayor, también presentaban una tendencia a tener un diámetro del ventrículo izquierdo al final de la diástole mayor.

Los datos ecocardiográficos que se han apuntado para orientar al diagnóstico de miocardiopatía cirrótica son el aumento de la masa ventricular, la disfunción diastólica expresada por la relación E/A y el diámetro de aurícula izquierda(63-65). En nuestro estudio solo encontramos correlación con el tamaño auricular izquierdo.

La disfunción circulatoria generalizada y progresiva de la cirrosis afecta tanto la hemodinámica sistémica como la esplácica. Se ha demostrado asociación entre parámetros de circulación hiperdinámica como el gasto cardiaco y la resistencia vascular sistémica, con variables de función y de hemodinámica hepáticas(195). Esta Tesis demostró que la resistencia vascular sistémica es factor de riesgo para ser no respondedor ante el estrés intraoperatorio de la reperfusión. Con nuestros hallazgos y publicaciones recientes de la literatura como la de Moller y colaboradores(195), puede inferirse que la vasodilatación periférica, relacionada con un gasto cardiaco aumentado y un volumen sanguíneo en expansión, sean reflejo del deterioro continuo de la homeostasis del circuito circulatorio, al extremo que se pueda relacionar con la incapacidad del respuesta del corazón a las exigencias metabólicas.

Es lógico asumir que si la severidad del estado hiperdinámico es uno de los factores más decisivos de la disfunción cardiaca, la hipertensión portal tendrá alguna relación con la respuesta ventricular al estrés hemodinámico. Sin embargo, en los pacientes cirróticos de nuestro estudio y coincidiendo con la poca información de la literatura, no encontramos diferencias entre el nivel de hipertensión portal de los pacientes no

respondedores y el de los respondedores. Es cierto que se observó una tendencia a un gradiente de presión portal más alto en los pacientes del grupo no respondedores, pero en el análisis de regresión logística el gradiente de presión portal no mostró estar asociado a la respuesta cardíaca. En relación con la importancia del gradiente de presión portal sobre la función cardíaca, destaca que el porcentaje de pacientes con hiponatremia ($\text{Na} \leq 130 \text{ mmol.l}^{-1}$) es significativamente mayor en el grupo no respondedores. Además, en el análisis univariado la hiponatremia es uno de los factores que está asociado a la respuesta inadecuada del ventrículo [(OR 2,87; 95% IC (1,15-4,38), $p=0,031$)]. En el estudio de Ripoll(163), la incidencia de pacientes con hiponatremia también fue significativamente más alta en el grupo con respuesta inadecuada al estrés. No encontramos diferencias con la presencia de ascitis y/o tratamiento con β -bloqueantes.

El gradiente de presión portal no fue factor estadísticamente predictor de complicaciones cardiovasculares, sin embargo llama la atención que de los pacientes no respondedores que presentaron edema pulmonar en el postoperatorio, el 50% presentaban cifras de gradiente de presión portal superiores a 19 mm Hg; hallazgo que orienta al concepto de que la severidad de hipertensión portal podría relacionarse con mayor deterioro de la función cardíaca.

La hipotensión extrema desencadenada por el desclampaje portal y la reperfusión del hígado injertado, característica del síndrome post-reperfusión (SPR) involucra tanto citoquinas proinflamatorias como mecanismos celulares de isquemia y reperfusión. Variables como el tiempo de isquemia fría, la calidad del injerto y la no realización de *shunt* porto-cava temporal se asocian con la instauración de SPR. El SPR se presenta con una incidencia que varía ampliamente según la literatura entre un 2% y un 50% (135, 196-198) y generalmente los pacientes precisan dosis altas de fármacos vasoactivos. En esta Tesis hemos encontrado una incidencia de SPR de 10%, sin diferencias entre el grupo no respondedores y el grupo respondedores. No hubo diferencias según la respuesta ventricular en el requerimiento de bolos de vasopresor (adrenalina) durante la reperfusión. Es de suponer que las necesidades de fármacos vasoactivos estén asociadas al ajuste que se hace a las condiciones hemodinámicas antes del desclampaje. Es lógico que la similitud para ambos grupos de SPR se de por la homogeneidad de las características del tipo de donante, del tipo de donación y tiempo de isquemia.

En contraste, para el mantenimiento del estado hemodinámico del paciente tras la reperfusión del injerto, la necesidad de perfusión de vasopresor en altas dosis fue diferente en el grupo de respondedores y de no respondedores. En el grupo de no respondedores, el número de pacientes que requirió perfusión de altas dosis de fármacos vasoactivos fue seis veces mayor, comparado con el grupo de respondedores. Las dosis mayores de vasopresor utilizadas en el grupo de no respondedores pueden estar relacionadas con la falta de adaptación del músculo cardíaco por mayor vasodilatación, de hecho los pacientes de este grupo presentaban un perfil basal de hiperdinamia significativamente más severa. Además, la subregulación de receptores adrenérgicos y la resistencia al efecto adrenérgico, propia de la miocardiopatía cirrótica, probablemente puedan influir en el requerimiento de agentes vasoconstrictores en el período postreperfusión.

La pérdida hemática es uno de los aspectos más preocupantes del TH; la puntuación de la severidad de la enfermedad hepática, el tiempo de isquemia, el uso de *piggy-back*, el uso de *shunt* porto-cava, el tiempo quirúrgico y los valores de presión venosa central (199, 200), son algunos de los factores frecuentemente asociados con el requerimiento transfusional durante el TH (201). Massicotte reporta un 80% de pacientes llevados a TH sin necesidad de transfusión de concentrado de hematíes (202) y algunas publicaciones mencionan que procedimientos con hemorragia por debajo de 2500-3500 ml han sido realizados sin reposición con hemoderivados (203). En los pacientes cirróticos de nuestro estudio, la hemorragia promedio en los pacientes cirróticos fue de 60 ml/Kg y durante la hepatectomía fue de 40 ml/Kg, sin diferencias entre los pacientes según la respuesta ventricular. La pérdida hemática no se asoció con la capacidad de respuesta ventricular a la reperfusión ni con la presentación de complicaciones post-TH. Es posible que factores como el manejo hídrico restrictivo, el uso de *piggy-back* y el uso de *shunt* porto-cava temporal hicieran que no encontráramos diferencias entre los grupos.

Pacientes con Polineuropatía Amiloidótica Familiar: La literatura reporta la realización de TH secuencial “dominó” en los pacientes con PAF, hecho que es una importante contribución para incrementar el *pool* de donantes. Los injertos de PAF pueden además ser utilizados en procedimientos de *split*, aumentando el número de trasplantes (un donante – tres trasplantes). Evidentemente estas alternativas imponen dificultades adicionales al procedimiento anestésico-quirúrgico. Para garantizar la estabilidad

hemodinámica de los pacientes de PAF y aprovechar su hígado para ser trasplantado en otro paciente, los programas de dominó fueron inicialmente diseñados con exclusión vascular clásica con soporte de *bypass* veno-venoso. La preservación de la vena cava con *shunt* porto-cava temporal es una alternativa. Nosotros comparamos las dos técnicas de explante y nuestros resultados han demostrado que las dos pueden ser usadas con la misma seguridad ofreciendo estabilidad hemodinámica al paciente.

Nuestro estudio demuestra que los pacientes sometidos a clampaje lateral de la cava para la realización de preservación de cava con *shunt* porto-cava temporal, no precisaron soporte vasoactivo *de novo* ni cambios en el soporte vasoactivo previo, no presentaron trastornos de la conducción cardíaca, ni alteraciones del segmento ST. Tras la reperfusión del injerto, la necesidad de fármacos vasoactivos no mostró diferencias entre los pacientes sometidos a las dos técnicas de explante como tampoco las mostraron los requerimientos de soporte vasopresor para el mantenimiento hemodinámico posterior. En nuestro estudio, para los pacientes con PAF, no hubo diferencias en cuanto a presentación de SPR en función de la técnica de exclusión vascular. Los trabajos realizados en TH convencional proporcionan datos contradictorios sobre el impacto del uso de *bypass* veno-venoso para disminuir la presentación del SPR (138, 140).

Cabe señalar que los pacientes que inicialmente tenían índice cardíaco bajo e infiltración amiloidea del corazón, tras la reperfusión mantienen un índice cardíaco significativamente más bajo que los pacientes sin infiltración amiloidea cardíaca. Es posible inferir que la capacidad de adaptación del músculo cardíaco de los pacientes con PAF no sea diferente en función de la técnica de exclusión vascular, pero si lo sea en relación con la infiltración amiloidea a la fibra cardíaca.

El tiempo quirúrgico y el de isquemia fría del injerto fueron significativamente más largos en el grupo con *bypass* veno-venoso, claramente la instauración del circuito de *bypass* pudo influir en este resultado. En el grupo sin *bypass* veno-venoso, no hubo mayor hemorragia, ni mayor requerimiento de hemoderivados, así como tampoco mayor consumo de fármacos vasoactivos. Con nuestros resultados podría inferirse que prescindir del *bypass* supondría la reducción de la complejidad y duración de la intervención sin que se añadan riesgos hemodinámicos ni de pérdida hemática.

De nuestro estudio llama la atención que las dificultades en el manejo intraoperatorio de los pacientes con PAF no surgieron durante el clampaje de los grandes vasos, la iniciación del *bypass* o la reperfusión del injerto, sino después de la inducción

anestésica y fase inicial del procedimiento quirúrgico. Las alteraciones cardiovasculares que prevalecieron durante la fase de disección hepática fueron vasodilatación e hipotensión arterial, arritmias, anormalidades de la conducción aurículo-ventricular y disfunción diastólica (181, 204). Las arritmias con grave compromiso hemodinámico se presentaron en pacientes sin marcapasos. Estos pacientes no tuvieron indicación pre-TH de implantación. Los pacientes con afectación amiloidótica cardiaca precisaron la instauración temprana del soporte vasoactivo, probablemente debida a miocardiopatía restrictiva (índice cardíaco bajo). De hecho, de los 25 pacientes con compromiso cardíaco por infiltración amiloide, ocho requirieron más de un fármaco vasoactivo. El ecocardiograma transesofágico guió la terapia intraoperatoria, permitiendo la determinación causal de los cambios hemodinámicos, facilitando la instauración oportuna y pertinente del tratamiento.

En nuestro estudio, la pérdida hemática en pacientes con PAF fue inferior que en los pacientes cirróticos como era de esperar por las diferencias de los cambios hematológicos entre las dos patologías. La técnica de exclusión vascular no afectó el requerimiento transfusional, en los pacientes con PAF.

Evolución postoperatoria

Pacientes con Cirrosis Hepática: En esta Tesis se evidenciaron complicaciones cardiovasculares serias, como edema pulmonar e infarto agudo de miocardio, siendo más frecuentes en aquellos enfermos del grupo no respondedores. El análisis multivariado demostró que el ser no respondedor está asociado al desarrollo de complicaciones cardiovasculares en el post-TH inmediato. En consonancia con la literatura (27-29) nuestros hallazgos confirman que los pacientes no respondedores tienen un tiempo de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos significativamente mayor. Un 17% de estos pacientes presenta edema pulmonar postoperatorio (34, 169). Las tres muertes tempranas ocurrieron en pacientes no respondedores, dos por fallo cardíaco congestivo y fallo multiorgánico; el tercer paciente presentó infarto agudo de miocardio. Este último paciente presentaba factores de riesgo cardiovasculares (diabetes mellitus y obesidad) y en la valoración pretrasplante no había evidencia de lesiones de los vasos epicárdicos.

