

# Índice de Fisher como indicador de gravedad y su evolución en el postoperatorio inmediato del trasplante hepático en niños

M.A. Delgado Domínguez, F. Ruza Tarrío, V. González Ojeda, P. Dorao Martínez-Romillo, P. de la Oliva Senovilla, F. Goded Rambaud y F. Alvarado Ortega

Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Infantil La Paz. Madrid.

(*An Esp Pediatr* 2000; 52: 314-318)

## Objetivos

Estudiar la evolución del índice de Fisher y su utilidad como indicador de gravedad, durante el postoperatorio inmediato de pacientes pediátricos sometidos a un trasplante de hígado.

## Pacientes y métodos

El estudio comprende 32 trasplantes de hígado realizados en 26 niños. En todos los casos el índice BCAA/AAA fue determinado antes del trasplante, al ingreso postrasplante y los días 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 después del trasplante.

## Resultados

Comparado con el grupo control, el índice de Fisher de los pacientes fue significativamente más bajo en el pretrasplante ( $p < 0,0001$ ), al ingreso ( $p < 0,001$ ) y los días 1 ( $p < 0,0001$ ), 2 ( $p < 0,0001$ ) y 3 ( $p < 0,0001$ ). Al comparar el grupo de pacientes vivos con el grupo de pacientes fallecidos, se evidencia una disminución significativa en el grupo de pacientes fallecidos los días 1 ( $p < 0,02$ ), 3 ( $p < 0,02$ ), 4 ( $p < 0,005$ ), 5 ( $p < 0,002$ ), 6 ( $p < 0,03$ ) y 7 ( $p < 0,01$ ).

## Conclusiones

La evolución del índice de Fisher puede servir como parámetro indicador de gravedad en pacientes pediátricos sometidos a un trasplante de hígado, lo que permitiría establecer un tratamiento más intensivo que pudiera mejorar el pronóstico de estos enfermos.

## Palabras clave:

*Aminoácidos. Índice de Fisher. Trasplante hepático. Niños.*

## FISHER'S INDEX AS AN INDICATOR OF SEVERITY AND ITS EVOLUTION IN THE POSTOPERATIVE PERIOD FOLLOWING LIVER TRANSPLANTATION IN CHILDREN

### Objectives

To study the evolution of Fisher index during the early postoperative period after liver transplantation in children.

### Patients and methods

We have studied 32 liver transplants performed on 26 pediatric patients, during the first week of the postoperative period. In all cases the BCAA/AAA quotient was determined before transplant, at the time of PICU admission, and on days 1, 2, 3, 4, 5, 6 and 7 after transplant.

### Results

Compared to control group values, the Fisher index for these patients is significantly lower at pre-transplant ( $p < 0,0001$ ), upon admission ( $p < 0,001$ ), and days 1 ( $p < 0,0001$ ), 2 ( $p < 0,0001$ ) and 3 ( $p < 0,0001$ ). Comparison between non-survivors and survivors shows a significant reduction in the first group on the index in days 1 ( $p < 0,02$ ), 3 ( $p < 0,02$ ), 4 ( $p < 0,005$ ), 5 ( $p < 0,002$ ), 6 ( $p < 0,03$ ) and 7 ( $p < 0,01$ ) of post-transplant.

### Conclusions

The evolution of the Fisher index can be useful as an indication of the severity of the condition of these kinds of patients, which would help to establish more aggressive treatment to improve prognosis.

### Key words:

*Amino acid. Fisher index. Liver transplant. Children.*

**Correspondencia:** Dr. M.A. Delgado. C/ Joaquín Lorenzo, 64-A. 28035 Madrid.

Recibido en agosto de 1999.

Aceptado para su publicación en enero de 2000.

