

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

**PREVALENCIA DE ENFERMEDAD CORONARIA EN PACIENTES EN PROTOCOLO
DE TRASPLANTE DE HÍGADO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS
MÉDICAS Y NUTRICIÓN**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
ANESTESIOLOGÍA**

**PRESENTA:
DR. ANA KAREN DAPHNE RIVERO RIVERO**

**ASESOR DE TESIS:
DR. JORGE LUIS ZAMUDIO BAUTISTA**

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

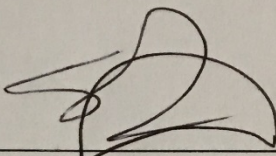
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TÍTULO DE TESIS

**PREVALENCIA DE ENFERMEDAD CORONARIA EN PACIENTES EN PROTOCOLO
DE TRASPLANTE DE HÍGADO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS
MÉDICAS Y NUTRICIÓN**

AUTORIZACIÓN

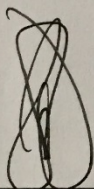


DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

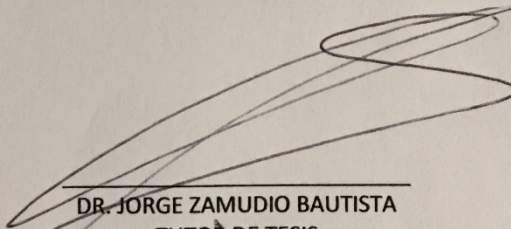
INSITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.



DR. VÍCTOR ACOSTA NAVA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGÍA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN



DR. JORGE ZAMUDIO BAUTISTA
TUTOR DE TESIS
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

ÍNDICE

| | <i>Página</i> |
|------------------------------|---------------|
| 1. Antecedentes | 1 |
| 2. Marco Teórico | 2 |
| 3. Justificación | 7 |
| 4. Pregunta de investigación | 8 |
| 5. Objetivos | 8 |
| 6. Material y métodos | 9 |
| 7. Resultados | 10 |
| 8. Discusión | 13 |
| 9. Conclusión | 14 |
| 10. Bibliografía | 15 |
| 11. Anexo | 18 |

1. Antecedentes

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) la insuficiencia Hepática crónica o Cirrosis Hepática es una enfermedad asociada a Falla Hepática, se caracteriza por un procesos difuso de fibrosis y la conversión de la arquitectura normal en una estructura nodular anormal, que puede presentarse como la etapa final de diversas enfermedades hepáticas de diferentes causas.

La cirrosis es el estadio final de todas las enfermedades hepáticas crónicas progresivas. Es un proceso difuso caracterizado por la pérdida de parénquima hepático, formación de septos fibrosos y de nódulos de regeneración que causan la distorsión de la arquitectura y anatomía vascular normal.⁴ Aproximadamente, el 40-60% de los casos en Europa y Norteamérica son debidos al abuso de alcohol y al hígado graso no alcohólico, mientras que el 25-30% es el resultado de la hepatitis crónica vírica. En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición las principales causas por las que se practicó el trasplante en los últimos años son: por infección con el virus hepatitis C (VHC), cirrosis biliar primaria, o cirrosis por hígado graso.³

Actualmente se considera que la cirrosis es una enfermedad dinámica y potencialmente reversible en estadios iniciales.⁴ Hay dos fases, la cirrosis compensada y la descompensada, cada una de ellas con pronóstico distinto y diferente de supervivencia. La ascitis es la complicación más frecuente, cerca del 60% de los pacientes con cirrosis compensada acaban desarrollando ascitis en los siguientes 10 años. Dentro de la etapa compensada, los pacientes pueden ser subclasificados en aquellos sin (estadio 1) o con varices (estadio 2). Otra complicación es la hipertensión portal, así como el sangrado variceal, el punto de corte del gradiente de presión venosa hepática (GPVH) que predice el desarrollo de varices y la descompensación es 10 mm Hg (hipertensión portal clínicamente significativa). En el estadio descompensado, el GPVH es un factor pronóstico, pero otros parámetros que indican insuficiencia hepática como la puntuación MELD son mejores predictores de muerte.⁷ El estadio 3 se refiere a ascitis con o sin várices esofágicas, tasa de mortalidad por año de 20%; estadio 4 hemorragia digestiva por várices con o sin ascitis, con tasa de mortalidad anual 57%.⁷

Los siguientes mecanismos fisiopatológicos son importantes en el desarrollo de cirrosis hepática de cualquier etiología: a) necrosis o lisis de hepatocitos con pérdida del parénquima hepático e inflamación; b) fibrogénesis (depósito de matriz extracelular); c) cambios en el crecimiento celular (hiperplasia, regeneración) y d) alteraciones vasculares y circulatorias.

Las alteraciones hemodinámicas que presentan se asocian a niveles elevados de interleucinas 6 y 8, insuficiencia suprarrenal, lesión endotelial, incremento en la síntesis de óxido nítrico y disfunción micro circulatoria, lo que lleva al enfermo a hipotensión arterial con un estado hiperdinámico caracterizado por incremento del gasto cardiaco, incluye una combinación de contractilidad cardíaca reducida con disfunción sistólica y diastólica y anomalías electrofisiológicas. Este síndrome se denomina cardiomiopatía cirrótica. De igual manera hay una disminución de las resistencias vasculares sistémicas y una intensa vasodilatación del lecho esplácnico. La microcirculación se obstruye por micro trombos plaquetarios secundarios a la activación y consumo de plaquetas y atrapamiento de leucocitos.

El trasplante de hígado (TH) suele ser la última modalidad de tratamiento curativo para las enfermedades hepáticas avanzadas y las malignidades hepáticas, mejorando significativamente la supervivencia y calidad de vida de los pacientes.¹⁹

Para 2012, se realizaron más de 6.000 trasplantes de hígado en los EE. UU. Anualmente, un número que se ha mantenido relativamente estable durante la última década. Sin embargo, la demanda de órganos excede con mucho la oferta disponible y hasta 1800 pacientes mueren cada año en espera de un trasplante de hígado¹. Los factores de riesgo cardiovascular son prevalentes en pacientes con enfermedad hepática crónica que se someten a trasplante hepático, y la enfermedad cardiovascular es la tercera causa de mortalidad en pacientes tras un trasplante de hígado que representa hasta el 21% de todas las muertes.

