AUTOR: Fermín Palma Carazo.

TITULO:

"FACTORES QUE INFLUYEN SOBRE LA MORTALIDAD EN EL TRASPLANTE HEPATICO".

DIRECTORES: Prof. E. Moreno González.

Dr. C. Jiménez Romero.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

FACULTAD DE MEDICINA.

DEPARTAMENTO DE CIRUGIA.

1996.

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

La Tesis Doctoral titulada: "Factores que influyen sobre la mortalidad en el trasplante hepático", realizada por D. Fermín Palma Carazo y dirigida por el Prof. E. Moreno González y Prof. C. Jiménez Romero, reune la calidad científica para ser presentada y evaluada para la obtención del grado de Doctor.

Vº Bº
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis

Fdo: Prof. C. Jiménez Romero
DNI: 4.537.200

Fdo.:_____
(Fecha y firma)

DNI

Fdo.: Prof. E. Moreno González
(Fecha y firma)

DNI 359.490
15-Junio-1996

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

La Tesis Doctoral "Factores que influyen sobre la mortalidad en el trasplante hepático", realizada por D. Fermín Palma Carazo, bajo la dirección del Profesor Enrique Moreno González, ha sido considerada por el Consejo del Departamento apta para ser presentada ante el Tribunal Calificador.

Fecha reunión
Consejo Departamento

1 de Julio 1996

El Director del Departamento

Fdo.: Prof. J.L. Balibrea
(Fecha y firma)

INDICE

INDICE

INDICE	I
AGRADECIMIENTOS	XIV
ABREVIATURAS	XVI
1.INTRODUCCION	1
1.1. **Historia**	3
1.2. **Contraindicaciones**	4
1.3. **Indicaciones**	5
1.3.1. Enfermedades crónicas del adulto	5
1.3.1.1. Cirrosis biliar primaria	5
1.3.1.2. Cirrosis por virus de la hepatitis B	6
1.3.1.3. Cirrosis por virus de la hepatitis delta	8
1.3.1.4. Cirrosis por virus de la hepatitis C	8
1.3.1.5. Cirrosis alcohólica	8
1.3.1.6. Cirrosis biliar secundaria	9
1.3.1.7. Cirrosis autoinmune	10
1.3.1.8. Colangitis esclerosante primaria	11
1.3.2. Tumores hepáticos malignos	11
1.3.2.1. Carcinoma hepatocelular	12
1.3.2.2. Hemangioendotelioma epitelioide	13
1.3.2.3. Colangiocarcinoma	13
1.3.2.4. Angiosarcoma	13
1.3.2.5. Metástasis hepáticas	13
1.3.3. Síndrome de Budd-Chiari	14
1.3.4. Hidatidosis hepática	15
1.3.5. Equinococosis alveolar	15

1.3.6. Enfermedades metabólicas del hígado 16
1.3.6.1. Enfermedad de Wilson 16
1.3.6.2. Tirosinemia 17
1.3.6.3. Déficit de alfa 1 antitripsina 17
1.3.6.4. Hemocromatosis idiopática 17
1.3.6.5. Galactosemia 18
1.3.6.6. Enfermedad de Crigler Najjar tipo 1 18
1.3.6.7. Hiperlipoproteinemias tipo II y IV 18
1.3.6.8. Protoporfiria 18
1.3.6.9. Síndrome del histiocito azul marino 18
1.3.6.10. Glucogenosis tipos I y IV 18
1.3.7. Hepatitis fulminantes y subfulminantes 18
1.3.8. Traumatismo hepático masivo 20
1.4. **Selección del donante de órganos** 20
1.5. **Aspectos quirúrgicos** 23
1.5.1. Hepatectomía del donante 23
1.5.1.1. Técnica estándar 24
1.5.1.2. Técnica de perfusión rápida 26
1.5.2. Operación en el receptor 27
1.5.2.1. Trasplante hepático ortotópico total 27
1.5.2.1.1. Hepatectomía en el receptor 27
1.5.2.1.2. Bypass venovenoso 28
1.5.2.1.3. Implantación del hígado 29
1.5.2.1.4. Piggyback 31
1.5.2.2. Trasplante hepático ortotópico parcial 32
1.5.2.2.1. Trasplante hepático "reducido" 32
1.5.2.2.2. Trasplante hepático "compartido" 33

1.5.2.2.3. Trasplante hepático de donante vivo 33

1.6. **Soluciones de preservación hepática** 34

1.7. **Inmunosupresión** 36

1.7.1. Esteroides 37

1.7.2. Azatioprina 38

1.7.3. Globulinas antilinfocíticas 39

1.7.4. Ciclosporina A 40

1.7.5. OKT3 41

1.7.6. FK506 42

1.7.7. Protocolos de inmunosupresión 43

1.8. **Consecuencias intraoperatorias** 44

1.9. **Cuidados postoperatorios** 46

1.10. **Valoración de la función del injerto** 48

1.10.1. Función de síntesis 48

1.10.2. Función excretora 50

1.10.3. Función metabólica 51

1.11. **Complicaciones** 51

1.11.1. Complicaciones médicas 51

1.11.1.1. Cardiovasculares 52

1.11.1.2. Respiratorias 54

1.11.1.3. Insuficiencia renal 55

1.11.1.4. Complicaciones neurológicas 58

1.11.1.5. Complicaciones osteoarticulares 59

1.11.1.6. Ascitis 60

1.11.2. **Complicaciones quirúrgicas** 61

1.11.2.1. Hemorragia 61

1.11.2.2. Infección intrabdominal 62

1.11.2.3. Obstrucción intestinal 64
1.11.2.4. Pancreatitis 64
1.11.2.5. Infarto esplénico 65
1.11.2.6. Complicaciones de las heridas 65
1.11.2.7. Traqueostomía 65
1.11.2.8. Complicaciones biliares 66
1.11.2.8.1. Estenosis y obstrucción biliar 67
1.11.2.8.2. Fístula biliar 69
1.11.2.8.3. Barro y litiasis 70
1.11.2.9. Complicaciones vasculares 70
1.11.2.9.1. Trombosis de la arteria hepática 71
1.11.2.9.2. Trombosis venosa portal 72
1.11.2.9.3. Trombosis arterial y portal simultáneas 72
1.11.2.9.4. Rotura de la arteria hepática 73
1.11.3. Complicaciones infecciosas 73
1.11.3.1. Infecciones bacterianas 74
1.11.3.2. Infecciones fúngicas 75
1.11.3.3. Infecciones virales 76
1.11.3.4. Pneumocystis carinii 81
1.11.4. Complicaciones de la función del injerto 82
1.11.4.1. Fallo primario del injerto 82
1.11.4.2. Lesiones de preservación 83
1.11.4.3. Enfermedad del injerto contra el huésped 85
1.11.4.4. Rechazo hiperagudo 86
1.11.4.5. Rechazo agudo 87
1.11.4.6. Rechazo crónico 89
1.11.4.7. Retrasplante hepático 90

1.12. **Supervivencia y calidad de vida** 92

1.13. **Causas de mortalidad** 94

1.14. **Factores relacionados con la mortalidad** 96

1.14.1. Factores relacionados con el receptor 96

1.14.1.1. Enfermedad hepática primaria 96

1.14.1.2. Número de trasplante 99

1.14.1.3. Sexo y peso 99

1.14.1.4. Edad 100

1.14.1.5. Raza 100

1.14.1.6. Estatus pretrasplante 101

1.14.1.7. Clasificación de Child-Pugh 101

1.14.1.8. Ascitis 102

1.14.1.9. Encefalopatía 102

1.14.1.10. hemorragia gastrointestinal 102

1.14.1.11. Infecciones previas 102

1.14.1.12. Cirugía abdominal previa 102

1.14.1.13. Derivación portosistémica 102

1.14.1.14. Trombosis portal 103

1.14.1.15. Terapia inmunosupresora 103

1.14.1.16. Grupo sanguíneo ABO 104

1.14.1.17. Compatibilidad HLA 104

1.14.1.18. Datos de laboratorio 105

1.14.2. Factores relacionados con el donante y extracción 106

1.14.3. Factores perioperatorios 108

1.14.3.1. Tiempos de isquemia 108

1.14.3.2. Bypass venovenoso 108

1.14.3.3. Tiempo de anastomosis 109

1.14.3.4. Requerimientos transfusionales 109
1.14.3.5. Trasplante parcial 109
1.14.3.6. Trasplante combinado hepático y renal 110
1.14.3.7. Función excretora del injerto 110
1.14.4. Factores postoperatorios 110
1.14.4.1. Scores de riesgo 110
1.14.4.2. Parámetros analíticos 111
1.14.4.3. Complicaciones respiratorias 111
1.14.4.4. Complicaciones cardiovasculares 111
1.14.4.5. Complicaciones renales 112
1.14.4.6. Complicaciones neurológicas 113
1.14.4.7. Complicaciones quirúrgicas 113
1.14.4.8. Complicaciones infecciosas 114
1.14.4.9. Inmunosupresión 115
1.14.4.10. Alteraciones de la función del injerto 115
2. OBJETIVOS DE LA TESIS 117
3. PACIENTES Y METODOS 123
3.1. Muestra 124
3.2. Grupos de estudio 124
3.3. Metodología en el manejo de la muestra 124
3.3.1. Metodología en la selección de donantes 125
3.3.2. Extracción hepática 127
3.3.3. Características de los donantes 128
3.3.3.1. Edad y sexo 128
3.3.3.2. Causa de muerte 128
3.3.3.3. Estancia en UCI 128
3.3.3.4. Parada cardio-respiratoria 128

3.3.3.5. Administración de dopamina 129
3.3.3.6. Diabetes insípida 129
3.3.3.7. Administración de corticoides 129
3.3.3.8. Administración de antibióticos 129
3.3.3.9. Fiebre 129
3.3.3.10. Hemocultivos 129
3.3.3.11. Transfusiones 129
3.3.3.12. Hipotensión 129
3.3.3.13. Oliguria 130
3.3.3.14. Laboratorio 130
3.3.3.15. Aspecto del hígado 131
3.3.3.16. Perfusión 131
3.3.4. Metodología en la selección de receptores 131
3.3.4.1. Protocolo de estudio preoperatorio 132
3.3.5. Características generales de los receptores 134
3.3.5.1. Edad y sexo 134
3.3.5.2. Indicaciones de trasplante 134
3.3.5.3. Intervenciones abdominales previas 134
3.3.5.4. Infecciones previas 134
3.3.5.5. Malnutrición 135
3.3.5.6. Encefalopatía hepática 136
3.3.5.7. Ascitis 136
3.3.5.8. Hemorragia digestiva alta 136
3.3.5.9. Clasificación de Child-Pugh 137
3.3.5.10. Estatus pretrasplante 137
3.3.5.11. Compatibilidad sanguínea donante-receptor 138
3.3.5.12. Transfusiones sanguíneas previas 138

3.3.5.13. Medicación previa al trasplante 138
3.3.5.14. Laboratorio 138
3.3.5.15. Serologías 139
3.3.5.16. Año del trasplante 139
3.3.6. Preparación preoperatoria 140
3.3.7. Anestesia 140
3.3.8. Medidas generales 142
3.3.9. Técnica del trasplante hepático 143
3.3.9.1. Hepatectomía en el receptor 143
3.3.9.2. Bypass venovenoso 143
3.3.9.3. Implante del injerto 144
3.3.10. Transfusiones 146
3.3.11. Tiempos de isquemia 146
3.3.12. Urgencia del trasplante 147
3.3.13. Tipo de trasplante 147
3.3.14. Desproporción donante-receptor 147
3.3.15. Biopsia "tiempo 0" 147
3.3.16. Duración de la intervención 148
3.3.17. Enfermo trasplantado 148
3.3.17.1. Manejo postoperatorio 148
3.3.17.1.1. Postoperatorio en UCI 148
3.3.17.1.2. Inmunosupresión 150
3.3.17.1.3. Determinaciones de laboratorio 152
3.3.17.1.4. Complicaciones 153
3.3.17.1.4.1. Fallo primario del injerto 153
3.3.17.1.4.2. Rechazo agudo 153
3.3.17.1.4.3. Rechazo crónico 154

3.3.17.1.4.4. Infecciones 155
3.3.17.1.4.5. Complicaciones quirúrgicas 155
3.3.17.1.4.5.1. Complicaciones biliares 156
3.3.17.1.4.5.2. Complicaciones vasculares 156
3.3.17.1.4.5.3. Otras complicaciones quirúrgicas 156
3.3.17.1.4.5.4. Reintervenciones 156
3.3.17.1.4.6. Complicaciones médicas 157
3.3.17.2. Recidiva de la enfermedad primaria 157
3.3.17.3. Estancia media y reingresos 157
3.3.17.4. Retrasplante 158
3.3.17.5. Causa de muerte 158
3.3.17.6. Supervivencia 158
3.4. Método estadístico 158
4. RESULTADOS 161
4.1. Resultados del análisis univariable 162
4.1.1. Características de los receptores 162
4.1.1.1. Edad 162
4.1.1.2. Sexo 162
4.1.1.3. Enfermedad hepática primaria 163
4.1.1.4. Medicación previa 164
4.1.1.5. Varices 164
4.1.1.6. Gastritis y ulcus 166
4.1.1.7. Ascitis 166
4.1.1.8. Encefalopatía 166
4.1.1.9. Malnutrición 167
4.1.1.10. Infecciones hepáticas 168
4.1.1.11. Infecciones generales 168
4.1.1.12. Infección activa 168

4.1.1.13. Intervenciones quirúrgicas previas 168
4.1.1.14. Grado de Child-Pugh 169
4.1.1.15. Transfusiones previas 169
4.1.1.16. Estatus pretrasplante 169
4.1.1.17. Laboratorio 169
4.1.1.18. Serologías 170
4.1.1.19. Compatibilidad donante-receptor 170
4.1.1.20. Año del trasplante 170
4.1.2. Características de los donantes 176
4.1.2.1. Edad 176
4.1.2.2. Sexo 176
4.1.2.3. Antecedentes del donante 177
4.1.2.4. Causa de muerte 177
4.1.2.5. Días en UCI 177
4.1.2.6. Parada cardio-respiratoria 177
4.1.2.7. Fiebre 177
4.1.2.8. Hemocultivos 178
4.1.2.9. Transfusiones 178
4.1.2.10. Hipotensión 178
4.1.2.11. Dopamina 178
4.1.2.12. Pitresina 178
4.1.2.13. Corticoides 179
4.1.2.14. Antibióticos 179
4.1.2.15. Laboratorio 179
4.1.2.16. Aspecto macroscópico del hígado 180
4.1.2.17. Perfusión 180
4.1.3. Características del trasplante 183

4.1.3.1. Tiempos de isquemia 183
4.1.3.2. Tipo de trasplante 184
4.1.3.3. Urgencia del trasplante 184
4.1.3.4. Duración 185
4.1.3.5. Estabilidad hemodinámica 185
4.1.3.6. Coagulopatía 186
4.1.3.7. Transfusiones 186
4.1.3.8. Lavado pre-reperfusión del injerto 186
4.1.3.9. Bypass 186
4.1.3.10. Desproporción del tamaño del hígado 188
4.1.3.11. Anastomosis arterial 189
4.1.3.12. Anastomosis biliar 189
4.1.3.13. Trombosis portal 189
4.1.3.14. Producción de bilis 190
4.1.3.15. Lesiones de preservación 190
4.1.3.16. Esteatosis 191
4.1.4. Factores postoperatorios 192
4.1.4.1. Fallo primario del injerto 192
4.1.4.2. Laboratorio al primer día 192
4.1.4.3. Laboratorio al tercer día 193
4.1.4.4. Laboratorio al séptimo día 193
4.1.4.5. Laboratorio al alta 193
4.1.4.6. Días de intubación 194
4.1.4.7. Días en UCI 194
4.1.4.8. Rechazos agudos y su tratamiento 202
4.1.4.9. Rechazo crónico 202
4.1.4.10. Anticoagulación 203

4.1.4.11. Etiología de las infecciones 204
4.1.4.12. Localización de las infecciones 204
4.1.4.13. Complicaciones biliares 205
4.1.4.14. Complicaciones vasculares 206
4.1.4.15. Complicaciones quirúrgicas 207
4.1.4.16. Complicaciones médicas 207
4.1.4.17. Reintervenciones 208
4.1.4.18. Biopsias hepáticas distintas de rechazo 208
4.1.4.19. Recidivaa de la enfermedad primaria 208
4.1.4.20. Hepatitis sobre el injerto 209
4.1.4.21. Estancia media 210
4.1.4.22. Reingresos 210
4.1.4.23. Retrasplante 211
4.1.4.24. Cronología de la mortalidad 212
4.1.4.25. Supervivencia 213
4.1.4.26. Causas de muerte 213
4.2. Resultados del análisis multivariable 216
4.2.1. Factores pre y perioperatorios y del donante 216
4.2.2. Factores postoperatorios 216
5. DISCUSION 217
6. CONCLUSIONES 254
7. BIBLIOGRAFIA 258

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

Quiero mostrar mi agradecimiento a todas aquéllas personas que han hecho posible, con su colaboración, la realización de esta tesis doctoral, mencionando especialmente:

Al Profesor Enrique Moreno González, Catedrático de Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe de Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Organos Abdominales del Hospital 12 de Octubre, como director de esta tesis, por sus enseñanzas en el campo de la cirugía y trasplante hepático y por su continuo ejemplo en el trabajo diario.

Al Dr. Carlos Jiménez Romero, Médico Adjunto del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Organos Abdominales y Profesor Asociado de Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid, como codirector de esta tesis, por su seria dedicación, paciencia y ayuda constantes durante la realización de este trabajo.

Al Dr. Diego Hernández García-Gallardo, Médico Adjunto del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Organos Abdominales, por su colaboración en la recogida de datos y elaboración minuciosa de la base de datos.

Al Dr. Javier De La Cruz Bértolo, Médico Adjunto de la Unidad de Epidemiología Clínica-Unidad de Investigación del Hospital 12 de Octubre, por su asesoramiento continuo en el análisis estadístico, así cómo por la realización del análisis multivariable y cálculo de la supervivencia.

Al Dr. Julio Bercedo Martínez, Médico Adjunto del Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo del Hospital Costa del Sol, por su constante ánimo y su inestimable ayuda en el campo

de la informática.

A los Dres Alicia López Labrador y Carlos Moreno Sanz, por su colaboración en la recogida de datos.

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

Ac: anticuerpo

ACVA: accidente cerebrovascular agudo

Ag: antígeno

aPTT: tiempo de tromboplastina parcial activada

AP: actividad de protrombina

AZT: azatioprina

BT: bilirrubina total

Ca-vO2: diferencia arteriovenosa de oxígeno

CBP: cirrosis biliar primaria

cc: centímetros cúbicos

CEA: antígeno carcinoembrionario

CH 100: capacidad total del complemento

CID: coagulación intravascular diseminada

ClNa: cloruro sódico

CMV: citomegalovirus

CPRE: colangio-pancreatografía retrógrada endoscópica

CTPH: colangiografía transparietohepática

CyA: ciclosporina A

DE: desviación estándar

ECG: electrocardiograma

FA: fosfatasa alcalina

FPI: fallo primario del injerto

g: gramo

GAL: globulina antilinfocítica

GAT: globulina antitimocítica

GC: gasto cardiaco

GGT: gamma-glutaril-transpeptidasa

GOT: glutamicooxalacetato transaminasa

GPT: glutamicopirúvico transaminasa

h: hora

Hb: hemoglobina

HBcAc: anticuerpo anticore de la hepatitis B.

HBsAg: antígeno de superficie de la hepatitis B.

