

UNIVERSITAT DE BARCELONA
FACULTAT DE MEDICINA
DEPARTAMENT DE CIRURGIA I
ESPECIALITATS QUIRÚRGIQUES

ESTUDIO DE LOS FACTORES DE RIESGO
QUE INFLUYEN EN EL ALARGAMIENTO
DE LA ESTANCIA HOSPITALARIA
TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

Tesis presentada por

RAÚL MATO RUIZ

Para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía

Directores: Prof. EDUARDO JAURRIETA MAS y

Prof. ANTONIO RAFECAS RENAU

Barcelona 2002

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2.FUNDAMENTOS	5
2.1 Historia del trasplante hepático	6
2.2 Anatomía quirúrgica del hígado y su aplicación en el trasplante hepático	17
2.3 Indicaciones y momento del trasplante hepático	21
2.3.1 Indicaciones de calidad de vida	21
2.3.1.1 Enfermedad colestática	21
2.3.1.2 Enfermedad hepática crónica	22
2.3.1.3 Enfermedades metabólicas en el hígado	22
2.3.2 Indicaciones por gravedad de la enfermedad	22
2.3.2.1 Enfermedad hepática crónica	22
2.3.2.2 Enfermedad colestática	23
2.3.3 Momento del trasplante hepático	23
2.3.3.1 Evaluación de pacientes	25
2.3.3.2 Entrada en lista de espera	26
2.4 Contraindicaciones del trasplante hepático	29
2.4.1 Contraindicaciones absolutas	29
2.4.2 Contraindicaciones relativas	30
2.5 Controversias en la selección de pacientes	31
2.5.1 Enfermedad hepática alcohólica	31
2.5.2 Enfermedad maligna	31
2.5.3 Hepatitis B	32
2.5.4 Fallo hepático agudo	33
2.5.5 Síndrome hepatopulmonar (SHP)	34

2.6 Donante	37
2.6.1 Edad del donante	39
2.6.2 Sexo del donante	44
2.6.3 Esteatosis del injerto	44
2.6.4 Donantes a corazón parado	45
2.6.5 Otros factores	46
2.7 Receptor	49
2.7.1 Situación clínica pretrasplante	49
2.7.1.1 Clasificación de la UNOS	50
2.7.1.2 Clasificación Child-Pugh-Turcotte	51
2.7.2 Edad del receptor	52
2.7.3 Función renal	55
2.7.3.1 Síndrome hepatorenal (SHR)	56
2.7.4 TIPS pretrasplante	57
2.7.5 Enfermedad hepática	59
2.7.5.1 Enfermedad hepática alcohólica	59
2.7.5.2 Hepatitis B y enfermedad maligna	60
2.7.5.3 Fallo hepático agudo	61
2.7.5.3.1 Incompatibilidad grupo sanguíneo ABO	63
2.7.6 “Crossmatch”	65
2.8 Técnica quirúrgica	67
2.8.1 Bypass veno-venoso	68
2.8.2 Técnica “piggy-back”	69
2.8.3 Anatomía vascular y biliar	70
2.8.4 Otros factores operatorios	72
2.8.4.1 Transfusión sanguínea intraoperatoria	72
2.8.4.2 Tiempo de isquemia	72
2.8.4.3 Síndrome de reperfusión	73

2.9 Inmunología del trasplante hepático	75
2.9.1 Agentes inmunosupresores	76
2.9.2 Inducción de inmunosupresión	78
2.9.3 Mantenimiento de inmunosupresión	80
2.10 Complicaciones del trasplante hepático	83
2.10.1 Fallo primario del injerto (FPI o PNF)	83
2.10.2 Rechazo del injerto hepático	85
2.10.2.1 Clasificación del rechazo	86
2.10.2.1.1 Rechazo hiperagudo	86
2.10.2.1.2 Rechazo celular	86
2.10.2.1.3 Rechazo ductopénico	90
2.10.3 Complicaciones de la terapia inmunopresora	91
2.10.4 Complicaciones quirúrgicas	93
2.10.4.1 Hemorragia postoperatoria	93
2.10.4.2 Complicaciones vasculares	95
2.10.4.2.1 Artera hepática	95
2.10.4.2.2 Vena porta	97
2.10.4.2.3 Venas suprahepáticas	98
2.10.4.3 Complicaciones biliares	99
2.10.4.3.1 Fístula biliar	99
2.10.4.3.2 Obstrucción biliar	100
2.10.4.4 Complicaciones intestinales	102
2.10.4.5 Complicaciones de herida	103
2.10.5 Complicaciones infecciosas	104
2.10.6 Insuficiencia renal postrasplante	107
2.10.7 Complicaciones pulmonares	108
2.10.8 Complicaciones neurológicas	111
3. OBJETIVOS	113

4. MATERIAL Y MÉTODOS	117
4.1 Variables del donante	121
4.2 Variables del receptor	123
4.2.1 En el momento de la evaluación	124
4.2.2 En el período pretrasplante	124
4.3 Variables de la cirugía del trasplante	127
4.4 Variables postoperatorias	129
4.4.1 Complicaciones postoperatorias	129
4.5 Indicaciones del trasplante hepático	133
4.6 Indicaciones del retrasplante	135
4.7 Técnica quirúrgica	137
4.8 Protocolo de inmunosupresión	139
4.8.1 Dosificación de corticoides	140
4.8.2 Dosificación de globulina antitimocítica	140
4.8.3 Dosificación de ciclosporina	140
4.8.4 Dosificación de azatioprina	141
4.9 Profilaxis de la infección	143
4.10 Pruebas estadísticas	145
5. RESULTADOS	147
5.1 Complicaciones postoperatorias	151
5.2 Estancia postoperatoria	155
5.3 Prolongación de la estancia hospitalaria	157
5.4 Causas de prolongación de estancia postoperatoria	159
5.4.1 Complicación infecciosa	163

5.4.2 Complicación biliar	169
5.5 Factores preoperatorios y prolongación de la estancia hospitalaria	173
5.5.1 Factores del donante	173
5.5.1.1 Resultados del donante	173
5.5.1.2 Según estancia hospitalaria alargada o no	175
5.5.1.3 Según complicaciones o retrasplante	175
5.5.2 Factores del receptor	178
5.5.2.1 Resultados del receptor	178
5.5.2.2 Según estancia hospitalaria alargada o no	181
5.5.2.3 Según complicaciones o retrasplante	184
5.6 Analizar los factores intra y postoperatorios que influyen en la prolongación de la estancia hospitalaria	187
5.6.1 Factores intraoperatorios	187
5.6.1.1 Resultados de la cirugía	187
5.6.1.2 Según estancia hospitalaria alargada o no	189
5.6.1.3 Según complicaciones o retrasplante	190
5.6.2 Factores postoperatorios	191
5.6.2.1 Resultados del periodo postoperatorio	191
5.6.2.2 Según estancia hospitalaria alargada o no	194
5.6.2.3 Según complicaciones o retrasplante	199
5.7 Valorar el uso de “score” preoperatorio de estancia prolongada	203
5.8 Factores intraoperatorios y postoperatorios que deben evitarse para reducir la estancia postoperatoria	207
5.8.1 Factores intraoperatorios	207
5.8.2 Factores postoperatorios	208

6. DISCUSIÓN	211
6.1 Estancia hospitalaria y trasplante hepático	217
6.2 Donante y estancia hospitalaria	221
6.2.1 Factores del donante	221
6.2.2 Entrecruzamiento donante-receptor	226
6.2.2.1 Sexo	226
6.2.2.1 Factores inmunológicos	227
6.2.2.1 Incompatibilidad de grupo sanguíneo ABO	227
6.3 Receptor y estancia hospitalaria	229
6.3.1 Factores preoperatorios	229
6.3.2 Factores intraoperatorios	236
6.3.3 Factores postoperatorios	241
7. CONCLUSIONES	249
8. BIBLIOGRAFÍA	253

*A Celsa, mi mujer.
A mis hijos, Raúl y David.
A mis padres.*

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Eduardo Jaurrieta Mas, Catedrático de Patología Quirúrgica y Jefe del Servicio de Cirugía General del Hospital de Bellvitge, por ser el continuador de una verdadera escuela de cirujanos iniciada por el Prof. Sitges Creus, y por habernos sabido transmitir no sólo sus enseñanzas en el campo de la cirugía, que son muchas, sino algo más importante a todos aquellos que hemos tenido la suerte de conocerlo, como son unos valores personales entre los que destacarían la integridad y la lucha por todos y cada uno de los que ha tenido alguna vez a su cargo.

Al Dr. Antoni Rafecas Renau por brindarse a dirigir esta tesis doctoral, y también por enseñarme el modo amable y a la vez preocupado como deben ser tratados los pacientes.

A todos los adjuntos del Servicio de Cirugía General del Hospital de Bellvitge, de los que no quiero destacar a ninguno de ellos por encima de los demás, porque todos me han enseñado algo de lo que ellos eran maestros, siempre con gesto amable, y que posteriormente me ha sido de utilidad en muchas ocasiones en el ejercicio de mi profesión como cirujano.

A los MAUs de cirugía, tanto los que me enseñaron cirugía de urgencias en mi etapa de residente, como aquellos que fueron compañeros míos cuando yo también trabajé en urgencias, porque ellos hicieron que las urgencias quirúrgicas siempre fueran un terreno que me motivara. Quiero destacar al Dr. Biondo porque él me enseñó lo apasionante que es la cirugía urgente a altas horas de la madrugada, especialmente la del colon.

Al Dr. Leandre Farrán, al que debía un reconocimiento especial, ya que cuando tuve la suerte de coincidir con él como residente mayor mío, me enseñó sus grandes conocimientos clínicos, pero también algo que para mí ha sido más importante, como es que a los pacientes hay que tratarlos con amabilidad pero también con cierto sentido del humor.

A todos los compañeros que compartieron mi etapa como residente de cirugía del Hospital de Bellvitge, de los que aprendí a trabajar de manera incansable pero siempre con colaboración y armonía.

A las enfermeras y auxiliares que he conocido en estos años de trabajo, de los que también he aprendido muchas cosas no únicamente de la esfera sanitaria y con los que he compartido muchas horas, algunas de ellas robadas al sueño.

Al Dr. Sala y a mis actuales compañeros del Hospital de Terrassa, a las enfermeras y a las secretarias, porque entre todos formamos una gran familia.

A la Dra. Ester Jovell por haber hecho que aprendiera la estadística empleada en esta tesis de una forma sencilla, comprensible y amena, así como por sus acertados consejos.

Al Dr. Josep Maria Ramón, actual Jefe del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital de Bellvitge, al que conocí realizando guardias en el área de urgencias, y del que tengo que decir que sigue siendo igual de campechano y colaborador que era entonces, por su inestimable ayuda en el análisis estadístico de esta tesis.

A mis hermanos, por el cuidado y el apoyo que siempre me han dispensado como hermanos mayores que son, y porque además de hermanos, han sido siempre grandes amigos míos.

A Dña. Celsa Cuadrado García, ser excepcional donde los haya, llena de una bondad infinita, por habernos regalado esos maravillosos años en los que compartimos el mismo techo.

A Dña. Rosa Ruiz Rodrigo, mi madre, por esos sensacionales 80 años que tiene, llenos de carácter y vitalidad, y por haber sabido cuidar de su familia de la manera que lo ha hecho y lo sigue haciendo.

A mi padre, por el que me hice médico como lo había sido su padre, la que fue la mayor ilusión de su vida y que no pudo ver realizada. Porque aunque hayan pasado ya muchos años, todavía lo echo de menos. Me quedaron muchas cosas que contarle y demasiados momentos que compartir.

A ti Celsa, por ser mi sol, mi patria, mi bandera, y por haberme ayudado y soportado tanto mientras elaboraba esta tesis. También por engendrar y educar a esos seres extraordinarios llamados Raúl y David, que son el mayor estímulo de nuestra vida.

A Raúl y David, porque de vosotros cada día aprendo algo nuevo.

1. INTRODUCCIÓN



La era del trasplante hepático en el hombre se inició hace más de 39 años por el indiscutible pionero en este campo de la medicina moderna, Thomas Earl Starlz. Hoy, uno puede tener la impresión que, a principios de los años 80, la transición de un procedimiento experimental a una operación de elección para pacientes con enfermedad hepática en estadio terminal, llegó a ser una realidad clínica casi de la noche a la mañana¹.

Antes de 1980, la supervivencia a un año de los pacientes trasplantados era del 30% o menos, pero actualmente la mayoría de los mejores programas han tenido supervivencias mayores al 85%. La razones de este hecho son muchas, e incluyen mejoras en la técnica quirúrgica, la introducción de nuevos y más efectivos agentes inmunosupresores (ciclosporina o tacrolimus entre otros) y mejoras en la selección de pacientes².

El número de trasplantes hepáticos aumentó de manera exponencial en los años 80, lo que obligó a rentabilizar el uso de cada donante hepático, no sólo aumentando los criterios de aceptación de órganos, por ejemplo con donantes hepáticos de edad avanzada, y esfuerzos continuos por aumentar la donación de órganos, sino también observando más detalladamente los resultados en los receptores a los que se realizó un trasplante hepático².

En la actualidad, es evidente que el trasplante hepático se ha convertido en una forma de tratamiento primordial y efectiva, como se demuestra por la supervivencia a largo plazo del paciente y su completa rehabilitación. Sin embargo, el trasplante hepático es todavía un procedimiento terapéutico con una elevada morbilidad que precisa de un cuidadoso análisis de factores de riesgo para optimizar la selección de pacientes y la distribución de órganos.

Además, hay que tener en cuenta la cada vez mayor disparidad entre el suministro de órganos donados y la demanda, que ha llevado a muchos centros a incrementar los hígados aceptados para trasplante que previamente habrían sido rechazados considerando parámetros clínicos o bioquímicos.

Por otra parte, sólo la mortalidad está bien descrita en la literatura, mientras que las tasas de morbilidad han sido peor estudiadas y en numerosas ocasiones con resultados contradictorios entre diferentes centros.

Por las limitaciones de disponibilidad de órganos para el trasplante y el elevado coste de trasplantar a un receptor de elevado riesgo, la comunidad de trasplantes necesitará desarrollar un sistema objetivo que pueda determinar la mejor distribución de estos órganos antes del trasplante.

En nuestra experiencia, observamos que había pacientes trasplantados hepáticos que presentaban un curso postoperatorio sin apenas complicaciones y con estancia hospitalaria corta, mientras que otros, por el contrario, presentaban una serie de complicaciones, médicas y quirúrgicas, relacionadas o no con el procedimiento, y que condicionaban un alargamiento de la estancia hospitalaria y, consecuentemente, también de los costes.

El propósito de este trabajo fue intentar dilucidar los factores que estaban implicados en que el paciente trasplantado sufriera complicaciones y, también, cuáles de estos factores podrían ser susceptibles de modificarse, para en un futuro evitar que aparecieran las complicaciones relacionadas con ellos y así conseguir acortar la estancia hospitalaria del paciente trasplantado hepático y el coste del procedimiento.

2.FUNDAMENTOS



2.1 HISTORIA DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

El hígado es desde tiempos inmemoriales el órgano noble por excelencia, el órgano de la vida. “Liver” en inglés y “leber” en alemán derivan respectivamente de los verbos “live” y “leben” que significan vivir.

En la Antigüedad el hígado se consideraba sobre todo una glándula que segregaba bilis, humor responsable de la melancolía: bilioso o atrabiliario, que significan malhumorado, son términos sinónimos del mismo origen. Se atribuía a este órgano una extraña virtud, un poder adivinatorio que ejercían los arúspices romanos, sacerdotes de la Antigua Roma, al sacrificar los animales, verdadera “hepatomanía” transmitida por los sacerdotes asirios y babilonios.

Infinitamente más complejo que el filtro renal, que la bomba cardíaca o que el fuelle pulmonar y, como ellos, susceptible de ser afectado por enfermedades irreversibles, el hígado también se benefició de la revolución terapéutica provocada por la cirugía del trasplante.

Así, el trasplante hepático conocerá tres períodos: balbucesos y fracasos, más tarde esperanzas razonables y finalmente éxito estrechamente ligado a los progresos de la técnica quirúrgica y a los tratamientos antirrechazo. A lo largo de estas tres etapas está presente Thomas Starzl, y es gracias a él que el método se convierte en el tratamiento de elección de la insuficiencia hepatocelular aguda grave y de las enfermedades hepáticas crónicas irreversibles.

A comienzos de los años cincuenta nadie creía seriamente en el futuro del trasplante hepático en el hombre. Eran muy pocos incluso los que imaginaban que sería posible intercambiar el órgano de un animal a otro. El primer intento corresponde a Jack Cannon, que lo comunica en 1955, seguido de E. Goodrich en 1956. Claude Welch y Francis Moore en

Boston, y Thomas Starzl en Chicago pusieron a punto el protocolo quirúrgico³.

En el laboratorio, los trasplantes hepáticos en el animal empiezan a ser rutinarios, y muchos animales sobreviven más de cien días. Starzl realiza entonces el primer trasplante hepático en un ser humano el 1 de Marzo de 1963. Se trataba de un niño de 3 años afecto de una atresia biliar, al que se trasplantó el hígado de otro niño fallecido a causa de un tumor cerebral, y que sobrevivió cinco horas después del trasplante¹¹. Pero no hubo ningún superviviente hasta 1967, cuando él mismo trasplantó a un paciente con un hepatoma que vivió un año y medio falleciendo por metástasis⁴.

Paralelamente a los primeros intentos norteamericanos, en Europa aparecen grupos que inician su experiencia en el trasplante. De este modo, entre el 1 de Marzo 1963 y finales de 1967 se realizaron varias decenas de trasplantes hepáticos en todo el mundo; sin embargo, apenas unos pocos de los pacientes trasplantados alcanzaron los doce meses de supervivencia.

En 1968 Starzl extrajo sus propias conclusiones: “En nuestro centro, hemos practicado el trasplante hepático a 37 pacientes, sobreviviendo 10 individuos, o sea el 28%, al menos un año. Esta experiencia ha demostrado que la operación era practicable y que tenía un valor clínico. Pero es necesario progresar en las medicaciones inmunosupresoras y en las técnicas quirúrgicas si queremos que el procedimiento del trasplante tenga una aplicación amplia”. Esto se cumplirá en unos quince años, constituidos por fracasos y éxitos, predominando cada vez más los segundos sobre los primeros.

En 1971 los resultados continúan siendo decepcionantes, con un porcentaje de supervivencia a un año únicamente del 17%. En la fecha

simbólica del 1 de Marzo de 1973, diez años justos del primer trasplante de Starzl, se contabilizan 183 trasplantes hepáticos con 15 supervivientes. El ritmo se acelera y los resultados mejoran, como lo demuestra el hecho que en 1972 se realicen 22 trasplantes con 9 supervivientes a 1 de Marzo de 1973.

En esta época, los especialistas destacan dos hechos. Por un lado, el problema del rechazo es menos crucial que para otros órganos, como lo demuestra el hecho de que en las series de Starzl y Calne pocos pacientes han muerto a causa de rechazo³.

Por otro lado, dos complicaciones gravan el pronóstico del trasplante hepático, la infección y los problemas biliares. La elevada frecuencia de septicemia y de complicaciones sépticas pulmonares e intraperitoneales está ligada, en gran medida, al drenaje biliar del hígado trasplantado. Todos los tipos de anastomosis biliodigestivas o biliobiliares ensayados se complicaron con fístulas, estenosis o colangitis. La técnica que parece menos arriesgada para el postoperatorio inmediato es la anastomosis colecistoduodenal que, sin embargo, es poco fisiológica y totalmente inusitada en la cirugía biliar convencional.

A mediados de la década de los 70, los trasplantadores hicieron observaciones importantes, como que el órgano a trasplantar se podía conservar sin problemas durante 5 horas a -4° C o como la utilización de una anastomosis directa entre la vía biliar principal y un asa yeyunal que ofrecía mayor seguridad que las otras anastomosis biliares. Además, se confirma que los fenómenos de rechazo son menos importantes y más fáciles de controlar en el caso del hígado que en el riñón o en el corazón.

Más adelante, el equipo de Starzl demuestra que utilizando una perfusión con solución de Collins a 4° C es posible la conservación del

órgano hasta diez horas. Esto comporta que la zona geográfica de extracción se pueda ampliar considerablemente³.

Sin embargo, el balance del final de la década es decepcionante, y los resultados se estancan alrededor del 30% de supervivencia al año en una serie que sobrepasa los cien casos. Esta situación es imputable a tres hechos:

1.- El mal estado general de los receptores, candidatos muy tardíos al trasplante porque los hepatólogos no creen aún en él y confían al trasplante únicamente las cirrosis en fase terminal, los cánceres hepáticos extremadamente evolucionados o los niños portadores de atresias de vías biliares que han evolucionado mal después de infructuosos intentos de operaciones paliativas.

2.- Las dificultades operatorias no están resueltas: hemorragias debidas a la hipertensión portal y a los trastornos de la coagulación, anestesiistas aún no experimentados en esta verdadera reanimación perioperatoria que es el trasplante, una logística todavía insuficiente, etc.

3.- Finalmente, desde que las complicaciones hemorrágicas peroperatorias han podido ser evitadas o corregidas, aparecen en primer plano los problemas infecciosos. Evidentemente, la inmunosupresión no es bastante selectiva y la susceptibilidad de unos pacientes extremadamente delicados a los gérmenes clásicos y a las infecciones oportunistas se presenta como un hecho invalidante, sin contar con las dificultades de la vía biliar en el transcurso de una maniobra quirúrgica especialmente delicada. Se invoca entonces la isquemia de la vía biliar o el "sludge", barro espeso que se encuentra en lugar de la bilis, como causa de todas las desgracias, e incluso el papel del citomegalovirus o CMV que tendría un tropismo selectivo por el conducto cístico.

Sin embargo, dos hechos estimulan a Starzl a continuar con el trasplante hepático. En primer lugar, una particularidad inmunológica que hace que los rechazos, aunque frecuentes, tiendan a remitir a veces espontáneamente. El segundo hecho favorable es la observación de un grupo restringido de pacientes que superan el año de supervivencia después del trasplante, siendo desde entonces la curva de supervivencia totalmente plana. Además, la presencia del nuevo hígado que funciona perfectamente transforma a los receptores, y esta calidad de vida después del trasplante constituirá para Starzl el mayor estímulo para continuar con su idea y con su actividad.

A principios de los años 80, sólo 330 trasplantes hepáticos se habían realizado en el mundo y la tasa de supervivencia del paciente a un año era aproximadamente del 28%⁵. Es a partir de 1982, debido entre otras causas a la introducción de la Ciclosporina A, cuando empiezan a mejorar los resultados, y durante esta década el trasplante hepático va a experimentar un desarrollo exponencial⁴.

Desde 1984 se asiste a un importante aumento del número de pacientes trasplantados, hecho fundamentado en los buenos resultados en cuanto a supervivencia y a la excelente calidad de vida de los pacientes después de la intervención⁴. Así, el programa de Starzl se ve multiplicado por cuatro en 1982, por diez en 1986 y por veinte en 1988. El número de equipos en todo el mundo sigue la misma evolución, y los resultados pasan del 30 al 60, e incluso al 80% de supervivencia al año. La operación se va a hacer corriente y reglamentada.

Factor común de todas estas mejoras es la aparición de la ciclosporina, que marca un progreso decisivo en la inmunosupresión. La ciclosporina fue descubierta en 1969 y fue utilizada por primera vez en clínica en 1979-1980⁶, liberalizándose su uso en los centros

trasplantadores en 1983, hecho que permitió una significativa expansión de los programas de trasplante hepático.

Otros factores que también contribuyeron a la mejora de resultados en este período incluyen la estandarización del procedimiento quirúrgico, avances en anestesia y en el soporte de enfermería, mejor selección del paciente (operación no únicamente reservada a pacientes críticamente enfermos), y mayor calidad del donante hepático con el desarrollo de organismos dedicados al manejo del donante multiorgánico en muerte cerebral.

Todo esto no hubiera sido posible sin una aportación europea muy significativa, con los primeros trabajos de Calne sobre la ciclosporina. Starzl completará satisfactoriamente el descubrimiento del británico, demostrando que sigue siendo partidario de las asociaciones medicamentosas, ajustando la dosis de ciclosporina que asocia a la corticoterapia. En Pittsburg datos de supervivencia en los primeros 67 pacientes que recibieron inmunosupresión con ciclosporina, mostraron una importante mejora de la tasa de supervivencia del injerto al año, de aproximadamente el 30% bajo azatioprina y esteroides a más del 65% en los pacientes que recibieron ciclosporina y esteroides⁵.

Todas las condiciones están dispuestas para que el trasplante hepático ascienda a la categoría de verdadero método terapéutico, lo que sucederá en 1983. En Junio de 1983 se reúne una conferencia de consenso en Bethesda, Maryland, que es la consagración para Starzl veinte años después de su primer trasplante, y que es también la oportunidad para que la comunidad científica internacional acepte al trasplante hepático como un método terapéutico. Siguiendo la declaración del "Consensus Development Conference of the National Institutes of Health" el trasplante hepático no va a ser nunca más

considerado un procedimiento experimental, entrándose en la era moderna del trasplante⁶.

En Europa se desarrollan diversos programas de trasplante hepático: Calne en Cambridge, Pichlmayr en Hannover, Bismuth en París y Krom en Groningen. Desde que en Febrero de 1984 se realizara el primer trasplante hepático con éxito en el Hospital de Bellvitge de Barcelona⁴, en nuestro país se han ido multiplicando cada año los hospitales que realizan esta técnica y el número de intervenciones anuales.

En 1987, en el transcurso de un simposio internacional en Pittsburgh, Belzer presenta una nueva solución para la conservación de órganos, denominada UW (University of Wisconsin), desarrollada conjuntamente con Jim Southard y que será una auténtica revolución, pues permitirá efectuar el trasplante hepático, como el renal, de manera “semiprogramada”, al sobrepasar el plazo de conservación las 18 horas.

Por otro lado, cuando los cirujanos hepatobiliares clásicos se interesaron por el trasplante, se simplificaron las técnicas de reconstrucción de la vía biliar, especialmente bajo la influencia de Henri Bismuth. Éste, además, junto con Didier Houssin, aportará una solución a la escasez de injertos pediátricos al proponer trasplantar un hígado adulto después de haber reducido su volumen mediante una hepatectomía “ex-vivo”, realizando el primer trasplante hepático de tamaño reducido en 1984⁷, siendo adaptado posteriormente por otros investigadores entre los que se incluyen Broelsch y Otte⁸. De aquí a pensar en la utilización de un hígado para dos pacientes no había más que un paso, franqueado por Bismuth y Houssin por un lado y por el equipo de Pichlmayr en Hannover a partir de 1987. La seguridad adquirida durante el trasplante lleva al equipo de Pichlmayr a proponer

la “separación-reposición” del hígado, permitiendo una cirugía fina “ex-vivo”, sobre un órgano vacío de sangre.

Por otra parte, a partir de 1989, se produce una revolución con el concepto de trasplante con donante vivo⁹, prolongación natural de la partición hepática.

El trasplante hepático está en progresión, como lo demuestra el hecho que en Europa a finales de 1986 se habían efectuado 1315 trasplantes, y un año más tarde 2019. La supervivencia, para el conjunto de pacientes europeos trasplantados, se sitúa en un 44% a un año a finales de 1986 y pasa al 75% al año siguiente.

El número de trasplantes realizados durante los años 80, pasó de 184 en 1980 a 2192 en 1989. Durante los años 90, continuó aumentando, pero con menor tasa en los siguientes tres años, pasando de 2192 en 1989 a 3056 en 1992. El aumento en el número de trasplantes, realizados durante este período de tres años, fue posible usando hígados de donantes que en el pasado hubieran sido únicamente donantes de riñón⁵.

El uso de estos llamados donantes “marginales” ha permitido aumentar el número de trasplantes hepáticos en los últimos años, ya que el número total de órganos donantes de cadáver ha permanecido estancado. Como puede verse en numerosos registros internacionales, el número de trasplantes hepáticos realizados en total, por año, por país y por institución ha ido aumentando continuamente. En la actualidad, una estimación grosera lleva a aproximadamente 6000-7000 nuevos trasplantes hepáticos cada año en todo el mundo.

Además, el trasplante hepático se dirigirá también a situaciones patológicas que exceden los límites del hígado, con trasplantes combinados de varios órganos abdominales, por separado o en bloque.

En el ámbito de las indicaciones, uno de los temas principales es el análisis de los factores de riesgo. La seguridad y fiabilidad a las que se han llegado hacen que los dos riesgos principales para un candidato a trasplante hepático sean fallecer debido a un agravamiento de su enfermedad antes de poder ser trasplantado o sufrir una recidiva de su enfermedad inicial en el injerto. Esto es especialmente cierto para los cánceres, pero también para las cirrosis posthepatíticas víricas B o C.

Paralelamente, muchas contraindicaciones absolutas o relativas del pasado desaparecen: trombosis de vena porta, intervenciones múltiples previas, etc. Una mejor comprensión de la inmunotolerancia muy especial del hígado, lleva a adoptar en ocasiones muy especiales de urgencia, reglas permisivas como el no respetar la compatibilidad de los grupos sanguíneos ABO.

La mejora de las tasas de supervivencia del paciente y del injerto ha llevado a un aumento tanto del número de centros de trasplante hepático como del número de pacientes remitidos para trasplante. Alexander y Vaughn¹⁰ constataron que en 1990 el 24.3% de 2200 receptores potenciales en lista para trasplante hepático por la UNOS (United Network for Organ Sharing), murieron porque les faltó un donante de órgano disponible. Es obvio que la tasa de mortalidad para receptores potenciales de trasplante hepático en lista de espera continuará aumentando, ya que la demanda crece muy rápidamente y mucho más rápido en cualquier caso que la oferta de órganos. La posibilidad de recurrir al trasplante lleva a evaluar la historia natural y los factores pronósticos para las enfermedades hepáticas crónicas, con el

objetivo de valorar la oportunidad y, sobre todo, de precisar el momento óptimo.

La preocupación por responder a la demanda lleva igualmente a reflexionar sobre la organización de las extracciones con la creación de estructuras de intercambio nacionales o supranacionales, a promulgar normas especiales para las situaciones de emergencia y a optimizar las modalidades de extracción.

La escasez de donantes de órganos es la principal crisis que debe afrontar la comunidad trasplantadora hoy en día y ha causado no pocas controversias. Éstas incluyen criterios de selección del potencial receptor de un trasplante hepático y cambios en el actual sistema de distribución de órganos. El debate se centra en si los hígados deben adjudicarse al paciente más enfermo, a pesar de las menores tasas de supervivencia de estos pacientes, o bien a pacientes con mayor probabilidad de sobrevivir⁵.

La experimentación con el xenotrasplante de hígado en los centros de Pittsburgh y Los Ángeles, ha generado un considerable interés y controversias⁵. El xenoinjerto podría ser la única alternativa a la escasez de donantes de órganos a largo plazo. Sin embargo, la aplicación de estas técnicas precisa del desarrollo de nuevos fármacos y técnicas que supriman o modulen la respuesta inmunitaria tras el trasplante de especies cruzadas.

Ya que un fin de la hepatología moderna es conseguir hacer innecesario el trasplante hepático, las alternativas deben dirigirse a incluir métodos convencionales junto con nuevas vías experimentales como los órganos artificiales y la terapia genética¹.

2.2 ANATOMÍA QUIRÚRGICA DEL HÍGADO Y SU APLICACIÓN EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

Glisson¹¹ fue el primero en describir la cápsula fibrosa que rodea el hígado, cuando este órgano seguía siendo un componente central de la teoría humoral de la medicina en el siglo XVII. Cantlie¹² en 1897 fue el primero en reconocer la división funcional del hígado en dos lóbulos de tamaño relativamente igual, basándose en ramas de la vena porta y ductos hepáticos.

Una clasificación más detallada fue descrita inicialmente por Couinaud¹³ en 1954 y refinada por Bismuth¹⁴, quien integró este esquema dentro de un formal abordaje anatómico de la hepatectomía. Couinaud caracterizó la distribución venosa portal en ocho segmentos, cada uno de los cuales tiene su propio pedículo vascular y rama del árbol biliar.

El hígado se nutre por un doble aporte sanguíneo, recibiendo aproximadamente tres cuartos de su volumen afluente del mesenterio esplácnico a través de la vena porta, y el resto del eje celíaco por la arteria hepática. El ducto biliar recibe su aporte sanguíneo de la suplencia celíaca.

El concepto práctico más importante es que la división primaria de cada uno de los tres elementos de la porta hepatis – conducto hepático común, vena porta y arteria hepática- ocurre antes de entrar en el parénquima hepático.

El sistema lobar, primero descrito por Cantlie¹² en 1897 y adaptado por Goldsmith y Woodburne¹⁵, forma la base de los abordajes generales de la cirugía hepática. La línea de Cantlie es la división que

separa los lóbulos derecho e izquierdo. El ligamento falciforme divide el lóbulo izquierdo en un segmento medial , que se encuentra a su derecha, y en un segmento lateral que está a su izquierda. El segmento medial del lóbulo izquierdo contiene el lóbulo cuadrado entero así como la mayor parte del lóbulo caudado¹⁵.

La sofisticada clasificación anatómica del hígado preconizada por Couinaud¹³ y refinada por Bismuth¹⁴ ha sido adoptada por los cirujanos hepáticos. Esta clasificación divide al hígado en ocho unidades funcionales, basadas en la distribución de los pedículos portales (ramas porta, hepática y biliar) y la localización de las venas suprahepáticas. Las tres venas suprahepáticas recorriendo los planos del tejido conectivo denominados cisuras, dividen el hígado en cuatro sectores, cada uno de los cuales recibe un pedículo portal. La cisura portal izquierda contiene la vena suprahepática izquierda, la cisura portal principal corresponde a la línea de Cantlie y contiene la vena suprahepática media, y la cisura portal más lateral contiene la vena suprahepática derecha¹⁴.

El reconocimiento de la anatomía segmentaria del hígado fue un avance tremendo para la cirugía hepática. Las resecciones podrían realizarse a través de planos que minimizarían la pérdida sanguínea intraoperatoria y la necrosis postoperatoria de tejido desvitalizado.

Las hepatectomías derecha e izquierda están basadas en la línea de Cantlie como límite de resección, correspondiendo a la resección de los segmentos del 5 al 8 y del 2 al 4, respectivamente.

Una aplicación primordial de la resección anatómica del hígado fue el desarrollo del trasplante hepático de tamaño reducido, cuyo primer éxito fue informado por Bismuth y Houssin en 1984⁷.

El trasplante hepático “split”, descrito por Pichlmayr et al.¹⁶ en 1989, tuvo como fin aumentar la disponibilidad de órganos al crear dos injertos independientes de un donante único. El plano anatómico de separación es la línea de Cantlie, formando un injerto lobar izquierdo (segmentos 2-4) y otro derecho (segmentos 5-8). Como regla general, la máxima disparidad tolerada entre peso donante y receptor para cada injerto es: lóbulo lateral izquierdo 10:1, injerto hepático izquierdo 5:1, e injerto hepático derecho 2:1¹⁷. La preparación de cada injerto se realiza exvivo de acuerdo con el sistema anatómico segmentario descrito por Couinaud.

La operación de trasplante de donante vivo emparentado fue propuesta primero teóricamente por Smith¹⁸ en 1969, pero no fue realizada con éxito por Raia et al.⁹ hasta 1989. Broelsch et al.¹⁹, en la Universidad de Chicago, fueron los primeros en publicar una serie clínica de trasplantes de donante vivo emparentado con tasas de supervivencia del receptor y del injerto iguales a las técnicas de donante cadáver. Actualmente es una terapia efectiva, principalmente en trasplante pediátrico, y se realiza en numerosos centros del mundo¹⁷.

Además de aumentar la disponibilidad de órganos pediátricos, el trasplante de donante vivo emparentado ofrece muchas ventajas inmediatas y teóricas respecto los injertos de cadáver. Primero, el tiempo de espera del receptor es eliminado, pudiendo realizarse cuando las condiciones médicas del paciente sean óptimas, sin depender del momento dictado por la disponibilidad de un órgano. Segundo, una intensa valoración médica del donante asegura la alta calidad del órgano donado. Finalmente, se han observado beneficios inmunológicos en trasplante renal de donante vivo emparentado¹⁷.

La técnica del trasplante pediátrico de donante vivo emparentado es una extensión directa de los conocimientos obtenidos del trasplante

hepático “split”. El parénquima es seccionado a la derecha del ligamento falciforme sin isquemia, dando como resultado un injerto lobar lateral izquierdo con un mínimo tiempo de isquemia¹⁷.

El trasplante hepático auxiliar heterotópico fue ampliamente estudiado por Terpstra et al.²⁰, pero ha tenido una limitada aplicación en otros centros. Por su parte, el trasplante auxiliar ortotópico implica el trasplante del segmento lateral izquierdo de un donante vivo emparentado o de cadáver, en la posición de un lóbulo lateral izquierdo previamente resecado en el receptor.

Este tipo de trasplante auxiliar puede ser de utilidad en situaciones clínicas, como el fallo hepático fulminante, en las que el hígado nativo puede recuperarse, obviando así la necesidad de una inmunosupresión de por vida. En el tratamiento de defectos metabólicos puede utilizarse para suplementar la función metabólica, sin someter al receptor a una hepatectomía total.

La aplicación teórica final sería en el trasplante hepático de donante vivo emparentado, en donde un lóbulo lateral izquierdo podría ser trasplantado ortotópicamente a un receptor adulto para proporcionarle una función sintética añadida, hasta el punto en el que la regeneración del injerto trasplantado pudiera asumir los requerimientos totales del adulto¹⁷.

2.3 INDICACIONES Y MOMENTO DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

La indicación general para el trasplante hepático puede definirse como toda enfermedad hepática aguda o crónica que ha llegado a un estadio terminal y es refractaria a tratamiento conservador o a cirugía convencional¹.

La lista de enfermedades tributarias de trasplante hepático ha ido aumentando sin parar, siendo las indicaciones individuales más frecuentes: cirrosis postnecrótica debida a infección viral, enfermedad hepática alcohólica, cirrosis biliar primaria, atresia biliar y carcinoma hepatocelular.

Especialmente en pacientes crónicos, el desarrollo de signos de deterioro clínico general, fallo hepático progresivo, complicaciones extrahepáticas frecuentes y falta de respuesta al tratamiento, son claros indicadores de un curso desfavorable que deben ser prontamente reconocidos por su médico, para remitir al paciente a un centro especializado en trasplante hepático para una evaluación final.

2.3.1 INDICACIONES DE CALIDAD DE VIDA

2.3.1.1 ENFERMEDAD COLESTÁTICA

- Prurito intratable.
- Enfermedad metabólica ósea con fractura.
- Episodios recurrentes de sepsis biliar.
- Neuropatía xantomatosa.

2.3.1.2 ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA

- Ascitis intratable.
- Encefalopatía.
- Sangrado por varices esofágicas o gástricas.
- Fatiga.

2.3.1.3 ENFERMEDADES METABÓLICAS EN EL HÍGADO

- Corrección de manifestaciones no hepáticas de enfermedad metabólica hepática.

La indicación más común es la ascitis intratable, que se define como la resistente a la terapia diurética. La encefalopatía es la segunda indicación más frecuente.

Algunos pacientes con enfermedad colestática hepática desarrollan una rara complicación que es la neuropatía xantomatosa, para la cual el trasplante representa una terapia muy efectiva².

2.3.2 INDICACIONES POR GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD

2.3.2.1 ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA

- Síndrome hepatorenal.
- PBE (peritonitis bacteriana espontánea) recidivante.
- Albúmina sérica < 2,5 g/dl.
- Prolongación del tiempo de Quick más de 5 seg.
- Bilirrubina sérica >5 mg/dl.

2.3.2.2 ENFERMEDAD COLESTÁTICA

- Bilirrubina sérica > 10 mg/dl.

El uso de los modelos pronósticos de la Clínica Mayo para CBP (cirrosis biliar primaria) y CEP (colangitis esclerosante primaria) pueden proporcionar información más precisa del pronóstico.

Todas ellas son condiciones que amenazan la supervivencia a corto plazo del paciente, y con las cuales tiene menos posibilidad de supervivencia al año. Por ejemplo, en la CBP si la bilirrubina supera los 10 mg/dl, la posibilidad de sobrevivir 2 años es menor del 50%².

2.3.3 MOMENTO DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

Cuando el trasplante hepático estaba en sus inicios y las tasas de morbi-mortalidad eran altas, los pacientes se remitían al trasplante hepático sólo en el estadio terminal de su enfermedad hepática. Sin embargo, con las mejoras en las tasas de supervivencia del paciente y del injerto publicadas por la mayoría de grupos a finales de los 80 y a principios de los 90, surgió el trasplante hepático como la terapia óptima para pacientes con enfermedad hepática aguda o crónica antes de que el paciente llegara a estar críticamente enfermo⁵.

Datos de la Universidad de Nebraska²¹ y de la UNOS demostraron que el trasplante a pacientes críticamente enfermos resultaba en unas tasas de supervivencia del paciente por debajo del 50%. Por el contrario, en pacientes de bajo riesgo o que estaban trabajando en el momento del trasplante se consiguieron tasas de supervivencia mayores al 85%.

Actualmente, los pacientes deberían ser remitidos a trasplante hepático cuando experimentasen una complicación que amenazara su vida, cuando desarrollaran una descompensación de su enfermedad hepática previamente estable, o cuando sufrieran un empeoramiento significativo de su calidad de vida directamente relacionado con su enfermedad hepática.

En las complicaciones que amenazan la vida del paciente se incluyen: hemorragia por varices, episodios repetidos de infección (colangitis, peritonitis), o complicaciones relacionadas con fallo hepático agudo fulminante.

Las descompensaciones de la enfermedad hepática pueden presentarse como: ascitis incontrolada, encefalopatía crónica, coagulopatía severa o malnutrición marcada.

Las indicaciones han aumentado e incluyen pacientes en los que la enfermedad hepática deteriora severamente su calidad de vida por: fatiga incapacitante, prurito incontrolable, enfermedad ósea o encefalopatía crónica⁵.

En general, sólo se cuestiona el momento del trasplante en pacientes con indicaciones basadas en la severidad de la enfermedad, ya que en los que tienen indicaciones de calidad de vida es generalmente la indicación específica la que determina el momento. Además, cuando el trasplante se lleva a cabo por indicaciones de calidad de vida, las tasas de supervivencia del paciente a 1 año esperadas sobrepasan el 90%.

En decidir el momento del trasplante influyen dos variables:

- la historia natural de la enfermedad, que sólo está bien definida para el fallo hepático agudo y enfermedades colestáticas;
- y la disponibilidad de un órgano.

Numerosos estudios han señalado el impacto del momento del trasplante en el resultado del mismo. Así, en la Clínica Mayo siguiendo su índice pronóstico en CBP, vieron que los pacientes que recibieron un trasplante relativamente pronto en el curso de su enfermedad, tuvieron mayores tasas de supervivencia tras el trasplante. Otro estudio, mostró correlación entre coste y “status” UNOS del receptor en el momento del trasplante⁶. Estudios como éstos son importantes para identificar el momento en el que la enfermedad del paciente empieza a disminuir la supervivencia postrasplante y a aumentar los costes².

El tiempo de espera para encontrar un donante hepático adecuado continúa aumentando y puede pasar de los 2 años en algunos receptores potenciales. Debido a la larga espera, algunos pacientes que habrían sido excelentes candidatos de bajo riesgo, se deteriorarán, su enfermedad hepática progresará, y llegarán a ser pacientes de elevado riesgo para el trasplante. El envío temprano, por tanto, es básico para el éxito del trasplante hepático en la era moderna.

2.3.3.1 EVALUACIÓN DE PACIENTES PARA TRASPLANTE HEPÁTICO

En todos los centros de trasplante hepático, la evaluación pretrasplante del paciente debe cumplir un número de objetivos. El primero es confirmar el diagnóstico. Esta confirmación permite al equipo de trasplante determinar no sólo si el paciente precisa un trasplante en el momento actual, sino también el grado de urgencia con la cual debe obtenerse un donante hepático para un paciente que es aceptado como candidato a trasplante hepático.

A lo largo de los últimos años, los éxitos conseguidos en el trasplante hepático han llevado a ampliar la lista de indicaciones y a disminuir el número de contraindicaciones de este procedimiento. En todos los receptores potenciales se lleva a cabo una completa evaluación

psicosocial, pero es especialmente importante en pacientes con historia de toxicomanía, situaciones sociales difíciles o una historia psiquiátrica significativa.

La información del paciente debe dirigirse a los riesgos y potenciales beneficios del trasplante, así como a la necesidad de continuar la medicación inmunosupresora para el resto de su vida. Deben entender que un hígado trasplantado reemplaza su enfermedad hepática crónica por una nueva “enfermedad”, un hígado trasplantado. La mayoría de receptores, sin embargo, esperan no sólo sobrevivir sino también experimentar una excelente calidad de vida⁵.

2.3.3.2 ENTRADA EN LISTA DE ESPERA PARA TRASPLANTE HEPÁTICO

El emparejamiento de los donantes hepáticos con un receptor potencial está basado en un sistema de asignación controlado por la Organización Nacional de Trasplantes. Cuando un potencial receptor entra en lista para trasplante hepático se especifican su talla, peso, edad y grupo sanguíneo.

En situaciones críticas, se han utilizado donantes de grupo sanguíneo incompatible. A pesar de que las tasas de supervivencia de estos trasplantes han sido aceptables teniendo en cuenta la situación clínica crítica en la que han sido realizados, sus resultados son inferiores a los obtenidos cuando los hígados han sido trasplantados con compatibilidad de grupo sanguíneo⁵.

En la actualidad, en la mayoría de programas activos de trasplante hepático, hay un número importante de potenciales receptores en lista de espera. Este hecho abre un debate sobre posibles cambios en el sistema de distribución actual que da prioridad a trasplantar al paciente más gravemente enfermo. Aumentando el “pool” de donantes y

asignando los órganos a pacientes de menor riesgo, puede hacerse más para mejorar los resultados del trasplante hepático que con cualquier otro cambio en el tratamiento y trasplante de pacientes con severa enfermedad hepática.

2.4 CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

Con mayor experiencia global e individual, las contraindicaciones absolutas del trasplante hepático han ido disminuyendo con el paso de los años, quedando reducidas a condiciones clínicas en las que los resultados del trasplante hepático son tan pobres que no debería ser propuesto.

Las contraindicaciones relativas muestran una amplia variación de centro a centro, dependiendo de la experiencia local y protocolos, pero también se han ido reduciendo con el paso del tiempo. Sirva como ejemplo el límite inferior y superior de edad, creyéndose actualmente que la condición biológica del paciente es más importante que su edad cronológica¹. Se trata de condiciones clínicas que pueden influir negativamente la supervivencia, pero no en tal grado que el trasplante no deba ser considerado.

2.4.1 CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS

- SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida).
- Infecciones activas no controladas.
- Diseminación neoplásica extrahepática.
- Incapacidad de cumplir el protocolo de inmunosupresión.
- Adicción activa a tóxicos.
- Daño cerebral irreversible.
- Enfermedad cardíaca o pulmonar avanzada.

2.4.2 CONTRAINDICACIONES RELATIVAS

- Seropositividad VIH (virus inmunodeficiencia humana).
- Desnutrición avanzada.
- Sepsis biliar o intrahepática.
- Infección VHB (virus hepatitis B) con patrón replicativo.
- Hipoxemia ($PO_2 < 60$ mmHg).
- Enfermedades concomitantes: cardiopatía, nefropatía, neumopatía, etc.
- Trombosis portal.

Tradicionalmente se ha afirmado que la enfermedad cardiovascular avanzada es una contraindicación absoluta, pero esto debe ser matizado. Así, al principio se creía que la severa hipoxemia de los pacientes con síndrome hepatopulmonar no mejoraría tras el trasplante. Sin embargo, se ha visto que pacientes con síndrome hepatopulmonar, definido como severa hipoxemia de causa no cardiogénica por shunt derecha-izquierda, pueden mejorar sustancialmente tras el trasplante, a menudo con concentraciones de oxígeno sanguíneo casi iguales a los valores normales después de 3 meses del trasplante².

La infección más común que presentan los pacientes antes del trasplante es la peritonitis bacteriana espontánea. Se ha demostrado que el líquido peritoneal es estéril tras sólo 48 horas de terapia antibiótica. Entonces es poco probable que el trasplante necesite retrasarse más allá de 48 horas una vez iniciados los antibióticos. Por el contrario, las infecciones respiratorias pueden precisar terapia más intensiva antes del trasplante².

2.5 CONTROVERSIAS EN LA SELECCIÓN DE PACIENTES

2.5.1 ENFERMEDAD HEPÁTICA ALCOHÓLICA

En múltiples estudios publicados, la supervivencia de pacientes alcohólicos trasplantados no fue diferente a la de los trasplantados por otras causas. De hecho, muchos programas han publicado que la supervivencia de los pacientes alcohólicos es mejor que en los no alcohólicos. El problema potencial radicaría en la recidiva, y así, en múltiples instituciones diferentes, la incidencia de recidiva por enfermedad alcohólica hepática fue entre el 10-15%, y las muertes por recidiva fueron extremadamente raras. Esta incidencia de recidiva fue sustancialmente mayor en pacientes sin sobriedad antes del trasplante que en aquellos con un período de abstinencia mayor a 6 meses².

2.5.2 ENFERMEDAD MALIGNA

Inicialmente, casi la tercera parte de los pacientes trasplantados tenían enfermedad maligna. La mayoría de los que lo fueron por hepatocarcinoma sufrieron recidiva tras el trasplante, de manera que en casi todas las series, la supervivencia a 3 años era menor al 50%, y la causa más frecuente de muerte era la recidiva maligna. Por otro lado, esto permitió la identificación de factores de riesgo para la recidiva tumoral: grandes tumores (mayores a 5 cm), invasión vascular, afectación linfática y la presencia de cirrosis.

Quizás, lo más importante sea la selección de pacientes de bajo riesgo que permitiera mejorar los resultados. Con rigurosos criterios de selección, que incluirían a aquellos pacientes con tumores únicos de diámetro menor a 5 cm, o con tres o menos nódulos menores de 3 cm, se

han conseguido tasas de supervivencia a 4 años del 92% y libres de enfermedad del 85%².

Los resultados del trasplante por colangiocarcinoma son menos favorables, con la mayoría de programas obteniendo una supervivencia a 3 años menor del 30%, y, como en el hepatocarcinoma, la mayoría de muertes son causadas por recidiva de la enfermedad, que se presentaría en más del 90% de los pacientes trasplantados². La mayoría de programas actualmente consideran el colangiocarcinoma como una patología no tributaria de trasplante hepático.

Por otro lado, hay controversia sobre lo que es un tumor incidental. Los más puristas dirían que un verdadero tumor incidental es encontrado sólo por el patólogo en el momento de la sección del explante, mientras que para otros es aquel descubierto incidentalmente en el momento del pretrasplante o durante el procedimiento quirúrgico.

2.5.3 HEPATITIS B

La reinfección VHB sucede en la mayoría de pacientes trasplantados por hepatitis crónica B. Más aún, aunque a menudo se necesitan de 10 a 20 años, o incluso más, en el paciente inmunocompetente con hepatitis crónica B para desarrollar una enfermedad hepática avanzada, los pacientes inmunosuprimidos tras el trasplante pueden progresar a cirrosis o fallo hepático en períodos tan cortos como un año².

Sin embargo no todas las formas de hepatitis B recidivan en la misma tasa y, así, los pacientes con hepatitis B fulminante o con coinfección por virus hepatitis D, parecen tener una tasa de recidiva menor que la vista con hepatitis B crónica. Por el contrario, el mayor

riesgo de recidiva se da en pacientes con hepatitis B crónica en los que se detecta en suero HBsAg o VHB-DNA, ya que presentan una mayor concentración de VHB en sangre. La mayoría de programas consideran la presencia de HBsAg o VHB-DNA en suero como una contraindicación al trasplante hepático².

