

Manejo del paciente con cirrosis hepática en lista de espera de trasplante

M. de la Mata, P. Barrera, E. Fraga, J.L. Montero, G. Costán, J. Muntané, P. López-Cillero, J. Briceño, J.L. Domínguez y A. Poyato

Sección de Hepatología. Unidad de Trasplante Hepático. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

INTRODUCCIÓN

La cirrosis hepática es la indicación más frecuente de trasplante hepático. De acuerdo con la 7.^a memoria del Registro Español de Trasplante Hepático, esta enfermedad ha motivado el 70% de los algo más de 10.000 trasplantes realizados hasta el año 2004 en nuestro país¹. Por otra parte, entre el 8 y el 10% de los pacientes en lista de espera mueren sin la oportunidad de recibir un injerto hepático². El tratamiento adecuado del paciente en lista de espera es un reto de enorme trascendencia en el objetivo de disminuir la mortalidad antes del trasplante. El paciente con cirrosis hepática en espera de trasplante requiere un plan integral de vigilancia debido a su grado avanzado de disfunción hepática, que causa complicaciones graves como el síndrome hepatorenal (SHR), la hemorragia varicosa o la encefalopatía hepática³. Cuando la indicación de trasplante es el carcinoma hepatocelular (CHC) también se debe establecer una estrategia de seguimiento para conocer la progresión del tumor. Es muy controvertida la aplicación de terapias paliativas para evitar su crecimiento o diseminación. Es conveniente considerar también el tratamiento de la replicación viral B y C en los casos de cirrosis relacionados con hepatitis virales, por su impacto favorable en el riesgo de recidiva tras el trasplante. Un elemento esencial de la estrategia de manejo del paciente en lista de espera es la gestión adecuada de su prioridad como receptor en la adjudicación de donantes. Por último, no se debe olvidar las recomendaciones generales sobre vacunación contra la hepatitis A y B, hábitos de vida (consumo de alcohol y tabaco) o cribado de neoplasias, que completan un conjunto de actuaciones de gran trascendencia clínica en el paciente en lista de espera⁴ (tablas I y II).

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES DE LA CIRROSIS

Ascitis

Es la complicación más frecuente de la cirrosis y suele ser de grados 2 o 3 cuando se considera al paciente potencial receptor de un injerto hepático⁵. El tratamiento de la ascitis está basado en el uso adecuado de diuréticos (espironolactona y furosemida), en dosis crecientes, según la evolución de los edemas y los controles de peso. En los pacientes con ascitis de grado 3 es preciso realizar paracentesis evacuadoras con reposición de albúmina si son de volumen superior a 5 l^{3,5-7}. En un 10% de los casos la ascitis es resistente al tratamiento médico con diuréticos y se debe decidir si se mantiene al paciente en programas de paracentesis evacuadoras periódicas o planear la colocación de un *shunt* intrahepático percutáneo⁸. El *shunt* in-

TABLA I. Manejo del paciente con cirrosis hepática en lista de espera de trasplante hepático. Esquema general

Tratamiento de las complicaciones de la cirrosis
Profilaxis de las complicaciones de la cirrosis
Vigilancia de la progresión del hepatocarcinoma
Tratamiento antiviral
Vacunaciones y cribado de neoplasias
Hábitos tóxicos y estilo de vida
Gestión de la lista de espera

TABLA II. Tratamiento de las complicaciones de la cirrosis

Ascitis refractaria
Paracentesis evacuadora y expansión con albúmina
<i>Shunt</i> intrahepático percutáneo
Síndrome hepatorenal
Terlipresina y expansión con albúmina
Peritonitis bacteriana espontánea
Cefotaxima y expansión de albúmina
Hemorragia por varices esofagogástricas
Somatostatina
Escleroterapia o ligadura con bandas
Encefalopatía hepática
Lactulosa o lactitol
Antibióticos (neomicina, rifaximina)

Correspondencia: Dr. M. de la Mata
Sección de Hepatología. Unidad de Trasplante Hepático. Hospital
Universitario Reina Sofía.
Av. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba. España.
Correo electrónico: hepatoh2.hrs.sspa@juntadeandalucia.es

trahepático es efectivo, pero tiene una alta probabilidad de ocluirse y aumenta la incidencia de encefalopatía hepática. Por otra parte, no se ha demostrado que mejore la supervivencia ni el acceso al trasplante.