## INTRODUCCIÓN

El hígado es un órgano fundamental en el metabolismo de los aminoácidos; si se altera su función, repercute directamente sobre el aminograma sanguíneo. En pacientes cirróticos, con insuficiencia hepática, se ha descrito un aumento de los aminoácidos aromáticos (AAA) –fenilalanina, tirosina y triptófano–, junto con una disminución de los aminoácidos ramificados (BCAA) –isoleucina, leucina y valina<sup>1-6</sup>–. Fisher, en 1975, propuso un cociente entre los BCAA (isoleucina, leucina y valina) y los AAA (fenilalanina y tirosina), como expresión de la alteración hepática grave en relación con la encefalopatía hepática. Mientras que el valor de este índice en controles normales es superior a 3-3,5, se encuentra significativamente disminuido por debajo de 2 en los enfermos hepáticos<sup>7</sup>, guardando una estrecha correlación con la gravedad de la enfermedad hepática subyacente<sup>8,9</sup>.

Poco se conoce sobre la evolución del patrón de aminoácidos en sangre después de realizarse un trasplante de hígado (TxH)<sup>10-15</sup>. Por otra parte, cuando la enfermedad hepática es grave, los parámetros bioquímicos habituales de función hepática son poco sensibles y no reflejan el estado de la función metabólica del hígado. Por ello, estos parámetros no informan de forma veraz sobre la capacidad metabólica del injerto durante el postoperatorio de un trasplante hepático. Recientemente se ha demostrado que existe una buena correlación entre la gravedad de la función hepática y la capacidad del hígado para aclarar aminoácidos<sup>16,17</sup>. Por ello, la determinación del aminograma en sangre podría resultar un parámetro muy útil para el seguimiento de la función metabólica del hígado durante el período inmediato del postoperatorio de un TxH.

Hemos realizado este trabajo prospectivo, con el objetivo de conocer la utilidad del estudio del índice de Fisher a lo largo del postoperatorio inmediato de pacientes pediátricos sometidos a un trasplante de hígado.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Este trabajo comprende un total de 32 trasplantes de hígado, realizados en 26 pacientes pediátricos. El protocolo quirúrgico fue común en todos los trasplantes, con las variaciones técnicas precisas para la realización de los mismos, inherentes a las particularidades anatómicas de donantes y receptores.

De los 26 pacientes trasplantados, 8 estaban diagnosticados de atresia de vías biliares extrahepáticas, 4 de tirosinemia, 3 de síndrome de colestasis intrahepática, 2 de fallo hepático agudo, 2 de enfermedad de Wilson, 2 de hepatitis autoinmune, 2 de déficit de alfa-1-antitripsina, uno de síndrome de Budd-Chiari, uno de síndrome de Alagille y uno de cirrosis hepática criptogénica.

Cuatro pacientes precisaron un segundo trasplante y un enfermo fue retrasplantado en dos ocasiones. Las

causas de retrasplante fueron: trombosis de la arteria hepática en 3 casos, rechazo crónico en 2 casos y trombosis de la porta en el otro caso.

Todos los pacientes fueron alimentados, de acuerdo con su situación clínica, según los protocolos establecidos por la unidad de nutrición de nuestro hospital. A los enfermos con algún grado de encefalopatía hepática se les restringió el aporte de proteínas a 1 g/kg/día; de ellos, los que recibían alimentación oral o enteral fueron alimentados con hidrolizado de proteínas, suplementado con fórmula especial de aminoácidos sin AAA, con aumento de BCAA y con F80056®. Dos enfermos con encefalopatía hepática que necesitaban nutrición parenteral recibieron fórmula F080®. Los pacientes sin encefalopatía hepática fueron alimentados sin restricción de proteínas.

En todos los casos se determinó el índice de Fisher en los siguientes momentos: una primera determinación antes del TxH, otra al ingreso en la UCIP, y en los días 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 posteriores al trasplante.

Todas las muestras se obtuvieron a la misma hora, excepto las correspondientes al pretrasplante e ingreso. La extracción se realizó en todos los casos por la enfermera responsable del paciente, obteniéndose la sangre a través del catéter central o arterial después de lavar dichas vías convenientemente para evitar contaminaciones.

Con el fin de obtener nuestros propios valores normales, tomamos, previo consentimiento de los padres, muestras de sangre de 29 niños que acudieron al laboratorio de nuestro hospital para realizarse un estudio analítico. Hay que destacar que todos estos controles tenían un normal estado de nutrición y ninguno presentaba una enfermedad que pudiera alterar el resultado de los aminoácidos. En general, la mayoría de ellos estaban pendientes de ser intervenidos de cirugía menor.