HIV: virus de la inmunodeficiencia humana

HLA: antígenos leucocitarios humanos

HS: herpes simple

HTA: hipertensión arterial

Ig: inmunoglobulina

i.v.: intravenoso/a

IC: intervalo de confianza del 95% de la odds ratio

IL-2: interleukina-2

Kg: kilogramo

l: litro

LDH: lacticodeshidrogenasa

mEq: miliequivalentes

µg: microgramo

mg: miligramo

ml: mililitro

mm: milímetros

mmHg: milímetros de mercurio

mn: minutos

mU: miliunidades

ng: nanogramos

N.S.: no significativo estadísticamente

OR: odds ratio o razón de ventaja

PAM: presión arterial media

PCP: presión capilar pulmonar

PEEP: presión positiva al final de la espiración

Pm: peso molecular

PVC: presión venosa central

RVS: resistencias vasculares sistémicas

Rx: radiografía

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida

TA: tensión arterial

TAC: tomografía axial computarizada

TCE: traumatismo craneoencefálico

UCI: unidad de cuidados intensivos

UW: solución de Wisconsin

VEB: virus de Epstein-Barr

VHB: virus de la hepatitis B

VHC: virus de la hepatitis C

VHD: virus de la hepatitis delta

VN: valor normal

VO2: consumo de oxígeno

VZV: virus de la varicela

1. INTRODUCCION

1. INTRODUCCION.

El trasplante hepático ha conocido un extraordinario desarrollo durante los últimos años, siendo actualmente la terapeútica de elección para una significativa proporción de los miles de pacientes que mueren anualmente de fallo hepático irreversible (1-7). A diferencia de la escasa rehabilitación conseguida por las formas de tratamiento previas, el 80% de los pacientes que sobreviven al trasplante hepático vuelven a realizar con normalidad su actividad previa (empleo, escuela o tareas del hogar) (7). Una mejor definición de las indicaciones y momento del trasplante hepático, avances en la preservación de órganos, perfeccionamiento en la técnica quirúrgica y más adecuado manejo perioperatorio, son algunos de los factores que han contribuido a reducir la morbilidad y la mortalidad (7,8).

La disponibilidad de protocolos de inmunosupresión más selectivos y, por tanto, menos tóxicos, ha sido, sin embargo, el factor más importante para el desarrollo y la rápida difusión del trasplante hepático. La introducción casi simultánea en ensayos clínicos de la ciclosporina A (CyA) y los anticuerpos monoclonales, al comienzo de la pasada década, dió paso a una nueva era en el trasplante de órganos sólidos (7). En 1983, el Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos, analizando los resultados obtenidos, concluyó que el trasplante hepático había dejado de ser un procedimiento experimental para convertirse en una opción terapeútica totalmente establecida (9).

1.1. HISTORIA

La primera comunicación sobre un trasplante ortotópico de hígado fue realizada por Cannon de la Universidad de California, Los Angeles, en 1956 (10). Equipos independientes liderados por Moore, en Boston, y por Starzl, primero en Chicago y luego en Denver, expusieron los detalles técnicos exactos de la intervención (7). El primer intento clínico de sustitución hepática tuvo lugar en la Universidad de Colorado en Marzo de 1963. A pesar de la experiencia del equipo quirúrgico, el procedimiento no pudo completarse por hemorragia masiva. Se realizaron sin éxito 7 trasplantes hasta Julio de 1967, año en que se logró el primer caso de supervivencia prolongada en Denver, en un joven paciente afectado de un extenso hepatoma, que vivió con función normal del injerto durante más de un año antes de fallecer por recurrencia tumoral (11,12).

En los primeros años, el trasplante hepático se desarrolló en dos direcciones: trasplantes auxiliares y trasplantes ortotópicos. La mayoría de los trasplantes hepáticos auxiliares fracasaron, aunque su realización contribuyó a aumentar los conocimientos sobre fisiología hepática (13,14). Fortner et al (15) informaron sobre el primer superviviente a largo plazo de un trasplante hepático auxiliar que se efectuó en el New York Memorial Hospital, pero se trató de un caso excepcional y el trasplante hepático auxiliar se abandonó en favor del ortotópico.

A pesar de los primeros éxitos, las frecuentes complicaciones posoperatorias afectaban los resultados, cuya mortalidad precoz era del 70%. Durante los 15 años siguientes se

asistió a una suspensión en la aplicación clínica del trasplante hepático, con excepción de los continuos esfuerzos realizados por los equipos de Colorado y Cambridge (6,16).

Los malos resultados, antes de 1980, se debían a varios motivos, siendo uno de los más importantes la carencia de pautas inmunosupresoras seguras y eficaces (17). En 1979, Calne et al. (18) demostraron la eficacia de un nuevo agente inmunosupresor, la ciclosporina A (CyA). Sin embargo, las verdaderas posibilidades de la ciclosporina se reconocieron sólo cuando Starzl et al. (6) la combinaron con prednisona. Las pautas con ciclosporina mejoraron el control del rechazo y el manejo del curso posoperatorio, lo que facilitó el progreso rápido en el campo del trasplante hepático. El número de trasplantes realizados cada año, a partir de 1981, aumentó en gran medida, al igual que el número de nuevos centros de trasplante a lo largo y ancho de Estados Unidos y de todo el mundo (17).

1.2. CONTRAINDICACIONES

Existe un consenso actual sobre las contraindicaciones siguientes: sepsis extrahepática no controlada, tumor maligno extrahepático, tumor hepático secundario, incapacidad de soportar la intervención (lesión cardiopulmonar mayor, salvo trasplante de estos órganos) y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Otros problemas médicos son considerados contraindicaciones o no, dependiendo de los equipos de trasplante: edad superior a 60 años, trombosis portal difusa, seropositividad HIV sin SIDA, alcoholismo crónico activo,

ausencia de disciplina en los distintos tratamientos que tienen que seguir los pacientes por su enfermedad y presencia de antígeno HBs en el suero asociado a una replicación activa del virus de la hepatitis B (detección del DNA del virus de la hepatitis B en suero)(8).

1.3. INDICACIONES

1.3.1. Enfermedades crónicas del adulto. Todo paciente afecto de una enfermedad crónica del hígado por la cual el pronóstico vital aparece amenazado en los próximos 5 años, debe ser considerado un candidato potencial al trasplante hepático, y las diversas terapias propuestas deben tener en cuenta la posibilidad ulterior de un trasplante. Algunos gestos terapeúticos como drenajes biliares quirúrgicos y endoscópicos repetidos en las colangitis esclerosantes y las cirrosis biliares secundarias, derivaciones portocava y válvulas de derivación peritoneoyugular por ascitis incontrolable, deben ser integradas en el cuadro global del tratamiento de la hepatopatía, pues pueden entorpecer la realización ulterior de un trasplante hepático. Si el pronóstico vital está amenazado en uno a dos años, el trasplante hepático debe programarse antes del estadio terminal de la enfermedad (7,19).

1.3.1.1. Cirrosis biliar primaria (CBP). Se trata principalmente de una enfermedad colestásica, en la que la cirrosis, en el sentido histológico del término, se constituye tardíamente. Se estima generalmente que la cirrosis biliar primaria evoluciona

en tres fases: una primera fase asintomática, revelada esencialmente por una colestasis biológica o por manifestaciones extrahepáticas que puede durar más de 10 años, una segunda fase sintomática con prurito, ictericia y astenia, y una tercera fase, llamada terminal. La indicación del trasplante debe ser realizada al comienzo de esta última fase (20-25). Los criterios actuales de indicación del trasplante son: bilirrubinemia creciente (>100 umol/l), ascitis y/o hemorragia digestiva por rotura de varices esofágicas y aparición de insuficiencia hepática (con caida de los factores de coagulación a menos del 50%), que testimonian el estadio último de esta enfermedad (25). Un prurito invalidante resistente al tratamiento médico, asociado a una astenia mayor creciente, también debe considerarse, aún aislado, como una indicación de trasplante (8).

Actualmente, los resultados del trasplante por CBP son buenos, con supervivencias del 70 al 90% al año (26-28) y una curva de supervivencia que varía poco en los años siguientes. Sin embargo, las manifestaciones inmunológicas extrahepáticas de esta enfermedad permanecen frecuentemente después del trasplante, con persistencia o reaparición de los anticuerpos antimitocondriales séricos, del síndrome de Raynaud, del síndrome seco u otras manifestaciones (28-30). Actualmente, se discute el riesgo de recidiva de la enfermedad sobre el injerto hepático, habiéndose recogido un caso por el equipo de Calne (31,32).

1.3.1.2. Cirrosis postnecrótica por virus de la hepatitis B (VHB). Los pacientes afectos de una cirrosis por VHB representan un grupo importante de candidatos potenciales al trasplante

hepático. Se trata, en efecto, de sujetos a menudo jóvenes con una enfermedad evolutiva y expuestos al riesgo de carcinoma hepatocelular. En teoría, la indicación del trasplante debe realizarse cuando aparecen ascitis, peritonitis bacteriana espontánea o hemorragia digestiva recidivante a pesar de un tratamiento correcto (8). Sin embargo, el riesgo de persistencia de la infección viral y de reinfección del injerto, ha conducido a numerosos equipos a restringir esta indicación (33). A pesar de este riesgo, la única contraindicación absoluta universalmente aceptada es la demostración de replicación activa para el VHB. La positividad de la determinación del DNA en VHB del suero de un receptor en el trasplante hepático, supone la recidiva de la infección en un 100% de los casos. La sustitución hepática disminuye transitoriamente el título de HBsAg en sangre (34-38); sin embargo, el virus es difícil de erradicar, pudiendo asegurarse que la infección viral persistirá y que se producirá una hepatitis recurrente que impedirá la recuperación y curación de la mayoría de los pacientes (36,37,39). Para impedir la infección recurrente por VHB en el nuevo hígado, se han utilizado aisladamente o en combinación la globulina hiperinmune de la hepatitis B (38-40), la vacuna de la hepatitis B (38) y el alfa-interferón (41). La efectividad de estas terapias en disminuir la reinfección o la antigenemia no ha sido establecida (42), si bien han sido publicados algunos estudios optimistas combinando inmunización activa y pasiva (38). En centros con gran experiencia, la supervivencia a los dos años de los pacientes trasplantados por cirrosis posthepatitis B llega al 73% (8).

1.3.1.3. Cirrosis por virus de la hepatitis delta (VHD). Los criterios de indicación del trasplante son los mismos que en las cirrosis debidas al VHB. Globalmente, la evolución natural de las cirrosis debidas al VHD es bastante sombrío (43). El riesgo de persistencia de la infección viral B y de la infección viral delta son elementos que llevan a algunos equipos a no realizar trasplante en estos casos. Sin embargo, los resultados en los pacientes trasplantados por cirrosis posthepatítica B-delta no son malos, llegando al 84% de supervivencia a los 2 años (8).

1.3.1.4. Cirrosis por virus de la hepatitis C (VHC). El virus C, al igual que los B Y D, puede reinfectar el injerto con consecuencias que pueden ser muy graves (44). El VHC está implicado en el 60-96% de las hepatitis postrasplante, una vez excluidos el CMV y el VHB (45,46). La reinfección por VHC se produce en prácticamente el 100% de los pacientes trasplantados por una cirrosis secundaria a este virus (47). Además, el VHC puede ser adquirido a través del órgano injertado en una elevada proporción, si los donantes son Ac-VHC positivos (48). Si bien el alto riesgo de reinfección es universalmente aceptado, existe aún controversia sobre las implicaciones de una serología de virus C positiva en el donante (49).

1.3.1.5. Cirrosis alcohólica. Aunque la enfermedad hepática causada por alcohol es la causa más frecuente de enfermedad hepática terminal en Norteamérica y Europa, hasta recientemente, no han sido trasplantados muchos pacientes en relación a la incidencia de la enfermedad (50,51). Distintos factores han

contribuido a este hecho: muchos pacientes tienen una edad superior a 65 años, existe con frecuencia afectación extrahepática severa concomitante (miocardiopatía, pancreatitis crónica, neuropatía, afección neoplásica, atrofia cerebral) y, finalmente, un contexto psicológico y sociofamiliar incompatible con el seguimiento del trasplante (50).

Sin embargo, durante los últimos años el número de pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica ha aumentado progresivamente, sobre todo a partir de la publicación de resultados equiparables a los trasplantados por otras etiologías (52,53). Aunque algunos autores propugnan un periodo de abstinencia fijo previo al trasplante hepático (54,55), otros han criticado estos criterios de selección y han obtenido resultados favorables sin este requerimiento (51,52).

Recientemente, se ha propuesto un enfoque multidisciplinario para evaluar los candidatos con cirrosis alcohólica, en el cual se valoran aspectos médicos, quirúrgicos y psiquiátricos, con objeto de identificar aquellos pacientes con mayores posibilidades de abstinencia alcohólica en el periodo postrasplante (51).

1.3.1.6. Cirrosis biliar secundaria. Algunas cirrosis pueden ser secundarias a anomalías anatómicas de las vías biliares, a una litiasis intrahepática o a un traumatismo quirúrgico de la vía biliar. El trasplante puede plantearse cuando es imposible o ineficaz una intervención sobre las vías biliares o cuando se haya constituido el estadio de cirrosis con persistencia de la colestasis clínica a pesar de una derivación biliar permeable.

El trasplante está indicado en caso de ictericia permanente, ascitis y complicaciones de la hipertensión portal. La indicación en estos pacientes, frecuentemente multioperados, debe realizarse precózmente, ya que existen, a menudo, adherencias inflamatorias englobando el hígado y el pedículo hepático, y la fase de hepatectomía puede llegar a ser muy hemorrágica cuando están presentes hipertensión portal, ascitis e insuficiencia hepática (8).

1.3.1.7. **Cirrosis autoinmune.** Actualmente, se reconocen dos grupos: el tipo 1, con presencia en suero de anticuerpos antimúsculo liso y el tipo 2, con presencia de anticuerpos anti-LKM1 séricos. El trasplante está indicado en los siguientes casos:

- Cuando, a pesar de un tratamiento inmunosupresor bien llevado, aparecen complicaciones como ascitis o hemorragia digestiva, sobre todo si la enfermedad es evolutiva: constitución de una cirrosis, aparición de varices esofágicas o caida de los factores de la coagulación.

- En las formas graves de entrada, en las que la enfermedad se manifiesta por ascitis o infección del líquido ascítico con caida de los factores de la coagulación, el trasplante puede indicarse de urgencia. Si el paciente nunca ha sido tratado con inmunosupresores, se puede realizar un tratamiento médico de prueba con un periodo de observación breve, que irá seguido del trasplante hepático si no se observa una mejoría rápida.

- En las formas fulminantes, en las que el tratamiento inmunosupresor es habitualmente ineficaz (8).

1.3.1.8. Colangitis esclerosante primaria. Se trata de una enfermedad que afecta a las vías biliares extrahepáticas e intrahepáticas de grueso calibre. Biológica y clínicamente existe una colestasis. La colangiografía muestra imágenes de estenosis y dilataciones en el conjunto del árbol biliar, con rarefacción del colangiograma intrahepático. La evolución está marcada por episodios de colangitis, la aparición de ictericia y constitución de una cirrosis biliar secundaria (8).

Las indicaciones del trasplante son similares a las de la CBP, pero los resultados son peores en virtud de:

- El riesgo de colangiocarcinoma presente en el momento del trasplante y de su recidiva después del mismo.

- Antecedentes de cirugía hepática múltiple, colangitis y sepsis hepática.

- Antecedentes de enfermedad inflamatoria (rectocolitis ulcerohemorrágica) con una eventual colectomía total. Se prestará especial atención a la búsqueda de un cáncer de colon oculto (50).

Aquí también se plantea el problema de la recurrencia después del trasplante (56), pero también se han descrito "pseudocolangitis esclerosantes" después del trasplante por otras causas (50).

1.3.2. Tumores hepáticos malignos. Inicialmente, el trasplante hepático parecía una opción excelente, pero la alta tasa de recurrencia y la baja supervivencia publicadas por Iwatsuki et al. 1985 (57), contribuyeron a un replanteamiento de las indicaciones. Para el equipo de Hannover (58) deben distinguirse

2 periodos: entre 1975 y 1983, con una supervivencia a 1,2 y 5 años del 20.8%, 16.7% y 8.3%, respectivamente, y el periodo 1984-1987 con una supervivencia del 55.9%, 42.3% y 42.3% a 1,2 y 3 años, respectivamente (mediana de supervivencia de 8.67 frente a 37 meses en el segundo periodo). Esta mejora en los resultados refleja un mejor manejo perioperatorio, pero sobre todo una mejor selección de los pacientes, lo cual también ha sido confirmado por otros grupos (5,59,60).

1.3.2.1. Carcinoma hepatocelular. Los resultados más favorables han sido obtenidos en tumores asintomáticos descubiertos incidentalmente en un trasplante hepático por enfermedad hepática crónica (57). En el estudio preoperatorio deben realizarse un scanner torácico y una gammagrafía ósea a la búsqueda de metástasis. Algunos equipos preconizan una laparotomía exploradora antes del trasplante en busca de una diseminación extrahepática, pero esto sólo parece adecuado cuando existan dudas respecto a dicha diseminación extrahepática, para evitar al paciente la angustia de la espera de un injerto (8).

Actualmente parece razonable pensar que la indicación de elección es el pequeño cáncer sobre el hígado cirrótico, ya que el riesgo de recidiva tumoral sobre el hígado restante es del 100% a los 5 años en las hepatectomías parciales por carcinoma hepatocelular sobre cirrosis (8).

Un tipo histológico de pronóstico más favorable es el carcinoma fibrolamelar. Es una buena indicación para el trasplante, ya que la exéresis por hepatectomía parcial no siempre es posible desde el punto de vista carcinológico. El

riesgo de recidiva no es nulo, pudiéndose explicar por el hecho de que son trasplantados pacientes con tumores muy grandes (8,50).

1.3.2.2. **Hemangioendotelioma epitelioide.** El trasplante está indicado en caso de tumor inextirpable por hepatectomía parcial y ausencia de invasión extrahepática (8). Existen casos de supervivencia prolongada tras trasplante hepático (61), pero también se han descrito recidivas tumorales (62).

1.3.2.3. **Colangiocarcinoma.** Se han publicado resultados discordantes en este tipo de tumor. Para muchos se trata del tumor que presenta mayor riesgo de recidiva, probablemente por su gran difusión por las vainas nerviosas, perinerviosas y ganglios (8). Para O´Grady et al. (59), estos tumores tienen una tasa de recurrencia del 71.4 al 100%, según el carácter central o periférico, en pacientes vivos tres meses después del trasplante. Según Ringe et al. (58), la supervivencia a los 2 años en pacientes sin afectación ganglionar regional es del 64.1% frente a menos de 1 año en caso de afectación ganglionar (mediana de supervivencia de 35 frente a 7.25 meses respectivamente).

1.3.2.4. **Angiosarcoma.** Se ha realizado trasplante en un número limitado de casos, con recidivas precoces y rapidamente fatales (63).

1.3.2.5. **Metástasis hepáticas.** En la mayoría de los centros, los tumores metastásicos no se consideran una indicación aunque el

tumor primitivo haya sido resecado (50). Se han realizado algunas tentativas con el resultado de recidivas frecuentes (8). Una excepción la constituyen los tumores endocrinos metastásicos, donde se han obtenido buenos resultados tras el trasplante hepático y exéresis del tumor primitivo, o tras la realización de un "cluster" (resección de todo el compartimento supramesocólico: hígado, estómago, duodeno, páncreas y colon derecho) (63,64).

1.3.3. Síndrome de Budd-Chiari. Esta enfermedad se caracteriza por la trombosis de una o varias venas suprahepáticas con la consiguiente congestión intrahepática, formación de ascitis e hipertensión portal; también puede producirse trombosis de la cava. Secundariamente se desarrollarán fibrosis y cirrosis. La enfermedad puede tener un curso agudo o fulminante o bien subagudo ocrónico. Puede aparecer tras un trauma hepático o debido a diversas enfermedades asociadas a un estado de hipercoagulabilidad (déficit de proteínas de la coagulación, síndrome mieloproliferativo latente o manifiesto). En ocasiones no se identifica la causa subyacente. El pronóstico sin tratamiento es malo y la mayoría de los pacientes mueren a los 2-3 años del diagnóstico debido a sangrado por varices o a fallo hepático (65).