2. Marco Teórico

El TH está indicado en pacientes con enfermedad hepática en etapa terminal, en pacientes con el desarrollo de carcinoma hepatocelular y en pacientes con insuficiencia hepática aguda. La indicación más común de TH para la enfermedad hepática en etapa terminal en adultos es la cirrosis.³⁴

En los últimos años, se ha observado una extensión de las indicaciones, pero en contraste, la comunidad de trasplantes se enfrenta actualmente a la escasez de órganos. En realidad, la disponibilidad limitada de órganos y la creciente demanda de trasplantes de órganos han prolongado los tiempos de espera de los trasplantes y, por lo tanto, han aumentado la morbilidad y la mortalidad de los posibles destinatarios de estas listas de espera.³⁴

Esto ha llevado a una mayor presión sobre los programas de asignación de órganos. Debido a que un resultado exitoso requiere una selección y cronograma óptimos para el paciente, la cuestión de qué pacientes incluir en la lista para LT y cuándo trasplantar pacientes cirróticos ha generado gran interés y una considerable controversia.³³

El momento del TH es crucial ya que deben someterse a cirugía antes de que se existan complicaciones sistémicas que amenazan la vida. No deben trasplantarse demasiado pronto, ya que la ventaja de los trasplantes puede ser desequilibrada por el riesgo de cirugía e inmunosupresión para toda la vida.²¹

La prioridad en la lista de espera se basó en el pasado por el tiempo de espera y la gravedad de la enfermedad hepática. La clasificación Child-Pugh-Turcotte y desde 2002 también el modelo de puntaje de enfermedad hepática en etapa terminal (MELD) (basado en medidas objetivas como creatinina, bilirrubina y cociente internacional normalizado) se utilizan para la prioridad del paciente.³⁴

El MELD fue desarrollado para determinar el pronóstico a corto plazo para los pacientes sometidos a TIPS después de la hemorragia gastrointestinal, y luego se propuso para predecir la mortalidad a los 3 meses en pacientes con enfermedad hepática en etapa terminal.

Sin embargo, no proporciona una predicción de la mortalidad luego de TH, excepto en aquellos pacientes con puntajes MELD muy altos por encima de 35. En pacientes muy enfermos con MELD > 30, debe abordarse el riesgo de mortalidad y morbilidad después del trasplante. MELD no refleja el impacto de complicaciones tales como la ascitis refractaria y la encefalopatía recurrente en el riesgo de mortalidad sin trasplante. De hecho, hay varias excepciones a MELD, incluidas las complicaciones pulmonares de la cirrosis, la encefalopatía hepática, la amiloidosis, la hiperoxaluria primaria, etc. En estos casos, se pueden atribuir puntos extra a los pacientes para darles prioridad al trasplante.

Se han propuesto puntuaciones séricas de sodio (MELD-Na), sodio sérico y edad (MELD integrado) para mejorar el valor predictivo de MELD. Delta MELD (DMELD), que significa el cambio de MELD en el tiempo, también podría ser un mejor predictor de mortalidad. Otra excepción a MELD es carcinoma hepatocelular, en este tipo de pacientes se pueden agregar puntos a MELD para dar prioridad al trasplante. Se pueden agregar puntos adicionales según el tipo de tumor (tamaño, número de nódulos, nivel de alfafetoproteína, tiempo de espera, respuesta a los procedimientos de disminución de la función).³⁴

El puntaje MELD está impulsando la asignación de injertos en muchos países de Europa. Sin embargo, la decisión final para la asignación se basa frecuentemente en múltiples parámetros además de MELD, incluida la coincidencia con el donante, pero también las prioridades locales / regionales.³⁴

La edad media de los pacientes sometidos a trasplante hepático ortotópico (THO) sigue aumentando, y las comorbilidades y factores de riesgo cardiovasculares también, particularmente la obesidad y el síndrome metabólico.⁵

Los factores de riesgo cardiovascular son prevalentes en pacientes con enfermedad hepática crónica que se someten a trasplante hepático, y la enfermedad cardiovascular es la tercera causa de mortalidad en pacientes tras un trasplante de hígado que representa hasta el 21% de todas las muertes.^(23,24)

Debido a que la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular es alta y la carga de enfermedad cardiovascular en la población candidata a trasplante hepático es sustancial, y también porque un órgano donante es un recurso muy valioso, la evaluación del riesgo perioperatorio es importante.¹⁸

Los pacientes con enfermedad hepática en etapa terminal a menudo tienen múltiples comorbilidades en el momento del trasplante y tienen un gasto cardíaco alto con una respuesta de estrés cardíaco disminuida. Tienen baja resistencia vascular, disminución de la transducción beta agonista, aumento de los mediadores inflamatorios, propensión a presentar bradicardia, alteración de la repolarización y depresión miocárdica, lo que puede aumentar la morbilidad y la posible mortalidad secundaria a miocardiopatía, ICC y arritmias cirróticas, especialmente en el entorno de la perfusión postrasplante.²⁵

Se sabe que el consumo crónico de alcohol resulta en una toxicidad del miocardio dependiente de la dosis que resulta en un engrosamiento endomiocárdico, fibrosis miocárdica, miocitólisis e hipertrofia de los miocitos.

El aumento del consumo de alcohol durante toda la vida produce una disminución de la función del ventrículo izquierdo y un aumento de la masa del ventrículo izquierdo.²⁶ Para complicar esta asociación es necesario cambiar los datos demográficos del paciente y las indicaciones para el trasplante de hígado, especialmente la edad cada vez mayor de los posibles candidatos y el aumento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico, como una razón para el trasplante. Se sabe que las enfermedades cardiovasculares, incluidas las alteraciones del CAD y del sistema de conducción, aumentan en frecuencia con la edad.

Si bien varía entre centros, el límite superior de edad para recibir un trasplante de hígado está aumentando, con un aumento en la edad promedio de los receptores de 48 en 1996 a 56 en 2011²⁹.

Por otro lado, la prevalencia de la enfermedad arterial coronaria asintomática (EAC) según Tiukinhoy-Laing SD, se acerca al 23% en los candidatos para el trasplante hepático^(14,28). La EAC preexistente se asocia con tasas elevadas de infarto agudo de miocardio (IM) o muerte dentro de los 30 días posteriores al trasplante hepático. También se ha demostrado que aumenta la duración de la estancia hospitalaria, la necesidad de soporte inotrópico después de la cirugía y las tasas de taquicardia ventricular en pacientes trasplantados. Además, los pacientes que sufren un infarto de miocardio después del trasplante de hígado tienen tasas más altas de mortalidad e insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) al año, que los pacientes que no lo hacen³⁰. Estas tendencias ilustran el grado en que la enfermedad cardiovascular subyacente afecta negativamente los resultados en la población de trasplante de hígado.¹⁸

Es de suma importancia la evaluación para EAC en pacientes con cirrosis pre THO, ya que el periodo post-trasplante hepático (TH) conlleva un alto riesgo de morbilidad y mortalidad relacionada con el corazón. En la enfermedad hepática en fase terminal, factores de riesgo cardiovascular, como la edad, el tabaquismo, la hipertensión, la diabetes, la obesidad y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) pueden predisponer a los pacientes a la aterosclerosis.