La determinación de los aminoácidos se realizó en suero. Se obtuvieron los sueros tras producirse la retracción del coágulo. Después se centrifugaron, congelaron y guardaron a -25 °C hasta su procesamiento.

El análisis de los aminoácidos en suero se realizó mediante HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), según el método Pico-Tag (Waters) modificado<sup>18,19</sup>.

El cociente entre los BCAA y los AAA se calculó, según los criterios de Fisher<sup>7</sup>, de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{BCAA/AAA} = \text{valina} + \text{isoleucina} + \text{leucina}/\text{fenilalanina} + \text{tirosina}$$

Los datos se han procesado con un ordenador IBM 8565 S-31. El análisis estadístico de los datos se ha realizado con el paquete de programas estadístico BMDP (Statistical Software, 1988, 1993).

Se ha utilizado el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney y se han tomado como significativos aquellos valores de  $p < 0,05$ .

TABLA 1. Índice de Fisher en el grupo control y el grupo de pacientes

Grupo Control	3,8 ± 0,7
Grupo de pacientes	
PreTxH	1,6 ± 0,7*
Ingreso	2,9 ± 1,2*
Día 1	2,4 ± 0,7*
Día 2	2,6 ± 0,9*
Día 3	2,5 ± 0,9*
Día 4	3,1 ± 1,6
Día 5	3,2 ± 1,5
Día 6	3,4 ± 1,6
Día 7	3,2 ± 1,5

\*p < 0,001.

TABLA 2. Índice de Fisher en pacientes vivos y en pacientes fallecidos

	Pacientes vivos	Pacientes fallecidos
PreTxH	1,7 ± 0,7	1,4 ± 0,5
Ingreso	2,8 ± 1,1	2,9 ± 1,9
Día 1	2,5 ± 0,7	1,7 ± 0,5*
Día 2	2,7 ± 0,9	2,1 ± 1,0
Día 3	2,7 ± 1,0	1,8 ± 0,4*
Día 4	3,4 ± 1,6	1,9 ± 0,3*
Día 5	3,5 ± 1,5	1,6 ± 0,5*
Día 6	3,7 ± 1,6	2,1 ± 1,2*
Día 7	3,5 ± 1,5	1,4 ± 0,2*

\*p < 0,03.

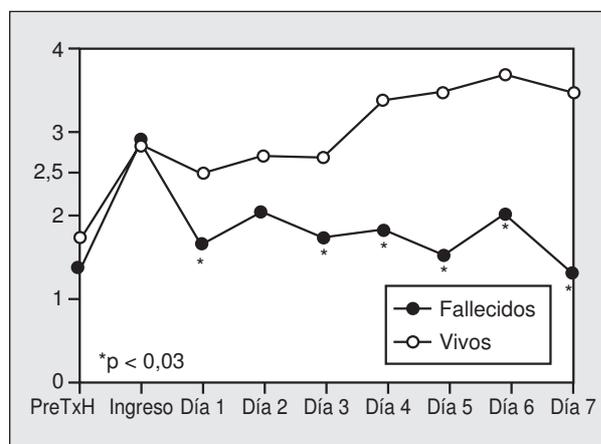


Figura 1. Índice de Fisher en pacientes vivos y fallecidos.

**RESULTADOS**

En la tabla 1 se exponen los datos correspondientes a la media de los valores del índice de Fisher a lo largo de todo el estudio y el valor de los controles normales.

Como se puede apreciar, el índice BCAA/AAA está disminuido en el preTxH de forma significativa (p < 0,0001). Posteriormente, se mantiene significativamente por debajo de dichos valores normales al ingreso (p < 0,001) y los días 1 (p < 0,0001), 2 (p < 0,0001) y 3 (p < 0,0001).

Con respecto a la mortalidad, los pacientes se clasificaron en 2 grupos: uno de enfermos trasplantados que fallecieron, constituido por 6 casos, y otro de enfermos trasplantados que sobrevivieron, formado por 26 pacientes.