El tratamiento de elección es la derivación portosistémica, sea por anastomosis mesocava o portocava (66), o más raramente por derivación meso atrial (67), cuando la vena cava inferior no es permeable. El trasplante hepático está indicado cuando existe una cirrosis establecida, o ante un síndrome de Budd-Chiari

hiperagudo con fallo hepático fulminante (8,68). Queda aún por establecer el papel del trasplante hepático en los casos tempranos donde hasta ahora se han realizado procedimientos derivativos, y comparar los resultados entre ambas técnicas (68).

Una vez realizado el trasplante hepático, es indispensable identificar y tratar la enfermedad tromboembólica asociada. Asímismo, se ha insistido en la importancia de la anticoagulacón prolongada, aunque no parece necesario una vez curada la enfermedad subyacente por el hígado trasplantado (8,68).

1.3.4. Hidatidosis hepática. Es el resultado de la localización en el hígado de la enfermedad hidatídica producida por la larva del Echinococcus granulosus, Taenia echinococcus y Echinococcus echinococcociferus. Puesto que no ha sido desarrollado ningún agente parasiticida efectivo, esta entidad debe ser tratada mediante cirugía, que en algunos casos debe ser muy agresiva (69).

Algunas veces, el crecimiento del quiste o el tratamiento (con afectación de estructuras vasculares o biliares), produce fallo hepático agudo o crónico. Además, la asociación de hidatidosis y colangitis esclerosante secundaria es relativamente frecuente. En estos casos de evolución fatal, el trasplante hepático es la única alternativa, y puede ser realizado con buenos resultados a pesar de la dificultad que supone la intervención en pacientes que tienen una o más operaciones previas sobre el hígado (70).

1.3.5. Equinococosis alveolar. Causada por el crecimiento

intrahepático del Echinococcus multilocularis larvae, una tenia similar al *echinococcus granulosus*, pero que ocasiona una enfermedad totalmente diferente. En contraste con el E. granulosus, la larva del E. multilocularis crece indefinidamente, produce necrosis hepática, induce una gran reacción granulomatosa y las lesiones nunca se limitan por una reacción fibrosa. Aunque la indicaciones del trasplante hepático no han sido todavía claramente definidas, parece que debería realizarse sin retraso en pacientes con síndrome de Budd-Chiari, cirrosis biliar secundaria y en aquellos en los que no se puede realizar una hepatectomía por afectación de ambos lóbulos hepáticos (71).

1.3.6. Enfermedades metabólicas del hígado.

1.3.6.1. **Enfermedad de Wilson.** Tiene, siguiendo a Sternlieb et al. (72), 3 tipos de indicaciones:

- Los pacientes con una hepatitis fulminante.
- Los pacientes con una cirrosis descompensada que no responden a la D-Penicilamina.
- Los pacientes que desarrollan una insuficiencia hepática severa tras interrumpir la D-Penicilamina voluntariamente o por efectos indeseables.

El pronóstico después del trasplante es excelente sin ninguna evidencia de acúmulo de cobre en el nuevo hígado. Se aprecia una eliminación progresiva de la sobrecarga de cobre del organismo, una normalización del cobre en orina y de la ceruloplasmina sérica, una desaparición del anillo de Kayser-

Fleischer y una disminución de las alteraciones neurológicas preexistentes (8,50).

1.3.6.2. Tirosinemia. Se trata de un trastorno metabólico hereditario caracterizado por un déficit de la enzima fumaril-aceto-acetato, lo que da lugar al acúmulo de metabolitos de la tirosina que son tóxicos para el hígado (73). La disfunción hepática asociada a la tirosinemia cursa en forma de fallo agudo o bien crónico hacia la cirrosis y hepatoma (74). El trasplante hepático es el tratamiento de elección de los enfermos con tirosinemia, incluidos los casos con hepatocarcinoma asociado (75).

1.3.6.3. Déficit de alfa 1 antitripsina. La alfa 1 antitripsina es una glucoproteína sintetizada en el hígado que inhibe el 90% de la actividad de las proteasas séricas. El déficit de alfa 1 antitripsina es una enfermedad congénita autosómica recesiva, cuya historia natural es muy variable. Algunos enfermos desarrollan una cirrosis precoz falleciendo por fallo hepático en un corto espacio de tiempo, mientras que otros llegan a la edad adulta sin evidencia de enfermedad hepática, o bien presentan alteraciones hepáticas mínimas en cualquier época de su vida (76). La supervivencia actuarial a los 5 años del trasplante en adultos es del 60% (74).

1.3.6.4. Hemocromatosis idiopática. Trastorno metabólico congénito caracterizado por una absorción anormal del hierro, que se deposita en los tejidos. La alteración absortiva parece

residir en las células epiteliales intestinales (77). Las manifestaciones hepáticas se desarrollan habitualmente entre los 40 y 70 años. Histológicamente se observa un depósito de hemosiderina en los tejidos, con desarrollo subsiguiente de fibrosis hepática y eventual cirrosis portal en los estadios finales de la enfermedad que, incluso, puede complicarse con la aparición de un hepatoma (74).

1.3.6.5. Galactosemia.

1.3.6.6. Enfermedad de Crigler-Najjar tipo 1.

1.3.6.7. Hiperlipoproteinemias tipos II y IV.

1.3.6.8. Protoporfiria.

1.3.6.9. Síndrome del histiocito azul marino.

1.3.6.10. Glucogenosis tipos I y IV.

1.3.7. Hepatitis fulminantes y subfulminantes. La hepatitis fulminante se define por la aparición, en una persona sin enfermedad hepática conocida y en el curso de una hepatitis aguda, de una encefalopatía menos de 15 días después de la aparición de la ictericia. Se habla de hepatitis subfulminante cuando la encefalopatía aparece de 15 días a tres meses después de la instauración de la ictericia (78). En todos los casos la encefalopatía se asocia a una caida de los factores de la

coagulación. La evolución natural de la hepatitis fulminante y subfulminante es mala, con una mortalidad global del 80% (79).

Las causas son virales, medicamentosas, tóxicas, metabólicas y en un tercio de los casos, la etiología permanece desconocida (78).

Cuando se plantee la realización de un trasplante hepático deben tenerse en cuenta dos aspectos:

- Hay que intentar definir los pacientes que van a curar espontáneamente y los pacientes que van a morir, que son los que tienen que ser trasplantados.

- La indicación del trasplante debe realizarse lo más precozmente posible, ya que la evolución espontánea puede llevar a la muerte en pocas horas o pocos días y el tiempo para encontrar un donante es impredecible (8).

Aunque se han apreciado diferencias en la supervivencia según la etiología (mejor para la hepatitis A, B-Delta y tóxica por paracetamol) y la edad (peor en pacientes mayores de 30 años) (8,80), los dos elementos pronósticos determinantes en la evolución de una hepatitis fulminante son la importancia de las alteraciones nerológicas y el descenso de los factores de la coagulación (81). Así, independientemente de la etiología, la existencia de confusión o coma con un factor V menor del 20%, se asocian con más de un 90% de mortalidad y se consideran criterios para realizar un trasplante hepático urgente (8,80).

Debido a la evolución súbita de este cuadro, es preciso utilizar el primer injerto disponible, lo que ocasiona, a veces, el implante de hígados de grupos sanguíneos incompatibles, la utilización de injertos de mala calidad en los que el

funcionamiento es aleatorio y la realización de trasplantes parciales en caso de incompatibilidad de tamaño entre el donante y el receptor. Estas dificultades particulares son responsables de una mortalidad postoperatoria mayor y de una tasa de retrasplante más alta que en los casos de trasplante electivo por hepatopatía crónica (82-87).

A pesar de estos problemas, la supervivencia al año de los pacientes trasplantados por hepatitis fulminante oscila entre el 65% y el 75%, según los grupos, y varía poco con el seguimiento (80,82,83).

1.3.8. Traumatismo hepático masivo. En estos casos existe una lesión de los elementos del hilio hepático, hemobilioperitoneo, shock hipovolémico y devascularización hepática. En algunos de estos enfermos no es suficiente con la hemostasia, desbridamiento o resección hepática, sino que es necesario realizar un trasplante como única solución para mantenerlos con vida (88-90).

1.4. SELECCION DEL DONANTE DE ORGANOS

El proceso del trasplante se inicia con el hallazgo de un donante de órganos adecuado. Los criterios para la selección del donante, aunque esencialmente establecidos y consensuados, varían en los distintos centros y cambian con cierta frecuencia. A medida que el trasplante hepático se hace más universal y se crean nuevos programas, cada uno determina sus propios criterios específicos para la aceptación de los donantes (17). En los

programas más acreditados, en los que la lista de espera de futuros receptores puede ser larga y la escasez de donantes un problema, se ha observado que los resultados a largo plazo pueden ser igualmente satisfactorios con criterios de aceptación de donantes más amplios y liberales (91).

Las dos características principales que se requieren para el emparejamiento adecuado de donante y receptor son el tamaño del injerto y el grupo sanguíneo; sin embargo estos criterios no tienen carácter absoluto (17).

Si el paciente en espera de trasplante se halla estabilizado, generalmente es posible aguardar a tener un órgano de tamaño adecuado. Esto es más difícil en pacientes en estado crítico o en niños pequeños, en los que puede ser imposible encontrar un órgano del tamaño apropiado antes de que se deteriore más el receptor. Por estos motivos, los criterios de tamaño también se han liberalizado, incluyendo el uso injertos parciales tanto de cadáver como de donante vivo (17).

Debido al descenso de la tasa de supervivencia y a la posibilidad de que aparezcan reacciones de injerto contra el huésped, el grupo sanguíneo ABO sigue siendo un criterio importante a la hora del emparejamiento del receptor y el donante. Al igual que ocurre con el tamaño, no se trata de un criterio absoluto y puede omitirse ante un paciente en estado crítico (17).

Las <u>contraindicaciones absolutas</u>, aceptadas hoy día, para la utilización de un hígado son las siguientes (92):

- Ausencia de latidos cardiacos.
- Infección:* Septicemia no tratada.

* Anticuerpos anti-VIH positivos.
* Hepatitis viral.
* Encefalitis viral.
* Síndrome de Guillain-Barré.
* Tuberculosis activa.

- Enfermedad hepatobiliar.
- Presencia de sustancias tóxicas específicas.
- Presencia de neoplasias extracerebrales.

La discrepancia entre el número de donantes y receptores supone que cada donante rechazado por contraindicaciones médicas, representa la pérdida potencial de la vida de un receptor. Por el contrario, el trasplante de un hígado que no funcione puede ocasionar la muerte inmediata de un paciente que, de otra forma, podría haber vivido durante algún tiempo a pesar de su enfermedad hepática. Por ello, la utilización de un donante hepático debe basarse no sólo en los criterios del donante, sino también en la expectativa de vida del receptor (93).

Aunque una revisión multicéntrica realizada en los Estados Unidos, entre Octubre de 1987 y Diciembre de 1989, demostró diferencias en la supervivencia al año entre receptores de hígados de donantes de 15 a 45 años con respecto a receptores de donantes de 45 a 55 años (94),y algunos autores han corroborado esta ventaja a favor de los donantes más jóvenes (95,96), diversos estudios han demostrado posteriormente que no existen diferencias ni en la función del injerto, ni en la supervivencia del paciente cuando se utilizan donantes de más de 50 años (97-99). Por tanto, la exclusión de donantes hepáticos basada unicamente en la edad no tiene confirmación científica.

Otros datos referentes al donante, como la causa de muerte (95), estancia prolongada en UCI (95,96,98), bilirrubina aumentada (95), tensiones arteriales bajas mantenidas unidas a dopamina a altas dosis (98), peso del donante superior a 100 Kg (98), GPT y sodio elevados (100), tiempos de isquemia largos (95) e hígados de donantes femeninos trasplantados a receptores masculinos (101), han sido relacionados con daño hepático y mala función del injerto. Sin embargo, ninguno de los parámetros normalmente utilizados en la evaluación de un donante han demostrado poder predecir la buena función del injerto (91,102). Actualmente, la única prueba en el donante que ha demostrado ser pronóstica del mal funcionamiento del injerto trasplantado es una concentración sérica de monoetilglinaexilidida (MEGX) menor de 90 μg/l (103).

Si se plantean dudas acerca de la validez del donante, siempre es preferible evaluar el hígado intraoperatoriamente. Aunque se trata de una valoración subjetiva, se obtiene mucha información a través del examen directo de la consistencia y color del hígado, así como el aspecto de la bilis en el momento de seccionar las vías biliares (17). Asímismo, la realización de biopsias intraoperatorias en el donante puede ayudar a descartar aquellos hígados con esteatosis severa, pues se ha demostrado que su implantación se relaciona con una mayor incidencia de fallo primario del injerto (104-106).

1.5. ASPECTOS QUIRURGICOS

1.5.1. HEPATECTOMIA DEL DONANTE

Se han desarrollado diversas técnicas para la extracción del hígado. Su elección depende de las preferencias y la experiencia del equipo quirúrgico, así como de la estabilidad hemodinámica del donante (109,110). Las técnicas que se emplean actualmente son la llamada técnica estándar y la de perfusión rápida.

Normalmente, el hígado forma parte de una extracción combinada con otros órganos que, en orden de frecuencia, son: hígado y riñones, hígado, riñones y corazón o hígado, riñones y corazón-pulmón (109).

En época más reciente, sobre todo entre los equipos que realizan también trasplante de páncreas, se han impuesto las técnicas de extracción hepática y pancreatico-duodenal combinadas (110-112).

1.5.1.1. Técnica estándar. La extracción comienza con una laparotomía xifopubiana, y esternotomía en caso de extracción cardiaca concomitante. Para obtener un campo mejor, esta incisión vertical se completa con otra horizontal perpendicular a ella, y que transcurre desde el flanco derecho al izquierdo pasando por encima del ombligo. En primer lugar se exploran las posibles anomalías vasculares (origen de la arteria hepática común o derecha en la mesentérica superior, hepática izquierda de la coronaria, etc). Posteriormente se aborda el espacio retroperitoneal, seccionando la reflexión peritoneal del colon derecho y de la región ileocecal, alcanzando la base del mesocolon por encima de las venas renales donde se diseca y rodea con ligaduras el origen de la arteria mesentérica superior. A

continuación se diseca y liga en su origen la arteria mesentérica inferior. Acto seguido se diseca y se aisla la aorta abdominal infrarrenal, ligando sus ramas lumbares si se va a hacer la perfusión a través de la aorta. En caso de preferir la perfusión a través de una de las arterias iliacas, se disecan y aislan ambas arterias iliacas comunes. Un proceso similar se sigue con la vena cava infrarrenal, a través de la cual se drenará la sangre del cadáver al iniciar la perfusión.

A nivel del hilio hepático, la disección y sección del colédoco se efectúa lo más distalmente posible, realizándose una colecistotomía para el lavado de las vías biliares y así evitar la autolisis.

La disección vascular hiliar se inicia con la ligadura y sección de los vasos pilóricos y la arteria gastroduodenal. La arteria esplénica se diseca y secciona en su proximidad al tronco celíaco. Traccionando de la curvadura menor gástrica hacia arriba, se ligan y seccionan, de modo sucesivo, la vena y la arteria gástrica izquierdas, permaneciendo de esta manera la arteria hepática común como la única rama permeable del tronco celíaco.

A la aorta supracelíaca se accede seccionando los pilares diafragmáticos y el ligamento arcuato, pasando ligaduras gruesas alrededor de la misma.

La cabeza del páncreas se secciona entre ligaduras para disecar más fácilmente el tronco venoso espleno-porto-mesentérico. La vena esplénica es la que habitualmente se canula para perfundir el hígado, utilizando la vena mesentérica superior cuando el calibre de la primera es pequeño. En el momento de la

canulación de la vena se procede a la heparinización sistémica del cadáver (3 mg/Kg de peso).

Los extremos distales de la aorta y de la cava o de los vasos iliacos se ligan, canulando después los extremos proximales de estos vasos. Se continúa con la ligadura de la arteria mesentérica superior, vena mesentérica superior y aorta supracelíaca, momento preciso en el que se inicia la perfusión con solución de preservación de Belzer a través de la aorta infrarrenal y la vena esplénica, y la evacuación de la sangre del cadáver a través de un tubo colocado en la vena cava.

Mientras se lleva a cabo la perfusión se completa la hepatectomía: sección del diafragma, aurícula derecha, glándula suprarrenal derecha, aorta supracelíaca y vena cava por encima de las venas renales, extrayendo así el injerto que se coloca dentro de una bolsa con solución de Belzer rodeada de otra con hielo.

1.5.1.2. **Técnica de perfusión rápida.** Está indicada en donantes con inestabilidad hemodinámica y riesgo inminente de parada cardiaca.

Se diseca, liga y secciona la arteria mesentérica inferior y se aisla y canula la vena mesentérica inferior, disecando y rodeando con ligaduras la aorta supraceliaca y disecando también e introduciendo un tubo en la aorta abdominal distal.

Una vez anudada la aorta supracelíaca, se inicia la perfusión con solución de Belzer a través de la aorta abdominal distal. Hasta el momento de la perfusión sólo se precisan 15-20 minutos, y 45-80 minutos para completar la extracción que se

realiza como en la técnica estándar.

La calidad de los órganos extraidos con la técnica rápida no difiere de la obtenida con la estándar (108).

1.5.2. OPERACION EN EL RECEPTOR

1.5.2.1. TRASPLANTE HEPATICO ORTOTOPICO TOTAL

Actualmente, la técnica más extendida, con escasas variaciones, es la diseñada por el equipo de Pittsburgh (109,113-116).

1.5.2.1.1. Hepatectomía en el receptor. La incisión subcostal bilateral en T invertida y en "Mercedes" son las más utilizadas. Cuando es posible, se lleva a cabo la identificación de los elementos del hilio hepático, ligando y seccionando la arteria hepática y la vía biliar lo más cerca posible del hígado, para facilitar su posterior reconstrucción. Si la disección es difícil (intervenciones previas, hipertensión portal, etc), se clampa el hilio y se secciona en bloque, identificando posteriormente sus estructuras. La vena porta se esqueletiza y se prepara en caso de que vaya a utilizarse bypass veno-venoso.

Los ligamentos que anclan el hígado (falciforme, triangulares y coronarios) son seccionados, elevándose el lóbulo derecho hacia la izquierda, lo que facilita la disección. Finalmente se realiza el clampaje y sección de la vena cava supra e infrahepática, momento en el que puede extraerse el hígado.

1.5.2.1.2. Bypass venovenoso. Desde los estadios finales de la hepatectomía en el receptor hasta la implantación del injerto hepático, se clampan la vena porta y la vena cava inferior del receptor, con lo que disminuye el retorno venoso al corazón. La oclusión de la vena porta produce hipertensión esplácnica, congestión del intestino, aumento de la concentración de lactato y hemorragias en las zonas de disección. La oclusión de la vena cava produce hipertensión renal, estasis venoso y disminución del retorno venoso al corazón. El empleo del bypass venovenoso sin heparina, introducido en 1982, pretendió evitar en gran parte estos problemas (117). Para ello se insertan catéteres en la vena porta y en la vena cava inferior a través de la vena femoral. Una bomba centrífuga atraumática impulsa la sangre que proviene de estos catéteres y la dirige hacia el corazón a través de una cánula introducida en la vena axilar. Los defensores de la utilización del bypass (118-120) esgrimen una serie de motivos que justifican su uso:

- La presión de llenado cardiaco se mantiene, y aunque el rendimiento cardiaco disminuye, esto sucede en menor grado que cuando no se utiliza el bypass.

- La función renal es significativamente mejor.

- Se utiliza menor cantidad de sangre y existe mayor comodidad para realizar la hemostasia después de la hepatectomía.

