

Complicaciones abdominales graves en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco: el problema de la inexpressividad clínica

Gemma Cerdán*, Vicenç Artigas*, Bernat Romero Ferrer**, Manuel Rodríguez*, Emilio Ayats***, Luis Allende*, Mireia Puig****, Josep M.^a Padró** y Manuel Trias*

Servicios de *Cirugía General y del Aparato Digestivo, **Cirugía Cardíaca, ***Neurocirugía y ****Cardiología, Unidad de Miocardiopatías y Trasplante Cardíaco. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universidad Autónoma de Barcelona.

Introducción. En pacientes trasplantados, los fármacos inmunodepresores provocan un enmascaramiento de enfermedades habituales, lo que hace difícil su diagnóstico y tratamiento. La enfermedad abdominal tiene lugar en un 2-20%, siendo quirúrgica en un 50%, con una mortalidad de 10-40%. Las enfermedades más frecuentemente detectadas son: pancreatitis aguda, úlcus péptico y obstrucción intestinal.

Objetivos. Determinar los parámetros de alarma, los procesos diagnósticos más adecuados y las causas de morbimortalidad más frecuentes para intentar evitarlas.

Métodos. En nuestro centro se practicaron 225 trasplantes cardíacos entre mayo 1984 y octubre 1997. Se valoraron las complicaciones abdominales graves en estos pacientes, momento de aparición, implicación de fármacos inmunodepresores y presencia de rechazo agudo.

Resultados. Se detectaron 35 complicaciones abdominales graves (incidencia del 12,9%), siendo la mayoría diferidas (> 1 año postrasplante). Las enfermedades más frecuentemente detectadas fueron las hemorragias digestivas y las perforaciones. Las pancreatitis ocurrieron en un 11% de los casos. Los fármacos inmunodepresores usados fueron prednisona, ciclosporina y azatioprina. En 12 de 29 pacientes la complicación abdominal tuvo lugar en el contexto de rechazo agudo.

Conclusiones. Ante la aparición de una clínica abdominal inespecífica en estos pacientes es obligatorio descartar enfermedades graves, como pancreatitis o perforación de víscera hueca. La detección de amilasas y lipasas en sangre y una ecografía o tomografía abdominal deben practicarse de forma temprana. Ante una hemorragia digestiva es obligatorio practicar una endoscopia. Si la intervención quirúrgica parece inminente, no se debe dudar, ya que se ha demostrado que es peor la demora que el probable rechazo.

Palabras clave: *Trasplante. Morbilidad. Enfermedades cardíacas. Rechazo. Sistema inmunológico.*

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 919-926)

Correspondencia: Dr. M. Trias.
Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Padre Claret, 167. 08025 Barcelona.
Correo electrónico: 7366@hsp.santpau.es

Recibido el 20 de agosto de 1999.
Aceptado para su publicación el 18 de febrero del 2000.

Severe Abdominal Complications in Patients Subjected to Cardiac Transplantation: The Problem of Clinical Inexpressiveness

Introduction. In transplanted patients, immunosuppressive drugs can mask habitual pathologies that impede their diagnoses and management. Abdominal pathology gives up to 2-20%, 50% of which is surgical, with a mortality of 10-40%. The most frequently detected pathologies are: acute pancreatitis, peptic ulceration and intestinal obstruction.

Objectives. To determine the alarm parameters, more adequate diagnostic procedures and the most frequent causes of morbidity and mortality in order to attempt to avoid them.

Methods. In our center 225 heart transplantations were performed from May 1984 to October 1997. The severe abdominal complications, time of appearance, implication of immunosuppressive drugs and presence of rejection were studied in these patients.

Results. 35 severe abdominal complications were detected (incidence 12,9%), with the majority differing (> 1 year following trasplant). The most frequently detected pathologies were digestive hemorrhages and perforations. Acute pancreatitis was 11%. The immunosuppressive drugs used were prednisona, cyclosporin and azathioprine. In 12 out of 29 patients the abdominal complication was in the context of acute rejection.

Conclusions. Even with some non-specific abdominal symptoms in these group of patients it is important to rule out severe pathologies such as acute pancreatitis or empty viscera perforation. The detection of amylases and lipases in the blood and an echographic or tomographic abdominal study should be performed early with a digestive hemorrhage it is important to perform an endoscopy. If the surgical intervention seems imminent it's better to perform it without any delay, because it has been demonstrated that the delay is worse than the probable rejection.

Key words: *Transplant. Morbidity. Heart diseases. Rejection. Immune system.*

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 919-926)

ABREVIATURAS

ATG: polyclonal antithymocyte globulin.
 OKT3: orthoclone T cell.
 mg: miligramos.
 LADMG: lesiones agudas difusas de la mucosa gástrica.
 UD: ulcus duodenal.
 i.v.: intravenoso.
 CMV: citomegalovirus.
 VHS: virus del herpes simple.
 CREP: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.
 HTA: hipertensión arterial.
 SNC: sistema nervioso central.
 Ig: inmunoglobulinas.
 FGC: fibrogastroscopia.