Se ha sugerido que la administración continuada de altas concentraciones de inmunoglobulina antihepatitis B (IGHB) puede disminuir el riesgo de recidiva tras el trasplante².

2.5.4 FALLO HEPÁTICO AGUDO

A pesar de que los resultados publicados de trasplante por fallo hepático agudo inicialmente mostraron una supervivencia al año de alrededor del 50%, recientemente se han comunicado sustanciales mejoras en la supervivencia que puede llegar a ser incluso mayor del 90%².

En el King's College Hospital de Londres²², desarrollaron un sistema de puntuación pronóstico para pacientes con fallo hepático causado por intoxicación de paracetamol, como no relacionado con él.

En el causado por paracetamol, las indicaciones de trasplante urgente eran los pacientes con una encefalopatía grado III-IV, una acidemia menor a 7,30 o la combinación de prolongación del Quick por encima de 100 seg. y elevación de creatinina sérica mayor de 300 micromol/L.

En el no causado por paracetamol, las variables con valor pronóstico de necesidad de trasplante urgente fueron: edad (menor a 10 ó mayor a 40 años), causa de la enfermedad y curso prolongado (ictericia

más de 7 días antes de encefalopatía), Quick (superior a 50-100 seg.) y bilirrubina (por encima de 300 micromol/L).

2.5.5 SÍNDROME HEPATOPULMONAR (SHP)

El síndrome hepatopulmonar (SHP) dejó de ser una contraindicación absoluta para el trasplante hepático y evolucionó a una contraindicación relativa. Más recientemente, cuando el trasplante hepático en pacientes con SHP ha aumentado, algunos grupos lo han considerado como una indicación ocasional de trasplante hepático²³. Actualmente, el interés se centra en clarificar las indicaciones para el trasplante en pacientes con SHP.

Dos publicaciones en 1990 demostraron claramente la mejoría en la oxigenación tras el trasplante hepático en pacientes a los que previamente se habría considerado malos candidatos^{24,25}. Apoyando todavía más esta reversibilidad del SHP, hasta 1990 se habían publicado, en la literatura inglesa, 36 casos adicionales. Sin embargo, la reversibilidad de la hipoxemia no está garantizada, beneficiándose algunos pacientes claramente del trasplante con un completo restablecimiento de los “shunts” intrapulmonares, mientras que en otros no se consigue. Esto ha llevado a preguntarse sobre los hechos que distinguen a ambos grupos y si hay subgrupos que tendrían un mejor pronóstico²³.

Krowka et al.²⁶, identificaron dos modelos angiográficos pulmonares en pacientes con SHP que podrían tener implicaciones para la selección del trasplante:

- Tipo 1, subdividido en mínimo o con difusión pulmonar normal y excelente respuesta al oxígeno al 100%; y avanzado, con respuesta menor al oxígeno al 100%.

- Tipo 2, con comunicaciones arteriovenosas directas y pobre respuesta al oxígeno al 100%.

Se ha postulado que el tipo 1 implicaría una reversibilidad del SHP tras el trasplante y el tipo 2 un fracaso.

Algunos autores creen que el restablecimiento de la normalidad podría tardar meses cuando el mecanismo principal es el “shunt” intrapulmonar, y semanas cuando es debido a una alteración de la relación ventilación-perfusión^{27,28}.

Actualmente, se considera que el SHP es una indicación para trasplante hepático en algunas situaciones²³ y que es mejor realizarlo antes de que desarrolle una severa hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 50$ mmHg).

El no disponer de un efectivo tratamiento farmacológico para el SHP y la posibilidad que pueda revertir en algunos casos después del trasplante, hacen que éste sea la opción más atractiva para los pacientes afectados de SHP.

2.6 DONANTE

El óptimo manejo del donante multiorgánico incluye el restablecimiento y mantenimiento de la estabilidad hemodinámica, oxigenación tisular adecuada, corrección de los desequilibrios de fluidos y electrolitos, el mantenimiento de una diuresis adecuada y de una temperatura corporal normal⁵.

En vista que los receptores potenciales van prolongando su período de tiempo en lista de espera, a menudo aumentando su grado de enfermedad y también en ocasiones falleciendo, los cirujanos han intentado aumentar el número de donantes de hígado liberalizando los criterios de donación. En EEUU en el año 1989 fallecieron un 24% de pacientes en lista de espera de trasplante hepático²⁹.

De acuerdo con los datos de la UNOS, durante 1993 y 1994 hubo sólo un 2% de aumento en el número de donantes, mientras que los candidatos en lista de espera aumentaron desproporcionadamente. Para reducir el aumento en la discrepancia entre demanda y oferta de órganos, los centros trasplantadores se han visto obligados a ampliar los criterios de aceptación de donantes así como a usar nuevas estrategias para aumentar el pool de donantes, como hígados “split” para trasplantar a dos receptores, obtención de injertos de donantes vivos emparentados y el uso de donantes a corazón parado³⁰.

Se podría pensar que debido a la escasez de recursos todo órgano disponible debería ser trasplantado; sin embargo, un injerto con mala función conllevaría un segundo trasplante del mismo grupo de donantes y, además, aumentaría significativamente el riesgo del receptor.

Los criterios para evaluar la calidad del órgano donado tienen en cuenta la historia previa médica y farmacológica, la situación clínica

incluyendo estado circulatorio y renal, y pruebas de función hepática como transaminasas, bilirrubina y factores de coagulación¹.

Clásicamente los factores de riesgo de los donantes, calificados como “subóptimos”, han sido: ALT mayor a 120 U/L; dosis Dopamina por encima de 15µg/kg/min (o L-DOPA o adrenalina); hipotensión (Pa menor de 80 mmHg) durante más de una hora; parada cardiaca; estancia en UCI superior a 5 días; elevada osmolalidad en suero (mayor a 330 mOsm); índice de masa corporal mayor o igual a 27; gamma-GT superior a 100 U/L³⁰. Sin embargo, ningún test debe considerarse el ideal, y la decisión final en la práctica clínica queda a expensas de la experiencia y juicio personal del cirujano extractor¹.

Todavía no hay ningún método práctico válido para comprobar la viabilidad del donante de hígado antes del implante en el receptor. Muchos órganos aceptados habitualmente y trasplantados con éxito en la Universidad de Pittsburg fueron categóricamente rechazados por otros centros trasplantadores. Sin embargo, constantemente se ha ido avanzando en el conocimiento de los límites que pueden ser tolerados con éxito por los injertos donados^{5,31}.

Makowka et al. ³¹ efectuaron un análisis estadístico retrospectivo de la predictibilidad del resultado precoz del injerto, basándose en pruebas de función hepática, gasometría arterial, tensión arterial, causa de muerte y tiempo total de isquemia del injerto. El principal hallazgo fue la impredecibilidad de la función precoz del injerto basándose en parámetros ampliamente usados en la valoración del donante. Los resultados del análisis revelaron, sin embargo, que estos parámetros tradicionales de la valoración del donante eran altamente inespecíficos en la predicción de mala función del injerto. Sólo la ASAT y el tiempo de protrombina mostraron correlaciones sugestivas con los resultados, pero ninguno de ellos alcanzó significación estadística. La tasa de

supervivencia de receptores de aloinjertos primarios de donantes considerados malos fue la misma que la de donantes considerados buenos.

La consecuencia más inmediata de la escasez de donantes ha sido el amplio uso de “donantes marginales”, como primero demostraron Makowka et al.³¹ y Pruijm et al.³². La definición de “donante marginal” ha variado en diferentes publicaciones, y últimamente ha incluido la obesidad³³. La inclusión dentro de los criterios de selección de donante a los llamados “donantes marginales”, por ejemplo obesos o de edad avanzada, ha conseguido paliar en parte la escasez de órgano³⁴.

Publicaciones previas no consiguieron correlacionar variables del donante con la función del injerto tras el trasplante³³. Dos grupos específicos comúnmente considerados como “subóptimos” fueron los donantes mayores de 60 años y los de peso mayor de 90 Kg³⁶. Post et al.³⁵ revisaron estos grupos de donantes en el año 1991, llegando a la conclusión que el número de donantes podía aumentarse con seguridad liberalizando los criterios de aceptación de donantes al incluir los mayores de 60 años y los de peso superior a 90 Kg, en éstos últimos con la ayuda de la biopsia hepática.

2.6.1 EDAD DEL DONANTE

Inicialmente, el suministro de hígados para el trasplante fue limitado arbitrariamente a una edad máxima de 45 ó 50 años para el candidato a donante³⁷, un límite que Darby et al³⁸ sugirieron que podía ser demasiado restrictivo. Popper³⁹ señaló que el hígado no sufría envejecimiento en la misma medida que el corazón, el riñón y otros órganos.

En la valoración para la donación de un órgano específico, la edad cronológica es menos importante que la edad biológica. El hígado en particular parece, en cierta manera, estar protegido del envejecimiento. Su gran reserva funcional, capacidad de regeneración y abundante aporte sanguíneo son factores claves para prolongar el envejecimiento del hígado en comparación con otros órganos³⁴.

Las modificaciones del hígado con la edad comprenden una disminución del peso que se correlaciona con una disminución del número de hepatocitos, una disminución del flujo sanguíneo hepático y un desequilibrio del metabolismo de algunos fármacos. Sin embargo, no se han observado cambios significativos en los “tests” de función hepática convencionales con la edad²⁹.

Algunos autores han revisado las alteraciones morfológicas, ultraestructurales y funcionales que ocurren con la edad¹⁴³, viendo que hay cambios definidos como una reducción en el peso relativo del órgano, hepatocitos grandes y en menor número, y un aumento en el contenido de pigmento y proteínas en las células. Sin embargo, no parecen ser cambios que hagan a los injertos no aptos para trasplante. Por otro lado, la arterioesclerosis, por razones desconocidas, afecta mucho menos frecuentemente a los vasos de las vísceras abdominales que a los de otros territorios⁴⁰.

La valoración de la calidad del hígado durante la extracción es un juicio subjetivo que se correlaciona con la supervivencia del injerto mejor que otros parámetros objetivos como bilirrubina, albúmina, creatinina, días de hospital, causa de muerte, acidosis o paro cardíaco del donante. Esto se observó en un estudio⁴¹, donde la asociación con la mala supervivencia del injerto se produjo en los hígados de donantes mayores cuya calidad fue considerada regular o mala por el cirujano extractor, mientras que los hígados buenos tuvieron una supervivencia libre de

retrasplante similar a los de donantes jóvenes (87% vs. 91% a los 3 meses). Así, el uso de hígados de donantes mayores considerados de buena calidad por el cirujano extractor, no se asocia a un descenso en la supervivencia del paciente o del injerto tras el trasplante hepático.

Nunca ha sido definido un límite máximo de edad para la donación hepática, pero los órganos de donantes mayores de 50 años raramente fueron usados hasta finales de los años 80, cuando se publicaron varios trabajos sobre el uso con éxito de donantes hepáticos mayores de esa edad⁴¹. En EEUU el uso de hígados de estos donantes aumentó del 17% en 1990 al 31% en 1993, mientras que el tiempo medio de espera del receptor aumentó de 35 a 161 días.

El uso de donantes mayores fue cuestionado por la UNOS. Sus datos demostraron una diferencia significativa en la supervivencia del paciente a un año en receptores de injertos de donantes entre 45 y 55 años comparada con la de donantes de 15 a 45 años. Posteriormente, otros estudios informaron que hígados de donantes mayores de 55 años podían afectar negativamente el resultado del trasplante en términos de supervivencia del injerto⁴². El fallo primario del injerto (FPI o PNF) apareció con más frecuencia tras utilizar injertos de donantes de más edad, siendo también más frecuente la presencia de esteatosis con la edad avanzada²⁹.

Por el contrario, algunos grupos demostraron que hígados de donantes mayores de 50 años podían usarse con el mismo éxito que hígados de donantes jóvenes⁴². A pesar del buen resultado final, la función inicial de los injertos de donantes de mayor edad fue menos satisfactoria, como se demostró por una reducida secreción diaria de bilis y un mayor nivel de bilirrubina. Esta peor función inicial no se correlacionó con una mayor incidencia de esteatosis en el grupo de

donantes de más edad, ya que aún fue evidente tras excluir los injertos esteatósicos²⁹.

Considerando esta función hepática inicial, la mayor proporción de injertos con necrosis celular en el grupo de más edad sugiere que la recuperación retardada de los injertos puede deberse a una mayor sensibilidad a la lesión de preservación. Por ello, la política en estos casos es evitar tiempos de isquemia largos, para así minimizar el riesgo de disfunción del injerto²⁹. Adam et al.⁴³ vieron que la prolongación del tiempo de isquemia por encima de las 12 horas en hígados de donantes de más de 50 años, provocaba un descenso en la supervivencia del receptor en comparación con donantes jóvenes. Por ello, el acortamiento del tiempo de isquemia es especialmente importante cuando se implanta un hígado de mayor edad.

Estudios de París, Pittsburg y UCLA han insistido en la importancia del acortamiento de la isquemia fría en donantes de mayor edad^{34,43,44}: han mostrado una fuerte correlación entre el alargamiento de la isquemia fría por encima de las 12 horas y el grado de necrosis en las biopsias postreperfusión, así como la función retardada del injerto. Por esto, el mantenimiento del tiempo de isquemia fría tan corto como sea posible, es importante para el uso seguro de donantes de edad avanzada. Los esperanzadores resultados de ciertos autores³⁰, pueden estar en relación con el acortamiento del tiempo de isquemia fría y con el hecho que no se adjudicaron los hígados de donantes de más edad sólo a receptores de alto riesgo.

La demostración que hígados satisfactorios podrían ser obtenidos de donantes en buen estado en la séptima década de vida o de más edad, fue seguida por muchas publicaciones confirmativas siendo contrarrestadas por descripciones de peores resultados utilizando hígados geriátricos³³. En un estudio de Adam et al.⁴² la ausencia de

diferencias en el resultado a largo plazo del global de injertos hepáticos independientemente de la edad del donante, sugiere que los resultados han sido obtenidos mediante una limitación de los factores de riesgo controlables como el tiempo de isquemia, prevención de infiltración grasa masiva y apropiado cruce del hígado de donante de más edad con receptores de bajo riesgo. Bajo estas condiciones, pueden obtenerse resultados comparables a los hígados más jóvenes, resultando esto en un considerable aumento del número de donantes.

Por todo ello, cada vez menos la edad del donante es un punto de controversia, aunque quedan pendientes cuestiones en lo que respecta a la limitación impuesta por la edad en la selección del donante y la validez del concepto arbitrario de que cuanto más joven es el donante mejor es el hígado.

La edad del donante mayor de 50 años no debería ser por sí misma una contraindicación para el uso de un injerto con criterios morfológicos, funcionales y, eventualmente, histológicos normales. Sin embargo, debería ser considerada un factor de riesgo respecto a la función posterior, y tendría que acompañarse de una política estandarizada y estricta que minimizara los riesgos relacionados no sólo con el donante y el receptor sino también con el tiempo de preservación. Utilizando hígados de donantes de mayor edad debe evitarse aumentar el riesgo del procedimiento limitando otros factores que pueden lesionar el hígado, como una excesiva manipulación durante la extracción, el tiempo de isquemia fría y la duración de la cirugía⁴¹.

Ningún hígado donante debería rechazarse basándose sólo en la edad sin inspección o biopsia, ya que en esta era de carencia de órganos los donantes de más edad deben continuar utilizándose tras una cuidadosa selección.

2.6.2 SEXO DEL DONANTE

Se ha escrito menos sobre el efecto del sexo del donante en el resultado del trasplante hepático, aunque hay mucha bibliografía, recopilada por Neugarten y Silbier⁴⁵, mostrando peores resultados con aloinjertos hepáticos de donantes mujeres. Otros autores han publicado similares hallazgos con hígados de mujeres en adultos^{46,47}, pero no en niños⁴⁸.

En un estudio de Marino³⁷, los hígados de donantes mujeres tuvieron significativamente peores resultados, con una supervivencia del injerto a dos años de mujer a hombre del 55% (IC 95%, 45-67%), de mujer a mujer del 64% (IC 95%, 54-77%), de hombre a hombre del 72% (IC 95%, 66-78%) y de hombre a mujer del 78% (IC 95%, 70-88%). También Klintmalm⁴⁹ observó que la supervivencia actuarial del 55,9% a dos años del grupo de mujer donante a receptor varón fue la peor, con diferencias significativas respecto a las demás combinaciones. La razón última se desconoce, pero podría explicarse por la mayor edad de las mujeres donantes.

2.6.3 ESTEATOSIS DEL INJERTO

La infiltración grasa hepática puede ocurrir en una variedad de situaciones, siendo las más frecuentes la ingesta de alcohol, la obesidad, los trastornos nutricionales, particularmente la malnutrición, y la diabetes, aunque ésta puede estar en relación con la obesidad⁵⁰. La incidencia de infiltración grasa en estudios de autopsias va del 6,3% al 21%^{51,52,53}.

El factor de riesgo del donante más relacionado con el fallo primario del injerto (FPI o PNF) es el grado de esteatosis, especialmente

macrovesicular³⁰. La primera publicación donde apareció la asociación entre esteatosis macrovesicular severa con FPI fue la de Portman, del grupo de Cambridge⁵⁴.

Una revisión retrospectiva de biopsias hepáticas preoperatorias de hígados preservados con solución Euro-Collins puso de manifiesto que el donante hepático con más del 50% de esteatosis micro o macrovesicular tenía una tasa elevada de FPI⁵. Posteriormente, se halló que la esteatosis microvesicular no afectaba al resultado del injerto, y los hígados con este tipo de esteatosis podían ser usados libremente³⁰.

Hay autores que han utilizado con éxito hígados de donantes de edad avanzada con esteatosis microvesicular de hasta el 70%, y que opinan que se pueden aceptar hígados de donantes con esteatosis macrovesicular menor del 40%³⁰.

Con la solución de preservación UW, en algunos centros se realizan biopsias para identificar hígados de donantes no aceptables por una extensa esteatosis. Desgraciadamente, una biopsia hepática normal no garantiza una adecuada función del injerto⁵.

2.6.4 DONANTES A CORAZÓN PARADO

Pueden establecerse dos grupos de donantes a corazón parado: incontrolado y controlado. El grupo incontrolado sería el de los órganos extraídos tras un período de reanimación cardio-pulmonar y el controlado después de una parada cardio-respiratoria tras extubación en quirófano⁵⁵.

Se ha observado una función adecuada en donantes controlados y “subóptima” en incontrolados, con alta tasa de FPI. La microangiopatía

trombótica podría explicar la elevada incidencia de FPI y de trombosis arterial. Además, habría lesión en células hepáticas parenquimatosas y no parenquimatosas (Kupffer y células sinusoidales de la microvasculatura) por isquemia caliente, preservación fría y reperfusión, pudiendo causar trombosis local de la microvasculatura hepática. Es imposible predecir la función del órgano tras el trasplante y de momento no hay una explicación para la elevada tasa de complicaciones arteriales de donantes a corazón parado⁵⁵.

En donantes a corazón parado los órganos están sujetos a cierto grado de isquemia caliente y sus resultados dependen de minimizarla⁵⁵. Por esto, el principio técnico más importante es que los órganos deben ser enfriados antes de cualquier intento de disección. La clave principal que permite la extracción de múltiples órganos de un único donante es el uso del rápido enfriamiento “in situ”, que permite la extracción de todos los órganos sin apenas tiempo de isquemia caliente⁵. Esto se consigue con el aislamiento del aporte vascular de los órganos, seguido de la heparinización sistémica y su irrigación con solución de preservación fría tan pronto como cesa de fluir la sangre oxigenada caliente. Esta sangre extraída previene la formación de trombos dentro del órgano, enfriándolo inmediatamente para prevenir el daño de la isquemia caliente y llenándolo con la solución de preservación.

2.6.5 OTROS FACTORES

Ha habido discrepancias entre diferentes publicaciones en la asociación entre el Na⁺ en suero del donante y el resultado del injerto y también con la estancia prolongada en UCI del donante^{56,57,58}. En un estudio multicéntrico retrospectivo efectuado por el ELTR (European Liver Transplant Registry) se vio que en los injertos que desarrollaron

FPI, los donantes habían permanecido más tiempo en el hospital antes de la extracción del injerto, con un promedio de 5 días⁵⁹.

En lo referente a los injertos enviados desde otro centro, en un estudio efectuado por el grupo del Hospital de Bellvitge⁶⁰, se vio que los donantes eran de más edad y que el tiempo de isquemia fría era más alargado. Sin embargo, no se observaron diferencias en el resultado del paciente entre injertos enviados o no. Tampoco se hallaron más complicaciones técnicas, a diferencia de otros grupos⁶¹.

2.7 RECEPTOR

La identificación de factores de riesgo pretrasplante puede permitir una mejor asignación de órganos. Shaw et al.⁶² vieron una correlación significativa entre la supervivencia a 6 meses tras el trasplante hepático y alargamiento del tiempo de Quick, momento del trasplante, elevación de bilirrubina, malnutrición y encefalopatía.

Baliga et al.⁶³ constataron que la disfunción renal preoperatoria, el grado C de Child y estancia en UCI antes del trasplante, tuvieron unas mayores tasas de mortalidad hospitalaria, sepsis bacteriana o fúngica, y necesidad de apoyo renal.

Bontempo et al.⁶⁴ observaron que la alteración en la coagulación y el tipo de enfermedad hepática eran predictivos del uso intraoperatorio de sangre y de la supervivencia en adultos. Sin embargo, pacientes con encefalopatía avanzada y alteración en las pruebas de coagulación tuvieron una supervivencia a 6 meses mayor del 50%. Por tanto, ningún factor individual o en combinación tuvo un poder predictivo significativo para contraindicar el trasplante.

En diferentes estudios^{62,63,65}, la cirugía abdominal previa no supuso un aumento de la mortalidad.

2.7.1 SITUACIÓN CLÍNICA PRETRASPLANTE

Al valorar el riesgo del trasplante hepático en general, la fase postoperatoria temprana está influenciada principalmente por el estado clínico del paciente en el momento del trasplante. La situación clínica del paciente es el determinante más importante de la morbi-mortalidad

perioperatoria para cualquier trasplantado. Además, también es el factor más importante en el coste global del trasplante.

2.7.1.1 CLASIFICACIÓN DE LA UNOS

Un determinante mayor en el resultado del trasplante hepático es la situación médica del receptor inmediatamente antes del trasplante. La United Network for Organ Sharing (UNOS) estableció una clasificación de los candidatos a trasplante hepático, según su gravedad al entrar en lista de espera, modificada en abril de 1995, que es la siguiente:

- Status UNOS I: si paciente en UCI e intubado, y con esperanza de vida de horas sin trasplante (urgencia 0);
- Status UNOS II: paciente en UCI no intubado;
- “ III: “ en el hospital;
- “ IV: “ en casa.

Los pacientes que precisaron hospitalización en UCI tuvieron la menor supervivencia, y los mejores resultados se obtuvieron en aquellos receptores que pudieron mantenerse fuera del hospital hasta el momento del trasplante⁴⁰. Los pacientes con status UNOS del II al IV tuvieron una supervivencia equivalente, empeorando significativamente con status I (expectativa de vida menor de 7 días y severos trastornos metabólicos y fallo hepático)⁶⁶. La supervivencia actuarial al año para el grupo UNOS I fue del 57%, para el II del 76%, y para los grupos III y IV del 89%⁶⁷. Eckhoff et al.⁶⁵ observaron que la supervivencia del paciente y del injerto al año era significativamente peor para receptores status UNOS I, y en el análisis multivariante de pacientes UNOS I, que la encefalopatía de alto grado y el TTPA (tiempo de trombloplastina parcial) prolongado fueron los únicos factores de riesgo significativo que afectaron negativamente la supervivencia postoperatoria.

2.7.1.2 CLASIFICACIÓN CHILD-PUGH-TURCOTTE

	1	2	3
Ascitis	Ausente	Moderada	“A tensión”
Encefalopatía	Ausente	Grado I-II	Grado III-IV
Albúmina (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Bilirrubina (mg/dl)	<2	2-3	>3
En CBP	<4	4-10	>10
T. protrombina (%)	>65	40-65	<40

La suma de los puntos de cada variable produce la clasificación siguiente:

Child A: 5-6 puntos; Child B: 7-9 puntos y Child C: 10-15 puntos

Para ciertos autores⁶⁷, el grado de ascitis pretrasplante condicionaría morbi-mortalidad postrasplante, pero no en cambio otras variables de la clasificación de Child.

Para otros autores, existiría una relación entre encefalopatía pretrasplante y complicaciones o muerte postrasplante por infecciones⁶⁷, hecho explicable por el papel que tiene el hígado en la inmunidad y defensa contra la infección. El hígado “nuevo” recupera inmediatamente su función hepática, pero su papel en la defensa contra la infección tardaría más tiempo en producirse. Esto explicaría la mayor tendencia a las infecciones que tendrían los pacientes con una hepatopatía más avanzada.

Por último, la desnutrición pretrasplante⁶⁸ provocaría más susceptibilidad a la infección y a la disfunción del injerto, así como una mayor mortalidad a los 6 meses postrasplante.

2.7.2 EDAD DEL RECEPTOR

La edad cronológica no debería ser por sí sola una contraindicación al trasplante, siendo la edad fisiológica la más importante y la que debe evaluarse, sobre todo para la situación cardiovascular y la neuropsiquiátrica⁶⁹. Calne dijo que la edad biológica y otros factores, como el estado físico y psíquico del paciente, deberían ser considerados más importantes que la edad cronológica a la hora de incluir a un paciente en lista de espera para recibir un trasplante hepático⁷⁰.

Hasta la década de los años 80, el límite de edad para recibir un trasplante hepático era de 50 años. Posteriormente, diversos grupos de trasplante norteamericanos publicaron sus resultados, demostrando la eficacia del trasplante en pacientes de edad superior⁷¹⁻⁷³.

Durante la década de los 80, la edad superior a 55 años se consideraba una contraindicación relativa al trasplante hepático, y la edad superior a 60 años una contraindicación absoluta⁷⁴. En España, a pesar de que la esperanza de vida era mayor de 74 años, la edad superior a 60 años se consideraba una contraindicación absoluta o relativa en la mayoría de centros. Sin embargo, desde hace varios años la mayoría de hospitales han ido incluyendo pacientes mayores de 60 años si, a parte de la enfermedad hepática, las condiciones generales del paciente lo permiten.

La razonable presunción de que la edad avanzada debería asociarse a una mayor morbi-mortalidad perioperatoria, no se vio confirmada por las primeras publicaciones que analizaron este aspecto. Así, Stieber et al.⁷², del grupo de Pittsburg, presentaron sus resultados comparativos en pacientes mayores y menores de 60 años, señalando que la edad avanzada no constituía una contraindicación al trasplante

debido a que el pronóstico era similar al del resto de la población adulta. Apuntaban, sin datos que lo confirmaran de forma estadísticamente significativa, que tanto el régimen de inmunosupresión como la incidencia de rechazo debían ser menores en pacientes más ancianos dada la relativa inmunodepresión natural de dichos pacientes⁷⁰.

Algunos trabajos han revisado específicamente el aumento de edad y el trasplante hepático. Ciertos autores valoraron supervivencia, rechazo, fallo renal postoperatorio, estancia hospitalaria y supervivencia del injerto, no viendo que la edad fuese una variable significativa⁷⁵. En general, otros estudios observaron conclusiones similares⁷⁵.

Sin embargo, Belle et al.⁷⁶, en un análisis multivariante, hallaron que el aumento de la edad del receptor tenía un efecto adverso en la supervivencia, y una revisión multicéntrica en EEUU halló una “mayor persistencia del exceso de riesgo inicial”⁷⁷.

Los resultados de receptores de mayor edad en trasplante de otros órganos, han demostrado que la edad más avanzada no debería ser una contraindicación.

Un análisis retrospectivo caso-control de 40 pacientes mayores de 60 años trasplantados⁷⁵, demostró que no sufrían una mayor morbi-mortalidad que pudiera excluirlos de la consideración de trasplante. No observaron diferencias significativas entre pacientes mayores y jóvenes en cuanto a estado preoperatorio, intervenciones intraoperatorias, o valoración de resultados por supervivencia, por tasa de complicaciones infecciosas, quirúrgicas o rechazo, o por duración de la estancia en UCI. La única diferencia significativa entre grupos de edad fue la estancia media hospitalaria, que fue de 24 días para los mayores de 60 años y de 20 días para los más jóvenes. Ya que no hubo diferencia en la tasa de complicaciones, pudiera ser que los pacientes mayores tardaran más en

recuperarse de las mismas complicaciones. Concluyeron que la edad hasta 70 años no debería ser una barrera para el trasplante hepático.

Otro estudio⁷⁰ demostró que la edad como factor independiente no es un parámetro útil para decidir la inclusión o exclusión de los pacientes cirróticos en lista de espera de trasplante, ya que no influye negativamente ni en la supervivencia ni en la calidad del trasplante. La única característica negativa en la evolución de los pacientes mayores de 60 años fue el mayor riesgo de padecer complicaciones cardíacas postrasplante. La incidencia de enfermedades cardiovasculares en la población aumenta con la edad como consecuencia del envejecimiento. Sin embargo, los pacientes cirróticos presentan, en general, un menor grado de arterioesclerosis para su edad debido probablemente al efecto protector de las alteraciones de la hemostasia y coagulación, y al incremento de sustancias vasodilatadoras circulantes que ocurre en la cirrosis. Por esto, la mayor incidencia de problemas cardiovasculares que aparece con la edad, no contribuye a un descenso en la supervivencia de estos pacientes.

Otro de los problemas que se han señalado en pacientes trasplantados en relación con la edad, es la mayor incidencia de neoplasias postrasplante⁷⁰, como consecuencia de la inmunosenescencia, particularmente de la respuesta mediada por linfocitos T, y del deterioro de la carga genética en función del tiempo.

El debate respecto al límite de edad en el trasplante hepático se centra en decidir si debe darse prioridad a los pacientes más jóvenes, aún aceptando que los resultados postoperatorios y durante los primeros años son similares, ya que el número de órganos es limitado.

Con una buena selección de los candidatos mayores de 60 años, los resultados de hospitales con experiencia, como el King's College

Hospital de Londres, son similares en los pacientes de mayor edad, teniendo éstos únicamente una estancia hospitalaria más prolongada⁷⁵. A la misma conclusión llega el grupo de Hannover, cuando la indicación es por enfermedad benigna⁷⁸.

Además de los resultados a corto plazo, el argumento más importante que se ha utilizado en defensa del trasplante a pacientes de edad avanzada ha sido que el número de donantes ha aumentado a expensas fundamentalmente de utilizar órganos de personas añosas. Actualmente muchos grupos están utilizando órganos de personas mayores de 70 e incluso 80 años.

Shaw⁷¹, de la Universidad de Nebraska, hace un llamamiento a tomar decisiones responsables con el fin de obtener el máximo beneficio de los escasos donantes y del dinero público, debiéndose valorar este beneficio según la cantidad y calidad de los años de vida ganados.

2.7.3 FUNCIÓN RENAL

Un análisis multivariante de factores de riesgo pretrasplante vio que la elevación de creatinina fue el único que afectó significativamente la supervivencia postoperatoria⁶⁵. Cuervas Mons et al.⁷⁹, por su parte, vieron que una elevada creatinina en suero era el mayor factor de riesgo para la mortalidad. Éstas y otras publicaciones⁸⁰ han enfatizado el negativo impacto del disfuncionalismo renal en la supervivencia tras el trasplante hepático.

En contra de éstos y de otros estudios, Gonwa et al.⁸¹ vieron que la función renal no parecía tener influencia en los resultados tras el trasplante. Una explicación podría ser que otros estudios no discriminaban el síndrome hepatorenal (SHR) de otras causas de

disfunción renal. El trasplante de pacientes con SHR fue un procedimiento más complicado y caro, con una media de hospitalización de 42 días (27 sin SHR), precisando más estancia en UCI y más tratamiento con diálisis tras el trasplante. Con SHR hubo una significativa disminución de la supervivencia a 5 años comparada con pacientes sin SHR. Sin embargo, hay que enfatizar que la tasa de supervivencia del 60% en pacientes con SHR es muy superior a la de cualquier terapia médica alternativa.

2.7.3.1 SÍNDROME HEPATORRENAL (SHR)

Fue descrito por Bongiovanni en 1951⁸² y su origen es funcional, siendo el estadio final de un complejo trastorno hemodinámico asociado con hipertensión portal, vasodilatación arterial periférica, hipovolemia efectiva y estado hiperkinético. A pesar de estar disminuidas las resistencias vasculares sistémicas, las intrarrenales están aumentadas.

El síndrome hepatorenal se caracteriza por manifestaciones clínicas y bioquímicas de severa hipoperfusión renal, como oliguria, baja concentración de sodio en orina con elevada osmolalidad urinaria y aumento de azotemia y de concentración plasmática de creatinina.

La patogénesis del SHR está unida estrechamente a los trastornos hemodinámicos sistémicos que aparecen en la cirrosis, y que conducen a retención de sodio y formación de ascitis. Cuando el balance compensatorio entre mecanismos vasoconstrictores y vasodilatadores se pierde por cualquier motivo, las resistencias vasculares renales aumentan dramáticamente y se desarrolla SHR. Los pacientes con cirrosis descompensada tienen elevados niveles de renina, aldosterona, norepinefrina y ADH (hormona antidiurética), estando en riesgo de isquemia renal y SHR.

El tratamiento de SHR es frustrante. A pesar de aumentar el conocimiento sobre su patogénesis, el tratamiento del SHR continúa sin resolverse. Teóricamente, debería conseguirse una vasodilatación intrarrenal junto con un aumento de las resistencias vasculares sistémicas y de la presión de llenado arterial. En muchas unidades hepáticas se emplean con frecuencia bajas dosis de dopamina u ornipresina para evitar un mayor deterioro de la función renal en pacientes con enfermedad hepática grave a la espera de trasplante hepático. Éste es hasta el momento el único tratamiento efectivo del SHR, permitiendo la recuperación de la función renal y prolongar la supervivencia⁸³.

Sin embargo, los cirróticos con SHR son pacientes de mucho riesgo para la cirugía, debido a la elevada frecuencia de infecciones o de otras complicaciones que amenazan la vida. Por ello, la identificación de criterios clínicos o bioquímicos simples en pacientes con elevada probabilidad de desarrollar SHR, puede permitir un trasplante hepático a tiempo con mayor posibilidad de éxito⁸³.

2.7.4 TIPSS PRETRASPLANTE (Transiugular porto-systemic shunt)

En el pasado, los artículos del tratamiento del potencial receptor de trasplante hepático con hemorragia aguda o crónica por varices, se centraban en el uso apropiado de la terapia médica, la escleroterapia endoscópica o la ligadura con bandas, el papel de los procedimientos quirúrgicos derivativos, y el momento del trasplante hepático. El tipo óptimo de procedimiento quirúrgico derivativo era también debatido, ya que éste influía en la realización de un futuro trasplante hepático. La introducción de un nuevo procedimiento radiológico, el TIPSS, añadió un procedimiento no quirúrgico para el tratamiento de un potencial receptor de trasplante con hemorragia por varices⁵.

Colpinto et al.⁸⁴ crearon el primer "shunt" porto-sistémico intrahepático en humanos, mediante la dilatación con balón entre las venas suprahepáticas y la vena porta del hígado, pero no se colocó "stent" y el "shunt" tempranamente se cerró. El primer "shunt" portosistémico transyugular intrahepático (TIPSS) con éxito en el humano, fue realizado en 1988 por Richter⁸⁵.

Este procedimiento radiológico crea un "shunt" intrahepático, que por ello no interfiere con la cirugía del trasplante, disminuyendo la hipertensión portal y controlando el sangrado por varices sin la esperable morbi-mortalidad de un procedimiento quirúrgico mayor. Los resultados demostraron que el TIPSS resultaba un excelente puente al trasplante. El procedimiento proporciona el control de la hemorragia aguda por varices y previene con efectividad el resangrado. Además, puede disminuir la pérdida sanguínea intraoperatoria durante el trasplante debido a la disminución de la hipertensión portal. También se ha utilizado con éxito en potenciales receptores con ascitis intratable⁵.

En un estudio de Menegaux et al.⁸⁶, comparado con el SPS ("shunt" porto-sistémico) quirúrgico, el TIPSS previo al trasplante hepático disminuyó las pérdidas por sangrado intraoperatorio y las necesidades de transfusión de concentrados de hematíes, plasma y plaquetas. El tiempo operatorio y la media de estancia en UCI y en el hospital tras trasplante fueron significativamente menores en el grupo TIPSS. Además, observaron una tendencia hacia una mejor función primaria del injerto en los pacientes con TIPSS respecto a los de SPS. Por último, el coste hospitalario medio total del trasplante fue un 23% menor en pacientes con TIPSS previo.

El entusiasmo respecto a una mayor aplicación de este procedimiento se ha visto frenado por algunos factores, entre los que se encuentran que el "shunt" es difícil de realizar técnicamente, una alta

incidencia de trombosis del “shunt” de hasta el 50% publicada en algunas series debido al rápido desarrollo de hiperplasia intimal, y que la incidencia de encefalopatía hepática incapacitante tras el procedimiento es de hasta un 25%⁵.

Por el contrario, la alta tasa de permanencia del "stent" observada en algunos estudios⁸⁶, cuando el intervalo entre TIPSS y trasplante fue relativamente corto, permite concluir que el TIPSS es un procedimiento atractivo como puente corto al trasplante hepático.

2.7.5 ENFERMEDAD HEPÁTICA

Dos factores tienen el mayor impacto en las tasas de supervivencia tras un trasplante hepático primario: la causa de la enfermedad hepática del paciente y la gravedad de las condiciones generales del paciente en el momento del trasplante. Pacientes adultos con enfermedades colestáticas como la CBP, y niños con enfermedades hepáticas metabólicas, presentan tasas de supervivencia a un año por encima del 90%. Por el contrario, las peores tasas de supervivencia se dan en pacientes con hepatitis crónica B o cáncer hepatobiliar⁵.

2.7.5.1 ENFERMEDAD HEPÁTICA ALCOHÓLICA

La enfermedad hepática alcohólica (cirrosis de Laennec) es actualmente una indicación frecuente de trasplante hepático en adultos, pudiendo superar el 70% en algunos centros. Esto contrasta ampliamente con las publicaciones iniciales en las que suponía menos del 10% de los pacientes trasplantados. La mayoría de centros han adoptado guías estrictas para los pacientes con cirrosis de Laennec que incluyen normalmente un período de abstinencia, inclusión en un programa de tratamiento antes del trasplante, reconocimiento y

comprensión por parte del paciente de su problema con el alcohol, y un compromiso de la abstinencia alcohólica tras el trasplante. Con estas premisas, los resultados de pacientes con cirrosis de Laennec trasplantados son equivalentes a los de otras enfermedades hepáticas⁵.

2.7.5.2 HEPATITIS B Y ENFERMEDAD MALIGNA

El trasplante de pacientes con hepatitis crónica B y cáncer hepatobiliar ha sido controvertido. La mayoría de pacientes desarrollan una agresiva recidiva de la hepatitis B en el hígado trasplantado, cuyos resultados son unas menores tasas de supervivencia del paciente y del injerto. Esto ha llevado a algunos grupos a abandonar el trasplante hepático en estos pacientes. Una situación parecida existe con los pacientes con enfermedades malignas hepatobiliares, tanto hepatomas como colangiocarcinomas⁵. A pesar de que los pacientes con enfermedades hepáticas malignas tienen unas excelentes tasas iniciales de supervivencia del paciente y del injerto, a largo plazo son malas y menores a 20% en 5 años, debido a la alta incidencia de recidiva tumoral.

Ningún estudio, de los numerosos iniciados, ha tenido un seguimiento suficiente para confirmar la utilidad de la quimioterapia adyuvante combinada con el trasplante hepático⁵. Bismuth y Houssin⁸⁷ han argumentado que los pacientes con hepatomas pequeños en hígado cirrótico son los únicos pacientes que deberían ser tratados con trasplante, ya que estos pacientes experimentan una baja tasa de recidiva tumoral. Ellos creen que el trasplante es más apropiado que la resección en este grupo seleccionado de pacientes, a pesar de que esto también es controvertido.

Existe un acuerdo general que el trasplante de pacientes con hepatitis crónica B o enfermedad maligna hepatobiliar debería efectuarse sólo como parte de protocolos bien definidos a la vista de la escasez de

donantes de órganos. El argumento principal es que algunos pacientes tienen enfermedades curables con el trasplante y que raramente recidivan en el hígado trasplantado, y estos pacientes deberían tener prioridad sobre los pacientes con hepatitis crónica B o cáncer, en los que claramente hay menores tasas de supervivencia del paciente y del injerto tras el trasplante hepático.

2.7.5.3 FALLO HEPÁTICO AGUDO

El grupo de Hannover sugirió que la hepatectomía total podía mejorar temporalmente el status hemodinámico de pacientes con fallo hepático agudo⁸⁸. Algunos pacientes con el llamado “síndrome hepático tóxico” de necrosis hepática o del injerto, y también en traumatismo hepático severo con riesgo de exsanguinación, han sido salvados con un procedimiento en dos tiempos: hepatectomía total y shunt porto-cava temporal en la primera operación, y subsecuente reemplazamiento hepático en una segunda operación tan pronto como se disponga de un aloinjerto. Bastante sorprendentemente, fueron tolerados períodos de hasta 48 horas¹. La ventaja de este procedimiento es que las fatales consecuencias sistémicas de un hígado necrótico o sangrante pueden verse significativamente reducidas, incluso antes de que un donante esté disponible. Sin embargo, en contraste con los pacientes con hígado necrótico por fallo del injerto hepático, la inestabilidad hemodinámica es rara en pacientes con hepatitis fulminante, por lo que la esperada mejoría del status hemodinámico debería sopesarse con el riesgo de no hallar un donante.

Una hepatitis es fulminante cuando una hepatitis aguda se complica con fallo hepático agudo y encefalopatía en menos de dos semanas tras el inicio de la ictericia, y subfulminante si esto mismo ocurre entre dos y doce semanas.

Las hepatitis fulminante y subfulminante conllevan un pronóstico sombrío, con una tasa de mortalidad del 80 al 85%. La causa principal de muerte es la descerebración, como resultado del edema cerebral⁸⁹.

A lo largo de los últimos años, el trasplante hepático ha surgido como la terapia óptima para pacientes con fallo hepático agudo o subagudo⁵. El uso de injertos marginales, antes rechazados para trasplante, permite trasplantar al 83% de pacientes, pero es responsable de una mayor mortalidad⁸⁹.

Un 20-25% de pacientes con hepatitis fulminante se recuperarán sin necesidad de trasplante, por lo que es clave trasplantar a aquellos pacientes que podrían morir. Los criterios para decidir el trasplante son particulares de cada centro⁸⁹. En el Hospital Beaujon de París⁹⁰, los factores predictivos de muerte sin trasplante en más del 90% de casos y criterios por tanto para trasplante hepático, son:

- Edad menor de 30 años y confusión o coma (encefalopatía 3-4) con nivel de factor V inferior al 20%.

- Edad mayor de 30 años y confusión o coma con nivel de factor V inferior al 30%.

A pesar de haber una alta tasa de muertes antes y después del trasplante, un envío temprano del paciente a un centro especializado, un correcto tratamiento del edema cerebral antes y después del trasplante, y una mejor prevención del rechazo de injertos ABO incompatibles, son todos ellos factores a mejorar.

La monitorización de la PIC (presión intracraneal) es fundamental tan pronto como el paciente precise ventilación mecánica, ya que la principal causa de muerte postrasplante es el edema cerebral, que

parece ya estar presente antes del trasplante, siguiéndole en frecuencia las complicaciones sépticas⁸⁹.

En un estudio de Bismuth et al.⁸⁹, los factores predictores independientes de menor supervivencia del paciente y del injerto fueron los injertos reducidos, “split”, o esteatósicos, y de menor supervivencia sólo del injerto, la incompatibilidad de grupo ABO. En esta serie, la supervivencia del paciente con hepatitis fulminante a un año fue del 65,8% y con hepatitis subfulminante del 72,1%.

Se han desarrollado nuevas técnicas para intentar paliar la escasez de donantes hepáticos adecuados, permitiendo un trasplante precoz antes de que las condiciones clínicas del paciente se deterioren⁵. Así, se han publicado casos exitosos de trasplante heterotópico⁹¹ y de auxiliar ortotópico^{92,93}, procedimiento este último que precisa hepatectomía parcial izquierda del hígado nativo. Los autores postulan que el trasplante auxiliar ortotópico o heterotópico puede, si el hígado nativo se recupera, permitir una eventual supresión de la inmunosupresión y la atrofia o extracción quirúrgica del injerto. La principal desventaja de estos procedimientos es que técnicamente son más difíciles y que pueden retrasar la obtención de una satisfactoria función del injerto.

Por último, el uso de trasplante urgente de donante vivo emparentado puede permitir que pacientes pediátricos seleccionados sean trasplantados tan pronto como sus condiciones lo exijan sin tener que esperar a un donante cadáver.

2.7.5.3.1 INCOMPATIBILIDAD DE GRUPO SANGUINEO ABO

Una conferencia de consenso en indicaciones de trasplante hepático⁹⁴ estableció que estaba justificado el uso de injertos ABO

incompatibles para tratar el fallo hepático fulminante o subfulminante. A pesar de que las tasas de supervivencia de estos trasplantes de grupo sanguíneo incompatible han sido aceptables teniendo en cuenta la situación clínica crítica en la que han sido realizados, sus resultados son inferiores a cuando los hígados han sido trasplantados con compatibilidad de grupo sanguíneo⁵.

En Europa, el 8% de trasplantes hepáticos urgentes son con injerto incompatible ABO, y en el registro americano de la UNOS el 6,9% de adultos y el 2,4% de pediátricos⁶⁸.

En un estudio del Hospital Paul Brousse⁶⁸ sobre injertos con incompatibilidad ABO, las tasas de supervivencia a 5 años del paciente y del injerto fueron del 50% y 20% respectivamente. Además, en el grupo de pacientes con fallo hepático agudo, la incompatibilidad ABO no tuvo un impacto significativo en la supervivencia del paciente. Sin embargo, la supervivencia del injerto fue significativamente peor debido a una mayor incidencia de rechazo hiperagudo (20%), trombosis vascular, y lesión de vía biliar (56%). La baja supervivencia de los injertos (30% a 1 año y 20% a 5 años), fue similar a la publicada en el Pitt-UNOS (49% a 1 año y 39% a 3 años) y en el Registro Europeo (30% a 1 año y 23% a 5 años).

En este estudio, la elevada incidencia de complicaciones biliares y vasculares (56%), estuvo probablemente relacionada con la respuesta humoral directa contra los antígenos del grupo sanguíneo expresados por las células endoteliales y del epitelio biliar⁶⁸. De acuerdo con otros autores⁹⁵, estas lesiones no tienden a resolverse y, por lo general, llevan a un aumento de las complicaciones sépticas biliares. Los intentos de una reparación vascular o biliar tienden a fallar, y la única opción curativa es el retrasplante, que debe realizarse antes de que estas complicaciones sépticas se desarrollen.

Para Farges et al.⁶⁸, la justificación para aceptar o no un injerto ABO incompatible en las situaciones urgentes dependería de una elección personal en dar prioridad a un paciente con una situación aguda que amenaza su vida, o en dar al injerto la mayor opción de éxito. Para evitar esta difícil elección, los autores creen que los esfuerzos deberían encaminarse a aumentar el número de donantes en Europa mediante, por ejemplo, la creación de una lista de emergencia supranacional, desarrollando medidas más eficaces de control de la respuesta humoral o, como alternativa, estrategias de soporte artificial que podrían permitir retrasar el trasplante con seguridad.

2.7.6 CROSSMATCH (COMPATIBILIDAD INMUNOLÓGICA CRUZADA)

A pesar de haberse observado que el hígado es inusualmente resistente al rechazo hiperagudo, ciertas publicaciones habían indicado que un Crossmatch positivo afectaba adversamente al trasplante hepático incluyendo la supervivencia del injerto y del paciente. Posteriormente otros autores no hallaron asociación entre Crossmatch positivo y fallo del injerto, y un análisis de grandes series en la era de la ciclosporina no mostró diferencias en la supervivencia del injerto y del paciente según los resultados del Crossmatch, causando dudas sobre la relevancia de este test en la clínica del trasplante⁵⁶.

Aun con el alargamiento de los tiempos de preservación con la solución UW, no se hace ningún esfuerzo para realizar un cruce inmunológico de donante y receptor. Ciertos estudios indicaron que un Crossmatch positivo se asociaba con un pronóstico peor, pero los datos no fueron suficientes para justificar preferencias por un receptor potencial basándose en los resultados del tipaje tisular o Crossmatch⁵.

2.8 TÉCNICA QUIRÚRGICA

En una revisión de la historia de la cirugía hepática en 1991, Foster⁹⁶ afirmaba que “la hepatectomía total con trasplante hepático ortotópico puede ser la operación más difícil nunca ideada, tanto técnica como psicológicamente”.

El trasplante hepático consiste en un procedimiento con tres operaciones en un día muy largo: hepatectomías de donante y receptor, e implante del hígado donado.

La técnica quirúrgica en el donante fue descrita por Starlz^{97,98}, por lo general combinando la extracción de ambos riñones y el hígado.

La técnica clásica en el receptor, también descrita por Starlz⁹⁹, implica la resección de la vena cava inferior junto con el hígado, desde por encima de las venas renales hasta el diafragma, siendo reemplazada por un segmento de vena cava retrohepática que acompaña al injerto y dentro del cual drenan las venas suprahepáticas.

Una variante de la técnica clásica, descrita por Calne¹⁰⁰ en 1968 y popularizada muchos años más tarde por Tzakis¹⁰¹, y conocida como técnica de “piggy-back”, consiste en la preservación de toda la vena cava inferior retrohepática, que se separa del hígado ligando las venas que van del lóbulo caudado a la cava. Luego se coloca un clamp en el origen de las venas suprahepáticas y se extrae el hígado. El drenaje venoso del injerto se realiza a través de la vena cava suprahepática tras anastomosarla a la boca creada por la comunicación de las venas suprahepáticas preservadas en el receptor.

Aunque en lo fundamental la técnica quirúrgica no ha variado en los últimos años, la mortalidad perioperatoria ha experimentado una evidente mejoría.

2.8.1 BYPASS VENO-VENOSO

El bypass veno-venoso desarrollado en 1983 por Shaw y Denmark¹⁰², del grupo de Pittsburg, resultó útil para mantener el estado hemodinámico y disminuir la congestión esplácnica durante la fase anhepática, siendo adoptado posteriormente por la mayoría de grupos⁴.

El entusiasmo por el uso generalizado del bypass disminuyó con el aumento de la sofisticación técnica y anestésica del trasplante hepático, y la introducción de alternativas estratégicas como la técnica de “piggy-back” con preservación de la vena cava, y el uso selectivo de bypass total o parcial basado en criterios hemodinámicos.

El bypass veno-venoso se consideró asociado con una reducción de la pérdida sanguínea intraoperatoria y del fallo renal postoperatorio, mejorando los trastornos metabólicos y hemodinámicos durante la fase anhepática, pero aumentaba el tiempo necesario para realizar una disección meticulosa o enseñar a otros cirujanos la técnica.

Otras consideraciones asociadas con el uso del bypass veno-venoso incluían mayor tiempo operatorio adicional y gasto, morbilidad potencial por embolismo pulmonar o aéreo, síndrome de reperfusión y complicaciones de herida en incisiones inguinal o axilar¹⁰³, lo que cuestionó la necesidad de su utilización sistemática.