La subyacente disfunción miocárdica- cirrótica y la alteración en la respuesta hemodinámica en el paciente con enfermedad hepática en fase terminal pueden precipitar un desajuste oferta y la demanda. Después de la reperfusión, el aumento de la precarga en el período post-TH inmediata puede tensionar el sistema coronario, por lo tanto, conduce a la morbilidad relacionada con problemas cardiovasculares.¹⁰ Como muchos pacientes que tienen EAC obstructiva son asintomáticas, la evaluación del riesgo de pre-THO no puede ser obviada por la historia clínica.

Aunque la evaluación cardíaca es muy importante pre TH, no existe una forma ideal de evaluarla y se están desperdiciando muchos recursos al intentar hacerlo. Los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales se relacionan con EAC en pacientes con enfermedad hepática y

podrían utilizarse como indicadores para la evaluación preoperatoria cuidadosa del riesgo coronario. El objetivo de la evaluación cardiovascular antes de LT es evaluar si el paciente puede adaptarse a estos cambios intra y postoperatorios.²⁰

Las pautas de la Asociación Estadounidense del Corazón / Colegio Estadounidense de Cardiología (AHA / ACC) dan una recomendación de clase I para evaluar a todos los candidatos potenciales de trasplante hepático para enfermedad cardiovascular inicialmente con un historial y un examen físico³¹. La Asociación Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) brinda una recomendación de clase I-B para evaluar a los candidatos a trasplante de hígado con ecocardiografía de estrés para evaluar el riesgo cardíaco y el cateterismo cardíaco si es necesario. La recomendación de la clase II-C AASLD es considerar la revascularización coronaria pretrasplante en pacientes con estenosis de la arteria coronaria mayor del 70% [1]. Los pacientes que no suben dos tramos de escaleras o caminan cuatro bloques (4 equivalentes metabólicos) tienen un riesgo particularmente alto de eventos cardiovasculares adversos.²⁰

En el período perioperatorio, aunque casi todos los centros examinan rutinariamente a todos los candidatos a trasplantes de alguna manera por enfermedad cardiovascular subyacente. La ecocardiografía de esfuerzo, la perfusión miocárdica (MPI), la tomografía computarizada cardíaca con puntuación de calcio y la angiografía coronaria sistemática se han estudiado como pruebas de cribado perioperatorias para la enfermedad cardiovascular en la población candidata a trasplante hepático. El estrés MPI por tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) es una modalidad no invasiva de evaluación de riesgo utilizada con frecuencia en la población candidata sin trasplante para el cribado de CAD subyacente en pacientes sintomáticos y en riesgo.²⁰

El protocolo a seguir en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición de la evaluación cardiovascular, es la realización de:

- Electrocardiograma
- Radiografía de tórax postero-anterior y lateral
- Ecocardiograma con solución salina agitada reciente (< 12 meses) en todos los pacientes.
- ECO Estrés (prueba de esfuerzo convencional si es posible) : En pacientes sin cardiopatía isquémica pero con:
 - ≥ 3 factores de riesgo vascular (edad ≥ 60 años en mujeres ó ≥ 55 años en hombres,
 - (ex)tabaquismo,
 - Hipertensión arterial,
 - Diabetes (larga evolución y/o insulino-dependiente),
 - Dislipidemia,
 - IMC ≥ 30 , EHNA
 - Edad superior ≥ 65 años

Si se sospecha una enfermedad coronaria durante la evaluación en pacientes de alto riesgo, se debe realizar una angiografía coronaria. Cuando la CAD se trata con eficacia antes del TH, la supervivencia después del trasplante no es significativamente diferente entre los

pacientes con CAD obstructiva y sin ella. Hasta la fecha no hay estudios multicéntricos que examinen el impacto del CAD en el resultado del Trasplante de Hígado.

La mortalidad de enfermedad cardiovascular ha incrementado en este tipo de pacientes desde 2002 aproximadamente 50% y es la principal causa de muerte temprana (<1 año) y la tercera causa de muerte tardía (> 1 año). Aproximadamente el 30 % de receptores tendrá manifestaciones de enfermedad cardiovascular. Estas complicaciones pueden ser potencialmente prevenibles con manejo tanto de la enfermedad cardiovascular como de factores de riesgo.

El registro de enfermedad moderada a grave coronaria ($\geq 50\%$ de estenosis) en pacientes pre-THO se ha establecido del 2,5% al 27%, asociada a Esteatosis Hepática No Alcohólica y diabetes en un 1.8%.

Carey et al. Determinaron la incidencia de 13.3% de EAC (40% -70% de estenosis) en pacientes sin historia de angina de pecho, infarto de miocardio, angioplastia coronaria transluminal percutánea o cirugía de revascularización coronaria). En Liver Transplantation ha sido descrita con una alta prevalencia de EAC hasta de 36.8% en una muestra de 228 pacientes. En un estudio retrospectivo en la Clínica Mayo de 1998 a 2010 encontraron donde un total de 66 pacientes fueron incluidos, donde 43 % con ecocardiograma estés anormal tenían enfermedad coronaria obstructiva moderada o grave en el cateterismo cardiaco.

Modalidades existentes de pruebas de estrés tienen limitaciones cuando se emplea en la población de la enfermedad hepática en fase terminal. El ecocardiograma estés definido como la ecocardiografía de estrés con dobutamina usado para la evaluación cardíaca preoperatoria de candidatos potenciales de trasplante de hígado. La Ecocardiografía estrés objetivo se define como la consecución de más del 85% de la frecuencia cardíaca máxima predicha por la edad, posterior a la administración de dobutamina con dosis ascendentes. La especificidad y la sensibilidad de la ecocardiografía de estrés para predecir lesiones coronarias han sido muy bajos en algunos estudios.

Por el contrario, las directrices actuales de la American College of Cardiology / American Heart Association advierten que las pruebas cardíacas no invasivas preoperatorias pueden tener un valor predictivo deficiente para detectar la enfermedad de la arteria coronaria en los candidatos a trasplante de hígado, pero sugieren el uso de pruebas no invasivas para la detección de CAD basado en el número de factores de riesgo, con 3 o más siendo el más razonable.