La literatura registra una incidencia del 25-70% de eventos cardiovasculares post-TH en el posoperatorio inmediato de los pacientes cirróticos (34), apareciendo como una de las

causas que llevan a la muerte temprana no relacionada con el injerto. Esto puede explicar la incidencia alta de edema pulmonar y de fallo cardíaco que se ha reportado en el postoperatorio temprano de la cirugía de TH (205). La severidad de la enfermedad hepática cuantificada por el i-MELD, la cardiopatía previa del receptor y la ocurrencia de eventos cardiovasculares adversos en el intraoperatorio son factores predictores de complicaciones cardíacas post-TH (34, 67, 98, 164). Así mismo la incompetencia cronotrópica es un hallazgo que ha sido asociado con tasas altas de complicaciones cardiovasculares postoperatorias (44, 48, 50, 69).

Dado que en la presente Tesis, el aumento del diámetro auricular y la vasodilatación extrema las hemos demostrado pronósticas de respuesta cardíaca intraoperatoria inadecuada, y que hemos encontrado que hay una incidencia significativamente mayor de desenlaces adversos en postoperatorio inmediato de los pacientes no respondedores, cabría inferir que la disfunción miocárdica propia de la cirrosis influye negativamente en el curso post-TH y requiere ser diagnosticada si se pretende disminuir la ocurrencia de complicaciones cardiovasculares no relacionadas con el injerto en el TH. Más aún, ante la presencia de factores pronósticos evidentes de respuesta cardíaca inadecuada, es altamente aconsejable una reposición volémica rigurosa, especialmente en aquellos pacientes que requieran corrección de coagulopatía con hemoderivados.

En la actualidad hay evidencia acerca de que el TH revierte los cambios asociados a la miocardiopatía cirrótica. A pesar de que la morbilidad es más alta para los pacientes con miocardiopatía cirrótica, su diagnóstico no contraindica el TH, dado que la reversión completa de la disfunción diastólica y sistólica, evaluada por parámetros ecocardiográficos y de ventriculografía con estrés, se presenta dentro de los primeros 6 a 12 meses post TH (173).

Pacientes con Polineuropatía Amiloidótica Familiar: En esta Tesis a pesar de eventos intraoperatorios con arritmias y bloqueos que se asociaron a severa inestabilidad hemodinámica, no hubo complicaciones cardiovasculares postoperatorias mayores.

Con referencia a la insuficiencia renal en la literatura se afirma que el TH detiene o lentifica su progresión, sin embargo la valoración del impacto del TH sobre la función renal en los pacientes con PAF comparados con otros tipos de pacientes, no exhibe diferencias (114, 183). La progresión de la disautonomía y el fallo cardíaco son los dos factores precipitantes de la insuficiencia renal post-TH; la nefrotoxicidad de la terapia inmunosupresora es otro de los elementos causales a considerar, y en el seguimiento

post-TH la instauración de fallo renal puede estar asociado a la movilización de depósitos de amiloide al tejido renal, a los efectos secundarios de la inmunosupresión o a la presencia de comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes mellitus, etc. (206).

La insuficiencia renal se manifiesta hasta en una tercera parte de los pacientes con PAF y puede progresar a fallo renal terminal en el 10% (183). En nuestro estudio si bien siete enfermos tenían compromiso renal previo al TH, ninguno de ellos presentó deterioro adicional en el postoperatorio inmediato, independientemente de la técnica de exclusión vascular utilizada. El paciente que requirió la instauración de soporte dialítico postoperatoria, presentaba en el pre-TH un estadio muy evolucionado de su enfermedad, con importante compromiso neurológico (dependiente de silla de ruedas), sin disfunción renal. El curso del postoperatorio fue complejo, necesitando soporte ventilatorio prolongado que evolucionó con infección pulmonar por *Candida krusei*, insuficiencia renal y fallo multiorgánico.

La literatura reporta la persistencia de anormalidades de la conducción cardíaca y presentación de arritmias a pesar del trasplante hepático (115); más aún, se cuestiona la utilidad de marcapasos perioperatorio (204) puesto que no se ha asociado su uso con modificación del riesgo de morbilidad cardíaca en post TH. Por ello actualmente se plantea el seguimiento periódico de estos pacientes para valorar el detrimento progresivo de la inervación simpática cardíaca mediante las pruebas de imagen de ¹²³I-MIBG (69, 76, 77). Los trabajos publicados mencionan que el pronóstico post-TH en la PAF, se relaciona con la edad de inicio de la enfermedad y el momento del trasplante; los trastornos cardíacos son la principal causa de muerte (39%); la supervivencia a los 5 años es de 77% (107). En nuestro estudio la supervivencia a cinco años fue de 93%; una paciente requirió trasplante cardíaco después del TH. El caso que se menciona cursaba con cardiomiopatía restrictiva severa por infiltración amiloide, tuvo empeoramiento de la función cardíaca y requirió trasplante cardíaco 26 meses después del TH

El estudio realizado para la elaboración de la presente Tesis Doctoral tiene limitaciones inherentes a su naturaleza retrospectiva, inconvenientes relacionados con el tamaño de la muestra y la posible existencia de sesgo de selección. Los resultados deben ser confirmados con trabajos prospectivos. A pesar de ello se recalca que todos los pacientes se sometieron al mismo protocolo de manejo, que el registro de los datos fue exhaustivo e incluido en una base previamente diseñada y que se sometieron a TH en un

lapso de tiempo corto. Así pues aunque el estudio es retrospectivo la calidad de los datos está garantizada.

Otra limitación es que es estudio de cohorte que analiza poblaciones específicas y no individuos. Además, en los pacientes cirróticos, es posible que el impacto de la hipertensión portal sobre la respuesta cardiaca se haya subestimado, dado que el número de pacientes con datos disponibles de hemodinámica hepática es bajo. Por otra parte, en los pacientes cirróticos podría cuestionarse la exactitud de los datos hemodinámicos intraoperatorios dada la supuesta variabilidad que presentan con el ciclo respiratorio, sin embargo, la literatura soporta el hecho de que independientemente de modificaciones significativas en el volumen corriente y los parámetros de mecánica ventilatoria, el incremento del volumen sistólico tiene fuerte correlación con la respuesta al volumen (152, 159).

A pesar de estas limitaciones que hemos tenido en cuenta al valorar nuestros resultados, la aportación de esta Tesis es importante para varios aspectos del manejo de los pacientes sometidos a TH y ha abierto preguntas concretas de investigación que deberían abordarse con estudios prospectivos. Estas preguntas pueden resumirse en: ¿Puede la valoración rutinaria del VO₂max. antes del TH aportar una información de la capacidad de respuesta hemodinámica? ; ¿Puede mejorarse la capacidad predictiva del MELD sobre la tolerancia hemodinámica asociándolo a otros parámetros como la hiponatremia y el tamaño de la aurícula izquierda? ; ¿Existe una relación más estrecha entre la hipertensión portal y el deterioro de la función cardiaca en los pacientes con mala tolerancia hemodinámica al trasplante?.

De acuerdo con los objetivos marcados las principales conclusiones de esta Tesis son:

1. El 37,5% de los pacientes cirróticos sometidos a TH presentó una respuesta ventricular inadecuada al estrés hemodinámico de la reperfusión del injerto.
2. La respuesta ventricular inadecuada a la reperfusión del injerto fue más frecuente en pacientes con hiponatremia y etiología alcohólica de la cirrosis.
3. En los pacientes cirróticos, la resistencia vascular sistémica baja y el diámetro auricular izquierdo aumentado, son factores pronósticos independientes para la presentación de respuesta ventricular inadecuada al estrés de la reperfusión.
4. La respuesta ventricular inadecuada en pacientes cirróticos se asoció con mayor incidencia de complicaciones cardiovasculares postoperatorias y estancia en Unidad de Cuidados Intensivos más prolongada.
5. En los pacientes con Polineuropatía Amiloidótica Familiar la inestabilidad cardiocirculatoria se presentó post-inducción anestésica y durante la hepatectomía.
6. En los pacientes con Polineuropatía Amiloidótica Familiar, la respuesta hemodinámica a los cambios en el retorno venoso, inherentes a la exclusión vascular y reperfusión del injerto, fue adecuada independientemente de la técnica de exclusión vascular utilizada.
7. En los pacientes con Polineuropatía Amiloidótica Familiar, la técnica de exclusión vascular no se relacionó con la presentación de eventos cardiovasculares y/o disfunción renal el postoperatorio inmediato.
8. Los resultados de esta Tesis son relevantes para mejorar la predicción y el manejo de la respuesta hemodinámica del TH en pacientes cirróticos y con Polineuropatía Amiloidótica Familiar, pero la naturaleza retrospectiva de los estudios y su realización en un solo centro obligan a estudios prospectivos amplios que confirmen nuestros hallazgos.

References

1. Abbasoglu O. Liver transplantation: Yesterday, today and tomorrow. *World J Gastroenterol*. 2008 May 28;14(20):3117-22.
2. Siciliano M, Parlati L, Maldarelli F, Rossi M, Ginanni Corradini S. Liver transplantation in adults: Choosing the appropriate timing. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2012 Aug 6;3(4):49-61.
3. Manns MP. Liver cirrhosis, transplantation and organ shortage. *Dtsch Arztebl Int*. 2013 Feb;110(6):83-4.
4. Neyrinck A, Van Raemdonck D, Monbaliu D. Donation after circulatory death: Current status. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2013 Jun;26(3):382-90.
5. Furtado AJ. Domino liver transplantation using FAP grafts. HUC experience--hopes and realities. *Amyloid*. 2003 Aug;10 Suppl 1:84-7.
6. Golling M, Singer R, Weiss G, Mehrabi A, Zapletal C, Kraus T, et al. Sequential (domino) transplantation of the liver in a transthyretin-50 familial amyloid polyneuropathy. special reference to cardiological diagnosis and complications. *Langenbecks Arch Surg*. 2000 Jan;385(1):21-6.
7. Hemming AW, Cattral MS, Chari RS, Greig PD, Lilly LB, Ashby P, et al. Domino liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy. *Liver Transpl Surg*. 1998 May;4(3):236-8.
8. Gines P, Fernandez J, Durand F, Saliba F. Management of critically-ill cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2012;56 Suppl 1:S13-24.
9. Cardenas A, Gines P. Management of complications of cirrhosis in patients awaiting liver transplantation. *J Hepatol*. 2005;42 Suppl(1):S124-33.
10. Moller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut*. 2008 Feb;57(2):268-78.
11. Bernardi M, Rubboli A, Trevisani F, Cancellieri C, Ligabue A, Baraldini M, et al. Reduced cardiovascular responsiveness to exercise-induced sympathoadrenergic stimulation in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 1991 Mar;12(2):207-16.
12. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: From the patient to the molecule. *Hepatology*. 2006 Feb;43(2 Suppl 1):S121-31.
13. Wong F, Girgrah N, Graba J, Allidina Y, Liu P, Blendis L. The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut*. 2001 Aug;49(2):268-75.
14. Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, Dobrina A, Margiotta D, Van Tassell BW, et al. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Aug 10;56(7):539-49.
15. Ratti L, Redaelli E, Guidi C, Rivera R, Wong F, Pozzi M. Diastolic dysfunction in liver cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol*. 2005 Dec;28(10):649-55.
16. Baik SK, Fouad TR, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Orphanet J Rare Dis*. 2007 Mar 27;2:15.