INTRODUCCIÓN

La evolución de la cirugía a lo largo de los últimos años ha conseguido que la práctica de los trasplantes de órganos, en este caso cardíacos, sea una realidad cotidiana. El rechazo del órgano trasplantado es en la actualidad superado gracias a la administración de fármacos inmunodepresores, que evitan o frenan este fenómeno. Paralelamente, esta terapia inmunodepresora puede provocar una falta de reacción hacia estímulos externos habituales, convirtiéndose las enfermedades banales en verdaderas armas letales. Las manifestaciones clínicas de cualquier proceso patológico quedan enmascaradas o atenuadas, faltando la mayoría de las veces señales de alarma de tipo general, como la fiebre o la leucocitosis, entre otras.

Las complicaciones abdominales en pacientes trasplantados oscilan entre un 2-20%, según la bibliografía¹⁻⁴. De éstos, precisan cirugía alrededor del 50%¹, planteándose la duda de la capacidad de respuesta del órgano trasplantado frente al acto quirúrgico. Se ha observado que la mortali-

dad temprana (inferior a 30 días) y en pacientes con complicaciones abdominales es del 10%^{1,2,5,6}, pudiendo aumentar hasta un 20-40% en fases más evolucionadas³.

Sólo un 9-10% de las muertes son consecuencia directa del problema abdominal¹, y el resto suelen ser debidas a fallo multiorgánico o rechazo agudo del órgano injertado.

La clínica abdominal sólo aparece en un 15% de los enfermos¹, y muchas veces no suele ir acompañada de otras manifestaciones. Las enfermedades abdominales más frecuentemente detectadas son la pancreatitis aguda, el ulcus péptico (sangrante o perforado), la obstrucción intestinal, la pseudoobstrucción, la enfermedad diverticular complicada, la isquemia mesentérica y la úlcera colónica, entre otras^{1,2,4,7}.

Si bien existe información en la bibliografía internacional acerca de este tipo de complicaciones (tabla 1), no hemos podido recoger una valoración de esta experiencia en nuestro medio. El desarrollo de un amplio programa de trasplante cardíaco en nuestro centro nos ha permitido estudiar este interesante aspecto.

El objetivo de esta revisión fue analizar las enfermedades más frecuentes en una serie de pacientes sometidos a trasplante cardíaco y determinar los parámetros de alarma, los procesos diagnósticos a usar en cada caso y las causas de morbilidad más evidentes, con el fin de intentar evitarlas.

MÉTODOS

Un total de 225 pacientes (184 varones y 41 mujeres) fueron sometidos a trasplante cardíaco en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, desde mayo 1984 (fecha del primer trasplante) hasta octubre de 1997.

Se analizaron las complicaciones abdominales con una repercusión importante para el paciente y que, por tanto, requirieron hospitalización. El análisis se practicó de forma retrospectiva.

En estos pacientes se valoró la edad, sexo e incidencias durante el acto quirúrgico. Así mismo, se registró el intervalo de tiempo transcurrido desde el trasplante

TABLA 1.

	Steed DL	Merrew JW	Watson CJE	Perugini RA	Mueller XM	HSCSP
Año	1985	1989	1991	1997	1999	1999
N.º pacientes trasplantados	143	135	429	1.477	93	255
Complicaciones abdominales	28%	15%	9,5%	2,1%	20,6%	12,9%
Cirugía	11,8%	61%			74%	40%
Pancreatitis	2%	5,9%	2,3%		10,3%	11%
Perforación	6,9%	4,4%			3,4%	19,5%
Biliares		2,9%			17,3%	8%
Úlceras			1,8%		6,9%	
Hernias	1,4%				20,8%	5,5%
Apendicitis					3,4%	0%
HDA	3,5%	5,9%				16,2%

HDA: hemorragia digestiva alta; HSCSP: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

TABLA 2. Momento de aparición de la complicación

Tiempo	N.º de casos	
	35 (29 pacientes)	Tipo de complicación
Inmediatas	5	3 HD, 1 perforación, 1 obstrucción
Intermedias	7	3 HD, 4 perforaciones
Tardías	8	4 HD, 1 obstrucción, 2 hematomas
Diferidas	15	1 HD, 2 perforaciones, 4 pancreatitis, 1 obstrucción, 2 hematomas, 2 hernias, 3 complicaciones biliares

HD: hemorragia digestiva.

hasta la aparición de la complicación abdominal, clasificándose en: inmediata (< 7 días), intermedia (7 a 30 días), tardía (30 días a 1 año) y diferida (> 1 año).

Finalmente, se valoraron la probable implicación de los fármacos inmunodepresores administrados al paciente y la presencia de rechazo agudo en la aparición y evolución de la complicación abdominal.