El uso de la puntuación de un score de calcio de las arterias coronarias en la identificación de Enfermedad arterial coronaria se ha mostrado prometedora y puede minimizar la necesidad de cateterismo cardíaco en un futuro próximo. Recientemente, se ha demostrado que en los receptores de TH una puntuación CAC > 250 predice Enfermedad coronaria obstructiva ($\geq 50\%$ de estenosis) con una sensibilidad de 91% y especificidad del 50%. Mientras que la prueba cardíaca, incluyendo el uso de cateterismo cardíaco, pueden tener una utilidad en la

identificación de EAC obstructiva, la previsibilidad de dichas pruebas en prevención de complicaciones cardiovasculares en los receptores de LT es incierto.⁶

3. Justificación

En México 20437 personas requieren de un trasplante y de ellas, 386 personas esperan recibir un trasplante de hígado¹. Las enfermedades del hígado son la 11va. Causa de mortalidad en mujeres de 25 a 34 años de edad, y séptima causa más común de mortalidad en hombres de la misma edad. En la edad de 25 a 44 años de edad la enfermedad hepática ocupa el tercer lugar de mortalidad en hombres y la quinta en mujeres. De 45 a 64 años en mujeres la cuarta causa y en hombre la tercera causa de mortalidad.² Se ha descrito que la mortalidad por cirrosis hepática varía entre 11.6 a 47.4 por 100000 habitantes, encontrándose la mayor mortalidad en el área central del país.³

La mortalidad global por cirrosis hepática ha ido en aumento; en 1990 se estimaba que 777,800 personas fallecían anualmente y en el 2010 la cifra fue de 1030800, es decir, un incremento de 32.5%.

El costo de la atención de un paciente con cirrosis hepática varía de acuerdo con el grado de severidad de la misma, que generalmente se cataloga como grados A, B y C con base en parámetros clínicos y de laboratorio bien definidos. El costo anual estimado en el servicio público para un paciente cirrótico estadio A es de \$12,742.00 pesos, estadio B \$39,300.00 pesos y estadio C \$88,326.00 pesos. Es por esto que por el lado médico y económico es de gran impacto el tratamiento de estos pacientes, siendo el trasplante la mejor opción.³

Sin embargo los pacientes en protocolo de trasplante, padecen de otras enfermedades que aunado a su falla hepática aumentan su mortalidad, siendo la enfermedad coronaria o enfermedades cardiovasculares la principal causa de morbilidad y mortalidad en los receptores de trasplante de órgano sólido. Además, la baja actividad física es un factor de riesgo de complicaciones cardíacas y cerebrovasculares en este tipo de pacientes, así como el estado nutricional. Los factores de riesgo cardiovascular son prevalentes en pacientes con enfermedad hepática crónica que se someten a trasplante hepático, y la enfermedad cardiovascular es la tercera causa de mortalidad en pacientes tras un trasplante de hígado que representa hasta el 21% de todas las muertes^[16,17].

Buscar de manera intencionada en cada paciente la Enfermedad arterial coronaria y sus factores de riesgo antes de gestionar un trasplante hepático es de suma importancia para mejorar el éxito del trasplante. Debido a que la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular es alta y la carga de enfermedad cardiovascular en la población candidata a trasplante hepático es sustancial, y también porque un órgano donante es un recurso muy valioso, la evaluación del riesgo perioperatorio es importante.¹⁸

4. Pregunta de investigación:

¿Cuál es la prevalencia de enfermedad coronaria en pacientes en protocolo de trasplante hepático?

5. Objetivos:

General

- Determinar la prevalencia de enfermedad coronaria en la población portadora de Cirrosis Hepática en protocolo de trasplante ortotópico de hígado

Específicos

- Describir los factores de riesgo asociados con enfermedad coronaria en pacientes en protocolo de trasplantes del INCMNSZ
- Determinar una correlación entre los factores de riesgo cardiovascular y los hallazgos ecocardiográficos.
- Determinar una correlación entre los factores de riesgo cardiovascular y la positividad del ecocardiográficos positivos y alteraciones en la movilidad.

6. Material y Métodos:

Este estudio se realizó en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, con pacientes integrados al programa de Trasplante de Hígado Ortotópico, creando una base de datos.

Se consultó el expediente electrónico del instituto de los pacientes que se evaluaron durante 2017 en la consulta de Anestesia de Trasplantes, que cumplieron con todos los criterios de inclusión, se descartaron los pacientes que no contaban con ecocardiograma, con el fin de correlacionar todas estas variables con la prevalencia de la Enfermedad Coronaria en estos pacientes, éstas incluyeron los factores de riesgo cardiovascular y escalas de estadificación de la morbilidad y mortalidad de Enfermedad Hepática: edad, sexo, etiología, CHILD, MELD, Ecocardiograma transtoracico (ECOTT) y ECOTT estrés, Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial, Índice de masa corporal y Dislipidemia. (Anexo)

Tipo de estudio: Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal

Grupo de estudio: El grupo de estudio fueron pacientes en protocolo de Trasplante Hepático Ortotópico

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes con cirrosis hepática en protocolo de trasplante Ortotópico de Hígado y evaluación cardiovascular con ecocardiograma y/o ecocardiograma estrés.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes sin criterios para trasplante.
- Pacientes sin ecocardiograma
- Pacientes con falla hepática fulminante o con criterios de trasplante de urgencia

Criterios de Eliminación

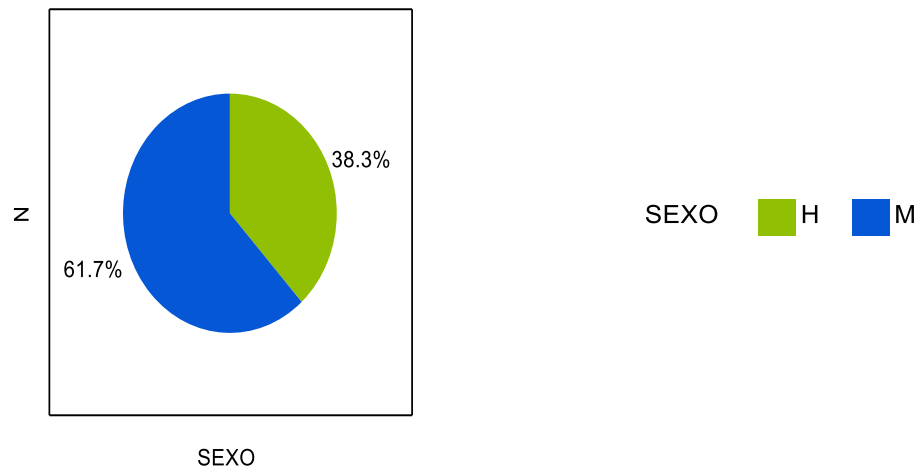
Paciente que no tengan los datos completos en el expediente electrónico

Análisis estadístico. Se aplicó estadística descriptiva para contar frecuencias, proporciones y porcentajes de las variables categóricas, para las numéricas se usó estadística descriptiva con medidas de resumen de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar). . Debido a la prevalencia reportada de cardiopatía isquémica en nuestro estudio, no fue posible realizar odds ratio (OR) para los factores de riesgo cardiovascular así como análisis bivariado ni multivariado. Se utilizó el paquete estadístico JMP versión 17.0 para Windows.