17. Cho HJ, Yoon JY, Bae MH, Lee JH, Yang DH, Park HS, et al. Familial transthyretin amyloidosis with variant Asp38Ala presenting with orthostatic hypotension and chronic diarrhea. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2012 Dec;20(4):209-12.
18. Shah KB, Inoue Y, Mehra MR. Amyloidosis and the heart: A comprehensive review. *Arch Intern Med*. 2006 Sep 25;166(17):1805-13.
19. Volpi A, Cavalli A, Maggioni AP, Matturri L, Rossi L. Cardiac amyloidosis involving the conduction system and the aortocoronary neuroreceptors. clinicopathologic correlates. *Chest*. 1986 Oct;90(4):619-21.
20. Grazi GL, Cescon M, Salvi F, Ercolani G, Ravaioli M, Arpesella G, et al. Combined heart and liver transplantation for familial amyloidotic neuropathy: Considerations from the hepatic point of view. *Liver Transpl*. 2003 Sep;9(9):986-92.
21. Acosta F, Sansano T, Rodriguez MA, Contreras RF, Reche M, Beltran R, et al. Need for venovenous bypass in patients with familial amyloidotic polyneuropathy treated with liver transplantation. *Transplant Proc*. 1999 Sep;31(6):2394-5.
22. Yamamoto S, Wilczek HE, Iwata T, Larsson M, Gjertsen H, Soderdahl G, et al. Long-term consequences of domino liver transplantation using familial amyloidotic polyneuropathy grafts. *Transpl Int*. 2007 Nov;20(11):926-33.
23. Feltracco P, Biancofiore G, Ori C, Saner FH, Della Rocca G. Limits and pitfalls of haemodynamic monitoring systems in liver transplantation surgery. *Minerva Anesthesiol*. 2012 Dec;78(12):1372-84.
24. Moreno C, Sabate A, Figueras J, Camprubi I, Dalmau A, Fabregat J, et al. Hemodynamic profile and tissular oxygenation in orthotopic liver transplantation: Influence of hepatic artery or portal vein revascularization of the graft. *Liver Transpl*. 2006 Nov;12(11):1607-14.
25. Krenn CG, De Wolf AM. Current approach to intraoperative monitoring in liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2008 Jun;13(3):285-90.
26. Viana JS, Bento C, Vieira H, Neves S, Seco C, Perdigoto R, et al. Requirements of circulatory support during liver transplantation: Are patients with familial amyloidosis different from other patients? *Transplant Proc*. 2000 Dec;32(8):2652-3.
27. Della Rocca G, Costa MG, Pompei L, Chiarandini P. The liver transplant recipient with cardiac disease. *Transplant Proc*. 2008 May;40(4):1172-4.
28. Therapondos G, Flapan AD, Plevris JN, Hayes PC. Cardiac morbidity and mortality related to orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004 Dec;10(12):1441-53.
29. Raval Z, Harinstein ME, Skaro AI, Erdogan A, DeWolf AM, Shah SJ, et al. Cardiovascular risk assessment of the liver transplant candidate. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jul 12;58(3):223-31.
30. Della Rocca G, Brondani A, Costa MG. Intraoperative hemodynamic monitoring during organ transplantation: What is new? *Curr Opin Organ Transplant*. 2009 Jun;14(3):291-6.
31. Kalantari K, Chang JN, Ronco C, Rosner MH. Assessment of intravascular volume status and volume responsiveness in critically ill patients. *Kidney Int*. 2013 Jan 9.

32. Liu LL, Niemann CU. Intraoperative management of liver transplant patients. *Transplant Rev (Orlando)*. 2011 Jul;25(3):124-9.
33. Niemann CU, Eilers H. Abdominal organ transplantation. *Minerva Anesthesiol*. 2010 Apr;76(4):266-75.
34. Fouad TR, Abdel-Razek WM, Burak KW, Bain VG, Lee SS. Prediction of cardiac complications after liver transplantation. *Transplantation*. 2009 Mar 15;87(5):763-70.
35. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008 Mar 8;371(9615):838-51.
36. Garcia-Pagan JC, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J Hepatol*. 2012 Aug;57(2):458-61.
37. Iwakiri Y, Groszmann RJ. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. *J Hepatol*. 2007 May;46(5):927-34.
38. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2010 Mar 4;362(9):823-32.
39. Merkel C, Montagnese S. Should we routinely measure portal pressure in patients with cirrhosis, using hepatic venous pressure gradient (HVPG) as guidance for prophylaxis and treatment of bleeding and re-bleeding? yes! *Eur J Intern Med*. 2011 Feb;22(1):1-4.
40. Minano C, Garcia-Tsao G. Clinical pharmacology of portal hypertension. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010 Sep;39(3):681-95.
41. Ripoll C. Hepatic venous pressure gradient and outcomes in cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 2007 Nov-Dec;41 Suppl 3:S330-5.
42. Segawa M, Sakaida I. Diagnosis and treatment of portal hypertension. *Hepatol Res*. 2009 Oct;39(10):1039-43.
43. Tazi KA, Barriere E, Moreau R, Heller J, Sogni P, Pateron D, et al. Role of shear stress in aortic eNOS up-regulation in rats with biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 2002 Jun;122(7):1869-77.
44. Henriksen JH, Moller S. Cardiac and systemic haemodynamic complications of liver cirrhosis. *Scand Cardiovasc J*. 2009 Aug;43(4):218-25.
45. Fernandez-Munoz D, Caramelo C, Santos JC, Blanchart A, Hernando L, Lopez-Novoa JM. Systemic and splanchnic hemodynamic disturbances in conscious rats with experimental liver cirrhosis without ascites. *Am J Physiol*. 1985 Sep;249(3 Pt 1):G316-20.
46. KOWALSKI HJ, ABELMANN WH. The cardiac output at rest in laennec's cirrhosis. *J Clin Invest*. 1953 Oct;32(10):1025-33.
47. Grose RD, Nolan J, Dillon JF, Errington M, Hannan WJ, Bouchier IA, et al. Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *J Hepatol*. 1995 Mar;22(3):326-32.
48. Lee RF, Glenn TK, Lee SS. Cardiac dysfunction in cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(1):125-40.

49. Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol*. 2010 Jul;53(1):179-90.
50. Ma Z, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: Getting to the heart of the matter. *Hepatology*. 1996 Aug;24(2):451-9.
51. Mandell MS, Tsou MY. Cardiovascular dysfunction in patients with end-stage liver disease. *J Chin Med Assoc*. 2008 Jul;71(7):331-5.
52. Biancofiore G, Mandell MS, Rocca GD. Perioperative considerations in patients with cirrhotic cardiomyopathy. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010 Apr;23(2):128-32.
53. Gaskari SA, Honar H, Lee SS. Therapy insight: Cirrhotic cardiomyopathy. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006 Jun;3(6):329-37.
54. Milani A, Zaccaria R, Bombardieri G, Gasbarrini A, Pola P. Cirrhotic cardiomyopathy. *Dig Liver Dis*. 2007 Jun;39(6):507-15.
55. Alqahtani SA, Fouad TR, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Semin Liver Dis*. 2008 Feb;28(1):59-69.
56. Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: A pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart*. 2002 Jan;87(1):9-15.
57. Alexopoulou A, Papatheodoridis G, Pouriki S, Chrysohoou C, Raftopoulos L, Stefanadis C, et al. Diastolic myocardial dysfunction does not affect survival in patients with cirrhosis. *Transpl Int*. 2012 Nov;25(11):1174-81.
58. Gaskari SA, Liu H, Moezi L, Li Y, Baik SK, Lee SS. Role of endocannabinoids in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats. *Br J Pharmacol*. 2005 Oct;146(3):315-23.
59. Bernal V, Pascual I, Esquivias P, Garcia-Gil A, Fernandez C, Mateo JM, et al. Cardiac hemodynamic profiles and pro-B-type natriuretic peptide in cirrhotic patients undergoing liver transplantation. *Transplant Proc*. 2009 Apr;41(3):985-6.
60. Woo JJ, Koh YY, Kim HJ, Chung JW, Chang KS, Hong SP. N-terminal pro B-type natriuretic peptide and the evaluation of cardiac dysfunction and severity of disease in cirrhotic patients. *Yonsei Med J*. 2008 Aug 30;49(4):625-31.
61. Yildiz R, Yildirim B, Karıncaoglu M, Harputluoglu M, Hilmioglu F. Brain natriuretic peptide and severity of disease in non-alcoholic cirrhotic patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Jul;20(7):1115-20.
62. Mandell MS, Lindenfeld J, Tsou MY, Zimmerman M. Cardiac evaluation of liver transplant candidates. *World J Gastroenterol*. 2008 Jun 14;14(22):3445-51.
63. Angelo LC, Vieira ML, Rodrigues SL, Morelato R, Pereira AC, Mill JG, et al. Reference values of tissue doppler imaging and pulsed doppler echocardiography for analysis of left ventricular diastolic function in healthy adults. *Echocardiography*. 2010 Aug;27(7):777-82.
64. Blume GG, Mcleod CJ, Barnes ME, Seward JB, Pellikka PA, Bastiansen PM, et al. Left atrial function: Physiology, assessment, and clinical implications. *Eur J Echocardiogr*. 2011 Jun;12(6):421-30.

65. Oh JK, Park SJ, Nagueh SF. Established and novel clinical applications of diastolic function assessment by echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011 Jul;4(4):444-55.
66. Findlay JY, Keegan MT, Pellikka PP, Rosen CB, Plevak DJ. Preoperative dobutamine stress echocardiography, intraoperative events, and intraoperative myocardial injury in liver transplantation. *Transplant Proc*. 2005 Jun;37(5):2209-13.
67. Umphrey LG, Hurst RT, Eleid MF, Lee KS, Reuss CS, Hentz JG, et al. Preoperative dobutamine stress echocardiographic findings and subsequent short-term adverse cardiac events after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. 2008 Jun;14(6):886-92.
68. Parsai C, O'Hanlon R, Prasad SK, Mohiaddin RH. Diagnostic and prognostic value of cardiovascular magnetic resonance in non-ischaemic cardiomyopathies. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012 Aug 2;14:54,429X-14-54.
69. Moller S, Mortensen C, Bendtsen F, Jensen LT, Gotze JP, Madsen JL. Cardiac sympathetic imaging with mIBG in cirrhosis and portal hypertension: Relation to autonomic and cardiac function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012 Dec 1;303(11):G1228-35.
70. Urbano-Marquez A, Estruch R, Navarro-Lopez F, Grau JM, Mont L, Rubin E. The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N Engl J Med*. 1989 Feb 16;320(7):409-15.
71. Bajaj BK, Agarwal MP, Ram BK. Autonomic neuropathy in patients with hepatic cirrhosis. *Postgrad Med J*. 2003 Jul;79(933):408-11.
72. Song JG, Kim YK, Shin WJ, Hwang GS. Changes in cardiovagal baroreflex sensitivity are related to increased ventricular mass in patients with liver cirrhosis. *Circ J*. 2012;76(12):2807-13.
73. Moller S, Iversen JS, Henriksen JH, Bendtsen F. Reduced baroreflex sensitivity in alcoholic cirrhosis: Relations to hemodynamics and humoral systems. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 Jun;292(6):H2966-72.
74. Nagarakanti R, Whellan D, Rubin S, Mather PJ. Reversible cardiomyopathies. *Cardiol Rev*. 2007 Jul-Aug;15(4):178-83.
75. Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: Physiological basis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol*. 2008 May 6;51(18):1725-33.
76. Carrio I, Cowie MR, Yamazaki J, Udelson J, Camici PG. Cardiac sympathetic imaging with mIBG in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010 Jan;3(1):92-100.
77. Currie GM, Iqbal B, Wheat JM, Wang L, Trifunovic M, Jelinek HF, et al. Risk stratification in heart failure using (1)(2)(3)I-MIBG. *J Nucl Med Technol*. 2011 Dec;39(4):295-301.
78. ZAGOLIN M, MEDEL J, VALERA J. Síndrome hepatopulmonar e hipertensión portopulmonar: Dos entidades a diferenciar. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*. 2008;24(4):291-303.
79. Ramsay MA. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome, and liver transplantation. *Int Anesthesiol Clin*. 2006 Summer;44(3):69-82.

80. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome--a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med*. 2008 May 29;358(22):2378-87.
81. Martinez-Palli G, Cardenas A. Pre operative cardio pulmonary assessment of the liver transplant candidate. *Ann Hepatol*. 2011 Oct-Dec;10(4):421-33.
82. Gines P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2009 Sep 24;361(13):1279-90.
83. Lee JW. Renal dysfunction in patients with chronic liver disease. *Electrolyte Blood Press*. 2009 Dec;7(2):42-50.
84. Nazar A, Guevara M, Sitges M, Terra C, Sola E, Guigou C, et al. LEFT ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: Relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction. *J Hepatol*. 2013 Jan;58(1):51-7.
85. Mannucci PM, Tripodi A. Liver disease, coagulopathies and transfusion therapy. *Blood Transfus*. 2013 Jan;11:32-6.
86. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med*. 2011 Jul 14;365(2):147-56.
87. Mannucci PM, Tripodi A. Hemostatic defects in liver and renal dysfunction. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:168-73.
88. Ng VL. Liver disease, coagulation testing, and hemostasis. *Clin Lab Med*. 2009 Jun;29(2):265-82.
89. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol*. 2008 Jun;48(6):1000-7.
90. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, Macik BG, Northup PG, Reddy KR, et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: Pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology*. 2006 Oct;44(4):1039-46.
91. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: Evidence and clinical consequences. *Blood*. 2010 Aug 12;116(6):878-85.
92. Roberts LN, Patel RK, Arya R. Haemostasis and thrombosis in liver disease. *Br J Haematol*. 2010 Feb;148(4):507-21.
93. Senzolo M, Burra P, Cholongitas E, Burroughs AK. New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2006 Dec 28;12(48):7725-36.
94. Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2008 Feb;28(1):110-22.
95. Huo TI, Lee SD, Lin HC. Selecting an optimal prognostic system for liver cirrhosis: The model for end-stage liver disease and beyond. *Liver Int*. 2008 May;28(5):606-13.
96. Kamath PS, Kim WR, Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. 2007 Mar;45(3):797-805.

97. Oberkofler CE, Dutkowski P, Stocker R, Schuepbach RA, Stover JF, Clavien PA, et al. Model of end stage liver disease (MELD) score greater than 23 predicts length of stay in the ICU but not mortality in liver transplant recipients. *Crit Care*. 2010;14(3):R117.
98. Luca A, Angermayr B, Bertolini G, Koenig F, Vizzini G, Ploner M, et al. An integrated MELD model including serum sodium and age improves the prediction of early mortality in patients with cirrhosis. *Liver Transpl*. 2007 Aug;13(8):1174-80.
99. Plante-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol*. 2011 Dec;10(12):1086-97.
100. Ando Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Neurol*. 2005 Jul;62(7):1057-62.
101. Araki S, Ando Y. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy-progress in kumamoto, japan (1967-2010)-. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2010;86(7):694-706.
102. Takei Y, Gono T, Yazaki M, Ikeda S, Ikegami T, Hashikura Y, et al. Transthyretin-derived amyloid deposition on the gastric mucosa in domino recipients of familial amyloid polyneuropathy liver. *Liver Transpl*. 2007 Feb;13(2):215-8.
103. Haagsma EB, Van G,II, Bijzet J, Posthumus MD, Hazenberg BP. Familial amyloidotic polyneuropathy: Long-term follow-up of abdominal fat tissue aspirate in patients with and without liver transplantation. *Amyloid*. 2007 Sep;14(3):221-6.
104. Benson MD, Kincaid JC. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle Nerve*. 2007 Oct;36(4):411-23.
105. Weiss KH, Gotthardt D, Schmidt J, Schemmer P, Encke J, Riediger C, et al. Liver transplantation for metabolic liver diseases in adults: Indications and outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Sep;22 Suppl 8:viii9-viii12.
106. Ando Y. Liver transplantation and new therapeutic approaches for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). *Med Mol Morphol*. 2005 Sep;38(3):142-54.
107. Herlenius G, Wilczek HE, Larsson M, Ericzon BG, Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: Results from the familial amyloidotic polyneuropathy world transplant registry. *Transplantation*. 2004 Jan 15;77(1):64-71.
108. Suhr OB, Herlenius G, Friman S, Ericzon BG. Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis. *Liver Transpl*. 2000 May;6(3):263-76.
109. Yamamoto S, Wilczek HE, Nowak G, Larsson M, Oksanen A, Iwata T, et al. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP): A single-center experience over 16 years. *Am J Transplant*. 2007 Nov;7(11):2597-604.
110. Holmgren G, Ericzon BG, Groth CG, Steen L, Suhr O, Andersen O, et al. Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet*. 1993 May 1;341(8853):1113-6.
111. Jonsen E, Suhr OB, Tashima K, Athlin E. Early liver transplantation is essential for familial amyloidotic polyneuropathy patients' quality of life. *Amyloid*. 2001 Mar;8(1):52-7.

112. Nowak G, Suhr OB, Wikstrom L, Wilczek H, Ericzon BG. The long-term impact of liver transplantation on kidney function in familial amyloidotic polyneuropathy patients. *Transpl Int*. 2005 Jan;18(1):111-5.
113. Sharma P, Perri RE, Sirven JE, Zeldenrust SR, Brandhagen DJ, Rosen CB, et al. Outcome of liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. *Liver Transpl*. 2003 Dec;9(12):1273-80.
114. Snanoudj R, Durrbach A, Gauthier E, Adams D, Samuel D, Ferlicot S, et al. Changes in renal function in patients with familial amyloid polyneuropathy treated with orthotopic liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Jul;19(7):1779-85.
115. Okamoto S, Hornsten R, Obayashi K, Wijayatunga P, Suhr OB. Continuous development of arrhythmia is observed in swedish transplant patients with familial amyloidotic polyneuropathy (amyloidogenic transthyretin Val30Met variant). *Liver Transpl*. 2011 Feb;17(2):122-8.
116. Delahaye N, Rouzet F, Sarda L, Tamas C, Dinanian S, Plante-Bordeneuve V, et al. Impact of liver transplantation on cardiac autonomic denervation in familial amyloid polyneuropathy. *Medicine (Baltimore)*. 2006 Jul;85(4):229-38.
117. Lewis WD. Liver transplant and familial amyloidotic polyneuropathy. *Liver Transpl*. 2002 Nov;8(11):1085-7.
118. Sakashita N, Ando Y, Haraoka K, Terazaki H, Yamashita T, Nakamura M, et al. Severe congestive heart failure with cardiac liver cirrhosis 10 years after orthotopic liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. *Pathol Int*. 2006 Jul;56(7):408-12.
119. Takei Y, Ikeda S, Ikegami T, Hashikura Y, Miyagawa S, Ando Y, et al. Ten years of experience with liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy in japan: Outcomes of living donor liver transplantations. *Intern Med*. 2005 Nov;44(11):1151-6.
120. Suhr OB, Ericzon BG, Friman S. Long-term follow-up of survival of liver transplant recipients with familial amyloid polyneuropathy (portuguese type). *Liver Transpl*. 2002 Sep;8(9):787-94.
121. Udelson JE. Heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2011 Nov 22;124(21):e540-3.
122. Neelakanta G, Mahajan A, Antin C. Systemic vasodilation is a predominant cause of hypotension in a patient with familial amyloid polyneuropathy during liver transplantation. *J Clin Anesth*. 2005 May;17(3):202-4.
123. Perez-Pena J, Rincon D, Banares R, Olmedilla L, Garutti I, Arnal D, et al. Autonomic neuropathy is associated with hemodynamic instability during human liver transplantation. *Transplant Proc*. 2003 Aug;35(5):1866-8.
124. Lossnitzer D, Steen H, Zahn A, Lehrke S, Weiss C, Weiss KH, et al. Myocardial late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in patients with cirrhosis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010 Aug 13;12:47.
125. Lehmann K, Clavien PA. History of hepatic surgery. *Surg Clin North Am*. 2010 Aug;90(4):655-64.

126. Starzl TE. History of clinical transplantation. *World J Surg.* 2000 Jul;24(7):759-82.
127. Starzl TE. The birth of clinical organ transplantation. *J Am Coll Surg.* 2001 Apr;192(4):431-46.
128. Starzl TE. The mystique of organ transplantation. *J Am Coll Surg.* 2005 Aug;201(2):160-70.
129. Calne R. Clinical transplantation: Current problems, possible solutions. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2005 Sep 29;360(1461):1797-801.
130. Llado L, Figueras J. Techniques of orthotopic liver transplantation. *HPB (Oxford).* 2004;6(2):69-75.
131. Khan S, Silva MA, Tan YM, John A, Gunson B, Buckels JA, et al. Conventional versus piggyback technique of caval implantation; without extra-corporeal veno-venous bypass. A comparative study. *Transpl Int.* 2006 Oct;19(10):795-801.
132. Mangus RS, Kinsella SB, Nobari MM, Fridell JA, Vianna RM, Ward ES, et al. Predictors of blood product use in orthotopic liver transplantation using the piggyback hepatectomy technique. *Transplant Proc.* 2007 Dec;39(10):3207-13.
133. Gonzalez FX, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, Pacheco JL, Cugat E, Fuster J, et al. Vena cava vascular reconstruction during orthotopic liver transplantation: A comparative study. *Liver Transpl Surg.* 1998 Mar;4(2):133-40.
134. Jabbour N, Gagandeep S, Genyk Y, Selby R, Mateo R. Caval preservation with reconstruction of the hepatic veins using caval-common iliac bifurcation graft for domino liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006 Feb;12(2):324-5.
135. Paugam-Burtz C, Kavafyan J, Merckx P, Dahmani S, Sommacale D, Ramsay M, et al. Postreperfusion syndrome during liver transplantation for cirrhosis: Outcome and predictors. *Liver Transpl.* 2009 May;15(5):522-9.
136. Grande L, Rimola A, Cugat E, Alvarez L, Garcia-Valdecasas JC, Taura P, et al. Effect of venovenous bypass on perioperative renal function in liver transplantation: Results of a randomized, controlled trial. *Hepatology.* 1996 Jun;23(6):1418-28.
137. Barnett R. Pro: Venovenous bypass should routinely be used during liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006 Oct;20(5):742-3.
138. Reddy K, Mallett S, Peachey T. Venovenous bypass in orthotopic liver transplantation: Time for a rethink? *Liver Transpl.* 2005 Jul;11(7):741-9.
139. Rossi G, Langer M, Maggi U, Reggiani P, Caccamo L, Gatti S, et al. Venovenous bypass versus no bypass in orthotopic liver transplantation: Hemodynamic, metabolic, and renal data. *Transplant Proc.* 1998 Aug;30(5):1871-3.
140. Hilmi IA, Planinsic RM. Con: Venovenous bypass should not be used in orthotopic liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006 Oct;20(5):744-7.
141. Munoz HR, Sacco CM. Cardiac mechanical energy and effects on the arterial tree. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1997 May;11(3):289-98.