RESULTADOS

Se detectaron 35 complicaciones abdominales graves en un total de 29 pacientes, lo que supone una incidencia del 12,9%. De estos pacientes, 26 eran varones y 3 mujeres. Las edades oscilaron entre 13 y 67 años, siendo el promedio de 50,5 años.

Entre las incidencias quirúrgicas durante el trasplante cabe destacar el sangrado, siendo muy importante en el caso de un paciente con una trombopenia de origen desconocido. En el postoperatorio inmediato todos los enfermos precisaron la administración de fármacos vasoactivos.

Al analizar el intervalo de tiempo transcurrido desde el trasplante hasta la aparición de la complicación abdominal se observó que un 14,3% ocurrieron de forma inmediata (principalmente hemorragias digestivas), un 20% fueron intermedias (predominando las perforaciones del tracto digestivo), un 22,9% tardías (repitiendo en frecuencia las hemorragias digestivas), y un 42,9% diferidas (donde incidieron las pancreatitis agudas) (tabla 2).

El tratamiento inmunodepresor se basó en la administración de prednisona a dosis entre 5 y 500 mg/día y ciclosporina a dosis habituales de 100-300 ng/ml según los valores aconsejados por la Sociedad Española de Cardiología. Además, 10 pacientes recibieron azatioprina a dosis de 4-175 mg/día (siendo las dosis habituales de 100 mg/día), 4 pacientes ATG y 1 paciente recibió OKT3 (2,5 mg/día durante 7 días) por rechazo agudo muy grave.

Las complicaciones abdominales que se detectaron se exponen en la tabla 3, donde se puede observar que la más frecuente es la hemorragia digestiva seguida de la perforación de víscera hueca, el hematoma de pared y la pancreatitis aguda.

TABLA 3. Complicaciones abdominales

Tipo de complicación	N.º de casos	
	37 (29 pacientes)	Porcentaje
Hemorragia digestiva	11 (6 altas, 5 bajas)	30,5
Perforación	7	19,5
Hematoma pared	4	11
Pancreatitis	4	11
Obstrucciones	3	8,3
Hernias complicadas	2	5,5
Colecistitis agudas	2	5,5
Diverticulitis agudas	1	2,7
Coledocolitiasis	1	2,7
Hemoperitoneo	1	2,7

Estas complicaciones se presentaron en el contexto de rechazo agudo grave en 12 de los 29 pacientes. En 5 de estos casos, la complicación abdominal fue una hemorragia digestiva alta (de un total de 6 pacientes), un paciente presentó una hemorragia digestiva baja, 3 pancreatitis aguda, 2 perforación de víscera hueca y uno hemoperitoneo masivo.

Hemorragias digestivas

En 11 pacientes se detectó hemorragia digestiva, siendo alta en 6 pacientes y baja en 5.

La etiología de las hemorragias altas fue: lesiones agudas difusas de la mucosa gástrica (LADMG) en 2 pacientes y úlcus duodenal (UD) en 4 pacientes. En las bajas se detectaron 2 hemorragias no filiadas autolimitadas (en un caso coincidiendo con plaquetopenia de $50 \times 10^9/l$), 1 caso de angiodisplasia de ciego, otro caso de isquemia mucosa en un megacolon y, finalmente, 1 paciente con un pólipo benigno de colon.

En cuanto al tratamiento que recibieron, observamos que las LADMG fueron tratadas con dosis terapéuticas de omeprazol (80 mg/día i.v.). Los cuatro pacientes con UD fueron sometidos a escleroterapia, fracasando en un paciente con $52 \times 10^9/l$ plaquetas que precisó cirugía en forma de vagotomía, piloroplastia y sutura del úlcus. Cabe destacar que este paciente volvió a resangrar al cabo de un mes, practicándose una antrectomía y reconstrucción mediante técnica de Billroth II por nuevo fracaso de la escleroterapia. En cuanto a las hemorragias bajas, la isquemia por megacolon se autolimitó y no precisó medidas terapéuticas, el pólipo fue extraído endoscópicamente sin complicaciones y la angiodisplasia fue sometida a cirugía, practicándose una hemicolectomía derecha.

Todos los pacientes tomaban un protector gastro-duodenal: ranitidina, 300 mg/día, u omeprazol, 40 mg/día como segunda elección en caso de intolerancias a ranitidina o altas dosis de corticoides.

Como se ha comentado con anterioridad 5 de los 6 pacientes con hemorragia digestiva alta presentaban, en el momento de la complicación, un rechazo agudo al órga-

no trasplantado, falleciendo finalmente 2 de estos pacientes. Todos ellos tomaban dosis altas de inmunodepresores cuando se produjo la hemorragia. El paciente con el UD que precisó una antrectomía falleció debido a una sepsis por *Klebsiella*, y un paciente con LADMG murió también por sepsis, en este caso atribuida a *Candida*. También falleció el paciente al que se le practicó una hemicolectomía derecha por angiodisplasia, que también tomaba dosis altas de inmunodepresores por episodio de rechazo agudo. Este paciente fue eviscerado por necrosis masiva de la pared y murió por fallo multiorgánico.