7. Resultados

El total de la muestra de nuestro estudio fue de 128 pacientes del género femenino con un total de 79 (61.7 %) y del género masculino 49 hombres (38.3%) **Fig. 1**. En relación a la edad se presentó como mínima de 25 años y máxima de 70 años de edad con una mediana de 54 años y una desviación estándar de 11.2.

Fig. 1



En relación a la etiología de la insuficiencia hepática crónica, la principal causa fue la infección por virus de Hepatitis C con un total de 40 pacientes (31.3%), en segundo lugar la etiología criptogénica con 22 pacientes con 17.2 % y como tercera causa en nuestra muestra de estudio la etiología autoinmune con 17 pacientes (13.3%), en cuarto lugar la esteatosis hepática en 15 pacientes (11.7%) y como quinta causa fue la cirrosis biliar primaria con 11 pacientes (8.6%). **Fig. 2**

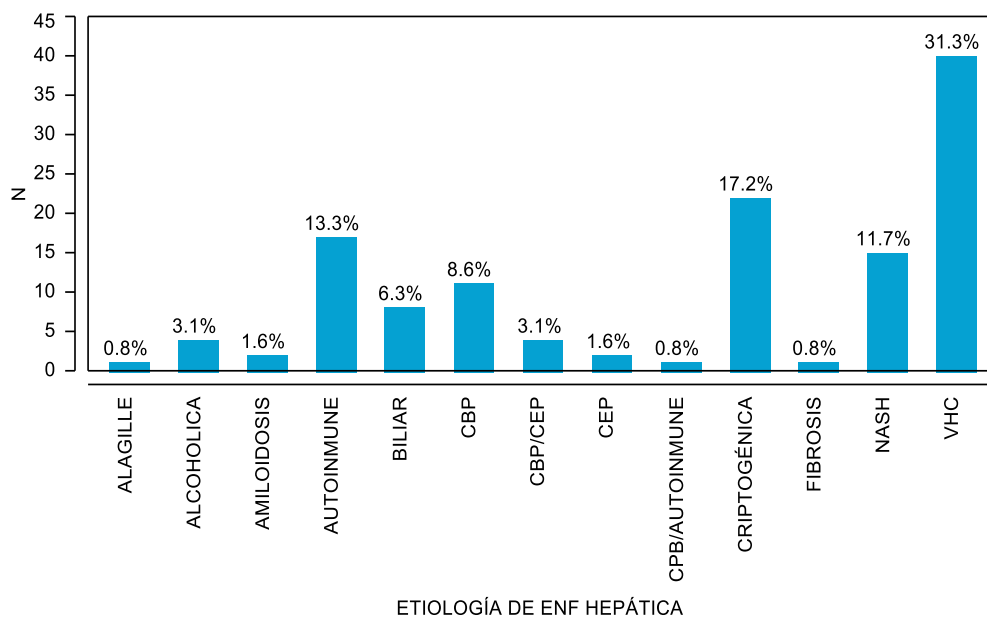
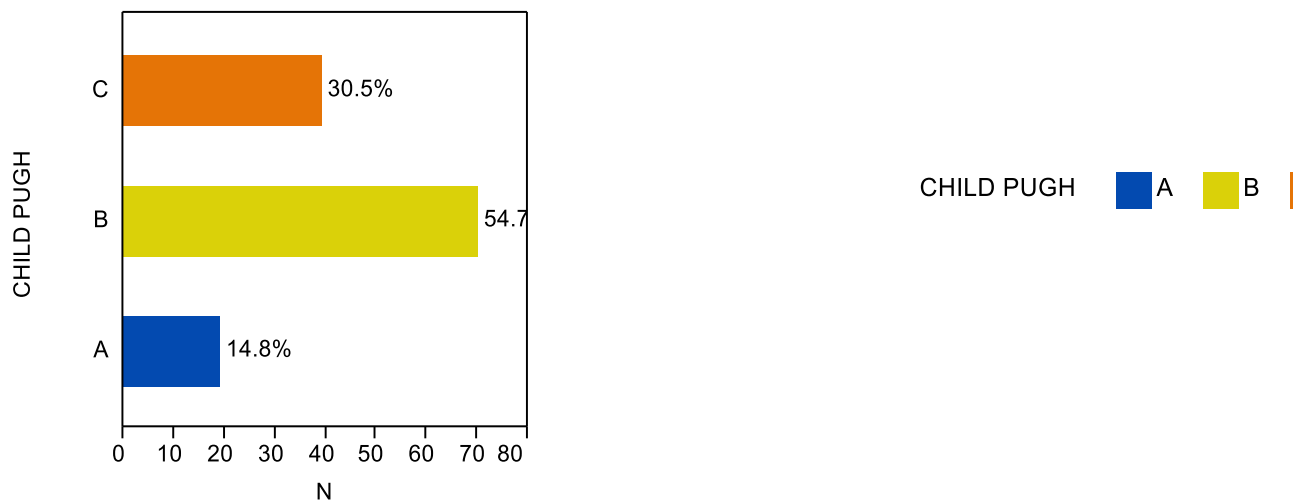


Fig. 2

En relación a la Clasificación de Child Pugh 19 pacientes (14.8 %) se clasificaron en Child A, 70 pacientes (54.7 %) en Child B y 39 pacientes (30.5%) en Child C. **Fig. 3**