142. Fukuta H, Little WC. The cardiac cycle and the physiologic basis of left ventricular contraction, ejection, relaxation, and filling. *Heart Fail Clin.* 2008 Jan;4(1):1-11.
143. Patterson SW, Starling EH. On the mechanical factors which determine the output of the ventricles. *J Physiol.* 1914 Sep 8;48(5):357-79.
144. Dittoe N, Stultz D, Schwartz BP, Hahn HS. Quantitative left ventricular systolic function: From chamber to myocardium. *Crit Care Med.* 2007 Aug;35(8 Suppl):S330-9.
145. Baicu CF, Zile MR, Aurigemma GP, Gaasch WH. Left ventricular systolic performance, function, and contractility in patients with diastolic heart failure. *Circulation.* 2005 May 10;111(18):2306-12.
146. Glower DD, Spratt JA, Snow ND, Kabas JS, Davis JW, Olsen CO, et al. Linearity of the frank-starling relationship in the intact heart: The concept of preload recruitable stroke work. *Circulation.* 1985 May;71(5):994-1009.
147. Michard F, Alaya S, Zarka V, Bahloul M, Richard C, Teboul JL. Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest.* 2003 Nov;124(5):1900-8.
148. Muller L, Louart G, Bengler C, Fabbro-Peray P, Carr J, Ripart J, et al. The intrathoracic blood volume index as an indicator of fluid responsiveness in critically ill patients with acute circulatory failure: A comparison with central venous pressure. *Anesth Analg.* 2008 Aug;107(2):607-13.
149. Michard F, Reuter DA. Assessing cardiac preload or fluid responsiveness? it depends on the question we want to answer. *Intensive Care Med.* 2003 Aug;29(8):1396; author reply 1397.
150. Michard F. Stroke volume variation: From applied physiology to improved outcomes. *Crit Care Med.* 2011 Feb;39(2):402-3.
151. Tavernier B, Makhotine O, Lebuffe G, Dupont J, Scherpereel P. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology.* 1998 Dec;89(6):1313-21.
152. Zimmermann M, Feibicke T, Keyl C, Prasser C, Moritz S, Graf BM, et al. Accuracy of stroke volume variation compared with pleth variability index to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients undergoing major surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2010 Jun;27(6):555-61.
153. Kumar A, Anel R, Bunnell E, Zanotti S, Habet K, Haery C, et al. Preload-independent mechanisms contribute to increased stroke volume following large volume saline infusion in normal volunteers: A prospective interventional study. *Crit Care.* 2004 Jun;8(3):R128-36.
154. Kumar A, Anel R, Bunnell E, Habet K, Zanotti S, Marshall S, et al. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med.* 2004 Mar;32(3):691-9.
155. Kuntscher MV, Germann G, Hartmann B. Correlations between cardiac output, stroke volume, central venous pressure, intra-abdominal pressure and total circulating blood volume in resuscitation of major burns. *Resuscitation.* 2006 Jul;70(1):37-43.

156. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest*. 2008 Jul;134(1):172-8.
157. Muller L, Toumi M, Bousquet PJ, Riu-Poulenc B, Louart G, Candela D, et al. An increase in aortic blood flow after an infusion of 100 ml colloid over 1 minute can predict fluid responsiveness: The mini-fluid challenge study. *Anesthesiology*. 2011 Sep;115(3):541-7.
158. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: A critical analysis of the evidence. *Chest*. 2002 Jun;121(6):2000-8.
159. Bendjelid K, Romand JA. Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A review of indices used in intensive care. *Intensive Care Med*. 2003 Mar;29(3):352-60.
160. Marik PE, Monnet X, Teboul JL. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care*. 2011 Mar 21;1(1):1,5820-1-1.
161. Fukuta H, Little WC. Contribution of systolic and diastolic abnormalities to heart failure with a normal and a reduced ejection fraction. *Prog Cardiovasc Dis*. 2007 Jan-Feb;49(4):229-40.
162. Diedrich DA, Findlay JY, Harrison BA, Rosen CB. Influence of coronary artery disease on outcomes after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2008 Dec;40(10):3554-7.
163. Ripoll C, Catalina MV, Yotti R, Olmedilla L, Perez-Pena J, Lo Iacono O, et al. Cardiac dysfunction during liver transplantation: Incidence and preoperative predictors. *Transplantation*. 2008 Jun 27;85(12):1766-72.
164. Huang HC, Lee FY, Huo TI. Major adverse events, pretransplant assessment and outcome prediction. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Nov;24(11):1716-24.
165. Ehtisham J, Altieri M, Salame E, Saloux E, Ollivier I, Hamon M. Coronary artery disease in orthotopic liver transplantation: Pretransplant assessment and management. *Liver Transpl*. 2010 May;16(5):550-7.
166. Godoy MF, Roveri Pde O, Santos MA, Pivatelli FC, Silva Rde C, Silva RF. Obstructive coronary disease in patients with chronic liver disease awaiting liver transplantation. *Arq Bras Cardiol*. 2011 Jan;96(1):26-30.
167. Keeling AN, Flaherty JD, Davarpanah AH, Ambrosy A, Farrelly CT, Harinstein ME, et al. Coronary multidetector computed tomographic angiography to evaluate coronary artery disease in liver transplant candidates: Methods, feasibility and initial experience. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2011 Jul;12(7):460-8.
168. Yong CM, Sharma M, Ochoa V, Abnoui F, Roberts J, Bass NM, et al. Multivessel coronary artery disease predicts mortality, length of stay, and pressor requirements after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2010 Nov;16(11):1242-8.
169. Pruthi J, Medkiff KA, Esrason KT, Donovan JA, Yoshida EM, Erb SR, et al. Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 years. *Liver Transpl*. 2001 Sep;7(9):811-5.
170. Hanje AJ, Patel T. Preoperative evaluation of patients with liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007 May;4(5):266-76.

171. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, Robb JF, Fleisher LA, Kasiske BL, et al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: A scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jul 31;60(5):434-80.
172. Tiukinhoy-Laing SD, Rossi JS, Bayram M, De Luca L, Gafoor S, Blei A, et al. Cardiac hemodynamic and coronary angiographic characteristics of patients being evaluated for liver transplantation. *Am J Cardiol*. 2006 Jul 15;98(2):178-81.
173. Torregrosa M, Aguade S, Dos L, Segura R, Gonzalez A, Evangelista A, et al. Cardiac alterations in cirrhosis: Reversibility after liver transplantation. *J Hepatol*. 2005 Jan;42(1):68-74.
174. Volk ML, Hernandez JC, Lok AS, Marrero JA. Modified Charlson comorbidity index for predicting survival after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2007 Nov;13(11):1515-20.
175. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl*. 2010 Aug;16(8):943-9.
176. Ripoll C, Yotti R, Bermejo J, Banares R. The heart in liver transplantation. *J Hepatol*. 2011 Apr;54(4):810-22.
177. Fernandez-Sola J, Nicolas JM, Pare JC, Sacanella E, Fatjo F, Cofan M, et al. Diastolic function impairment in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000 Dec;24(12):1830-5.
178. Kazankov K, Holland-Fischer P, Andersen NH, Torp P, Sloth E, Aagaard NK, et al. Resting myocardial dysfunction in cirrhosis quantified by tissue Doppler imaging. *Liver Int*. 2011 Apr;31(4):534-40.
179. Dowsley TF, Bayne DB, Langnas AN, Dumitru I, Windle JR, Porter TR, et al. Diastolic dysfunction in patients with end-stage liver disease is associated with development of heart failure early after liver transplantation. *Transplantation*. 2012 Sep 27;94(6):646-51.
180. Dharancy S, Lemyze M, Boleslawski E, Neviere R, Declerck N, Canva V, et al. Impact of impaired aerobic capacity on liver transplant candidates. *Transplantation*. 2008 Oct 27;86(8):1077-83.
181. Hornsten R, Suhr OB, Olofsson BO, Wiklund U. Arrhythmia--a pitfall in tests of cardiac autonomic function after liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: A long-term follow-up of Swedish patients. *Amyloid*. 2012 Jun;19(2):81-6.
182. Suhr OB, Lindqvist P, Olofsson BO, Waldenstrom A, Backman C. Myocardial hypertrophy and function are related to age at onset in familial amyloidotic polyneuropathy. *Amyloid*. 2006 Sep;13(3):154-9.
183. Rocha A, Lobato L, Silva H, Beirao I, Santos J, Pessegueiro H, et al. Characterization of end-stage renal disease after liver transplantation in transthyretin amyloidosis (ATTR V30M). *Transplant Proc*. 2011 Jan-Feb;43(1):189-93.
184. Biancofiore G, Della Rocca G, SIAARTI Study Group on organs donation and abdominal organs transplantation. Perioperative management in orthotopic liver transplantation: Results of an Italian national survey. *Minerva Anesthesiol*. 2012 Jun;78(6):668-74.

185. Sant'Ana AJ, Otsuki DA, Noel-Morgan J, Leite VF, Fantoni DT, Abrahao Hajjar L, et al. Use of pulse pressure variation to estimate changes in preload during experimental acute normovolemic hemodilution. *Minerva Anesthesiol.* 2012 Apr;78(4):426-33.
186. Iacovoni A, De Maria R, Gavazzi A. Alcoholic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2010 Dec;11(12):884-92.
187. Gavazzi A, De Maria R, Parolini M, Porcu M. Alcohol abuse and dilated cardiomyopathy in men. *Am J Cardiol.* 2000 May 1;85(9):1114-8.
188. Mahmoud S, Beauchesne LM, Davis DR, Glover C. Acute reversible left ventricular dysfunction secondary to alcohol. *Can J Cardiol.* 2007 May 1;23(6):475-7.
189. Matsuo S, Nakae I, Masuda D, Matsumoto T, Horie M. Scintigraphic evaluation of cardiac metabolism and sympathetic nerve function in alcoholic cardiomyopathy. *Intern Med.* 2006;45(7):465-7.
190. Lazarevic AM, Nakatani S, Neskovic AN, Marinkovic J, Yasumura Y, Stojicic D, et al. Early changes in left ventricular function in chronic asymptomatic alcoholics: Relation to the duration of heavy drinking. *J Am Coll Cardiol.* 2000 May;35(6):1599-606.
191. La Vecchia LL, Bedogni F, Bozzola L, Bevilacqua P, Ometto R, Vincenzi M. Prediction of recovery after abstinence in alcoholic cardiomyopathy: Role of hemodynamic and morphometric parameters. *Clin Cardiol.* 1996 Jan;19(1):45-50.
192. Guillo P, Mansourati J, Maheu B, Etienne Y, Provost K, Simon O, et al. Long-term prognosis in patients with alcoholic cardiomyopathy and severe heart failure after total abstinence. *Am J Cardiol.* 1997 May 1;79(9):1276-8.
193. Piano MR. Alcoholic cardiomyopathy: Incidence, clinical characteristics, and pathophysiology. *Chest.* 2002 May;121(5):1638-50.
194. Basavarajappa BS, Hungund BL. Role of the endocannabinoid system in the development of tolerance to alcohol. *Alcohol Alcohol.* 2005 Jan-Feb;40(1):15-24.
195. Moller S, Hobolth L. Determinants of the hyperdynamic circulation and central hypovolaemia in cirrhosis. . 2011 Sep;60(9):1254-9.
196. Hilmi I, Horton CN, Planinsic RM, Sakai T, Nicolau-Raducu R, Damian D, et al. The impact of postreperfusion syndrome on short-term patient and liver allograft outcome in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008 Apr;14(4):504-8.
197. Garutti Martinez I, Olmedilla L, Perez-Pena JM, Zaballos M, Sanz J, Vigil MD, et al. Response to clamping of the inferior vena cava as a factor for predicting postreperfusion syndrome during liver transplantation. *Anesth Analg.* 1997 Feb;84(2):254-9.
198. Aggarwal S, Kang Y, Freeman JA, Fortunato FL, Jr, Pinsky MR. Postreperfusion syndrome: Hypotension after reperfusion of the transplanted liver. *J Crit Care.* 1993 Sep;8(3):154-60.
199. Massicotte L, Beaulieu D, Thibeault L. Con: Low central venous pressure during liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008 Apr;22(2):315-7.