En los grupos que lo utilizan selectivamente, el bypass veno-venoso porto-fémoro-axilar¹⁰⁴, se indica cuando no hay tolerancia

hemodinámica al clampaje de la vena cava o se produce hemorragia importante del área de disección por hipertensión portal. La estabilidad hemodinámica se determina por el test de clampaje de la vena cava infrahepática y de la porta antes de la desvascularización hepática. Si la presión sanguínea sistólica permanece por encima de 100 mmHg durante 5 minutos utilizando sólo infusión de volumen intravascular, entonces el trasplante se realiza sin bypass.

2.8.2 TÉCNICA “PIGGY-BACK”

“Piggy-back” es un término anglosajón que designa la manera de llevar a alguien “a costas”. Esta metáfora ilustra perfectamente la técnica de trasplante hepático que consiste en conservar la continuidad de la vena cava del receptor para implantarle un segmento de vena cava del injerto, englobando el ostium de las venas suprahepáticas¹⁰⁵.

La fase anhepática es una de las más críticas de la operación del trasplante. Con la técnica clásica, tanto la vena cava inferior como la porta son clampadas en esta fase del procedimiento, causando inestabilidad hemodinámica. En pacientes cirróticos, la oclusión de la porta es hemodinámicamente bien tolerada debido a la presencia de "shunts" portosistémicos, ya que a menudo tienen flujo hepatofugo. Por ello, los cambios hemodinámicos en la fase anhepática están generalmente relacionados con la oclusión de la vena cava. Además, ciertos autores han demostrado que la técnica "piggyback" con preservación del flujo de la vena cava, proporciona estabilidad hemodinámica en la fase anhepática y obvia la necesidad del bypass veno-venoso.

El descenso del tiempo de isquemia caliente con omisión del bypass veno-venoso, puede evitar una excesiva lesión de reperfusión del

injerto sin incurrir en fallo primario del injerto, el incremento de estancia hospitalaria, las necesidades de diálisis, u otras secuelas a largo plazo.

Cherqui et al¹⁰⁷ propusieron el uso de un "shunt" porto-cava transitorio de forma sistemática con el procedimiento "piggyback" para conseguir la estabilidad hemodinámica durante el trasplante. Otros autores¹⁰⁶, prefieren reservar el "shunt" porto-cava en pacientes que precisarían bypass veno-venoso por hipertensión portal severa, lo que representaría aproximadamente un 10% de pacientes.

La técnica "piggyback" se asocia con una menor incidencia de disfunción renal, menor consumo de derivados sanguíneos y menor estancia hospitalaria, contribuyendo todo esto a disminuir el coste del trasplante. La menor estancia hospitalaria y en UCI podría estar relacionada con la estabilidad intraoperatoria, evitando la sobrecarga de fluidos, y con mínimos requerimientos transfusionales, dando como resultando una extubación y una recuperación precoces.

La técnica "piggyback" sin oclusión de la cava es posible en la mayoría de pacientes, es segura y ha reducido el uso del bypass veno-venoso al 15%. Evita la disección retrocava, facilita el retrasplante, y se asocia con una fase anhepática corta, bajo consumo de derivados sanguíneos y corta estancia hospitalaria y en UCI¹⁰⁶.

2.8.3 ANATOMÍA VASCULAR Y BILIAR

En un período de 20 años, Michels¹⁰⁸ disecó 200 cadáveres hallando que la anatomía convencional de los libros sobre el aporte arterial del hígado estaba presente en sólo el 55% de sus disecciones. También observó que el aporte arterial de la vesícula se originaba de una única arteria cística derivada de la arteria hepática derecha en sólo el

63% de los casos. Halló que en un 25% de los casos, la arteria gástrica izquierda daba origen a la arteria hepática izquierda, habiendo en casi la mitad de estos casos una arteria hepática izquierda adicional, mientras que en el resto era la única presente. En un 17% de los casos había una arteria hepática derecha adicional procedente de la arteria mesentérica superior, y en un 12% la arteria del lóbulo hepático derecho provenía de esta arteria.

La técnica de extracción en bloque, o técnica rápida, ha permitido una más cuidadosa disección de la irrigación arterial y, por ello, un fácil reconocimiento de anomalías vasculares.

El síndrome de Budd-Chiari describe pacientes con trombosis de las venas suprahepáticas o de la vena cava inferior. Su etiología a menudo es desconocida⁶, y el resultado final es el desarrollo de fibrosis hepática y cirrosis. Los criterios usados para realizar un procedimiento de “shunt” selectivo en lugar del trasplante son la ausencia de encefalopatía y tener una síntesis hepática preservada.

No hace demasiados años, la trombosis de la vena porta era una contraindicación para el trasplante hepático. A pesar de que actualmente se continúa valorando el flujo de la vena porta, su oclusión ya no se considera un factor excluyente en la selección del paciente.

En 1985 Shaw et al.¹⁰⁹ publicaron el uso de diversos injertos vasculares del donante (vena ilíaca, vena cava inferior o arteria pulmonar) para obviar la zona trombosada entre las venas porta del donante y del receptor. Tzakis et al.¹¹⁰ mejoraron esta técnica en 1989 con sus “jump” de injertos venosos desde la vena mesentérica superior a través de un túnel en el mesocolon transversal anterior al páncreas.

Calne¹¹¹ consideró la reconstrucción biliar del trasplante hepático como el “talón de Aquiles” del procedimiento. Años más tarde, el procedimiento de elección en la mayoría de pacientes es la anastomosis colédoco-colédoco, reservándose la colédoco-yeyunostomía en Y de Roux para pacientes con patología primaria de vía biliar y para niños con atresia biliar.

2.8.4 OTROS FACTORES OPERATORIOS

2.8.4.1 TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA INTRAOPERATORIA

La transfusión sanguínea intraoperatoria parece tener un efecto inmunosupresor preventivo del rechazo del injerto dependiente del volumen transfundido.

Sin embargo, se han observado menores tasas de supervivencia del injerto y del paciente cuando se transfundieron grandes cantidades de sangre intraoperatoriamente, relacionándose este hecho con la mayor incidencia de complicaciones, principalmente infecciosas¹¹².

2.8.4.2 TIEMPO DE ISQUEMIA

Nuño et al.¹¹³ observaron que cuando el implante del órgano fue realizado inmediatamente tras la extracción, la tasa de supervivencia fue del 72% independientemente de la solución de preservación empleada (Euro-Collins o Belzer). Por el contrario, la supervivencia disminuyó al 52% ($p < 0,05$) cuando el trasplante se realizó como cirugía programada durante el horario laboral normal (tiempo medio de isquemia fría superior a 12h).

Por su parte, Rossi et al.¹¹⁴ vieron un aumento significativo de la mortalidad cuando el tiempo de isquemia fría era mayor a 12 horas. Sin embargo, otros autores¹¹⁵ no encontraron relación entre el tiempo de isquemia y la mortalidad.

Furukawa et al.¹¹⁶ y Ploeg et al.¹¹⁷ detectaron una mayor incidencia de fallo primario del injerto y retrasplante con tiempos isquemia largos, mientras que otros autores¹¹³ observaron una mayor incidencia de trombosis arterial, circunstancias todas ellas relacionadas con la mortalidad.

Por ello, puede concluirse que es preferible programar el procedimiento del trasplante hepático tan pronto como sea posible tras la donación del órgano.

2.8.4.3 SÍNDROME DE REPERFUSIÓN

Tras la revascularización del injerto puede producirse el llamado síndrome de reperfusión, o postreperfusión, caracterizado por una intensa disfunción miocárdica con una disminución de la presión arterial media superior al 30 %, una disminución de las resistencias vasculares sistémicas y de la frecuencia cardíaca, y que precisa tratamiento con potentes agentes inotrópicos¹¹⁸. Aunque no se conoce su origen, se especula que su causa puede ser la liberación de sustancias vasoactivas e inotrópicas negativas y de potasio desde el injerto isquémico.

2.9 INMUNOLOGÍA DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

El CMH, complejo mayor de histocompatibilidad, juega un importante papel en el éxito del trasplante renal y de médula ósea. Sin embargo, el papel preciso del CMH en el trasplante hepático todavía no está resuelto, y la compatibilidad HLA (antígenos de los linfocitos humanos) raramente se determina pretrasplante.

Se ha observado inmunotolerancia en trasplantes hepáticos de cerdos y en algunas razas de ratas, y hay evidencias que sugieren que también existe en cierto grado en humanos. El mecanismo de esta tolerancia inmunológica no está claro.

Starzl et al. propusieron que el injerto donante contiene linfocitos y otras células no parenquimatosas que circulan hacia el tejido linfoide del huésped, manteniendo un estado de “microquimerismo”. Al evaluar en una cohorte de 25 receptores de trasplante hepático la presencia de linfocitos del donante de 2 a 20 años tras el injerto, la reacción en cadena de la polimerasa y técnicas de inmunotinción fueron capaces de detectar estos linfocitos del donante en muchos órganos del huésped, incluyendo ganglios, bazo, médula ósea y timo¹²⁰⁻¹²³. Este proceso, durante el cual el huésped es capaz de aceptar el injerto del donante mediante la diseminación y proliferación de células inmunes del donante, es llamado microquimerismo. Sin embargo, no hay evidencia directa que el estado de quimerismo esté implicado en crear o mantener la tolerancia.

Si la aceptación del injerto y la tolerancia inmunológica pueden llegar a ser una realidad es quizás sólo un problema de tiempo. Hasta establecer una clara relación causa-efecto, la práctica rutinaria de una

retirada eventual de los agentes inmunosupresores es improbable que sea ampliamente practicada.

2.9.1 AGENTES INMUNOSUPRESORES

1) PREDNISONA

Y glucocorticoides relacionados, son esteroides antiinflamatorios que inhiben la producción de linfoquinas por los linfocitos T, necesarias para ampliar las respuestas de macrófagos y linfocitos¹¹⁹.

2) AZATIOPRINA (Imurel®)

Es un antimetabolito que interfiere con la síntesis de ADN y ARN, inhibiendo la proliferación de linfocitos T y B.

3) CICLOSPORINA A (Sandimmune®)

Producida por el hongo *Tolypocladium inflatum*, suprime la activación de los linfocitos T al inhibir la producción y liberación de IL-2 (interleukina-2).

La introducción de este fármaco en los regímenes inmunosupresores en 1979, fue el instrumento de la mejora en las tasas de supervivencia a un año desde el 20 al 60%¹¹⁹.

La formulación Neoral® es una microemulsión de ciclosporina desarrollada para evitar muchos de los problemas clínicos experimentados con la preparación "standard". La biodisponibilidad es marcadamente mejorada y la variabilidad interpaciente reducida¹¹⁹. Sin embargo los efectos indeseables no varían.

4) TACROLIMUS o FK506 (Prograf®)

Antibiótico macrólido que previene la síntesis de IL-2 y otras linfoquinas esenciales para la función de los linfocitos T y B.

5) MOFETIL MICOFENOLATO (Cellcept®)

Inhibe la síntesis de purinas en los linfocitos T y B, interfiriendo con la diferenciación, proliferación y formación de anticuerpos. Aprobado para su uso en trasplante renal en 1995, su papel en la prevención y el tratamiento del rechazo tras el trasplante hepático no está bien definido. Sin embargo se ha propuesto un papel potencial en el rechazo crónico¹¹⁹.

6) SUEROS ANTILINFOCITARIOS (SAL)

Los antisueros heterólogos contra los linfocitos (SAL), o la fracción globulínica activa de estos antisueros contra los linfocitos (ALG) o contra los timocitos (ATG), se preparan inyectando linfocitos o timocitos humanos a animales (caballo y conejo). Éstos se inmunizan produciendo un suero antilinfocitario del que posteriormente se separa la fracción globulínica, que es la que se emplea como medicación inmunosupresora. Causan una interacción directa con los linfocitos y afectan a las respuestas humoral y celular.

Se usan para terapia de inducción, tratamiento de rechazo agudo, o cuando debe evitarse la ciclosporina o el tacrolimus por su nefrotoxicidad.

7) OKT3 (Orthoclone OKT3®)

Anticuerpo monoclonal de origen murino con especificidad para el antígeno CD3 de los linfocitos T humanos. Se usa para terapia de inducción o tratamiento del rechazo agudo. La formación de anticuerpos antimurinos puede limitar su eficacia durante la primera o siguientes tandas de terapia.

8) RAPAMICINA

Antibiótico macrólido que procede del hongo *Streptomyces hygrosporus*. Bloquea las células en fase G1 impidiendo que pasen a la fase S. Inhibe la activación de los linfocitos T y B.

2.9.2 INDUCCIÓN DE INMUNOSUPRESIÓN

La mayoría de regímenes inician la terapia en el momento del trasplante y continúan con altos niveles de inmunosupresión en el período postrasplante inmediato.

Para disminuir la toxicidad y los efectos colaterales de los fármacos, la mayoría de protocolos de inmunosupresión utilizan como inducción y mantenimiento combinaciones triples o cuádruples de ciclosporina, esteroides, azatioprina y diversas preparaciones de anticuerpos¹. Los resultados conseguidos han sido satisfactorios, disminuyendo considerablemente la frecuencia de fallo del injerto debido a rechazo agudo o crónico, y aumentando la supervivencia del paciente hasta un 80-90% al año.

Los regímenes primarios de inmunosupresión varían de un centro a otro. Sin embargo, la mayoría inician la terapia con un régimen básico con ciclosporina o tacrolimus, que incluye corticoides y, ocasionalmente, azatioprina. Algunos centros, inician inmunosupresión con terapia de deplección de linfocitos T usando OKT3 o globulina antilinfocítica inmediatamente tras el trasplante, y retrasan el inicio de otros agentes una semana¹¹⁹.

El principal efecto de la triple terapia con ciclosporina, prednisona y azatioprina, fue la disminución tanto del rechazo celular como del ductopénico¹²⁴.

En los regímenes inmunosupresores secuenciales cuádruples, la terapia de inducción con OKT3 o globulina antilinfocítica se sigue de una triple terapia de mantenimiento con ciclosporina, prednisona y azatioprina, que se instaura progresivamente postrasplante.

Con la cuádruple terapia secuencial se observa que el rechazo celular se retrasa hasta la 5ª o 6ª semana postrasplante, en comparación con la 2ª semana cuando se utiliza inmunosupresión triple¹²⁴. Sin embargo, con ambos regímenes la incidencia global de rechazo celular es similar.

En algunos estudios el uso de OKT3 como terapia de inducción se asoció con una alta incidencia de infecciones bacterianas, fúngicas y por CMV (citomegalovirus)¹²⁴. Por su parte, las preparaciones antilinfocíticas, tanto como inducción o para tratar episodios de rechazo, pueden asociarse con una mayor incidencia de trastornos linfoproliferativos en relación con infecciones por virus de Epstein-Barr.

Más recientemente, se introdujo una combinación terapéutica para inducir y mantener la inmunosupresión, mediante FK-506 y bajas dosis de corticoides¹²⁴. Esta combinación parece tener una incidencia similar de rechazo celular y ductopénico en comparación con la ciclosporina.

La mayor desventaja de la ciclosporina ha sido su necesidad de flujo bilioentérico para su absorción, y por ello se produce una pobre biodisponibilidad oral inmediatamente tras el trasplante, principalmente en pacientes con colestasis. La nueva formulación de la ciclosporina en forma de microemulsión, denominada Neoral®, tiene una absorción independiente del flujo biliar¹¹⁹.

En el pasado se realizaron dos grandes ensayos multicéntricos prospectivos y aleatorios, comparando los resultados de la

inmunosupresión básica primaria con ciclosporina o tacrolimus. No se hallaron diferencias en la supervivencia del injerto o del paciente, pero la incidencia de rechazo celular, corticorresistente y refractario fueron mayores en el grupo que recibió ciclosporina, mientras que el régimen basado en tacrolimus se asoció a una mayor incidencia de efectos indeseables^{125,126}. Sin embargo, el seguimiento a dos años sugirió que los efectos indeseables eran similares entre ambos grupos¹²⁷.

El fin de usar nuevos agentes y regímenes inmunosupresores es mejorar la supervivencia del paciente y del injerto, disminuir la incidencia de rechazo celular y ductopénico, y minimizar los efectos secundarios y complicaciones.

Los efectos secundarios de la ciclosporina son equiparables a los del tacrolimus, en ambas dosis dependiente, siendo su mayor inconveniente la nefrotoxicidad. Otros efectos secundarios de la ciclosporina son la aparición de hipertensión arterial, hepatotoxicidad, efectos metabólicos (hiperpotasemia, hiperuricemia e hipomagnesiemia), hipertrofia gingival, hirsutismo, aparición de neoplasias (linfomas, sarcoma de Kaposi) y aumento de la incidencia de infecciones víricas y fúngicas.

Por su parte, los principales efectos indeseables del tacrolimus son la neurotoxicidad y la diabetogenicidad, con menos tendencia que la ciclosporina a causar hipertensión y sin producir hirsutismo ni hiperplasia gingival¹²⁸⁻¹³⁰.

2.9.3 MANTENIMIENTO DE INMUNOSUPRESIÓN

La mayoría de centros continúan indefinidamente un régimen básico de ciclosporina o tacrolimus, mientras que las altas dosis de

corticoides se disminuyen en los primeros seis meses tras el trasplante. Algunos grupos han hallado que los corticoides pueden retirarse a los tres meses del trasplante¹²⁸ o en pacientes con función estable del injerto durante un año¹²⁹.

El grado en que las medicaciones son retiradas tras el trasplante es un área de controversia. La Universidad de Pittsburg ha publicado la retirada completa de la medicación inmunosupresora, en algunos niños y adultos, a los seis meses del trasplante sin observar ninguna secuela adversa¹²². Sin embargo, otros grupos no han tenido el mismo éxito cuando han intentado reducir marcadamente o suspender la inmunosupresión¹³⁰.

2.10 COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

2.10.1 FALLO PRIMARIO DEL INJERTO (FPI o PNF)

Un informe del Registro de Trasplante Hepático Europeo (ELTR) reveló que un 24% de los retrasplantes y un 6% de las muertes se debieron a fallo primario del injerto (PNF o “primary non function”)¹³¹. Makowka et al.³¹ publicaron que el 6,9% de sus receptores hepáticos presentó PNF, precisando retrasplante inmediato o resultando en muerte precoz.

El fallo primario del injerto o PNF es la forma más seria de disfunción primaria (PDF o "primary dysfunction"), que ocurre en 2-23% y fue definido como un estado irreversible de falta inmediata de actividad funcional de un injerto hepático tras un trasplante, provocando la muerte del receptor o el retrasplante urgente en los 7 primeros días tras el injerto¹¹⁷. El diagnóstico debe excluir una trombosis de la arteria hepática, rechazo agudo o hepatitis viral.

La mala función inicial del injerto (IPF o "initial poor function"), representa una función en el límite de la normalidad, o “borderline”, inmediatamente tras el trasplante. Fue definida como una forma de disfunción primaria en los días 2 a 7 postrasplante: ASAT superior a 2000 U/L, tiempo de protrombina mayor de 16 seg y niveles de amonio (NH₃) superiores a 50 micromol/L. Los pacientes con IPF se recuperan, mueren o son retrasplantados después de 7 días del trasplante.

Se considera fallo tardío o retardado del injerto si el retrasplante se efectúa dentro del primer mes, hallándose directamente en relación con la edad del donante, de forma que los donantes mayores de 50 años

tendrían una tasa de retrasplantes significativamente mayor, sin afectar a la supervivencia del paciente¹³².

Ploeg et al.¹¹⁷, en un análisis multivariante de factores de riesgo, vieron que se asociaron significativamente con la aparición de PDF (PNF o IPF): hígados reducidos de tamaño, donantes mayores de 49 años, retrasplante, insuficiencia renal pretrasplante y tiempo de preservación alargado. Los cambios grasos en la biopsia hepática del donante fueron un factor de riesgo muy significativo tanto para IPF como PNF.

Todo et al.¹³³ fueron los primeros en publicar una asociación entre PNF y esteatosis. Otro autor, D'Alessandro³⁶, publicó el mayor riesgo de PNF cuando se aceptaron hígados con severa infiltración grasa. Ploeg et al.¹¹⁷ reafirmaron estos hallazgos y mostraron un efecto significativo adicional de cambios grasos moderados (30-60%) y severos (superiores al 60%) en la incidencia de IPF. Ya que los cambios grasos no siempre son visibles macroscópicamente, recomiendan la biopsia hepática rutinaria del donante para desechar injertos con un porcentaje superior al 50-60% de esteatosis.

Los injertos con severa infiltración grasa o degeneración hidrópica funcionan mal, asociándose este hecho a un alto grado de PNF, y no deberían ser trasplantados. A pesar de que el coste de descartar estos hígados puede ser sustancial, es mucho menor que el coste tras el desarrollo de PNF.

La mayor incidencia de PDF con el uso de injertos de tamaño reducido, puede explicarse por la reducción en la masa hepática y la consiguiente elevación de los enzimas hepáticos y la lenta recuperación de la función de síntesis¹¹⁷.

Por otro lado, se ha visto un efecto significativo en IPF y PNF con largos tiempos de preservación, especialmente si son superiores a 18 horas¹¹⁷. En la situación propia del trasplante, cuando ciertos factores de riesgo deben ser aceptados, el tiempo de isquemia es la única variable que puede ser controlada, y debería ser tan corto como fuera posible.

2.10.2 RECHAZO DEL INJERTO HEPÁTICO

El rechazo del aloinjerto hepático continúa siendo la causa principal de fallo tardío del injerto y se define sobre la base de los hallazgos morfológicos. Así, en el rechazo celular hay una hepatitis periportal con colangitis no supurativa y/o endotelitis, y en el rechazo ductopénico hay pérdida de conductos biliares interlobulillares y septales, típicamente en al menos el 50% de tractos portales¹²⁴.

Las citoquinas más comúnmente halladas en relación con el rechazo son las interleukinas IL-2 e IL-5¹¹⁹. Agentes inmunosupresores como la ciclosporina y el tacrolimus inhiben la transcripción genética de IL-2, lo que sugiere que IL-2 juega un papel fundamental en el rechazo del injerto hepático.

La IL-5 es importante en la activación y reclutamiento de eosinófilos. A pesar que el papel preciso de los eosinófilos en el rechazo no está claro, la biopsia hepática de pacientes durante el rechazo frecuentemente revela infiltración eosinofílica en el injerto¹¹⁹.

Las dianas principales del rechazo del aloinjerto hepático son las células epiteliales del conducto biliar y el endotelio de arterias y venas hepáticas¹²⁴. Los hepatocitos parecen menos vulnerables a las lesiones relacionadas con el rechazo.

El rechazo no es sencillo de diagnosticar y debe hacerse por exclusión de infección, isquemia vascular u obstrucción biliar, pero debería confirmarse histológicamente antes de iniciar la terapia con altas dosis de esteroides¹³⁴.

2.10.2.1 CLASIFICACIÓN DEL RECHAZO

Hay tres tipos de rechazo:

- Hiperagudo: por lo común, inmediatamente tras el trasplante por anticuerpos citotóxicos preformados.
- Agudo o celular: mediado por la respuesta celular y suele ocurrir hasta 3 meses después del trasplante.
- Crónico o ductopénico: también mediado por la respuesta celular y caracterizado por conductos biliares evanescentes, que suele desarrollarse muchos meses después del trasplante¹¹⁹.

2.10.2.1.1 RECHAZO HIPERAGUDO

El rechazo hiperagudo hepático puede instaurarse en horas o después de varios días del trasplante, causando una reacción de anticuerpos contra los tejidos del injerto, siendo los antígenos de las células endoteliales sus principales dianas. Se desencadena una activación del complemento, de la coagulación, de péptidos vasoactivos y se produce una obstrucción sinusoidal, que produce una necrosis hemorrágica y fallo hepático¹³⁵⁻¹³⁷. El hígado, no obstante, es más resistente a este tipo de rechazo que otros órganos.

2.10.2.1.2 RECHAZO CELULAR

En base a un análisis multivariante de factores de riesgo clínicos y bioquímicos, los siguientes fueron predictores independientes de la aparición de rechazo celular¹²⁴:

- inmunosupresión con ciclosporina y prednisona sin azatioprina;
- edad del receptor menor de 40 años;
- desigualdad completa HLA-DR entre donante y receptor.

En el pasado, el rechazo celular fue llamado rechazo agudo en referencia al hecho de que habitualmente ocurre dentro del primer mes tras el injerto del órgano. Tiene una incidencia del 40 al 70% dentro de este período de tiempo; sin embargo, puede ocurrir en cualquier momento tras el trasplante¹¹⁹. El término rechazo celular parece más apropiado, ya que se basa exclusivamente en hallazgos histológicos.

Los hallazgos clínicos pueden ser sutiles o inexistentes, y en casos avanzados el paciente puede estar febril y parecer enfermo. La monitorización bioquímica rutinaria durante el primer año después del trasplante hace que la elevación asintomática de enzimas hepáticas sea la presentación más común del rechazo celular. La aparición de pruebas hepáticas anormales debe llevar a un diagnóstico diferencial que precisa ser explorado con rapidez. Éste incluye rechazo celular, enfermedad de la vía biliar como obstrucción o efectos tardíos de la isquemia, hepatitis viral B o C, compromiso vascular, infección y toxicidad por fármacos (figura 1).

La biopsia hepática es necesaria para confirmar la sospecha clínica de rechazo celular. Los hallazgos histológicos clásicos incluyen rotura endotelial de pequeños vasos en contigüidad de linfocitos, infiltración de los tractos portales por células linfoplasmocíticas y eosinófilos, y colangitis no supurada.

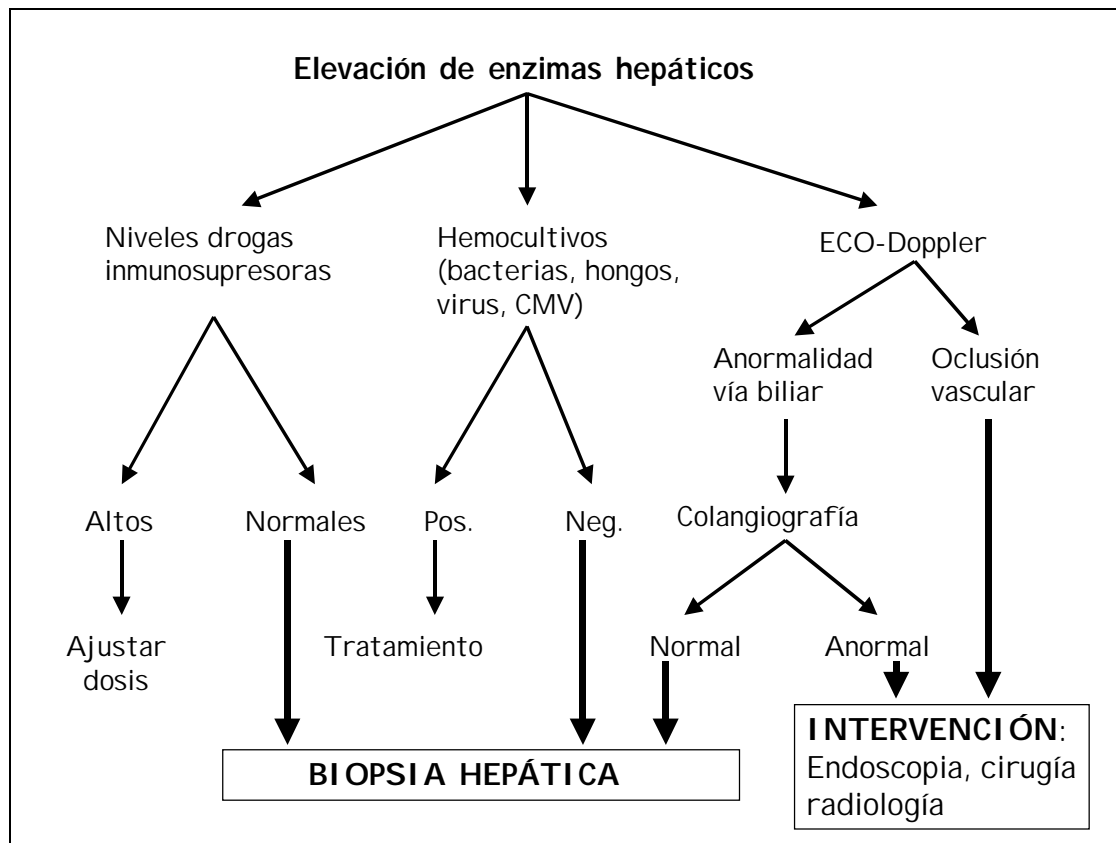


Figura 1: Algoritmo diagnóstico del rechazo celular.

Demetris¹³⁸ clasificó la gravedad del rechazo celular, basándose en los hallazgos de la biopsia hepática, en tres clases:

- Leve: infiltrados inflamatorios en algunos espacios portales, pero no en todos.
- Moderado: inflamación de la mayoría de espacios portales y extensión de la inflamación dentro del lobulillo.
- Severo: de moderada a severa inflamación lobulillar y/o presencia de necrosis centrolobulillar.

Una publicación del National Institutes of Health Liver Transplant Database Study, sugirió que este esquema de gradación histológica podría ayudar a predecir la respuesta al tratamiento antirrechazo¹³⁹. Así, pacientes con rechazo celular leve tuvieron una tasa de respuesta al tratamiento del 86%, mientras que cuando el rechazo fue de moderado a severo la respuesta fue del 60%. Además, el rechazo ductopénico se

desarrolló en un 2% de rechazos leves y en un 16% de los moderados a severos.

Otro estudio¹⁴⁰, observó que el rechazo celular precoz podía ser muy importante en el pronóstico, lo que remarcaba la necesidad de un protocolo de biopsias hepáticas y un tratamiento precoz de los episodios de rechazo celular.

Con una biopsia sugestiva pero no diagnóstica, la naturaleza precisa del proceso de base es definida por la respuesta del paciente al ensayo terapéutico para el rechazo o para otro proceso sospechado. El fallo de respuesta a la terapia necesita exámenes adicionales para investigar otras posibilidades y subsiguientes maniobras terapéuticas.

Una vez decidido que el rechazo celular precisa tratamiento, el inicial suele consistir en altas dosis de corticoides endovenosos, variando la dosis y duración según el centro¹²⁴.

La mayoría de pacientes responden favorablemente, pero en aquellos que no lo hacen es necesario otro tratamiento. En este grupo, es frecuente usar terapia supresora de linfocitos T e incluye el tratamiento con OKT3.

Los casos con rechazo visto en biopsia tras el tratamiento supresor de linfocitos T, son llamados rechazos refractarios. Afortunadamente ocurren raramente, pero se cree que son más frecuentes en pacientes que han tenido múltiples episodios de rechazo celular previamente y, a menudo, conduce a la pérdida del injerto¹¹⁹. Las opciones de tratamiento están peor definidas, incluyendo la repetición de tandas de corticoides, paso de ciclosporina a tacrolimus o viceversa, mofetil micofenolato, o una combinación de éstos.

2.10.2.1.3 RECHAZO DUCTOPÉNICO

El rechazo ductopénico también ha sido denominado rechazo crónico, “vanishing bile duct síndrome”, rechazo vascular o rechazo irreversible. Puede ocurrir en las 3 primeras semanas tras el trasplante (agudo “vanishing bile duct síndrome”) y, por tanto, el término crónico parece inapropiado¹²⁴.

Factores que incrementan el riesgo para desarrollarlo son:

- colangitis esclerosante primaria como indicación del trasplante;
- inmunosupresión sin azatioprina;
- crossmatch linfocitotóxico positivo.

El papel de la desigualdad HLA-DR, independientemente o en relación con la presencia de infección por CMV, no ha sido confirmado en ciertos análisis como factor de riesgo para rechazo ductopénico¹⁴¹⁻¹⁴³.

Ocurre en aproximadamente un 8% de los pacientes a los que se realiza un primer trasplante hepático, la incidencia es similar en niños y suele ser diagnosticado entre 6 semanas y 6 meses tras el trasplante¹²⁴.

El espectro del rechazo ductopénico varía de pérdida leve de ductos y colestasis, que son potencialmente reversibles, a un tipo severo en el que la mayoría o todos los ductos biliares interlobulillares y septales se pierden, y en el cual hay colestasis clínica e histológica severa, denominándose a esta última situación como “vanishing bile duct síndrome”. A menudo se asocia con arteriopatía de células espumosas, pero la ausencia de arteriopatía no excluye el diagnóstico de rechazo ductopénico, pues menos del 10% de las biopsias hepáticas de pacientes con rechazo ductopénico confirmado tienen este hallazgo histológico¹²⁴.

El rechazo “crónico” puede desarrollarse como una progresión del rechazo refractario o como un proceso insidioso sin antecedentes claros de rechazo “agudo”, y siempre constituye un problema de difícil solución.

Clínicamente se observa un proceso colestático progresivo que culmina en un fallo de síntesis del injerto.

Histológicamente, los primeros hallazgos son “vanishing” o desaparición de conductos biliares y arteriopatía de células espumosas de vasos largos. Esta arteriopatía no puede detectarse con biopsia percutánea con aguja, pero los indicadores sugestivos en la biopsia comprenden la obliteración de arteriolas, balonización centrolobulillar y necrosis.

En pacientes que han tenido un desarrollo más indolente de rechazo ductopénico, se intenta la terapia de rescate que incluye el cambio a tacrolimus si el régimen básico era la ciclosporina, y la adición de mofetil micofenolato.

En aquellos pacientes en los que el tratamiento del rechazo crónico es problemático, el retrasplante es la mejor opción. Sin embargo, la incidencia de rechazo ductopénico recidivante en el injerto retrasplantado es alta, variando del 33 al 90%¹¹⁹.

2.10.3 COMPLICACIONES DE LA TERAPIA INMUNOPRESORA

La medicación inmunosupresora utilizada tras el trasplante, predispone al huésped a una mayor frecuencia de infecciones que tienden a ocurrir de una a dos semanas postrasplante. Las bacterias tienden a ser las causas más comunes de infección durante este período,

en el que la inmunosupresión farmacológica es más intensa y el paciente permanece hospitalizado y expuesto a organismos nosocomiales.

La infección más frecuente postrasplante es debida al CMV, ocurriendo por lo general como reactivación secundaria en el huésped que estaba asintomático pero que era seropositivo al CMV antes del trasplante. Sin embargo, el grupo de mayor riesgo para desarrollar la infección por CMV y la enfermedad sintomática postrasplante, son los pacientes seronegativos para CMV en el momento del trasplante pero que reciben un órgano de un donante seropositivo¹¹⁹. Su incidencia va a depender también del grado de inmunosupresión y de los agentes usados.

La infección por CMV se ve más frecuentemente de 4 a 8 semanas después del trasplante¹¹⁹. La colonización por CMV puede ocurrir en cerca del 50% de pacientes trasplantados, pero menos de la mitad serán infecciones sintomáticas. Los órganos afectados con más frecuencia son el hígado (17%) y los pulmones (13%), pudiendo también aparecer coriorretinitis¹¹⁹. Los síntomas más comunes son constitucionales, incluyendo fiebre, dolor articular y malestar. El diagnóstico puede hacerse por ensayo antigénico, técnica de "shell-vial", y por la reacción en cadena de la polimerasa. Sin embargo, el crecimiento de CMV en suero cultivado o tejido, o los hallazgos de inclusiones de CMV en los órganos inflamados, son definitivos en el diagnóstico.

Además del posible aumento de la susceptibilidad del huésped al rechazo, el CMV también parece aumentar la susceptibilidad a otras infecciones, como por ejemplo la neumonía por *Pneumocystis carinii*¹¹⁹.

El virus de Epstein-Barr es otra infección que ocurre postrasplante, comúnmente como hepatitis leve. El diagnóstico a menudo se hace con serología o tinción de la biopsia hepática, y

usualmente no es necesario el tratamiento. Peor pronóstico tiene el desarrollo de enfermedad linfoproliferativa postrasplante, que frecuentemente se asocia con un exceso de inmunosupresión y puede variar desde una proliferación linfocítica policlonal reversible, a un linfoma de células B que puede afectar cadenas ganglionares, SNC e intestino¹¹⁹.

Hipertensión arterial e insuficiencia renal se ven con frecuencia en el postrasplante, y a menudo como complicaciones de la inmunosupresión, particularmente con regímenes basados en ciclosporina o tacrolimus. La etiología de la insuficiencia renal se cree que es por vasoconstricción arteriolar e isquemia cortical, con la consiguiente activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona que lleva a HTA¹¹⁹.

2.10.4 COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS

Las complicaciones quirúrgicas siguen siendo una causa frecuente de morbilidad tras el trasplante hepático y, en algunas publicaciones, la tasa de incidencia varía del 14 al 55%^{144,145}.

Un elevado índice de sospecha, pruebas diagnósticas agresivas y un bajo umbral para decidir reintervención son necesarios para asegurar un tratamiento temprano de estas complicaciones¹⁴⁶.

2.10.4.1 HEMORRAGIA POSTOPERATORIA

Su incidencia varía del 0 al 20% y, en el pasado, la hemorragia postoperatoria se asociaba con una tasa de mortalidad de hasta el 26%^{144,147-149}.

La hemorragia intraoperatoria masiva se asocia con una tasa elevada de complicaciones postoperatorias¹⁴⁵. Una disección meticulosa con una cuidadosa hemostasia durante la hepatectomía del receptor ayuda a disminuir la pérdida de sangre. Esto es especialmente importante durante las fases anhepática y de revascularización del procedimiento operatorio, cuando la coagulopatía es más severa. El uso del bypass veno-venoso en el adulto durante la fase anhepática reduce la presión portal y descomprime grandes colaterales venosas, que tienden a sangrar cuando la vena porta está clampada¹⁴⁵.

Debe conseguirse una completa hemostasia antes de cerrar el abdomen. El sangrado intraabdominal postoperatorio ocurre principalmente en las primeras 48 horas tras el trasplante, y se ha asociado con el uso de agentes antiplaquetarios o coagulopatías relacionadas con el pobre funcionamiento del injerto.

Un excesivo sangrado por los drenajes en las primeras 24 a 72 horas indica la necesidad de reoperación para controlar la hemorragia y evacuar coágulos. La sangre en el abdomen es un excelente medio de cultivo y la evacuación de hematomas debe realizarse para evitar el desarrollo de complicaciones sépticas¹⁴⁵

Una causa de hemorragia postoperatoria tardía es la rotura de la arteria hepática o de la vena porta, debidas usualmente a infección de la anastomosis y a menudo se asocia a sepsis intraabdominal severa. El control del sangrado de una anastomosis arterial o venosa es extremadamente difícil, y puede precisar injerto vascular o ligadura del vaso, siendo el pronóstico grave en estos casos.

2.10.4.2 COMPLICACIONES VASCULARES

Una complicación vascular es el principal diagnóstico a considerar en el paciente trasplantado con fallo hepático fulminante, fuga biliar, bacteriemia recidivante, sangrado gastrointestinal o abdominal, o hemobilia¹⁵⁰.

Hasta 1984, la angiografía era el test de elección en la evaluación de un posible problema vascular, pero desde entonces ha aumentado el empleo del ECO-Doppler, lo que ha llevado a disminuir el uso de la angiografía.

2.10.4.2.1 Arteria hepática

La mayor incidencia de complicaciones vasculares ocurre en la reconstrucción de la arteria hepática, variando según las series del 2 al 11,7%¹⁴⁶.

Los pacientes con mayor riesgo de trombosis arterial son niños y aquellos que precisan una reconstrucción vascular compleja, tanto por una irrigación arterial múltiple como por el pequeño tamaño de los vasos de donante y receptor^{149,150}.

En algunos casos, el rechazo probablemente juega un papel en la trombosis arterial, principalmente en vasos hepáticos de mediano tamaño, donde las lesiones del rechazo son más evidentes. En el rechazo crónico hay depósitos de células espumosas subintimales, hiperplasia miointimal y esclerosis intimal, siendo el resultado final un progresivo estrechamiento arterial y flujo lento con trombosis subsiguiente¹⁵⁰.

La arteria hepática es el vaso más susceptible a la trombosis y ésta puede presentarse de una de las siguientes formas:

a) Trombosis postoperatoria precoz y necrosis hepática masiva con shock séptico, fiebre y bacteriemia, siendo la única posibilidad el retrasplante.

b) Fístula biliar: el colédoco del donante recibe el aporte sanguíneo de la arteria hepática, y su trombosis ocasiona necrosis del colédoco distal donante con fístula biliar de la anastomosis¹⁴⁶.

c) Bacteriemia recurrente y fiebre secundaria a abscesos focales o biliomas debidos a estenosis biliares difusas dentro del hígado. En estos pacientes la evaluación con TAC o ECO puede demostrar biliomas, infartos o abscesos, sugiriendo esto oclusión arterial. El 86% de trasplantados con abscesos o infartos hepáticos vistos por TAC o ECO tuvieron una trombosis de arteria hepática¹⁵⁰.

d) Asintomática: trombosis identificada en un control rutinario por ECO-Doppler. A menudo la trombosis tardía postoperatoria se presenta de esta manera debido a que pueden formarse colaterales que proporcionen suficiente flujo arterial al injerto hepático¹⁴⁶.

El ECO-Doppler es muy sensible para detectar trombosis de la arteria hepática¹⁴⁶. Generalmente, la angiografía no suministra más información y sólo confirma el diagnóstico, pudiendo retrasar la reoperación.

Durante la primera semana postrasplante, el control con ECO-Doppler es necesario para identificar una posible trombosis arterial, que precisará una reoperación temprana con trombectomía y revisión de la anastomosis arterial que puede salvar casi el 70% de hígados con trombosis aguda de la arteria hepática¹⁴⁶. Además, los pacientes que desarrollan estenosis biliares difusas o abscesos focales secundarios a la trombosis arterial, habitualmente precisan retrasplante.

La rotura de la arteria hepática es una complicación infrecuente pero muy grave¹⁴⁶, que generalmente se asocia con sepsis abdominal. Debe reconstruirse la anastomosis y suele ser necesario un injerto vascular, generalmente de arteria ilíaca de donante. Su sospecha y la rápida actuación pueden salvar a los pacientes que la presenten.

2.10.4.2.2 Vena porta

Las complicaciones de la vena porta extrahepática son raras. La mayoría de complicaciones portales se acompañan de síntomas de hipertensión portal, como varices esófago-gástricas, edema intestinal o ascitis masiva. Son estos síntomas los que llevan a realizar una evaluación angiográfica del sistema venoso portal.

Del 1 al 8,3% de receptores hepáticos tienen complicaciones de la vena porta^{148,150}. La trombosis normalmente está en relación con estenosis de la anastomosis¹⁴⁶, pero también con una excesiva longitud de la vena porta que puede ocasionar un bucle.

Los pacientes con trombosis portal previa, que precisan de injerto venoso para la reconstrucción portal, tienen una mayor incidencia de trombosis portal postoperatoria. El rechazo también ha sido implicado como factor predisponente de trombosis portal¹⁴⁶.

La trombosis portal en el período postoperatorio inicial causa una severa disfunción del injerto¹⁴⁶. Además, puede ocasionar sangrado por varices y ascitis masiva, y, si éstas se observan, debe evaluarse la vena porta. Si el diagnóstico se hace precozmente, hay que realizar una trombectomía operatoria con revisión de la anastomosis portal, necesitándose en ocasiones un injerto venoso.

En la trombosis tardía, la función hepática normalmente está bien preservada debido a que han tenido tiempo de formarse vasos colaterales, no siendo necesario el retrasplante. El tratamiento se dirige hacia la hipertensión portal, pudiendo ser necesaria la escleroterapia, el TIPSS o la cirugía por sangrado de varices en casos seleccionados¹⁴⁶.

2.10.4.2.3 Venas suprahepáticas

Sus complicaciones son raras e inferiores al 1%¹⁴⁸ La trombosis de las venas suprahepáticas puede ser devastadora y causar disfunción severa del aloinjerto hepático que haga preciso un retrasplante.

Las principales causas son factores técnicos por estenosis de la anastomosis debido a la estrechez de la línea de sutura, o recidiva del síndrome de Budd-Chiari. Debido a que la recidiva de la trombosis es frecuente en pacientes trasplantados por síndrome de Budd-Chiari, en estos pacientes debe usarse anticoagulación de rutina¹⁴⁶.

La estenosis de la anastomosis de la cava suprahepática se presenta habitualmente con ascitis de inicio insidioso acompañada de congestión del injerto, alteraciones en la función hepática, edema corporal periférico inferior y fallo renal.

El ECO-Doppler suele ser suficiente para el diagnóstico, y la biopsia hepática, hecha por sospecha de rechazo, puede mostrar necrosis centrolobulillar. El ECO-Doppler puede poner de manifiesto la estenosis con un flujo sanguíneo turbulento en la anastomosis¹⁴⁶. El diagnóstico definitivo se realiza mediante venografía al demostrar un gradiente de presión mayor a 8 cm de H₂O a través de la anastomosis. Aunque la dilatación con balón ha tenido éxito a corto plazo, no se dispone de seguimiento a largo plazo¹⁴⁶. La anticoagulación suele ser necesaria, y, si la estenosis es severa, la reparación quirúrgica.

2.10.4.3 COMPLICACIONES BILIARES

Clásicamente consideradas el "talón de Aquiles" del trasplante hepático^{292,434}. Se han publicado incidencias de hasta un 29%¹⁵² y estas complicaciones pueden ser graves, causando sepsis y muerte.

Lebeau et al.¹⁴⁴, en una serie de 397 pacientes trasplantados, observaron un 12% de obstrucción biliar que precisó retrasplante, siendo la incidencia significativamente mayor tras colédoco-coledocostomía (Cd-Cd) (18%) que tras colédoco-yeyunostomía en Y de Roux (Cd-Y) (3%). Por el contrario, la incidencia de fístulas biliares fue mayor tras Cd-Y (9%) que tras Cd-Cd (2%). La mortalidad en pacientes operados por obstrucción biliar fue de un 16%, mientras que por fístula biliar fue de un 48%. Ante estos datos, concluyeron que casi 1 de cada 5 pacientes sufrirá una complicación biliar.

Al menos tres factores parecen importantes para una buena función de la reconstrucción biliar:

- aporte sanguíneo adecuado del colédoco donante y receptor;
- técnica cuidadosa de adaptación de la mucosa;
- realización de una anastomosis sin tensión.

2.10.4.3.1 Fístula biliar

Generalmente relacionada con factores técnicos, la fístula anastomótica es el lugar más común.

En el paciente trasplantado, tanto el colédoco del donante como el del receptor tienen una irrigación arterial final o terminal. Una excesiva disección o cauterización alrededor del colédoco donante o receptor rompe esta tenue irrigación. Para evitar las complicaciones isquémicas, el colédoco donante usado para la reconstrucción biliar debe ser tan

corto como sea posible¹⁴⁶. La trombosis de la arteria hepática puede causar isquemia del conducto biliar y subsiguiente fuga debido a que el colédoco donante recibe su aporte sanguíneo de la arteria hepática.

Los síntomas de la fistula biliar pueden ser sutiles, provocando dolor abdominal, fiebre, distensión abdominal y constipación. La analítica puede mostrar leucocitosis y elevación de bilirrubina y gamma-GT. La fistula precoz puede presentarse como bilis en los drenajes abdominales tras el trasplante.

A todo paciente con fistula biliar se le debe realizar un ECO-Doppler para evaluar la integridad de la arteria hepática.

Si es necesaria la reintervención, la fistula es pequeña y no hay evidencia de isquemia o tensión de la anastomosis biliar, la fuga puede repararse mediante una sutura adecuada, pero si se sospecha isquemia, la anastomosis arterial debe ser revisada.

La fistula biliar también se asocia con la extracción del tubo de Kehr, cuando éste es utilizado, tanto por desplazamiento inadvertido como por extracción programada en un plazo de 3 a 6 meses tras el trasplante¹⁴⁶. En receptores de trasplante hepático, la respuesta inflamatoria alrededor del tubo de Kehr puede ser nula como resultado de los agentes inmunosupresores empleados. Sin un trayecto fistuloso alrededor del tubo, la fuga biliar es un problema cuando éste es extraído.

2.10.4.3.2 Obstrucción biliar

Habitualmente las estenosis biliares ocurren tarde en el postoperatorio y pueden presentarse como colangitis con sepsis, fiebre y escalofríos, o más sutilmente con fluctuación en las pruebas de función

hepática, con poca elevación de gamma-GT, o con niveles erráticos de ciclosporina.

La biopsia hepática demuestra edema del espacio porta, proliferación de conductos biliares y colestasis. Hay que resaltar que la profilaxis antibiótica debería administrarse siempre que se hace una biopsia hepática por estenosis biliar, ya que puede precipitar un shock séptico por colangitis.

La ecografía raramente es útil para establecer el diagnóstico, ya que la alteración de los parámetros hepáticos que lleva a la biopsia suele preceder al desarrollo de dilatación del árbol biliar.

Las estenosis de la vía biliar a menudo son el resultado de isquemia vascular. Así, la trombosis de la arteria hepática puede presentarse con una discreta estenosis, pero es más frecuente que se asocie con una lesión difusa del árbol biliar con múltiples estenosis¹⁴⁶. Esto puede ocurrir incluso en pacientes que han desarrollado una correcta revascularización del hígado tras una trombosis de la arteria hepática.

Una lesión similar se ha descrito en hígados con tiempos de isquemia fría superiores a 15 horas conservados con solución de preservación de la Universidad de Wisconsin¹⁴⁶.

El rechazo arteriopático, visto a menudo con injertos ABO incompatibles, también ha sido implicado en las estenosis biliares no anastomóticas¹⁴⁶.

El desarrollo de técnicas endoscópicas y radiológicas ha permitido el manejo no operatorio de estas, en ocasiones, difíciles estenosis. La

dilatación con balón suele realizarse inicialmente y, a veces, se coloca un "stent" a través del área estenótica¹⁴⁶.

La reparación quirúrgica se indica si la dilatación repetida no tiene éxito en un período aproximado de 6 meses. La revisión quirúrgica incluye excisión de la anastomosis y conversión a hepaticoyeyunostomía en Y de Roux. En pacientes con hepaticoyeyunostomía se realiza una nueva anastomosis.

El retrasplante se indica en pacientes con estenosis biliares difusas por colangitis isquémica, y en los que no puede conseguirse un drenaje biliar adecuado.

La disfunción del esfínter de Oddi y la estenosis papilar también pueden causar disfunción hepática en hasta un 20% de los pacientes tras el trasplante, según alguna serie publicada¹⁵³. El tratamiento de elección es entonces la esfinterotomía endoscópica.

Una causa infrecuente de obstrucción biliar tras el trasplante es el mucocele del conducto cístico¹⁴⁶. Ocurre cuando el conducto cístico se liga proximalmente y la zona distal es ocluída por la anastomosiscoledocal.

2.10.4.4 COMPLICACIONES INTESTINALES

La perforación, la hemorragia y la oclusión son complicaciones potenciales tras el trasplante hepático¹⁴⁶.

Las perforaciones pueden ser espontáneas o relacionadas con lesiones de la pared intestinal ocurridas durante la movilización del intestino. Debe mantenerse un alto índice de sospecha porque muchos pacientes no tienen los clásicos síntomas de una peritonitis aguda, ya

que la terapia con corticoides puede enmascarar la fiebre e incluso el dolor.

El sangrado gastrointestinal puede ser por varices esofágicas, gastritis, ulcus, enteritis por CMV, hemobilia asociada a biopsia hepática, u originado en la anastomosis yeyunal si se efectuó una hepaticoyeyunostomía. La endoscopia digestiva es necesaria para diferenciar las posibles causas.

Por último, la oclusión intestinal suele ser causada por adherencias que pueden ocurrir en cualquier momento tras el trasplante.

2.10.4.5 COMPLICACIONES DE LA HERIDA

Son complicaciones frecuentes en pacientes trasplantados, pero sin embargo su incidencia es infravalorada en la literatura¹⁴⁶. Infecciones, hematomas y seromas son los problemas más frecuentes de la herida.