La hiponatremia dilucional (sodio sérico < 130 mEq/l), se ha descrito en una tercera parte de los pacientes cirróticos hospitalizados con ascitis. Es causa de trastornos neurológicos, puede favorecer el desarrollo de encefalopatía y tiene valor pronóstico de la supervivencia de los pacientes con cirrosis^{3,9}. En el tratamiento de la hiponatremia dilucional, se recomienda la restricción de la ingesta de líquidos y la retirada de los diuréticos, pero en la mayoría de los casos los resultados no son satisfactorios. Se confía en que la disponibilidad de los nuevos fármacos antagonistas de los receptores V₂ de la arginina-vasopresina logre una corrección adecuada de las bajas cifras de sodio en estos pacientes. La corrección rápida de la hiponatremia durante el procedimiento de trasplante se ha asociado a complicaciones neurológicas como la mielinólisis pontina central¹⁰.

El SHR es una complicación grave de los pacientes con cirrosis en lista de espera, que en su forma más grave, el SHR de tipo 1, puede acortar a pocas semanas su expectativa de vida. El tratamiento de elección consiste en vasoconstrictores, como la terlipresina, en combinación con albúmina como expansor plasmático. Con este tratamiento se consigue revertir el proceso en un 60-75% de los casos¹¹. El tratamiento con terlipresina de los pacientes con SHR en lista de espera permite que ese grupo tenga una supervivencia similar a la obtenida para los pacientes con función renal normal¹².

En el SHR de tipo 2, la insuficiencia renal funcional es de menor intensidad, la creatinina sérica asciende pero se mantiene en el intervalo de 1,5 a 2,5 mg/dl y no es rápidamente progresiva como en el SHR de tipo 1. Es importante su vigilancia por el mayor riesgo de que se desarrolle un SHR de tipo 1 en estos pacientes.

Entre los factores precipitantes del SHR se ha descrito la peritonitis bacteriana espontánea (PBE), la hepatitis aguda alcohólica (HAA) y las paracentesis evacuadoras sin expansión de albúmina.

Los pacientes con PBE deben someterse a expansión plasmática con albúmina, además de recibir los antibióticos¹³. Con ello se puede reducir la incidencia de disfunción renal. En los pacientes con HAA, la administración de pentoxifilina disminuye también la aparición de insuficiencia renal funcional¹⁴.

Entre un 20 y un 60% de los pacientes con cirrosis son diagnosticados en el hospital de una infección bacteriana. La mayoría de estas infecciones se deben a PBE. El tratamiento de elección es un curso intravenoso de antibióticos, preferentemente cefalosporinas (cefotaxima o ceftriaxona)¹⁵. Debe vigilarse la aparición de insuficiencia renal, complicación ésta que puede prevenirse mediante la administración de albúmina intravenosa¹³. Estos pacientes deben ser sometidos a profilaxis de la recidiva con norfloxacin o ciprofloxacino, si bien debe aceptarse un riesgo de infecciones por gérmenes resistentes a las quinolonas (tablas III y IV).

TABLA III. Control del paciente con ascitis en lista de espera

Ajuste periódico de dosis de diuréticos
Paracentesis diagnóstica en sospecha de peritonitis bacteriana espontánea
Paracentesis evacuadora y expansión de albúmina
Monitorización de sodio plasmático y tratamiento de la hiponatremia dilucional
Control de función renal y tratamiento del síndrome hepatorenal
Profilaxis de la peritonitis bacteriana espontánea con norfloxacin
Revisiones ecográficas para detección de hepatocarcinoma y trombosis portal

TABLA IV. Profilaxis de las complicaciones de la cirrosis

Norfloxacin	PBE
Expansión de albúmina	SHR en la PBE
	SHR en paracentesis evacuadoras > 5 l
Pentoxifilina	HAA
Propranolol y nitritos	HDA varicosa
Lactulosa	Encefalopatía hepática

PBE: peritonitis bacteriana espontánea; SHR: síndrome hepatorenal; HAA: hepatitis aguda alcohólica; HDA: hemorragia digestiva alta.