Fig. 3

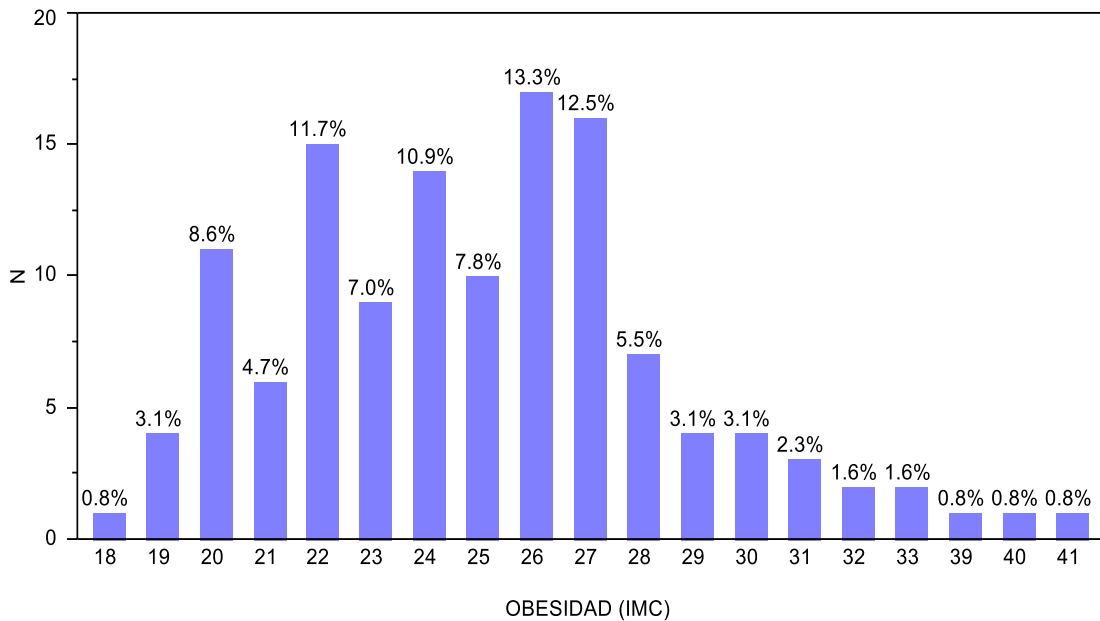


La clasificación de Meld presentó una mínima de 6 con una máxima puntuación de 31, con una mediana de 14 y una desviación estándar de 4.9. La clasificación de Meld Na presentó una puntuación mínima de 6 y una máxima de 33 con una mediana de 17 con una desviación estándar de 5.33.

En relación a los factores de riesgo cardiovascular, 21 pacientes (16.5%) tuvieron antecedentes heredo familiares de enfermedad coronaria, 24 pacientes (18.8%) Hipertensión arterial sistémica, solo 18 pacientes se encontraban en tratamiento antihipertensivo; 34 pacientes (26.6 %) tuvieron Diabetes Mellitus 2 y sólo 29 pacientes se encontraban en tratamiento con insulina, y 10 pacientes presentaron Dislipidemia (7.8%). El tabaquismo se presentó en 43 pacientes (33.6%) y el alcoholismo en 44 pacientes (34.3%)

En relación a la Obesidad se tuvo como mínimo un Índice de masa corporal de 25 con máximo de 41 con una mediana de 25 con una desviación estándar de 4.0, siendo el IMC de 26 con 13 pacientes (13.3 %) el más frecuente, en segundo lugar el IMC de 27 (12.5%) y tercer lugar el IMC de 22 con 15 pacientes (11.7%). **Fig. 4**

Fig. 4



El 88.1 % (113) de los pacientes presentaron una adecuada capacidad funcional y solo 11.8 % (15) presentaron una capacidad funcional menor de 4 METs. Solo 4 pacientes (3.1 %) presentaron alteraciones electrocardiográficas.

En relación a las variables ecocardiografías la relación E/A presentó una mínima de 1.1 y una máxima de 2.1 con una mediana de 1.1 y una desviación estándar de 0.30. La TAPSE presentó un valor mínimo de 17 y un máximo de 41 con una mediana de 22.5 y una desviación estándar de 4.35; la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo presentó una mínima de 51 % con una máxima de 79 %, mediana de 66 con una desviación estándar de 5.86. Ninguno de los pacientes presentaba algún tipo de shunt intrapulmonar.

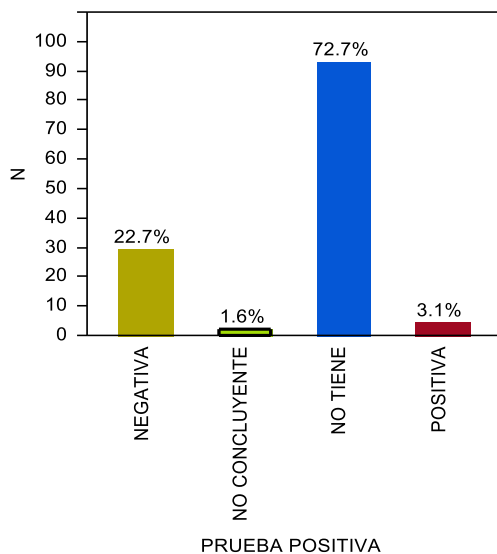
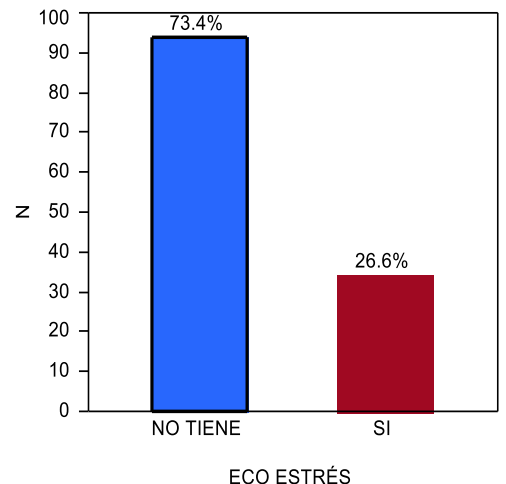


Fig. 5 y 6



Solo a 34 pacientes se le realizó ecocardiograma con stress (26.6 %), de los cuales sólo 4 pacientes fueron positivos para isquemia, es decir, el 3.1 %, ya que presentaron alteraciones de la movilidad en el mismo. **Fig. 5 y 6.** En total 2 pacientes con Infección por Virus de hepatitis C, 1 por causa autoinmune y 1 por Cirrosis biliar primaria. Siendo 3 pacientes con Child B y 1 con Child A. En relación a los factores de riesgo cardiovascular 3 pacientes era alcohólicos, 1 paciente Dislipidémico, 2 pacientes Hipertensos y 1 con enfermedad coronaria. Solo un paciente era Obeso con un IMC de 30 el resto se encontraba en una clasificación se sobrepeso.

8. Discusión

De acuerdo a los resultados de nuestro estudio, la prevalencia de cardiopatía isquémica fue de 3.1 % de los 128 pacientes que, comparativamente con el estudio de Krishna y cols fue de 4 pacientes (0.9 %) con ecocardiograma con stress con un total de 460 pacientes.²¹ En el estudio de Snipelisky et al se reportó un 43% de prevalencia de cardiopatía isquémica con un total de 66 pacientes por ecocardiograma con Stress³²; Carey et al reportaron una prevalencia del 27 % y en el estudio de Nguyen del 27%.³³

Comparativamente con el estudio de Krishna y cols la infección por virus de hepatitis C fue la principal causa de insuficiencia hepática al igual que nuestro estudio, sin embargo, la segunda causa fue el alcoholismo comparado, y con nuestro estudio fue la causa criptogénica y en tercer lugar la esteatosis hepática, siendo para nosotros la enfermedad autoinmune. Los factores de riesgo de cardiovascular tuvieron una presentación diferente a la de nuestro estudio; en su estudio la Hipertensión el 35 %, Diabetes Mellitus 2 (25%) y en tercer lugar la Dislipidemia 13 %, en comparación con nuestro estudio con el siguiente orden Alcoholismo 34.3 %, Tabaquismo 33.6% y tercer lugar la Diabetes Mellitus 2 (26.6%). El MELD score presentó una mediana de 21 con una desviación estándar de 3 y con nuestro fue de 14 con un desviación estándar de 4.9.²¹