Las infecciones de herida en los pacientes quirúrgicos en general, se relacionan con la duración de la operación, la contaminación durante el procedimiento, la cantidad de sangre intraoperatoria transfundida y la administración de corticoides¹⁴⁶, factores de riesgo todos ellos presentes en los pacientes trasplantados. La presentación de la infección de herida puede ser muy sutil, siendo prudente revisar toda herida sospechosa antes que permitir que un absceso de herida continúe sin tratamiento.

Tras el trasplante pueden desarrollarse hernias incisionales, especialmente en pacientes con una extensión vertical media de la incisión subcostal bilateral o con tensión en el cierre abdominal.

2.10.5 COMPLICACIONES INFECCIOSAS

La infección ha sido una importante fuente de morbi-mortalidad tras todo tipo de trasplante de órgano desde que estas operaciones fueron hechas por primera vez¹⁵⁴.

Un estudio prospectivo de la Universidad de Pittsburgh¹⁵⁵ sobre infección en receptores adultos de riñón, corazón e hígado tratados con ciclosporina, observó una incidencia de infección del 81%, con una media de 2,8 infecciones por paciente infectado.

Ya en 1968, Fulginiti et al.¹⁵⁶ publicaron que 12 de los 17 primeros receptores de homoinjertos hepáticos murieron con infecciones graves.

Las infecciones invasivas continúan siendo una causa importante de morbi-mortalidad tras el trasplante hepático, a pesar de los esfuerzos preventivos. Algunas publicaciones han observado una incidencia de infección hasta del 70-80% y asociadas hasta con un 85% de muertes¹⁵⁵⁻¹⁵⁸. Por lo general, la incidencia de infección oscila entre el 66% y el 83%^{154,159,160}.

En un estudio de Nuño et al.¹⁶¹, la tasa media de infección fue del 71%, y el 66,4% fueron infecciones graves, representando la causa de muerte en el 46%. Hubo al menos un episodio infeccioso en un 71% de casos, de los que el 75% apareció durante el primer mes, el 21% en el segundo y el 4% en el tercero.

Las infecciones leves son las del tracto urinario bajo, la infección menor de la herida y la candidiasis mucocutánea no invasiva. Todos los otros tipos son considerados infecciones graves.

Golling et al.¹⁶⁷ no vieron diferencias en la mortalidad de pacientes con o sin infección manifiesta, pero la probabilidad de que una infección se asociase con mortalidad aumentaba mucho si había disfunción del injerto, expresada por la dosis acumulada de cortisona y los niveles de bilirrubina. La presencia de función hepática deteriorada, sepsis y un único episodio de rechazo tratado con corticoides, se asoció con una tasa de mortalidad del 100%.

Respecto a los factores de riesgo implicados en el desarrollo de infecciones, hay diferentes trabajos en la literatura.

Colonna et al.¹⁵⁴ vieron mayor riesgo de infección si: edad mayor de 20 años ($p < 0,005$); diálisis en el postoperatorio temprano ($p < 0,05$); complicación gastrointestinal o vascular ($p < 0,04$); estancia en UCI superior a 15 días ($p < 0,02$); y albúmina preoperatoria baja ($p < 0,02$), pero ningún valor de albúmina fue predictivo de infección subsiguiente.

Un estudio realizado en Pittsburg¹⁶³, determinó como factores de riesgo de infecciones fúngicas: esteroides o antibióticos preoperatorios; tiempo operatorio prolongado; duración del uso de antibióticos tras la cirugía; y número de "bolus" de esteroides para control del rechazo en los dos primeros meses del trasplante.

Snyder et al.¹⁶⁴ observaron que el tiempo operatorio total, incluyendo cualquier operación subsiguiente, se correlacionaba con la frecuencia de infección.

Nuño et al.¹⁶¹ vieron que el tiempo de isquemia prolongado con el uso de la solución UW constituía un factor de riesgo de infección bacteriana y fúngica, concluyendo que deberían evitarse tiempos de isquemia fría por encima de las 10-12 horas. Las medidas más apropiadas para evitar infecciones bacterianas o fúngicas serían la

prevención de complicaciones quirúrgicas, de insuficiencia renal postoperatoria, de reoperación y de alargamiento del tiempo de isquemia fría.

Hadley et al.¹⁶⁵ analizaron los factores de riesgo para desarrollar infecciones por CMV, fúngicas profundas y bacterianas intraabdominales obteniendo los siguientes resultados:

- La incidencia global de infección por CMV fue del 33% con un tiempo medio de presentación de 28 días. Los factores de riesgo para infección y enfermedad por CMV fueron: seropositividad del donante; OKT3 como inmunosupresión secundaria para tratamiento del rechazo refractario; y estancia inicial prolongada en UCI.

- La incidencia global de infección fúngica profunda fue del 15% y el tiempo medio de presentación de 21 días. Los factores de riesgo independientes de infección fúngica profunda fueron: coledocoyunostomía; número de derivados sanguíneos transfundidos durante la cirugía; e infección por CMV previa.

- La incidencia global de infecciones bacterianas intraabdominales fue del 25% y el tiempo medio de presentación de 28 días. El número de derivados sanguíneos transfundidos durante la cirugía fue el único factor de riesgo de infección bacteriana intraabdominal.

En este estudio¹⁶⁵, los sucesos intraoperatorios fueron importantes factores de riesgo para el desarrollo de infección fúngica profunda o infección bacteriana intraabdominal y, específicamente, el tipo de anastomosis biliar y el número de derivados sanguíneos transfundidos.

Para G. Valdecasas et al.¹⁶⁶, las variables significativas para el desarrollo de infecciones bacterianas fueron la encefalopatía

preoperatoria, la transfusión intraoperatoria de más de 10 unidades de hematies y la transfusión postoperatoria de más de 3 unidades. Ni el rechazo ni la reoperación afectaron la incidencia de infecciones. Los autores consideran que los pacientes con encefalopatía preoperatoria o los que precisen transfusión perioperatoria masiva, son más propensos a infecciones bacterianas graves, y podrían beneficiarse de una profilaxis antibiótica activa.

A menudo, la identificación de la infección en los receptores hepáticos es difícil por la similitud en sus manifestaciones clínicas con el rechazo, y los problemas en diferenciar la colonización de la verdadera infección. El estado clínico del paciente es la mejor guía para diferenciar la colonización de la infección que precisa tratamiento.

El abordaje agresivo en el diagnóstico y tratamiento de las infecciones, con reoperación cuando sea necesario, puede reducir el número de muertes por infección tras el trasplante hepático. Además, es necesario un uso más selectivo de la profilaxis antimicrobiana, mejorar la profilaxis antifúngica y un uso más liberal de la terapia antifúngica.

2.10.6 INSUFICIENCIA RENAL POSTRASPLANTE

El fallo renal es una complicación frecuente y grave en los pacientes trasplantados, afectando en algunas series^{161,167} a un 67% de los pacientes trasplantados, y su impacto en la tasa de mortalidad postrasplante le confiere especial importancia.

Su definición viene dada por una creatinina plasmática mayor de 1,8 mg/dl en al menos tres determinaciones en pacientes con valores normales previos al trasplante, o por una elevación mayor al 25% del

nivel de creatinina en pacientes con fallo renal pretrasplante durante al menos tres días consecutivos.

Los principales factores de riesgo en el desarrollo de fallo renal son la situación clínica preoperatoria del paciente y el procedimiento quirúrgico.

En un estudio de Nuño et al.¹⁶¹ sobre los factores de riesgo, el análisis multivariante mostró significación estadística en los siguientes: concentrados de hematíes trasfundidos intraoperatoriamente ($p<0,001$); tiempo de isquemia por encima de 8 horas ($p<0,01$); encefalopatía preoperatoria ($p<0,01$) e historia de ascitis ($p<0,05$).

Por otra parte, la relación entre la necesidad de diálisis y la tasa de mortalidad postrasplante es un fenómeno bien conocido¹⁶¹, y autores como Brems et al.¹¹⁵ hallaron una diferencia significativa en la tasa de mortalidad entre receptores que precisaron diálisis (59%) o no (9%), y otros como Krom et al.¹⁶⁸ hasta un 75% de mortalidad en pacientes dializados.

2.10.7 COMPLICACIONES PULMONARES

Las complicaciones pulmonares son fenómenos graves y frecuentes tras el trasplante hepático y contribuyen tanto a la morbilidad como a la mortalidad.

Si se comparan con las complicaciones pulmonares de otros tipos de trasplantes, los receptores de un trasplante hepático tienen con más frecuencia complicaciones no infecciosas y una proporción comparable de infecciones pulmonares.

Ya Ekberg et al.¹⁷⁰ describieron en pacientes postoperados de cirugía hepática mayor una incidencia de complicaciones pulmonares del 23%. Tras el trasplante hepático oscilan entre el 60-75%, con similar frecuencia entre complicaciones infecciosas o no^{148,169}.

Hay muchos factores implicados en el desarrollo de complicaciones pulmonares en el postrasplante inmediato, como el largo período operatorio, alteraciones respiratorias en relación con la incisión abdominal y la atrofia muscular previa en relación con el mal estado nutricional antes del trasplante.

Sin embargo, Jensen et al.¹⁷¹ no hallaron correlación entre riesgo de complicación pulmonar tras el trasplante hepático e historia previa de patología pulmonar, estudios de función pulmonar preoperatorios, radiografía de tórax, duración de la operación o unidades de sangre y plaquetas transfundidas durante la operación, ni tampoco con episodios de rechazo del injerto.

El derrame pleural usualmente es transitorio y no precisa tratamiento específico aunque, cuando se desarrolla insuficiencia respiratoria, el drenaje torácico puede ser necesario para prevenir infecciones u otras complicaciones.

El neumotórax y el hemotórax suelen estar relacionados con punciones percutáneas por biopsia hepática, catéteres centrales o colangiografía, pudiendo en ocasiones morir el paciente por complicaciones directamente relacionadas con estas técnicas¹⁷².

Del 0,5 al 1% de pacientes cirróticos desarrollan hipertensión pulmonar en relación con la hipertensión portal, siendo más frecuente en pacientes a los que se realizó cirugía porto-cava¹⁷³. Los pacientes con

hipertensión pulmonar severa (presión de arteria pulmonar por encima de 40 mmHg) son excluidos del trasplante hepático.

En las etapas iniciales postrasplante, las complicaciones pulmonares pueden alargar el período de intubación, lo que aumenta el riesgo de complicaciones infecciosas¹⁷².

Las infecciones son las complicaciones más frecuentes tras el trasplante^{174,175}, siendo las pulmonares especialmente graves, llevando a la muerte del paciente en el 50-60% de casos^{159,176}.

Los mecanismos más importantes en los estadios precoces postrasplante son la ruptura de las barreras defensivas mucocutáneas por intubación orotraqueal y ventilación mecánica, el elevado período de hospitalización con mayor exposición a agentes nosocomiales, y la disminución de los mecanismos defensivos inmunes.

Las bacterias Gram negativas son los principales gérmenes relacionados con neumonía en los estadios iniciales postrasplante. A menudo el diagnóstico se realiza sin técnicas invasivas y con una respuesta positiva al tratamiento empírico con antibioticoterapia de amplio espectro. Sin embargo, si la infiltración pulmonar progresa es necesario utilizar técnicas invasivas para conseguir el correcto diagnóstico microbiológico e histopatológico.

Con el paso del tiempo, se ha visto un descenso de la incidencia de infección fúngica del 40 al 10%, debido a las mejoras en el cuidado postoperatorio^{163,177}, siendo los agentes más frecuentes la *Cándida* y el *Aspergillus*. La candidiasis pulmonar se disemina frecuentemente a la sangre¹⁷⁸, mientras que la infección aspergilar puede desarrollarse en el contexto de una aspergilosis diseminada¹⁷⁹. El diagnóstico y tratamiento

precoces mejoran el pronóstico, aunque la mortalidad relacionada con infección aspergilar es cercana al 100%.

Los pacientes con complicaciones pulmonares tras el trasplante hepático, y especialmente aquellos con insuficiencia respiratoria, tienen una alta tasa de mortalidad. En un estudio de Durán et al.¹⁷², los factores implicados en el desarrollo de insuficiencia respiratoria por el paciente sometido a un trasplante hepático fueron (de mayor a menor importancia): neumonía, disfunción del injerto, derrame pleural, sepsis y desnutrición. Aquellos pacientes con tres factores de riesgo causantes de insuficiencia respiratoria son un grupo de especial riesgo y para su supervivencia es fundamental un diagnóstico y tratamiento rápidos.

2.10.8 COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS

Su incidencia varía del 12 al 20 % y la más frecuente son los cambios en el estado mental, que pueden variar ampliamente de severidad, de disfasia a confusión o coma profundo^{180,181,182}. En ocasiones, la disfunción del SNC está frecuentemente relacionada con los efectos secundarios de la medicación. Actualmente se sabe que la neurotoxicidad es una complicación común tanto de la ciclosporina como del tacrolimus. La mielinolisis central pontina es rara pero grave, y parece estar relacionada con cambios rápidos en la osmolalidad del plasma y en los niveles de sodio^{183,184}, siendo la recuperación lenta y la rehabilitación necesaria en estos pacientes.

En resumen, las complicaciones precoces postrasplante son frecuentes y su coste e impacto en el procedimiento del trasplante hepático siguen siendo altos. Su diagnóstico y tratamiento precisan un alto índice de sospecha, un rápido diagnóstico y tratamiento, así como eliminar los problemas relacionados con la técnica quirúrgica. La valoración cuidadosa del donante, la condición médica del receptor y una meticulosa técnica operatoria del trasplante, son los principales aspectos para conseguir un buen resultado.



3. OBJETIVOS



El análisis de los datos objetivos obtenidos de los resultados del paciente podrían permitir identificar factores de riesgo que condicionen peores resultados y de esta forma poder distribuir el órgano al mejor receptor.

Se ha observado que algunos trasplantados hepáticos tienen un curso postoperatorio sin complicaciones, mientras que otros presentan una serie de complicaciones médicas y quirúrgicas que ocasionan un alargamiento de su estancia hospitalaria.

Identificando los factores de riesgo para que estas complicaciones surjan podremos de alguna manera prevenir su aparición y de esta forma disminuir la estancia hospitalaria y por ende los costes.

Asimismo, la identificación de estos factores de riesgo podría permitir mejores resultados en pacientes críticamente enfermos, y ayudar así a definir mejor las indicaciones y contraindicaciones para el trasplante hepático.

Los objetivos concretos que se persiguen son los siguientes:

1.- Describir las complicaciones postoperatorias que han presentado un grupo de pacientes que recibieron un trasplante hepático en un periodo de 5 años.

2.- Definir la estancia postoperatoria de los pacientes tras el trasplante hepático.

3.- Cuantificar la incidencia de prolongación de la estancia hospitalaria.

4.- Analizar las causas que hayan podido influir en la prolongación de la estancia postoperatoria.

5.- Analizar los factores preoperatorios que influyan en la prolongación de la estancia postoperatoria.

6.- Analizar los factores intra y postoperatorios que influyan en la prolongación de la estancia postoperatoria.

7.- Valorar el uso de un “score” que identifique preoperatoriamente a los pacientes que tendrán más posibilidades de una estancia postoperatoria prolongada.

8.- Definir los factores intraoperatorios y postoperatorios que deben evitarse para reducir la estancia postoperatoria en el trasplante hepático.

4. MATERIAL Y MÉTODOS



4. MATERIAL Y MÉTODOS

En un período de 5 años, desde el 1-1-1991 hasta el 31-12-1995, se realizaron en la Unitat de Trasplantament Hepàtic del Hospital de Bellvitge 193 trasplantes hepáticos primarios. De éstos, 11 fueron retrasplantados y 16 murieron durante el ingreso del primer trasplante, coincidiendo ambos factores únicamente en un caso.

Con todos ellos se realizó un estudio retrospectivo en el que se analizó la estancia hospitalaria postoperatoria, definida como el período de noches pasadas en el hospital entre el mismo día del trasplante y el día del alta hospitalaria, en función de variables del donante y del receptor, de la cirugía del trasplante y del período postrasplante.

Si excluyéramos del estudio a los pacientes retrasplantados y también a los que murieron durante el ingreso, la mediana de días de estancia hospitalaria que se obtendría sería de 26. Ante este resultado se decidió excluir del estudio únicamente a los 9 pacientes fallecidos antes del día 27 postrasplante.

En el estudio finalmente se incluyeron 184 pacientes de los cuales 10 (5,4%) recibieron un segundo injerto hepático durante el mismo ingreso. En caso de retrasplante se analizaron únicamente las variables del primer donante, de la cirugía del primer trasplante y de su postoperatorio, considerándose dentro de éste las incidencias del segundo trasplante.

Un apartado específico dentro de las variables del postoperatorio, fue el de las complicaciones, indicándose los diferentes tipos, su localización si la tuviera y la necesidad o no de tratamiento.

Al efectuar el análisis descriptivo de la estancia hospitalaria de los 184 pacientes incluidos en el análisis, se obtuvo una mediana de

4. MATERIAL Y MÉTODOS

estancia de 27 días (rango intercuartílico de 20,25 a 41,75 días) y un rango de 11 a 136 días.

Ante este resultado se decidió considerar la estancia hospitalaria como prolongada cuando superaba los 27 días, siendo éste el corte utilizado para realizar los diferentes análisis estadísticos entre los grupos con o sin estancia alargada.

Por otro lado, atendiendo a la aparición de complicaciones en el período postrasplante y a la necesidad de retrasplante durante el ingreso, los pacientes fueron divididos en aquellos que no sufrieron ningún tipo de complicación postrasplante (grupo 1), los que sufrieron alguna complicación que no condicionó retrasplante (grupo 2), y los que fueron retrasplantados (grupo 3). El análisis entre estos tres grupos se creyó oportuno debido a que el paciente ideal sería aquel que no presentara ningún tipo de complicación, y el paciente no deseado sería aquel que precisara un segundo injerto hepático durante el mismo ingreso.

A continuación se exponen de forma pormenorizada todas las variables recogidas para el estudio, las indicaciones de trasplante y retrasplante, la técnica quirúrgica empleada, el protocolo de inmunosupresión y el de profilaxis de la infección, y el análisis estadístico llevado a cabo.

4.1 VARIABLES DEL DONANTE

- Edad.
- Sexo.
- Grupo sanguíneo: ABO y Rh.
- Causa de defunción: TCE (traumatismo craneo-encefálico), AVC (accidente vascular cerebral), otra.
- Serología CMV (citomegalovirus): positiva o negativa.
- Antecedente o no de paro cardio-respiratorio.
- Biopsia hepática: no hecha, normal, con esteatosis <30% o >30%.
- Días en UCI.
- Datos analíticos expresados en unidades del Sistema Internacional: Na⁺(sodio), K⁺(potasio), urea, creatinina, bilirrubina, AST(aspartato amino transferasa), ALT(alanina amino transferasa), gamma-GT(gamma-glutamil transpeptidasa) y FA (fosfatasa alcalina).
- Fármacos vasoactivos: no, dopamina, dobutamina, noradrenalina, vasopresina o combinaciones de ellos.
- Fármacos diuréticos: no, seguril, manitol o ambos.
- Proceso infeccioso o no, constatado por historia clínica y/o por cultivo.
- Equipo extractor del propio centro o de otro centro diferente.
- Lugar de extracción: en el propio centro, en otro centro o injerto enviado.
- Aspecto macroscópico del hígado en el momento de la extracción: bueno o regular.
- Variantes anatómicas vasculares: no, arteria hepática derecha procedente de la mesentérica superior, arteria hepática izquierda procedente de la coronario-estomáquica, otras.
- Cirugía de banco: no, arterial, portal, arterial y portal, injerto reducido.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.2 VARIABLES DEL RECEPTOR

- Edad.
- Sexo.
- Grupo sanguíneo: ABO y Rh.
- Indicación de trasplante: insuficiencia hepática aguda grave, cirrosis no biliar, cirrosis no biliar con hepatocarcinoma, colestasis crónica, colestasis crónica con colangiocarcinoma, tumor hepático sobre hígado sano.
- Tipo de cirrosis hepática: posthepatítica, alcohólica, autoinmune, criptogenética, biliar primaria, colangitis esclerosante, otras.
- En caso de colangitis esclerosante primaria si presencia o no de hepatomegalia o esplenomegalia, y gradación histológica.
- Evolución de la insuficiencia hepática aguda: fulminante, subfulminante o subaguda.
- Etiología de la insuficiencia hepática aguda: vírica, tóxico-medicamentosa, otras, indeterminada.
- Consumo o no de alcohol durante la evolución de la enfermedad.
- Tipo de tumor hepático: hepatocarcinoma, colangiocarcinoma, otros, benigno.
- Tumor incidental (hallado en el acto operatorio por el cirujano o por el patólogo en el explante) o no.
- En relación con el tumor: tamaño, número de nódulos, satelitosis, encapsulado o no, invasión vascular o no, procedimiento terapéutico previo o no, y tipo de procedimiento: embolización, quimioembolización, alcoholización, resección, otro.
- Recidiva tumoral previa al trasplante o no, y fecha de la recidiva.
- Fecha de evaluación del receptor.

- Puntuación de Child-Pugh y clasificación A, B o C.
- Serologías de virus de la hepatitis A, B, C y D.
- Serología CMV.
- Cirugía abdominal supramesocólica o no.
- Cirugía de la hipertensión portal o no, y tipo de cirugía: transección, derivación selectiva, derivación sistémica, TIPS (transiugular porto-systemic shunt).
- Otros antecedentes del receptor: si-no, y tipo: HTA; diabetes tipo I o II, transfusión sanguínea, respiratorio, síndrome hepatopulmonar, cardiológico, neurológico, renal, insuficiencia renal, trasplante renal.

4.2.1 EN EL MOMENTO DE LA EVALUACIÓN

- Analítica: proteínas, albúmina, urea, creatinina, glucosa, bilirrubina, tiempo de protrombina o quick, AST, ALT, FA, gamma-GT, colesterol, hematocrito, leucocitos, plaquetas y α -fetoproteína.
- Diabetes o no.
- Estado nutricional: bueno si albúmina >35 g/l; regular si entre 30-35 g/l; y malo si <30 g/l.
- Infección: no, peritonitis bacteriana espontánea (PBE), otras.
- Ascitis o no.
- Episodio de HDA (hemorragia digestiva alta) o no.
- Encefalopatía: no, grado I-II, grado III-IV.

4.2.2 EN EL PERÍODO PRETRASPLANTE

Período entre la fecha de la evaluación del receptor y la fecha del trasplante.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

- Analítica: proteínas, albúmina, urea, creatinina, glucosa, Na⁺, K⁺, bilirrubina, tiempo de protrombina, AST, ALT, FA, gamma-GT, colesterol, hematocrito, leucocitos, plaquetas.
- Estado nutricional: bueno si albúmina >35 g/l, regular si entre 30-35 g/l, y malo si <30 g/l.
- Infección o no.
- Ascitis o no.
- Episodio de HDA o no.
- Encefalopatía o no.
- Situación clínica UNOS (United Network for Organ Sharing): casa, hospital, UCI.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.3 VARIABLES DE LA CIRUGÍA DEL TRASPLANTE

- Fecha del trasplante.
- Tiempo operatorio (minutos).
- Tiempo de isquemia del injerto hepático (minutos).
- Tiempo de fase anhepática (minutos).
- Unidades transfundidas de concentrados de hematies, plasma y plaquetas.
- Variantes vasculares: no, hepática derecha de mesentérica superior, hepática izquierda de coronario-estomáquica, otras.
- Ascitis en litros.
- Tipo de cirugía de la vena cava: “piggy-back” o clásica.
- By-pass veno-venoso o no, y duración en minutos si se utilizó.
- Shunt porto-cava durante el trasplante o no, y minutos si se hizo.
- Trombosis portal o no.
- Injerto portal o no.
- Injerto arterial o no.
- Tipo de anastomosis biliar: T-T (término-terminal), T-T con tubo de Kehr, colédoco-yeyunostomía (Cd-Y).
- Trasplante renal asociado o no.
- Síndrome de reperfusión o no.
- Biopsia hepática postreperfusión: no, normal, esteatosis >30% o <30%.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.4 VARIABLES POSTOPERATORIAS

- Días de UCI.
- Días de intubación.
- Días de hospitalización.
- “Crossmatch”: positivo o negativo.
- Analítica los días 3 y 10 postrasplante: AST, ALT. Bilirrubina, tiempo de protrombina, Na⁺, K⁺, urea, creatinina y drenaje de bilis en mililitros por el tubo de kehr.
- Defunción o no en el ingreso.
- Causa de defunción: fallo primario, relación con la técnica (intraoperatoria), recidiva de enfermedad, infección, hemoperitoneo.
- Retrasplante durante el ingreso.
- Causa de retrasplante: fallo primario, trombosis arterial, rechazo agudo, rechazo crónico, complicación biliar de origen vascular, complicación biliar, recidiva de la enfermedad, otras.
- Unidades transfundidas postoperatorias de concentrados de hematíes, plaquetas y plasma.
- Nutrición parenteral o no, y días.
- Nutrición enteral o no, y días.
- Administración o no de ciclosporina neoral.
- Cuádruple o triple terapia inmunosupresora.

4.4.1 COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

- Complicaciones postoperatorias o no.
- HTA (hipertensión arterial) o no.
- Diabetes mellitus o no.
- Rechazo agudo del injerto o no.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

- Tratamiento del rechazo: no, bolus de corticoides, bolus de corticoides y OKT3, bolus de corticoides y tacrolimus (FK 506), bolus de corticoides y retrasplante, o aumentando dosis de prednisona.
- Complicación biliar: no, fistula, estenosis, litiasis, colangitis, bilioma, y combinaciones de ellas.
- Tratamiento de la complicación biliar: conservador con antibióticos, colangiografía transparietohepática (CTPH), colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE), cirugía, drenaje percutáneo y combinación de los anteriores.
- Trombosis vascular: no, arterial, portal.
- Tratamiento de la trombosis vascular: no, angiorradiográfico, cirugía; retrasplante, antiagregantes, fibrinolíticos, combinación de los anteriores.
- Función del injerto: normal, disfunción primaria del injerto (DPI), fallo primario del injerto (FPI).
- Complicación infecciosa: no, sí, sepsis, shock séptico.
- Tipo de infección: bacteriana, vírica, fúngica, o combinación de las anteriores.
- Tratamiento de la infección: oral y/o endovenoso, desbridamiento herida, drenaje percutáneo, cirugía, combinación de los anteriores.
- Localización de la infección: piel y/o mucosas, herida, catéter, drenaje, respiratoria, hígado, bilis, abdominal, ascitis, orina, sangre.
- Hepatitis CMV o no.
- Complicación renal: no; insuficiencia renal, nefrotoxicidad por ciclosporina, necrosis tubular aguda, disociación glomérulo-tubular, acidosis tubular renal, hemofiltración intraoperatoria, compresión ureteral por hematoma, retención aguda de orina, hematuria.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

- Tratamiento de la insuficiencia renal: no, fármacos, hemofiltración, hemodiálisis, cirugía.
- Complicación abdominal: no, colección drenada o no drenada, hematoma intraabdominal, hemoperitoneo no operado, íleo paralítico, ascitis, HDA, plastrón apendicular o colecistitis aguda o esplenectomía por linfoma en el trasplante, paresia gástrica, insuficiencia hepática severa, o combinación de ellas.
- Complicación pulmonar: no, atelectasia, atelectasia bibasal, neumonía, broncoespasmo, edema pulmonar, hemorragia pulmonar, hipoventilación, neumonitis intersticial, distress respiratorio, paresia diafragmática, desintubación o “weaning” difícil, combinación de las anteriores.
- Complicación pleural: no, derrame, derrame bilateral, empiema, neumotórax, hemotórax, hidroneumotórax, hemoneumotórax, paquipleuritis, neumotórax y fistula broncopleural, derrame y neumotórax.
- Complicación cardiológica: no, AcxFA (arritmia completa por fibrilación auricular), ACxFA rápida, insuficiencia cardíaca, edema agudo de pulmón, extrasístole ventricular, taquiarritmia, infarto agudo de miocardio, shock cardiogénico, parada cardiorrespiratoria por catéter subclavia, endocarditis por MARSa (estafilococo aureus metacilin resistente), bradiarritmia y AcxFA, combinación de las anteriores.
- Complicación neurológica: no, toxicidad por ciclosporina, mielinolisis central pontina, convulsiones, encefalopatía metabólica, encefalopatía postanóxica, AVC, síndrome de Horner, anoxia cerebral, lesiones isquémicas protuberanciales, coma vigil idiopático, combinación de las anteriores.
- Complicación psiquiátrica: no, delirio, paranoia, alteración cognitiva leve, agitación-desorientación, agitación psicótica, síndrome ansioso-depresivo.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

- Complicación hematológica: no, toxicidad por azatioprina, pancitopenia, anemia macrocítica por déficit de ácido fólico, anemia sideroclástica, leucopenia, plaquetopenia, trombocitosis, aplasia medular, déficit de antitrombina III y de factores de coagulación, CID (coagulación intravascular diseminada).
- Complicación otorrinolaringológica (ORL): no, traqueostomía, epistaxis.
- Complicación reumatológica: no, crisis gotosa, condrocalcinosis, poliartritis, poliartralgias, dolores óseos, vasculitis de extremidades inferiores.
- Otras complicaciones: no, síndrome febril, hipercalcemia paraneoplásica, flebitis, calcinosis cutis, necrosis cutánea por extravasación química, edemas maleolares, anasarca, insuficiencia suprarrenal aguda, anafilaxia a globulina B, linforragia inguinal, carcinoma basocelular cuero cabelludo y recidiva, ictericia por reabsorción de hematoma, metrorragias, hemovítreo.
- Reintervención o no, y causa: hemoperitoneo, vascular, biliar, intestinal, evisceración, eventración encarcerada, laparotomía exploradora.
- Rereintervención: no, por hemoperitoneo, por causa vascular.

4.5 INDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

De los 184 pacientes trasplantados, 117 eran varones (63,6%) y 67 mujeres (36,4%).

La mediana de edad fue de 54 años con un rango de 15 a 71 años.

Las causas que indicaron el trasplante se muestran en la tabla I.

INDICACIONES THO	Nº PACIENTES	(%)
Cirrosis alcohólica	57	31,0
Carcinoma hepatocelular	39	21,2
Cirrosis	35	
No cirrosis	4	
Cirrosis posthepatítica*	51	27,7
Cirrosis biliar primaria	12	6,5
Cirrosis autoinmune	2	1,1
Cirrosis criptogénica	7	3,8
Otras cirrosis	1	0,5
Fallo hepático agudo	1	0,5
Colangiocarcinoma	6	3,3
Síndrome de Budd-Chiari	1	0,5
Colangitis esclerosante	4	2,2
Cirrosis biliar secundaria	3	1,7
TOTAL	184	100

* 7 pacientes con trasplante renal asociado.

Tabla I: Indicaciones del trasplante hepático.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.6 INDICACIONES DE RETRASPLANTE HEPÁTICO

De los 184 pacientes a los que se les realizó un trasplante hepático primario, 10 precisaron un segundo injerto hepático durante el mismo ingreso.

De los 10 pacientes retrasplantados, 7 fueron varones (70%) y 3 mujeres (30%). La mediana de edad fue de 50 años con un rango de 38 a 59 años.

Las causas que motivaron el retrasplante se reseñan en la tabla II.

INDICACIONES re-THO	Nº PACIENTES	(%)
Fallo primario del injerto	3	30
Trombosis arterial	4	40
Trombosis portal	1	10
Rechazo celular	1	10
Complicación biliar de origen vascular	1	10
TOTAL	10	100

Tabla II: Indicaciones de retrasplante.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.7 TÉCNICA QUIRÚRGICA

La técnica quirúrgica en la extracción del donante fue la descrita por TE Starzl^{94,95} y todos los órganos fueron preservados con la solución conservante de la Universidad de Wisconsin (solución de Belzer).

En sólo 26 pacientes (14,1%) la implantación del injerto en el receptor se efectuó siguiendo la técnica clásica descrita por Starzl⁹⁶, en la que la vena cava inferior es resecada, desde por encima de las venas renales hasta el diafragma, junto con el hígado enfermo. Posteriormente, la vena cava resecada es reemplazada por un segmento de vena cava retrohepática que acompaña al injerto, dentro del cual drenan las venas suprahepáticas.

En 158 pacientes (85,9%) se utilizó la técnica de “piggy-back”, variante de la técnica clásica descrita en detalle por Tzakis⁹⁸, que consiste en la preservación de toda la vena cava retrohepática del receptor, separándola del hígado enfermo ligando cuidadosamente todas las venas que van del lóbulo caudado a la vena cava. Se coloca un clamp vascular en el origen de las venas suprahepáticas y se extrae el hígado. El drenaje venoso del injerto se produce a través de su vena cava suprahepática que se anastomosa a la comunicación de las venas suprahepáticas preservadas en el receptor.

En 31 pacientes (16,9%) se utilizó el by-pass veno-venoso porto-fémoro-axilar¹⁰⁰, por intolerancia hemodinámica al clampaje de la vena cava o por hemorragia profusa del área de disección por un grado importante de hipertensión portal.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.8 PROTOCOLO DE INMUNOSUPRESIÓN

El régimen inmunosupresor profiláctico del rechazo, siempre que fue posible, en 172 pacientes (93,5%), fue el de cuádruple terapia secuencial con el uso combinado de globulina antitimocítica de conejo (RATG), corticoides, ciclosporina y azatioprina, como se muestra esquemáticamente en la figura 2.

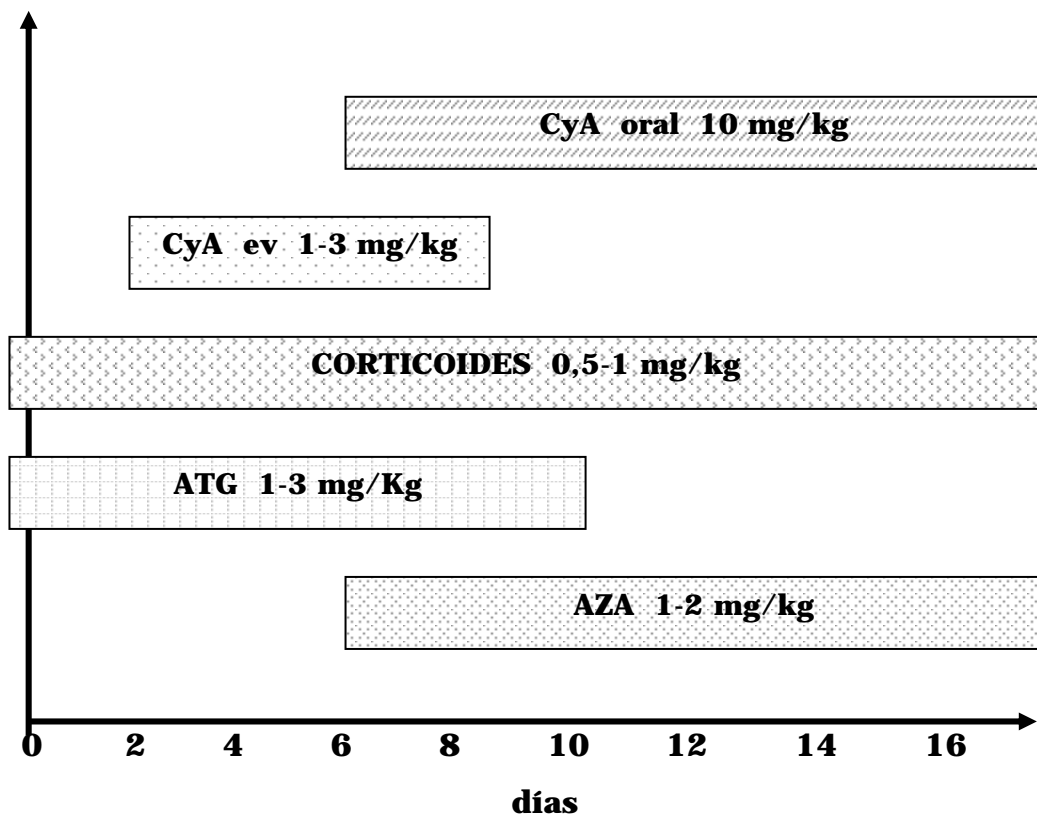


Figura 2: Cuádruple terapia secuencial.

4.8.1 DOSIFICACIÓN DE CORTICOIDES

Preoperatoriamente se administró 1 mg/Kg de 6-metilprednisolona por vía endovenosa (e.v.), y antes de la revascularización del injerto 10-15 mg/Kg más.

En el postoperatorio se redujeron progresivamente las dosis y cuando el paciente presentó tránsito digestivo y tolerancia a la ingesta oral, se sustituyó la 6-metilprednisolona por prednisona vía oral.

4.8.2 DOSIFICACIÓN DE GLOBULINA ANTITIMOCÍTICA (ATG)

Se utilizó al inmunoglobulina antitimocítica-humana extraída del conejo, cuya dosis inicial fue de 3 mg/Kg antes de iniciar el trasplante, precedida por la primera dosis de 6-metilprednisolona endovenosa y por medicación antihistamínica y antitérmica.

Las dosis posteriores de ATG se modificaron individualmente para mantener los niveles de linfocitos en sangre periférica alrededor de 200/mm³, prolongándose su administración de 7 a 10 días, cuando los niveles de ciclosporina en sangre fueron adecuados.

4.8.3 DOSIFICACIÓN DE CICLOSPORINA

Su administración se inició en el postoperatorio cuando el paciente presentó una diuresis adecuada y su función renal era normal, valorada mediante la concentración de creatinina sérica.

La dosis inicial fue de 1 mg/Kg/día en perfusión endovenosa continua durante 24 horas, aumentándose a 2-3 mg/Kg/día si no se

presentaban efectos adversos. La vía de administración e.v. se suspendía tras iniciar la administración oral de ciclosporina, a dosis de 10 mg/Kg/día repartida en dos tomas, y comprobar que sus niveles en sangre eran los adecuados.

Durante los primeros 10 días se realizaron determinaciones diarias de niveles sanguíneos de CyA, y posteriormente dos veces por semana hasta el alta hospitalaria. El objetivo fue mantener unos niveles de 250 ng/ml durante las dos primeras semanas, y posteriormente, en función de la evolución del injerto, entre 150-200 ng/ml.

A partir de Octubre de 1992 se empezó a utilizar una nueva formulación oral de la ciclosporina denominada Neoral. Sus ventajas respecto a la previa eran tener una absorción independiente al flujo de bilis, poderla administrar en el postoperatorio inmediato, una mejor biodisponibilidad y una farmacocinética más estable, hecho que disminuiría su potencial nefrotoxicidad.

En caso de insuficiencia renal severa se suspendió el tratamiento con ciclosporina, reintroduciéndose en caso de recuperar la diuresis y normalizarse las cifras de creatinina sérica, con cuidadosa monitorización de sus niveles y observación de la función renal para valorar una posible nefrotoxicidad del fármaco.

4.8.4 DOSIFICACIÓN DE AZATIOPRINA

La azatioprina se empezó a administrar a partir de la primera semana del trasplante a dosis de 1-1,5 mg/Kg/día en una sola toma, siempre que las plaquetas fueran superiores a 50000/mm³ y los leucocitos mayores a 2500/mm³.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.9 PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN

Como profilaxis de la infección bacteriana, en el postoperatorio inmediato se administraron Vancomicina y Aztreonam, cuya pauta y duración del tratamiento fue la siguiente:

Vancomicina 30-50 mg/kg/día vía e.v. repartidos en cuatro tomas y ajustando la dosis al clearance de creatinina, durante 48 horas.

Aztreonam 1 g/8 horas vía e.v., durante 4 días.

Esta misma profilaxis se administró cuando se efectuaron exploraciones o cirugía con manipulación de la vía biliar, y en caso de biopsia hepática cuando el paciente tenía una reconstrucción hepático-yeyunal.

No se realizó ningún tipo de profilaxis activa para la infección vírica, pero sí para la infección fúngica mediante la administración de Nistatina oral 5 cc./6 horas durante todo el ingreso del paciente. En los casos de intolerancia al fármaco o no posibilidad de administrarlo oral se sustituyó por Fluconazol e.v.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.10 PRUEBAS ESTADÍSTICAS

Para el análisis de las variables cuantitativas se utilizó la t de Student cuando la prueba de contraste de hipótesis o test de Levene estableció una homogeneidad de varianzas mediante un valor de $p > 0,05$. Cuando el test de Levene tuvo una $p \leq 0,05$ se utilizó para el análisis estadístico el test de la U de Mann-Whitney.

En el análisis estadístico de las variables cualitativas, se efectuó un contraste de hipótesis unilateral en función de la estancia hospitalaria alargada o no, con corte discriminatorio en el día 27 de hospitalización, o según la aparición o no de complicaciones y la necesidad o no de retrasplante. Se realizaron tablas de entrecruzamiento y el test empleado fue la chi-cuadrado, o el test de Fisher cuando las condiciones de aplicación así lo requirieron.

Con las variables que mostraron significación estadística respecto una estancia postoperatoria prolongada, se llevó a cabo un análisis de regresión logística múltiple para valorar su posible asociación independiente con la estancia hospitalaria alargada tras el trasplante hepático.

5.RESULTADOS



Como ya se ha indicado en el apartado anterior, consideramos la estancia hospitalaria como prolongada cuando superó los 27 días, siendo este el corte utilizado para realizar los diferentes análisis estadísticos entre los grupos con o sin estancia alargada.

Por otro lado, también comentado anteriormente, atendiendo a la aparición de complicaciones en el período postrasplante y a la necesidad de retrasplante durante el ingreso, los pacientes fueron divididos en aquellos que no sufrieron ningún tipo de complicación postrasplante (grupo 1), los que sufrieron alguna complicación que no condicionó retrasplante (grupo 2), y los que fueron retrasplantados (grupo 3).

A continuación se responden a las cuestiones planteadas como objetivos de esta tesis doctoral.

En aquellos apartados que lo requieran, en primer lugar se expondrán los resultados obtenidos del análisis descriptivo de las variables, y posteriormente se comentarán las variables con significación estadística en función de una estancia hospitalaria prolongada o no, y de la aparición o no de complicaciones y de la necesidad o no de retrasplante.

5.1 Describir las complicaciones postoperatorias que han presentado un grupo de pacientes que recibieron un trasplante hepático en un periodo de 5 años.

De los 184 pacientes estudiados, 15 no sufrieron ningún tipo de complicación (8,2%), 169 sufrieron alguna complicación (91,8%) y de éstos, 10 fueron retrasplantados (re-THO) en el mismo ingreso (5,4%).

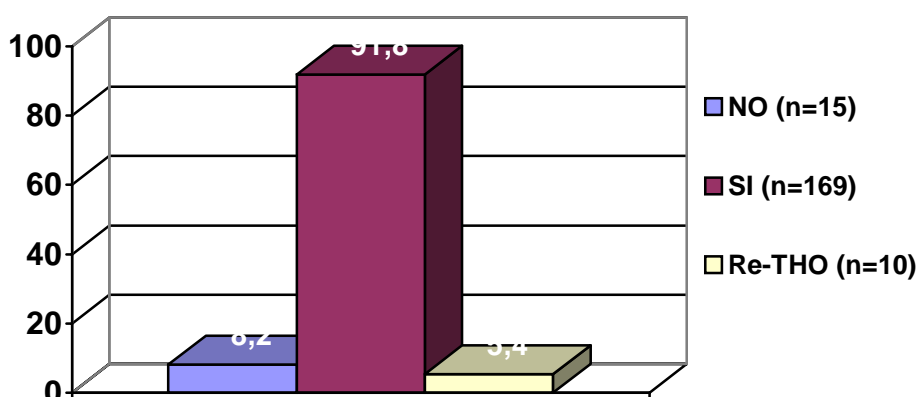


Figura 3: Complicaciones Globales

Al dividir a los pacientes en grupos de estancia alargada o no, se observó que los pacientes que no sufrieron complicaciones se hallaban en el grupo de ≤ 27 días (n=94 pacientes), y que en el grupo de estancia > 27 días (n=90) todos los pacientes sufrieron algún tipo de complicación y estaban todos los pacientes retrasplantados durante el ingreso.

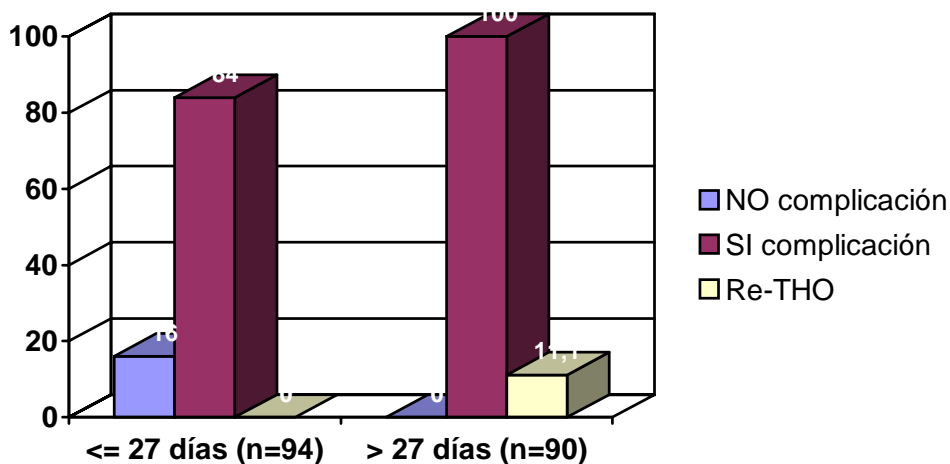


Figura 4: Complicaciones y retrasplante según estancia hospitalaria.

5.RESULTADOS

En la tabla III se exponen todas las complicaciones detectadas en el postoperatorio del paciente trasplantado, ordenadas por frecuencia de aparición y expuestas de una forma global y considerando la estancia alargada o no.

COMPLICACIONES (%) n	NO	SI	≤ 27 DÍAS NO	≤ 27 DÍAS SI	> 27 DÍAS NO	> 27 DÍAS SI
GLOBAL	8,2 % 15	91,8 % 169	16 % 15	84 % 79	0 % 0	100 % 90
INFECCIOSA	39,7 % 73	60,3 % 111	62,8 % 59	37,2 % 35	15,6 % 14	84,4 % 76
HTA	64,7 % 119	35,3 % 65	67 % 63	33 % 31	62,2 % 56	38,2 % 34
PULMONAR	69,6 % 128	30,4 % 56	77,7 % 73	22,3 % 21	61,1 % 55	38,9 % 35
DISFUNCION O FALLO INJERTO	81 % 149	19 % 35	90,5 % 85	9,5 % 9	71,1 % 64	28,9 % 26
PLEURAL	81,5 % 150	18,5 % 34	85,1 % 80	14,9 % 14	77,8 % 70	22,2 % 20
INSUFICIENCIA RENAL	82,1% 151	17,9% 33	88,3% 83	11,7% 11	75,6% 68	24,4% 22
RECHAZO	82,6 % 152	17,4 % 32	93,6 % 88	6,4 % 6	71,1 % 64	28,9 % 26
ABDOMINAL	82,6 % 152	17,4 % 32	90,4 % 85	9,6 % 9	74,4 % 67	25,6 % 23
BILIAR	84,2 % 155	15,8 % 29	91,5 % 86	8,5 % 8	76,7 % 69	23,3 % 21
NEUROLOGICA	85,3 % 157	14,7 % 27	92,6 % 87	7,4 % 7	77,8 % 70	22,2 % 20
REINTERVENCION	85,9 % 158	14,1 % 26	91,5 % 86	8,5 % 8	80 % 72	20 % 18
CARDIACA	88,6 % 163	11,4 % 21	92,6 % 87	7,4 % 7	84,4 % 76	15,6 % 14
DIABETES	88,6 % 163	11,5 % 21	91,5 % 86	8,5 % 8	85,6 % 77	14,6 % 13
ASCITIS POSTOPERATORIA	92,4% 170	7,6% 14	96,8% 91	3,2% 3	87,8% 79	12,2% 11
HEMATOLOGICA	92,9 % 171	7,1 % 13	96,8 % 91	3,2 % 3	88,9 % 80	11,1 % 10
TROMBOSIS VASCULAR	92,9 % 171	7,1 % 13	98,9 % 93	1,1 % 1	86,7 % 78	13,3 % 12
RETRASPLANTE	94,6 % 174	5,4 % 10	100 % 94	0 % 0	88,9 % 80	11,1 % 10
PSIQUIATRICA	96,2 % 177	3,8 % 7	96,8 % 91	3,2 % 3	95,6 % 86	4,4 % 4

5.RESULTADOS

COMPLICACIONES (%) n	NO	SI	≤ 27 DÍAS NO	≤ 27 DÍAS SI	> 27 DÍAS NO	> 27 DÍAS SI
ORL	96,2 % 177	3,8 % 7	100 % 94	0 % 0	92,2 % 83	7,8% 7
REUMATOLOGICA	96,7 % 178	3,3 % 6	97,8 % 92	2,2,% 2	95,6 % 86	4,4 % 4
HEPATITIS CMV	97,8 % 180	2,2 % 4	100 % 94	0 % 0	95,6 % 86	4,4 % 4
RENAL	97,8 % 180	2,2 % 4	97,9 % 92	2,1 % 2	97,8 % 88	2,2 % 2
DOS REINTERVENCIONES	99,5 % 183	0,5 % 1	100 % 94	0 % 0	98,9 % 89	1,1 % 1
OTRAS	81 % 149	19 % 35	85,1 % 80	14,9 % 14	76,7 % 69	23,3 % 21

Tabla III: Complicaciones postrasplante, globalmente y según estancia alargada o no.

Como se observa, la aparición de complicaciones en el paciente trasplantado hepático es un hecho que se produjo habitualmente en la mayoría de ellos (91,8 %), y que más de la mitad tuvieron algún tipo de infección, siendo ésta la complicación más frecuentemente presentada con un 62,5 % (considerando el 2,2% de hepatitis por CMV).

5.2 Definir la estancia postoperatoria de los pacientes tras el trasplante hepático.

Para calcular la estancia hospitalaria utilizamos la mediana de días del total de pacientes que sobrevivieron más de 27 días postrasplante, considerándolos de la siguiente manera:

GLOBAL (n=184): 27 días (rango 11-136)

NO complicados (n=15): 17 días (rango 11-23)

Complicados (n=169): 29 días (rango 11-136)

Complicados NO retrasplantados (n=159): 28 días (rango 11-136)

Retrasplantados en el ingreso (n=10): 79,5 días (rango 32-129)

No retrasplantados (n=174): 26,5 días (rango 11-136)

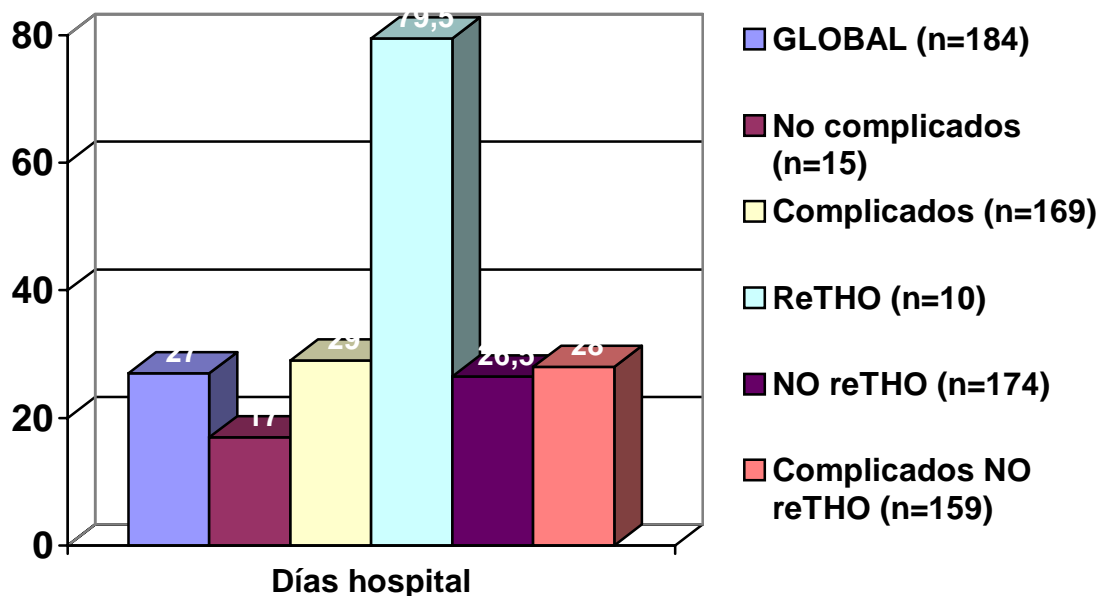


Figura 5: Estancia hospitalaria según complicaciones o retrasplante.