Encefalopatía hepática

Esta complicación aparece con frecuencia elevada en pacientes con *shunt* intrahepático percutáneo. Tras descartar otras causas de trastornos del estado de conciencia, deben eliminarse los factores precipitantes, entre los que destaca el uso inadecuado de diuréticos. En su tratamiento se administra lactulosa o lactitol por vía oral o en enemas. Se puede asociar antibióticos como la neomicina, el metronidazol o la rifaximina¹⁶.

Hemorragia varicosa

Los pacientes con cirrosis y varices esofágicas de tamaño mediano o grande deben ser tratados con propranolol o nadolol para disminuir la probabilidad de una hemorragia digestiva. Esta complicación puede agravar la insuficiencia hepática. En situaciones de hemorragia aguda, el tratamiento de elección es la infusión de somatostatina combinada con tratamiento endoscópico, generalmente mediante ligadura de varices con bandas. En casos de sangrado intenso que no responde a las medidas antes citadas, puede recurrirse a la implantación de un *shunt* intrahepático por vía percutánea. La profilaxis de la recidiva hemorrágica puede pautarse con una combinación de fármacos y tratamiento endoscópico¹⁷.

PROGRESIÓN DEL HEPATOCARCINOMA

Los candidatos a trasplante incluidos en lista de espera por un CHC suelen tener una función hepática mejor conservada. Su mayor riesgo reside en la progresión del tumor más allá de los criterios actualmente requeridos para la aplicación de este procedimiento. El riesgo de exclusión de la lista de espera por CHC avanzado es mal conocido y depende de una multiplicidad de factores, como la prioridad que reciben en la lista, el estadio en que fueron

incluidos o la eventual aplicación de alguna terapia paliativa. Se ha calculado que la pérdida de pacientes con CHC por exclusión oscila entre un 7 y un 25% cuando el tiempo de espera es superior a 6 meses, y se acumula sobre todo en los CHC uninodulares de más de 3 cm y en los multinodulares¹⁸⁻²¹.

Los pacientes con CHC en lista de espera, sobre todo si ésta es superior a 6 meses, pueden ser tratados con alcoholización, radiofrecuencia percutánea o quimioembolización, con la intención de reducir el riesgo de progresión del tumor. La aplicabilidad de estos procedimientos depende de diversos factores, como la disponibilidad y la experiencia de la unidad de trasplante en las citadas técnicas o los tiempos estimados de permanencia en lista activa^{22,23}.

TRATAMIENTO ANTIVIRAL

Hepatitis C

Los pacientes con cirrosis hepática por el virus de la hepatitis C (VHC) en lista de espera pueden ser tratados con interferón y ribavirina, pero la aplicabilidad de esta terapia es limitada, por la acumulación de efectos secundarios y la frecuente necesidad de reducir las dosis o retirar el tratamiento. No obstante, puede intentarse en pacientes con función hepática mejor conservada y con protocolos en dosis progresivas. La probabilidad de respuesta virológica sostenida es reducida, en torno al 20-25%. Su impacto en el riesgo de recurrencia, aun siendo todavía mal conocido, es favorable y esperanzador en algunas series recientes²⁴⁻²⁶.