200. Massicotte L, Sassine MP, Lenis S, Roy A. Transfusion predictors in liver transplant. *Anesth Analg*. 2004 May;98(5):1245-51, table of contents.
201. Feltracco P, Brezzi M, Barbieri S, Galligioni H, Milevoj M, Carollo C, et al. Blood loss, predictors of bleeding, transfusion practice and strategies of blood cell salvaging during liver transplantation. *World J Hepatol*. 2013 Jan 27;5(1):1-15.
202. Massicotte L, Denault AY, Beaulieu D, Thibeault L, Hevesi Z, Nozza A, et al. Transfusion rate for 500 consecutive liver transplantations: Experience of one liver transplantation center. *Transplantation*. 2012 Jun 27;93(12):1276-81.
203. Hendriks HG, Meijer K, de Wolf JT, Klompmaker IJ, Porte RJ, de Kam PJ, et al. Reduced transfusion requirements by recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation: A pilot study. *Transplantation*. 2001 Feb 15;71(3):402-5.
204. Lauro A, Diago Uso T, Masetti M, Di Benedetto F, Cautero N, De Ruvo N, et al. Liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy non-VAL30MET variants: Are cardiac complications influenced by prophylactic pacing and immunosuppressive weaning? *Transplant Proc*. 2005 Jun;37(5):2214-20.
205. Snowden CP, Hughes T, Rose J, Roberts DR. Pulmonary edema in patients after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2000 Jul;6(4):466-70.
206. Malyszko J, Durlík M, Przybyłowski P. Kidney dysfunction after non renal solid organ transplantation. *Ann Transplant*. 2009 Oct-Dec;14(4):71-9.

10. 1 Publicación

The influence of explant technique on hemodynamic profile during sequential “domino” liver transplant in familial amyloid polyneuropathy patients.

Escobar B, Taurá P, Barreneche N, Beltrán J, Balust J, Martínez-Palli G, et al. *Liver Transpl.* 2009; 15(8):869-75.

LIVER TRANSPLANTATION 15:869-875, 2009

ORIGINAL ARTICLE

The Influence of the Explant Technique on the Hemodynamic Profile During Sequential Domino Liver Transplantation in Familial Amyloid Polyneuropathy Patients

Bibiana Escobar,¹ Pilar Taura,¹ Nelson Barreneche,¹ Joan Beltran,¹ Jaume Balust,¹ Graciela Martínez-Palli,¹ Elizabeth Zavala,¹ Angels Escorsell,² and Juan Carlos García-Valdecasas³
¹Department of Anesthesiology, ²Department of Hepatology, and ³Liver Surgery Unit and Liver Unit, Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona, Spain

Familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) patients present adrenergic cardiac input blockade secondary to amyloid deposits and sympathetic neuropathy. Consequently, their capacity to compensate for hemodynamic changes is limited. To avoid hemodynamic disturbances in sequential liver transplants, a standard procedure with venovenous bypass or inferior vena cava preservation is contemplated. The aim of this study was to evaluate the impact of both techniques on the hemodynamic management and outcome of patients affected by FAP and scheduled for a domino liver transplantation program. We evaluated 36 FAP patients. Venovenous bypass was performed for 20 patients (the venovenous bypass group), whereas the vena cava preservation technique was used for the remaining 16 patients (the cava preservation group). The time that elapsed from FAP diagnosis to liver transplantation was 3.2 ± 2.7 years. Peripheral neuropathy was present in all patients, autonomic dysfunction was present in 71%, and cardiac involvement was present in 69%. Renal and gastrointestinal manifestations were reported in 19% and 53% of patients, respectively. The 1-, 3-, and 5-year survival rates were 97%, 93%, and 93%, respectively. Intraoperative hemodynamic and cardiac disorders, need for vasoactive drugs, blood loss, and transfusion requirements were recorded. Postoperative outcome and cardiac and renal complications were also recorded. No significant differences in disease severity or demographic characteristics were observed. Among all the variables studied, only the total ischemia time and time in surgery were significantly longer in the venovenous bypass group patients ($P \leq 0.05$). During the postoperative period, the incidence of minor cardiovascular events, incidence of acute renal dysfunction, and outcomes were similar in the 2 groups. In conclusion, either preservation of the vena cava or the standard technique with venovenous bypass can be safely used in FAP patients during liver transplantation. *Liver Transpl* 15:869-875, 2009. © 2009 AASLD.

Received July 15, 2008; accepted February 8, 2009.

Familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) is an autosomal-dominant disorder caused by mutations in the transthyretin (TTR) gene. The most common FAP mutation is the substitution of methionine for valine at position 30 (Val30Met) on chromosome pair 18.¹ This is a fatal progressive multisystemic disorder characterized by the deposition of amyloid fibrils (which are almost exclusively produced by the liver). Most commonly, the disease begins in the lower limbs and

progresses to upper limb neuropathy, which is followed by autonomic, cardiac, renal, and gastrointestinal infiltration.² Heart and renal involvement, the worst prognosis, often results in restrictive cardiomyopathy, arrhythmias, and renal failure.³ In addition, amyloid deposition leads to obliteration of adrenergic input into the heart, altering neurohormonal cardiac stimulation.⁴

Since 1990, liver transplantation (LT) has been con-

Abbreviations: CPG, cava preservation group; FAP, familial amyloidotic polyneuropathy; FFP, fresh frozen plasma; GFR, glomerular filtration rate; ICU, intensive care unit; LT, liver transplantation; MAP, median arterial pressure; NS, not significant; PBC, packed blood cells; TEE, transesophageal echocardiography; TTR, transthyretin; VBG, venovenous bypass group.
 Address reprint requests to Bibiana Escobar, M.D., Department of Anesthesiology, Hospital Clinic, University of Barcelona, C/Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain. Telephone: +34 93 227 55 58; FAX: +34 93 227 54 54; E-mail: ptaura@clinic.ub.es

DOI 10.1002/lt.21772
 Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).

TABLE 1. Demographic and Clinical Data of Familial Amyloidotic Polyneuropathy Patients

| | CPG (n = 16) | VBG (n = 20) | P Value |
|---------------------------------------|--------------|--------------|---------|
| Age (years) | 45.4 ± 10 | 43.4 ± 13 | NS |
| Sex (females/males) | 10/6 | 9/11 | NS |
| Weight (kg) | 59.7 ± 13 | 67.1 ± 15 | NS |
| Time between diagnosis and LT (years) | 3.3 ± 2.4 | 3.1 ± 3 | NS |
| Presence of concomitant diseases | 6 (38%) | 9 (45%) | NS |
| Systemic polyneuropathy | 16 (100%) | 20 (100%) | NS |
| Cardiac compromise | 11 (69%) | 14 (70%) | NS |
| Gastrointestinal tract compromise | 9 (56%) | 10 (50%) | NS |
| Renal dysfunction | 3 (19%) | 4 (20%) | NS |
| Pre-LT pacemaker implant | 11 (69%) | 16 (80%) | NS |

Abbreviations: CPG, cava preservation group; LT, liver transplantation; NS, not significant; VBG, venovenous bypass group.

sidered the best available therapeutic option for FAP patients.⁵⁻⁷ Anesthetic management during LT demands careful hemodynamic control. Autonomic and cardiac conduction system disorders, present in almost all of the patients, require special consideration.^{4,8-10} Another reason for special care is that these metabolically affected livers may also serve as potential grafts in so-called domino LT, in which a FAP-affected explanted liver is donated to another patient.¹¹⁻¹⁴ For these reasons, a standard procedure using venovenous bypass for the removal of FAP-affected livers, including the inferior retrohepatic vena cava, has been chosen to avoid dramatic preload reductions and hemodynamic disturbances. Today, FAP graft removal preserving the vena cava (vena cava preservation) is contemplated.¹⁵⁻¹⁹

The objective of this study was to evaluate the impact of both techniques on the hemodynamic management and outcome of patients affected by FAP scheduled for a domino LT program.

PATIENTS AND METHODS

Patients

From October 1994 to November 2007, a total of 36 FAP patients underwent LT at the Hospital Clinic of Barcelona. Amyloid deposition was verified through biopsies of subcutaneous abdominal fat or rectum submucosa, by motor and sensory electrophysiological testing of all 4 limbs, and by evaluations of weight loss and bowel problems. The final diagnoses of amyloidosis were confirmed by the determination of the TTR mutation by genetic testing. Patients were retrospectively evaluated and assigned either to the venovenous bypass group (VBG), in which the retrohepatic vena cava was included with the explant (n = 20), or to the inferior vena cava preservation group (CPG), in which venovenous bypass was not used (n = 16).

Demographics and medical record characteristics were obtained (Table 1). Coexisting diseases (eg, hypertension, diabetes, obesity, and chronic obstructive pulmonary disease) were present in 42% of the patients. The time that elapsed from the FAP diagnosis to LT

ranged from less than 1 year to 11 years. Sensorimotor neuropathy with different degrees of severity (5 patients had become wheelchair-dependent) was seen in all patients at the moment of transplantation. Cardiovascular system abnormalities were present in 69% of the patients. They included arrhythmias, atrioventricular conduction disturbances, diastolic dysfunction, branch blockages, ventricular thickening, and amyloid infiltration of the heart with typical sparkling echoes of cardiac amyloid deposits. One patient (non-Val30Met TTR gene mutation), whose cardiac risk was underestimated, needed a heart transplant 26 months after LT. All patients but 9 had a permanent biventricular pacemaker implanted (today it is routine). Renal failure was present in 3 patients receiving standard medical therapy. Preoperative data showed abnormal glomerular filtration rates (GFRs) in 5 patients, as estimated with the Cockcroft and Gault equation, whereas only 2 patients had positive kidney biopsies but normal GFRs. Gastrointestinal symptoms (diarrhea, nausea, and vomiting) were present in 53% of the cases. Biopsies for the diagnosis of FAP (kidney, skin, fat, and gastrointestinal tract) were performed for 17 patients. Specimens were positive for amyloid deposits in 14 patients (82%).

Anesthesia Management

General anesthesia was performed with intravenous midazolam, etomidate, and fentanyl and maintained with desflurane or sevoflurane. Hemodynamic monitoring included the II and V precordial leads, a pulmonary catheter (continuous cardiac index and mixed venous saturation), and continuous femoral arterial pressure. Transesophageal echocardiography (TEE) was used when needed. The therapeutic strategy was oriented toward obtaining a median arterial pressure (MAP) ≥ 65 mm Hg, a cardiac index ≥ 2.5 L/minute/m², and a central venous pressure ≤ 5 mm Hg. A continuous dopamine infusion was started after anesthesia induction at 3 μg/kg/minute and was increased when needed up to 12 μg/kg/minute. If the MAP was still below 65 mm Hg, a norepinephrine infusion was added. When the cardiac index was less than or equal to 2.5 L/minute/m² with MAP above 65 mm Hg, dobutamine

was used. At the time of reperfusion, epinephrine boluses of 10 μg were administered, if needed, in order to maintain the MAP at ≥ 50 mm Hg.

Coagulation was monitored with rotational thromboelastography and biochemical testing (platelets, fibrinogen, and prothrombin time ratio). Therapy targets were hemoglobin ≥ 8.5 g/dL, platelet count $\geq 40,000/\text{mm}^3$, and fibrinogen ≥ 1 g/L. Urine output was maintained around 0.5 mL/kg/hour, and an infusion of furosemide was used when necessary. At the end of surgery, all patients were admitted to the intensive care unit.

Surgical Procedure

In our initial surgical procedure for sequential LT, the donor's retrohepatic vena cava was removed with the liver. This implied systematic use of venovenous bypass. After 20 patients, there were advances in the surgical technique that could improve the procedure's safety (FAP patient and graft), so we decided to preserve the donor's vena cava, thus avoiding the use of venous bypass.