En la tabla 2 y en la figura 1 se exponen los valores del índice de Fisher de ambos grupos a lo largo de todo el tiempo estudiado. En el grupo de pacientes fallecidos, encontramos una disminución significativa del cociente BCAA/AAA en los días 1, 3, 4, 5, 6 y 7 postrasplante, con respecto a los que sobrevivieron.

Al comparar entre ambos grupos de pacientes los parámetros bioquímicos clásicos de función hepática

(AST, ALT, tiempo de protrombina, G-GT, bilirrubina y albúmina) no hemos encontrado ninguna diferencia que pueda ser resaltada a lo largo de todo el tiempo estudiado que pueda tener significación pronóstica.

Asimismo, tampoco hemos encontrado ninguna diferencia significativa entre ambos grupos al comparar otros parámetros como la edad, el peso, el tiempo de cirugía y el tiempo de isquemia del injerto.

**DISCUSIÓN**

Se ha demostrado una buena relación entre la gravedad de la función hepática y la capacidad del hígado para aclarar aminoácidos<sup>16,17</sup>. Para poder medir esta función, se ha desarrollado lo que se llama aclaramiento central de aminoácidos (ACA) que también parece ser eficaz como indicador pronóstico respecto a la mortalidad<sup>16,20</sup>. Por otra parte, su utilización puede ser de gran interés en la selección de enfermos hepáticos candidatos a un trasplante de hígado<sup>21</sup> y como parámetro de seguimiento de la función del injerto después de un trasplante hepático<sup>22-27</sup>.

Sin embargo, este método no está exento de dificultades técnicas, especialmente en niños. Para poder medir el ACA es imprescindible monitorizar el gasto cardíaco mediante un catéter de Swan-Ganz que en los niños más pequeños resulta especialmente difícil. Además, estos catéteres no deben mantenerse durante más de 48-72 h, debido al gran riesgo de infección que presentan; este riesgo es mucho mayor en enfermos inmunodeprimidos, como son los pacientes sometidos a un TxH. Por ello, la monitorización del ACA únicamente debe limitarse a períodos cortos de tiempo.

Por otro lado, la cuantificación de los aminoácidos en sangre es un método sencillo y nada agresivo que además se puede realizar durante un tiempo indefinido y sin que presente ningún riesgo para el paciente. Asimismo, en líneas generales, los aclaramientos altos se acompañan de valores normales o bajos en el aminograma,

mientras que los aclaramientos bajos suelen condicionar aminogramas elevados<sup>22</sup>.

En nuestra serie el índice BCAA/AAA, inicialmente muy por debajo de sus valores normales, sufre una evolución parecida a la descrita en adultos por Francavilla<sup>14</sup>, con unas cifras discretamente bajas los primeros 3 días postrasplante, normalizándose posteriormente y manteniendo esos valores normales a lo largo del resto del estudio. Sin embargo, desde el ingreso, los valores del índice se mantienen siempre por encima de la cifra crítica de 2. Hay que tener presente que esta normalización del índice ocurre a pesar de que los aminoácidos ramificados se mantengan bajos durante todo el período del estudio, por lo que si, mediante una adecuada nutrición consiguiéramos subir los valores de este grupo de aminoácidos, el índice se podría mantener siempre en cifras normales. Estos hallazgos avalan la necesidad de un soporte nutricional específico (rico en BCAA) y precoz.

Al analizar la mortalidad de nuestra serie no hemos encontrado ninguna diferencia clínica y bioquímica significativa. Sin embargo, aunque la serie es pequeña y con un número de pacientes trasplantados fallecidos muy reducido (6 en total), sí hemos objetivado unos resultados muy interesantes respecto a los aminoácidos, y concretamente en lo que respecta al índice BCAA/AAA. Desde que Fisher et al<sup>7</sup> demostraron que dicho índice de aminoácidos está disminuido en ese grupo de enfermos, se le ha dado un gran valor como parámetro de gravedad de la enfermedad hepática<sup>8,9,28</sup>.