- Mayor supervivencia a los 30 días de los enfermos en los que se ha utilizado bypass (91.1% frente a 73%). Esta diferencia no es significativa a los 90 días.

Los autores que abogan por la no utilización del bypass (121,122) lo hacen en base a estos resultados:

- Aunque desde el punto de vista fisiológico es deseable mantener las presiones de retorno venoso y del llenado cardiaco, desde el punto de vista práctico esto no ofrece ninguna ventaja real en los pacientes que tienen buena función cardiaca. Cuando ésta está alterada sí es beneficioso el bypass. Además, al no utilizar el bypass, se evita la sobrecarga y el edema pulmonar subsiguiente al retirar dicho bypass.

- A pesar de no utilizar bypass, no se ha detectado ningún caso de fallo renal, aunque disminuya la diuresis durante la fase anhepática.

- No se ha transfundido mayor cantidad de sangre en los enfermos sin bypass. Las mayores pérdidas sanguíneas se presentan en la fase de hepatectomía o por fallo en el funcionamiento del injerto.

- La supervivencia a los 30 y 90 días ha sido similar a las series publicadas con bypass.

- El bypass añade un riesgo aumentado de tromboembolismo, sobre todo en los enfermos en los que ya existe (síndrome de Budd-Chiari y poliquistosis hepática).

- La utilización del bypass supone un gasto adicional.

Finalmente, estudios de Jugan et al. (123) demostraron que la utilización del bypass venovenoso no previene la aparición del síndrome de postreperfusión consistente en hipotensión, bradicardia, vasodilatación sistémica, incremento de las presiones de llenado cardiaco y disfunción miocárdica.

1.5.2.1.3. Implantación del hígado. En primer lugar, se realiza la anastomosis de la vena cava por encima y por debajo del

hígado. Mientras se realiza la anastomosis de la cava infrahepática se elimina la solución de preservación, que tiene un alto contenido en potasio, mediante lavado con Ringer lactato (250-500 cc) a través de la porta, antes de finalizar la sutura de la cara anterior.

Si se ha realizado bypass, se retira la cánula intraportal y se realiza la anastomosis de la vena porta. En este momento, el hígado se halla revascularizado sólo mediante el flujo portal. Cuando la vena porta está trombosada, esclerosada o es demasiado corta, se utiliza un injerto de vena iliaca interpuesta entre la vena porta del donante y la del receptor o, cuando el tronco espleno-mesaraíco está afectado, entre la vena porta del donante y la mesentérica superior del receptor.

A continuación, se realiza la anastomosis de la arteria hepática, preferiblemente por unión de la arteria hepática común del receptor con el tronco celíaco del donante, aunque existen muchas variantes. En caso de existir en el donante una arteria hepática derecha procedente de la arteria mesentérica superior se opta por dos soluciones: anastomosis de la arteria hepática derecha del donante con la esplénica del receptor y del tronco celíaco del donante con la arteria hepática del receptor, o bien anastomosis del tronco celíaco del donante con el tronco de la arteria mesentérica superior del donante y de la arteria mesentérica superior del donante con la arteria hepática del receptor. Cuando, por diversas circunstancias, no puede realizarse una anastomosis con la arteria hepática del receptor, se recurre a una interposición de un injerto de arteria ilíaca que une el tronco celíaco del donante con la aorta del receptor.

La estandarización de la reconstrucción de las vías biliares ha logrado reducir notablemente la incidencia de complicaciones postoperatorias. Existen dos métodos fundamentales para esta reconstrucción (109). El método preferido es la coledoco-coledocostomía sobre un tubo en T. Las ventajas de esta técnica son: preservación del esfínter de Oddi, control de la producción de bilis y realización de una colangiografía cuando sea necesario. El tubo en T suele retirarse a los 3-4 meses. Esta técnica sólo puede emplearse si no hay procesos malignos ni patología de las vías biliares o discrepancias significativas en el tamaño de las vías biliares del donante y el receptor. El procedimiento alternativo es una hepaticoyeyunostomía en Y de Roux sobre tubo de drenaje interno. Una tercera alternativa, la llamada técnica de Waddell-Calne, utiliza la vesícula biliar como conducto interpuesto entre las vías biliares del donante y del receptor (124). Este procedimiento prácticamente no lo utiliza nadie, pero podría emplearse si las dificultades técnicas impidieran crear un asa yeyunal en Y de Roux.

1.5.2.1.4. TRASPLANTE HEPATICO ORTOTOPICO CON PRESERVACION DE LA VENA CAVA (PIGGYBACK)

"Piggyback" es el término anglosajón que describe la forma de llevar a alguien "a caballo sobre la espalda". Esta metáfora ilustra perfectamente la técnica del trasplante hepático que consiste en conservar la continuidad de la vena cava del receptor, para implantar un segmento de vena cava del injerto que englobe la salida de las venas suprahepáticas. El interés de esta técnica es el evitar el riesgo de estenosis que acompaña la

confección de 2 anastomosis cava inferior en la técnica estándar. Además, minimiza los trastornos hemodinámicos que suceden durante la fase de oclusión de la cava y la superficie cruenta del área de disección es menor, con lo cual la hemostasia es más fácil. Esta técnica, prácticamente generalizada entre todos los grupos de trasplante, tiene una especial aplicación cuando existe disparidad de tamaño entre el hígado donante (menor) y el receptor (mayor), siendo aplicable también en los trasplantes parciales (125-127).

1.5.2.2. TRASPLANTE HEPATICO ORTOTOPICO PARCIAL

La escasa disponibilidad de donantes pediátricos ha dado lugar al diseño de técnicas de trasplante hepático parcial. Estas técnicas también son aplicables cuando una hepatitis fulminante o el fracaso del injerto requieran un trasplante urgente y no se encuentre el donante adecuado.

1.5.2.2.1. Trasplante hepático "reducido". Esta técnica, iniciada por Bismuth y Houssin (128), ha sido realizada posteriormente por todos los grupos de trasplante infantil, obteniéndose resultados similares a los del órgano completo (129-134). El trasplante de un hígado reducido de tamaño permite que exista una relación de pesos iniciales de uno a seis, lo que hace posible una diferencia de pesos de 300 a 500% entre el donante y el receptor (17). Los injertos que con mayor frecuencia se utilizan son los siguientes: segmentos II, III y IV; V, VI, VII y VIII; II y III; I, II y III; y IV, V, VI, VII y VIII (131-133). Cuando sólo se trasplantan los segmentos II y III, la vena cava retrohepática del receptor no

tiene que resecarse ya que debe de anastomosarse con la vena suprahepática izquierda del donante (131). Cuando el injerto utilizado es de los segmentos II, III y IV, se aconseja reducir el diámetro de la vena cava para evitar discrepancias de tamaño. El resto de la implantación es similar a la de un injerto hepático entero, y la posición exacta tiene una importancia esencial para prevenir la torsión de los vasos (132). La hemostasia de la superficie de sección hepática se hace con suturas, ligaduras, electrocoagulación, coagulación con Argón, "tissucol", etc (133,134).

1.5.2.2.2. Trasplante hepático "compartido" ("Split liver"). Permite obtener dos injertos viables a partir de un solo donante e implantarlos en diferentes receptores. Consiste en dividir en dos el parénquima hepático, así como las estructuras vasculares e hiliares. A la hora de realizar la división, los troncos comunes de los vasos se quedan con el hígado derecho. Los injertos derechos se colocan con una técnica similar a los trasplantes de hígado completo, mientras que los izquierdos se implantan dejando "in situ" la cava del receptor, anastomosando a ésta la vena suprahepática izquierda del donante o mediante una interposición de injerto de vena ilíaca. Las anastomosis de la vena porta y arteria hepática también requieren, a veces, la interposición de un injerto vascular ilíaco. La vía biliar se reconstruye mediante una colédoco-yeyunostomía en Y de Roux (87,135,136,137).

1.5.2.2.3. Trasplante hepático de donante vivo. El obtener un

injerto de hígado (segmentos II y III) de un familiar vivo, habitualmente de los padres, para implantarlo en un receptor pediátrico es un procedimiento técnicamente posible y que se ha realizado con éxito en numerosos casos (138,139).

1.6. SOLUCIONES DE PRESERVACION HEPATICA

Antes de 1988, la solución estándar para la preservación del injerto hepático era la de Collins o Eurocollins, que conseguía una función aceptable del injerto cuando el tiempo de preservación era de ocho horas o menor (140). Esta limitación en el tiempo de preservación hacía que el trasplante sólo pudiera realizarse de forma urgente.

En 1987, Wahlberg et al. (141) preservaron con éxito un páncreas canino durante 72 horas utilizando para ello una nueva solución desarrollada en la Universidad de Wisconsin (UW). Algo más tarde, en 1987, Jamieson et al. (142) publicaron tiempos de preservación hepática de 24 a 30 horas en una serie consecutiva de trasplantes hepáticos ortotópicos caninos. Basados en estos resultados experimentales favorables, la solución UW fue introducida en la preservación hepática clínica en Junio de 1987 (143,144).

La presencia en esta solución del anión lactobionato y el trisacárido rafinosa parece ser fundamental para impedir el edema celular inducido por la hipotermia (143). De interés significativo es la diferencia en los hallazgos histológicos entre hígados preservados con Eurocollins y con solución UW. En la mayoría de las biopsias postrasplante de hígados preservados con Eurocollins se aprecia una balonización pericentral de los

hepatocitos de distribución uniforme. En contraste, en la mayor parte de las biopsias postrasplante de hígados preservados con solución UW, se observan mitosis de forma predominante (145).

A pesar del aumento del tiempo, la calidad de la preservación es mayor, con menor número de complicaciones relacionadas con el injerto. Antes de la utilización de la solución UW, se producía un fallo primario del injerto en aproximadamente el 20% de los casos (146,147). Con la solución UW, la incidencia de fallo primario del injerto oscila alrededor del 6% (144,148,149). También se ha advertido una disminución en la incidencia de trombosis de la arteria hepática con el empleo de la solución UW (144). La disminución de la incidencia del fallo primario del injerto y de la trombosis de la arteria hepática trae como consecuencia una disminución del número de retrasplantes, así como de la morbimortalidad (149). Adicionalmente, el aumento de la tolerancia a la isquemia fria ha permitido la realización de trasplantes de "hígado reducido" e "hígado dividido" con un mayor margen de seguridad (136,150).

Aunque la utilidad relacionada con la función del injerto es importante, otros muchos beneficios se han hecho evidentes debido al aumento del tiempo de preservación. El más importante es el incremento en la utilización de los donantes debido a la disminución en las limitaciones de tiempo y distancia. También ha permitido un aumento en la importación y exportación de órganos sin efectos adversos en la función del injerto. Finalmente, la mayoría de los trasplantes de hígado y de páncreas pueden ser realizados de forma semielectiva, lo cual permite que los cirujanos y el resto del personal (anestesia, enfermería,

quirófanos, banco de sangre, unidad de cuidados intensivos) estén adecuadamente preparados y descansados a la hora del trasplante (145,149,151).

1.7. INMUNOSUPRESION

La inmunosupresión después del trasplante hepático exige una monitorización y un ajuste continuos. Aunque la mayoría de los centros siguen un protocolo de inmunosupresión estándar, son necesarias grandes variaciones en el tratamiento para responder a las necesidades individuales de cada paciente. Por tanto, los protocolos son únicamente de carácter orientativo. La necesidad de inmunosupresión es máxima durante las primeras semanas que siguen al trasplante, cuando son mayores la posibilidades de que se produzca un rechazo (152). Al cabo de 2 ó 3 meses se puede moderar la pauta inmunosupresora, ya que el sistema inmunitario del huésped se habrá acomodado al injerto. En la mayoría de los centros, la ciclosporina y los esteroides son la base de la inmunosupresión de mantenimiento. La inmunosupresión debe ser suficiente para evitar el rechazo, pero hay que tener en cuenta que si es más agresiva conlleva un mayor riesgo de contraer infecciones. Lamentablemente, los efectos adversos de la inmunosupresión sobre los mecanismos defensivos del huésped tienen carácter acumulativo, y el desarrollo de infecciones secundarias a un exceso de inmunosupresión puede retrasarse en ocasiones durante muchos meses. Alternativamente, la inmunosupresión insuficiente que da lugar a un rechazo puede requerir tanta inmunosupresión adicional que condicione un aumento del riesgo de padecer complicaciones infecciosas

innecesarias (17).

En el futuro, lo ideal sería contar con agentes más específicos e incluso individualizados para cada receptor de un trasplante. Otros aspectos, como una mejor evaluación de la magnitud de la inmunosupresión (más que una monitorización de los niveles farmacológicos de las distintas drogas), así como indicadores precisos y tempranos del rechazo del injerto (antes de que sean evidentes los signos de destrucción del injerto), serían de gran ayuda para disminuir los efectos nocivos de la inmunosupresión. Todo esto permitiría disminuir la inmunosupresión basal y dirigir los fármacos directamente contra antígenos activados o involucrados en la activación de células T (153).

Seguidamente, describimos los distintos agentes inmunosupresores utilizados actualmente en el trasplante, ordenándolos según han ido apareciendo cronológicamente.

1.7.1. ESTEROIDES

Los corticosteroides a dosis eficaces producen una degeneración y lisis linfocítica, inhiben la quimiotaxis y fagocitosis de los neutrófilos y macrófagos y aumentan la estabilidad de las membranas lisosómicas de estas células, reduciendo su actividad inflamatoria (154). Asimismo, inhiben la producción de interleukina-2 (IL-2), suprimiendo de esta forma el aporte de los factores tróficos para la activación de las células T, lo cual puede explicar su capacidad para revertir los episodios de rechazo (155).

Habitualmente, la inmunosupresión se inicia en el periodo

intraoperatorio con metilprednisolona (1 g), continuándose después con la misma sustancia o prednisona a la dosis de 2-3 mg/Kg/día y disminuyendo progresivamente hasta llegar a 0.3 mg/Kg/día al octavo día (156-169). La dosis de mantenimiento con prednisona oral suele ser de 20 mg/día a los dos meses y de 10 mg/día al año (156).

Los efectos secundarios habituales de la terapeútica esteroide (facies cushingoide, diabetes, HTA, osteoporosis, úlcera péptica, etc.), se reducen mediante esta pauta de dosis elevadas iniciales y descenso posterior, aunque persisten todavía bastantes problemas cuando las necesidades de esteroides siguen siendo altas en determinados casos (17).

1.7.2. AZATIOPRINA

El efecto inmunosupresor predominante de la azatioprina y sus metabolitos es el bloqueo de las mitosis o la proliferación de los linfocitos inmunológicamente competentes. La actividad antiproliferativa de la azatioprina actúa rapidamente dividiendo las células B y T activadas (155).

Desempeña un importante papel en los pacientes que no toleran dosis suficientes de ciclosporina por los efectos adversos de ésta, principalmente insuficiencia renal o trastornos neurológicos. En dosis subterapeúticas la azatioprina permite reducir la dosis de ciclosporina, al tiempo que disminuyen los efectos adversos relacionados con las dosis terapeúticas completas (156-158,160).

Las dosis empleadas oscilan entre 1.5-2.5 mg/Kg/día tanto por vía oral como intravenosa (156-159). Estas dosis se ajustan

dependiendo de la asociación con otros inmunosupresores, y para mantener una cifra de leucocitos siempre superior a 3000. Los efectos tóxicos de este fármaco son fundamentalmente sobre la médula ósea, produciendo leucopenia, y más rara vez sobre el hígado (157).

1.7.3. GLOBULINAS ANTILINFOCITICAS

El suero heterólogo contra los linfocitos, y en particular de la fracción globulina contra los linfocitos (GAL) o timocitos (GAT), tiene una actividad inmunosupresora potente, probada tanto experimentalmente como en la clínica humana (161).

El mecanismo inmunosupresor de las globulinas antilinfocíticas (GAL) es: 1. Deplección selectiva de las células T circulantes. 2. Deplección selectiva de los linfocitos pequeños en el conducto torácico. 3. Reducción de las células T en el tejido linfoide. 4. Dudosa inducción de la actividad celular supresora (162).

Tanto la GAL como la GAT se han utilizado en la profilaxis y en el tratamiento del rechazo, siempre en conjunción con otros inmunosupresores, habitualmente los esteroides y la azatioprina (161). La GAL se ha mostrado como un inmunosupresor potente, evitando así el uso de ciclosporina en el postoperatorio inmediato, con lo cual se reduce la aparición de fallo renal e HTA asociados a ésta.

Como efectos adversos a la administración de GAL se han descrito: fiebre, escalofrios, artralgias y reacciones anafilácticas. Aunque existe controversia, el tratamiento o profilaxis con GAL no ha supuesto un aumento en la tasa de

infecciones, sobre todo si el recuento de células T se mantiene entre 5-10% (159-161).

1.7.4. CICLOSPORINA A

El efecto predominante de la ciclosporina A (CyA) parece ser la interferencia con la función de los linfocitos T "helper", bloqueando la liberación de la IL-2 procedente de dichas células. La CyA inhibe también la liberación de otras linfoquinas, incluyendo el interferón, el factor estimulante de las células B y el factor de diferenciación citotóxico (155).

Cuando se utiliza la vía intravenosa, se aconseja la infusión continua durante 24 horas, ya que de esta manera se reduce el riesgo de nefrotoxicidad, mientras que cuando se da por vía oral se hace en 2-3 tomas (163). Debido a los efectos secundarios de la CyA, sobre todo la nefrotoxicidad y la HTA, la dosis es variable dependiendo de cada enfermo y de los niveles en sangre medidos por RIA (radioinmunoensayo) o HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) (164). De todas formas, se ha observado una cierta variabilidad de los enfermos con respecto a la acción de la CyA, ya que sólo un grupo de éstos presentan manifestaciones tóxicas a concentraciones terapeúticas (165). Las dosis de CyA varían según los grupos de trasplante, pero éstas suelen ser de 1-3 mg/Kg/día por vía i.v. si la función renal es normal, administrando 10-20 mg/Kg/día por vía oral cuando se restablece la función intestinal, disminuyendo progresivamente la CyA i.v. hasta su retirada, y aumentando la oral hasta conseguir las concentraciones ideales (157,158,166).

Además de HTA y nefrotoxicidad, como efectos secundarios más

importantes y frecuentes, se han descrito otros como linfomas, hepatotoxicidad, hirsutismo, hiperplasia gingival y neurotoxicidad (160).

1.7.5. OKT3

El OKT3 es un anticuerpo monoclonal murino contra el antígeno CD3 (T3) de los linfocitos T humanos y se produce por técnicas de hibridoma (168).

El mecanismo de acción del OKT3 consiste en el aclaramiento e interrupción de la función de las células T y de las células T CD3+ de la circulación (169). La opsonización y eliminación de las células CD3+ de la circulación y del injerto produce la reversión del rechazo y la restauración rápida de la función del órgano (170).

El OKT3 se ha utilizado tanto en el tratamiento (169) como en la profilaxis del rechazo (171). Se administra durante 10-14 días por vía i.v., una vez al día, a la dosis de 5 mg en pacientes con peso superior a 30 Kg y de 2.5 mg cuando el peso es menor (170).

Estos anticuerpos monoclonales han sido más eficaces que los esteroides en la reversión del rechazo, reduciendo la necesidad de retrasplante incluso dentro del grupo de receptores cuya reversión del rechazo fracasa con los corticoides (169).

Entre los efectos secundarios del OKT3 se han referido: fiebre, inestabilidad hemodinámica, diarrea, vómitos, disnea, escalofríos, reacciones anafilácticas e infecciones (156).