Perforaciones intestinales

Ocho fueron los casos detectados y el dolor fue el síntoma principal en todos ellos, añadiéndose inestabilidad hemodinámica en 1 caso, sangrado digestivo alto en otro, y distensión abdominal con intolerancia oral e insuficiencia renal en un tercer caso.

El diagnóstico se estableció mediante pruebas complementarias en 6 casos: radiografía de abdomen en 2 pacientes (en los que se observaba una oclusión intestinal, orientándose como tal a priori); visualización de líquido libre en la ecografía en un caso; una TAC abdominal en 2 pacientes, que puso de manifiesto un neumoperitoneo; un paciente tuvo como clínica inicial una mínima hemorragia digestiva alta y la fibrogastroscoopia demostró una perforación cubierta por epiplón que no precisó tratamiento; en un séptimo caso se visualizó salida de líquido fecaloideo en una diálisis peritoneal y, finalmente, en un caso se indicó una laparotomía exploradora directa.

La etiología de la perforación fue variada. Los casos que presentaron como manifestación inicial una oclusión fueron debidos a vólvulos (uno de ciego y otro de sigma), que se perforaron posteriormente en ciego por sufrimiento; hubo 2 pacientes con diverticulitis complicada, perforación de sigma en un paciente secundaria a úlceras por citomegalovirus (CMV), 2 individuos presentaron perforaciones iatrógenas (una en el nivel rectosigma por enemas de limpieza y otra cólica por lesión durante la diálisis peritoneal) y, finalmente, el caso ya descrito secundario a úlcus duodenal.

Analíticamente se detectó leucocitosis en 3 casos, leucopenia en 2 casos y analítica normal en 3 casos. Así mismo, se apreció plaquetopenia severa en 3 de los 8 enfermos.

La intervención quirúrgica se indicó, pues, en 7 pacientes: hemicolectomía derecha en el vólvulo de ciego, cecostomía en el vólvulo de sigma perforado en ciego, sigmoidectomía y operación de Hartmann en las diverticulitis, intervención de Hartmann en la perforación por CMV, colostomía izquierda en loop en la perforación rectal, y sutura de perforación en la lesión por diálisis. La cirugía se practicó dentro de las primeras 24 h del inicio de la clínica en 4 casos, dos a las 36 h y, finalmente, el vólvulo de sigma fue intervenido a las 48 h, tras intentar medidas conservadoras de la oclusión.

En el apartado de morbilidad destacaron un hematoma pélvico, necrosis o hundimiento de colostomía en las sigmoidectomías y la aparición de rectorragias en el vólvulo de sigma, practicándose una nueva intervención en la que se visualizó una necrosis de colon, por lo que se llevó a cabo una colectomía subtotal.

La incidencia de fallecimiento fue del 28,5% (2 pacientes), por fallo multiorgánico en el paciente con úlceras por CMV y el que estaba en tratamiento con diálisis peritoneal, ambos en el contexto de rechazo agudo del órgano trasplantado.

Hematoma de pared

Se han detectado, por dolor intenso, 4 hematomas severos: 2 casos en la vaina anterior de los rectos, un caso de localización inguinal tras cateterismo, y otro caso en el psoas izquierdo. La TAC abdominal fue el método para llegar al diagnóstico en la mayoría de ellos.

El tratamiento fue médico en todos los casos. Ningún paciente recibía tratamiento anticoagulante y, en todos, el recuento plaquetario fue normal.

Pancreatitis aguda

Los tres casos se presentaron como un cuadro de dolor abdominal intenso en hemiabdomen superior. El diagnóstico se realizó al detectar analíticamente un aumento de amilasas y lipasas en sangre. La ecografía abdominal fue normal en un caso, demostró la presencia de coledocolitiasis en otro y un pseudoquistes en la cabeza de páncreas en el tercero. Este último fue confirmado también mediante TAC abdominal.

Los tres pacientes eran tratados con prednisona, ciclosporina y azatrioprina a dosis importantes por encontrarse en fase de rechazo agudo del órgano trasplantado.

El origen de la pancreatitis fue biliar en 2 casos y el tercero tenía antecedentes de infección por CMV y por virus del herpes simple (VHS), mientras que los otros no. La cantidad de linfocitos en sangre era superior a la normal en este paciente (68%), y normal en los otros dos.

Las concentraciones de leucocitos fueron normales en los tres pacientes. Las cifras de calcemias fueron normales en 2 de ellos y algo elevadas en el caso de coledocolitiasis. La función renal estaba alterada en 2 casos, siendo muy importante en el caso del pseudoquistes desencadenando la muerte del paciente.

Obstrucciones intestinales

Dos de ellas fueron pseudoobstrucciones por una retención fecal importante con clínica y radiología simple de abdomen compatibles con oclusión, y fueron tratadas con enemas de limpieza.