Al analizar estadísticamente las diferencias en los días de hospitalización entre los pacientes que no sufrieron complicaciones, los complicados no retrasplantados y los que precisaron retrasplante, se

observó una diferencia en días estadísticamente significativa entre todos ellos con una $p=0,000$ como se observa en la siguiente figura:

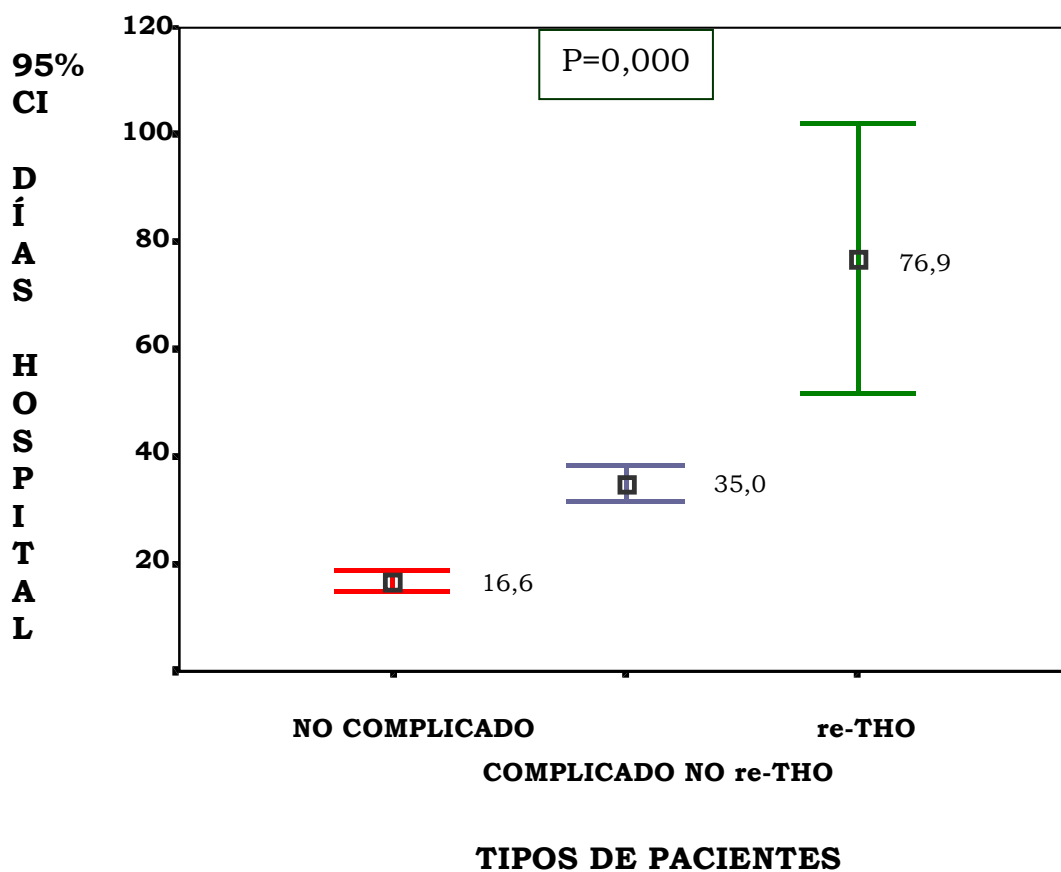


Figura 6: Días de hospital según grupos de pacientes.

5.3 Cuantificar la incidencia de prolongación de la estancia hospitalaria.

La mediana en días de hospitalización de la población global de 184 pacientes fue de 27 con un rango de 11 a 136 días. Al ser muy dispares los valores extremos de días, se utilizó la mediana de la población como valor que discriminaba entre hospitalización prolongada o no. El hecho de considerarlo de esta manera permitió, por un lado, establecer comparaciones entre dos grupos de estudio con un número similar de individuos y, por otro lado, eliminar la posibilidad que un individuo pudiera incluirse en el grupo de estancia alargada sin haber sufrido complicación alguna o bien una complicación poco importante.

Estableciendo el corte discriminatorio en el día 27, un total de 94 pacientes (51,1%) tuvieron una hospitalización ≤ 27 días, mientras que en los restantes 90 (48,9%) fue superior.

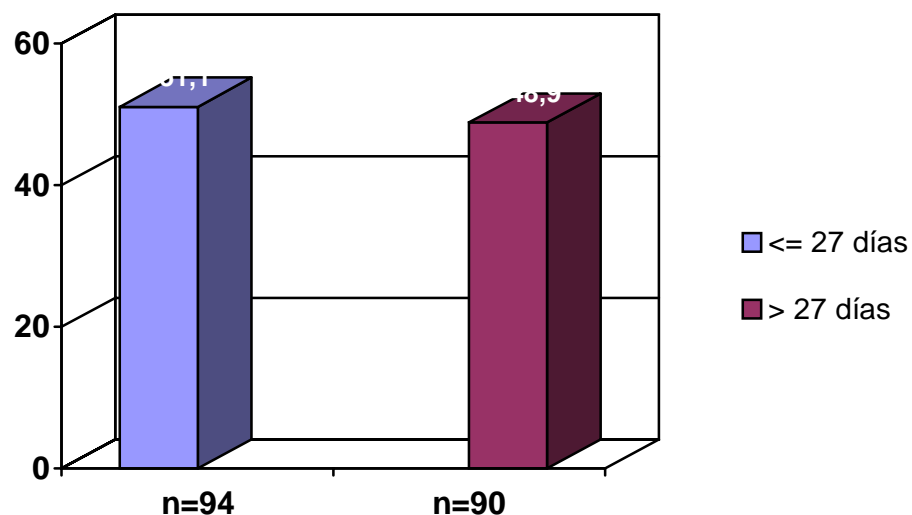


Figura 7: Porcentaje y pacientes según hospitalización alargada o no.

5. RESULTADOS

Cuando analizamos a los pacientes con y sin estancia hospitalaria alargada, en función de sus días de hospitalización, hallamos diferencias estadísticamente significativas entre ellos, con una $p=0,000$, como se muestra en la siguiente figura:

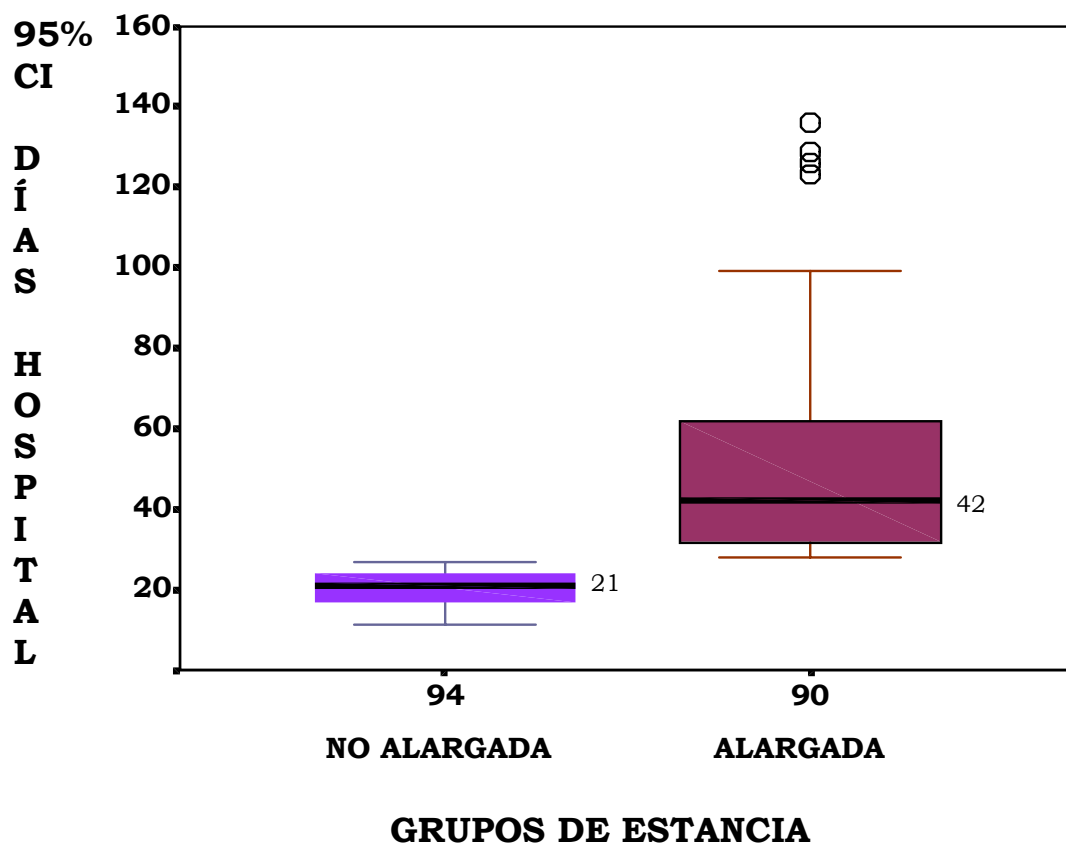


Figura 8: Días de hospital según grupos de estancia hospitalaria.

5.4 Analizar las causas que hayan podido influir en la prolongación de la estancia postoperatoria.

Para establecer la causa principal que provocó el alargamiento de la estancia hospitalaria postrasplante, si coincidieron varias a lo largo del tiempo, se consideró como la principal o más relevante a aquella que condicionó más días de tratamiento para su resolución o bien que causó la aparición de otras. En los casos de retrasplante, se consideró su indicación como la causa principal de estancia alargada.

Los porcentajes de las diferentes causas más importantes de alargamiento de la hospitalización postrasplante se exponen en el siguiente gráfico:

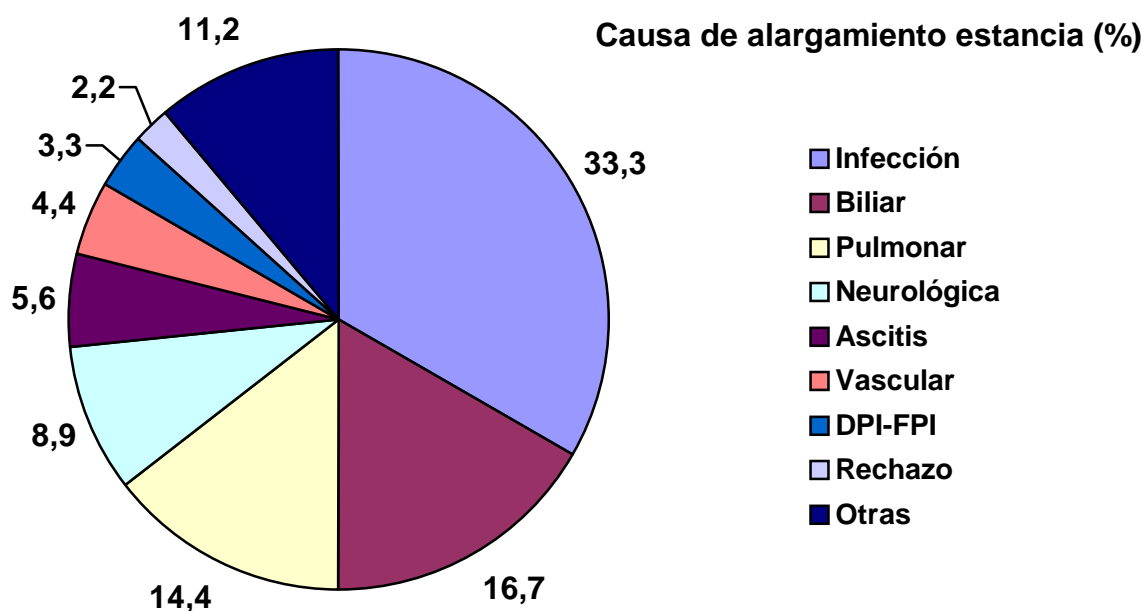


Figura 9: Causa principal de alargamiento de la estancia hospitalaria.

5.RESULTADOS

Con más detalle, tanto en frecuencia absoluta como relativa, las causas principales de alargamiento de la estancia hospitalaria son las que se muestran en la tabla siguiente:

CAUSA ALARGAMIENTO ESTANCIA HOSPITAL	n	(%)
INFECCIÓN	30	33,3
BILIAR	15	16,7
PULMONAR	13	14,4
NEUROLÓGICA	8	8,9
ASCITIS	5	5,6
VASCULAR	4	4,4
DISFUNCIÓN INJERTO	3	3,3
RECHAZO	2	2,2
RENAL	2	2,2
REUMATOLÓGICA	2	2,2
SD. FEBRIL	2	2,2
ABDOMINAL	1	1,1
CARDIOLÓGICA	1	1,1
HEMATOLÓGICA	1	1,1
PSIQUIÁTRICA	1	1,1
TOTAL	90	100

Tabla IV: Frecuencias de las causas principales de estancia alargada.

Merece la pena destacar que las complicaciones infecciosa y biliar constituyen el 50% de las causas principales que alargan la estancia hospitalaria del paciente trasplantado hepático, siendo el porcentaje de la infección (33,3%) el doble de la complicación biliar (16,7%). La tercera

causa más importante sería la pulmonar (14,4%), quedando el resto por debajo del 10%.

Sin embargo, si nos planteamos cuáles son las causas que más días de alargamiento de estancia hospitalaria comportan, veremos que la principal causa que es la infección jugaría un papel importante hasta los 40 días, mientras que a partir de entonces las causas biliar, vascular, y, sobre todo, la neurológica son las que van a tener un mayor peso específico, como queda reflejado en el siguiente gráfico:

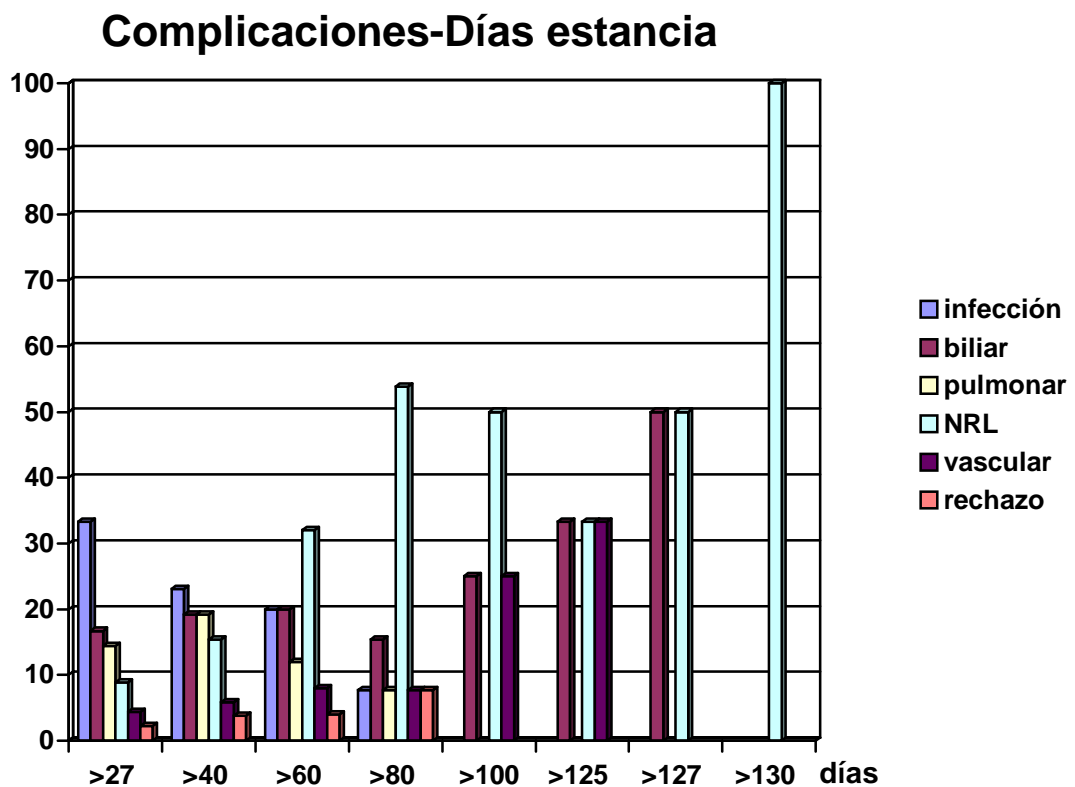


Figura 10: Tipo de complicaciones según los días de estancia hospitalaria.

Al analizar las complicaciones en función de si su aparición o no condicionaba diferencias en los días de hospitalización del paciente, se observó que las representadas en el siguiente gráfico fueron las que causaron diferencias estadísticamente significativas:

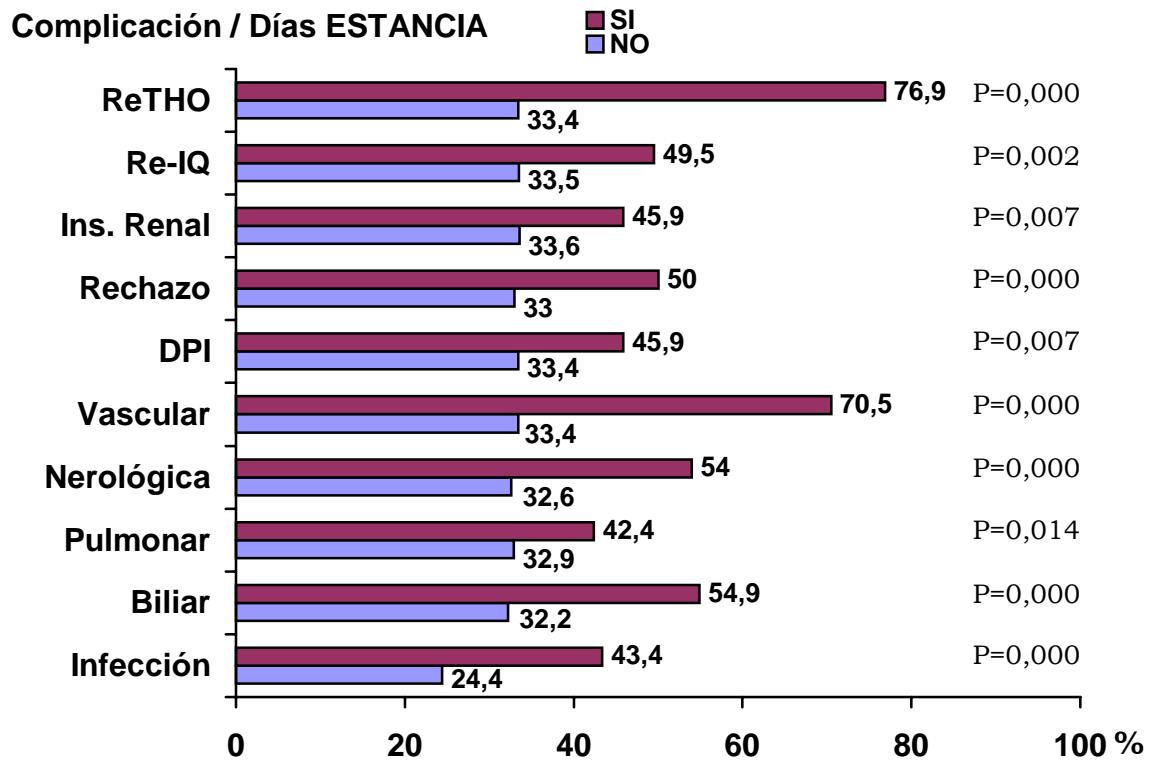


Figura 11: Complicaciones con diferencias en los días de hospitalización.

Finalmente, al considerar las complicaciones según una estancia alargada o no, se observaron diferencias significativas en las que se muestran en la figura 12, donde se pone de manifiesto que todas las complicaciones más importantes que puede sufrir un paciente sometido a un trasplante hepático, se produjeron más significativamente en el grupo de pacientes que presentó una estancia hospitalaria alargada, dándose la mayor diferencia en el porcentaje de la complicación infecciosa.

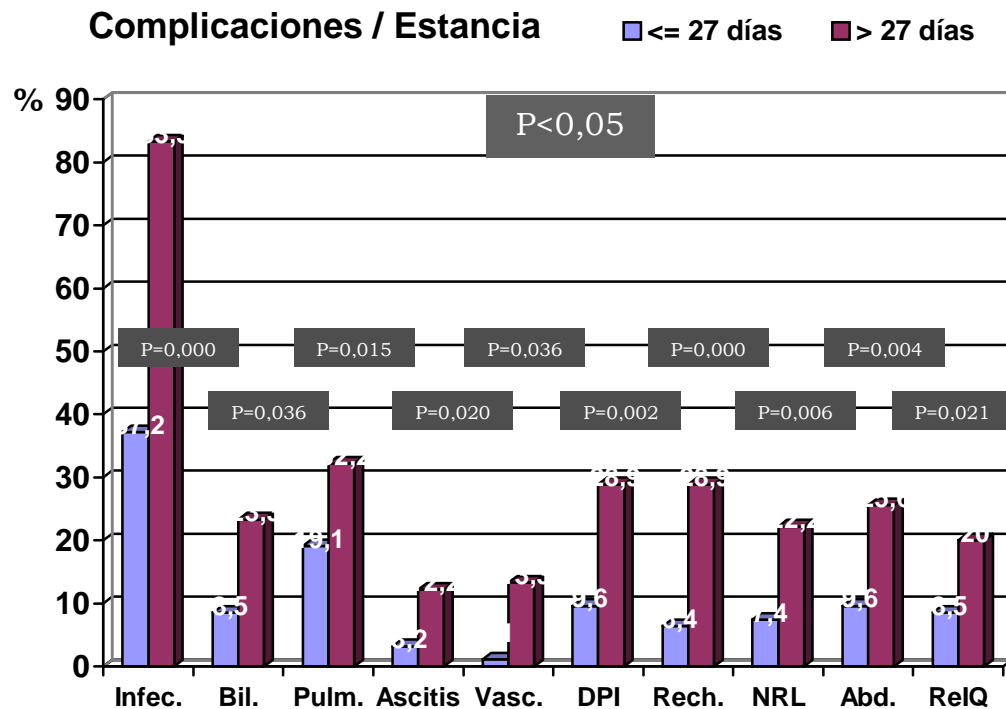


Figura 12: Complicaciones significativas según estancia hospitalaria.

A continuación vamos a analizar las dos causas principales que con una frecuencia relativa conjunta del 50% provocaron el alargamiento de la estancia hospitalaria del paciente trasplantado hepático, las complicaciones infecciosa y biliar.

5.4.1 COMPLICACIÓN INFECCIOSA

Cuando analizamos el tipo de infección en función de los grupos de estancia hospitalaria, se vio que los gérmenes eran de un solo tipo (bacteriano, vírico o fúngico) con más frecuencia en el grupo de estancia no alargada (85,3%; p=0,000), predominando en estos casos las infecciones bacterianas (55,9 %; p=0,041), mientras que en el grupo de estancia prolongada había más frecuentemente infecciones por diferentes tipos de gérmenes (50,7%; p=0,000), siendo por bacterias en un 85,3 % y por hongos en el 22,7 %, y que además estas diferencias

eran estadísticamente significativas respecto al grupo con estancia no alargada ($p=0,033$ y $0,025$ respectivamente).

Todos estos resultados quedan reflejados en el siguiente gráfico:

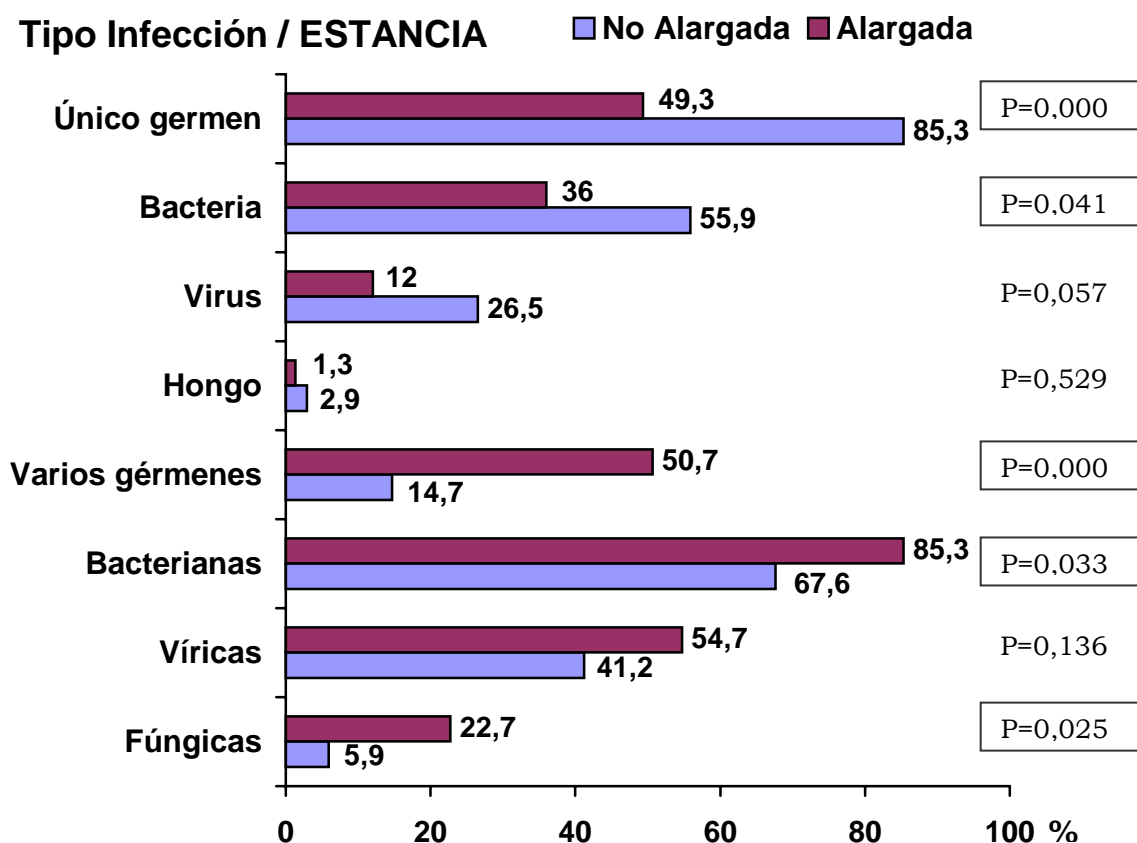


Figura 13: Tipo de infección según estancia alargada o no.

En referencia al tratamiento de las infecciones, se vio que cuando la estancia no estuvo alargada hubo un mayor número de infecciones que únicamente precisaron para su resolución la administración de tratamiento por vía oral. Contrariamente, cuando la hospitalización se prolongó, la necesidad de tratamiento endovenoso fue significativamente mayor, ya fuera como único tratamiento o en combinación con otros. En ambos casos, las diferencias observadas tuvieron significación estadística. Sin embargo, no se detectaron diferencias en la necesidad de

desbridamiento de la herida quirúrgica, de colocación de drenaje percutáneo o de cirugía para solucionar las complicaciones infecciosas.

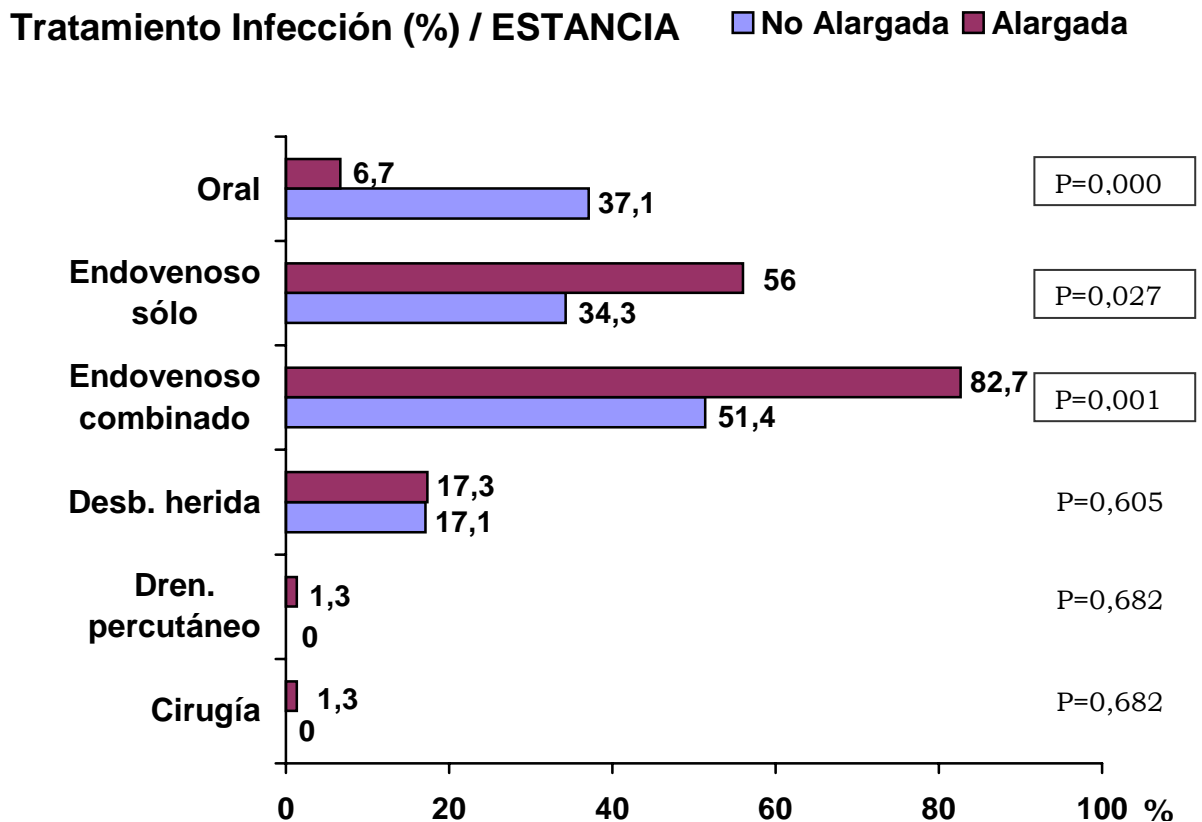


Figura 14: Tratamiento de la infección según estancia alargada o no.

Estas diferencias en el modo de tratar las infecciones según una estancia hospitalaria alargada o no, serían debidas a que las infecciones cuando la estancia no se alargó fueron más leves, por gérmenes mayoritariamente bacterianos, y por ello el tratamiento por vía oral fue en muchos casos suficiente para su curación. Por el contrario, los pacientes con mayores estancias hospitalarias presentaron infecciones más graves y por gérmenes más virulentos, entre los cuales los hongos tuvieron un porcentaje significativo, lo que condicionaría una mayor necesidad de tratamiento endovenoso para su resolución.

Finalmente, se hallaron diferencias para determinadas localizaciones del proceso infeccioso entre los grupos con y sin estancia hospitalaria alargada, como se ve en el siguiente gráfico:

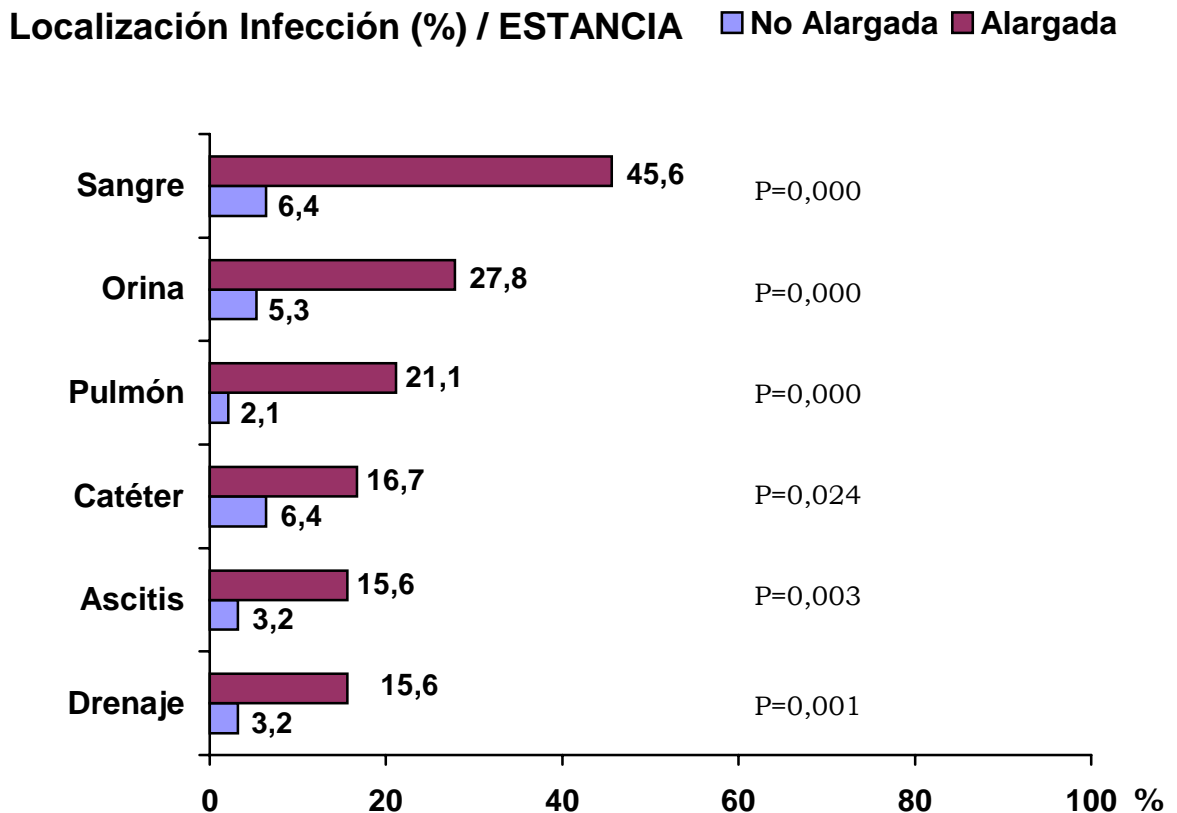


Figura 15: Localización de la infección según grupos de estancia.

Así, los pacientes con una estancia alargada sufrieron significativamente más septicemia, más infecciones urinarias, pulmonares, de catéter, de ascitis y del drenaje, que los pacientes con una estancia hospitalaria inferior a 28 días. Para otras localizaciones también se vieron diferencias pero sin significación estadística.

Al efectuar un análisis de los factores del donante, del receptor, operatorios y postoperatorios, que podían influir en la aparición de complicaciones del paciente trasplantado, o bien que podían ser consecuencias de ellas, se obtuvo significación estadística para los mostrados en la siguiente tabla:

COMPLICACIÓN INFECCIOSA		
	(x) (NO / SI)	p
Proteínas evaluación 8g/l)	70,78 / 65,21	0,030
Quick evaluación (%)	71,28 / 64,27	0,010
Hematíes trasplante (conc.)	13,28 / 17,63	0,044
Plasma trasplante (unidades)	23,73 / 30,29	0,028
Días intubación	2,38 / 7,74	0,003
Días UCI	5,96 / 12,49	0,001
Días hospital	23,62 / 43,77	0,000
Bilirrubina día 3 (µmol/L)	91,46 / 124,94	0,043
Bilirrubina día 10 (µmol/L)	75,89 / 154,71	0,000
Quick día 3 (%)	86,69 / 79,56	0,004
Urea día 3 (mmol/L)	11,36 / 14,52	0,003
Urea día 10 (mmol/L)	10,97 / 15,25	0,004
T° isquemia (min.)	518,93 / 579,7	0,046
T° operatorio (min.)	445 / 485,23	0,010
	(%) (NO / SI)	
Indicación THO Cirrosis NO biliar ± HCCA	73,9 / 90,1	0,048
NO Ascitis evaluación	42,2 / 27,9	0,039
Encefalopatía pretrasplante	8,2 / 21,6	0,012
Anastomosis biliar T-T T-T con Kehr Cd-Y	84,9 / 92,8 1,4 / 3,6 13,7 / 3,6	0,030
Nutrición parenteral	16,7 / 36,4	0,003
Nutrición enteral	6,9 / 17,8	0,029
Rechazo	6,8 / 24,3	0,001
Función injerto Normal Disfunción primaria Fallo primario	89 / 75,7 8,2 / 23,4 2,7 / 0,9	0,021
Insuficiencia renal postTHO	11 / 22,5	0,033
Diabetes postTHO	5,5 / 15,3	0,031
Complicación pulmonar	20,5 / 36,9	0,013
Complicación abdominal	9,6 / 22,5	0,017

Tabla V: Factores relacionados con complicación infecciosa.

Al analizarla, se aprecia que ningún factor del donante estaría implicado en la aparición de complicación infecciosa, tampoco cuando el donante tuvo una serología CMV positiva y el receptor la tuvo negativa respecto al resto de posibles combinaciones ($p=0,568$).

Respecto al receptor, la indicación por cirrosis no biliar con o sin hepatocarcinoma presentaba con más frecuencia complicaciones infecciosas, y sus diferencias fueron significativas respecto al resto de indicaciones. Este hecho pudiera relacionarse con un mayor porcentaje de complicación infecciosa cuando el paciente presentaba encefalopatía o ascitis pretrasplante, y menores cifras de proteínas y de porcentaje de quick.

En la cirugía, los tiempos de isquemia y operatorio fueron más largos significativamente en caso de complicación infecciosa, siendo también mayores las necesidades transfusionales de concentrados de hematíes y de plasma. Desconocemos la explicación del porqué con una reconstrucción biliar con colédoco-yeyunostomía se vio menor complicación infecciosa que con colédoco-coledocostomía término-terminal con o sin tubo en T, pues parece lógico que la colédoco-yeyunostomía favorezca el paso de gérmenes intestinales a la vía biliar aumentando así el riesgo de infección.

En el postoperatorio, los días de UCI y de hospitalización fueron mayores cuando el paciente presentó complicación infecciosa, y necesitó más aporte nutricional vía parenteral o enteral. También hubo más disfunción del injerto, reflejada por las cifras de bilirrubina y quick, y más episodios de rechazo, cuyo tratamiento con corticoides pudo ser causa de más aparición de diabetes postrasplante. Finalmente, las complicaciones pulmonar y abdominal se dieron con más frecuencia cuando también hubo complicación infecciosa, pudiendo ser ésta causa o consecuencia de las anteriores.

5.4.2 COMPLICACIÓN BILIAR

Es la segunda causa en frecuencia que provoca un alargamiento de la estancia hospitalaria del paciente trasplantado hepático. Como ya se ha visto anteriormente, de los 184 pacientes motivo de estudio, 29 presentaron algún tipo de complicación biliar (15,8%), de los cuales 8 estuvieron en el grupo de estancia ≤ 27 días y 21 en el de estancia alargada. Los diferentes tipos de complicaciones biliares, de una forma global y según los grupos de estancia hospitalaria, se reflejan en la siguiente tabla:

COMPLICACIÓN BILIAR	GLOBAL	≤ 27 días	> 27 días
	n %	n %	n %
NO	155 84,2	86 46,7	69 37,5
Fístula	17 9,2	8 4,3	9 4,8
Estenosis	9 4,8	0 0	9 4,8
Bilioma	2 1,1	0 0	2 1,1
Colangitis	1 0,5	0 0	1 0,5
TOTAL	29 100	8 28,6	21 71,4

Tabla VI: Tipo de complicación biliar según grupos de estancia.

Como se observa, las complicaciones biliares más frecuentemente presentadas fueron la fístula y la estenosis de la vía biliar, siendo la primera la única complicación vista en el grupo de pacientes con

estancia no alargada, mientras que ambas se vieron en igual número en el grupo de estancia prolongada. Al considerar estas complicaciones dentro de los grupos de estancia y compararlas entre ellos, se obtuvieron diferencias significativas en su porcentaje de aparición, como se refleja en la tabla siguiente:

COMPLICACIÓN BILIAR	≤ 27 días	> 27 días	p
	n %	n %	
Fístula	8 100	9 42,9	0,009
Estenosis	0 0	9 42,9	0,033
Otras	0 0	3 14,2	-
TOTAL	8 100	21 100	

Tabla VII: Diferencias en la complicación biliar según grupos de estancia.

Por lo que respecta al tratamiento de la complicación biliar cuando ésta se presentó, en el 48,5% de los casos su manejo pudo ser conservador con antibioticoterapia, mientras que en el resto se necesitaron para su resolución procedimientos invasivos endoscópicos, como CPRE, o radiológicos, como CTPH o drenaje percutáneo, o bien cirugía o combinación de varios de ellos.

Cuando se consideró el tratamiento empleado en ambos grupos de estancia para solucionar la fistula biliar, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en su manejo ($p=0,566$), viéndose que el tratamiento conservador era el más utilizado. Por el contrario, en el caso de la estenosis de la vía biliar, vista únicamente en el grupo con estancia

5.RESULTADOS

alargada, un 88,9 % de los pacientes precisaron algún procedimiento invasivo para su resolución, siendo el más frecuentemente empleado la CTPH en el 44,4% de los casos.

FÍSTULA		ESTENOSIS		
≤ 27 días	> 27 días	TRATAMIENTO	> 27 días	GLOBAL
n (%)	n (%)		n (%)	n (%)
6 (75)	6 (66,7)	Conservador	1 (11,1)	14 (48,5)
-	-	CTPH	4 (44,4)	4 (13,8)
-	1 (11,1)	CPRE	1 (11,1)	2 (6,9)
1 (12,5)	1 (11,1)	Cirugía	1 (11,1)	3 (10,3)
1 (12,5)	-	Drenaje percutáneo	-	3 (10,3)
-	-	CTPH/CPRE	1 (11,1)	1 (3,4)
-	-	CTPH/Dren.perc.	1 (11,1)	1 (3,4)
-	1 (11,1)	CTPH/CPRE/Drenaje	-	1 (3,4)
8 (100)	9 (100)	TOTAL	9 (100)	29 (100)

Tabla VIII: Tratamiento de las principales complicaciones biliares según estancia hospitalaria alargada o no.

Cuando analizamos las variables del donante, del receptor, de la cirugía del trasplante y del periodo postrasplante, se observó que ni los factores del donante ni del receptor ni tampoco los sucesos intraoperatorios fueron diferentes cuando se produjeron complicaciones biliares o cuando no se presentaron.

Lo que sí se observó fue un alargamiento de los días de UCI y de hospitalización, y un significativo mayor porcentaje de rechazo celular cuando se produjeron complicaciones biliares. Consecuencia de ellas sería unas cifras más elevadas de AST y bilirrubina el décimo día

postrasplante y una mayor tasa de infección de la bilis y de reintervención por causa biliar. Todos estos aspectos quedan expuestos en la siguiente tabla:

COMPLICACIÓN BILIAR		
	(x) (NO / SI)	p
Días UCI	8,94 / 14,83	0,010
Días hospital	32,2 / 54,9	0,000
Bilirrubina día 10 ($\mu\text{mol/L}$)	106,2 / 209,31	0,024
AST día 10 ($\mu\text{kat/L}$)	1,11 / 1,58	0,001
	(%) (NO / SI)	
Rechazo celular	14,2 / 34,5	0,012
Causa biliar reintervención	0 / 50	0,030
Infección bilis	3,2 / 17,2	0,010

Tabla IX: Factores relacionados con complicación biliar.

5.5 Analizar los factores preoperatorios que influyan en la prolongación de la estancia postoperatoria.

Los factores preoperatorios que pueden influir en alargar la estancia hospitalaria serán aquellos que dependen del donante del injerto hepático y del receptor.

En primer lugar, se exponen los resultados obtenidos en las diferentes variables analizadas del donante y del receptor, expresándose las variables cuantitativas como media (\bar{x}) y desviación estándar (σ), y las cualitativas como tanto por ciento (%).

Posteriormente, tanto en el donante como en el receptor, se muestra el resultado del análisis de las variables y su significación estadística, llevado a cabo, por un lado, en función del alargamiento o no de la estancia hospitalaria y, por otro lado, según la aparición de complicaciones postoperatorias o no, o necesidad de retrasplante.

5.5.1 FACTORES DEL DONANTE

5.5.1.1 RESULTADOS DEL DONANTE

Los resultados obtenidos del análisis descriptivo de las diferentes variables del donante se exponen en la siguiente tabla:

5.RESULTADOS

DONANTE	($\bar{x} \pm \sigma$)
Edad (años) Rango	38,32 \pm 17,58 6-72
Días UCI Rango	2,96 \pm 2,48 1-15
Sodio (mmol/L)	146,97 \pm 9,99
Potasio (mmol/L)	3,84 \pm 0,81
Urea (mmol/L)	6,82 \pm 5,36
Creatinina (μ mol/L)	106,3 \pm 104,10
Bilirrubina (μ mol/L)	17,81 \pm 16,58
AST (μ kat/L)	1,09 \pm 1,15
ALT (μ kat/L)	0,93 \pm 1,18
Gamma-GT (μ kat/L)	0,86 \pm 1,31
Fosfatasa alcalina (μ kat/L)	1,76 \pm 1,28
	(%)
Sexo (Masculino / Femenino)	67,9 / 32,1
Grupo sanguíneo (A / B / O / AB)	42,6 / 11,6/ 44,1 / 1,7
Causa muerte (TCE / AVC / Otra)	52,7 / 38,5 / 8,8
CMV (positivo / negativo)	73,6 / 26,4
Parada cardiorrespiratoria (NO / SI)	92,3 / 7,7
Infección (NO / SI)	94,5 / 5,5
Vasopresores (NO/DPM/resto y combinados)	25 / 51,7 / 23,3
Diuréticos (NO/Seguril/Manitol/ambos)	79,5 / 13,1 / 6,8 / 0,6
Variantes vasculares (NO/HD-MS/HI-CE/Otras)	64,8 / 10,4 / 12,6 / 12,2
Cirugía banco (NO/art./port./art-port/Inj.reduc.)	74,7/18,7/3,8/1,6/1,1
Biopsia hepática (NO/Normal/Esteatosis <30%/Esteatosis >30%)	70,7 / 14,1 / 13,6 / 1,6
Aspecto hígado (Bueno / Regular)	79,9 / 20,1
Equipo extractor (Mismo / Otro)	89,1 / 10,9
Lugar extracción (Propio centro / Otro / Enviado)	36,1 / 53,6 / 10,4

Tabla X: Resultados de las variables cuantitativas y cualitativas del donante.

La mediana de edad de los donantes fue de 38 años con un rango intercuartílico o IC de 21 a 54 años, siendo su causa más frecuente de muerte con el 52,7% el traumatismo cráneo-encefálico, por lo general tras accidente de tráfico. Predominaron los varones (67,9%) de grupo sanguíneo O (44,1%) o A (42,6%), con serología de citomegalovirus

positiva en el 73,6%, y que no habían sufrido parada cardiorrespiratoria (92,3%) ni episodio infeccioso (94,5%).

La extracción fue realizada en un 53,6% de los casos en otro centro hospitalario, la mayoría de veces por cirujanos de nuestro hospital (89,1%) que consideraron el hígado donante como bueno en el 79,9% de las ocasiones y que por esto en la mayoría no efectuaron biopsia hepática (70,7%).

5.1.2 SEGÚN ESTANCIA HOSPITALARIA ALARGADA O NO

Al analizar las variables cuantitativas y cualitativas del donante en función de una estancia alargada o no, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas para determinados valores de creatinina. Así, cuando se analizó la creatinina, al comparar donantes con valores inferiores a 94 $\mu\text{mol/L}$ con aquellos con valores superiores a 120 $\mu\text{mol/L}$, se vio que éstos tenían un mayor porcentaje de estancia alargada y que esta diferencia presentaba significación estadística.

DONANTE	Estancia alargada (>27 días) (%)	p
Creatinina <94/>120 $\mu\text{mol/L}$	43/66,7	0,011

Tabla XI: Diferencia en niveles de creatinina del donante con estancia alargada.

5.5.1.3 SEGÚN COMPLICACIONES O RETRASPLANTE

Al clasificar a los pacientes en tres grupos: pacientes sin ningún tipo de complicación (grupo 1), pacientes complicados pero no retrasplantados (grupo 2) y pacientes retrasplantados (grupo 3), se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en los valores de

bilirrubina y en el sexo del donante, como se muestra en la siguiente tabla:

DONANTE	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	p
Sexo (Masc./Fem.) %	40/60	70,4/29,6		0,019
Bilirrubina ($\mu\text{mol/L}$)	11,5		30,2	0,026
Bilirrubina ($\mu\text{mol/L}$)		17,3	30,2	0,022

Tabla XII: Diferencias en sexo y bilirrubina del donante entre los grupos de pacientes.

Al analizarlo se observa que en los pacientes complicados hubo un mayor porcentaje de donantes masculinos y que esta diferencia fue estadísticamente significativa respecto los pacientes que no sufrieron complicaciones. Sin embargo, este hecho podría ser debido a que el grupo de pacientes no complicados tiene una frecuencia absoluta de sólo 15 individuos, lo que podría condicionar diferencias entre ambos grupos que con una muestra mayor tal vez no se producirían.

Por otra parte, los grupos de pacientes no retrasplantados, considerados individualmente, y el grupo de retrasplantados, tuvieron diferencias estadísticamente significativas en los valores de bilirrubina del donante, como se evidencia en el siguiente gráfico:

Bilirrubina donante

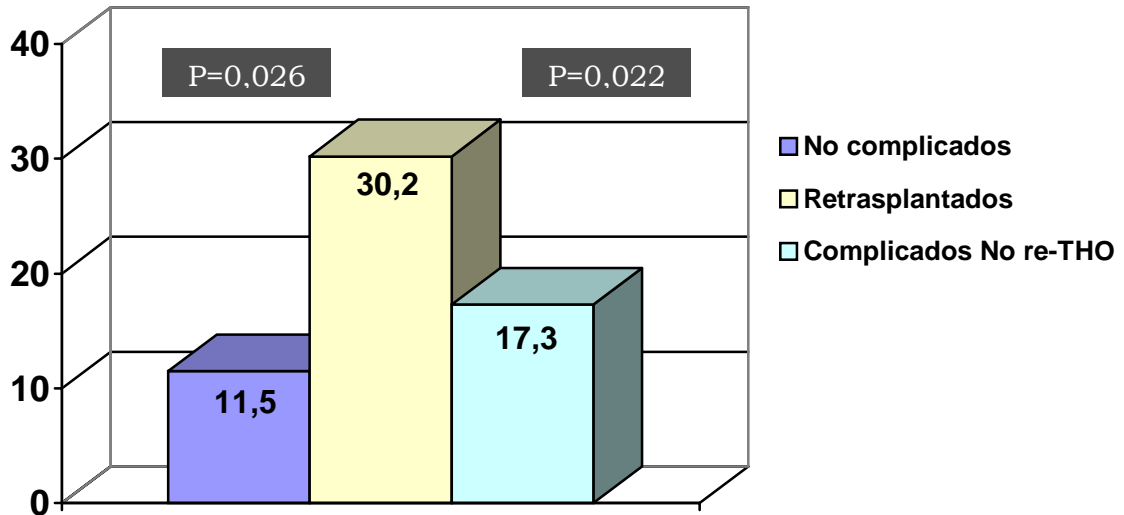


Figura 16: Bilirrubina del donante diferente con trasplante y sin él.

Al considerar conjuntamente a los pacientes no trasplantados se obtuvo un nivel medio de bilirrubina de 16,7 µmol/L, que fue significativamente menor que el de los pacientes que precisaron trasplante, 30,2 µmol/L.