1.7.6. FK 506

El FK 506 fue descubierto en Japón por Kino et al. (173), en 1984, durante una investigación sistemática llevada a cabo para descubrir fármacos con propiedades antimicrobianas, antineoplásicas o inmunosupresoras. El FK 506 es un antibiótico macrólido (como la eritromicina), no se asemeja estructuralmente a la ciclosporina, pero tiene en común con ella su capacidad de inhibir la síntesis y la expresión de la interleukina 2 y otras citokinas, incluyendo el interferón gamma (173-175). Como la ciclosporina, el FK 506 suprime la activación de los linfocitos T, la inmunidad adquirida y la aloreactividad (rechazo) in vitro y en modelos de homotrasplante. Este fármaco puede mitigar o prevenir el rechazo de corazón, riñón, páncreas, pulmón, intestino e injertos de piel en ratones, ratas, perros, monos, babuinos y humanos (176,177).

Este nuevo inmunosupresor fue introducido en la clínica en Febrero de 1989 para sustituir a la ciclosporina en receptores de trasplante hepático con rechazo resistente o toxicidad medicamentosa (178,179). En Marzo de 1989 fue utilizado por primera vez como terapia inmunosupresora primaria en un trasplante renal (178).

La administración de FK 506 comienza en el quirófano a la dosis de 0.075 mg/Kg en infusión durante 4 horas y se repite cada 12 horas hasta que comience la ingesta oral. La dosis oral es de 0.15 mg/Kg cada 12 horas. El control de las dosis se realiza mediante los niveles plasmáticos del fármaco, que se miden con una técnica de inmunoensayo enzimático (180). Una de las grandes ventajas del FK 506 es que sólo es necesario asociarlo a dosis

bajas de corticoides siendo posible retirarlos al cabo del tiempo, pudiendo prescindir del resto de los inmunosupresores (181).

Los primeros resultados de la utilización del FK 506 sugieren que posee un índice terapeútico más favorable que la ciclosporina. Estos resultados han demostrado una incidencia más baja de retrasplante, disminución en la incidencia de fallo primario del injerto y menor índice de trombosis de la arteria hepática (180).

Al igual que la ciclosporina, el FK 506 es nefrotóxico, pero su nefrotoxicidad es menor y parece más reversible. También es diabetógeno, aumenta la regeneración hepática y puede ser neurotóxico (180).

1.7.7. PROTOCOLOS DE INMUNOSUPRESION

El primer método de inmunosupresión que se utilizó en trasplante hepático fue en 1959, dentro del campo experimental, y consistió en la irradiación del hígado donante o del receptor, arrojando una mortalidad del 100% (182).

La explicación del rechazo como un fenómeno inmunológico, y el efecto inmunosupresor de los esteroides adrenocorticales, aportada por Medawar y su grupo (183), supuso un gran avance en el control del rechazo. El siguiente gran avance fue la introducción de la azatioprina en asociación a la prednisona (184). Posteriormente, se introdujo la GAL, que se asoció a la azatioprina y a los corticoides (185). Un gran avance de la inmunosupresión lo constituyó el descubrimiento de la CyA por Borel (186), droga que se ha asociado a los esteroides en casi

todos los protocolos de trasplante (6,156-158,160).

La asociación esteroides-azatioprina-CyA es utilizada en base al sinergismo de estos fármacos y a la flexibilidad que permite el cambio de dosis de cada uno de ellos según la aparición de efectos secundarios. Con la doble inmunoterapia (esteroides y CyA) se ha presentado mayor incidencia de rechazo, tanto agudo como crónico, que con la triple terapia (esteroides, CyA y azatioprina) (158).

La asociación esteroides-GAL durante los 10-14 primeros días, seguida de la conversión en esteroides-CyA, ha supuesto una incidencia de rechazo similar a la obtenida con la cuádruple terapia (esteroides-azatioprina-CyA-GAL), no variando la tasa de infecciones con respecto a otros protocolos y sin alteración de la función renal (159).

La sustitución de la CyA por el OKT3 durante los 11-14 primeros días (uno u otro fármaco asociados a esteroides-azatioprina), ha supuesto una reducción en la tasa de rechazos precoces, sin aumento de las infecciones y con una mejor preservación de la función renal (170). En otros centros, el OKT3 se añade al protocolo más usual (corticoides-azatioprina-CyA) cuando se presenta un rechazo, bien como tratamiento primario de éste (169), o bien cuando el tratamiento con corticoides ha fracasado (157-160). El GAL puede utilizarse también en vez del OKT3 en caso de rechazo corticorresistente (159,161).

1.8. CONSECUENCIAS INTRAOPERATORIAS DEL TRASPLANTE HEPATICO ORTOTOPICO

Pueden resumirse en las siguientes:

1. Duración prolongada de la cirugía: entre 6 y 18 horas, con una media de 8 horas.
2. Grandes pérdidas sanguíneas: de 1 a 10 volúmenes de sangre, con una media de 15 unidades.
3. Problemas específicos de la fase anhepática:
   a) Reservorio de volumen corporal disminuido.
   b) Coagulopatía.
   c) Hipocalcemia, hipotermia, hipoglucemia.
   d) Oliguria.
4. Problemas relacionados con la reperfusión:
   a) Hiperkaliemia, hipercarbia.
   b) Acidosis, hipoxemia, hipotermia.
5. Sucesos postperfusión:
   a) Hipokaliemia.
   b) Coagulopatía.

Durante la fase anhepática es necesaria una continua monitorización de la presión venosa central, presión arterial pulmonar, presión arterial sistémica y gasto cardiaco. La hipotensión puede aparecer como consecuencia de hipovolemia, inadecuado retorno por el bypass, aire o tromboémbolos procedentes de la bomba, o depresión miocárdica secundaria a hipotermia o a hipocalcemia, consecuencia de la intoxicación por citrato durante la transfusión rápida de productos sanguíneos.

Un periodo especialmente crítico es el momento de la reperfusión. A pesar del lavado previo del injerto, los repentinos bolos de sangre fría, hiperkaliémicos y acidóticos, procedentes del hígado y de la mitad inferior del cuerpo, pueden ocasionar vasoconstricción pulmonar arterial severa con la

hipotensión resultante. Por tanto, es esencial que el paciente sea estabilizado, con corrección de la hipovolemia y las alteraciones ácido-base, antes de desclampar la vena cava. A medida que la función del injerto mejora, tras el recalentamiento y la reconstrucción arterial, con frecuencia tiene lugar una caida en el potasio sérico. Esto es el resultado de la captación por los hepatocitos revascularizados y del incremento en la disponibilidad de calcio ionizado a medida que comienza el metabolismo del citrato en el hígado. Además, puede desarrollarse cierta diátesis hemorrágica secundaria a una aceleración de la fibrinolisis que aparece en asociación con un aumento de los productos de degradación de la fibrina en sangre. Esta consecuencia de la isquemia hepática puede conducir a una sustancial pérdida de sangre (7).

1.9. CUIDADOS POSTOPERATORIOS

Inmediatamente después del trasplante, los pacientes requieren tratamiento en la unidad de cuidados intensivos hasta que no precisen ventilación mecánica. Los trasplantados generalmente precisan soporte respiratorio durante 24-48 horas. A causa del aumento de la permeabilidad vascular, se produce un incremento del volumen del fluido extravascular, puede reducirse la complianza del ventrículo izquierdo y puede producirse un daño pulmonar agudo moderado. La resolución de estos problemas puede tardar varios días, necesitando continuar con ventilación mecánica. Tras un trasplante hepático se observa a menudo una alcalosis metabólica hipokaliémica debido a los grandes volúmenes de sangre transfundidos y al uso de furosemida.

En el postoperatorio inmediato de un trasplante se realiza una monitorización hemodinámica continua de la presión arterial a través de una vía arterial y valoración de la precarga, postcarga y función cardiacas mediante un catéter pulmonar arterial. Se realiza resucitación mediante reposición de volumen intravenoso, y se efectúa soporte cardiaco inotrópico hasta que se alcance un estado de consumo de oxígeno flujo-independiente y existe una diuresis adecuada. Una disfunción miocárdica por reducción de la complianza y disminución de la contractilidad puede requerir agentes inotrópicos como dopamina o dobutamina, o agentes reductores de la precarga/postcarga como el nitroprusiato o la nitroglicerina para optimizar la función cardiaca. Muchos pacientes tienen hipertensión postoperatoria, que puede ser debida a catecolaminas o una complicación de la terapia con ciclosporina.

Los estudios de laboratorio iniciales incluyen perfil hepático, tiempos de coagulación, factores de la coagulación (V y VIII), niveles de fibrinógeno, hemoglobina, electrolitos y gases sanguíneos arteriales.

Tras la extubación, y si el curso postoperatorio es hemodinámicamente estable, el paciente puede ser trasladado a una sala de cuidados normales. La descompresión nasogástrica continúa hasta que se recupera la motilidad intestinal. El soporte nutricional se garantiza por hiperalimentación intravenosa hasta que los pacientes son capaces de tomar por boca una adecuada cantidad de calorías. Si la función del hígado trasplantado es normal, las anormalidades metabólicas secundarias a la enfermedad hepática terminal deben haberse corregido, y un soporte

nutricional estándar será suficiente en el periodo postoperatorio. Se realiza una radiografía de tórax durante los 5 primeros días del trasplante y siempre que el paciente tenga fiebre. Ello nos permite diagnosticar rápidamente: atelectasias, neumonías, parálisis diafragmáticas y derrames pleurales, e iniciar de modo precoz su tratamiento (171).

1.10. VALORACION DE LA FUNCION DEL INJERTO

A efectos de evaluación postoperatoria, la función hepática puede dividirse en tres categorías generales: sintética, excretora y metabólica. La función sintética comprende la producción de factores de la coagulación, albúmina y otras proteínas, como transferrina y haptoglobina. La función excretora consiste en la excreción de bilirrubina y fármacos, así como en la detoxificación de éstos. La función metabólica incluye el metabolismo de la glucosa y del lactato (incluidas la glucogenolisis y la gluconeogénesis) y el metabolismo intermediario de las grasas y proteínas. Al valorar la función postoperatoria de un aloinjerto hepático es importante tener en cuenta que las funciones específicas del hígado se recuperan de la conservación isquémica en frio a ritmos diferentes (17).

1.10.1. Función de síntesis. La síntesis hepática inmediata de los factores de la coagulación es necesaria para la hemostasia y para culminar con éxito la intervención del trasplante. Si se transfunden factores de la coagulación, además de los que ya produce el hígado recien implantado, se puede lograr la hemostasia (17). Durante el acto quirúrgico se utiliza la

tromboelastografía para valorar la situación en que se encuentran la función plaquetaria y los factores de coagulación (188). En el periodo postoperatorio suele bastar con la determinación de los tiempos de protrombina y tromboplastina parcial para monitorizar el estado de la coagulación. El tiempo de protrombina, que refleja la síntesis de factores específicos que se producen en los hepatocitos, constituye un indicador precoz de la función del injerto; aunque su normalización es un signo favorable, en ocasiones se halla prolongado a pesar de que la función del injerto sea adecuada, como consecuencia de un déficit de vitamina K. Excepto la administración de vitamina K, no deben corregirse enérgicamente los trastornos de la coagulación con factores exógenos en el periodo postoperatorio inmediato, de modo que pueda controlarse la función del injerto mediante determinaciones sucesivas del tiempo de protrombina. Tiempos de hasta 20-25 seg pueden no requerir tratamiento con plasma fresco congelado mientras no existan signos de hemorragia o hipotensión arterial. Si la disfunción del injerto obliga a administrar factores de la coagulación, la mejoría apreciable del tiempo de protrombina al perfundir 7-10 ml de plasma fresco congelado/Kg indica que la función de síntesis se va a recuperar probablemente después de un cierto plazo. Si no mejora el tiempo de protrombina, hay que sospechar una consecuencia grave del proceso de conservación isquémica del injerto o una complicación técnica, posibilidades que deben investigarse adecuadamente. Cuando el tiempo de protrombina ya se ha corregido y sus cifras no difieren en más de 2 seg de las normales, aquél deja de ser una guía para valorar la función del injerto. Así pues, es innecesario

determinar este parámetro diariamente después de la primera semana, a menos que haya otros signos de disfunción del injerto (17).

1.10.2. Función excretora. La producción de bilis (color, cuantía y viscosidad) es uno de los parámetros más simples y, a su vez, más fidedignos, del funcionamiento del injerto (189). Debido a la carga de hemoglobina que suponen las transfusiones durante el acto quirúrgico, es frecuente que haya elevaciones de la bilirrubina durante los primeros días siguientes al trasplante independientemente de la función del injerto; por tanto, los aumentos de este parámetro no indican mala función del hígado recien trasplantado. Puede haber descensos paradójicos de los niveles de bilirrubina inmediatamente después del trasplante, a causa de la dilución consecutiva a la pérdida de sangre y a la administración de líquidos. Sin embargo, estas modificaciones están limitadas a las primeras 24-48 horas, y los cambios posteriores de la bilirrubina sérica son ya indicativos de la función del injerto (17).

Otra importante función excretora del hígado es la de detoxificación y eliminación de los agentes anestésicos y toxinas de la encefalopatía hepática. El hecho de que el paciente se despierte de la anestesia es un signo favorable. Para reducir al mínimo el estado confusional inmediatamente después del trasplante, los analgésicos se han de administrar con prudencia u omitir su empleo. Afortunadamente, las molestias que sufren la mayoría de los pacientes durante esta fase son tolerables, sin que haya grandes necesidades de analgésicos. Una vez que el

paciente se ha recuperado completamente de la anestesia y ha desaparecido la encefalopatía, se pueden administrar narcóticos con precaución (17).

1.10.3. Función metabólica. La función metabólica del hígado se pone en evidencia inmediatamente después del implante. Dos son los parámetros que pueden seguirse clínicamente en el quirófano y en la unidad de cuidados intensivos: la concentración sérica de lactato y la temperatura. El metabolismo hepático produce una cantidad apreciable de calor, por lo que el recalentamiento se inicia generalmente poco después de la reperfusión del injerto. La incapacidad para que se produzca el recalentamiento o el carácter lento de éste después de cerrar la herida quirúrgica suscita la preocupación de que la función del injerto sea deficiente. De manera similar, el metabolismo del ácido láctico es un signo precoz del funcionamiento del injerto. En general, la concentración sérica de lactato es normal a las 6-12 horas del trasplante. Los niveles crecientes de lactato o su elevación persistente indican una disfunción del injerto. El metabolismo de la glucosa no es un índice sensible de la función del injerto; sus niveles permanecen generalmente elevados a pesar de que funcione correctamente. La hipoglucemia se observa sólo en casos de alteración grave del injerto (17).

1.11. COMPLICACIONES

1.11.1. COMPLICACIONES MEDICAS

1.11.1.1. Cardiovasculares. Los enfermos con cirrosis hepática presentan un característico perfil hemodinámico, semejante en muchos aspectos al que aparece en las fases precoces del shock séptico. Básicamente, presentan un gasto cardiaco (GC) elevado con un descenso en las resistencias vasculares sistémicas (RVS), asociados a un estrechamiento en la diferencia arterio-venosa de oxígeno (Ca-vO2). El consumo de oxígeno (VO2) y la presión arterial media (PAM) permanecen, por regla general, dentro de los límites normales (190,191). En las primeras horas después del trasplante, los enfermos, si no presentan hipovolemia severa, mantienen todavía un GC elevado, las RVS bajas y la Ca-vO2 disminuidas, si bien en menor cuantía que preoperatoriamente. Este patrón hemodinámico va progresivamente mejorando hasta normalizarse en el plazo de 48-72 horas, siempre que el nuevo hígado funcione adecuadamente. La persistencia o empeoramiento de las variables hemodinámicas en el posoperatorio inmediato son sugestivas de mala función del injerto, y obligan a explorar con prontitud la función del nuevo hígado para realizar un tratamiento precoz e incluso considerar la posibilidad de retrasplante en caso de alteraciones irreversibles (192).

A) Hipertensión arterial: es un hallazgo muy frecuente en el posoperatorio inmediato, llegándolo a presentar hasta el 49.2% de los pacientes (193,194). Este cuadro requiere tratamiento agresivo y precoz, ya que su coexistencia con alteraciones de la coagulación puede tener consecuencias devastadoras, con la aparición de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos, generalmente de evolución fatal (193).

Aunque el mecanismo fisiopatológico no es bien conocido, la

administración de Ciclosporina A inmediatamente después de la llegada del enfermo a la unidad de reanimación posoperatoria parece ser el factor etiológico más importante. La hipervolemia, la adecuada función del injerto y una respuesta exagerada a la estimulación adrenérgica por la administración de dopamina a dosis bajas, son otros mecanismos propuestos para explicar la aparición de hipertensión arterial en el postoperatorio (193-196).

La nifedipina por vía sublingual es el fármaco de elección de forma inicial. La nifedipina es efectiva en la mayoría de los pacientes, no es hepato ni nefrotóxica y no disminuye el flujo sanguíneo del nuevo hígado. En casos refractarios es preciso asociar captopril o prazosín a la nifedipina, o utilizar nitroprusiato sódico o nitroglicerina (193).

B) Arritmias: en las primeras horas, la extrasistolia ventricular y supraventricular son las arritmias más frecuentes. Inicialmente, se deben descartar hipopotasemia e hipomagnesemia, habituales en estos enfermos por la toma crónica de diuréticos, hiperaldosteronismo secundario y malnutrición. La hipotermia y la hiperpotasemia pueden producir arritmias ventriculares, si bien, su aparición es poco frecuente. La bradicardia sinusal puede aparecer en un porcentaje no despreciable de pacientes, requiriendo en algunos casos tratamiento con atropina o isoproterenol por signos de bajo gasto cardiaco (193).

C) Otras: algunos enfermos pueden presentar isquemia o infarto de miocardio, por lo cual es importante realizar una adecuada evaluación de la función cardiaca antes de ser aceptados como receptores de trasplante hepático. El derrame pericárdico

es una complicación habitual en el enfermo cirrótico con ascitis, aunque generalmente no ocasiona problemas en el posoperatorio inmediato (193).

1.11.1.2. Respiratorias.

A) Derrame pleural: es un hallazgo prácticamente universal en el posoperatorio inmediato (más del 80%). Generalmente aparece en el lado derecho debido al trauma quirúrgico producido al comprimir una parte del diafragma durante el clampaje de las venas suprahepáticas. En aproximadamente un 10% de los casos es bilateral. Sólo cuando el derrame acumulado supera los 800-1000 mililitros, produce dificultad respiratoria y resulta necesario evacuarlo (193). En los casos no complicados, los derrames pleurales muestran una tendencia a aumentar hasta el sexto día, para después desaparecer gradualmente (197).

B) Atelectasias: pueden ser lobares, segmentarias o subsegmentarias, y son frecuentes en el posoperatorio inmediato. Habitualmente aparecen en lóbulos inferiores, sobre todo en el derecho. La presencia de ascitis, los efectos de la incisión quirúrgica, el trauma sobre el hemidiafragma derecho, el dolor y la retención de secreciones son los principales factores etiológicos. Una adecuada profilaxis suele ser eficaz para evitar su aparición. Una vez que el enfermo esté hemodinámicamente estable, no hay sangrado ni alteraciones de la coagulación, se comienza con fisioterapia respiratoria tres veces al día y se estimula al paciente a que tosa y haga respiraciones profundas (193). En caso de atelectasias lobares que no se resuelven con fisioterapia respiratoria se debe realizar una broncoscopia de

forma precoz (187,193).

C) Neumonía: ante la sospecha de neumonía originada por la presencia de un infiltrado pulmonar que no se resuelve con fisioterapia ni broncoscopia, realizamos hemocultivos y obtenemos muestras de las vías aéreas distales mediante lavado bronco-alveolar y cepillado con catéter telescopado para contaje celular y cultivo, iniciando un tratamiento antibiótico empírico hasta disponer de los resultados de los cultivos, los cuales son positivos en un 30-40% de los casos (193). A diferencia de los pacientes inmunocompetentes, la mayoría de las neumonías en pacientes trasplantados están ocasionadas por microorganismos atípicos, principalmente citomegalovirus, legionella, pneumocystis carinii, aspergillus y mycobacterium tuberculosis. Gran parte de ellas tienen una mala evolución clínica y una alta mortalidad (198).