TABLA 4. Pacientes, rechazo agudo y mortalidad

Enfermedad abdominal	Etiología	Factores asociados	Rechazo agudo	Tratamiento	Complicaciones	Fallecimiento
HDA	LAMG	Sepsis por <i>Candida</i>	Sí	Médico	Fallo multiorgánico	Sí
HDA	LAMG		Sí	Médico		No
HDA	Úlcus duodenal	Sepsis por <i>Klebsiella</i>	Sí			No
HDA	Úlcus duodenal	<i>Candida</i> +	Sí	Antrectomía	Fístula	Sí
HDA	Úlcus duodenal		Sí	Médico		No
HDA	Úlcus duodenal		No	Médico		No
HDB	Angiodisplasia	Obesidad sintrom	Sí	Hemicolectomía dcha.	Necrosis de pared Fallo multiorgánico	Sí
HDB		Trombopenia	No	Médico		No
HDB	Pólipo benigno		No	Polipectomía endoscópica		No
HDB	Isquemia en megacolon	CMV +	No	Médico		No
HDB			No	Médico		No
Perforación	Úlcus duodenal cubierto		No	Médico		No
Perforación	Diálisis peritoneal	Malrotación intestinal	Sí	Colectomía subtotal	Isquemia colon	Sí
Perforación	Diverticulitis		No	Intervención de Hartmann	Necrosis estoma	No
Perforación	Diverticulitis		No	Intervención de Hartmann	Necrosis estoma	No
Perforación	Úlceras sigma	CMV + MARSa +	Sí	Intervención de Hartmann	Fallo multiorgánico	Sí
Perforación	Vólvulo sigma		No	Cecostomía	Necrosis colon	No
Perforación	Iatrógena rectal		No	Colostomía en <i>loop</i>		No
Perforación	Vólvulo ciego		No	Hemicolectomía dcha.		No
Hematoma	Cateterismo		No	Médico		No
Hematoma	(En psoas)		No	Médico		No
Hematoma	(En recto)		No	Médico		No
Hematoma	(En recto)		No	Médico		No
Pancreatitis	Biliar		Sí	CREP	Sepsis Fallo multiorgánico	Sí
Pancreatitis	No biliar	CMV + <i>Candida</i> +	Sí	Médico		No
Pancreatitis	Biliar	CMV + <i>Candida</i> +	Sí	CREP + Cirugía		No
Obstrucción	Seudoobstrucción	CMV +	No	Enemas		No
Obstrucción	Seudoobstrucción		No	Enemas		No
Hernia	(Inguinal)		No	Malla		No
Hernia	(Incisional)		No	Malla		No
Colecistitis aguda	Biliar		No	Cirugía diferida		No
Colecistitis aguda	Biliar		No	Médico		No
Colangitis	Biliar		No	CREP + Cirugía		No
Hemoperitoneo	Rotura bazo	Encefalitis por CMV	Sí	No llega a la cirugía		Sí

CMV: citomegalovirus; CREP: colangiografía retrógrada endoscópica; HDA: hemorragia digestiva alta; HDB: hemorragia digestiva baja; LAMG: lesiones agudas de la mucosa gástrica; MARSa: *Staphylococcus aureus* resistente a metilina. Perforación: perforación víscera hueca.

El tercer caso fue debido a una obstrucción de íleon terminal por adenomas, practicándose una resección segmentaria de íleon. La anatomía patológica demostró que se trataba de un linfoma. Este paciente era tratado con una pauta inmunodepresora habitual (prednisona y ciclosporina). La cantidad de linfocitos en sangre periférica era normal.

Hernias complicadas

Los 2 casos detectados se diagnosticaron al hallar una masa dolorosa e irreductible, una de localización inguinal y otra en una antigua eventración de laparotomía. Ambos casos fueron resueltos mediante una cura radical y colocación de una malla de contención. En

ninguno de los 2 enfermos se halló leucocitosis en la analítica.

Litiasis biliar complicada

Se han detectado 2 casos de colecistitis aguda y 1 caso de coledocolitiasis, presentándose los tres con dolor en el hipocondrio derecho, al que se añadió fiebre e ictericia en la coledocolitiasis (colangitis). Analíticamente ninguno de los tres presentó leucocitosis. El diagnóstico fue confirmado mediante la ecografía abdominal.

El tratamiento fue médico en los 3 casos. En el caso de coledocolitiasis se practicó colangiografía retrógrada endoscópica (CREP) y extracción de cálculos. En 2 casos se practicó una colecistectomía laparoscópica diferida.

Hemoperitoneo

Ha aparecido un solo caso de hemoperitoneo espontáneo en el contexto del trasplantado cardíaco. Se trata de un paciente que presentó un rechazo agudo al órgano trasplantado y que manifestó de forma súbita un shock hipovolémico y hemotórax izquierdo en el contexto de una encefalitis. Además del descenso de hemoglobina se detectó una plaquetopenia de $66 \times 10^9/l$. La TAC abdominal urgente puso de manifiesto un hemoperitoneo por rotura patológica de bazo. El paciente murió antes de poder ser intervenido quirúrgicamente. La necropsia demostró una infección por *Toxoplasma* y por CMV generalizada.