Además, al analizar las cifras de bilirrubina a partir de las cuales se observaron diferencias en el porcentaje de trasplante, se vio que ya se dieron con un valor de bilirrubina superior al normal (17 µmol/L) y que se acentuaron a medida que la cifra era más elevada.

DONANTE	Re-THO	NO Re-THO	p
Bilirrubina	30,2 µmol/L	16,7 µmol/L	0,013
>18/<17 µmol/L	17,8/1,3 %		0,001
>30/<17 “	16,7/1,3 %		0,003
>40/<17 “	25,0/1,3 %		0,000
>50/<17 “	33,3/1,3 %		0,000

Tabla XIII: Diferencias en valores de bilirrubina con y sin trasplante.

5.5.2 FACTORES DEL RECEPTOR

5.5.2.1 RESULTADOS DEL RECEPTOR

Los resultados obtenidos del análisis descriptivo de las diferentes variables analizadas del receptor se muestran en las siguientes tablas, reflejándose en la primera de ellas los resultados de las variables cuantitativas como media (\bar{x}) y desviación estándar (σ), y en la segunda los de las cualitativas como porcentaje (%):

RECEPTOR	($\bar{x} \pm \sigma$)	
Edad (años) Rango	51,16 ± 10,95 15-71	
	Evaluación	Pretrasplante
Proteínas (g/l)	67,50 ± 9,14	69,76 ± 9,30
Albúmina (g/l)	31,12 ± 6,06	32,46 ± 6,27
Urea (mmol/L)	7,29 ± 6,65	7,41 ± 7,96
Creatinina (µmol/L)	98,48 ± 71,42	101,73 ± 95,72
Bilirrubina (µmol/L)	53,94 ± 66,57	54,70 ± 49,11
AST (µkat/L)	1,77 ± 2,67	1,44 ± 1,01
ALT (µkat/L)	2,31 ± 8,25	1,96 ± 5,20
Gamma-GT (µkat/L)	2,15 ± 3,13	2,36 ± 3,45
Fosfatasa alcalina (µkat/L)	3,83 ± 6,61	4,47 ± 7,04
Colesterol (mmol/L)	4,07 ± 2,20	4,56 ± 2,31
Glucosa (mmol/L)	5,69 ± 2,02	6,45 ± 3,01
Hematocrito (%)	33,56 ± 6,23	32,33 ± 6,33
Leucocitos (*10 ⁹ /L)	5,21 ± 3,69	5,14 ± 2,66
Plaquetas (*10 ⁹ /L)	107,75 ± 85,65	95,53 ± 71,17
T° protrombina (%)	66,97 ± 17,92	65,86 ± 18,85
Sodio (mmol/L)		136,38 ± 4,94
Potasio (mmol/L)		4,57 ± 4,43
Presión arterial media (mmHg)	76,47 ± 11,24	

Tabla XIV: Descripción de las variables cuantitativas del receptor.

5.RESULTADOS

RECEPTOR	(%)	
Sexo (Masculino / Femenino)	63,6 / 36,4	
Grupo sanguíneo (A / B / O / AB)	45,1 / 12,5 / 39,7 / 2,7	
Child-Pugh (A/B/C)	25,1 / 43,3 / 31,6	
Status UNOS (Casa/Hospital/UCI)	89,2 / 10,3 / 0,5	
CMV (positivo / negativo)	91,3 / 8,7	
Virus hepatitis B (positivo / negativo)	6,0 / 94	
Virus hepatitis C (positivo / negativo)	48,9 / 51,1	
Virus hepatitis D (positivo / negativo)	1,1 / 98,9	
Tipo de tumor (n=52) (HCC/Colangiocarc./Benigno/Otros)	80,8 / 13,5 / 3,8 / 1,9	
Tumor incidental (NO/SI)	86,5 / 13,5	
Procedimiento previo tumoral (NO/SI)	38,5 / 61,5	
Emboliz./Quimioemb./Resección/Otro)	6,3 / 87,5 / 3,1 / 3,1	
Recidiva tumoral previa THO (NO/SI)	93,5 / 6,5	
Cirugía abdominal (NO/SI)	77,2 / 22,8	
Cirugía hipertensión portal (NO/SI)	90,8 / 9,2	
(Transección/Der. sel./Der.sis./TIPSS)	41,2 / 11,8 / 11,8 / 35,3	
	Evaluación	Pretrasplante
Diabetes (NO/SI)	89,6 / 10,6	
Nutrición (Buena/Regular/Mala)	27,9 / 30,1 / 42,1	32,8 / 27,9 / 39,3
Infección (NO/PBE/Otras) (NO/SI)	53,8 / 23,4 / 22,8 53,8 / 46,2	93,5 / 6,5
Ascitis (NO/NO con tratamiento/SI) (NO/SI)	33,7 / 13,0 / 53,3 46,7 / 53,3	46,5 / 53,8
HDA (NO/SI)	66,3 / 33,7	97,8 / 2,2
Encefalopatía (NO/SI I-II/SI III-IV) (NO/SI)	70,1 / 24,5 / 5,4 70,1 / 29,9	83,7 / 16,3

Tabla XV: Descripción de las principales variables cualitativas del receptor.

La mediana de edad de los receptores fue de 54 años, con un rango IC de 44 a 60. Tanto en el momento de la evaluación como en el pretrasplante, presentaban cierta insuficiencia renal, anemia y alteración de la coagulación por alargamiento del quick y plaquetopenia. Además, elevación de cifras de bilirrubina, transaminasas y colestasis, debido a que la indicación más frecuente de trasplante fue la cirrosis en

un 58,7% de casos, alcohólica (31%) o posthepatítica (27,7%), y ésta en un 90% por virus C.

Los receptores en el 63,6% fueron varones, y en momento del trasplante la mayoría estaban en su casa (89,2%), y cuyos grupos sanguíneos predominantes fueron A (45,1%) y O (39,7%), y su serología de citomegalovirus positiva en un 91,3%. Cuando presentaron cirrosis, tuvieron una puntuación “Child” predominantemente B o C (74,9%)

El 22,8% había sufrido algún tipo de cirugía supramesocólica, siendo ésta por hemorragia por hipertensión portal en un 9,2% de los casos y, dentro de ésta, la más frecuentemente realizada había sido la desconexión ácidos portal con transección esofágica (intervención de Sugiura) con un 42,1%. Más recientemente, el método más empleado para el control de la hemorragia por varices esofágicas había sido el TIPSS con un 35,3% del total.

El estado nutricional del receptor era malo (albúmina <30 g/l) en aproximadamente el 40%, con presencia de ascitis en más de la mitad de ellos, y que además al ser valorados por primera vez ya habían tenido un episodio infeccioso en el 53,8%, de encefalopatía en casi un 30% y de hemorragia digestiva en el 33,7%.

Cuando en el hígado hubo presente algún tumor, en el 80,8% fue hepatocarcinoma, habiéndose realizado algún procedimiento previo al trasplante en el 61,5%, predominando la quimioembolización con adriamicina y lipiodol (87,5%), y con recidiva tumoral únicamente en un 6,5%. En el explante hepático un 13,5% fueron tumores incidentales, y el estudio anatomopatológico vio un tamaño tumoral medio de 1,81 cm ($\sigma = 1,5$) con 33 de ellos de 1 cm y únicamente 2 mayores de 5 cm de diámetro. La media de nódulos hallados fue de 3,54 ($\sigma = 2,93$), y en 37 de los hígados con tres o menos nódulos. Además, se encontró cápsula

tumoral en el 36,7%, invasión vascular en el 20,45 y satelitosis en el 24,5%.

5.5.2.2 SEGÚN ESTANCIA HOSPITALARIA ALARGADA O NO

Al considerar las variables estudiadas del receptor en función de una estancia hospitalaria mayor de 27 días, se observaron diferencias con significación estadística para la edad mayor de 65 años, la indicación del trasplante y el tipo de cirrosis que presentaba el paciente, los antecedentes neurológicos (AVC, crisis comiciales, corea, etc.), pero no la encefalopatía hepática, y determinados parámetros analíticos, tanto en el momento de la evaluación del paciente como en el periodo pretrasplante (tablas XVI y XVII).

RECEPTOR	Estancia alargada (>27 días) (%)	p
Edad > o ≤ 65 años	100/47,2	0,013
Indicación		
C.H. no biliar vs. resto	55,5/36,9	0,012
Col. Crónica vs. resto	23,5/51,5	0,024
Cirrosis		
Criptogenética vs. resto	87,5/47,2	0,028
Antecedentes		
Neurológicos (si/no)	83,3/46,5	0,014

Tabla XVI: Diferencias cualitativas en el receptor con estancia alargada.

Todos los pacientes mayores de 65 años de edad tuvieron una hospitalización superior a 27 días, mientras que en los menores de esta edad se prolongó en el 47,2% de casos, siendo éste el corte a partir del cual las diferencias en la estancia fueron significativas (p=0,013).

Respecto a la indicación del trasplante, se observó que en los casos de cirrosis hepática no biliar, fundamentalmente la criptogenética, la hospitalización estaba alargada de forma significativa, contrariamente a lo que ocurría con las enfermedades colestásicas crónicas cuya hospitalización fue menor.

Como antecedentes patológicos del receptor que condicionaron una mayor hospitalización, se vio significación estadística con los neurológicos como accidente vascular cerebral, epilepsia, corea o migraña. Sin embargo, en la encefalopatía hepática no se observaron diferencias.

Cuando se analizaron los valores de las analíticas del receptor según los grupos con estancia alargada o no, se vio que sólo en las cifras del tiempo de protrombina o quick, tanto en el momento de la evaluación como pretrasplante, había una diferencia significativa entre ambos.

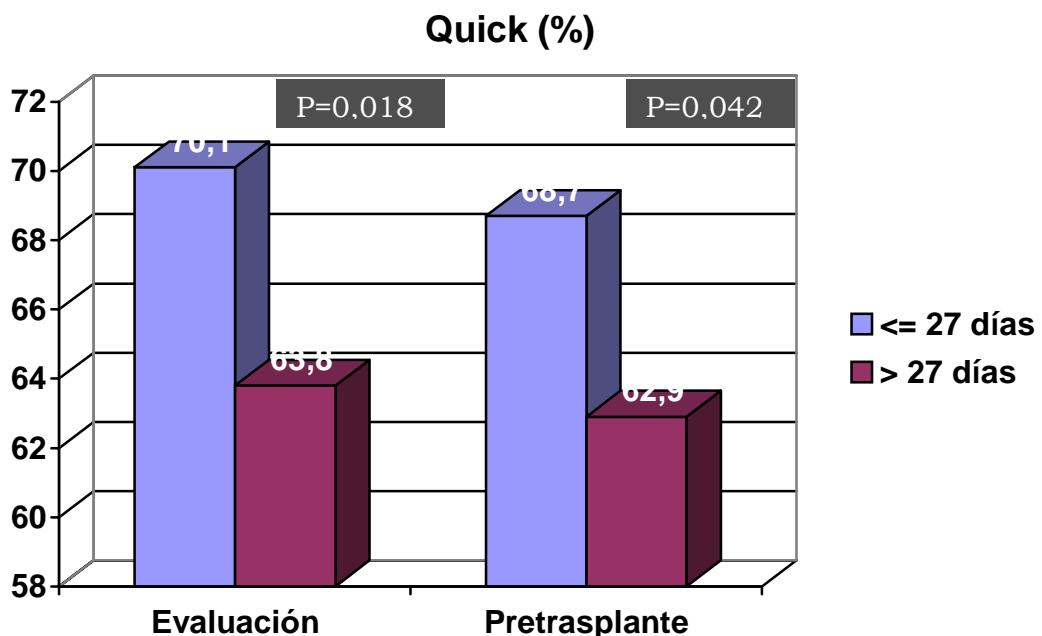


Figura 17: Diferencias analíticas del receptor con y sin estancia alargada.

5.RESULTADOS

Por otra parte, al efectuar el análisis de los valores de las analíticas del receptor, en el momento de la evaluación y en el pretrasplante, realizando comparaciones entre los valores normales (categoría de referencia) y diferentes cortes en los valores alterados, se observaron diferencias significativas en el porcentaje de presentación de alargamiento de estancia hospitalaria, en los parámetros que se muestran en la siguiente tabla:

RECEPTOR	Estancia alargada (> 27 días)			
	Evaluación		Pretrasplante	
	(%)	p	(%)	p
Proteínas (N=60-80) N vs < 60 (g/l)	39,5/81,8	0,015		
Albúmina (N=34-50) N vs < 34 (g/l)	33,3/53,4	0,033		
Urea (N=1,7-8.4) N vs ≥ 15 (mmol/L)	46,1/85,7	0,047		
N vs ≥ 20			46,9/100	0,026
Creatinina (N=49-94) N vs ≥ 120 (µmol/L)	47,1/69,2	0,033	46,7/81,8	0,032
Quick (N=80-100) N vs < 80 (%)	31,8/55,6	0,005	34,9/54,3	0,021
N vs ≤ 70	“ /57,1	0,004	“ /54,1	0,027
N vs ≤ 60	“ / 55,6	0,010	“ / 56,3	0,024
Sodio (N=135-145) N vs ≤ 130 (mmol/L)			44,3/75	0,010
N vs ≤ 125			“ /100	0,020
Potasio (N=3,5-5,2) N vs ≥ 5,3 (mmol/L)			46,3/80	0,040
Glucosa (N=3,6-6,1) N vs ≥ 6,2 (mmol/L)			43/65,1	0,010
N vs ≥ 7			“ /68,8	0,008

Tabla XVII: Alteraciones analíticas del receptor con estancia prolongada.

Como puede observarse, con una estancia prolongada durante más de 27 días se obtuvieron diferencias entre los valores normales y alterados de parámetros nutricionales como proteínas y albúmina, en los de función renal como urea y creatinina, y en los de síntesis hepática como el tiempo de protrombina que estaría en relación con los factores vitamino k dependientes. Además, también se vio un mayor porcentaje de hiponatremia y de hiperkaliemia que podría estar en relación con un estado de hipoaldosteronismo que con frecuencia presentan los enfermos con una enfermedad hepática avanzada.

5.5.2.3 SEGÚN COMPLICACIONES O RETRASPLANTE

Al considerar a los pacientes en los tres grupos mencionados anteriormente, en función de la aparición de complicaciones o la necesidad de retrasplante, se obtuvieron diferencias significativas en las variables que muestra la tabla siguiente:

RECEPTOR	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	p
Leucocitos Eval. (*10⁹/L)	8,0	5,0		0,004
Proteínas Eval. (g/l)	75,3	65,9		0,020
		65,9	78,5	0,023
Pres. Art. Med.(mm Hg)	88	76		0,020
	88		69	0,024
	%	%	%	
Ascitis preoperatoria	26,7	57,2		0,022
A.P. Trasplante renal	13,3	1,3		0,038
A.P. Neurológicos		5	30	0,019

Tabla XVIII: Diferencias en el receptor según los grupos de pacientes.

Aunque se hallaron diferencias en los valores de leucocitos y proteínas entre los grupos 1 y 2, en ambos casos se hallaban dentro del rango de normalidad.

En los pacientes no complicados las cifras de presión arterial media fueron significativamente mayores que en los pacientes que sufrieron complicaciones o que necesitaron retrasplante.

Respecto a los antecedentes personales, hay que destacar que los pacientes con complicaciones postoperatorias presentaron un mayor porcentaje de ascitis preoperatoria que los que no tuvieron complicaciones, y que el hecho de que el paciente hubiera recibido con anterioridad un trasplante renal no condicionaba una mayor aparición de complicaciones en el periodo postrasplante.

Por otro lado, los pacientes retrasplantados tuvieron más antecedentes neurológicos que los que tuvieron complicaciones, aunque no parece que este hecho pueda influir en la necesidad de retrasplante de un paciente.

5.6 Analizar los factores intra y postoperatorios que influyen en la prolongación de la estancia postoperatoria.

5.6.1 FACTORES INTRAOPERATORIOS

5.6.1.1 RESULTADOS DE LA CIRUGÍA

La descripción de los resultados de las variables del período operatorio del trasplante hepático se refleja en la tabla siguiente:

CIRUGÍA	($\bar{x} \pm \sigma$)
T° Operatorio (minutos)	469,05 ± 104,94
T° isquemia (min.)	555,26 ± 202,87
Fase anhepática (min.)	65,81 ± 20,75
Hematíes (concentrados)	15,88 ± 12,04
Plasma (unidades)	27,61 ± 19,41
Plaquetas (unidades x 10)	1,79 ± 1,32
Ascitis operatoria (litros)	2,69 ± 2,37
Duración by-pass (min.) n=25	136,40 ± 43,5
Duración shunt porto-cava (min.) n=2	132,5 ± 17,68
	(%)
Cirugía vena cava (Piggy-back / Clásica)	85,9 / 14,1
By-pass veno-venoso (NO / SI)	83,1 / 16,9
Vía biliar (T-T con Kehr / T-T / Cd-Y)	2,7 / 89,7 / 7,6
Trombosis portal (NO / SI)	90,8 / 9,2
Injerto portal (NO / SI)	95,1 / 4,9
Injerto arterial (NO / SI)	98,9 / 1,1
Variantes vasculares (NO/HD-MS/HI-CE/Otras)	72,3 / 10,3 / 4,9 / 12,5
Shunt porto-cava (NO / SI)	98,9 / 1,1
Trasplante renal asociado (NO / SI)	96,2 / 3,8
Síndrome de reperfusión (NO / SI)	86 / 14
Biopsia hepática postreperfusión (NO/Normal/Esteatosis <30%/Esteatosis >30%)	9,8 / 47,3 / 35,9 / 4,9

Tabla XIX: Resultados de la cirugía del trasplante hepático.

La mediana de tiempo operatorio empleado en el trasplante hepático fue de 472,5 minutos (rango de 225 a 810), la del tiempo de isquemia de 553 minutos (rango de 155 a 1015) y la de la fase anhepática de 60 minutos (rango de 35 a 180).

En el procedimiento quirúrgico empleado se realizó preservación de la vena cava retrohepática o "piggy-back" en el 85,9% de los casos, por lo general sin by-pass veno-venoso (83,1%), con reconstrucción de la vía biliar mediante colédoco-coledocostomía término-terminal en la mayoría de veces (89,7%), con injerto portal en un 4,9% de casos por trombosis portal (incidencia global del 9,2%) y con injerto arterial, muy raramente, en un 1,1%. En 7 pacientes se asoció trasplante renal, y al final de esta serie, en dos pacientes se utilizó la derivación porto-cava en un intento de mejorar la estabilidad hemodinámica del paciente durante la fase anhepática, y que con posterioridad ha sido empleada con una frecuencia cada vez más creciente hasta hacerse un procedimiento habitual en la actualidad.

Tras el desclampaje vascular y la recirculación sanguínea por el injerto hepático, un 14% de los pacientes presentaron el llamado síndrome de reperfusión o postreperfusión, caracterizado por una inestabilidad hemodinámica que precisó potentes fármacos inotrópicos para su control. Cuando se efectuó biopsia hepática postreperfusión, en más de un 90% de casos fue normal o presentó una esteatosis del injerto menor del 30%.

Finalmente, por lo que respecta a la transfusión intraoperatoria durante la cirugía del trasplante, se utilizaron una mediana de 2 concentrados de hematíes (rango 0-36), de 7 unidades de plasma (rango 0-92) y de 10 unidades de plaquetas (rango 0-100). Únicamente en tres pacientes no se efectuó transfusión alguna de derivados sanguíneos celulares.

5.6.1.2 SEGÚN ESTANCIA HOSPITALARIA ALARGADA O NO

Al dividir a los pacientes según los grupos de estancia, el análisis de las diferentes variables del período operatorio puso de manifiesto diferencias significativas en el tiempo operatorio, en la transfusión de concentrados de hematíes y unidades de plaquetas, y en la aparición del síndrome de reperfusión.

CIRUGÍA	≤ 27 DÍAS	>27 DÍAS	p
T° operatorio (minutos)	450	490	0,011
Hematíes (concentrados)	13,6	18,2	0,044
Plaquetas (unidades x 10)	1,4	2,2	0,000
Sd. reperfusión (%)	8,7	19,5	0,030

Tabla XX: Diferencias operatorias entre pacientes según su estancia.

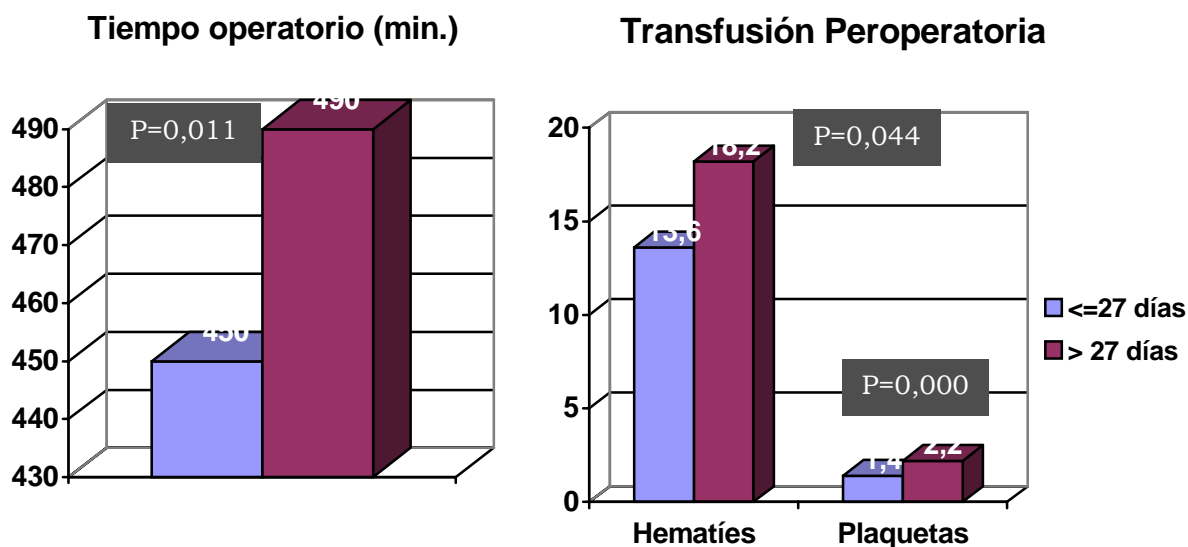


Figura 18: Minutos operatorios y transfusión según estancia alargada o no.

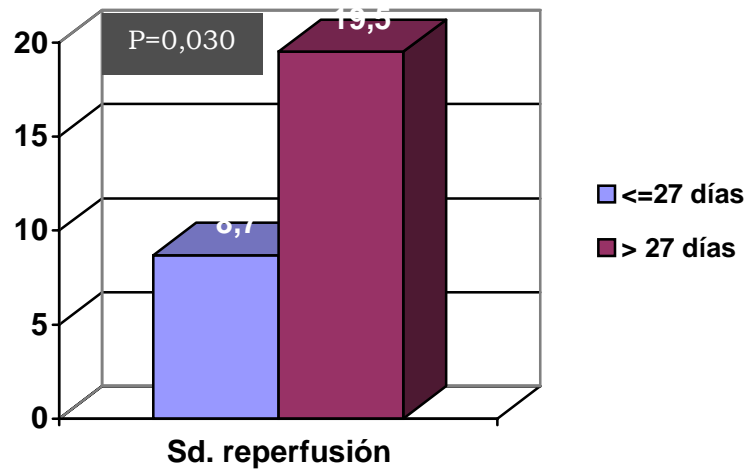


Figura 19: Síndrome de reperusión según estancia alargada o no.

5.6.1.3 SEGÚN COMPLICACIONES O RETRASPLANTE

Al igual que sucede al considerar a los pacientes según una estancia alargada o no, entre los grupos de pacientes no retrasplantados y los que precisaron retrasplante durante el ingreso se obtuvieron diferencias significativas en el tiempo operatorio y en las necesidades transfusionales de concentrados de hematíes y, además, en las unidades de plasma transfundidas durante el acto operatorio.

CIRUGÍA	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	p
T° Operatorio (minutos)	430		594	0,001
		465	594	0,000
Hematíes (concentrados)	11,6		24,2	0,028
		15,8	24,2	0,032
Plasma (unidades)	21,2		42,7	0,018
		27,1	42,7	0,014

Tabla XXI: Diferencias operatorias según grupos de pacientes.

5.6.2 FACTORES POSTOPERATORIOS**5.6.2.1 RESULTADOS DEL PERIODO POSTOPERATORIO**

Los resultados de las variables analizadas del periodo postoperatorio se expresan como media y desviación estándar las cuantitativas y como porcentaje las cualitativas, como se muestra en las siguientes tablas:

POSTOPERATORIO	($\bar{x} \pm \sigma$)	
Días hospital	35,78 ± 24,15	
Días UCI	9,86 ± 12,08	
Días Intubación	5,58 ± 10,23	
Días acidosis láctica	1,32 ± 0,80	
Días nutrición parenteral (n=59)	14,69 ± 15,7	
Días nutrición enteral (n=25)	20,64 ± 29,13	
Hematíes (concentrados)	3,83 ± 5,22	
Plasma (unidades)	11,6 ± 14,59	
Plaquetas (unidades x 10)	0,97 ± 1,40	
ANALÍTICA	Día 3	Día 10
Urea (mmol/L)	13,25 ± 7,13	13,53 ± 9,48
Creatinina (μmol/L)	96,38 ± 67,42	97,11 ± 58,03
Bilirrubina (μmol/L)	111,62 ± 87,30	123,09 ± 137,97
AST (μkat/L)	11,07 ± 16,18	1,19 ± 1,12
ALT (μkat/L)	2,31 ± 8,25	3,54 ± 2,56
T° protrombina (%)	82,43 ± 15,49	88,67 ± 11,76
Sodio (mmol/L)	141,41 ± 5,10	137,34 ± 4,76
Potasio (mmol/L)	4,38 ± 2,92	4,68 ± 2,96

Tabla XXII: Resultados de las variables cuantitativas postoperatorias.

5.RESULTADOS

POSTOPERATORIO	(%)
Defunción (NO/SI)	96,2 / 3,8
Causa defunción (Infección/Hemoperitoneo)	71,4 / 28,6
Crossmatch (positivo/negativo)	7,9 / 92,1
Nutrición parenteral (NO/SI)	72,3 / 27,7
Nutrición enteral (NO/SI)	87 / 13
Inmunosupresión cuádruple (NO/SI)	6,5 / 93,5
Inmunosupresión triple (NO/SI)	94 / 16
Ciclosporina Neoral (NO/SI)	62,5 / 37,5
Rechazo celular (NO/SI)	82,6 / 17,4
Tratamiento rechazo (NO/Bolus cortis/OKT3/FK506/ReTHO/Otro)	18,8/65,6/6,3/3,1/3,1/3,1
Función injerto (Normal/Disfunción/Fallo primario)	81 / 17,4 / 1,6
Trombosis vascular (NO/Arterial/Portal)	92,9 / 6,0 / 1,1
Tratamiento trombosis (NO/Antiagregante/Angio-RX/Cirugía/ReTHO)	7,7 / 7,7 / 23,1 / 15,4 / 46,1
Insuficiencia renal (NO/SI)	82,1 / 17,9
Tratamiento insuficiencia renal (NO/Fármacos/Hemofilt./Hemodial./Cirugía)	15 / 63,6 / 15 / 3 / 3
Reintervención (NO/SI)	85,9 / 14,1
Causa reintervención (Hemoperitoneo/Vascular/Biliar/Otras)	50 / 11,5 / 11,5 / 26,9
Complicación infecciosa (NO/SI)	37,5 / 62,5
Localización infección (NO/SI)	
Herida	91,3 / 8,7
Sangre	73,9 / 26,1
Orina	83,7 / 16,3
Pulmón	88 / 12
Catéter	88,6 / 11,4
Ascitis	90,2 / 9,8
Piel-mucosas	78,3 / 21,7
Drenaje	91,3 / 8,7
Abdominal	97,8 / 2,2
Bilis	94,6 / 5,4
Germen infección (Bacteria/Virus/Hongo/Varios)	42,2 / 16,5 / 1,8 / 29,5
Tratamiento infección (Oral/Endovenoso/Desbridamiento herida/Drenaje percutáneo/Cirugía)	16,4 / 89,1 / 17,3 / 1 / 0,5

Tabla XXIII: Resultados cualitativos del postoperatorio.

La mediana de días de hospitalización fue de 27 días (rango de 11 a 136 e intercuartílico o IC de 20,25 a 41,75), la de la estancia en UCI de 6 días (rango de 2 a 74 e IC de 4,25 a 9) y la de los días de intubación orotraqueal de 2 (rango de 1 a 55 e IC de 1 a 4).

En el periodo postrasplante fallecieron 7 pacientes, 5 de ellos por infección y 2 por hemoperitoneo que precipitó el exitus. Las diferentes complicaciones presentadas por los pacientes ya fueron detalladas en el apartado primero de este capítulo, por lo que ahora sólo se comentarán ciertos aspectos generales de algunas de ellas.

El funcionamiento del injerto fue normal en un 81%, presentando fallo primario tres pacientes (1,6%) que precisaron por esta causa retrasplante durante el ingreso. El restante 17,4% sufrió disfunción del injerto que fue tratada con prostaglandinas del tipo E con buena evolución posterior.

El “crossmatch” fue positivo en el 7,9% de los pacientes, y la terapia inmunosupresora empleada, según protocolo, fue la cuádruple secuencial en el 93,5% de casos, utilizándose la ciclosporina neoral a partir de octubre del año 1992 y recibiendo el 37,5% de los pacientes. La tasa de rechazo celular fue del 17,4% y se hizo necesario su tratamiento en un 81,2%, la mayoría con bolus de esteroides (65,6%) y en un caso mediante retrasplante (3,1%).

El 62,5% de los pacientes trasplantados sufrieron algún tipo de infección, por gérmenes predominantemente bacterianos en un 42,2% de ellos, aunque la asociación de varios tipos de gérmenes no fue infrecuente, dándose en un 29,5%. Su localización fue muy diversa, presentándose episodio de septicemia hasta en un 26,1%. En el 89,1% de los casos para su tratamiento fue necesaria la administración de antibióticos por vía endovenosa.

La trombosis vascular se dio en un 7,1%, arterial en 11 casos y portal en 2, siendo necesario el retraspante como tratamiento en una trombosis portal y en cinco arteriales, una de las cuales causaba una complicación biliar de origen vascular.

Veintiséis pacientes (14,1%) tuvieron que ser reintervenidos en el periodo postrasplante, y en el 50% de ellos por hemoperitoneo postoperatorio, para evacuar coágulos y conseguir una adecuada hemostasia.

Las necesidades transfusionales postoperatorias fueron de 2 concentrados de hematíes de mediana (rango IC de 0 a 6), 7 unidades de plasma (rango IC 3-15) y 10 unidades de plaquetas (rango IC 0-10). En 59 pacientes fue necesaria la nutrición por vía parenteral (27,7%) y en 25 por vía enteral (13%), manteniéndose una media de 15 y 21 días respectivamente.

Finalmente, hay que señalar que el 17,9% de los pacientes presentaron algún grado de insuficiencia renal y que su tratamiento fue fundamentalmente farmacológico (63,6%) y en menor medida con hemofiltración (15%) o hemodiálisis (3%).

5.6.2.2 SEGÚN ESTANCIA HOSPITALARIA ALARGADA O NO

En el período postrasplante se vieron diferencias entre ambos grupos de pacientes en los días de intubación orotraqueal, de estancia en UCI, de nutrición parenteral y de normalización de los valores de lactato como reflejo de la acidosis láctica de estos pacientes. Como es lógico, los pacientes que sufren una hospitalización más prolongada son aquellos que tendrán con más probabilidad una mayor necesidad de intubación de la vía aérea, de estancia en UCI y de nutrición parenteral. El hecho de que la normalización de los valores de lactato se consiga

más tarde, y que este retraso tenga significación estadística, puede significar, o bien que el hígado ha sufrido un mayor daño debido a la isquemia, aunque entre ambos grupos de pacientes no hubo diferencias en el tiempo de isquemia, o bien que el paciente ha presentado inestabilidad hemodinámica en la fase de revascularización del injerto que ha comportado cierto grado de daño celular, ya que, como se ha visto anteriormente, el síndrome de reperfusión se da significativamente más en el grupo de estancia prolongada.

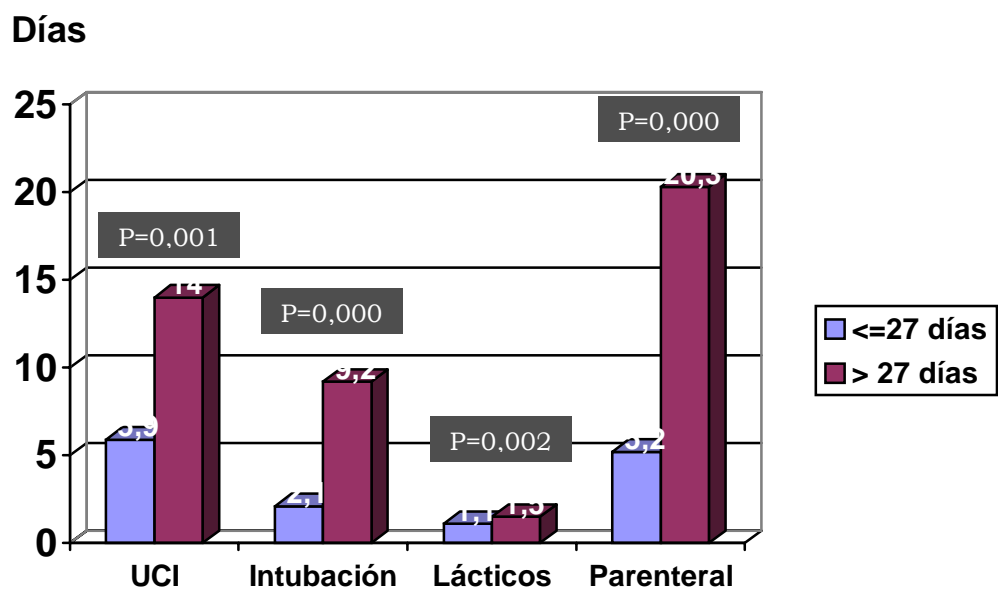


Figura 20: Diferencias postoperatorias según estancia hospitalaria.

Por otra parte, entre ambos grupos de pacientes se hallaron diferencias en las necesidades transfusionales postoperatorias de concentrados de hematíes y de unidades de plasma, así como en determinados valores analíticos del tercer y décimo día postrasplante, destacando los de bilirrubina, AST y ALT el décimo día, que podrían ser reflejo de una mayor lesión hepatocitaria del injerto, y las cifras de urea, significativamente más altas en los pacientes con hospitalización alargada.

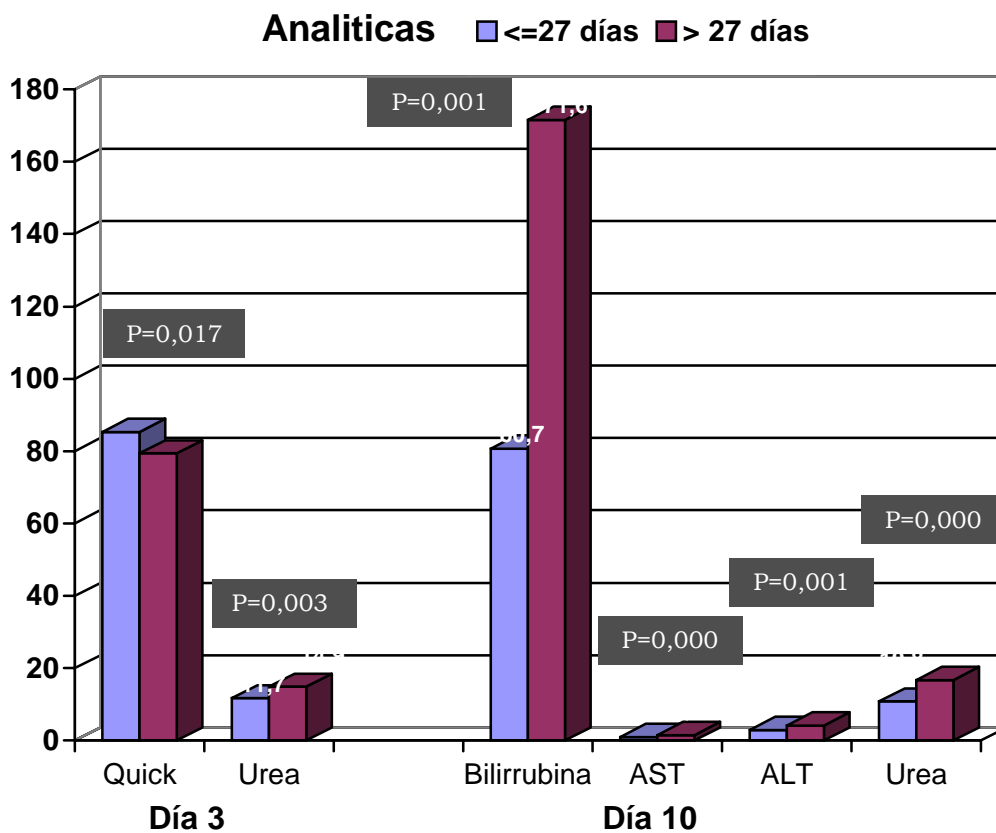


Figura 21: Diferencias analíticas postoperatorias según estancia.

Transfusión Postoperatoria

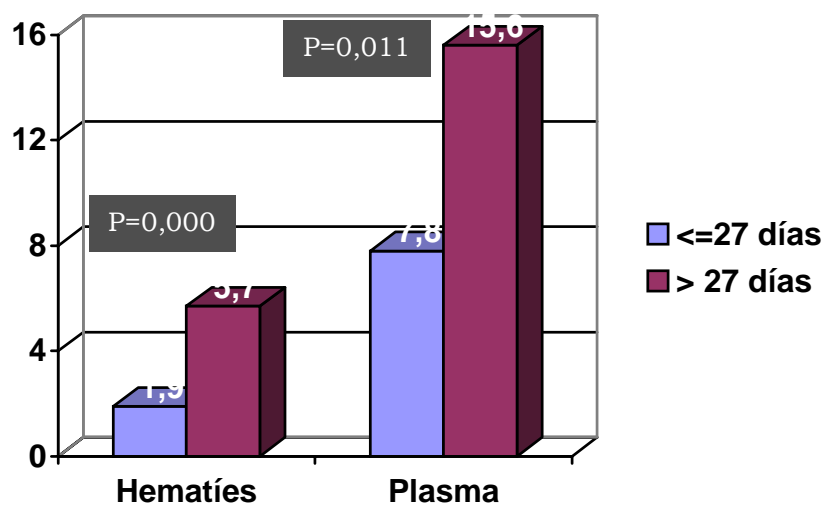


Figura 22: Transfusión postoperatoria según estancia hospitalaria.

Hay que destacar que la inmensa mayoría de posibles complicaciones se produjeron con una mayor frecuencia en el grupo de estancia alargada, y que su aparición condicionó que el paciente recibiera más frecuentemente soporte nutricional por vía enteral o parenteral.

Con mayor frecuencia los pacientes sin hospitalización alargada recibieron una cuádruple terapia inmunosupresora, siendo en este grupo el porcentaje de rechazo celular menor significativamente que en los que la hospitalización estuvo alargada.

Contrariamente, los pacientes con hospitalización alargada desarrollaron significativamente con más frecuencia complicaciones inherentes al procedimiento del trasplante, como disfunción o fallo primario del injerto, trombosis vascular o complicaciones de la vía biliar, pero también aquellas que no son exclusivas del paciente trasplantado, como la insuficiencia renal, la necesidad de reintervención, o las de tipo pulmonar, abdominal, neurológico o hematológico.

Mención especial merecen las complicaciones infecciosas, donde se observaron las mayores diferencias en las complicaciones de ambos grupos, principalmente de origen bacteriano y que precisaron tratamiento para su resolución y en determinadas localizaciones.

El resumen de todos estos hechos se muestra en la tabla siguiente:

POSTOPERATORIO	≤ 27 DÍAS %	> 27 DÍAS %	P
Nutrición parenteral	17,0	41,2	0,000
Nutrición enteral	3,2	24,7	0,000
Inmunosupresión cuádruple	97,9	88,9	0,013
Inmunosupresión triple	2,1	10,0	0,024
Ciclosporina neoral	44,7	30,0	0,028
Rechazo	6,4	28,9	0,000
Disfunción o fallo injerto	9,6	28,9	0,002
Complicación biliar	8,5	23,3	0,036
Trombosis vascular	1,1	13,3	0,005
Insuficiencia renal	11,7	24,4	0,019
Complicación pulmonar	22,3	38,9	0,015
Complicación neurológica	7,4	22,2	0,005
Complicación abdominal	9,6	25,6	0,004
Complicación hematológica	3,2	11,1	0,034
Ascitis	3,2	12,2	0,020
Reintervención	8,5	20	0,021
Complicación infecciosa	37,2	83,3	0,000
Infección bacteriana	31,8	68,2	0,022
Tratamiento infección	32,1	67,9	0,001
Infección catéter	6,4	16,7	0,024
Infección drenaje	2,1	15,6	0,001
Infección respiratoria	2,1	21,1	0,000
Infección ascitis	3,2	15,6	0,003
Infección orina	5,3	27,8	0,000
Septicemia	6,4	45,6	0,000

Tabla XXIV: Diferencias cualitativas postoperatorias según grupos de estancia.

5.6.1.3 SEGÚN COMPLICACIONES O RETRASPLANTE

Al distribuir a los pacientes según la presentación o no de complicaciones y la necesidad o no de retrasplante, se observaron las diferencias que se exponen en las tablas XXV y XXVI:

POSTOPERATORIO	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	P
Días Intubación	1,4	5,9		0,016
	1,4		6,8	0,001
Días UCI	4,1	10,6		0,000
Días acidosis láctica	1,0	1,3		0,044
	1,0		2,7	0,022
Hematíes (concentrados)	1	4		0,020
	1		4,2	0,024
Plasma (unidades)	5,6		17,9	0,024
Plaquetas (unidades x 10)	0,3		1,3	0,001
Urea 3 (mmol/L)	8,3	10,6		0,006
	8,3		14,4	0,008
Quick 3 (%)	87,9		69,5	0,040
		82,7	69,5	0,014
Urea 10 (mmol/L)	8,0	13,6		0,002
	8,0		29,8	0,021
AST 10 (μkat/L)	0,69		1,45	0,026
Quick 10 (%)		89,5	68,5	0,000

Tabla XXV: Diferencias postoperatorias según grupos de pacientes.

De esta primera tabla destaca el hecho que el tiempo en normalizarse los valores de lactato y la necesidad de transfusión de concentrados de hematíes fue menor significativamente en los pacientes no complicados que en aquellos complicados o retrasplantados. Respecto los valores analíticos es remarcable que al tercer día, el porcentaje de tiempo de protrombina en los pacientes que no precisaron retrasplante fue significativamente mayor que en los retrasplantados, y que las cifras de urea al tercer y décimo día fueron normales en los pacientes que no

5.RESULTADOS

presentaron complicaciones, mientras que estaban elevadas en los que sufrieron complicaciones o precisaron retrasplante.

Al realizar el análisis de las variables cualitativas del postoperatorio de los pacientes distribuidos por grupos según complicaciones o retrasplante, los resultados se reflejan en la siguiente tabla:

POSTOPERATORIO	Grupo 1 (%)	Grupo 2 (%)	Grupo 3 (%)	P
Nutrición Parenteral	0	29,9		0,012
	0		57,1	0,005
Cuádruple terapia	100		60	0,017
		95	60	0,002
Triple terapia		5	30	0,019
Complicación infecciosa	0	34,6		0,000
	0		60	0,001
Infección Piel-mucosas	0	25,2		0,024
Septicemia	0	27,7		0,013
Complicación Pulmonar	0	32,7		0,006
	0		40	0,017
HTA	0	39		0,001
Injerto (N/DPI/FPI)	100/0/0		50/20/30	0,009
		81/19/0	50/20/30	0,000
Injerto (N vs DPI-FPI)	100/0		50/50	0,005
		81,1/18,9	50/50	0,033
Trombosis vascular (No/Arterial/Portal)	100/0/0		40/50/10	0,003
		95/4/1	40/50/10	0,000
Trombosis vascular (NO/SI)	100/0		40/60	0,001
		95,6/4,4	40/60	0,000
Reintervención	0		40	0,017
		13,8	40	0,049

Tabla XXVI: Diferencias postoperatorias según grupos de pacientes.

Entre el grupo de pacientes no complicados y el de los complicados no retrasplantados se vieron diferencias significativas en la necesidad de nutrición parenteral, en la aparición de hipertensión arterial postoperatoria, y en las complicaciones pulmonar e infecciosa, y ésta cuando causaba septicemia o se localizaba en piel y mucosas.

Respecto los pacientes no retrasplantados y aquellos que necesitaron retrasplante en el postoperatorio hubo diferencias en el tratamiento inmunosupresor con cuádruple terapia secuencial, sin que esto condicionara diferencias en la frecuencia de rechazo entre dichos grupos. Además, se observaron diferencias en el disfuncionalismo y en el fallo primario del injerto, con un 50 % de presentación en los pacientes retrasplantados y en el 30 % de ellos siendo la causa del retrasplante por fallo primario.

Entre estos mismos grupos, también hubo diferencias significativas en la aparición de trombosis vascular, produciéndose en el 60 % de los pacientes que posteriormente precisaron de retrasplante, siendo su indicación en el 50 % de ellos y en un 10 % por causar una complicación biliar de origen vascular.

Finalmente, llama la atención que el 40 % de los pacientes antes de ser retrasplantados tuvieron que ser reintervenidos previamente, dos por hemoperitoneo, uno por causa vascular y otro por causa biliar.

5.7 Valorar el uso de un “score” que identifique preoperatoriamente a los pacientes que tendrán más posibilidades de una estancia postoperatoria prolongada.

Con los resultados obtenidos del análisis estadístico de las variables del donante y del receptor se valoró la posibilidad de elaborar un sistema de puntuación o “score” pronóstico de una estancia postoperatoria prolongada tras el trasplante hepático. Este sería un intento de identificar preoperatoriamente a aquellos pacientes que por sus propias características o por el injerto recibido, pudieran tener más probabilidades de presentar un alargamiento de su estancia en el hospital.

Para conseguir este fin, decidimos realizar un análisis multivariado en el que también consideramos aquellos factores de la cirugía del trasplante que presentaron asociación estadísticamente significativa con una estancia hospitalaria alargada. Al hacerlo de esta manera quisimos evitar la posibilidad de que algún factor preoperatorio no fuera por sí mismo un factor de riesgo independiente de alargamiento de estancia hospitalaria, sino que por contra, estuviera asociado con algún factor intraoperatorio.

Las variables del donante, del receptor e intraoperatorias, significativas con el nivel 0,05 del análisis respecto a la estancia hospitalaria, fueron las siguientes:

- Donante: creatinina ≥ 120 $\mu\text{mol/L}$.
- Receptor: cirrosis no biliar; cirrosis criptogenética; en la evaluación: proteínas < 60 g/l, urea ≥ 15 mmol/L, creatinina ≥ 120 $\mu\text{mol/L}$, tiempo de protrombina $< 80\%$; en el pretrasplante: natremia ≤ 130 mmol/L, potasemia $\geq 5,3$ mmol/L y glicemia $\geq 6,2$ mmol/L.

- Intraoperatorias: tiempo operatorio > 450 minutos; concentrados de hematíes transfundidos > 13,6; unidades de plaquetas transfundidas > 14 y síndrome de reperfusión.

Las variables preoperatorias fueron introducidas en primer lugar en el modelo multivariante. De este modo, la asociación de cada variable preoperatoria con la estancia alargada fue estimada en relación con las otras variables preoperatorias. Las que mantuvieron esta asociación fueron posteriormente analizadas conjuntamente con las variables intraoperatorias dentro del modelo multivariante.

Los resultados obtenidos del análisis de regresión logística se exponen en la tabla XXVII.

El resultado final de este análisis puso de manifiesto que no había ninguna variable que pudiera ser un factor pronóstico independiente para una estancia postoperatoria prolongada del paciente trasplantado hepático. Esto significaría que el trasplante hepático es un procedimiento complejo en el que influirían en sus resultados una serie de factores del donante, del receptor y operatorios, cuya interrelación sería tal que no permitiría que factores de alguno de ellos por sí solos pudieran predecir una estancia prolongada.

Ante estos resultados no creemos indicado la realización de ningún sistema de puntuación que pudiera predecir la evolución futura de un paciente trasplantado hepático.

5. RESULTADOS

ANÁLISIS	Univariante	Multivariante
PREOPERATORIOS	ODDS RATIO crudas (IC 95%)	ODDS RATIO ajustadas* (IC 95%)
DONANTE		
Creatinina (>120mmol/L)	2,89 (1,34-6,20)	2,52 (0,34-18,48)
RECEPTOR		
Evaluación		
Edad		0,998 (0,91-1,01)
Sexo		0,044 (0,21-0,54)
Cirrosis no biliar	2,25 (1,21-4,21)	3,36 (0,39-28,85)
Cirrosis criptogénica	2,44 (1,08-5,51)	
Proteínas (<60 g/l)	0,21 (0,05-0,89)	0,26 (0,03-2,49)
Albúmina (< 34 g/l)	1,17 (0,62-2,21)	
Urea (>= 15 mmol/L)	2,65 (0,87-61,2)	
Creatinina (>= 120mmol/L)	6,32 (1,30-30,80)	
T° protrombina (< 80%)	0,44 (0,21-0,91)	0,43 (0,075-2,48)
Pretrasplante		
Sodio (<= 130 mmol/L)	0,28 (0,10-0,81)	0,06 (0,003-1,09)
Potasio (>= 5,3 mmol/L)	2,93 (0,75-11,44)	
Glucosa (>= 6,2 mmol/L)	1,88 (0,96-3,67)	
INTRAOPERATORIOS		
T° operatorio (> 450 minutos)	1,55 (0,87-2,78)	
Hematíes (> 13,6 concentrados)	1,47 (0,82-2,64)	
Plaquetas (> 14 unidades)	2,41 (1,30-4,44)	4,41 (0,53-37,00)
Sd. Reperusión	2,55 (1,04-6,26)	

* OR ajustadas mediante un modelo de regresión logística donde se incluyeron todas las variables mostradas en la tabla.

Tabla XXVII: Análisis multivariante de factores pre e intraoperatorios.

5.8 Definir los factores intraoperatorios y postoperatorios que deben evitarse para reducir la estancia postoperatoria en el trasplante hepático.

5.8.1 FACTORES INTRAOPERATORIOS

A la vista de los resultados expresados anteriormente, los únicos factores que podrían modificarse durante el acto operatorio serían el tiempo de la intervención quirúrgica y la transfusión intraoperatoria de concentrados de hematíes y de plaquetas, dado que el síndrome de reperfusión, el otro factor que sería diferente entre los pacientes con una estancia alargada o no, es un hecho que no podría ser controlado.

Respecto al tiempo operatorio hay que decir que el único período que podría ser susceptible de reducirse sería el tiempo dedicado a una correcta hemostasia, que en muchos casos suele ser la fase quirúrgica de mayor duración, así como la más exhaustiva y tediosa. La dificultad para obtener la hemostasia del campo quirúrgico depende fundamentalmente de la meticulosidad empleada durante la hepatectomía del receptor y del grado y duración del período de fibrinolisis que con frecuencia presentan estos pacientes. Estos dos hechos también condicionarían en gran medida las necesidades transfusionales intraoperatorias de hematíes y plaquetas, que se han hallado diferentes significativamente entre los pacientes con y sin estancia hospitalaria alargada.