D) Distress respiratorio: su incidencia no parece muy elevada, aunque es variable según las distintas publicaciones (193,199). En ocasiones puede ser una manifestación de un fallo primario del injerto, y su frecuencia se triplica en casos de retrasplante (193).

1.11.1.3. Insuficiencia renal. Existe una estrecha relación entre las funciones hepática y renal, por lo que muchos pacientes con hepatopatías en fase terminal presentan cambios fisiopatológicos que pueden alterar la función renal (200). Entre estos cambios se incluyen las alteraciones hídricas y electrolíticas, con aumento del agua corporal total y disminución de la volemia efectiva, lo que unido a la disminución de aclaramiento hepático

de sustancias vasoactivas, produce la estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y mala distribución del flujo sanguíneo intrarrenal. Todo ello facilita las situaciones de fracaso renal prerrenal. Por otra parte, la hiperbilirrubinemia, la endotoxemia y las bacteriemias de repetición pueden provocar el desarrollo de un fracaso renal intrínseco por daño tubular. Muchos de los pacientes presentan, por tanto, una mala función renal preoperatoria y sufren insuficiencia renal postoperatoria de forma significativamente más elevada que aquellos enfermos sin insuficiencia renal aguda preoperatoria. También se ha observado que existe una relación, estadísticamente significativa, entre la insuficiencia renal postoperatoria y el mal estado previo del paciente valorado por la escala de Child-Pugh, pero no con otros factores como: edad, sexo, diagnóstico y nivel de bilirrubina previo (201).

La agresión quirúrgica, pérdida importante de sangre, oclusión temporal de la vena cava y administración intravenosa de dosis elevadas de ciclosporina, producen cierto grado de lesión renal en la mayoría de los receptores de un trasplante hepático (17). Existe una clara relación entre la cantidad de transfusión intraoperatoria y la incidencia de insuficiencia renal. También se ha observado una relación entre los episodios de hipotensión intraoperatoria e insuficiencia renal después del trasplante hepático (202).

En el postoperatorio, el uso de ciclosporina como agente inmunosupresor se ha asociado repetidamente con la aparición de alteraciones en la función renal, y algunos grupos han observado relación entre sus niveles sanguíneos y episodios de disfunción

renal. De todas formas, parece que la nefrotoxicidad de la ciclosporina se manifiesta a medio plazo, mientras que la disfunción renal postoperatoria precoz estaría más en relación con los factores pre e intraoperatorios señalados anteriormente (202).

Si definimos la insuficiencia renal posoperatoria como todo aumento de la creatinina postoperatoria de un 50% respecto a la creatinina preoperatoria, su incidencia tras el trasplante hepático puede llegar a ser del 94% (203). Afortunadamente, estas alteraciones suelen ser transitorias y pocas veces requieren diálisis. La oliguria es un hallazgo común en los primeros dos días del posoperatorio; exige administrar líquidos enérgicamente, guiándose por la monitorización de las presiones en la arteria pulmonar y por la valoración hemodinámica. Una vez lograda la expansión suficiente de la volemia, está indicado administrar grandes dosis de diuréticos de asa si no mejora la diuresis. El primer signo de recuperación de la lesión renal peroperatoria es el descenso de la creatinina. La urea suele aumentar aún durante otras 24-48 horas antes de descender. La nefrotoxicidad de la ciclosporina puede mantener elevados los niveles de urea, aunque mejoren la creatinina y el flujo renal (17).

Durante los primeros 12 a 18 meses después del trasplante existe una alta incidencia de fallo renal crónico y ello se ha relacionado directamente con las altas dosis de ciclosporina utilizadas durante el periodo postrasplante inmediato (204,205). La reducción relativa en la incidencia de fallo renal crónico a partir de los 20 meses del trasplante apoya esta hipótesis. La introducción de la azatioprina y la reducción subsiguiente de

las dosis de ciclosporina ha sido adoptada en algunos centros en un intento de preservar la función renal (203).

1.11.1.4. Complicaciones neurológicas. Después del trasplante hepático pueden observarse diversas complicaciones neurológicas, siendo los cambios en el estatus mental y las convulsiones las más frecuentes (206-212). También pueden aparecer, aunque excepcionalmente, estados de ataxia, de cuadriparesia, de ceguera cortical y de mutismo aquinético (213).

Su aparición es habitualmente precoz, y tanto la ciclosporina como el FK 506 parecen favorecer algunas de ellas (206,209,212-215).

En un estudio realizado en 185 pacientes sometidos a dos o más trasplantes hepáticos se vió un incremento significativo en las complicaciones neurológicas tras el segundo trasplante, pero no, sorprendentemente, tras los subsiguientes trasplantes. Estos hallazgos sugieren que el procedimiento quirúrgico, las anormalidades metabólicas, las infecciones del sistema nervioso central, las hemorragias del sistema nervioso central y las terapias inmunosupresoras juegan un papel crítico en la patogénesis de las complicaciones neurológicas del trasplante hepático (216).

Para diagnosticar estas alteraciones una de las pruebas diagnósticas utilizadas es el electroencefalograma (EEG). La mayoría de las veces se encuentra un enlentecimiento generalizado de la actividad cerebral, característico de una encefalopatía tóxico-metabólica (207,217). Una actividad epileptiforme, focal o generalizada, debe alertar para investigar las causas

potencialmente tratables, como complicaciones infecciosas y hemorrágicas (218)

En 55 autopsias, realizadas en un grupo de 1357 pacientes trasplantados en la Universidad de Pittsburgh, se encontró que el 23.6% tenían algún tipo de hemorragia intracraneal y el 9%, infartos cerebrales. Todos los pacientes tenían algún grado de coagulopatía o discrasia sanguínea. Las infecciones del sistema nervioso central fueron el factor etiológico de las complicaciones cerebrovasculares en cinco pacientes. La hipertensión no fue un factor de riesgo en ninguno de los casos; de hecho, cinco pacientes tuvieron hipotensión refractaria y varios de ellos presentaron periodos de hipotensión aislada en diferentes momentos del curso postoperatorio (214).

1.11.1.5. Complicaciones osteoarticulares. Sin poner en juego el pronóstico vital, son responsables de molestias importantes, de hospitalizaciones repetidas y de incapacidades motoras. Los aplastamientos vertebrales son la complicación ósea más frecuente tras el trasplante hepático (219,220). Aparecen sobre todo durante el primer año postrasplante, y particularmente en el segundo trimestre. Esta aparición precoz parece estar relacionada con la existencia, antes del trasplante, de una osteodistrofia secundaria a la enfermedad hepática. Haagsma et al. (220) encontraron que el 39% de sus pacientes tenían, antes del trasplante, signos radiológicos leves o moderados de osteoporosis. Además, parece que los pacientes que presentan una colestasis crónica tienen un mayor riesgo de aplastamiento, lo que puede estar en relación con una baja densidad ósea

pretrasplante (221,222).

Las osteonecrosis asépticas son mucho menos frecuentes que en el trasplante renal, aparecen en sujetos más jóvenes que los aplastamientos vertebrales y más tardíamente (19 meses) (219).

Las complicaciones sépticas articulares se distinguen de otras complicaciones infecciosas del trasplante hepático por su aparición tardía (16 meses de media) y por la gran frecuencia del estafilococo dorado (219).

1.11.1.6. Ascitis. El desarrollo de ascitis es un fenómeno casi universal después del trasplante hepático, aún cuando no existiera antes de la intervención. Se ha atribuido su aparición a la presencia de vasos linfáticos abiertos en el hilio hepático y en la superficie del diafragma. La ascitis suele ser más acentuada en los pacientes que ya la presentaban en grado intenso antes de la intervención. Durante los primeros días postrasplante suele tratarse mediante sistemas cerrados de aspiración. La cantidad de líquido que cabe extraer por estos sistemas es considerable, lo que provoca una disminución considerable del líquido corporal. La formación de ascitis aumenta de manera espectacular cuando el injerto se altera por rechazo o trombosis de la vena porta. La presencia de una cantidad considerable de ascitis inducirá al estudio de las posibles causas de disfunción del injerto. Las pérdidas de proteínas, asociadas con el drenaje ascítico, pueden ser muy notables, por lo que es necesario algún tipo de reposición ya sea por perfusión de coloides o por nutrición parenteral. En ocasiones la ascitis persiste durante más de 4 semanas y se convierte en un problema, asociado con

otros de deshidratación intravascular e insuficiencia renal (17).

1.11.2. COMPLICACIONES QUIRURGICAS.

Los enfermos trasplantados de hígado cursan con una tasa elevada de complicaciones postoperatorias relacionadas con la técnica, habiéndose precisado una o más reintervenciones en el 37-68% de los pacientes, según diferentes series publicadas (222-226). En un estudio realizado sobre 73 trasplantes hepáticos, ni la etiología de la enfermedad hepática inicial, ni la necesidad de realizar un retrasplante fueron factores predictivos de la aparición de complicaciones quirúrgicas postoperatorias (227).

1.11.2.1. Hemorragia. Ha sido siempre uno de los mayores problemas después del trasplante ortotópico de hígado y una importante causa de mortalidad (6). Las complicaciones hemorrágicas que requieren una intervención quirúrgica varían en la literatura entre el 14 y el 18% de los casos (223,228,229).

En el postoperatorio inmediato existe un alto riesgo de hemorragia procedente de estas áreas: anastomosis vasculares, ligamentos triangulares, superficie diafragmática, área retroperitoneal, suprarrenal derecha, adherencias antiguas seccionadas durante la disección y superficie de sección en trasplantes parciales (230). La existencia de cirugía abdominal alta previa se ha mostrado como un factor de riesgo en relación con el sangrado postoperatorio inmediato (224). En el periodo postoperatorio tardío, la hemorragia es habitualmente secundaria

a una biopsia hepática o a una sepsis que causa rotura de la anastomosis arterial o venosa (195). El hemoperitoneo de origen indeterminado parece estar en relación con una pobre función del injerto inmediatamente después del trasplante, y se asocia con un mal pronóstico que se traduce en la frecuente necesidad de retrasplante (226). Se ha observado que unos niveles altos de factor V en el postoperatorio inmediato predicen una baja frecuencia de complicaciones hemorrágicas (231).

La hemorragia digestiva alta ocurre en el 6-15% de los enfermos trasplantados, siendo las causas más frecuentes la gastritis viral (herpes virus), el ulcus gástrico y duodenal y las varices esofágicas (195,232). En raras ocasiones, la hemorragia procede de la anastomosis yeyuno-yeyunal de la Y de Roux (226,233). La hemorragia digestiva baja ha sido comunicada en el 2% de los enfermos, no encontrándose la etiología en muchos de los casos y siendo causada en el resto por colitis y gastroenteritis por citomegalovirus, lesiones en colon derecho y hemorroides (196,226). En caso de infección por citomegalovirus del tracto gastrointestinal, se aconseja realizar cortes por congelación en los márgenes de resección intestinal. Si los márgenes están afectados, debe de evitarse una anastomosis primaria por el gran riesgo de fístula que conlleva (226).

1.11.2.2. Infección intraabdominal. El mal estado nutricional preoperatorio del candidato, la intervención prolongada, las perforaciones intestinales y la inmunodepresión son circunstancias que incrementan el riesgo de infección intraabdominal en los receptores de un trasplante hepático.

Debido a la inmunodepresión, los pacientes pueden presentar signos mínimos de infección aunque tengan infecciones abdominales muy importantes. Por este motivo, es esencial realizar una TAC y una punción aspirativa diagnóstica de las acumulaciones de líquido intraabdominales, en pacientes cuyo curso no sea favorable sin que exista una causa evidente. La norma quirúrgica de lograr un drenaje suficiente, junto a la administración de antibióticos, se puede cumplir mediante técnicas percutáneas, sin embargo cabe que sea necesario el drenaje quirúrgico si no se dispone de una vía percutánea segura o si la respuesta al drenaje percutáneo no es rápida ni completa. Debe tenerse cuidado antes de drenar sistemáticamente las acumulaciones de líquidos perihepáticos, ya que la ascitis tabicada es muy frecuente y casi siempre benigna. Sólo deben aspirarse dichas acumulaciones si se sospecha clínicamente la infección y se han eliminado otras causas de ésta (17).

Las causas más frecuentes de sepsis abdominal son los fallos de técnica (fístulas intestinales y biliares), y en menos ocasiones las que se producen por contaminación externa y vía hematógena (234). La incidencia de perforaciones no relacionadas con las anastomosis biliodigestivas se situa en el 4.5-5%, siendo el colon, íleon terminal, yeyunoyeyunostomía de la Y de Roux y duodeno las zonas más frecuentemente afectadas. Se atribuyen dichas perforaciones a las maniobras de liberación de adherencias que ocasionan lesiones viscerales imperceptibles y que se manifiestan en el postoperatorio (195,224,232-234), aunque también pueden estar favorecidas por infecciones virales y la utilización de corticoides (227). En una revisión de 397

trasplantes hepáticos, 5 de los 6 pacientes que desarrollaron una peritonitis después del trasplante, habían sido sometidos a varias laparotomías previas por hemorragia intraperitoneal. La presencia de hematoma residual es una causa común de sepsis intraperitoneal, por lo que debe realizarse un lavado vigoroso así como una meticulosa eliminación de todos los coágulos durante cualquier laparotomía exploradora por hemorragia (226).

Existen estudios que aconsejan una laparotomía exploradora ante la existencia de sepsis cuyo origen no pueda ser determinado por procedimientos diagnósticos no invasivos, debido a la nula mortalidad que conlleva y a la resolución del problema en muchos casos (195,226,234).

1.11.2.3. Obstrucción intestinal. Es una complicación rara, presentándose en el 2-3.5% de los enfermos trasplantados. Las causas más frecuentes son las adherencias, la torsión del asa yeyunal alrededor de la Y de Roux y el origen de un linfoma en íleon terminal (195,224,225,227).

1.11.2.4. Pancreatitis. La incidencia de pancreatitis severa o hemorrágica corresponde al 1.3-4%, presentándose la mayoría de las veces en enfermos a los que se ha realizado una técnica rutinaria (195,224,233). No obstante, la colocación de injertos venosos portales y arteriales (aorto-hepáticos), que incluyen ciertas maniobras sobre el páncreas, constituyen factores de riesgo para el desarrollo de pancreatitis severa necrótica o hemorrágica (234). La realización de CPRE también incrementa el riesgo de pancreatitis (195).

Más recientemente, se ha referido que la incidencia de pancreatitis postoperatoria ha sido significativamente mayor en trasplantados que presentaban enfermedad activa por virus B (HBsAg+), incriminándose este virus como agente causal (235).

1.11.2.5. Infarto esplénico. Se presenta en todos los casos en que es preciso ligar la arteria esplénica para realizar la anastomosis arterial a nivel del tronco celíaco. Sólo requerirán esplenectomía los enfermos que presenten imagen demostrativa (TAC) y clínica (fiebre, dolor, leucocitosis) que no remita con tratamiento antibiótico (234).

1.11.2.6. Complicaciones de las heridas. Se incluyen infección, hematoma y dehiscencia, y aparecen en el 11% de los pacientes en dos series revisadas (195,225). Los gérmenes responsables más frecuentemente hallados han sido Estafilococos, Gram negativos y Candidas (195).

La fascitis necrotizante es una complicación rara que da lugar a una sepsis grave. Debe ser tratada agresivamente con antibióticos de amplio espectro y una escisión amplia del tejido necrosado (235).

1.11.2.7. Traqueostomía. Su incidencia puede llegar al 25% y refleja el mal estado de los pacientes que son sometidos a un trasplante hepático. Los grupos de mayor experiencia son partidarios de una actitud agresiva en la realización de una traqueostomía en pacientes con severa pérdida muscular o función subóptima temprana del injerto. Con ello se pretenden evitar las

neumonías por aspiración producidas por extubaciones demasiado prematuras (226).

1.11.2.8. Complicaciones biliares. La mayoría de las complicaciones técnicas del trasplante hepático están relacionadas con la anastomosis biliar, lo que llevó a Calne a afirmar que el drenaje biliar era el tendón de Aquiles del procedimiento (236). Aunque la estandarización y el perfeccionamiento de las técnicas de reconstrucción biliar han disminuido la incidencia de complicaciones biliares, esta continúa siendo importante, oscilando entre el 7 y el 34% según las distintas series, y contribuyendo de forma significativa al incremento de la morbilidad y mala función del injerto (237-243).

En el desarrollo de las complicaciones biliares han sido referidas diversas causas: isquemia de la vía biliar por excesiva disección y consiguiente devascularización, tensión anastomótica, puntos amplios en el área de sutura que desvitalizan la vía biliar, infección local, rechazo y toxicidad por medicamentos (234,242,244-246). En el trasplante hepático, la arteria hepática provee la totalidad del riego sanguíneo de la vía biliar del donante, debido a la sección de todas las colaterales que existen en un hígado normal. Por tanto, la estenosis o trombosis arterial postrasplante ocasiona una necrosis isquémica de la vía biliar intra o extrahepática del donante, con la consiguiente formación de fístulas o estenosis (237,239,247).

Debido a las implicaciones terapeúticas, es importante establecer el diagnóstico diferencial con otras complicaciones también frecuentes en el postoperatorio: rechazo, trombosis de

la arteria hepática, fallo primario del injerto e infecciones virales. Ante la sospecha de una complicación biliar se realizan de modo sucesivo: ecografía, colangiografía transKehr y CTPH (en obstrucciones proximales) o CPRE (en las obstrucciones distales) (230).

En un análisis sobre los 100 primeros trasplantes hepáticos realizados en la Clínica Mayo, las complicaciones biliares fueron más frecuentes en los pacientes trasplantados por colangitis esclerosante y en aquellos en los que se efectuó una anastomosis colédoco-yeyunal. Es probable que la anastomosis colédoco-yeyunal, que permite el reflujo de contenido intestinal, pueda favorecer una colangitis química y bacteriana que conduzca a la formación de estenosis de la vía biliar extra e intrahepática (248). Aunque en algunas series se confirma el mayor número de complicaciones con la anastomosis colédoco-yeyunal que con la colédoco-coledociana (226,227), también existen estudios que no aprecian diferencias entre ambas técnicas (228,229,239,245,249). Por otro lado, el grupo de Hannover (250) ha comunicado mejores resultados con la anastomosis colédoco-coledociana latero-lateral que con la convencional término-terminal. Las unidades del King's College de Londres y de Cambridge (244) también han referido mejores resultados, pero en este caso con la técnica descrita por Calne utilizando la vesícula biliar como conducto entre la vía biliar del donante y la del receptor.

La necesidad de intervención quirúrgica para resolver las complicaciones biliares es variable según las distintas publicaciones, oscilando entre un 35 y un 70% (237,245).

1.11.2.8.1. Estenosis y obstrucción biliar. Su incidencia se

sitúa entre el 2-6% (160,233,239), pudiéndose localizar en la zona anastomótica o a otro nivel diferente (247). En algunas series su incidencia es mayor tras colédoco-coledocostomía que tras colédoco-yeyunostomía (226), pero en otras es independiente del tipo de reconstrucción (245). La devascularización parcial del colédoco parece ser la causa principal de la obstrucción anastomótica. Para prevenir esta devascularización, es importante reducir al mínimo la manipulación de la vía biliar de donante y receptor durante la extracción y el propio trasplante (226,237,239). La disfunción ampular puede llegar a ser la responsable del 20% de las obstrucciones, y es probablemente el resultado de la devascularización o denervación de la ampolla de Vater (251).

Las estenosis biliares no anastomóticas suelen ser tan frecuentes como las anastomóticas, pero relativamente pocos casos ocasionan obstrucción biliar (244). Las causas responsables incluyen isquemia debida a oclusión vascular o rechazo, y daño en la extracción. Se ha observado una asociación entre estenosis biliares no anastomóticas y oclusión de la arteria hepática confirmada por arteriografía (247,252).