En nuestros pacientes, se ha objetivado que en la situación de pretrasplante el índice es menor en el grupo de enfermos que posteriormente fallecen, si bien este dato no ha tenido significación estadística. Posteriormente el índice es similar en ambos grupos en la determinación al ingreso, tal vez porque durante la cirugía todos los pacientes son transfundidos con grandes cantidades de sangre y plasma, siendo su volemia recambiada varias veces, lo que hace que el índice BCAA/AAA dependa en gran medida de los productos sanguíneos transfundidos. Sin embargo, ya a partir del primer día del trasplante encontramos claras diferencias entre ambos grupos. Como se puede apreciar (fig. 1), en el grupo de pacientes que sobreviven, el índice se mantiene siempre por encima de 2,5 e incluso a partir del cuarto día por encima de 3, mientras que en el grupo de pacientes que fallecen el índice siempre se mantiene por debajo de 2,5 e incluso por debajo de 2 la mayoría de los días. Estas diferencias son significativas durante todos los días excepto el segundo día ( $p = 0,06$ ), hecho en el que ha podido influir el pequeño número de pacientes de nuestra serie. Seguramente, si esta fuera mucho mayor encontraríamos unas diferencias todavía más importantes. Nuestros hallazgos son similares a los encontrados por el grupo de Pittsburgh en adultos<sup>12</sup>. Otros autores encuentran, tanto en adultos como en perros a los

que se les practica un trasplante de hígado, que el índice BCAA/AAA durante la fase de reperfusión del hígado trasplantado es un buen parámetro para valorar una mala función inicial del injerto<sup>11,13</sup>, si bien en estos trabajos no se estudia la mortalidad.

Este trabajo es el primero referido en la bibliografía que estudia la evolución del índice de Fisher en pacientes pediátricos sometidos a un trasplante de hígado. Debemos convenir con la mayoría de los trabajos relacionados con el tema, que el índice BCAA/AAA constituye el parámetro aislado más significativo y representativo de la evolución de los aminoácidos con respecto a la función hepática, tanto en el pretrasplante como en el postrasplante inmediato. En gran medida es lógico, al representar la evolución, no de un solo aminoácido aislado, sino de dos grupos de aminoácidos con una fisiología y una fisiopatología bien definidas con respecto a la función del metabolismo de los aminoácidos en el hígado.

Un hecho relevante que se desprende de nuestros resultados es la importancia que puede tener dicho índice para valorar la gravedad de la situación de estos enfermos. Si el índice se mantiene por encima de 2,5 durante el postoperatorio inmediato cabe esperar una buena evolución de los pacientes, mientras que si permanece por debajo de dicha cifra la evolución puede ser muy mala. En este caso nos puede servir para establecer un tratamiento más agresivo que permita mejorar el pronóstico. Sin embargo, creemos que futuros estudios con mayor número de pacientes podrían confirmar estos hallazgos, que sirvan como orientación pronóstica en situaciones actualmente de difícil valoración.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Morgan MY. Amino acids in hepatic failure. En: Williams R, editor. Liver failure. Nueva York: Livingstone, 1986; 144-170.
2. Morgan MY, Marshall AW, Milsom JP, Sherlock S. Plasma amino acid patterns in liver disease. Gut 1982; 23: 362-370.
3. Zieve L. Amino acids in liver failure. Gastroenterology 1979; 76: 219-221.
4. Rosen HM, Yoshimura N, Hodgman JM, Fischer JE. Plasma amino acid patterns in hepatic encephalopathy of differing etiology. Gastroenterology 1977; 72: 483-487.
5. Aguirre A, Yoshimura N, Westman T, Fischer JE. Plasma amino acids in dogs with two experimental forms of liver damage. J Surg Res 1974; 16: 339-345.
6. Delgado MA, Ruza FJ, Hernanz A et al. Alteraciones de los aminoácidos en sangre en niños con enfermedad hepática severa. Valoración de las diferencias en relación a la distinta fisiopatología. An Esp Pediatr 1998; 48: 615-619.
7. Fisher JE, Funovics JM, Aguirre A et al. The role of plasma amino acids in hepatic encephalopathy. Surgery 1975; 78: 276-290.
8. McCullough AJ, Czaja AJ, Jones JD, Go VL. The nature and prognostic significance of serial amino acid determinations in severe chronic active liver disease. Gastroenterology 1981; 81: 645-652.