Tecnológicamente, el uso del electrocoagulador de argón y del tromboelastograma para una mejor monitorización de la coagulación ha supuesto una notable ayuda. Dar por concluida la intervención con la idea de una posterior mejoría de la coagulación asociada a una mejor función hepática, suele conllevar la reintervención en el postoperatorio

inmediato. Por esto, la operación debe finalizar tras obtener una óptima hemostasia del amplio campo quirúrgico.

5.8.2 FACTORES POSTOPERATORIOS

En este apartado haremos referencia a los factores que se hallaron diferentes significativamente entre los grupos con o sin estancia alargada, pero únicamente a aquellos susceptibles de ser modificados o mejorados con un cambio en la manera de actuar.

De los factores postoperatorios aquel que causa más frecuentemente una prolongación de la hospitalización del paciente trasplantado es la complicación infecciosa, a expensas de la causada por gérmenes bacterianos. Este hecho quizás podría llevar a replantear el protocolo de profilaxis de infección aplicado en este tipo de pacientes.

Un hecho favorable a una menor estancia hospitalaria sería poder establecer un tratamiento inmunosupresor con cuádruple terapia secuencial en el que la ciclosporina fuera del tipo neoral, cuya absorción es independiente del flujo de bilis. Así, en los pacientes de la serie cuya estancia no se alargó, el porcentaje de uso de inmunosupresión cuádruple y ciclosporina neoral fue significativamente superior que en aquellos que tuvieron una estancia alargada; además, estos últimos presentaron más rechazo de forma significativa (tabla XXIV).

La necesidad de reintervención en el período postoperatorio vino dada en 13 pacientes (52 % de los casos) por hemoperitoneo, hecho que a su vez condicionó una mayor necesidad transfusional postoperatoria de concentrados de hematíes y plasma. Ambos aspectos se produjeron significativamente con más frecuencia en el grupo de pacientes con estancia mayor de 27 días. Esto indicaría, por un lado, la importancia de

una correcta hemostasia antes de dar por finalizada la intervención y, por otro, la necesidad de corregir los trastornos de coagulación que pudieran presentarse en el periodo postrasplante.

Por último, referir que entre los grupos de estancia hospitalaria también se observaron diferencias en la aparición de insuficiencia renal postoperatoria, principalmente debidas a las cifras de urea, por lo que sería aconsejable intentar evitar su aparición manteniendo una correcta estabilidad hemodinámica y una buena hidratación, tanto intra como postoperatoria.



6. DISCUSIÓN



La estancia hospitalaria es un parámetro importante como indicador de la utilización de recursos, y su alargamiento puede proporcionar una perspectiva en el proceso de cuidados de un determinado grupo de pacientes. El alargamiento en la estancia hospitalaria está asociado con factores pre, intra y postoperatorios. Algunos estudios ya vieron que las complicaciones tras cirugía mayor aumentaban los costes hospitalarios, mientras que otros demostraron que los mayores costes en cirugía electiva ocurrían el día de la cirugía y el primer día postoperatorio¹⁸¹⁻¹⁸⁶.

Un estudio de Collins¹⁸⁷, sobre cirugía mayor electiva, señaló como indicadores de alargamiento de la estancia hospitalaria a los cuidados intraoperatorios y a los sucesos adversos postoperatorios, que se asociaron con un postoperatorio más prolongado. Para reducir costes, para este autor, los esfuerzos deberían ir encaminados a mejorar los cuidados intraoperatorios y minimizar las complicaciones postoperatorias.

En el procedimiento del trasplante hepático, el curso postoperatorio varía en complejidad desde la rutina a extremadamente complicado. Autores como Bennett-Guerrero¹⁸⁴ habían observado anecdóticamente que muchos pacientes a los que se realizaba un trasplante hepático no morían pero sí tenían una hospitalización postoperatoria prolongada asociada con disfunción orgánica. De este modo, considerando únicamente la mortalidad no se captaría al paciente que sobrevive pero que experimenta morbilidad postoperatoria y hospitalización alargada.

Aunque las tasas de mortalidad han ido mejorando paulatinamente a lo largo del tiempo, los resultados adversos todavía ocurren con frecuencia tras el trasplante hepático. La morbilidad postoperatoria habitualmente afecta a múltiples sistemas orgánicos, y

quizás pueda ser previsible en parte por algunos factores pre e intraoperatorios. Sin embargo, históricamente, la capacidad de predecir resultados postrasplante basándose en factores pretrasplante ha sido pobre^{183,188}.

Las complicaciones que ocurren tras el trasplante hepático es sabido que tienen un impacto significativo en la utilización de recursos, coste y mortalidad^{185,186}. Un alto índice de sospecha, una valoración rápida de las alteraciones del curso postoperatorio normal y un tratamiento a tiempo, son los factores críticos en minimizar la morbi-mortalidad. Un esquema propuesto por Clavien¹⁸⁹ para clasificar las complicaciones tras el trasplante hepático fue el siguiente:

CLASIFICACIÓN DE COMPLICACIONES FRECUENTES DEL THO		
Grado	Definición	Ejemplo
1	Alteración del postoperatorio ideal con recuperación o complicaciones fáciles de controlar.	Rechazo que responde a esteroides.
2	Cualquier complicación que potencialmente amenaza la vida o causa estancia en UCI > 5 días u hospitalaria > 4 sem., pero que no causa incapacidad residual o enfermedad permanente.	Infección. Sangrado postoperatorio. Disfunción del injerto.
3	Complicaciones con incapacidad funcional residual o tardía o desarrollo de enfermedad maligna.	Fallo renal
4	Complicaciones que llevan al retrasplante o a la muerte.	Fallo del injerto Sepsis.

Tabla XXVIII: Clasificación de complicaciones según Clavien.

En la serie de Clavien¹⁸⁹, el 99% de los pacientes tuvieron al menos una complicación, con más frecuencia grado 1 ó 2.

Como ya apuntara Markmann¹⁸⁸, un abordaje para mejorar la eficacia en el uso de los cada vez más escasos órganos para trasplante, es identificando factores preoperatorios que se asocian con un pobre resultado postrasplante. Esto podría ayudar tanto en seleccionar óptimos pacientes para el trasplante como en identificar estrategias para mejorar la supervivencia. Para este autor podrían identificarse preoperatoriamente, mediante una serie de parámetros no invasivos y baratos, a aquellos pacientes con alto riesgo de fallo del injerto y que tendrían trasplantes caros. La selección de receptores basándose en estos datos podría mejorar la eficacia del trasplante hepático y reducir su coste.

Nosotros discreparíamos de este autor, ya que, a la vista de los resultados obtenidos en el análisis multivariante realizado, no creemos que factores del periodo preoperatorio por sí mismos puedan predecir la evolución postrasplante.

Teóricamente, la predicción fidedigna del resultado del trasplante hepático podría ayudar a mejorar la utilización de órganos al minimizar, por ejemplo, los retrasplantes innecesarios. Al mismo tiempo, una actuación precoz en estos casos abocados al fracaso podría mejorar la alta morbi-mortalidad asociada con el retrasplante. Sin embargo, para Doyle¹⁹⁰, con el que sí estaríamos de acuerdo, se debe ser muy cauto cuando se evalúan parámetros o sistemas de puntuación de los que se ha dicho que cumplen esta función.

6.1 ESTANCIA HOSPITALARIA Y TRASPLANTE HEPÁTICO

Apenas nada se sabe de la estancia hospitalaria de los pacientes sometidos a trasplante hepático, aunque en la literatura encontremos innumerables artículos dedicados a sus complicaciones y a estudios de mortalidad. Basta realizar una búsqueda bibliográfica en “internet” con las palabras trasplante hepático y estancia hospitalaria para darse cuenta de este hecho, ya que el resultado de la misma es que no hay ningún artículo dedicado específicamente a su análisis.

Sin embargo, esta afirmación no es del todo cierta, ya que en la búsqueda de referencias sobre complicaciones se obtuvieron algunos artículos en los que la hospitalización prolongada postrasplante hepático era analizada como un resultado adverso en relación con determinadas complicaciones^{189,190}.

Así, en un estudio prospectivo y ciego sobre resultados adversos de 190 trasplantes hepáticos primarios, Bennet-Guerreo¹⁸⁴ define la estancia hospitalaria como prolongada cuando supera los 14 días, excluyendo del estudio a los pacientes retrasplantados y considerando a los fallecidos. Sin embargo, tiene dos pacientes con una estancia superior y que no presentaron complicaciones. En nuestro análisis decidimos considerar a los pacientes retrasplantados durante el mismo ingreso (n=10) y también a los pacientes que fallecieron más allá de los 27 días de ingreso (n=7) debido a que creímos que al hacerlo de esta manera considerábamos a dos subgrupos de pacientes que presentaron una estancia hospitalaria especialmente alargada (mediana de días de 79,5 y 46 respectivamente). En nuestro caso, todos los pacientes que no presentaron complicaciones se hallaron en el grupo de pacientes con estancia no alargada, y todos los pacientes retrasplantados y fallecidos estuvieron en el de prolongada hospitalización.

Estableciendo el corte discriminatorio de estancia alargada postrasplante en el día 27, en el 48,9% de los pacientes fue superior, lo que demuestra que en el trasplante hepático se producen complicaciones de cierta importancia, que afectan en general a diversos sistemas orgánicos, y que alargan la hospitalización del paciente.

En nuestra serie, la complicación más frecuentemente presentada fue la infecciosa, que se observó en el 62,5% de los casos, lo que pone de manifiesto que, como ya dijo Hadley¹⁶⁵, las infecciones siguen siendo importantes causas de morbilidad, y también de mortalidad, a pesar de los esfuerzos en su prevención, variando su incidencia en algún momento del trasplante del 66 al 81%¹⁵⁴. Parece lógico pues que la complicación infecciosa fuera en nuestros pacientes la causa principal de alargamiento de la estancia hospitalaria en un 33,3% de ellos, y que, en estos casos, significativamente fueran causadas por varios gérmenes y que para su tratamiento se necesitara la administración de antibióticos por vía parenteral o su combinación con otros procedimientos invasivos.

Con un 16,7%, la complicación biliar fue la segunda causa de alargamiento de la estancia hospitalaria postrasplante. Clásicamente considerada el “talón de Aquiles” del trasplante hepático^{142,191,192}, en la literatura se ha comunicado una incidencia global del 8 al 29%, con una tasa de mortalidad del 10%^{176,193}. En nuestros pacientes, la complicación biliar se observó en un 15,8% de ellos.

La fístula biliar fue el único tipo de complicación biliar observado en el grupo de pacientes con hospitalización inferior a 27 días, hecho significativo, y cuyo manejo fue conservador en el 75% de los casos. Por su parte, en los pacientes con estancia prolongada se dieron con igual frecuencia del 42,9% la fístula y la estenosis como complicaciones biliares, predominando en la fístula su tratamiento conservador en un 66,7%, mientras que en la estenosis fueron necesarios en el 88,9% de los

casos procedimientos radiológicos (CTPH o drenaje percutáneo), endoscópicos (CPRE), quirúrgicos o combinaciones de ellos.

Sin embargo, cuando nos planteamos cuáles eran las causas que al presentarse causaban un mayor número de días de hospitalización, observamos que las complicaciones neurológica, biliar y vascular eran las que condicionaban una mayor estancia, mientras que otras como la infección, la pulmonar y el rechazo perdían importancia a medida que se prolongaba la hospitalización. Este hecho queda reflejado en los siguientes gráficos de tendencia:

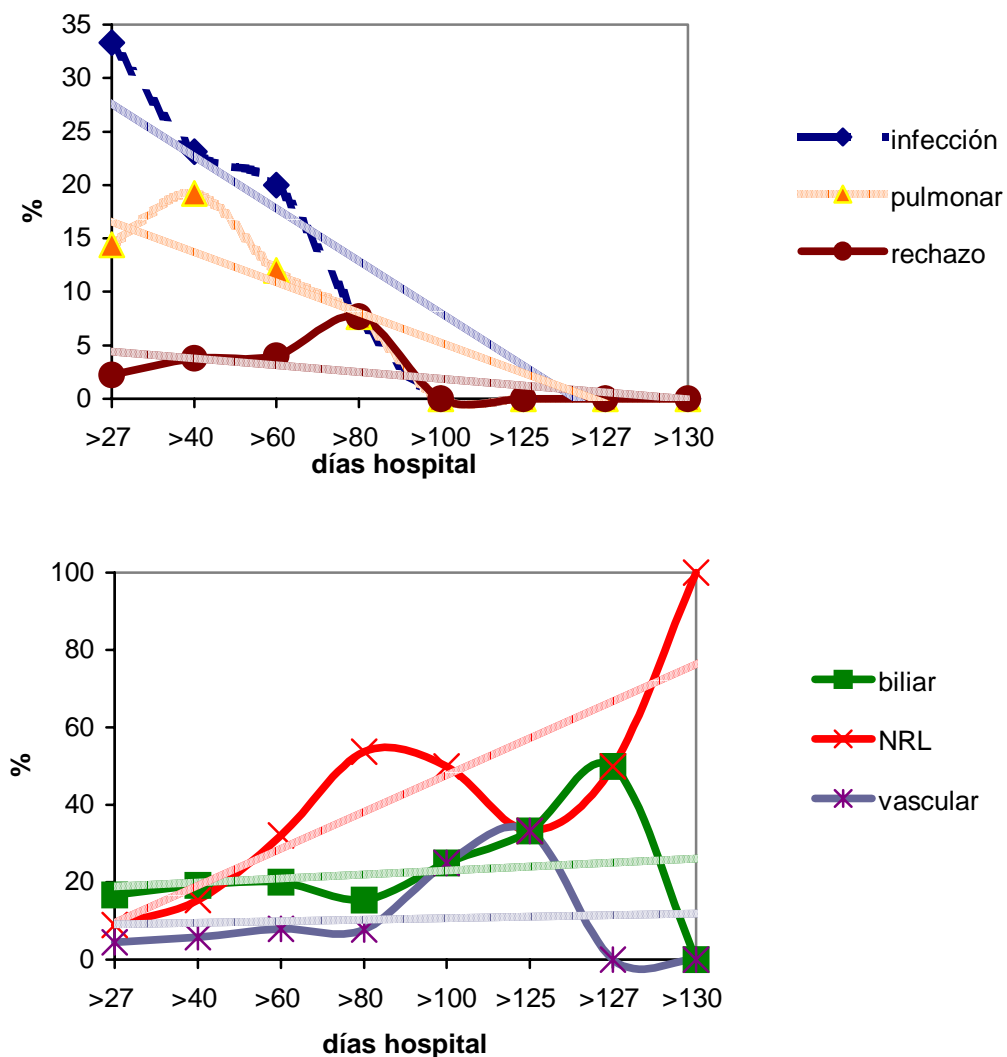


Figura 23: Evolución de las complicaciones postrasplante.

Como puede observarse, a medida que se incrementan los días postoperatorios, las causas biliar y vascular presentarían una leve tendencia a aumentar como causantes de alargamiento de la estancia hospitalaria, mientras que este aumento sería muy manifiesto en la causa neurológica.

Respecto a las complicaciones neurológicas hay que destacar que suceden en aproximadamente el 12 al 20 % de los pacientes^{176,181,182} y que la complicación neurológica más frecuente son los cambios en el estado mental, que pueden variar ampliamente en gravedad. En ocasiones, la disfunción del SNC está frecuentemente relacionada con los efectos secundarios de la medicación. Actualmente se sabe que la neurotoxicidad es una complicación común tanto de la ciclosporina como del tacrolimus¹¹⁹.

La mielinolisis central pontina es rara pero grave, y parece estar relacionada con cambios rápidos en la osmolalidad del plasma y en los niveles de sodio^{176,183,184}, siendo la recuperación lenta y la rehabilitación necesaria en estos pacientes. En los pacientes estudiados por nosotros, un 14,7% presentaron algún tipo de complicación neurológica, siendo la causa principal del alargamiento de la estancia hospitalaria en un 8,9% de casos y en dos pacientes debido a mielinolisis central pontina, cuyas estancias fueron las más largas de la serie.

6.2 FACTORES RELACIONADOS CON EL DONANTE Y ESTANCIA HOSPITALARIA

6.2.1 FACTORES DEL DONANTE

El número de pacientes que son potenciales candidatos a recibir trasplante hepático sigue siendo mucho más elevado que el número de donantes. Esto ha provocado una liberalización de los criterios de aceptación de donantes, aceptándose en la actualidad donantes que, por su edad avanzada o por su grado de trastorno hemodinámico y funcional, no se hubieran aceptado hace unos años^{32,194,195}. Sin embargo, el mantenimiento del donante potencial debe ser lo mejor posible desde el punto de vista metabólico-hemodinámico, y la selección del donante debe hacerse con la mayor cantidad de datos de función hepática, aunque ninguno de ellos puede ser contraindicación para la extracción del órgano.

Actualmente, no existe prácticamente límite de edad, aceptándose donantes mayores de 70, e incluso mayores de 80 años, sin ninguna restricción relativa a dicha edad. Aunque la edad del donante ha sido un tema en constante discusión, para algunos autores no se ha asociado a ninguna disminución de la efectividad del trasplante y no se han observado diferencias apreciables en la supervivencia de injertos y pacientes al comparar series de donantes de edad avanzada con otras de donantes jóvenes o de mediana edad^{41,196,197}. Sin embargo, para otros autores se ha observado una menor supervivencia con donantes de más de 60 años¹⁹⁸ y especialmente de más de 70 años, aunque debido a la escasez de órganos este factor se debe considerar como un riesgo aceptable. La opinión mayoritaria es que la edad del donante en sí misma no es un criterio para rechazar el órgano, siempre y cuando se valoren de forma exhaustiva el resto de parámetros del donante añoso.

En nuestros resultados, cuando efectuamos el análisis de la edad del donante respecto al alargamiento o no de la estancia hospitalaria, no observamos diferencias entre ambos grupos, ni cuando se efectuaron intervalos de edad.

La edad tampoco mostró diferencias significativas entre los pacientes con o sin complicaciones, ni entre los que fueron o no retrasplantados.

También la edad del donante ha sido considerada un factor de riesgo para el desarrollo de disfunción o fallo primario del injerto, siendo la gravedad del daño isquémico en biopsias del aloinjerto postreperfusión predictivo del desarrollo de pobre función inicial¹⁹⁹. En diferentes estudios^{134,199-201}, los injertos de donantes mayores de 45 ó 50 años presentaron un daño isquémico más extenso inmediatamente tras la reperfusión del injerto, siendo en algunos de ellos la única variable significativamente predictiva de la gravedad del daño isquémico²⁰¹. Sin embargo, todavía debe determinarse si la identificación temprana de estas lesiones en los receptores de este tipo de injertos condiciona un riesgo para un peor resultado, aunque para Deschenes²⁰¹ los receptores que desarrollan disfunción temprana del injerto tienen mayor estancia hospitalaria y en UCI, y una mayor mortalidad que aquellos que no la desarrollan.

De acuerdo con esto, en nuestros pacientes, aquellos que sufrieron alteración en la función del injerto, tuvieron significativamente mayor edad del donante que los que tuvieron una función normal (edad media de 47,65 y 36,12 años respectivamente; $p=0,000$).

Otros posibles factores de disfunción primaria del injerto que han sido estudiados serían la estancia del donante en UCI más de 3-4 días^{117,202-204}, la elevación del sodio^{56,204}, las transaminasas y la

bilirrubina total elevadas, y la necesidad de drogas vasoactivas¹⁹⁸. Estos factores también fueron analizados en este estudio respecto a la estancia hospitalaria, no encontrándose diferencias cuando estuvo alargada y cuando no.

En referencia al sexo del donante, Marino³³ y Klintmalm⁴⁹ publicaron peores resultados de supervivencia a 2 años de injertos procedentes de mujeres. Para Marino³³, los únicos donantes cuestionables para la donación hepática serían las mujeres con edad igual o superior a 60 años, en los que los factores adversos de edad y sexo podrían ser al menos aditivos. Sin embargo no se han comunicado diferencias en el funcionamiento del injerto ni en complicaciones a corto plazo.

En los pacientes estudiados por nosotros, al valorar el sexo del donante, tanto aislado como considerando el del receptor, tampoco observamos diferencias en el alargamiento o no de la hospitalización. Pero, cuando efectuamos el estudio de los datos del donante en función de la aparición o no de complicaciones, observamos que predominaban con un 60% los donantes de sexo femenino en el grupo que no sufrieron complicaciones y los de sexo masculino con un 70,4% en el grupo con complicaciones, teniendo estas diferencias significación estadística ($p=0,019$). Sin embargo, hay que tener presente que se compararon un grupo de sólo 15 pacientes sin complicaciones respecto a otro con 169 que sí las presentaron, por lo que creemos que estos resultados deberían ser contrastados mediante grupos de pacientes con un número de individuos más homogéneo entre ellos.

Durante la perfusión del órgano con solución de preservación se pueden observar características macroscópicas como coloración y consistencia del hígado. Cuando hay sospecha de esteatosis, ésta debe ser valorada preferiblemente por biopsia para evitar utilizar hígados con

esteatosis severa, superior al 30%, que en algunas series ha sido un factor independiente de riesgo de disfunción inicial del injerto^{117,202,203}. En esta serie un 4,9% de pacientes recibieron un hígado con una biopsia postreperfusión mayor del 30%, y ninguno de ellos presentó mayor incidencia de disfunción o fallo del injerto, ni mayor porcentaje de alargamiento de estancia hospitalaria. Tampoco se vieron diferencias en cuanto a la aparición o no de complicaciones, ni en la necesidad o no de retrasplante.

La preservación hipotérmica o tiempo de isquemia fría puede ser más o menos prolongada, y es importante tener en cuenta factores como la edad del donante o la calidad “a priori” del injerto; en cualquier caso, con menos tiempo de preservación el daño tisular será menor y la función posterior del injerto mejor. El tiempo de isquemia fría del injerto es uno de los parámetros clásicamente considerados como de alto riesgo para la producción de cuadros de disfunción primaria del hígado trasplantado^{50,195,205}. La solución de la Universidad de Wisconsin ofreció expectativas para transformar el trasplante hepático de una intervención urgente a una semielectiva. Sin embargo, aunque teóricamente el tiempo de preservación era de 24 horas, actualmente la mayoría de estudios no aconsejan superar las 12 horas, y si hay otros factores de riesgo asociados hay que reducirlo todavía más²⁰⁶⁻²⁰⁸.

Al analizar la isquemia fría respecto el funcionamiento del injerto, vimos que cuando hubo disfunción o fallo del injerto, los tiempos de isquemia fueron mayores que cuando hubo normalidad, pero sin ser significativas estas diferencias (613' y 541' respectivamente; $p=0,058$). Tampoco se observaron diferencias cuando se valoró esta variable en función de una estancia alargada, de la aparición de complicaciones y del retrasplante.

En algunos modelos experimentales con hígados de animales pequeños, se ha demostrado que una breve lesión de isquemia-reperfusión puede resultar protectora^{209,210}, y a la inducción de la tolerancia isquémica se la ha denominado preconditionamiento isquémico. Al no haber sido publicada una correlación entre la parada cardiorrespiratoria del donante y la disfunción del aloinjerto hepático, Totsuda²¹¹ decidió estudiar la influencia de una corta parada cardiopulmonar del donante en la supervivencia del injerto hepático en los 90 días postrasplante y la función postoperatoria precoz, observando que breves paradas cardiopulmonares de donantes de órganos no afectaban la supervivencia ni la función postrasplante del aloinjerto hepático. Por ello, aunque los parámetros de función hepática estén elevados en un donante de órganos, el aloinjerto hepático es apropiado para trasplante si el daño hepático es debido a una breve parada cardiopulmonar del donante.

Los donantes del estudio en un 7,7% sufrieron parada cardiorrespiratoria, no condicionando este hecho un alargamiento de la hospitalización del receptor, ni mayor número de complicaciones ni necesidad de retrasplante.

Del resto de factores analizados del donante, la elevación de creatinina por encima de 120 $\mu\text{mol/L}$ al compararla con un valor de referencia normal inferior a 94 $\mu\text{mol/L}$, fue el único parámetro que condicionó diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes que tuvieron una estancia prolongada (66,7 y 43% respectivamente; $p=0,011$). Sin embargo, al introducir esta variable en un análisis multivariante conjuntamente con el resto de factores preoperatorios e intraoperatorios con significación en el análisis univariante, se observó que desaparecía su asociación independiente como factor condicionante de alargamiento de estancia hospitalaria del paciente trasplantado hepático.

Cuando realizamos el estudio de las variables del donante considerando la necesidad o no de retrasplante, observamos diferencias estadísticamente significativas en las cifras de bilirrubina entre los grupos con y sin retrasplante (30,2 y 16,7 $\mu\text{mol/L}$ respectivamente; $p=0,013$), observándose además que el porcentaje de pacientes retrasplantados se incrementaba a partir de valores de bilirrubina por encima de 18 $\mu\text{mol/L}$, es decir, de valores normales. Como antes, también consideramos que debemos ser cautos en la interpretación de estos resultados, dado que el grupo de pacientes que precisaron retrasplante contaba únicamente con 10 pacientes cuyas características del donante se compararon con otros 174, considerando aquí también necesario y fundamental para extraer conclusiones, realizar un estudio comparando dos grupos con un número similar de pacientes respecto las cifras de bilirrubina del donante y la necesidad de retrasplante.

6.2.2 ENTRECruzAMIENTO DONANTE - RECEPTOR

6.2.2.1 SEXO

Tanto Marino³³ como Klintmalm⁴⁹ observaron que los hígados de donantes mujeres presentaban significativamente una peor supervivencia del injerto a dos años, dándose la peor combinación en la de mujer donante a hombre receptor con un 55%. Estos autores apuntaron que quizás estos resultados pudieran ser debidos más a la mayor edad de las mujeres donantes que a su sexo en sí.

Los donantes analizados en el estudio fueron en un 67,9% varones y en un 32,1% mujeres. Cuando efectuamos las diversas combinaciones de sexo entre donante y receptor, los resultados no mostraron diferencias en cuanto a estancia alargada, complicaciones o retrasplante.

6.2.2.2 FACTORES INMUNOLÓGICOS

Es un tema controvertido en el que no hay una opinión unánime al respecto. Algunas publicaciones observaron que un “crossmatch” positivo afectaba adversamente al trasplante hepático incluyendo la supervivencia del injerto y del paciente. Sin embargo, con posterioridad otros autores no hallaron asociación entre “crossmatch” positivo y fallo del injerto, y otro análisis en la era de la ciclosporina no mostró diferencias en la supervivencia del injerto y del paciente según los resultados del “crossmatch”, causando dudas por ello sobre la relevancia de este test en la clínica del trasplante⁵⁶.

Los datos disponibles actualmente no justifican posibles preferencias por un receptor potencial basándose en los resultados del tipaje tisular o crossmatch⁵.

En nuestros receptores, el resultado del “crossmatch” se supo con posterioridad a la realización del trasplante hepático, siendo negativo en el 92,1% y positivo en el 7,9%. Cuando se analizó esta variable en relación con un alargamiento de la estancia hospitalaria, con la aparición de complicaciones o la necesidad del retrasplante, no se observaron diferencias significativas cuando el “crossmatch” fue positivo o negativo.

6.2.2.3 INCOMPATIBILIDAD DE GRUPO SANGUÍNEO ABO

El uso de injertos ABO incompatibles está justificado para tratar el fallo hepático fulminante o subfulminante, siendo sus tasas de supervivencia inferiores a cuando los hígados son trasplantados con compatibilidad de grupo sanguíneo⁵. La necesidad de este tipo de trasplantes oscila del 6 al 8% aproximadamente⁶⁸.

Un estudio⁶⁸ puso de manifiesto que la incompatibilidad ABO causaba una elevada incidencia de complicaciones biliares y vasculares, probablemente relacionada con la respuesta humoral contra los antígenos del grupo sanguíneo expresados por las células endoteliales y del epitelio biliar. Para otro estudio⁹⁵, estas lesiones provocarían un aumento de las complicaciones sépticas biliares, siendo finalmente la única posibilidad de curación el trasplante.

Este aspecto no ha podido ser estudiado en nuestros pacientes debido a que todos los trasplantes realizados fueron con compatibilidad de grupo sanguíneo.

6.3 FACTORES RELACIONADOS CON EL RECEPTOR Y ESTANCIA HOSPITALARIA

6.3.1 FACTORES PREOPERATORIOS

Alrededor del 10 al 15% de pacientes en lista de espera fallece antes de poder ser trasplantados o son excluidos de la lista de espera por desarrollar problemas que contraindican el trasplante^{212,213}. Por esto resulta necesario organizar la distribución de donantes de órganos y dar prioridad a determinados receptores con unos criterios consensuados. Actualmente, la insuficiencia hepática aguda y el retrasplante urgente tienen prioridad absoluta para cualquier donante generado a nivel nacional. En la mayoría de países, considerando la compatibilidad de grupo sanguíneo, el segundo criterio es la localización geográfica del donante, para conseguir rapidez en el implante del injerto y reducir los costes del desplazamiento de la extracción de los órganos^{214,215}.

Un tema muy debatido tiene que ver con la decisión de trasplantar a los pacientes que están más enfermos en vez de a aquellos que pueden tener un mejor postoperatorio. Algunos estudios demostraron que el coste del trasplante hepático era inversamente proporcional al status funcional preoperatorio del paciente, de forma que los pacientes que necesitaban soporte vital en UCI antes del trasplante respecto a los que no lo necesitaban (status funcional 1 de la clasificación de la UNOS respecto al resto), tenían una mayor estancia hospitalaria postraplante, una menor supervivencia y unos mayores costes^{216,217}. Brown¹⁸⁶ observó una propensión a presentar una mayor tasa de complicaciones quirúrgicas en los pacientes más enfermos, hecho que indicaría, en términos de coste, el beneficio potencial del trasplante precoz antes de que se desarrolle una grave enfermedad.

Este hecho no pudo ser valorado en el estudio porque únicamente fue trasplantado un enfermo que se hallaba en UCI en el momento del trasplante. Del resto de pacientes hospitalizados antes del trasplante (n=19), no se obtuvieron diferencias en el porcentaje de presentación de estancia hospitalaria alargada respecto a aquellos pacientes que se hallaban en su casa. Quizás, si el número de pacientes que se hallaban en UCI hubiese sido mayor pudieran haberse obtenido diferencias significativas, ya que parece lógico que estos pacientes, en condiciones más críticas antes del trasplante, pudieran presentar más complicaciones que alargaran su estancia en el hospital.

La pobre función inicial del injerto tras el trasplante hepático es una importante causa de morbi-mortalidad, y los receptores que desarrollan disfunción temprana del injerto tienen mayor estancia hospitalaria y en UCI, y una mayor mortalidad que aquellos que no la desarrollan. En un estudio multicéntrico realizado por Deschenes y colaboradores¹⁹⁹, tras realizar un modelo de regresión logística para predecir disfunción combinando factores del donante, del injerto, y del receptor, los de éste que se asociaron independientemente con disfunción temprana del aloinjerto fueron los valores elevados pretrasplante del tiempo de protrombina y de bilirrubina, así como la espera del receptor en el hospital o en UCI antes del trasplante. Los pacientes de nuestro estudio que estaban en UCI o en el hospital antes del trasplante, no presentaron diferencias significativas en el funcionamiento del injerto.

En un estudio de Collins¹⁸⁷ sobre factores de riesgo para una estancia prolongada tras cirugía mayor electiva de 11 operaciones en 23.919 pacientes, las variables preoperatorias asociadas con alargamiento de la estancia fueron la edad igual o mayor a 60 años y un status funcional 3 ó 4 de la clasificación ASA.

De igual manera, un estudio de Bennet-Guerrero¹⁸⁴ sobre resultados adversos del trasplante hepático definidos como muerte en el hospital u hospitalización postoperatoria prolongada (>14 días) asociada con morbilidad, mostró, tras un análisis multivariante, que dos variables preoperatorias, la edad del receptor y el status UNOS, predecían el resultado adverso del paciente.

La edad del receptor es uno de los factores que más ha variado a lo largo del tiempo y su creciente aumento es uno de los aspectos que más controversia ha suscitado. Así, mientras que en 1993 el 18% de los trasplantados hepáticos en España eran mayores de 60 años, actualmente un 50% aproximadamente superan esta edad⁶⁸. Sin embargo, la morbimortalidad de este grupo de pacientes es similar a la del resto, pero ciertas publicaciones vieron que la muerte por enfermedad cardiovascular prevalecía más en los pacientes mayores^{220,221}. Otros investigadores vieron que el exceso de mortalidad en los pacientes mayores a menudo se debía a causas no hepáticas²²².

Levy¹⁸⁵ en un estudio sobre 1446 pacientes, el 17% mayores de 60 años, halló que algunos pacientes mayores de 60 años sometidos a un trasplante hepático tenían una menor probabilidad de supervivencia: hospitalizados o en UCI antes del trasplante, con nivel sérico de albúmina <30 g/l, con niveles de bilirrubina total >170 micromol/l y con tiempo de protrombina superior a 20 segundos (60%). Realizó este estudio porque su experiencia parecía contraria a la de otros que no observaron una disminución en la supervivencia de los receptores de trasplante hepático de más edad. De hecho, un estudio multicéntrico de 735 receptores de trasplante hepático, también el 17 % de ellos mayores de 60 años, aún reconociendo una significativa menor supervivencia en ellos, aprobaba de forma entusiasta la realización del trasplante en este grupo de población²²². Sin embargo, estos autores no intentaron realizar

una estratificación pretrasplante que pudiera predecir peores resultados en estos pacientes.

Antes que Levy¹⁸⁵ lo hiciera, no se había investigado la asociación entre los valores de bilirrubina pretrasplante y el resultado de los receptores trasplantados, ni tampoco se había señalado que el tiempo de protrombina y la cifra de albúmina pretrasplante, como marcadores de función de síntesis hepática, se asociaban a variaciones en el resultado. Su estudio sugiere que en los pacientes mayores que esperan en casa el trasplante, el límite de edad todavía está por definir, mientras que en aquellos que presentan una peor síntesis hepática, quizás la indicación del trasplante debería ser seriamente cuestionada.

Por nuestra parte, cuando consideramos la edad del receptor, 39 receptores tuvieron una edad superior a 60 años (21,2%), pero entre éstos y los de menos de 60 años no se vieron diferencias en cuanto a una estancia más alargada. Sin embargo, al llegar a los 65 años, los cuatro receptores de la serie mayores de esta edad tuvieron una hospitalización mayor de 27 días, mientras que en los menores de esta edad se prolongó más de 27 días en el 47,2% de casos, siendo éste el corte de edad a partir del cual las diferencias en la estancia se hicieron significativas ($p=0,013$).

Por lo que respecta a la condición general del paciente, ya en el año 1988 se puso de manifiesto que los indicadores de insuficiencia hepática terminal se basaban en parámetros de función renal y de hemodinámica sistémica, y no sólo en parámetros de función hepática. La presencia de insuficiencia renal pretrasplante, en cualquiera de sus formas, llevaba implícita una mayor morbi-mortalidad^{78,218}, que causaría mayor gasto hospitalario postrasplante al precisar con más frecuencia diálisis y requerir más días de UCI y de hospitalización. Debido a la importancia de la insuficiencia renal pretrasplante como factor predictivo

de morbi-mortalidad, algunos autores²¹⁹ creen necesario realizar un doble trasplante hepatorenal, estando su indicación en función de las cifras de creatinina o de su aclaramiento, y teniendo en cuenta la necesidad de fármacos inmunosupresores inhibidores de la calcineurina, cuya nefrotoxicidad es conocida.

En nuestros pacientes, cuando consideramos la indicación del trasplante, vimos que la cirrosis hepática no biliar presentó una mayor frecuencia de estancia prolongada que el resto de indicaciones (55,5 y 36,9% respectivamente, $p=0,012$). Además, entre los pacientes cirróticos, aquellos con cirrosis criptogénica fueron los que tuvieron significativamente un mayor porcentaje de alargamiento de la estancia hospitalaria (87,5 y 47,2% respectivamente, $p=0,028$). Contrariamente, la indicación por colestasis crónica tuvo significativamente un menor porcentaje de pacientes con estancia superior a 27 días respecto al resto de indicaciones (23,5 y 51,5% respectivamente, $p=0,024$).

Estas diferencias en la presentación de alargamiento de la estancia del paciente trasplantado según la indicación del trasplante, podrían explicarse porque aquellos pacientes con cirrosis no biliar tendrían una peor síntesis hepática, con las posibles complicaciones de su hepatopatía que esto podría causar, mientras que la función hepática estaría más conservada cuando la indicación fue una enfermedad colestásica crónica, estando por ello el paciente en mejores condiciones en el momento del trasplante. De este modo, cuando analizamos los valores analíticos del receptor en la evaluación o en el periodo pretrasplante, se observó que únicamente el tiempo de protrombina fue significativamente diferente entre los pacientes con y sin hospitalización prolongada, presentando cifras en la evaluación del 63,8 y 70,1% ($p=0,018$) y en el pretrasplante del 62,9 y 68,7% ($p=0,042$), respectivamente.

La desnutrición pretrasplante²²³ provocaría una mayor susceptibilidad a la infección y a la disfunción del injerto, y también una mayor mortalidad a los 6 meses del trasplante. En diversas publicaciones, un deficiente estado nutricional preoperatorio ha sido asociado con un resultado adverso tras el trasplante hepático, pero para Figueiredo²²⁴, en un estudio prospectivo del grado de predicción del estado nutricional preoperatorio en los resultados adversos del trasplante hepático, ni muerte ni mayor utilización global de recursos se asociaron con ningún parámetro nutricional preoperatorio.

En el análisis de los parámetros analíticos, tanto en la evaluación como en el pretrasplante, sólo se observaron diferencias cuando efectuamos comparaciones entre diferentes alteraciones de sus valores y los que estaban dentro del rango normal (categoría de referencia). Estas diferencias se objetivaron en los parámetros correspondientes al estado nutricional como proteínas y albúmina, en los de función renal como urea y creatinina, en los de síntesis hepática como el quick, y en los de regulación hidroelectrolítica como sodio, potasio y glucosa (tabla XVII), hechos coincidentes con lo expresado anteriormente.

Clásicamente, la hipoxemia grave era considerada una contraindicación absoluta al trasplante hepático²²⁵, pero se ha visto que tanto los “shunts” intrapulmonares como la hipoxemia grave del síndrome hepatopulmonar del paciente con cirrosis avanzada, pueden mejorar o incluso revertir en algunos pacientes trasplantados. Sin embargo, continúa siendo un importante factor de riesgo de complicaciones cardiopulmonares en el postoperatorio del trasplante hepático.

Krowka²²⁶ halló correlación entre el grado de alteración de la función pulmonar y la gravedad de la enfermedad hepática valorada por la clasificación de Child.

Algunos pacientes con grave hipoxemia tienen una respuesta casi normal a la inspiración de oxígeno al 100% ($Pa O_2 > 500$), mientras que otros tienen una escasa respuesta ($Pa O_2 < 150$). La respuesta al oxígeno inspirado al 100% puede proporcionar información pronóstica de pacientes con síndrome hepatopulmonar, siendo razonable excluir del trasplante a los pacientes que presenten una hipoxemia grave o refractaria que condicione una inadecuada oxigenación antes del trasplante.

En nuestra serie sólo dos pacientes presentaron síndrome hepatopulmonar, por lo que no pudimos extraer conclusiones respecto a su evolución postrasplante dada la escasa muestra.

Para Deschenes²²⁷ el grado de ascitis pretrasplante predice morbi-mortalidad postrasplante, y no, en cambio, otras variables de la clasificación de Child-Pugh.

Cuando en nuestra serie analizamos los factores del receptor en función de la aparición o no de complicaciones y la necesidad o no de retrasplante (tabla XVIII), merece destacarse que la ascitis estaba presente antes del trasplante en un porcentaje significativamente mayor en aquellos receptores que sufrieron algún tipo de complicación respecto a las que no las presentaron (57,2% y 26,7% respectivamente, $p=0,022$). Este hecho estaría de acuerdo con la afirmación de Deschenes que la ascitis pretrasplante predeciría morbi-mortalidad postrasplante.

Otros autores establecen una relación entre encefalopatía pretrasplante y morbi-mortalidad por infecciones⁶³, que se explicaría por el papel que tiene el hígado en la inmunidad y en la defensa contra la infección, así como la mayor tendencia a sufrir infecciones de los pacientes con una hepatopatía más avanzada.

De nuestros pacientes, aquellos con antecedentes neurológicos (AVC, epilepsia o corea), excluyéndose de ellos a los que presentaban encefalopatía hepática, tuvieron significativamente un mayor porcentaje de hospitalización alargada que los que no tenían antecedentes neurológicos en el momento de la evaluación (83,3% vs 46,5% respectivamente, $p=0,014$).

La hiponatremia dilucional del paciente cirrótico puede causar mielinolisis central pontina cuando se corrige de forma rápida, bien durante el acto operatorio o en el postoperatorio inmediato. Sus consecuencias son nefastas, ya que deja al paciente, la mayoría de las veces, en un estado vegetativo irreversible que ocasiona un gasto desmesurado de recursos por sus largas estancias y su importante morbi-mortalidad. Como ya se comentó antes, los dos pacientes que la padecieron fueron los que tuvieron las estancias más prolongadas.

Finalmente, hay que decir que, igual que sucedió con el donante, al realizar el análisis multivariado de los factores pre e intraoperatorios, también en el receptor se observó que ninguno de los factores con significación en el análisis univariante era un factor de riesgo independiente para que se alargara la estancia hospitalaria del paciente tras el trasplante hepático.

6.3.2 FACTORES INTRAOPERATORIOS

En sus inicios, la técnica empleada en el trasplante hepático y que posteriormente sería denominada clásica, implicaba el pinzamiento y sección de la vena cava inferior por encima y por debajo del hígado y de la vena porta del receptor del trasplante. Durante la fase anhepática (desde la exéresis del hígado nativo del paciente hasta la revascularización del nuevo hígado) había un marcado descenso del

retorno venoso al corazón, con descenso del gasto cardíaco e hipotensión arterial, y estasis esplácnica, revistiendo especial importancia el bloqueo del drenaje venoso renal.

Desde mediados de los años 80 se ha venido utilizando el bypass veno-venoso que permite, durante la fase anhepática, que la sangre pueda circular desde el territorio de las venas cava inferior y porta hacia el de la cava superior. Sin embargo, aunque es eficaz en corregir los trastornos hemodinámicos sistémicos, es poco efectivo en mejorar la disfunción renal perioperatoria secundaria al bloqueo del drenaje venoso de los riñones²²⁹.

Una modificación de la técnica quirúrgica fue denominada "piggy-back", consistiendo en la preservación de la vena cava inferior del receptor del trasplante, siendo muy efectiva en prevenir las alteraciones hemodinámicas y renales perioperatorias, así como en reducir los requerimientos transfusionales, de modo que actualmente es considerada la técnica de elección para la mayoría de grupos²²⁸.

Cherqui¹⁰⁷ en 1994 comunicó el uso de un "shunt" porto-cava transitorio de forma sistemática con el procedimiento "piggyback" para mejorar la estabilidad hemodinámica durante el trasplante. Otros autores³⁰⁶, prefieren reservar el "shunt" porto-cava en pacientes que precisarían "bypass" veno-venoso por hipertensión portal severa, lo que representaría aproximadamente un 10% de pacientes.

La técnica "piggyback" evita la disección del territorio retrocava y se asocia con una menor incidencia de disfunción renal, una fase anhepática corta, en general menos consumo de derivados sanguíneos, y menor estancia hospitalaria y en UCI. Esta menor estancia hospitalaria y en UCI podría estar relacionada con una mayor estabilidad

hemodinámica intraoperatoria que evitaría la sobrecarga de fluidos, dando como resultado una extubación y una recuperación precoces¹⁰⁶.

La técnica "piggyback" sin la oclusión de la cava es posible en la mayoría de pacientes, es segura y ha reducido el uso del bypass venovenoso a menos de un 15%.

Los factores relacionados con la reperfusión del injerto son muy importantes. Previamente a la reperfusión, un lavado adecuado del injerto sirve para retirar el resto de solución de preservación, generalmente rica en potasio y en productos procedentes del metabolismo anaerobio como los radicales libres, pudiendo cualquiera de estos compuestos provocar el denominado síndrome postreperfusión. Se han descrito algunas soluciones para realizar el lavado del injerto pero la mayoría de los grupos utilizan soluciones electrolíticas simples o sangre portal o arterial del receptor.

La duración de la intervención, el tiempo de isquemia y el consumo de sangre serían diferentes manifestaciones de la dificultad operatoria. Ésta podría ser debida a factores técnicos o a factores dependientes de la gravedad de la hepatopatía del receptor. Entre los factores técnicos se hallarían la cirugía abdominal previa, las alteraciones anatómicas, las reconstrucciones vasculares difíciles, la necesidad de reducir el injerto o dividirlo ("split") o la trombosis del eje espleno-portal, entre otros. Entre los dependientes de la severidad de la hepatopatía tendríamos los trastornos de coagulación, por coagulopatía o plaquetopenia, y la disfunción renal pretrasplante.

En el estudio de Collins¹⁸⁷ sobre factores de riesgo para prolongada estancia hospitalaria en cirugía mayor electiva, los factores intraoperatorios que se asociaron significativamente con una estancia

hospitalaria alargada fueron el tiempo operatorio y la transfusión de al menos una unidad de sangre.

Para Bennet-Guerrero¹⁸⁴, cuatro variables que podían ser reflejo de un mayor grado de trauma quirúrgico e intensidad de resucitación serían la duración operatoria, el uso de agentes inotrópicos, la administración total de fluidos intraoperatorios y la transfusión sanguínea, hallando que, en un análisis univariante de factores de riesgo, predijeron resultado adverso como muerte hospitalaria o alargamiento de estancia.

Una transfusión sanguínea intraoperatoria de más de 10 concentrados de hematíes ha sido asociada por algunos autores^{227,230}, con una mayor tasa de complicaciones infecciosas y una menor tasa de supervivencia tras el trasplante hepático, aunque se aprecia una tendencia a presentar una menor incidencia de rechazo. Esta relación directa entre transfusión e infección, y la relación inversa entre transfusión y rechazo, se explicaría por fenómenos de inmunomodulación.

Mor²³⁰, en un estudio retrospectivo de 205 pacientes consecutivos, comparó pacientes que precisaron 10 ó más concentrados de hematíes con los que recibieron menos, para infección, rechazo y tasa de supervivencia del injerto y del paciente. Observó que los pacientes con mayor pérdida sanguínea, con más frecuencia presentaron episodios sépticos ($p < 0,05$) y una mayor tasa de infecciones graves por CMV, pero una menor incidencia de rechazo agudo. También estos pacientes tuvieron significativamente mayor estancia postoperatoria en UCI (18,3 vs 6,3 días, $p < 0,002$) y menores tasas de supervivencia del injerto y del paciente ($p < 0,001$ y $p < 0,05$, respectivamente). Cuando analizó los parámetros preoperatorios vio que no podían indicar de forma precisa el sangrado operatorio, siendo lo principal para su prevención una

meticulosa técnica quirúrgica durante la hepatectomía y la corrección de las anomalías de la coagulación durante el procedimiento.

En la cirugía de los pacientes analizados, recordando los resultados expuestos en la tabla XIX, al 85,9% se le realizó una técnica de piggy-back y al 14,1% una técnica clásica, utilizándose by-pass veno-venoso en un 16,9% de los casos. Al final de la serie se empezó a utilizar el shunt porto-cava transitorio que se efectuó en dos pacientes. En un 9,2% había trombosis portal y reconstrucciones vasculares con injerto fueron necesarias en la vena porta en un 4,9% y en la arteria en 1,1%. El tiempo medio operatorio empleado en el procedimiento fue de 470 minutos, con tiempo de isquemia de 555 minutos y fase anhepática de 65,85 minutos. El síndrome de reperfusión se observó en un 14% y las necesidades transfusionales tuvieron una media de 16 concentrados de hematíes, 28 unidades de plasma y 11 unidades de plaquetas.

Al efectuar el análisis estadístico inferencial de los resultados de la cirugía respecto la estancia hospitalaria de los pacientes superior o no a 27 días, vimos coincidencias con algunos de los factores señalados en la literatura. Así, observamos diferencias estadísticamente significativas para el tiempo operatorio (490' vs 450'; $p=0,011$), las necesidades transfusionales de concentrados de hematíes (18,2 vs 13,6; $p=0,044$) y de unidades de plaquetas (2,2 vs 1,4 $\times 10$; $p=0,000$), y en la aparición de síndrome de reperfusión (19,5 vs 8,7%; $p=0,030$), y no en el resto de factores operatorios analizados (figuras 18 y 19).

Cuando el análisis lo hicimos en función de la aparición de complicaciones o de necesidad de retrasplante, volvió a observarse que el tiempo operatorio y las necesidades transfusionales de concentrados de hematíes y, en este caso, de plasma y no de plaquetas, presentaban diferencias significativas entre los grupos (tabla XXI). Como siempre, estos datos deben interpretarse con cautela debido al pequeño tamaño

de las muestras de pacientes sin complicaciones (n=15) y retrasplantados durante el ingreso (n=10).

6.3.3 FACTORES POSTOPERATORIOS

Las complicaciones tras el trasplante hepático son un hecho habitual dentro del procedimiento, como ya demostrara Clavien¹⁸⁹, en cuya serie hasta un 99,1% de los pacientes sufrieron algún tipo de complicación y con una media de seis complicaciones por paciente. En los pacientes estudiados en esta tesis un 91,8% presentaron complicaciones, necesitando en un 5,4% retrasplante durante el mismo ingreso.

De acuerdo con lo afirmado por Bennet-Guerreo¹⁸⁴ la estancia hospitalaria podría considerarse un indicador de morbilidad del paciente trasplantado hepático, ya que en su estudio un 98% de los pacientes con hospitalización postoperatoria prolongada tuvieron algún tipo de complicación. En nuestros pacientes todos los que presentaron complicaciones tuvieron una estancia hospitalaria alargada. Recordemos que el corte para considerar a la estancia como alargada se estableció en 27 días, mediana de días de hospitalización de toda la serie. De este modo, el 48,9% tuvieron una hospitalización superior a 27 días, siendo la mediana de días de estancia de este grupo de 42, significativamente superior a la del 51,1% de pacientes con estancia igual o inferior a 27 días, en los que la mediana fue de 21 días (figuras 7 y 8).

En el ya comentado anteriormente estudio de Collins¹⁸⁷, sobre indicadores de alargamiento de estancia hospitalaria en cirugía mayor electiva, se vio que era principalmente el número de complicaciones tras la cirugía el hecho que tenía una mayor asociación con un postoperatorio prolongado.

Las complicaciones que puede sufrir un paciente sometido a trasplante hepático pueden clasificarse en aquellas relacionadas con el aloinjerto hepático (DPI o FPI y rechazo celular), las relacionadas con el procedimiento del trasplante o quirúrgicas (vasculares, biliares o gastrointestinales) y las debidas a causas extrahepáticas (infección o disfunción orgánica pulmonar, renal, neurológica, cardiovascular, etc). De todas ellas, las intrínsecamente relacionadas con el procedimiento del trasplante (rechazo, disfunción o fallo del injerto, biliar, vascular o reintervención) se presentaron significativamente con más frecuencia en los pacientes de nuestra serie que tuvieron una hospitalización alargada por encima de 27 días (fig.12 y tabla XXIV). En estos mismos pacientes, también algunas complicaciones extrahepáticas se presentaron con más frecuencia de forma significativa (infecciones, insuficiencia renal, complicación pulmonar, neurológica, abdominal o hematológica). Este hecho estaría en concordancia con la afirmación antes referida de Collins¹⁸⁷ que las complicaciones postoperatorias en cirugía mayor se asociarían con más estancia hospitalaria.

Asimismo, en los pacientes con una estancia prolongada respecto a los otros, se apreciaron diferencias significativas en relación a ciertos valores analíticos del tercer y décimo día postrasplante (fig.21), así como unas mayores necesidades transfusionales postoperatorias de concentrados de hematíes y de plasma (fig.22). Además, necesitaron más días de intubación y de UCI, y un mayor soporte nutricional por vía enteral o parenteral, prolongándose esta última más significativamente en el tiempo (fig.20).