La dilatación percutánea ha sido utilizada para el tratamiento de estenosis anastomóticas, y se ha mostrado efectiva en algunos casos con buenos resultados a largo plazo (237). Sin embargo, en la mayoría de los pacientes esta terapeútica aporta sólo un beneficio temporal, teniendo que recurrir a la reconstrucción quirúrgica (226,242,244). Esta consistirá en la mayoría de los casos en una transformación de la anastomosis colédoco-coledociana en colédoco-yeyunostomía. En menos casos se

realiza una simple revisión de las anastomosis colédoco-coledociana o colédoco-yeyunal (226).

Algunas estenosis tempranas pueden ser tratadas mediante la colocación de drenajes transparietohepáticos temporales, si bien colocar un catéter a través de una anastomosis reciente entraña algunos riesgos, por lo que su éxito dependerá de la habilidad y experiencia del radiólogo (245).

La utilización de endoprótesis metálicas permanentes puede resolver las obstrucciones biliares, pero su utilización debería reservarse para aquellas situaciones en las que el objetivo es la paliación, como pacientes con estenosis recurrentes a pesar de intervenciones radiológicas o quirúrgicas, circunstancias límite, como la oclusión de la arteria hepática, o recidiva de la enfermedad hepática (hepatitis viral o carcinoma) (245).

Por tanto, el tratamiento de las obstrucciones biliares postrasplante debe individualizarse, estando influido por el momento de la presentación, localización, viabilidad del injerto y estado clínico del paciente (245).

1.11.2.8.2. **Fístula biliar.** Se presenta con una incidencia del 5.1-16.3% (160,232,239). Es la complicación más peligrosa, sobre todo en el periodo postrasplante inmediato cuando la inmunosupresión es máxima. Durante este periodo, se aconseja la intervención precoz para fístulas incontroladas con acúmulo de bilis. Para fístulas bien controladas y pequeñas, sin sepsis, dejar el tubo en T para drenaje puede ser la solución. La experiencia sugiere que la mayoría de las fístulas biliares pueden ser tratadas conservadoramente. La aparición de sepsis en cualquier momento de la evolución es una indicación de

intervención quirúrgica. La utilización de catéteres nasobiliares tras la retirada del tubo en T también puede ser efectiva (245).

La mayoría de los grupos de trasplante realizan la reconstrucción biliar utilizando un tubo en T, aunque las complicaciones relacionadas con el mismo pueden llegar a ser tan altas como el 16% (226,241,253). Rouch et al. (253), recogieron el doble de complicaciones con la utilización del tubo en T, por lo que son partidarios de la colédoco-coledocostomía sin tubo en T. Para otros autores, la mayoría de las complicaciones relacionadas con el tubo en T ocurren tardíamente y pueden ser resueltas de modo conservador con una mínima morbilidad. Además, el tubo en T permite la descompresión, el acceso directo a la vía biliar sin la necesidad de pruebas invasivas y la prevención de estenosis en la anastomosis al actuar como tutor, por lo que se sigue defendiendo su utilización (237,245).

1.11.2.8.3. **Barro y litiasis.** Su patogénesis parece multifactorial, aunque el alto contenido en colágeno, demostrado con microscopía electrónica de alta resolución, sugiere que el daño de la isquemia fría sobre las paredes de las vías biliares parece desempeñar un factor fundamental. La isquemia fría puede ocasionar una extensa necrosis en el tejido epitelial y subepitelial del árbol biliar. Estas lesiones pueden reducirse lavando el árbol biliar antes de la perfusión y acortando el tiempo de isquemia fría (242).

1.11.2.9. Complicaciones vasculares. Entre las complicaciones técnicas del trasplante ortotópico de hígado, las vasculares representan una fuente importante de morbilidad y de fracaso del

injerto hepático. Su incidencia se ha estimado en un 5-18%, siendo la trombosis de la arteria hepática, la trombosis de la vena porta y la rotura de la arteria hepática las más frecuentes (254-256).

1.11.2.9.1. Trombosis de la arteria hepática. Es la complicación vascular más frecuente (254-256), y su incidencia se correlaciona inversamente con la edad: 4% en adultos, 12% por debajo de los 18 años (257), 26% por debajo de los 10 años (258) y 30% por debajo de 1 año (259).

Se han relacionado con esta complicación multitud de factores de riesgo, entre los que destacan: lugar anatómico de la reconstrucción arterial hepática, utilización de injertos vasculares, diámetro arterial menor de 3 mm, necesidad de revisar la anastomosis, rechazo, tiempo de isquemia fría, policitemia, utilización de plasma fresco congelado y niveles bajos de proteína C y antitrombina III (255,257,258,260-263).

Existen mútiples formas clínicas de presentación de la trombosis de la arteria hepática (254):

1. Deterioro brusco y fulminante de la función hepática tras unos primeros días post-trasplante con buena función del injerto.

2. Fístula biliar, secundaria a la necrosis del colédoco.

3. Episodios sépticos recidivantes sin otra causa de fiebre.

4. Forma asintomática, sin repercusión en la función del injerto, en la que la trombosis arterial es un hallazgo en angiografías rutinarias practicadas a los 6 y 12 meses del trasplante.

Con la ecografía doppler es posible diagnosticar más del 90% de los casos de trombosis de la arteria hepática (255,264). La

arteriografía estaría indicada en aquellos pacientes en los que se sospecha trombosis de la arteria hepática pero no se confirma con la ecografía doppler, y en aquellos en los que es importante conocer con detenimiento la anatomía con vistas a una futura intervención (255).

El tratamiento dependerá del momento de la presentación y de la severidad de la afectación de la función del injerto. La reintervención quirúrgica es necesaria en la mayoría de los casos. Diversos procedimientos de revascularización pueden evitar la necesidad de retrasplante o actuar provisionalmente hasta que pueda encontrarse un donante adecuado (213,255,256).

1.11.2.9.2. Trombosis venosa portal. Su incidencia oscila entre el 1-2% (256,265,266). Aquellos pacientes con shunt portosistémico previo, trombosis portal preexistente o esplenectomía antigua, tienen mayor riesgo de padecerla (265,267). La mayoría de los casos en niños han sido asociados con hipoplasia de la vena (265). La presentación clínica puede ser de fallo hepático, disfunción del injerto, o constituir simplemente un hallazgo. El diagnóstico se realiza con ecografía doppler (256).

El tratamiento de los casos precoces suele ser quirúrgico, mediante trombectomía o retrasplante (255,256). Las oclusiones tardías pueden ser solucionadas con éxito mediante tratamiento conservador (267,268).

1.11.2.9.3. Trombosis arterial hepática y venosa portal simultáneas. Su incidencia es inferior al 1%. Se presenta como fallo hepático fulminante y el tratamiento consiste en el retrasplante (255,256).

1.11.2.9.4. Rotura de la arteria hepática. Es una complicación infrecuente tras el trasplante hepático (254-256). Su etiología es una combinación entre factores técnicos e infecciosos. Se presenta de forma aguda con un cuadro de shock hipovolémico (255,256). Una vez establecido el diagnóstico, las opciones quirúrgicas son la ligadura (260) o la reconstrucción (255,256). Los cultivos de las arterias rotas suelen ser positivos para bacterias u hongos y el estudio histológico demuestra la presencia de arteritis. El origen de estas infecciones es posiblemente a través de una contaminación intraperitoneal directa, siendo la fuente más probable la enterotomía realizada para la creación de la colédoco-yeyunostomía (255).

1.11.3. COMPLICACIONES INFECCIOSAS

Además de una buena técnica quirúrgica, la lucha contra el rechazo y la infección son claves para el éxito de un trasplante hepático. Estos dos últimos son, además, procesos íntimamente ligados; el rechazo en sí mismo puede producir la reactivación y potenciación de ciertas infecciones (sobre todo las de origen viral) y, por otro lado, el incremento del tratamiento inmunosupresor para controlarlo es un factor fundamental en el desarrollo de infecciones en el paciente sometido a un trasplante hepático (269). No es extraño, por tanto, que las más importantes series publicadas en la literatura en los últimos cinco años coincidan en la elevada frecuencia de las complicaciones infecciosas en los receptores de un trasplante hepático, y que éstas son la causa más importante de mortalidad en estos pacientes (270-274).

1.11.3.1. Infecciones bacterianas. Representan un problema importante ya que su incidencia es superior al 59% y causan la muerte en el 5-16% de los pacientes (271,273,275,276).

La mayoría de estas infecciones aparecen en las primeras dos semanas después del trasplante y parecen relacionadas con sucesos ocurridos en la cirugía o en el periodo postoperatorio inmediato (275). Los lugares predominantes de la infección son el abdomen, la sangre y la herida quirúrgica (271-275). La frecuente aparición tardía de las infecciones de la herida quirúrgica ha sido puesta de manifiesto por diversos autores, por lo que debe considerarse este diagnóstico dentro del primer mes del postoperatorio, especialmente en pacientes que han recibido antibióticos por otras razones (275,277,278).

Los gérmenes más frecuentemente cultivados son los bacilos aerobios gram negativos, seguidos por los enterococos (271,273,275). La duración de la cirugía y unos niveles altos de bilirrubina pretrasplante, parecen factores de riesgo para el desarrollo de infecciones bacterianas tempranas (dentro de las dos primeras semanas), mientras que la duración de la cirugía, unas pérdidas sanguíneas elevadas y la existencia de cirugía hepatobiliar previa, se han asociado con un riesgo elevado de infección abdominal o de la herida quirúrgica (275). Cuervas Mons et al. (276) encontraron que una creatinina de al menos 1.52 mg/dl era el factor predictivo más significativo en el desarrollo de infecciones bacterianas mayores a los 60 días del trasplante.

La alta frecuencia y las consecuencias serias de las infecciones bacterianas que complican al trasplante hepático

subrayan la importancia de una correcta profilaxis. La profilaxis perioperatoria con antibióticos sistémicos activos contra las enterobacterias se realiza prácticamente en todos los centros. Algunos centros utilizan, además de la profilaxis sistémica, una antibioterapia enteral para eliminar los bacilos aerobios gram negativos del tracto alimentario (275). En la Clínica Mayo se ha obtenido un índice bajo de infecciones utilizando una pauta enteral de polimixina E, gentamicina y nistatina que comienza antes de la extracción y continúa hasta 21 días después del trasplante (272,279).

1.11.3.2. Infecciones fúngicas. Con una incidencia entre el 16 y el 42%, continúan siendo una fuente importante de morbimortalidad precoz en los receptores de un trasplante hepático (271,273,280-282). La mayoría de estas infecciones se deben a distintas especies de Candida, y con menor frecuencia Aspergillus (269,280).

La presentación clínica más frecuente suele ser la infección fúngica diseminada, seguida por la peritonitis, neumonitis, colonización múltiple y fungemia (280).

Se piensa que la mayoría de las infecciones fúngicas que tienen lugar en el trasplante hepático se originan de la microflora endógena de la orofaringe y el tracto gastrointestinal. En el trasplante se manipulan la vía biliar y el intestino, de forma que los hongos pueden ser liberados durante la intervención (281). Además, Inoue et al (283) han demostrado una traslocación fúngica a través de la mucosa del tracto gastrointestinal como fuente potencial de contaminación

endógena.

Distintos factores predisponen a la alta incidencia de infecciones fúngicas en las poblaciones trasplantadas: uso prolongado de antibióticos, catéteres permanentes y terapia inmunosupresora. Los trasplantados hepáticos parecen, además, tener una mayor predisposición a las infecciones fúngicas que los receptores de trasplantes de otros órganos sólidos bajo regímenes inmunosupresores similares (281). Se han identificado distintos factores de riesgo que predisponen a las infecciones fúngicas en el trasplante hepático: retrasplante, reintubación, infecciones bacterianas, cantidad de transfusiones intraoperatorias, situación urgente del trasplante, número de bolos de esteroides, complicaciones vasculares, uso prolongado de antibióticos, tipo de reconstrucción biliar y score de riesgo (280).

Aunque la terapia con amfotericina B es efectiva en el 70% de los casos (especialmente para las distintas especies de Candida), la infección por otras especies se acompaña de una mortalidad inaceptablemente alta, lo que sugiere la necesidad de una profilaxis efectiva, diagnóstico precoz y mejores estrategias de tratamiento en pacientes de alto riesgo (280). Distintos grupos de trasplante han comunicado una baja incidencia de infecciones fúngicas utilizando pautas de descontaminación intestinal oral selectiva (272,273).

1.11.3.3. Infecciones virales. El citomegalovirus (CMV) es el agente infeccioso más frecuente en el receptor de un trasplante hepático (271,272,284). La incidencia global de infección por CMV en los receptores de un trasplante hepático se sitúa entre el 35-

60%, de los cuales aproximadamente la mitad desarrollarán la enfermedad por CMV (285-288).

La infección por CMV se define como el aislamiento o identificación del CMV en algún lugar (sangre, orina, esputo, o heces) o seroconversión positiva (presencia de CMV-IgM o incremento 4 veces de los títulos de CMV-IgG), en ausencia de síntomas clínicos (fiebre, artralgias, disnea, síntomas gastrointestinales, alteraciones visuales) o hallazgos clínicos objetivos (leucopenia, infiltrados pulmonares, hepatitis, retinitis, enteritis). Por su parte, la enfermedad por CMV se define como la infección por CMV invasiva o sintomática con evidencia histológica del efecto citopático viral o cultivo positivo para CMV de una muestra tomada de un tejido profundo en el contexto de unas manifestaciones clínicas sugestivas (285). Las muestras utilizadas para el diagnóstico de enfermedad por CMV incluyen biopsia pulmonar o hepática, biopsia o cepillado endoscópico de mucosa, biopsia o cepillado broncoscópico de mucosa, lavado broncoalveolar y fluido cerebroespinal. La presencia de hemocultivos positivos o seroconversión en el seno de una infección sintomática, también se considera suficiente para establecer el diagnóstico de enfermedad por CMV. Se considera que existe enfermedad por CMV diseminada cuando hay evidencia, clínica o de laboratorio, de enfermedad por CMV en dos o más localizaciones no contiguas o enfermedad por CMV en una única localización en presencia de hemocultivos positivos (284).

Existen tres fuentes potenciales de infección por CMV en los trasplantados: el órgano del donante, los productos sanguíneos celulares y la reactivación del virus latente, o la reinfección

con una segunda cepa viral. De todas éstas, la causa más importante de infección tras el trasplante, es el injerto. En un estudio realizado en la Universidad de Nebraska (284), el estatus serológico del donante y receptor fue predictivo para el subsiguiente desarrollo de enfermedad por CMV. Así, la exposición primaria (injerto seropositivo en un receptor seronegativo) se asoció con una incidencia de enfermedad por CMV del 78.6%. Cuando tanto el donante como el receptor eran seropositivos, la incidencia era del 53.7%, mientras que los receptores seropositivos que recibieron un injerto seronegativo sufrieron la enfermedad en el 31.3% de los casos. Si el donante y receptor eran seronegativos, la incidencia de enfermedad por CMV era del 22.2% (284).

La infección por CMV ocurre con mayor frecuencia en los tres primeros meses tras el trasplante (269,285-287). Muchos pacientes permanecerán asintomáticos, mientras que otros podrán sufrir diversas manifestaciones clínicas como fiebre, astenia, artralgias, leucopenia, trombocitopenia, hepatitis, neumonitis, enteritis, corioretinitis y enfermedad diseminada. El síntoma más común, y a menudo el único asociado con la infección por CMV, es la fiebre, cuya duración es variable y puede llegar hasta 1 mes (286). La leucopenia también es común y puede ser el único signo de la infección por CMV. La trombocitopenia es menos frecuente que la leucopenia (284). El injerto hepático es el lugar más común de infección tras el trasplante hepático (285,288). La hepatitis por CMV se caracteriza por fiebre, astenia, ictericia, anorexia, colestasis y elevación sérica de las transaminasas. En su diagnóstico es fundamental realizar una biopsia hepática para

diferenciarla del rechazo y otras causas de disfunción del injerto (289). El CMV se ha asociado con una gran variedad de síntomas gastrointestinales y parece tener predilección por el duodeno y el colon derecho (290). Una de las consecuencias más temibles de la infección por CMV es la neumonitis, que se manifiesta por fiebre, hipoxemia e infiltrados pulmonares difusos. La neumonitis es también el lugar más frecuente de enfermedad recurrente por CMV, y a menudo se asocia con otros patógenos pulmonares como el Pneumocystis Carinii o la Candida (291-294). La coriretinitis debida a infección por CMV es una manifestación poco común tras el trasplante de órganos sólidos (295). La enfermedad diseminada por CMV es un hallazgo ominoso, de evolución habitualmente fatal (287). En general, los pacientes que sufren una infección primaria por CMV tienen una enfermedad clínica de mayor severidad que los pacientes con reactivación o reinfección por CMV (296).

Además de los síndromes clínicos, el CMV puede tener efectos inmunosupresores directos, potenciar otras infecciones, inducir disfunción del injerto o daño crónico, facilitar el rechazo por la regulación de la expresión de antígenos HLA clase II y tener potencial oncogénico (284).

Existen una serie de factores de riesgo que se han mostrado predictivos para el desarrollo de enfermedad por CMV: seropositividad CMV del donante, utilización de una terapeútica antilinfocítica (especialmente OKT3) y retrasplante (284).

Los métodos para prevenir la infección por CMV incluyen: selección de los hígados de donantes CMV seronegativos, utilización de productos sanguíneos CMV seronegativos,

inmunización pasiva con inmunoglobulina, inmunización activa con una vacuna, profilaxis con inmunomoduladores como el alfainterferón, profilaxis con agentes antivirales específicos como el acyclovir, ganciclovir y foscarnet; y combinación de diversas estrategias. Otra forma de prevenir la enfermedad por CMV es evitar la sobreinmunosupresión (284).

Dentro de los agentes antivirales utilizados, el ganciclovir se ha mostrado como el más eficaz en el tratamiento de las infecciones por CMV (297).

La infección por Herpes Simplex es la única infección viral relevante durante las tres primeras semanas tras el trasplante. En la mayor parte de los casos, la infección se manifiesta en forma de estomatitis leves y afectan a un 30-40% de los pacientes. Más raramente (0.4%), se pueden presentar infecciones diseminadas por Herpex Simplex que se acompañan de una mortalidad muy importante (287).

La hepatitis por Herpes Simplex es una entidad rara, de difícil diagnóstico y evolución rápida. La afectación puede ser difusa o focal y la biopsia es la única forma de diagnosticarla. La mayoría de los pacientes con hepatitis por Herpes Simplex mueren por un cuadro de severa coagulopatía y fallo hepático. Cuando un trasplantado hepático se presente con fiebre, elevación progresiva de transaminasas, síntomas abdominales y coagulopatía en el primer mes tras el trasplante, deberá descartarse una hepatitis por Herpes. A diferencia de la hepatitis por CMV, la hepatitis por Herpes es un cuadro fulminante y se presenta más precozmente tras el trasplante. La profilaxis con Acyclovir en el perido postrasplante inmediato es defendida por algunos grupos

para evitar la aparición de esta fatal complicación (298).

El virus de Epstein-Barr (VEB) puede producir en los receptores de trasplante hepático síndromes parecidos a la mononucleosis infecciosa, pero su mayor impacto reside en su reconocida capacidad de inducir síndromes proliferativos de células B. La importancia del tratamiento inmunosupresor como cofactor indispensable en la producción de estos procesos linfoproliferativos parece evidente. Las drogas inmunosupresoras tienen dos efectos: reativan el virus de su estado latente y bloquean los mecanismos dependientes de linfocitos T citóxicos, que actúan como vigilantes de la aparición de células atípicas (269). También se ha subrayado el papel que desempeña el VEB en algunos casos de disfunción crónica del injerto (299).