Standard Procedure (VBG)

In the standard procedure, the retrohepatic inferior vena cava is included with the explant. Once the liver has been isolated, but before the anhepatic phase is entered, the left femoral vein is cannulated. Then, with a partial venous bypass, the liver is procured. First, a Crawford clamp is placed at the infrahepatic vena cava and portal vein, and then a Satinsky clamp is placed at the suprahepatic vena cava. A small bulldog clamp is placed at the common hepatic artery. Once the liver is removed, the second cannula (for the bypass) is placed on the main trunk of the portal vein. A complete venous bypass is established. The implant is performed as usual, with the 2 caval anastomoses first and then the portal vein anastomosis. The liver is then reperfused.

Vena Cava Preservation (CPG)

The recipient's vena cava remains in place. Hepatectomy is performed by isolation of the hilar structures as well as the vena cava. All the small retrohepatic vessels are suture-ligated. Then, the right, median, and left hepatic veins are isolated. In order to obtain a longer suprahepatic vena cava, the 2 diaphragmatic veins are also suture-ligated, and the diaphragm is pushed away. When ready, the liver is procured by cross-clamping of the 3 hepatic veins, the portal vein, and the hepatic artery. Once the liver is out, a temporary portocaval shunt is made, and a patch including the 3 hepatic veins is performed. As for the graft, the infrahepatic vena cava and retrohepatic vena cava of the deceased donor are used to perform the patch with the 3 hepatic veins (Fig. 1).

During the procedure, the following data are registered: hemodynamic and cardiac events, need for vasoactive drugs, total blood loss, need for packed red blood cells, fresh frozen plasma and platelets, total ischemia time, and core temperature changes. During the inten-

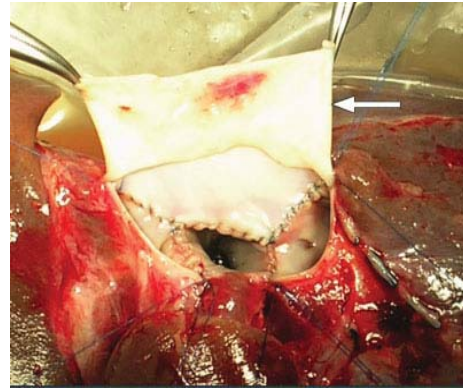


Figure 1. Reconstruction of liver venous drainage when the piggyback technique is applied in the familial amyloidotic polyneuropathy patient. The hepatic veins are united and connected to a venous graft before implantation. The arrow shows the vena cava graft.

sive care unit stay, mechanical ventilatory support weaning, renal and cardiac complications, and length of hospital stay are also recorded.

Statistical Analysis

All data are expressed as mean \pm standard deviation. In order to verify the normal and homogeneous distribution, the Kolmogorov-Smirnov test was used. The significance of differences was analyzed as appropriate with the parametric unpaired Student *t* test. The chi-square test (Pearson) was used for comparing categorical variables among groups. The Kaplan-Meier method with the log-rank test was used to calculate actual patient survival rates and to compare groups. The significance level for all tests was set at $P \leq 0.05$.

RESULTS

Initial Hemodynamic Assessment

After induction of anesthesia, patients with cardiac amyloid exhibited significantly lower cardiac indices than patients without cardiac involvement (3.1 ± 1.0 versus 3.9 ± 0.7 L/minute/ m^2 , $P = 0.042$). As might be expected, the presence of cardiac amyloid made hemodynamic management significantly more difficult. Specifically, 2 patients suffered severe blood pressure decreases before surgery. In these patients, TEE detected a serious left ventricular contractility decrease as well as thickening of the ventricular septal with global contractility impairment. In one of them, mitral insufficiency was present. Hemodynamic stability was achieved by the use of high doses of vasoactive drugs; thereafter, the transplants were performed without important events. The 9 patients without prophylactic pacemakers suffered a significantly higher incidence of arrhythmias requiring treatment (4 of the 9 patients without pacemakers suffered arrhythmias) than those

872 ESCOBAR ET AL.

TABLE 2. Intraoperative Vasoactive Support, Transfusion Requirements, and Surgical Variables

| | CPG (n = 16) | VBG (n = 20) | P Value |
|---------------------------------------|-----------------|-------------------------|---------|
| Epinephrine bolus at reperfusion time | | | |
| Patients treated | 8 (50%) | 13 (65%) | NS |
| Epinephrine doses (μg) | 81 ± 48 | 75 ± 71 | NS |
| Blood loss (mL/kg) | 38.3 ± 15.8 | 46.6 ± 14.7 | NS |
| PBC (U) | 2.5 ± 1.7 | $2.0 \text{ U} \pm 1.6$ | NS |
| FFP (mL) | 845 ± 807 | 818 ± 867 | NS |
| Total surgical time (minutes) | 314 ± 97 | $362 \pm 72^*$ | 0.05 |
| Total ischemia time (minutes) | 291 ± 100 | $423 \pm 145^*$ | 0.006 |

Abbreviations: CPG, cava preservation group; FFP, fresh frozen plasma; NS, not significant; PBC, packed blood cells; VBG, venovenous bypass group.

with pacemakers (only 3 of the 27 patients with pacemakers suffered arrhythmias; $P = 0.02$). At the time of liver removal, 1 patient with no pacemaker developed a sudden third-grade atrioventricular cardiac block, which required an urgent temporal pacemaker. There was no correlation between the need for anti-arrhythmic and/or vasoactive drugs and the time that elapsed from the FAP diagnosis to LT ($r = 0.071$).

Intraoperative Behavior: The Impact of the Exclusion Vascular Technique (VBG versus CPG)

During hepatectomy and the anhepatic phase, there were no significant differences in hemodynamic parameters and cardiac stability between the 2 groups. Four patients from each needed hemodynamic support with more than 1 vasoactive drug. Several arrhythmias were observed. Two patients, 1 in each group, presented atrial fibrillation. One patient in CPG showed ventricular tachycardia requiring chest compressions and amiodarone infusion. No other cardiac disorders were found.

At the time of reperfusion, 20 patients required epinephrine support: 13 in VBG (75 ± 71 ; range, 10-220 μg) and 8 in CPG (81 ± 48 ; range, 30-170 μg). The number of patients who required the administration of epinephrine and the total doses used were also similar (Table 2).

As could be expected of any transplant patients, during this period, changes in the ST segment morphology and tachyarrhythmias or bradyarrhythmias were also observed. Immediately after reperfusion, as had happened at the beginning of the procedures, patients without cardiac amyloid expressed a significantly higher cardiac index (4.1 ± 1.3 versus 3.0 ± 1.1 L/minute/ m^2 , $P = 0.047$). Remarkably for this time period, patients in VBG showed a trend toward lower heat losses in comparison with those in CPG ($36.3 \pm 0.7^\circ\text{C}$ for VBG versus $35.7 \pm 0.9^\circ\text{C}$ for CPG).

An analysis of intraoperative blood loss (Table 2) showed no differences between groups (38.3 ± 15 mL/kg for CPG versus 46.6 ± 14.7 mL/kg for VBG). One patient in VBG required abdominal packing, which was removed 48 hours later. In accordance with this, there

were no differences with respect to blood component transfusion requirements.

As shown in Table 2, the total (cold and warm) graft ischemia time was significantly higher in VBG versus CPG.

Postoperative Outcome

Mechanical ventilatory support weaning started immediately after admission to the intensive care unit. Three patients needed mechanical ventilation for more than 12 hours. Two of these were in VBG: one had intra-abdominal packing that had to be removed, whereas the other presented sustained hemodynamic instability associated with cardiac arrhythmia. The third patient, from CPG, required maintenance of mechanical ventilation because of consciousness disorders associated with seizures. No differences between the 2 groups were observed in terms of the need for mechanical ventilation (Table 3).

Four patients, whose pre-LT GFRs were normal, had increased creatinine levels immediately after transplantation (creatinine levels 50% above the basal value). None of them evolved to acute renal failure. Surprisingly, patients with abnormal GFRs did not present impaired renal function after LT. Similarly, patients with positive renal biopsies for amyloid deposits did not present increased postoperative creatinine levels. No differences were found between groups with respect to postoperative increases in creatinine peak levels.

One patient died because of pneumonia (*Candida krusei*), acute renal failure, sepsis, and multiorgan failure 69 days after transplant. This patient had systemic neuropathy and cardiac amyloid damage (he was wheelchair-dependent and showed echocardiographic amyloid changes). The 1-year survival rate for all patients after LT was 97%. Their 3- and 5-year survival rates were 93% and 93%, respectively.

DISCUSSION

Basically, because of cardiac compromise, FAP patients undergoing LT are usually regarded as difficult to manage.²⁰ In this context, there are 2 fundamental issues: the systematic pretransplant implantation of a biven-

TABLE 3. Postoperative Evolution

| | CPG (n = 16) | VBG (n = 20) | P Value |
|-----------------------------|--------------|--------------|---------|
| Ventilatory support (hours) | 4.4 ± 2.1 | 4.8 ± 2.7 | NS |
| Cardiac complications | | | |
| Arrhythmia | 2 (12.5%) | 1 (5%) | NS |
| Hypertension | 2 (12.5%) | 1 (5%) | NS |
| Cardiac failure | 0 (0%) | 1 (5%) | NS |
| Renal dysfunction | 3 (19%) | 1 (5%) | NS |
| ICU stay (days) | 5.3 ± 2.2 | 4.8 ± 2.8 | NS |
| Hospital stay (days) | 20 ± 11.9 | 18.5 ± 7.7 | NS |

Abbreviations: CPG, cava preservation group; ICU, intensive care unit; NS, not significant; VBG, venovenous bypass group.

tricular pacemaker and, more importantly, the avoidance of an acute preload decrease during the procedure. In order to avoid a dramatic preload reduction at the time of the anhepatic phase, 2 alternatives have been used. First, venovenous bypass has been used because the obtained liver includes the retrohepatic vena cava. Second and more recently, systematic preservation of the retrohepatic vena cava has been used. Both methods can avoid deleterious hemodynamic effects while simultaneously permitting the use of the liver as a graft in another recipient.^{10,16,21,22} To date, we have not been able to find any study designed to evaluate the potential impact of either of these 2 alternatives on the hemodynamic management of these patients. The results of this study should be taken with caution because the number of patients was small and the statistical power was limited.