La morbilidad final en el contexto del paciente trasplantado tuvo lugar en 8 casos (27,5%).

En nuestra serie, la mortalidad fue de 7 casos (24,1%) de los cuales sólo 1 (14,3%) se atribuye directamente a la causa abdominal, y el resto son secundarios a fallo multiorgánico. Todos los fallecimientos tuvieron lugar dentro del contexto de rechazo agudo al órgano trasplantado (tabla 4).

DISCUSIÓN

Las complicaciones abdominales detectadas en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco han sido en nuestra serie de un 12,4%, tasa semejante a la detectada en la bibliografía^{1-5,7}. Este porcentaje es lo suficientemente relevante como para tenerlo en cuenta en el seguimiento de un paciente trasplantado. Su morbilidad y su mortalidad, de un 27,5 y 24%, respectivamente¹⁻⁶, deben exigir al clínico una máxima atención. Las causas de estos porcentajes son varias, y las intentaremos analizar a continuación.

La medicación inmunodepresora desempeña un papel importante en la patogenia de estas complicaciones. La prednisona es un corticoide que actúa inhibiendo la secreción de la interleucina (IL) 1 e IL-6, de

manera que previene la liberación de IL-2 por parte de los linfocitos T. Por su amplia acción puede tener muchos efectos secundarios, entre los que cabe destacar los efectos metabólicos (hiperlipemias e hiperglucemias, hipercalcemias, hipertensión arterial), aparición de úlceras gastroduodenales, provocar un retraso de crecimiento en los niños o aparición de cataratas⁸. Los corticoides también tienen la propiedad de inhibir los fenómenos inflamatorios. Así mismo, pueden provocar una alteración de los depósitos de colágeno y, por tanto, una alteración de la cicatrización⁹.

La ciclosporina es una sustancia inmunorreguladora que actúa en la etapa temprana de la activación de los linfocitos T, inhibiéndola, bloqueando la síntesis y la liberación de IL-2^{8,10}. No altera la fagocitosis ni la hematopoyesis. Como efectos secundarios existe la posibilidad de provocar una alteración de la función renal y hepática^{8,10,11}, pancreatitis¹⁰⁻¹⁴, neurotoxicidad en forma de parestesias, temblores, tendencia a la somnolencia y, a veces, coma⁸. También puede provocar hipertricosis, hiperplasia gingival, hiperpotasemia, plaquetopenia y aparición de linfomas por la reactivación del virus de Epstein-Barr^{8,13}.

La azatrioprina es un derivado de la 6 mercaptopurina y actúa inhibiendo la síntesis de los ácidos nucleicos, evitando así la proliferación de las clonas celulares⁸. Sus efectos secundarios se basan en una plaquetopenia y leucopenia¹⁰, pancreatitis y colostasis, principalmente^{1,10-19}.

El efecto sobre la mucosa gastroduodenal de los corticoides hace que las hemorragias digestivas por úlcus duodenales o LADMG sean muy frecuentes¹, sobre todo cuando se deben aumentar las dosis administradas por problemas de rechazo agudo al órgano trasplantado, como se aprecia en nuestra serie.

La capacidad antiinflamatoria de la prednisona provoca que la clínica derivada de la complicación abdominal (signos flogóticos, dolor, fiebre, leucocitosis) no esté presente en estos pacientes, enmascarando las perforaciones de vísceras huecas, las colecistitis, las diverticulitis o incluso las pancreatitis, lo que retrasa el diagnóstico^{1,18}.

Si bien los tres fármacos pueden provocar una trombopenia y aparición de hemorragias digestivas y hematomas, en nuestra serie el recuento plaquetario, en caso de hematomas, fue normal. La explicación a este fenómeno podría ser una mayor fragilidad capilar por la administración crónica de corticoides⁹.

La interferencia con la inmunidad comporta una menor resistencia a agentes patógenos triviales en forma de enfermedades oportunistas. De esta manera, observamos infecciones por CMV que provocan ulceraciones digestivas con perforación o sangrado. También puede provocar una afectación de bazo con rotura final de éste. Se ha observado también que, al administrar dosis altas de inmunodepresores (más frecuente en las fases de rechazo agudo), aumenta la frecuencia de pro-

cesos sépticos por bacterias (p. ej., *Klebsiella*) o bien hongos, como *Candida*.