Debido a que se esperaba una prevalencia mayor de cardiopatía isquémica en nuestro estudio, no se pudo asociar ningún factor de riesgo (OR) para la presentación de esta patología, sin embargo, todos nuestros pacientes en un mayor porcentaje era Child B, score de Meld y Meld Na similar, tenían un fracción de expulsión del ventrículo izquierdo conservada, la excursión sistólica del anillo tricúspideo dentro de parámetros normales, sin embargo si se presentó un mayor porcentaje de disfunción diastólica tipo II con una relación E/A mayor 0.8 y comparado con el estudio de Snipelisky et al la presentación de factores de riesgo cardiovascular no se asociaron con más cardiopatía isquémica y así mismo la etiología de insuficiencia hepática, la clasificación de Child, el MELD score y los datos ecocardiográficos no fueron estadísticamente significativo para cardiopatía isquémica.³²

Nuestro Instituto al ser un lugar de referencia nacional y uno de los centros más importantes de trasplante hepático se pudo observar que nuestros pacientes son seleccionados de manera preoperatoria de manera adecuada, el porcentaje de factores cardiovasculares era bajo, la mayoría con buena capacidad funcional, la clasificación de Child B y el score de Meld de 14+/-4.9 y los hallazgos ecocardiográficos dentro de parámetros normales, son factores por lo que nuestra prevalencia fue baja. Es importante puntualizar que el protocolo establecido por

nuestro Instituto se basa en las guías de la AASLD que indican que el ecocardiograma con stress es el estudio de elección para descartar EAC en la evaluación preoperatoria, sin embargo, la literatura actual establece que puede presentar un gran porcentaje de falsos positivos y falsos negativos, poniendo en discusión si es el estudio de elección en este tipo de pacientes, por lo que ante la duda el siguiente estudio a realizar es un cateterismo cardiaco.

Otro punto a discutir, es que inclusive las guías de la ACC/ AHA recomienda no realizar pruebas invasivas como lo es un cateterismo cardiaco, en pacientes asintomáticos.

Actualmente hay diversos estudios que están a favor y en contra del ecocardiograma Stress como la herramienta diagnostica adecuada para cardiopatía isquemica en pacientes cirróticos, sin duda es la prueba no invasiva más estudiada para la estratificación de riesgo perioperatorio en la población candidata a trasplante de hígado, y uno de los estudios más antiguos para examinar la evaluación del riesgo perioperatorio en la población de trasplante de hígado fue realizado por Plotkin et al., quien demostró que DSE tenía una alta sensibilidad 95% y especificidad (80-90%) para EAC subyacente confirmada por angiografía coronaria, algo parecido a lo reportado en el estudio de Picano y cols. los cuales presentaron una sensibilidad del 85 %, especificidad del 87%, un valor predictivo negativo de 87 % y un valor predictivo positivo de 67%, a diferencia de lo publicado por Nguyen et al. los cuales reportaron una sensibilidad del 32%, especificidad del 78%, VPP 37% y un VPN 75% para enfermedad coronaria.³³ A partir de estos datos, concluimos que la precisión de la ecocardiografía de estrés con dobutamina para la detección de EAC en pacientes cirróticos es limitada.

9. Conclusión

Nuestra prevalencia de cardiopatía isquémica fue del 3.1 % sin embargo variables como los factor de riesgo cardiovascular, score de Meld, clasificación de Child ni variables ecocardiograficos no se asociaron con una mayor presentación para la presentación de la misma.

El uso del ecocardiograma con stress al momento es el estudio considerado adecuado y efectivo para la evaluación preoperatoria en este grupo de pacientes, es lo que se realiza de acuerdo al protocolo de nuestro Instituto y lo indicado por la AASLD y la ACC/ AHA, sin embargo aún hay controversia en relación a los falsos negativos y positivos, y discutible la utilidad para descartar EAC en pacientes cirróticos.

10. Bibliografía:

1. Centro Nacional de Trasplantes, Secretaría de Salud. Última actualización: 07 de Septiembre de 2016.
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (2014). Principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupos de edad y sexo del fallecido. 2016, de INEGI Sitio web: <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp>
3. Acta de la sesión de la ANM del 27 de mayo del 2015
4. L. García Bueya , F. González Mateosb y R. Moreno-Otero. Cirrosis hepática. Servicio de Aparato Digestivo. Unidad de Hepatología. Hospital Universitario La Princesa. Madrid. España.,2012; 11,625-33 6.
5. Lee, Effectively Screening for Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Orthotopic Liver Transplant Evaluation, J Transplant . 2016; 7.187.206.
6. Taydas E, Malik MU, Dhingra A, Russell S, M Chacko, Cameron AM, Alqahtani S, Gurakar A. Función de puntuación de calcio de las arterias coronarias en la identificación de la enfermedad de la arteria coronaria oculta en pacientes evaluados para trasplante de hígado de donante fallecido - un informe preliminar. Trasplante Exp Clin. 2015 Apr; 13 Suppl 1: 30-2.
7. Mesejo, M. Juan, A. Serrano. Cirrosis y encefalopatía hepática. Nutr. Hosp. Vol 23 2008.;8-18.
8. Bacon B. Cirrosis y sus complicaciones. Principios de medicina interna Harrison. 17ª edición. Mc Graw Hill. Pag 1971-1980.
9. Grande-Trillo, et al. Preoperative Cardiac Assessment of Patients Undergoing Orthotopic Liver Transplantation: Experience in One Center. Heart Unit, Virgen del Rocío University Hospital, Seville, Spain. November 2015 Volume 47, Issue 9, Pages 2634–2635
10. Malik, Stuart D. Russell. The predictors of post-transplant coronary events among liver transplant recipients, Hepatol Int 2016 Nov;10(6):974-982
11. Snipelisky DF, Coronary Interventions before Liver Transplantation Might Not Avert Postoperative Cardiovascular Events. Texas Heart Institute Journal: October 2015, Vol. 42
12. Katarzyna Kotarska, Factors Affecting Exercise Test Performance in Patients After Liver Transplantation. Hepat Mon. 2016 Mar 21;16(3):e34356.
13. Carey WD, Dumot JA, Pimentel RR, et al. The prevalence of coronary artery disease in liver transplant candidates over age 50. Transplantation 1995;59:859 – 64.