9. Morgan MY, Milsom JP, Sherlock S. Plasma ratio of valina, leucina and isoleucina to fenilalanina and tirosina in liver disease. *Gut* 1978; 19: 1068-1073.
10. Iapichino G, Ronzoni G, Beck E et al. Amino acid profile in patients with orthotopic liver transplantation. *Minerva Chir* 1989; 44: 1965-1969.
11. Svensson KL, Persson H, Henriksson BA, Karlbreg I, Sonander H, Lundholm K et al. Whole body gas exchange: Amino acid and lactate clearance as indicators of initial and early allograft viability in liver transplantation. *Surgery* 1989; 105: 472-480.
12. Reilly JJ, Halow GM, Gerhardt AL, Ritter PS, Gavalier JS, Van Thiel D. Plasma amino acids in liver transplantation: correlation with clinical outcome. *Surgery* 1985; 97: 263-270.
13. Hisanaga M, Nakajima Y, Segawa M et al. Evaluation of initial hepatic allograft function with changes of free plasma amino acids in canine orthotopic liver transplantation. *J Surg Res* 1991; 50: 139-145.
14. Francavilla A, Polimeno L, Van Thiel DH, Todo S, Kam I, Lynch S et al. Pancreatic hormones and amino acid levels following liver transplantation. *Hepatology* 1987; 7: 918-924.
15. Fath JJ, Ascher NL, Konstantinides FN et al. Metabolism during hepatic transplantation: indicators of allograft function. *Surgery* 1984; 96: 664-674.
16. Clowes GH, McDermott WV, Williams LF, Loda M, Menzoian JO, Pearl R. Amino acid clearance and prognosis in surgical patients with cirrhosis. *Surgery* 1984; 96: 675-685.
17. Vistруп H, Bucher D, Krog B, Damgard SE. Elimination of infused amino acids from plasma of control subjects and of patients with cirrhosis of the liver. *Eur J Clin Invest* 1982; 12: 197-202.
18. Hernanz A, Polanco I. Plasma precursor amino acids of central nervous system monoamines in children with coeliac disease. *Gut* 1991; 32: 1478-1481.
19. Cohen SA, Bidlingmeyer BA, Tarvin T. PITC derivatives in amino acid analysis. *Nature* 1986; 320: 769-770.
20. Pearl R, Clowes GHA, Hirsch E et al. Prognosis and survival as determined by visceral amino acid clearance in severe trauma. *J Trauma* 1985; 25: 777-783.
21. Pearl R, Clowes GHA, Bosari S, McDermott WV, Menzoian JO, Love W et al. Amino acid clearance in cirrhosis. *Arch Surg* 1987; 122: 468-473.
22. Pearl RH, Clowes GHA, Loda M, Jenkins RL, Trey C, Palmer K. Hepatocyte function measured by central plasma clearance of amino acids: a method for patient selection and postoperative management in human liver transplantation. *Transplant Proc* 1985; 17: 276-278.
23. Clowes GHA, Pearl RH, Bosari S, Jenkins RL, Khettry U. Correlation of amino acid metabolism and liver biopsies in preoperative and postoperative patients receiving hepatic transplants. *Transplant Proc* 1987; 19: 2462-2463.
24. Shanbhogue RLK, Bistran BR, Lakshman K et al. Whole body leucina, fenilalanina and tirosina kinetics in end-stage liver disease before and after hepatic transplantation. *Metabolism* 1987; 36: 1047-1053.
25. Jenkins RL, Clowes GH, Bosari S, Pearl RH, Khettry U, Trey C. Survival from hepatic transplantation. *Ann Surg* 1986; 204: 364-374.
26. Goto T, Asano T, Morita K et al. Experimental studies of hepatic clearance rates of amino acids as an initial function test of the liver graft. *Transplant Proc* 1989; 21: 2305-2307.
27. Becker WK, Stock P, Fath JJ, Konstantinides FN, Ascher NL, Cerra FB. Plasma amino acid clearance predicts hepatic recovery after normothermic anoxia and cold preservation. *Transplant Proc* 1987; 19: 1331.
28. Soeters P, Fischer JE. Insulin, glucagon, amino acid imbalance, and hepatic encephalopathy. *Lancet* 1976; 2: 880-882.