El CMV también puede provocar pancreatitis^{1,12,14,18,19}. Thomas¹⁷ no pudo probar esta asociación estadísticamente, mientras que otros autores la afirman por la presencia de inclusiones de CMV en células acinares¹⁴. También se describe que la pancreatitis asociada a CMV es más severa y causa una mayor mortalidad¹. En nuestros tres casos de pancreatitis, la etiología puede ser multifactorial: aunque en 2 pacientes el origen fue atribuido a litiasis biliar¹³ y en el tercer caso a infección por CMV, no se puede descartar la influencia de la ciclosporina en su patogenia, ya que los tres pacientes la tomaban, e incluso en un caso se añade la azatrioprina. Así mismo, un paciente también tenía cifras de calcemia elevadas en los días previos y durante el cuadro de pancreatitis, y teniendo en cuenta que la hipercalcemia se considera también una potencial precursora de la inflamación pancreática^{12-14,17-19}, no debe desestimarse. Las pancreatitis precoces (> 30 días) pueden tener como etiología la hipoperfusión de la glándula durante la circulación extracorpórea³. En nuestra serie no se ha detectado ningún caso.

La posibilidad de provocar linfomas que tiene la ciclosporina¹⁰ se corrobora en el caso del paciente que sufrió una oclusión intestinal por adenomas tubulovillosos, cuya anatomía patológica confirmó el diagnóstico de proceso linfoproliferativo.

La causa más frecuente de obstrucción es la retención fecal, denominada pseudoobstrucción. Ésta puede ser debida a una alteración autonómica tras la manipulación cardíaca, procesos isquémicos, uso de altas dosis de corticoides que provocan un íleo o bien el uso de analgésicos derivados de la morfina¹.

Las colecistitis agudas en nuestra serie son de origen biliar. Esto puede ser atribuido, entre otras causas, a la acción que tiene la ciclosporina sobre el metabolismo de la bilis, contribuyendo a la litogénesis¹¹. Deben tenerse en cuenta también las alitiásicas debidas a hipotensión arterial, ayuno prolongado, diabetes mellitus e infecciones^{3,15}.

Morbilidad y mortalidad

Según el informe del Registro Nacional de Trasplante Cardíaco^{20,21}, la mortalidad precoz media en España (primeros 30 días postrasplante) es del 15,5%, siendo las causas más frecuentes de muerte el fallo primario del injerto, la infección y el fallo multiorgánico. A partir del primer año postrasplante, la causa más frecuente es el rechazo agudo, seguida de la muerte súbita, infecciones y tumores²². Se trata de pacientes con importantes factores de riesgo asociados, sin tener en cuenta la enfermedad que provoca el trasplante. Estos factores de por sí ya influyen negativamente en la evolución clínica de un paciente no trasplantado, por lo tanto, es lógico pensar que en este tipo de pacientes el

pronóstico será peor. Se trata de pacientes broncópatas por su adicción al tabaquismo, hipertensos por arteriopatías o la propia cardiopatía, hepatópatas por infecciones virales o por el enolismo, con insuficiencia renal primaria o secundaria, y diabéticos¹⁸, entre otros procesos.

Por otro lado, en nuestra serie se observa también un aumento de necrosis de colostomías o intestinales y evisceraciones. Esto se puede atribuir a una hipoproteïnemia de base, infección de herida y, sobre todo, a una inhibición por parte de los corticoides del proceso de cicatrización.

Todos estos factores relacionados anteriormente nos ayudan a comprender por qué la mayoría de los pacientes mueren por fallo multiorgánico, como consecuencia de un conjunto de problemas en serie que el paciente inmunodeprimido no puede superar. Según lo observado en nuestra revisión, el rechazo del órgano injertado que llega a provocar la muerte del paciente no es consecuencia directa del problema abdominal, sino que es el desencadenante de éste, ya sea en forma de sepsis, hemorragias o perforaciones por las altas dosis de inmunodepresores que se administran en esos momentos.

Otro punto distinto que hay que considerar es el diagnóstico de todas estas complicaciones. Por lo expuesto anteriormente sabemos que la clínica es poco expresiva y aporta pocos datos^{1,3,18}. La mayoría de las veces se trata de un dolor abdominal inespecífico o la visualización de un sangrado en fases evolucionadas del proceso. La mayoría de nuestros diagnósticos se basaron en pruebas complementarias en forma de radiografía de tórax o de abdomen, pero la ecografía abdominal y, sobre todo, la TAC abdominal fueron las pruebas más útiles. En el caso de las hemorragias, la fibrogastroscopia fue de muchísimo valor³. Analíticamente, los datos son muy inespecíficos y no constituyen una fuente valorable en su totalidad, excepto en el caso del aumento de amilasas y lipasas para las pancreatitis¹⁸.