14. Tiukinhoy-Laing SD, Rossi JS, Bayram M, et al. Cardiac hemodynamic and coronary angiographic characteristics of patients being evaluated for liver transplantation. *Am J Cardiol* 2006;98:178 – 81.
15. Patel S, Kiefer TL, Ahmed A, et al. Comparison of the frequency of coronary artery disease in alcohol-related versus non-alcohol-related endstage liver disease. *Am J Cardiol* 2011;108: 1552–5.
16. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown R Jr, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology*. 2014;59:1144–1165.
17. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, 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;60:434–480.
18. Robert J. Donovan. Calvin Choi. Perioperative Cardiovascular Evaluation for Orthotopic Liver Transplantation. *Digestive Diseases and Sciences*, January 2017;62, 26-34.
19. Bipul Baibhav, et al. Predictive Value of Dobutamine Stress Perfusion Echocardiography in Contemporary End-Stage Liver Disease. *Predictive Value of Dobutamine Stress Perfusion Echocardiography in Contemporary End-Stage Liver Disease*, February, 2017; 6 (2), e005102..
20. Jonathan Soldera, et al. Dobutamine Stress Echocardiography, Myocardial Perfusion Scintigraphy, Invasive Coronary Angiography and Post-Liver Transplantation Events: Systematic Review and Meta-Analysis . *Clin Transplant*, February 2018;31, 828-837.
21. Krishna K. Patel; Young et al. Preoperative dobutamine stress echocardiography in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Clinical Cardiology*, May, 2018;41, 931–935.
22. David Snipelisky, MD; Michael Levy. Utility of Dobutamine Stress Echocardiography as Part of the Pre-Liver Transplant Evaluation: An Evaluation of Its Efficacy. *Clinical Cardiology*, 2014;37,8, 468–472.

23. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, 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;60:434–480.
24. Fouad TR, Abdel-Razek WM, Burak KW, Bain VG, Lee SS. Prediction of cardiac complications after liver transplantation. *Transplantation*. 2009;87:763–770.
25. Raval Z, Harinstein ME, Skaro AI, et al. Cardiovascular risk assessment of the liver transplant candidate. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:223–231.
26. 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;320:409–415.
27. Johnston SD, Morris JK, Cramb R, Gunson BK, Neuberger J. Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 2002;73:901–906.
28. Sethi A, Stravitz RT. Review article: medical management of the liver transplant recipient—a primer for non-transplant doctors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:229–245.
29. Aduen JF, Sujay B, Dickson RC, et al. Outcomes after liver transplant in patients aged 70 years or older compared with those younger than 60 years. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:973–978.
30. Diedrich DA, Findlay JY, Harrison BA, Rosen CB. Influence of coronary artery disease on outcomes after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2008;40:3554–3557.
31. Gallegos-Orozco JF, Charlton MR. Predictors of Cardiovascular Events After Liver Transplantation. *Clin Liver Dis* 2017;21:367-79.
32. Snipelisky, et al. Usefulness for Predicting Cardiac Events After Orthotopic Liver Transplantation of Myocardial Perfusion Imaging and Dobutamine Stress Echocardiography Preoperatively. *The American Journal of Cardiology*. April, 2017;119:1008–1011.
33. Nguyen et al. Dobutamine stress echocardiography in patients undergoing orthotopic liver transplantation: a pooled analysis of accuracy, perioperative and long term cardiovascular prognosis. *Int J Cardiovasc Imaging*. August 2013; 29:1741-1748.

34. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation Journal of Hepatology 2016; 64:433–485

11. Anexo

| Definición de las variables de seguimiento | | | |
|--|-------------|---------|--|
| DEFINICIÓN DE LAS VARIABLE DE ESTUDIO | | | |
| VARIABLE | TIPO | ESCALA | DEFINICIÓN |
| VARIABLE INDEPENDIENTE | | | |
| Enfermedad Coronaria | Categoría | Nominal | <p>Medición establecida de acuerdo a ecocardiografía</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acinesia • Discinesia • Hipocinesia <p>Ecocardiografía estrés positiva para isquemia: Estudio realizado en reposo con posterior estimulación cardiaca farmacológica, la isquemia se manifestará como hipocinesia, acinesia o discinesia</p> |
| VARIABLE DEPENDIENTES | | | |
| VARIABLE | TIPO | ESCALA | DEFINICIÓN |
| VARIABLE INDEPENDIENTE | | | |
| Hipertensión arterial sistémica | Cualitativa | Nominal | <p>Definida de acuerdo a los criterios de la Joint National Committee 2014</p> <p>Presión arterial sistólica de 140mmHg o mayor; o con presión arterial diastólica de 90mmHg o mayor; o, entonces, en uso de medicación hipotensora.</p> |

| | | | |
|--------------------------|--------------|-------------------|--|
| Diabetes mellitus tipo 2 | Cualitativa | Nominal | De acuerdo a la Asociación Americana de Diabetes |
| Dislipidemia | Cualitativa | Nominal | Determinación sérica > 200 mg/dl y/o tratamiento para hipercolesterolemia, HDL abajo de 40mg/dl, LDL superior a 130mg/dl y triglicéridos superior a 150mg/dl Determinación sérica > 150 mg/dl y/o tratamiento para hipertrigliceridemia |
| Tabaquismo | Cualitativa | Nominal | Trastorno por dependencia de nicotina de acuerdo al DSMV Se consideraron como fumadores a los pacientes que fumaban cualquier cantidad de cigarrillos o que habían abandonado hasta menos de un año |
| Alcoholismo | Cualitativa | Nominal | Consumo de cualquier bebida alcohólica |
| Obesidad | Cualitativa | Nominal | Índice de masa corporal calculado mayor a 30 kg/m ² |
| IMC | Cuantitativa | Numérica continua | Calculó como el peso en kilogramos divididos por la altura en metros al cuadrado |
| Género | Cualitativa | Nominal | Género al que pertenece el sujeto. Obtenido en la ficha de identificación del expediente |
| Etiología | Cualitativa | Nominal | Origen de la enfermedad cirrótica 1. criptogénica 2. NASH 3. Virus de hepatitis B y C 4. Origen biliar 5. Autoinmune |

| | | | |
|-------------------|-------------|----------|---|
| Child Pugh | Cualitativa | Ordinal | <p>Escala de estadificación para determinar el pronóstico de los pacientes con enfermedad hepática crónica</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. A 2. B 3. C |
| MELD score | Numérica | Continua | <p>Sistema de puntuación e índice pronóstico utilizado para valorar gravedad de cirrosis hepática</p> <p>Determinar pronóstico y priorizar receptores de trasplante hepático, relacionada con la mortalidad a 3 meses</p> <p>Fórmula que contiene: bilirrubina, INR, creatinina</p> |