Hepatitis B

El trasplante hepático por cirrosis secundaria a virus B puede complicarse con la recidiva de la infección viral en el injerto hepático. Actualmente, se dispone de estrategias de prevención que han reducido esta complicación por debajo del 10%. Estas estrategias implican el uso prolongado después del trasplante de gammaglobulina hiperinmune, asociada o no a lamivudina. Sin embargo, es deseable frenar la replicación viral cuando el paciente está en lista de espera. La administración de lamivudina o adefovir se ha demostrado muy eficaz en este objetivo, con el resultado positivo de disminuir el riesgo de recidiva viral tras el trasplante y, en algunos casos, mejorar notablemente la función hepática. No obstante, se debe evitar los cursos muy prolongados de tratamiento con lamivudina por el riesgo de aparición de mutaciones YMDD, que pueden favorecer complicaciones por insuficiencia hepática. La menor tasa de resistencias asociadas al adefovir le concede netas ventajas en este particular contexto²⁷⁻²⁹.

GESTIÓN DE LA LISTA DE ESPERA

Los pacientes incluidos en lista de espera deben ser revisados periódicamente para validar su permanencia en lis-

ta, priorizar su acceso al trasplante y, desgraciadamente en algunos casos, excluirlos de modo temporal o transitorio. Aunque no es lo habitual, algunos pacientes entran en fases clínicas de gran estabilidad, propiciadas por la abstinencia alcohólica o por el efecto beneficioso de las terapias antivirales, con el resultado de una mejoría de sus parámetros de función hepática. Estudios recientes han llamado la atención sobre la necesidad de establecer unos criterios mínimos de gravedad para acceder a la lista de espera y al trasplante. La introducción del sistema MELD (Model for End Stage Liver Disease) ha permitido cifrar un nivel de corte en 15 puntos, por debajo de los cuales la mortalidad postrasplante es superior a la estimada en lista de espera³⁰.

La mayoría de los equipos de trasplante son favorables a la gestión de la lista de espera basada en criterios de gravedad. Esta política se ha potenciado gracias a la disponibilidad del baremo MELD, un modelo pronóstico del riesgo de muerte a corto plazo en pacientes con cirrosis. La puntuación MELD en las revisiones periódicas que se ha de planear permitiría graduar la prioridad de cada paciente en la distribución de donantes³¹⁻³⁴.

Algunos enfermos alcanzan un grado de deterioro de la función hepática que hace inaceptable el riesgo de la intervención quirúrgica. Son pacientes con parámetros de coagulación muy alterados, con ictericia intensa, deterioro de la función renal y malnutrición grave. En estos casos pueden sumarse dificultades técnicas, como anomalías de la permeabilidad portal, y factores de riesgo asociados como edad avanzada o enfermedad sistémica concomitante. No se ha establecido un límite superior de la puntuación MELD para la exclusión de la lista por gravedad. Sin embargo, se ha determinado su utilidad en la valoración pronóstica de pacientes graves en situación de sepsis y síndrome hepatorenal^{35,36}.

Algunos equipos de trasplante conceden prioridad a los pacientes con CHC, pero la adjudicación de una determinada puntuación MELD en estos casos no tiene hasta la fecha bases sólidas. Las primeras estimaciones realizadas por la UNOS parecen haber favorecido en exceso a estos pacientes, lo cual ha motivado una reducción en el grado de prioridad asignado³⁷⁻⁴⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Registro Español de Trasplante Hepático. 7.ª memoria Sociedad Española de Trasplante Hepático y Organización Nacional de Trasplante. 2005.
2. Organización Nacional de Trasplante. Memoria anual 2004.
3. Cárdenas A, Ginés P. Management of complications of cirrhosis in patients awaiting liver transplantation. *J Hepatol*. 2005; 42:S124-33.
4. Keeffe EB. Acute hepatitis A and B in patients with chronic liver disease: prevention through vaccination. *Am J Med*. 2005; 118 Suppl 10A:S21-7.
5. Moore KP, Wong F, Gines P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology*. 2003;38:258-66.
6. Runyon B. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology*. 2004;39:841-56.
7. Ginés P, Cárdenas A, Arroyo V, et al. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med*. 2004;350:1646-54.