CONCLUSIONES

Podemos afirmar que las complicaciones abdominales graves son un hecho frecuente en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco. Esta observación parece estar claramente relacionada con la medicación inmunodepresora y con la enfermedad infecciosa asociada al trasplante, y sobre todo, al rechazo agudo. La ausencia de manifestaciones clínicas evidentes en estas situaciones obliga a un diagnóstico lo más precoz posible, basándose en un indispensable alto grado de sospecha y el empleo de exploraciones complementarias, como la TAC, ecografía o fibrogastroscopia. Dado el alto índice de morbimortalidad asociado, es preciso no demorar el tratamiento, incluso si éste se basa en una intervención quirúrgica agresiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Watson CJE, Jamieson NV, Johnston PS, Wreghitt T, Large S, Wallwork J et al. Early abdominal complications following heart and heart-lung transplantation. *Br J Surg* 1991; 78: 699-704.
2. Perugini RA, Orr RK, Porter D, Dumas EM, Maini BS. Gastrointestinal complications following cardiac surgery. An analysis of 1477 cardiac surgery patients. *Arch Surg* 1997; 132: 352-357.
3. Viella P, Targarona EM, Mestres C, Ginel A, Mulet J, Trias M. Complicaciones abdominales y digestivas en cirugía cardíaca como factor pronóstico de mortalidad postoperatoria. *Cir Esp* 1996; 60: 86-89.
4. Mueller XM, Tevaeerai HT, Stumpe F, Hurni M, Ruchat P, Fischer AP et al. Gastrointestinal disease following heart transplantation. *World J Surg* 1999; 23: 650-656.
5. Mueller XM, Tevaeerai HT, Stumpe F, Hurni M, Ruchat P, Seydoux C et al. Extramediastinal surgical problems in heart transplant recipients. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 380-388.
6. Steed DL, Brown B, Reilly JJ, Peitzman AB, Griffith BP, Hardesty RL et al. General surgical complications in heart and heart-lung transplantation. *Surgery* 1985; 98: 739-744.
7. Merrew JW, Ames SA, Nelson EW, Renlund DG, Karwande SV, Burton NA et al. Major abdominal complications following cardiac transplantation. *Arch Surg* 1989; 124: 889-894.
8. Alonso-Pulpon L, Almenar L, Crespo MG, Silva L, Segovia J, Manito N et al. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Trasplante cardíaco y de corazón-pulmones. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 821-837.
9. Haynes RC, Murad F. Hormona adrenocorticotrófica, esteroides adrenocorticales (corticosteroides) y sus análogos sintéticos; inhibidores de la biosíntesis de esteroides corticosteroides. En: Goodman A, Goodman LS, Rall TW, Murad F, editores. *Las bases farmacológicas de la terapéutica* (7.ª ed.). México: Panamericana, 1986; 1384-1411.
10. Calabresi P, Parks RE. Agentes citostáticos y drogas usadas para la inmunosupresión. En: Goodman A, Goodman LS, Rall TW, Murad F, editores. *Las bases farmacológicas de la terapéutica* (7.ª ed.). México: Panamericana, 1986; 1187-1240.
11. Menegaux F, Dorent R, Tabbi D, Pavie A, Chigor JP, Gandjbakhch I. Biliary surgery after heart transplantation. *Am J Surg* 1998; 175: 320-321.
12. Ruiz M, Tobón C, Matías X, Artigas V, Rius X, De la Feria R et al. Pancreatitis aguda postransplante. *Rev Esp Enferm Digest* 1988; 73: 23-26.
13. Slakey DP, Johnson CP, Cziperla DJ, Roza AM, Wittmann DH, Gray DWR et al. Management of severe pancreatitis in renal transplant recipients. *Ann Surg* 1997; 225: 217-222.
14. Fernández Cruz L, Targarona EM, Cugat E, Alcaraz A, Oppenheimer F. Acute pancreatitis after renal transplantation. *Br J Surg* 1989; 76: 1132-1135.
15. Mandak JS, Pollack B, Fishman NO, Furth EE, Kochman ML, Acker MA et al. Acalculous candidal cholecistitis: a previously unrecognized complication after cardiac transplantation. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1333-1337.
16. Tauli S, Kekek Y, Tokyay R, Haberal M. Severe surgical complications after kidney transplantation. *Transplant Proc* 1992; 24: 1859-1860.
17. Frick TW, Fryd DS, Sutherland DER, Goodala RL, Simmons RL, Najarian JS. Hypercalcemia associated with pancreatitis and hyperamylasemia in renal transplant recipients. *Am J Surg* 1987; 154: 487-489.
18. Kenmochi T, Asaro T, Shimada H, Ochiai T, Isono K. Clinical and experimental studies of acute pancreatitis after renal transplantation. *Transplant Proc* 1992; 24: 1578-1580.
19. Frick TW, Fryd DS, Goodala RL, Simmons RL, Sutherland DER, Najarian JS. Lack of association between azathioprine and acute pancreatitis in renal transplantation patients. *Lancet* 1991; 337: 251-252.
20. Arizón del Prado JM. Registro Nacional de Trasplante Cardíaco. VII Informe (1984-1996). *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 826-832.
21. Almenar L, en representación de los Grupos Españoles de Trasplante Cardíaco. Registro Nacional de Trasplante Cardíaco. IX Informe oficial (1984-1997). *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 153-159.
22. Almenar L, Vicente JL, Torregrosa S, Osa A, Martínez-Dolz L, Gómez-Plana J et al. Variables predictoras de mortalidad precoz tras el trasplante cardíaco ortotópico en adultos. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 628-634.