Cuando se realizó la comparación entre los pacientes sin complicaciones en el periodo postrasplante, con aquellos que sí las presentaron o con los pacientes retrasplantados, se observaron diferencias significativas respecto a los días de intubación y de UCI, en las necesidades transfusionales postoperatorias de concentrados de

hematíes y de nutrición parenteral, y en las cifras de urea del tercer y décimo días, creyendo que todos estos hechos serían más una consecuencia que una causa de las complicaciones. También se observó que los pacientes no complicados todos recibieron cuádruple terapia inmunosupresora, no presentaron disfuncionalismo del injerto, ni complicación infecciosa, pulmonar o vascular, ni fueron reintervenidos (tablas XXV y XXVI).

Desde sus inicios, las dos complicaciones que más han gravado los resultados del trasplante hepático han sido las infecciones y las complicaciones biliares. En nuestro estudio éstas han sido las dos causas principales de alargamiento de la estancia hospitalaria de nuestros pacientes.

De la complicación infecciosa hay que decir que sigue siendo la principal causa de morbi-mortalidad postoperatoria del paciente trasplantado hepático, variando su incidencia aproximadamente del 65 al 80%¹⁵⁴, y habiendo disminuido la mortalidad relacionada con ellas desde más del 50% antes de 1980 a menos del 10% en los años 90²³¹. La incidencia de esta complicación en nuestro estudio fue de un 62,5%, radicando su importancia en que sería la principal causa de alargamiento de la estancia hospitalaria con un 33,3%, porcentaje que sería el doble que la siguiente causa que fue la biliar (fig.9).

Hace unos años, un estudio halló que, globalmente, el 55 % de las infecciones eran bacterianas, el 22 % fúngicas y el 22 % víricas²³². En nuestra serie, un 42,2% fueron bacterianas, el 16,5% víricas, únicamente un 1,8% fúngicas y un 29,5% una combinación de ellas.

Según O'Brien²³³, para la aparición de infecciones postrasplante serían importantes factores de riesgo la inmunosupresión, la desnutrición preoperatoria y la aparición de complicaciones quirúrgicas.

Por su parte, Rubin²³⁴ sugirió tres intervalos de riesgo para el desarrollo de infecciones, siendo el periodo precoz hasta el primer mes. Durante este periodo precoz, las bacterias entéricas y los hongos serían los patógenos más importantes. Las infecciones tempranas principalmente se relacionan con bacteriemia, infección de herida, peritonitis o absceso abdominal, generalmente por bacterias gram negativas. Éstas típicamente se presentan debido a la manipulación operatoria de la vía biliar, a la colonización con patógenos nosocomiales y a la contaminación preimplante del aloinjerto²³³. El pulmón es el segundo lugar en frecuencia de infecciones postoperatorias, siendo la mayoría de infecciones pulmonares nosocomiales y causadas por bacilos gram negativos²³⁵.

En el presente estudio, se obtuvieron datos similares cuando se analizó la complicación infecciosa y cuando se vieron las diferencias en la aparición de complicaciones entre los pacientes con y sin hospitalización alargada (tablas V y XXIV). Así, cuando se produjo la complicación infecciosa las cifras de proteínas en la evaluación fueron menores, y la complicación abdominal y el rechazo (éste provocaría una mayor inmunosupresión para su tratamiento) aparecieron más significativamente que cuando no hubo infección. Además, la infección bacteriana fue la única significativamente diferente entre ambos grupos de pacientes según su estancia hospitalaria, no observándose sin embargo, diferencias en la infección fúngica. Cuando la estancia se prolongó, más significativamente fueron infecciones polimicrobianas (fig.13) que precisaron tratamiento por vía parenteral (fig.14), y la mayor diferencia entre los grupos se dio en la aparición de septicemia (fig.15).

Respecto a las complicaciones biliares, para algunos autores todavía el "talón de Aquiles" del procedimiento del trasplante hepático, hay que decir que tienen una incidencia global del 8 al 15 %, con una tasa de mortalidad del 10 %¹⁹³. La mayoría suceden en los tres primeros

meses, dándose la mayoría de fístulas en el primer mes y desarrollándose las estenosis más tardíamente. En el total de la serie un 15,8% de los pacientes tuvieron una complicación biliar.

Muchas de las fístulas biliares son complicaciones anastomóticas, pero en algunos casos pueden deberse a trombosis arterial, extracción del tubo de Kehr, o fugas de conductos aberrantes o de la superficie hepática (injerto reducido o “split”). El diagnóstico se establece mediante colangiografía trans-Kehr, CTPH o CPRE. El tratamiento de la fuga biliar tras extracción del Kehr se puede realizar con drenaje nasobiliar endoscópico, pero las colecciones de bilis intraabdominales deben drenarse percutáneamente²³⁶. Frecuentemente, las fístulas biliares tras colédoco-yeyunostomía precisan reintervención, debiéndose asegurar previamente la integridad de la arteria hepática mediante ECO-Doppler.

En referencia a la estenosis biliar hay que decir que la mayoría se dan en la anastomosis, pero puede ser el resultado de estenosis o trombosis de la arteria hepática o secuela de lesión isquémica²³⁷, por lo que es muy importante documentar la integridad de la arteria hepática. La estrategia preferida en pacientes con una obstrucción de una colédoco-coledocostomía es su conversión en una colédoco-yeyunostomía. También se han utilizado con éxito dilataciones con balón y la colocación de “stents”²³⁸. Inicialmente, los pacientes con una estenosis de una colédoco-yeyunostomía pueden ser tratados con una dilatación transhepática, reservándose la intervención quirúrgica para casos refractarios o recidivas¹⁴⁹.

En esta serie, la complicación biliar fue con un 16,7% la segunda causa principal que alargó la estancia hospitalaria (fig.9). Su presentación fue significativamente mayor en los pacientes con estancia alargada con un 23,3% respecto un 8,5% cuando no se alargó ($p=0,036$)(tabla XXIV).

En los pacientes sin estancia alargada cuando sufrieron complicación biliar, únicamente se observaron fístulas, cuyo manejo fue conservador en el 75% de casos. Contrariamente, en el grupo de pacientes con prolongada hospitalización se observaron con igual frecuencia fístulas y estenosis con un 42,9%, siendo el tratamiento de las fístulas en un 66,7% conservador, mientras que en las estenosis se precisaron para su resolución procedimientos invasivos o cirugía en el 88,9% de los casos (tablas VII y VIII).

Cuando se efectuó el análisis de los factores de donante, receptor, operatorios y postoperatorios que pudieran relacionarse con la aparición de complicación biliar, no se observó influencia de ningún factor del donante, del receptor ni de la cirugía del trasplante. Cuando se produjo la complicación biliar, en el periodo postoperatorio se vieron diferencias significativas en los días de UCI y de hospitalización, en los valores analíticos de AST y bilirrubina en el décimo día, en la aparición de rechazo celular, en la infección de bilis y en la causa biliar de reoperación del paciente (tabla IX). Pensamos que todos estos hechos serían más consecuencia que no causa de las complicaciones biliares.

Por último, resulta necesario efectuar dos consideraciones. En primer lugar, decir que en los seis años que han pasado desde que fue trasplantado el último paciente de esta serie, todavía se ha progresado más en el cuidado del paciente trasplantado hepático. Así, por ejemplo, se han producido mejoras en la inmunosupresión con nuevos agentes como el mofetil micofenolato o la rapamicina, o en la técnica quirúrgica con la estandarización del shunt porto-cava temporal para mejorar la estabilidad hemodinámica en determinados pacientes. Estas y otras mejoras han causado sin lugar a dudas un mayor acortamiento del periodo de hospitalización del paciente tras el trasplante hepático.

Por esto, en segundo lugar, consideramos que sería interesante analizar periódicamente la estancia hospitalaria de los pacientes trasplantados hepáticos dentro de estudios prospectivos observacionales, para continuar valorando las causas que condicionan su alargamiento y, también, para tener una perspectiva del progreso en los cuidados de estos pacientes.

7. CONCLUSIONES



I.- Las complicaciones tras el trasplante hepático son frecuentes y afectan a más de un 90% de los pacientes.

II.- El alargamiento de la estancia hospitalaria es un buen reflejo de la aparición de complicaciones en los pacientes sometidos a trasplante hepático.

III.- La infección es la causa principal de prolongación de la estancia hospitalaria tras el trasplante hepático, siendo su frecuencia en esta serie de un 33,3%.

IV.- La complicación biliar es la segunda causa que alarga la hospitalización del paciente trasplantado hepático, con una frecuencia en esta serie del 16,7%.

V.- La única variable del donante relacionada con un alargamiento de la estancia del trasplantado hepático fue la elevación de la cifra de creatinina superior a 120 µmol/L.

VI.- Los factores del receptor asociados con una hospitalización prolongada fueron su edad mayor de 65 años, sus antecedentes neurológicos no encefalopáticos, la indicación del trasplante por cirrosis no biliar y dentro de ella la criptogenética, y una alteración en los valores analíticos con elevación de creatinina y urea, alargamiento del quick, hipoproteinemia, hipoalbuminemia, hiponatremia, hiperpotasemia e hiperglicemia.

VII.- Los pacientes con una estancia postrasplante más alargada tuvieron durante la cirugía del trasplante un mayor tiempo operatorio, más necesidades transfusionales de concentrados de hematíes y de unidades de plaquetas, así como más síndrome de reperfusión.

VIII.- El análisis multivariante de los factores preoperatorios e intraoperatorios puso de manifiesto que ninguno de ellos mostraba una asociación pronóstica independiente con una estancia alargada.

IX.- No consideramos indicado realizar un sistema de puntuación o “score” cuya finalidad fuera predecir las posibilidades de una estancia prolongada tras el trasplante hepático.

X.- En la estancia hospitalaria del paciente sometido a trasplante hepático influirían una serie de factores del donante, del receptor y operatorios, cuya interrelación sería tal que no permitiría que ninguno de ellos por sí solo pudiera predecir su alargamiento.

8. BIBLIOGRAFÍA



8. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- RINGE B. Quadrennial review on liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 1994; 89 (suppl.): S18-S26.
- 2.- LAKE JR. Changing indications for liver transplantation. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 213-229.
- 3.- KÜSS R, BOURGET P. Una historia ilustrada del trasplante de órganos. La gran aventura del siglo. Laboratorios Sandoz Pharma, 1992.
- 4.- FIGUERAS J, JAURRIETA E. Liver transplantation in man: a survey of the present situation. *J Clin Nut Gastroenterol* 1990; 5(1): 57-64.
- 5.- WOOD RP, OZAKI CF, KATZ SM, et al. Liver transplantation: the last ten years. *Surg Clin N Am* 1994; 74(5): 1133- 54.
- 6.- DODSON TF. Surgical anatomy of hepatic transplantation. *Surg Clin N Am* 1993; 73(3): 645-59.
- 7.- BISMUTH H, HOUSSIN D. Reduced-sized orthotopic liver grafts in hepatic transplantation in children. *Surgery* 1984; 95: 367.
- 8.- BROELLSCH CE, EMOND JC, THISTLETHWAITE JR, et al. Liver transplantation, including the concept of reduced-size liver transplants in children. *Ann Surg* 1988; 208:410.
- 9.- RAI A S, NERY JR, MIES S, et a. Liver transplantation from living donors. *Lancet* 1989; 2: 497.
- 10.- ALEXANDER JW, VAUGHN WK. The use of "marginal" donors for organ transplantation: the influence of donor age and outcome. *Transplantation* 1991; 51: 135.
- 11.- MEYERS WC: The liver. In: Sabiston DC (ed). *Textbook of surgery*, 14th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1991.

12.- CANTLIE J: On a new arrangement of the right and left lobes of the liver. *J Anat* 1897; 32: 4.

13.- COUINAUD C: Les enveloppes vasculobiliares du foie ou capsule de Glisson. Leur interet dans la chirurgie vesiculaire, les resections hepaticues et l'abord du hile du foie. *Lyon Chir* 1954; 49: 589.

14.- BISMUTH H: Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World J Surg* 1982; 6: 3-9.

15.- GOLDSMITH NA, WOODBURNE RT. The surgical anatomy pertaining to liver resections. *Surg Gynecol Obstet* 1957; 105: 310.

16.- PICHLMAYR R, RINGE B, GUBERNATIS G, et al. Transplantation einer spenderleber auf Zwis Empfänger Eine neue methode in der weitentwicklung der lebesegment transplantation. *Langenbecks Arch Chir* 1989; 373: 127-130.

17.- EMOND JC, RENZ JF. Surgical anatomy of the liver and its application to hepatobiliary surgery and transplantation. *Sem Liv Dis* 1994; 14: 223-233.

18.- SMITH B. Segmental liver transplantation from a living donor. *J Pediatr Surg* 1969; 4: 126-132.

19.- BROELSCH CE, WHITINGTON PF, EMOND JC. et al. Liver transplantation in children from living-related donors. *Ann Surg* 1991; 214: 428-439.

20.- TEPSTRA OT, METSELAAR HJ, HESSELINK EJ, et al. Auxiliary partial liver transplantation for acute and chronic liver disease. *Transplant Proc* 1990; 22: 1564.

21.- SHAW BW Jr, WOOD RP, STRATTA MD, et al. Stratifying the causes of death in liver transplant recipients. *Arch Surg* 1989; 124: 895.

22.- O'GRADY JG, ALEXANDER GJ, HAYLLAR KM, et al. Early indicators of prognosis in acute liver failure: evaluation on London and Clichy criteria. *J Hepatol* 1993; 17: 124-127.

23.- LANGE PA, STOLLER JK. The hepatopulmonary syndrome. Effect of liver transplantation. *Clin Chest Med* 1996; 17: 115-216.

24.- STOLLER JK, MOODIE D, SCHIAVIONE WA, et al. Reduction of intrapulmonary shunt and resolution of digital clubbing associated with primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 1990; 11: 54-58.

25.- ERIKSSON LS, SODERMAN C, ERICZON BG, et al. Normalization of ventilation/perfusion relationships after liver transplantation in patients with decompensated cirrhosis: evidence for a hepatopulmonary syndrome. *Hepatology* 1990; 12: 1350-1357.

26.- KROWKA MJ, DICKSON ER, CORTESE DA. Hepatopulmonary syndrome-clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993; 104: 515-521.

27.- RODRÍGUEZ-ROISIN R, KROWKA MJ. Is severe arterial hypoxemia due to hepatic disease an indication for liver transplantation? A new therapeutic approach. *Eur Respir J* 1994; 7: 839-842.

28.- RODRÍGUEZ-ROISIN R. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. *Thorax* 1992; 47: 897-902.

29.- ADAM R, ASTARCIOGLU I, AZOULAY D, et al. Age greater than 50 years is not a contraindication for liver donation. *Transplant Proc* 1991; 23: 2602-2603.

30.- EMRE S, SCHWARTZ ME, ALTACA G, et al. Safe use of hepatic allografts from donors older than 70 years. *Transplantation* 1996; 62: 62-65.

31.- MAKOWKA L, GORDON RD, TODO S, et al. Analysis of donor criteria for the prediction of outcome in clinical liver transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19: 2378.

32.- PRUIM J, KLOMPMAKER IJ, HAAGSMA EB, et al. Selection criteria for liver donation: a review. *Transpl Int* 1993; 6: 226-235.

33.- MARINO IR, DOYLE HR, ALDRIGHETTI L, et al. Effect of donor age and sex on the outcome of liver transplantation. *Hepatology* 1995; 22: 1754-1762.

34.- MARINO IR, DOYLE HR, DORIA C et al. Outcome of liver transplantation using donors 60 to 79 years of age. *Transplant Proc* 1995; 27: 1184-1185.

35.- POST J, MILLER CM, SCHWARTZ ME, et al. Is it safe to liberalize donor criteria to include those over age 60 and those weighing over 90 kg? *Transplant Proc* 1993; 25: 1570.

36.- D'ALESSANDRO AM, KALAYOGLU M, SOLLINGER HW, et al. The predictive value of donor liver biopsies on the development of primary non-function (PNF) after orthotopic liver transplantation (OLT). *Transplantation* 1991; 51: 157-163.

37.- TEPERMAN L, PODESTA L, MIELES L et al. The successful use of older donors for liver transplantation. *JAMA* 1989; 262: 2837.

38.- DARBY JM, STEIN K, GRENVIK A, et al. Approach to management of the heartbeating "brain death" organ donor. *JAMA* 1989; 261: 2222-2228.

39.- POPPER H. Hepatology, coming of age. *Hepatology* 1985; 5: 1224-1226.

40.- WALL WJ, MIMEAULT R, GRANT DR et al. The use of older donors livers for hepatic transplantation. *Transplantation* 1990; 49: 377-381.

- 41.- HOOFNAGLE JH, LOMBARDERO M, ZETTERMAN RK et al. Donor age and outcome of liver transplantation. *Hepatology* 1996; 24: 89-96.
- 42.- ADAM R, SÁNCHEZ C, ASTARCIOGLU et al. Deleterious effect of extended cold ischemia time on the posttransplant outcome of aged livers. *Transplant Proc* 1995; 27: 1181-1183.
- 43.- YERSIZ H, SHAKED A, OLTHOFF K, et al. Correlation between donor age and the pattern of liver graft recovery after transplantation. *Transplantation* 1995; 60: 790-794.
- 44.- NEUGARTEN J, SILBIGER SR. The impact of gender on renal transplantation. *Transplantation* 1994; 58: 1145-1152.
- 45.- KAHN D, MAKOWKA L, GAVALER JS, et al. The outcome after clinical transplantation is influenced by the gender of the donor. *Hepatology* 1988; 8: 1225.
- 46.- KAHN D, GAVALER JS, MAKOWKA L, et al. Gender of donor influences outcome after orthotopic liver transplantation in adults. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1485-1488.
- 47.- PILLAY P, VAN THIEL DH, GAVALER JS, et al. Donor gender does not affect liver transplantation outcome in children. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 686-689.
- 48.- BROOKS BK, LEVY MF, KLINTMALM GB. Influence of donor and recipient gender on the outcome on liver transplantation. *Transplantation* 1996; 62: 1784-1787.
- 49.- HORNBOLL P, OLSEN TS. Fatty changes in the liver. The relation to age, overweight and diabetes mellitus. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1982; 90:199.

50.- HIDDEN M, CHRISTOFFERSEN P, JUHL E, et al. Liver histology in a normal population-examination of 503 consecutive fatal traffic casualties. *Scand J Gastroenterol* 1977; 12: 593.

51.- UNDERWOOD GROUND KE. Prevalence of fatty liver in healthy male adults accidentally killed. *Aviat Space Environ Med* 1984; 55: 59.

52.- PORTMANN B, WIGHT DGD. Pathpology of liver transplantation (excluding rejection). In calne RY, ed. *Liver transplantation*. Orlando: Grune & Stratton, 1987: 437.

53.- CASAVILLA A, RAMÍREZ C, SHAPIRO R et al. Experience with liver and kidney allografts from non-heart-beating donors. *Transplantation* 1995; 59: 197-203.

54.- DOYLE HR, MARINO IR, MORELLI F et al. Assessing risk in liver transplantation. Special reference to the significance of a positive cytotoxic crossmatch. *Ann Surg* 1996; 224: 168-177.

55.- AVOLIO AW, AGNES S, MAGALINI SC, et al. Importance of donor blood chemistry data (AST, serum sodio) in predicting liver transplant outcome. *Transplant Proc* 1991; 23: 2451-2452.

56.- GONZÁLEZ FX, RIMOLA A, GRANDE L, et al. Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20: 565-573.

57.- PRUIM J, VAN WOERDEN WF, KNOL E, et al. Donor data in liver grafts whit primary non-function: a preliminary analysis by the European Liver Registry. *Transplant Proc* 1989; 21: 2383.

58.- RAFECAS A, RIBAS Y, FIGUERAS J et al. Liver transplantation of shipped allografts. *Transplant Proc* 1995; 27: 2286-2287.

59.- LERUT J, REDING R, DE VILLE DE GOYET J, et al. Technical problems in shipped allografts: the UCL experience. *Transplant Int* 1994; 7: 297.

60.- SHAW BW Jr, WOOD RP, GORDON RD, et al. Influence of selected patient variables and operative blood loss on six-month survival following liver transplantation. *Semin liver Dis* 1985; 5: 385.

61.- BALIGA P, MERION RM, TURCOTTE JG, et al. Preoperative risk factor assessment in liver transplantation. *Surgery* 1992; 112: 704.

62.- BONTEMPO FA, LEWIS JH, VAN THIEL DH, et al. The relation of preoperative coagulation findings to diagnosis, blood usage, and survival in adult liver transplantation. *Transplantation* 1985; 39: 532.

63.- ECKHOFF DE, PIRSCH JD, D'ALESSANDRO AM et al. Pretransplant status and patient survival following liver transplantation. *Transplantation* 1995; 60: 920-925.

64.- PIRSCH JD, SOLLINGER HW. Outcomes in organ transplantation. *Ann Surg* 1994; 220: 107-108.

65.- CALLEJA KEMPIN J. Disfunción primaria del injerto en el trasplante hepático: ¿es posible predecir esta complicación?. *Rev Esp Enferm Dig* 1999; 91: 397-400.

66.- FARGES O, KALIL AN, SAMUEL D et al. The use of ABO-incompatible grafts in liver transplantation: a life-saving procedure in highly selected patients. *Transplantation* 1995; 59: 1124-1133.

67.- BILBAO I, BALSELLS J, LÁZARO R, et al. Liver transplantation in patients over 60 years of age. *Transplant Proc* 1995; 27: 2337-2338.

68.- DE LA PEÑA A, HERRERO JL, SANGRO B et al. Trasplante hepático en cirróticos mayores de 60 años. *Rev Esp Enferm Dig* 1998; 90(1): 3-8.

69.- SHAW BW Jr. Transplantation in the elderly patient. Surg Clin North Am 1994, 74: 389-400.

70.- STIEBER AC, GORDON RD, TODO S, et al. Liver transplantation in patients over sixty years of age. Transplantation 1991; 51: 271-284.

71.- EMRE S, MOR E, SCHWARTZ ME, et al. Liver transplantation in patients beyond age 60. Transplant Proc 1993; 25: 1075-1076.

72.- JAURRIETA E. El límite de edad en el trasplante hepático. Rev Esp Enferm Dig 1998; 90: 1-2.

73.- BROMLEY PN, HILMI I, TAN KC, et al. Orthotopic liver transplantation in patients over 60 years old. Transplantation 1994; 58: 800-803.

74.- BELLE SH, BERINGER KC, MURPHY JB, et al. Liver transplantation in the United States 1988 to 1991. Clin Transplant 1991: 13.

75.- KILPE VE, KRAKAWER H, WREN RE, et al. An analysis of liver transplant experience for 37 centers as reported to Medicare. Transplantation 1993; 56: 554.

76.- SCHLITT HJ, OBED A, OLDHAFFER KJ, et al. Liver transplantation in elderly patients: indications, risks and results. Lagenbeck Arch Chir 1996; 113: 519-521.

77.- CUERVAS-MONS V, MILLÁN I, GAVALER JS, et al. Prognostic value of preoperatively obtained clinical and laboratory data in predicting survival following orthotopic liver transplantation. Hepatology 1986; 6: 992.

78.- GONWA TA, KLINTMALM GB, LEVY M, et al. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. Transplantation 1995; 59: 361-365.

79.- GONWA TA, MORRIS CA, GOLDSTEIN RM, et al. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome: experience in 300 patients. *Transplantation* 1991; 51: 428.

80.- BONGIOVANNI AM, EISENMENGER WJ. Adrenal cortical metabolism in chronic liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1951; 11: 152-162.

81.- BADALAMENTI S, GRAZIANI G, SALERNO F et al. Hepatorenal syndrome. New perspectives in pathogenesis and treatment. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1957-1967.

82.- COLPINTO RF, STRONELL RD, BIRCH SJ, et al. Creation of an intrahepatic portosystemic shunt with a Gruntzig balloon catheter. *Can Med Assoc J* 1982; 126: 267-268.

83.- RICHTER GM, PALMAZ JC, NÖLDGE G, et al. Der Transjuguläre Intrahepatische Portosystemische Stent-Shunt (TIPSS). *Radiologe* 1989; 29: 406-411.

84.- MENEGAUX F, KEEFFE EB, BAKER E et al. Comparison of transjugular and surgical portosystemic shunts on the outcome of liver transplantation. *Arch Surg* 1994; 129: 1018-1024.

85.- BISMUTH H, SAMUEL D, CASTAING D et al. Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience. *Ann Surg* 1995; 222: 109-119.

86.- RINGE B, LÜBBE N, KUSE E et al. Management of emergencies before and after liver transplantation by early total hepatectomy. *Transplant Proc* 1993; 25: 1090.

87.- BERNUAU J, SAMUEL D, DURAND F, et al. Criteria for emergency liver transplantation in patients with acute viral hepatitis and factor V below 50% of normal: a prospective study. *Hepatology* 1991; 14: 49A.

88.- METSELAAR HJ, HESSELINK EJ, DE RAVE S, et al. Recovery of failing liver after auxiliary heterotopic transplantation. *Lancet* 1990; 335: 1156-1157.

89.- GUBERNATIS G, PYLCHMAYR R, KEMNITZ J et al. Auxiliary partial orthotopic liver transplantation (APOLT) for fulminant hepatic failure: first successful case report. *World J Surg* 1991; 15: 660-666.

90.- BOUDJEMA K, JACCK D, SIMEONI U, et al. Temporary auxiliary liver transplantation for subacute liver failure in a child. *Lancet* 1993; 342: 778-779.

91.- Conference of the Consensus on the indications of liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20 (1 pt 2).

92.- SÁNCHEZ-URDAZPAL L, BATTS KP, GORES GJ, et al. Increased bile duct complications in liver transplantation across the ABO barrier. *Ann Surg* 1993; 218: 152.

93.- FOSTER JH. History of liver surgery. *Arch Surg* 1991; 126: 381.

94.- STARZL TE, MILLER C, BROZNICK B, et al. An improved technique for multiple cadaveric organ harvesting. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 165: 343-348.

95.- STARZL TE, HAKALA TR, SHAW BW Jr, et al. A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158: 223.

96.- STARZL TE, IWATSUKI S, ESQUIVEL CO, et al. Refinements in the surgical technique of liver transplantation. *Semin Liver Dis* 1985; 5: 349-356.

97.- CALNE RY, WILLIAMS R. Liver transplantation in man. Observations on technique and organization in five cases. Br Med J 1968; 4: 535-540.

98.- TZAKIS A, TODO S, STARZL TE, et al. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. Ann Surg 1989; 210: 649-652.

99.- GRIFFITH BP, SHAW BW, HARDESTY RL, et al. Venovenous bypass without systemic anticoagulation for transplantation of the human liver. Surg Gynecol Obstet 1985; 160: 271-272.

100.- KUO PC, ALFREY EJ, GARCÍA G et al. Orthotopic liver transplantation with selective use of venovenous bypass. Am J Surg 1995; 170: 671-675.

101.- FIGUERAS J, SEGURA R, JAURRIETA E, et al. Experiencia clínica con el by-pass veno-venoso sin heparinización en el trasplante hepático en adultos. Acta Chir Catal 1987; 8: 45-51.

102.- STIEBERG AC, MARSH JW, STARZL TE. Preservation of the retrohepatic cava during recipient hepatectomy for orthotopic liver transplantation. Surg Gynecol Obstet 1989; 168: 542-544.

103.- BUSQUE S, ESQUIVEL CO, CONCEPCION W et al. Experience with the piggyback technique without caval occlusion in adult orthotopic liver transplantation. Transplantation 1998; 65: 77-82.

104.- CHERQUI D, LAUZET J, ROMAN N, et al. Orthotopic liver transplantation with preservation of the caval and portal flows. Transplantation 1994; 58: 793-796.

105.- MICHELS NA. Newer anatomy of the liver and its variant blood supply and collateral circulation. Am J Surg 1966; 112: 337.

106.- SHAW BW Jr, IWATSUKI S, BRON K, et al. Portal vein grafts in hepatic transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 161: 67.

107.- TZAKIS A, TODO S, SYIEBER A, et al. Venous jump grafts for liver transplantation in patients with portal vein thrombosis. *Transplantation* 1989; 48: 530.

108.- CALNE RY. A new technique for biliary drainage in orthotopic liver transplantation utilizing the gallbladder as a pedicle graft conduit between the donor and recipient common bile ducts. *Ann Surg* 1976; 184: 605.

109.- PALOMO JC, JIMÉNEZ C, MORENO E et al. Effects of intraoperative blood transfusión on rejection and survival after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1995; 27: 2326-2327.

110.- NUÑO J, CUERVAS-MONS V, VICENTE E et al. Is liver transplantation an emergency or an elective surgical procedure? Analysis of risk factors related to early mortality in 139 liver transplant recipients. *Transplant Proc* 1995; 27: 2321-2322.

111.- ROSSI M, ALFANI D, BERLOCO P, et al. Prolonged liver cold ischemia time with University of Wisconsin solution and incidence of delayed graft function after hepatic transplantation; a single center experience. *Transplant Proc* 1993; 25: 3193-3194.

112.- BREMS J, HIATT JR, COLONNA JO, et al. Variables influencing the outcome following orthotopic liver transplantation. *Arch Surg* 1987; 122: 1109-1111.

113.- FURUKAWA H, TODO S, IMVENTARZA O, et al. Effect of cold ischemia time on the early outcome of human hepatic allografts preserved with UW solution. *Transplantation* 1991; 51: 1000-1004.

114.- PLOEG RJ, D'ALESSANDRO AM, KNETCHTLE SJ, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation –a multivariate analysis. *Transplantation* 1993; 55: 807.

115.- AGGARWAL S, KANG YG, FREEMAN J, et al. Postreperfusion syndrome. Cardiovascular collapse following hepatic reperfusion during living transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19S 3: 54-55. Aggarwal S, Kang YG, Freeman J, et al. Is there a postreperfusion syndrome? *Transplant Proc* 1989; 21: 3497-3499.

116.- SHAH V, FRIEDMAN AL, NAVARRO VJ. Immunology of liver transplantation: clinical management aspects. *Gastroenterologist* 1997; 5: 271-281.

117.- STARZL TE, DEMETRIS AJ, TRUCCO M, et al. Systemic chimerism in human female recipients of male livers. *Lancet* 1992; 340: 867-877.

118.- STARZL TE, DEMETRIS AJ, RAO AS, et al. Migratory nonparenchymal cells after organ allotransplantation: with particular reference to chimerism and the liver. In: Boyer JL, Ockner RK, eds. *Progress in liver disease*. Philadelphia: WB Saunders 1994, 191-214.

119.- STARZL TE, DEMETRIS AJ, TRUCCO M, et al. Cell migration, chimerism and graft acceptance. *Lancet* 1992; 339: 1579-1582.

120.- STARZL TE, DEMETRIS AJ, TRUCCO M, et al. Cell migration and chimerism after whole organ transplantation. The basis of graft acceptance. *Hepatology* 1993; 17: 1127-1152.

121.- WIESNER RH, LUDWIG J, KROM RAF et al. Hepatic Allograft rejection, new developments in terminology, diagnosis, prevention, and treatment. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 69-79.

122.- European FK506 Multicenter Liver Study Group. Randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *Lancet* 1994; 344: 423-428.

123.- The U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group. A comparison of tacrolimus and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *N Engl J Med* 1994; 331: 1110-1115.

124.- BUSUTTIL R. FK506 2-year U.S. data. Congress Highlights, Joints Congress on liver Transplantation, 1995:8.

125.- PADBURY RTA, GUNSON BK, DOUSSET B, et al. Steroid withdrawal from long-term immunosuppression in liver allografts recipients. *Transplantation* 1993; 55: 789-794.

126.- PUUCH JD, SHIECK VL, CAMPBELL DA, et al. Corticosteroid withdrawal after liver transplant. *Surgery* 1995; 118: 783-786.

127.- SANDBORN WJ, HAY JE, PORAKYO MK, et al. Cyclosporin withdrawal for nephrotoxicity in liver transplant recipients does not result in sustained improvement in kidney function and causes cellular ductopenic rejection. *Hepatology* 1994; 19: 925.

128.- BISMUTH H, CASTAING D, ERICZON BG, et al. Hepatic transplantation in Europe. First Report of the European Liver Transplant registry. *Lancet* 1987; 2: 674-676.

129.- TODO S, DEMETRIS AJ, MAKOWKA L, et al. Primary non-function of hepatic allografts with preexisting fatty infiltration. *Transplantation* 1989; 47: 903.

130.- KIRBY RM, McMASTER P, CLEMENTS D et al. Orthotopic liver transplantation: postoperative complications and their management. *Br J Surg* 1987; 74: 3-11.

8. BIBLIOGRAFÍA

131.- GUGENHEIM J, SAMUEL D, REYNES M, et al. Liver transplantation across ABO blood group barriers. *Lancet* 1990; 336: 519.

132.- STARZL TE, DEMETRIS AJ, TODO S, et al. Evidence for hyperacute rejection of human liver grafts: the case of the canary kidney. *Clin Transplant* 1989; 3: 37-45.

133.- BIRD G, FREIND P, DONALDSON P, et al. Hyperacute rejection in liver transplantation. A case report. *Transplant Proc* 1989; 21: 3742-3744.

134.- DEMETRIS AJ. Standardized nomenclature and grading system for acute cellular rejection of liver allografts. *Gastroenterology* 1992; 102: 800.

135.- WIESNER RH. Advances in diagnosis, prevention, and management of hepatic allograft rejection. *Clin Chem* 1994; 40: 2174-2185.

136.- BRUNT EM, PETERS MG, FLYE MW, et al. Day-5 protocol liver allograft biopsies document early rejection episodes and are predictive of recurrent rejection. *Surgery* 1992; 111: 511-517.

137.- O'GRADY JG, ALEXANDER GJM, SUTHERLAND S, et al. Cytomegalovirus infection and donor/recipient HLA antigens. Interdependent co-factors in pathogenesis of vanishing bile duct syndrome after liver transplantation. *Lancet* 1988; 2: 302-305.

138.-DONALDSON PT, ALEXANDER GJM, O'GRADY JG, et al. Evidence for an immune response to HLA class I antigen in the vanishing-bile duct syndrome after liver transplantation. *Lancet* 1987; 1: 945-948.

139.-PAYA CV, WIESNER RH, HERMANS PE, et al. Lack of association between cytomegalovirus infection, HLA matching and the vanishing bile duct syndrome after liver transplantation. *Hepatology* 1992; 16: 66-70.

8. BIBLIOGRAFÍA

- 140.- LEBEAU G, YANAGA K, MARSH JW, et al. Analysis of surgical complications after 397 hepatic transplantations. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170: 317.
- 141.- SZPAKOWSKI JL, COX K, NAKAZATO P, et al. Liver transplantation: experience with 100 cases. *West J Med* 1991; 155: 494.
- 142.- OZAKI CF, KATZ SM, MONSOUR HP et al. Surgical complications of liver transplantation. *Surg Clin North Am* 1994; 74: 1155-1167.
- 143.- BILIK R, YELLEN M, SUPERINA RA, et al. Surgical complications in children after liver transplantation. *J Pediatr Surg* 1992; 27: 1371.
- 144.- KONERU B, TZAKIS AG, BOWMAN J III, et al. Postoperative surgical complications. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17: 71.
- 145.- WOOD RP, SHAW BW Jr, STARZL TE. Extrahepatic complications of liver transplantation. *Semin Liver Dis* 1985; 5: 377.
- 146.- WOZNEY P, ZAJKO AB, BRON KM et al. Vascular complications after liver transplantation. A 5-year experience. *AJR* 1986; 147: 657-663.
- 147.- HEFFRON TG, EMOND JC, WHITINGTON PF, et al. Biliary complications in pediatric liver transplantation. *Transplantation* 1992; 53: 391.
- 148.- LI S, STRATTA RJ, LANGNAS AN, et al. Diffuse biliary tract injury after orthotopic liver transplantation. *Am J Surg* 1992; 164: 536.
- 149.- DONOVAN J. Nonsurgical management of biliary tract disease after liver transplantation. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 317.
- 150.- COLONNA JO, WINSTON DJ, BRILL JE et al. Infectious complications in liver transplantation. *Arch Surg* 1998; 123: 360-365.

151.- HO M, WAJSZCZUK CP, HAR A, et al. Infections in kidney, heart and liver transplant recipients on cyclosporine. *Transplant Proc* 1983; 15 (suppl 1): 2768-2772.

152.- FULGINITI VA, SCRIBNER R, GROTH CG, et al. Infections in recipients of liver homografts. *N Engl J Med* 1969; 279: 619-626.

153.-DUMMER JS, HARDY A, POORSATTAR A, et al. Early infections in kidney, heart and liver transplant recipients on cyclosporine. *Transplantation* 1983; 36: 259-267.

154.- SCHRÖTER GPJ, HOELSCHER M, PUTNAM CW, et al. Infections complicating orthotopic liver transplantation: a study emphasizing graft-related septicemia. *Arch Surg* 1976; 111: 1337-1347.

155.- KUSNE S, DUMMER JS, SINGH N, et al. Infections after liver transplantation. An analysis of 101 consecutive cases. *Medicine* 1988; 67: 142-143.

156.- PAYA CV, HERMANS PE, WASHINGTON JA, et al. Incidence, distribution, and outcome of episodes of infection in 100 orthotopic liver transplants. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 555-564.

157.- NUÑO J, CUERVAS-MONS V, VICENTE E et al. Renal failure after liver transplantation: analysis of risk factors in 139 liver transplant recipients. *Transplant Proc* 1995; 27: 2319-2320.

158.- GOLLING M, DATSIS K, FRANKENBERG MV et al. The impact of hepatic function on infection following liver transplantation. *Transplant Proc* 1995; 27: 2608-2609.

159.- WAJSZCZUK CP, DUMMER JS, HO M, et al. Fungal infections in liver transplant recipients. *Transplantation* 1985; 40: 347-353.

160.- SNYDER JV. Postoperative evolution of extrahepatic organ function. *Transplant Proc* 1989; 21: 3508-3510.

161.- HADLEY S, SAMORE MH, LEWIS WD et al. Major infectious complications after orthotopic liver transplantation and comparison of outcomes in patients receiving cyclosporine or FK506 as primary immunosuppression. *Transplantation* 1995; 59: 851-859.

162.- GARCÍA-VALDECASAS JC, PRADOS M, RIMOLA A et al. Risk factors for several bacterial infection after liver transplantation. *Transplant Proc* 1995; 27: 2334-2335.

163.- RIMOLA A, GAVALER JS, SCHADE RR, et al. Effects of renal impairment on liver transplantation. *Gastroenterology* 1987; 93: 148.

164.- KROM RAF, WIESNER RH, RETTKE SR, et al. The first 100 liver transplantations at the Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 84.

165.- MIR J, DE JUAN M, DE DIEGO A. Complicaciones pulmonares en el trasplante hepático. In: Perpiñá M, Ponce J (eds). *Neumología y gastroenterología*. JR Prous, Barcelona, pp 169-183.

166.- EKBERG H, TRANBERG KG, ANDERSSON R, et al. Major liver resection. Perioperative course and management. *Surgery* 1986; 100: 1-7.

167.- JENSEN WA, ROSE RM, HAMMER SM et al. Pulmonary complications of orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1986; 42: 484-490.

168.- DURÁN EG, PIQUERAS S, ROMERO M et al. Pulmonary complications following orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 1998; 11 (suppl 1): S255-S259.

169.- Mc DONNELL PJ, TOYE P, HUTCHINS G. Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: are they related?. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 437-441.

170.- CUERVAS-MONS V, MARTÍNEZ AD, DEKKER A, et al. Adult liver transplantation: an analysis of the early causes of death in 40 consecutive cases. *Hepatology* 1986; 6: 495-501.

171.- ANDERSON RJ, SCHAFER LA, OLIN DB, et al. Infection risk factors in the immunosuppressed host. *Am J Med* 1973; 54: 453-460.

172.- DOMÍNGUEZ EA. Long-term infection complications of liver transplantation. *Semin Liver Dis* 1995; 15: 133-138.

173.- KUSNE S, TORRE-CISNEROS J, MÁÑEZ R, et al. Factors associated with invasive lung aspergillosis and the significance of positive *Aspergillus* culture after liver transplantation. *J Infect Dis* 1992; 166: 1379-1383.

174.- CASTALDO P, STRATTA RJ, WOOD RP, et al. Clinical spectrum of fungal infections after orthotopic liver transplantation. *Arch Surg* 1991; 126: 149-156.

175.- TORRE-CISNEROS J, MÁÑEZ R, KUSNE S, et al. The spectrum of *Aspergillus* in liver transplant patients: comparasion of FK 506 and cyclosporine immunosuppression. *Transplant Proc* 1991; 23: 3040-3041.

176.- MAZARIEGOS GV, MOLMENTI EP, KRAMER DJ. Early complications after orthotopic liver transplantation. *Surg Clin North Am* 1999; 79: 109-129.

177.- BRONSTER DJ, EMRE S, MOR E et al. Neurologic complications of orthotopic liver transplantation. *Mt Sinai J Med* 1994; 61: 63-69.

178.- SINGH N, GAYOWSKI T. Central nervous system lesions in adult liver transplant recipients. Clinical review with implications for management. *Medicine* 1994; 73: 110-118.

179.- MURDOCH M, CHANG M, Mc VICAR J. Central pontine myelinolysis after liver transplantation: a case report. *Transplant Int* 1995; 8: 399-402.

180.- WINNOCK S, JAMIER G, PARMENTIER F, et al. Pontine myelinolysis following liver transplantation. A report of two cases. *Transplant Int* 1993, 6: 26-28.

181.- EVANS JH, HWANG Y, NAGARAJAN N. Physicians response to length of stay profiling. *Med Care* 1995; 33: 1106-1119.

182.- MUÑOZ E, BARTHOLOMEW JT, JAKER M, et al. Surgical resource consumption in an academic health consortium. *Surgery* 1994; 115: 411-416.

183.- MARRIN CAS, JOHNSON LC, BEGGS VL, et al. Clinical process cost analysis. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 690-694.

184.- BENNET-GUERRERO E, FEIERMAN DE, BARCLAY R, et al. Preoperative and intraoperative predictors of postoperative morbidity, poor graft function, and early rejection in 190 patients undergoing liver transplantation. *Arch Surg* 2001; 136: 1177-1183.

185.- LEVY MF, SOMASUNDAR PS, JENNINGS LW, et al. The elderly transplant recipient: a call for caution. *Ann Surg* 2001; 233: 107-113.

186.- BROWN RS, ASCHER NL, LAKE JR, et al. The impact of surgical complications after liver transplantation on resource utilization. *Arch Surg* 1997; 132: 1098-1103.

187.- COLLINS TC, DALEY J, HENDERSON WH et al. Risk factors for prolonged length of stay after major elective surgery. *Ann Surg* 1999; 230: 251-259.

188.- MARKMANN JF, MARKMANN JW, MARKMANN DA, et al. Preoperative factors associated with outcome and their impact on resource use in 1148 consecutive primary liver transplants. *Transplantation* 2001; 72: 1113-1122.

189.- CLAVIEN PA, CAMARGO CA, CROXFORD R, et al. Definition and classification of negative outcomes in solid organ transplantation. *Ann Surg* 1994; 220: 109-120.

190.- DOYLE HR, MARINO IR, JABBOUR N, et al. Early death or retransplantation in adults after orthotopic liver transplantation. Can outcome be predicted?. *Transplantation* 1994; 57: 1028-1036.

191.- COLONNA JO II, SHAKED A, GOMES AS, et al. Biliary strictures complicating liver transplantation. Incidence, pathogenesis, management and outcome. *Ann Surg* 1992; 216: 344.

192.- LÓPEZ RR, BENNER KG, IVANCEV K, et al. Management of biliary complications after liver transplantation. *Am J Surg* 1992; 163: 519.

193.- O'CONNOR TP, LEWIS WD, JENKINS RL. Biliary tract complications after liver transplantation. *Arch Surg* 1995; 130: 312-317.

194.- RIMOLA A. Trasplante hepático. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 270-276.

195.- MOR E, KLINTMALM G, GONWA TA, et al. The use of marginal donors for liver transplantation. *Transplantation* 1992; 53: 883.

196.- DELRE KM, LOMBARDERO M, BELLE S, et al. Influence of donor age on graft survival after liver transplantation. United network for Organ Sharing Registry. Liver Transplant Surg 1995; 1: 341-343.

197.- GRANDE L, RULL R, RIMOLA A, et al. Outcome of patients undergoing orthotopic liver transplantation with elderly donors (over 60 years). Transplant Proc 1997; 29: 3289-3290.

198.- STRASBERG SM, HOWARD TK, MOLMENTI EP, et al. Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. Hepatology 1994; 20: 829-838.

199.- DESCHENES M, BELLE SH, KROM RA, et al. Early allograft dysfunction after liver transplantation: a definition and predictors outcome. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. Transplantation 1998; 66: 302-310.

200.- MARINO I, STARZL TE, ALDRIGHETTI L, et al. Risk factors and predictive indexes of early graft failure in liver transplantation. Ital J Gastroenterol 1996; 28: 163-168.

201.- DESCHENES M, FORBES C, TCHERVENKOV J, et al. Use of older donor livers is associated with more extensive ischemic damage on intraoperative biopsies during liver transplantation. Liver Transpl Surg 1999; 5: 458-459.

202.- HALLER GW, LANGREHR JM, NEUHAUS P, et al. Factors relevant to the development of primary dysfunction in liver allografts. Transplant Proc 1995; 27: 1192.

203.- BILBAO I, HIDALGO E, LÁZARO JL, et al. Risk factors for severe ischemic injury after liver transplantation. Transplant Proc 1997; 29: 368-370.

204.- FIGUERAS J, BUSQUETS J, GRANDE L, et al. The deleterious effect of donor high plasma sodium and extended preservation in liver transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 410-3.

205.- GREIG PD, FORSTER J, SUPERINA RA, et al. Donor-specific factors predict graft function following liver transplant. *Transplant Proc* 1990; 22: 2072-2073.

206.- MIMEAULT R, GRANT DR, GHENT CN, et al. Analysis of donor and recipient variables and early graft function after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21: 3355.

207.- STRATTA RJ, WOOD RP, LAGNAS AN, et al. The impact of extended preservation on clinical liver transplantation. *Transplantation* 1990; 50: 438-443.

208.- GRAZI GL, JOVINE E, FRENA A, et al. Influence of donor data on the outcome of liver transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23: 2483-2484.

209.- PERALTA C, HOTTER G, CLOSA D, et al. Protective effect of preconditioning on the injury associated to hepatic ischemia-reperfusion in the rat: role of nitric oxide and adenosine. *Hepatology* 1997; 25: 934-937.

210.- YIN DP, SANKARY HN, CHONG AS, et al. Protective effect of ischemic preconditioning on liver preservation-reperfusion injury in rats. *Transplantation* 1998; 27: 152-157.

211.- TOTSUKA E, FUNG JJ, URAKAMI A et al. Influence of donor cardiopulmonary arrest in human liver transplantation: possible role of ischemic preconditioning. *Hepatology* 2000; 31: 577-580.

212.- Organización Nacional de Trasplantes. Trasplante hepático. España, 1997.

213.- EVERHART JE, LOMBARDERO M, RETRE KM, et al. Increased waiting time for liver transplantation results in higher mortality. *Transplantation* 1997; 64: 1300-1306.

214.- MATESANZ R, MIRANDA B. Organ donation for transplantation: the spanish model. Madrid: Grupo Aula Médica, SA, 1996.

215.- NORMAN DJ. Allocation of livers for liver transplantation. *Clin Liver Dis* 1997; 1: 281-286.

216.- EVANS RW, MANNINEN DL, DONG FB, et al. An economic analysis of liver transplantation: costs, insurance coverage, and reimbursement. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 451-473.

217.- BRONSTHER O, FUNG JJ, IZAKIS A, et al. Prioritization and organ distribution for liver transplantation. *JAMA* 1994; 271: 140-143.

218.- BROWN RS, LOMBARDERO M, LAKE J, et al. Outcome of patients with renal insufficiency undergoing liver or liver-kidney transplantation. *Transplantation* 1996; 62: 1788-1793.

219.- JEYARAJAH DR, GONWA TA, KLINTMALM GB, et al. hepatorenal syndrome. Combined liver-kidney transplants versus isolated liver transplant. *Transplantation* 1997; 64: 1760-1765.

220.- BACKMAN L, GIBBS J, LEVY MF, et al. Late graft loss after liver transplantation: a study of 434 consecutive patients. *Transplant Proc* 1993; 25: 1111-1112.

221.- ABBASOGLU D, LEVY MF, BRKIC BB, et al. 10 years of liver transplantation: an evolving understanding of late graft loss. *Transplantation* 1997; 64: 1801-1807.

222.- EETTERMAN RK, BELLE SH, HOOFNAGLE JH, et al. Age and liver transplantation. A report of the Liver Transplantation Database. Transplantation 1998; 66: 500-506.

223.- HARRISON J, Mc KIERNAN J, NEUBERGER JM, et al. A prospective study on the effect of recipient nutritional status on outcome in LT. Transpl Int 1997; 10: 369-374.

224.- FIGUEIREDO F, DICKSON ER, PASHA T, et al. Impact of nutritional status on outcome after liver transplantation. Transplantation 2000; 70: 1347-1352.

225.- VAN THIEL DH, SCHADE RR, GAVALER JS, et al. Medical aspects of liver transplantation. Hepatology 1984; 4: 79S-83S.

226.- KROWKA MJ, DICKSON R, WIESNER RH, et al. A prospective study of pulmonary function and gas exchange following liver transplantation. Chest 1992; 102: 1161-1166.

227.- DESCHENES M, VILLENEUVE JP, DAGENAIS M, et al. Lack of relationship between preoperative measures of the severity of cirrhosis and short-term survival after liver transplantation. Liver Transp Surg 1997; 3: 532-537.

228.- FLEITAS MG, CASANOVA D, MARTINO E et al. Could the piggyback operation in liver transplantation be routinely used? Arch Surg 1994; 129: 842-845.

229.- GRANDE L, RIMOLA A, CUGAT E, et al. Effect of venovenous bypass on perioperative renal function in liver transplantation; results of a randomized, controlled trial. Hepatology 1996; 23: 1418-1428.

230.- MOR E, JENNINGS L, GONWA TA, et al. The impact of operative bleeding on outcome in transplantation of the liver. Surg Gynecol Obstet 1993; 176: 219-227.

231.- WINSTON DJ, EMMANOULIDES C, BUSUTTIL RW. Infections in liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1077-1091.

232.- SINGH N, GAYOWSKI T, WAGENER M, et al. Infectious complications in liver transplant recipients on tacrolimus. *Transplant* 1994; 58: 774-778.

233.- O'BRIEN JD, ETTINGER NA. Pulmonary complications of liver transplantation. *Clin Chest Med* 1996; 17: 99-114.

234.- RUBIN RH. Infectious disease problems. In Maddrey WC (ed): *Transplantation of the liver*. New York, Elsevier, 1988, pp 279-308.

235.- SINGH N, GAYOWSKI T, WAGENER M, et al. Pulmonary infections in liver transplant recipients receiving tacrolimus. Changing pattern of microbial etiologies. *Transplantation* 1996; 61: 396-401.

236.- GHOLSON CF, ZIBARI G, Mc DONALD JC, et al. Endoscopic diagnosis and management of biliary tract complications following orthotopic liver transplantation. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 1045-1053.

237.- SÁNCHEZ-URDAZPAL L, GORES GJ, WARD EM, et al. Diagnosis features and clinical outcome of ischemic-type biliary complications after liver transplantation. *Hepatology* 1993; 17: 605-609.

238.- LEWIS WD, JENKINS RL. Biliary strictures after liver transplantation. *Surg Clin North Am* 1994; 74: 967-978.