8. Sanyal AJ. Pros and cons of TIPS for refractory ascites. *J Hepatol.* 2005;43:924-5.
9. Porcel A, Díaz F, Rendón P, et al. Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. *Arch Intern Med.* 2002;162:323-8.
10. Abbasoglu O, Goldstein RM, Vodapally MS, et al. Liver transplantation in hyponatremic patients with the emphasis on central pontine myelinolysis. *Clin Transplant.* 1998;12:263-9.
11. Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol.* 2003;38:S69-89.
12. Restuccia T, Ortega R, Guevara M, et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. *J Hepatol.* 2004;40:140-6.
13. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med.* 1999;341:403-9.
14. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2000;119:1637-48.
15. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol.* 2000;32:142-53.
16. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy – Definition, nomenclature, diagnosis and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology. Vienna, 1998. *Hepatology.* 2002;35:716-21.
17. De Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol.* 2005;43:167-76.
18. Cheng SJ, Freeman RB, Wong JB. Predicting the probability of progression-free survival in patients with small hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2002;8:323-8.
19. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: Resection versus transplantation. *Hepatology.* 1999;30:1434-40.
20. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, et al. A follow-up analysis of the pattern and predictors of dropout from the waiting list for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: Implications for the current organ allocation policy. *Liver Transpl.* 2003;9:684-92.
21. Sala M, Llovet JM, Fuster J, et al. Predictores de exclusión en lista de espera de trasplante hepático en pacientes con carcinoma hepatocelular. Base racional para establecer prioridad en lista. *Gastroenterol Hepatol.* 2004;27 Supl 1:59.
22. Majno P, Giostra E, Morel P, Hadengue A, Mentha G, for the Geneva Liver Cancer Study Group. Management of hepatocellular carcinoma in the waiting list before liver transplantation. *J. Hepatol.* 2005;42 Suppl 1:S134-43.
23. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005;42:1208-35.
24. Everson GT. Should we treat patients with chronic hepatitis C in the waiting list? *J Hepatol.* 2005;42:456-62.
25. García-Retortillo M, Fornis X. Prevention and treatment of hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *J Hepatol.* 2004;41:2-10.
26. Everson GT, Trotter J, Forman L, et al. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. *Hepatology.* 2005;42:255-62.
27. Younger HM, Bathgate AJ, Hayes PC. Nucleoside analogues for the treatment of chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:1211-30.
28. Terrault N, Roche B, Samuel D. Management of the hepatitis B virus in the liver transplantation setting: a European and an American perspective. *Liver Transpl.* 2005;11:716-32.
29. Roche B, Samuel D. Evolving strategies to prevent HBV recurrences. *Liver Transplant* 2004;10 Suppl 2:S74-85.
30. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, et al. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant.* 2005;5:307-13.
31. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001;33:464-70.
32. Wiesner RH, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology.* 2003;124:91-6.
33. Olthoff KM, Brown RS, Delmonico FL, et al. Summary report of a National Conference: Evolving concepts in liver allocation in the MELD and PELD era. *Liver Transplant.* 2004;10 Suppl 2:A6-A22.
34. De la Mata M, Barrera P, Fraga E, et al. [Impact of the MELD score on the selection of candidates for liver transplantation]. *Gastroenterol Hepatol.* 2004;27 Supl 4:62-5.
35. Terra C, Guevara M, Torre A, et al. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. *Gastroenterology.* 2005;129: 1944-53.
36. Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology.* 2005;41:1282-9.
37. Sharma P, Balan V, Hernandez JL, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: The MELD impact. *Liver Transplant.* 2004;10:36-41.
38. Yao FY, Bass NM, Ascher NL, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Lessons from the first year under the model of end stage liver disease (MELD) organ allocation policy. *Liver Transplant.* 2004;10:621-30.
39. The-Ia Huo, Jaw-Ching Wu, Han-Chieh Lin, et al. Determination of the optimal model for end-stage liver disease score in patients with small hepatocellular carcinoma undergoing loco-regional therapy. *Liver Transplant.* 2004;10:1507-13.
40. Sala M, Varela M, Bruix J. Selection of candidates with HCC for transplantation in the MELD era. *Liver Transplant.* 2004;10 Suppl 2:S4-9.