Although FAP patients are not cirrhotic, as a result of autonomic dysfunction and cardiac amyloid infiltration, they exhibit cardiovascular alterations. They are characterized by the presence of systemic vasodilatation due to sympathetic neuropathy worsened by adrenergic cardiac input blockade secondary to amyloid deposits.⁴ Their capacity to rapidly compensate for hemodynamic changes is limited. Those at high risk are identified by the presence of restrictive cardiomyopathy and intramural vascular amyloid deposits. Curiously, in our series, the most important management difficulties did not arise when expected (eg, during hepatic vein clamping, during the initiation of bypass, and at the time of reperfusion). Instead, they occurred upon the induction of anesthesia just before surgery. At this time, we found that patients with previous amyloid cardiac damage exhibited significant cardiac index reduction (probably due to restrictive cardiomyopathy), which forced us to administer early vasoactive support. Eight of 25 patients with cardiac involvement needed more than 1 vasoactive drug. Vasodilatation and arterial hypotension, arrhythmias, conduction abnormalities, and diastolic dysfunction were the prevalent findings. TEE was fundamental in adjusting intraoperative therapy. It enabled us to determine both the causes of hemodynamic changes and accurate treatment. Recent reports have shown that cardiomyopathy progresses after LT. Because preoperative permanent pacemaker implantation reduces cardiac compromise, thus pre-

venting deleterious complications, we suggest that it should become mandatory. Although amyloid cardiomyopathy progresses after transplantation, in our series, only 1 patient underwent sequential liver and heart transplants. In that case, in which the heart transplant followed LT by 26 months, the presence of severe amyloid restrictive cardiomyopathy and declining cardiac function after LT raised the question of possible advantages of combined heart-liver transplantation.^{22,23} Our 5-year survival rate of 93% supports the concept that a heart transplant is needed only if cardiac compromise is severe. Recent data suggest that, for this type of patient, a combined procedure may be a better option than sequential procedures.²⁴

Although there are additional technical difficulties related to the performance of domino LT, this procedure represents an important contribution to increasing the organ pool. Because FAP grafts may also be split (as we did in 1 case), they can potentially increase the number of transplants beyond the number of explanted organs. As has been shown, both vena cava preservation without venovenous bypass and the standard technique with venovenous bypass can be safely used. At the time of reperfusion, neither one has any hemodynamic advantage. The only differences that we have observed are that patients in VBG exhibited a longer period of total (cold and warm) ischemia and a longer intervention time. In our series, inferior vena cava preservation with a temporary portocaval shunt did not cause greater blood loss, transfusion requirements, or vasoactive drug requirements. With respect to hypothermia, in our study, VBG showed a tendency of lesser heat loss than CPG. This result is probably due to the reinforcement of strategies to avoid core temperature decreases. Currently, both techniques are associated with morbidity. This is due to hypothermia, air and thrombotic pulmonary embolisms in FAP patients with venovenous bypass, and outflow obstruction in FAP recipients with vena cava preservation.^{17,25,26} In the FAP recipient, the fact of not having the retrohepatic vena cava implies additional back-table work and the creation of a venoplasty including the 3 hepatic veins by the use of the deceased donor's thoracic vena cava (Fig. 1). This ensure good venous outflow in the FAP recipient. Because our main objective is to avoid any increase of the surgical risk to the FAP patient due to the graft donation,

systematic preservation of the retrohepatic vena cava, which avoids morbidity associated with the use of venovenous bypasses, seems reasonable.

Pretransplant renal compromise has been frequently reported in FAP patients. LT halts or slows the progression of renal involvement. An evaluation of the impact of LT on kidney function in FAP patients shows that, as in other LT cases, deterioration may or may not occur. This is related to the nephrotoxicity of the immunosuppressive therapy. Although 7 patients in our series presented renal dysfunction, none showed further deterioration after the procedure, regardless of the use of venovenous bypass.²⁷⁻²⁹

Similarly, neurological symptoms seem to stabilize, but not regress, after LT.^{7,30} For these reasons, early LT is essential for FAP patients' quality of life after transplant.^{31,32}

Our results show that FAP patients with cardiac amyloid compromise are a challenge for hemodynamic management during LT. Early vasoactive support and TEE monitoring may allow optimization of poor cardiovascular reserve, allowing the surgical procedure to be safely conducted.

In summary, either preservation of the vena cava or the standard procedure using venovenous bypass can be safely used in FAP patients. Although it is our current practice to preserve the vena cava during liver explant, venovenous bypass may be required and safely used in specific cases, such as those exhibiting the presence of specific vascular distributions or anatomical abnormalities.

REFERENCES

- Ando Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Neurol* 2005;62:1057-1062.
- Benson MD, Kincaid JC. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle Nerve* 2007;36:411-423.
- Shah KB, Inoue Y, Mehra MR. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review. *Arch Intern Med* 2006;166:1805-1813.
- Volpi A, Cavalli A, Maggioni AP, Matturri L, Rossi L. Cardiac amyloidosis involving the conduction system and the aortocoronary neuroreceptors. *Clinicopathologic correlates*. *Chest* 1986;90:619-621.
- Ando Y. Liver transplantation and new therapeutic approaches for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). *Med Mol Morphol* 2005;38:142-154.
- Herlenius G, Wilczek HE, Larsson M, Ericzon BG, and the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. *Transplantation* 2004;77:64-71.
- Yamamoto S, Wilczek HE, Nowak G, Larsson M, Oksanen A, Iwata T, et al. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP): a single-center experience over 16 years. *Am J Transplant* 2007;7:2597-2604.
- Delahaye N, Rouzet F, Sarda L, Tamas C, Dinanian S, Plante-Bordeneuve V, et al. Impact of liver transplantation on cardiac autonomic denervation in familial amyloidotic polyneuropathy. *Medicine (Baltimore)* 2006;85:229-238.
- Neelakanta G, Mahajan A, Antin C. Systemic vasodilation is a predominant cause of hypotension in a patient with familial amyloid polyneuropathy during liver transplantation. *J Clin Anesth* 2005;17:202-204.
- Viana JS, Bento C, Vieira H, Neves S, Seco C, Perdigoto R, et al. Requirements of circulatory support during liver transplantation: are patients with familial amyloidosis different from other patients? *Transplant Proc* 2000;32:2652-2653.
- Furtado AJ. Domino liver transplantation using FAP grafts. HUC experience—hopes and realities. *Amyloid* 2003;10(suppl 1):84-87.
- Golling M, Singer R, Weiss G, Mehrabi A, Zapletal C, Kraus T, et al. Sequential (domino) transplantation of the liver in a transthyretin-50 familial amyloid polyneuropathy. Special reference to cardiologic diagnosis and complications. *Langenbecks Arch Surg* 2000;385:21-26.
- Hemming AW, Cattral MS, Chari RS, Greig PD, Lilly LB, Ashby P, et al. Domino liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy. *Liver Transpl Surg* 1998;4:236-238.
- Yamamoto S, Wilczek HE, Iwata T, Larsson M, Gjertsen H, Soderdahl G, et al. Long-term consequences of domino liver transplantation using familial amyloidotic polyneuropathy grafts. *Transpl Int* 2007;20:926-933.
- Gonzalez FX, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, Pacheco JL, Cugat E, Fuster J, et al. Vena cava vascular reconstruction during orthotopic liver transplantation: a comparative study. *Liver Transpl Surg* 1998;4:133-140.
- Jabbour N, Gagandeep S, Genyk Y, Selby R, Mateo R. Caval preservation with reconstruction of the hepatic veins using caval-common iliac bifurcation graft for domino liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:324-325.
- Khan S, Silva MA, Tan YM, John A, Gunson B, Buckels JA, et al. Conventional versus piggyback technique of caval implantation: without extra-corporeal veno-venous bypass. A comparative study. *Transpl Int* 2006;19:795-801.
- Mangus RS, Kinsella SB, Nobari MM, Fridell JA, Vianna RM, Ward ES, et al. Predictors of blood product use in orthotopic liver transplantation using the piggyback hepatectomy technique. *Transplant Proc* 2007;39:3207-3213.
- Rossi G, Langer M, Maggi U, Reggiani P, Caccamo L, Gatti S, et al. Veno-venous bypass versus no bypass in orthotopic liver transplantation: hemodynamic, metabolic, and renal data. *Transplant Proc* 1998;30:1871-1873.
- Barrio IM, Mtez de Guerenu MA, Real MI, Del Campo I, Perez-Cerda F, Moreno E. Anesthetic management of a combined heart and liver transplantation in an amyloidotic patient: a case report. *Transplant Proc* 2007;39:2458-2459.
- Acosta F, Sansano T, Rodriguez MA, Contreras RF, Reche M, Beltran R, et al. Need for venovenous bypass in patients with familial amyloidotic polyneuropathy treated with liver transplantation. *Transplant Proc* 1999;31:2394-2395.
- Grazi GL, Cescon M, Salvi F, Ercolani G, Ravaoli M, Arpesella G, et al. Combined heart and liver transplantation for familial amyloidotic neuropathy: considerations from the hepatic point of view. *Liver Transpl* 2003;9:986-992.
- Pilato E, Dell'Amore A, Botta L, Arpesella G. Combined heart and liver transplantation for familial amyloidotic neuropathy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:180-182.
- Te HS, Anderson AS, Millis M, Jeevanandam V, Jensen DM. Current state of combined heart-liver transplantation in the United States. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:753-759.
- Hilmi IA, Planinsic RM. Con: venovenous bypass should not be used in orthotopic liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;20:744-747.

26. Reddy K, Mallett S, Peachey T. Venovenous bypass in orthotopic liver transplantation: time for a rethink? *Liver Transpl* 2005;11:741-749.
27. Grande L, Rimola A, Cugat E, Alvarez L, Garcia-Valdecasas JC, Taura P, et al. Effect of venovenous bypass on perioperative renal function in liver transplantation: results of a randomized, controlled trial. *Hepatology* 1996; 23:1418-1428.
28. Nowak G, Suhr OB, Wikstrom L, Wilczek H, Ericzon BG. The long-term impact of liver transplantation on kidney function in familial amyloidotic polyneuropathy patients. *Transpl Int* 2005;18:111-115.
29. Snanoudj R, Durrbach A, Gauthier E, Adams D, Samuel D, Ferlicot S, et al. Changes in renal function in patients with familial amyloid polyneuropathy treated with orthotopic liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:1779-1785.
30. Holmgren G, Ericzon BG, Groth CG, Steen L, Suhr O, Andersen O, et al. Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet* 1993;341:1113-1116.
31. Jonsen E, Suhr OB, Tashima K, Athlin E. Early liver transplantation is essential for familial amyloidotic polyneuropathy patients' quality of life. *Amyloid* 2001;8:52-57.
32. Lewis WD. Liver transplant and familial amyloidotic polyneuropathy. *Liver Transpl* 2002;8:1085-1087.

10.2 Comunicaciones a reuniones científicas nacionales e internacionales

- The impact of vena cava preservation in liver transplant of familial amyloid polyneuropathy domino donor patients.

N. Barreneche, **B. Escobar**, O. Jiménez, J. Balust, J. Beltran, J. Carazo, B. Tena, P. Taurá. Anesthesia Department – Liver Transplant Unit. Hospital Clinic. Barcelona – España.

Poster presentation. International Liver Transplantation Society, 14th Annual International Congress, Julio 9 – 12, 2008. Paris – Francia.

- Trasplante hepático secuencial “dominó” en pacientes con polineuropatía amiloidótica familiar: implicación de la técnica de exclusión vascular.

A. Bilbao, **B. Escobar**, I. Merino, A. Ojeda, G. Martínez, J. Beltrán, J. Balust, J.C. García-Valdecasas. Servicio de Anestesiología y Reanimación, Servicio de Cirugía General y Digestiva, Unidad de Trasplante Hepático. Hospital Clínic de Barcelona. Universidad de Barcelona. España.

Presentación de poster. Congreso Sociedad Española de Trasplante Hepático, Octubre - 2008. Oviedo – España.

- Cardiac response to liver transplant in patients with alcoholic cirrhosis.

B. Escobar, P. Taura, J. Beltrán, J. Balust, G. Martinez-Palli, E. Zavala, C. Fondevila, J.C. García-Valdecasas. Department of Anesthesiology and Surgery. Liver Surgery Unit. Hospital Clinic. University of Barcelona, Spain.

Poster presentation. Internacional Liver Transplantation Society, 15th Annual International Congress. 2009. July 9 – 11. New York – USA.

- The impact of restrictive fluid replacement on cardiac function during liver transplant in alcoholic cirrhotic patients.

B. Escobar, P. Taura, J. Beltrán, J. Balust, G. Martínez-Palli, A. Balsi, C. Fondevila, J.C. García-Valdecasas. Department of Anesthesiology and Surgery. Liver Surgery Unit. Hospital Clinic. University of Barcelona, Spain.

Poster presentation. Internacional Liver Transplantation Society, 15th Annual International Congress. 2009. July 9 – 11. New York – USA.