La reactivación del virus Varicela Zoster (VZV) es frecuente (5-10%), pero generalmente poco grave. Como en otros pacientes inmunodeprimidos, la primoinfección en forma de varicela puede ser muy grave, por lo que todo paciente sin anticuerpos frente a VZV expuesto a dicha infección debe recibir inmediatamente profilaxis con inmunoglobulina (287).

1.11.3.4. Pneumocystis carinii. Este organismo, tradicionalmente considerado como un protozoo, ha sido incluido en estudios taxonómicos recientes dentro de los hongos. La infección pulmonar por Pneumocystis aparece generalmente entre el tercer y cuarto mes en individuos que han recibido elevadas dosis de inmunosupresión (sobre todo globulinas antilinfocíticas) (271). En la mayor parte de los casos, la infección se produce por reactivación de organismos adquiridos en los primeros años de la

vida, pero también se ha demostrado la diseminación persona-persona en algunas unidadse de trasplante. La frecuencia es variable (2-14%), y el uso profiláctico de cotrimoxazol reduce su incidencia hasta hacerla prácticamente nula (269).

1.11.4. COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA FUNCION DEL INJERTO

1.11.4.1. Fallo primario del injerto (FPI). Los primeros días del postoperatorio del trasplante hepático se caracterizan por una elevación de las transaminasas y una insuficiencia hepatocelular, consecuencias de la conservación que se realiza por un simple enfriamiento y de la reperfusión. Cuando estas alteraciones son persistentes y alcanzan una intensidad máxima, se instaura el cuadro clínico de fallo primario del injerto. El FPI es una recuperación insuficiente de la función del injerto incompatible con la supervivencia del receptor (213). Su frecuencia es variable según los criterios utilizados y los distintos centros, oscilando entre el 2 y el 23% (213,300).

El diagnóstico de FPI se realiza en presencia de un hígado más o menos normal, con ausencia de producción de bilis, incremento constante de enzimas hepáticos y una caida paralela de los tiempos de coagulación dentro de los primeros días del postoperatorio. Deben de excluirse alteraciones biliares y trombosis de la arteria hepática (301). Histologicamente, aparecen lesiones de necrosis de coagulación (213).

La etiología del FPI es desconocida. Factores dependientes del donante, métodos de preservación, isquemia y alteraciones inmunológicas han sido relacionadas, pero ninguna ha sido

confirmada como la causa de esta grave complicación. Algunos estudios han relacionado la edad del donante, su estancia en la unidad de cuidados intensivos durante más de 5 días y el tiempo de isquemia caliente como posibles indicadores de FPI (96,302). Sin embargo, en ausencia de una clara patogenia del FPI, algunos autores han insistido en la importancia de diversas alteraciones de la microcirculación durante la preservación isquémica y en el momento de la reperfusión del injerto (301). Se ha comunicado una menor incidencia de FPI monitorizando y manteniendo la temperatura del injerto entre 2 y 6 grados centígrados, durante la fase de preparación antes de su implante (300).

El tratamiento del FPI consiste en el retrasplante urgente (213), y algunos datos subrayan que éste, para tener garantías de éxito, debe realizarse antes de que se desarrolle un fallo multiorgánico (303). Algunos grupos han conseguido resultados satisfactorios tratando el FPI con prostaglandina E1 (213, 301).

1.11.4.2. Lesiones de preservación. Se trata de un síndrome colestático que aparece en la fase precoz del trasplante, de origen no inmunológico, y que se relaciona con múltiples causas:

a) Condiciones adversas del donante: isquemia, shock, fallo cardiaco, medicamentos, endotoxinas bacterianas, alcohol, lesión traumática del injerto y enfermedad de éste.

b) Condiciones adversas durante la extracción y el transporte: tiempo prolongado de isquemia fria y quemaduras por el frio.

c) Condiciones adversas durante la implantación: lesión vascular durante la disección en banco, hipotensión, perfusión

caliente y agentes anestésicos.

Existen tres grados de lesión histológica:

1) Lesión de preservación leve: caracterizada por microesteatosis, colestasis hepatocanalicular y balonización hepatocelular acentuada a nivel centrolobulillar con degeneración acidofílica macular de los hepatocitos a través del lóbulo. También puede verse hipertrofia de las células de Küpffer y hemorragia intersticial leve de los tractos portales o centrolobular.

2) Lesión de preservación moderada: se aprecia necrosis hepatocelular centrolobulillar sin colapso de la arquitectura reticulínica.

3) Lesión de preservación severa: necrosis hepatocelular periportal que puede estar asociada a necrosis subcapsular e infartos locales. También puede desarrollarse una colestasis colangiolar que simula una obstrucción o una colangitis complicada por sepsis.

Las lesiones histológicas se evidencian durante los siete primeros días, desapareciendo lentamente y normalizándose las biopsias hacia los 3 meses. Las formas severas pueden evolucionar, sin embargo, hacia la fibrosis portal y/o centrolobulillar.

En cuanto al diagnóstico diferencial, lo que distingue una lesión de preservación de una colangitis es la presencia de lesión hepatocelular importante en la primera. Del rechazo agudo se diferencia en que en este aparecen células mononucleares en contraste con las células polimorfonucleares que aparecen en las lesiones de preservación (304).

1.11.4.3. Enfermedad de injerto contra el huésped. Esta complicación, frecuente en los enfermos trasplantados de médula ósea, lo es mucho menos en el caso de trasplante de órganos sólidos. La enfermedad de injerto contra el huésped, tras el trasplante hepático, puede aparecer de dos formas diferentes. La más común es una reacción mediada por anticuerpos en pacientes de grupo sanguíneo A, B o AB que reciben un hígado O. Un segundo tipo, mucho menos frecuente, es el mediado celularmente. Sus características fundamentales son: 1) La enfermedad aparece de forma precoz tras el trasplante (3 a 6 semanas). 2) La sintomatología progresa desde fiebre a pancitopenia, y después rash cutáneo, diarrea o ambos. 3) Su similitud inicial con la enfermedad por CMV puede llevar a error, por lo que debe sospecharse en todo paciente diagnosticado de enfermedad por CMV y cultivos negativos. 4) Los pacientes deben ser tratados, de forma empírica y vigorosamente, con antibióticos, porque la mayoría de los casos descritos murieron de sepsis concomitante. Asimismo, la instauración precoz de un incremento en la inmunosupresión es esencial en el tratamiento de esta complicación, aunque la terapia adecuada y su duración ideal no están claras. 5) El diagnóstico se realiza mediante la obtención de biopsias cutáneas o de colon. En el análisis de los tejidos y las autopsias se demuestra DNA del donante y del receptor, lo que sugiere quimerismo. En el momento del diagnóstico no suele haber disfunción hepática, porque el hígado no tiene antígenos de trasplante extraños al donante. 6) La mortalidad es, en una serie de 4 casos descritos, del 100%, falleciendo tres de ellos por sepsis y el cuarto, más tardiamente, por síndrome

linfoproliferativo (305).

1.11.4.4. Rechazo hiperagudo. La presencia en el receptor de anticuerpos contra los antígenos del donante se asocia habitualmente con un daño del injerto. Cuando estos anticuerpos están dirigidos contra los antígenos HLA, o son las isoaglutininas contra los antígenos ABO de los grupos sanguíneos, el daño del injerto se caracteriza por un fallo inmediato del mismo, que se conoce como rechazo hiperagudo. En el caso del trasplante hepático, la presencia de estos anticuerpos no siempre se asocia con un rechazo hiperagudo. Esta resistencia al rechazo hiperagudo por parte del hígado hizo que, inicialmente, no se considerase necesaria la compatibilidad ABO en el trasplante hepático (306). Posteriormente, se demostró que la supervivencia de los injertos ABO incompatibles estaba significativamente disminuida con respecto a los ABO compatibles (86). Algo similar ha ocurrido con la presencia en el receptor de anticuerpos linfocitotóxicos (anti-HLA) contra el donante, lo que se conoce como un crossmatch positivo. Actualmente, se ha demostrado que la presencia de un crossmatch positivo también disminuye significativamente la supervivencia del injerto hepático. Lo que ocurre es que el síndrome clínico-patológico del rechazo hiperagudo en el trasplante hepático se desarrolla más lentamente, a diferencia de lo que ocurre en el riñón o el corazón. Sin embargo, el mecanismo fisiopatológico de destrucción del injerto es muy similar al de otros órganos vascularizados. El depósito de inmunoglobulinas y complemento a nivel vascular es seguido por vasoespasmo, agregación plaquetaria y activación

de la cascada de la coagulación, lo que conduce a un infarto isquémico del órgano con la consiguiente aparición de alteraciones de la coagulación y signos de insuficiencia hepatocelular (306).

Ante esta situación, el tratamiento suele ser el retrasplante de urgencia (213), aunque el hecho de que el rechazo hiperagudo sea más solapado en el trasplante hepático, permite utilizar una mayor inmunosupresión en presencia de un crossmatch positivo, con lo que se consigue una supervivencia elevada del injerto en comparación con otro tipo de trasplantes (306).

1.11.4.5. Rechazo agudo. El rechazo celular agudo es la manifestación más común de rechazo en el trasplante hepático (306), siendo su incidencia del orden del 50% (152,307,308). Aproximadamente, el 50% de los sujetos tienen un solo episodio de rechazo agudo, un 20% tienen dos y un 10%, tres o más (213,152). El primer episodio de rechazo agudo aparece habitualmente entre los días 4 y 21, situándose la mediana en el séptimo día. El rechazo agudo se acompaña de signos clínicos (fiebre, modificaciones de la bilis, aumento del drenaje abdominal o de la ascitis) y bioquímicos (elevación de las concentraciones séricas de bilirrubina, fosfatasa alcalina y transaminasas). El diagnóstico se basa en la histología. Las lesiones histológicas permiten clasificar al rechazo agudo en (309):

a) Rechazo agudo leve: existe un infiltrado mononuclear con predominio de linfocitos o parcialmente mixto, de los tractos portales, endotelitis de las venas portales, centrales o ambas,

lesión del conducto biliar y cambios degenerativos parenquimatosos hasta la necrosis. Para considerar un rechazo deben estar afectados más del 50% de los conductos biliares, siendo esto también válido para el rechazo moderado y severo.

b) Rechazo agudo moderado: el infiltrado de los tractos portales es más acentuado, pudiéndose apreciar cambios degenerativos y necrosis aisladas del parénquima hepático. El infiltrado, aunque mixto, es de predominio mononuclear. La endotelitis afecta a las venas portales y centrales. En cuanto a la lesión biliar, predomina el pleomorfismo de las células epiteliales de los conductos. Además, se observa una colestasis más avanzada que incluye a los canalículos.

c) Rechazo agudo severo: caracterizado por un infiltrado marcado mixto de predominio mononuclear que afecta a los tractos portales y parénquima hepático de la zona central del lobulillo, con cambios degenerativos y necrosis pronunciada (necrosis confluyente centrolobulillar). Se sigue observando una endotelitis venosa portal y central. Las lesiones de los conductillos biliares consisten en una disrupción de las paredes, pudiéndose ver desde restos de conductillos hasta su desaparición. Finalmente, puede evidenciarse una colestasis de los conductillos e incluso de los conductos.

La terapeútica del rechazo consiste, inicialmente, en administrar entre 1-3 bolos de esteroides (habitualmente 1/día) de 500-1000 mg cada uno, seguido de un ciclo de descenso de esteroides (se inicia por 200 mg/día, alcanzando 20 mg/día el sexto día. Si no hay respuesta al tratamiento con esteroides, o si el rechazo es recurrente, a continuación, se puede administrar

OKT3. Una vez controlado el rechazo, a menudo, se intensifica la inmunosupresión de mantenimiento durante varias semanas o meses con el fin de impedir las recidivas. Para conseguir esto se pueden administrar esteroides adicionales o convertir la terapeútica doble (ciclosporina y esteroides) en una triple (añadir azatioprina) (17). El FK 506 también se ha mostrado efectivo en controlar los rechazos que no han respondido a la terapeútica convencional (7).

El rechazo agudo evoluciona hacia un rechazo crónico en el 5 al 15% de los casos (152).

1.11.4.6. Rechazo crónico. Aunque el término rechazo crónico implica un curso prolongado en el tiempo, este síndrome puede aparecer en unas pocas semanas después del trasplante o ser el resultado de un rechazo agudo persistente o recurrente que no responda a la terapia convencional. El rechazo crónico se caracteriza por una elevación relativamente asintomática de los enzimas canaliculares (fosfatasa alcalina y gamma glutamil transpeptidasa), con conservación de la función sintética del hígado. La sospecha clínica de rechazo crónico sólo puede confirmarse por medio de la biopsia hepática. La aparición de una arteriopatía oclusiva junto a la pérdida de canalículos biliares ("vanishing bile duct syndrome"), constituyen las características histológicas del rechazo crónico (306). Al igual que en el rechazo agudo, existen varios grados histológicos definidos por Kemnitz et al. (309):

a) Rechazo crónico leve: infiltrado portal de predominio linfocitario, arquitectura lobulillar intacta, infiltrado

mononuclear del epitelio ductal y colestasis intracelular centrolobulillar.

b) Rechazo crónico moderado: arquitectura lobulillar distorsionada, trabécula limitante portal alterada, infiltrado linfocítico y parcialmente plasmocítico del tracto portal y áreas periportales, necrosis erosiva, pequeños acúmulos de macrófagos espumosos, grado de colestasis que puede afectar al canalículo, cariopicnosis, cariorresis y pleomorfismo de los conductos biliares.

c) Rechazo crónico severo: alteración estructural del parénquima hasta el grado de cirrosis, colestasis más avanzada (de los conductillos o conductos) y destrucción de los conductillos hasta su total desaparición.

El rechazo crónico constituye la causa tardía más frecuente de pérdida del injerto. Su aparición se ha relacionado con episodios previos de rechazo agudo, infecciones por CMV, presencia de anticuerpos menores de grupos sanguíneos pretrasplante y colangitis esclerosante primaria. El rechazo crónico es una complicación que siempre progresa hacia la pérdida del injerto y la necesidad de retrasplante (7,310).

1.11.4.7. Retraplante hepático. Constituye la única alternativa para aquellos pacientes con fallo irreversible del injerto (311-313). Aunque los progresos en inmunosupresión, técnica quirúrgica y preservación de órganos, así como un mejor conocimiento del fallo primario del injerto, han contribuido ha disminuir el número de retrasplantes (311), su incidencia se sitúa en el 8.2-21.4%, siendo necesario un tercer injerto en el 9.5-14.2% de los

enfermos retrasplantados (160,312,314). La realización sistemática de una biopsia del hígado donante antes del trasplante para excluir órganos anormales, puede disminuir los casos de fallo primario y, como consecuencia, la necesidad de retrasplante (311).

Las causas más frecuentes de retrasplante hepático son (160,312,314):

- Rechazo agudo o crónico en el 47.6-57%.
- Fallos técnicos en el 19-25%.
- Fallo primario del injerto en el 12.5-22%.

Deben tenerse en cuenta una serie de factores técnicos a la hora de realizar el retrasplante. Así, la anastomosis previa de la cava suprahepática debe mantenerse, consiguiéndose un cilindro más largo que se anastomosa con el nuevo hígado. Sin embargo, la vía biliar del donante previo debe resecarse en el caso de tratarse de una colédoco-coledocostomía, realizando una reanastomosis si es posible; en caso contrario se efectuará una colédoco-yeyunostomía. Si la anastomosis en el trasplante previo era colédoco-yeyunal, se desmonta ésta, realizándola de nuevo sobre una zona diferente de yeyuno (315).

En un estudio realizado en la Universidad de Wisconsin (311), se analizaron distintos factores de riesgo y su relación con la necesidad de un retrasplante. La enfermedad primaria, solución de preservación, cirugía abdominal previa y sangrado gastrointestinal previo no se relacionaron con un mayor índice de retrasplante. Por el contrario, la extracción realizada por un equipo distinto al de la propia universidad y el implante de hígados reducidos en niños, sí se relacionaron con una mayor

incidencia de retrasplante.

La supervivencia al año de pacientes retrasplantados se sitúa entre el 55-71%, ligeramente inferior, pero no de forma significativa, a la obtenida con el primer trasplante (311,313). Un tiempo de isquemia fría, inferior o igual a 18 horas, y la utilización de FK 506 parecen relacionarse con unos mejores resultados del retrasplante (313). La principal causa de muerte en enfermos retrasplantados es la sepsis (312).

1.12. SUPERVIVENCIA Y CALIDAD DE VIDA

La supervivencia actuarial al año después de un trasplante hepático oscila entre un 69 y un 85%, según las distintas series consultadas (5,7,8,50,153,160,267,316-321). En centros especializados en trasplante, la supervivencia al año en grupos de enfermos muy seleccionados puede alcanzar cifras de hasta el 95% (320). Estas cifras no eran tan estimulantes en los primeros tiempos del trasplante hepático (periodo 1963-1987), toda vez que la mortalidad postoperatoria superaba el 30% de los enfermos trasplantados y sólo el 41.8% vivían después de 5 años (322). Es muy probable que las variaciones en la supervivencia observadas entre los diversos centros, sean atribuibles a la experiencia y a diferencias en la selección de los pacientes. Así, los centros que han sido más intervencionistas a la hora de trasplantar a los pacientes con situaciones anatómicas difíciles y con más indicaciones problemáticas (tumores, hepatitis B), tienen porcentajes de supervivencia más bajos que aquellos otros en donde son trasplantados pacientes cuidadosamente seleccionados

y, por tanto, con menos factores de riesgo (17).

Las curvas de supervivencia en los pacientes trasplantados de hígado tienen un patrón típico. Se caracterizan por un descenso precoz y brusco (el 65% de todas las muertes ocurren durante el primer mes postoperatorio), que tiende a estabilizarse después del primer año (153). En 1000 pacientes trasplantados por Starzl y su equipo, entre 1980 y 1987 (5), la supervivencia a 1, 2, 3, 4 y 5 años fue, respectivamente, del 74%, 71%, 67%, 65% y 64%. Esta evolución es de alguna forma específica para el hígado. Así, los injertos cardiacos y renales se asocian con un riesgo precoz inferior, mientras que se produce una lenta pero constante reducción de la supervivencia de un 5% anual aproximadamente (153).

Después del trasplante hepático más del 80% de los pacientes retornan a su vida normal: vuelven a la escuela, a sus responsabilidades familiares, a su trabajo y a sus actividades sociales normales (7,17,213). La mayor parte de los receptores del trasplante de hígado informa que su calidad de vida es buena o excelente (323). A pesar de la terapeútica inmunosupresora a largo plazo, muchos hombres han sido padres y muchas mujeres han quedado embarazadas y dado a luz niños sanos. Existe una mayor incidencia de cesáreas y partos prematuros, pero la mayoría de los niños evolucionan favorablemente (17). La rehabilitación puede retrasarse de forma significativa por las complicaciones de la osteoporosis, que se asocian comúnmente con la enfermedad hepática crónica y el uso de corticoides. A pesar del éxito del trasplante, la osteopenia severa desarrollada preoperatoriamente puede dar lugar a fracturas, dolor de espalda e incapacidad

prolongada. Estos problemas generalmente se superan a los 3-6 meses del trasplante, pero una vez más subrayan la importancia de realizar el trasplante antes de que las complicaciones secundarias se hagan demasiado severas (7).

1.13. CAUSAS DE MORTALIDAD

La mayoría de las muertes después de un trasplante hepático ocurren durante los 2-3 primeros meses (7,160,224,267). En una serie consecutiva de 129 trasplantes hepáticos del adulto, realizados en la Universidad de Pittsburgh (270), el 42.5% de los fallecidos lo hicieron en el primer mes, y el 75% dentro de los 60 primeros días.

La mortalidad perioperatoria (dentro de las primeras 48 horas) oscila en el 0-6.5%, siendo la causa más frecuente el sangrado masivo. Causas menos frecuentes incluyen la parada cardiaca y el embolismo pulmonar (224,270,318,319).

Siguiendo a Shaw et al. (319), podemos agrupar las causas de muerte en pacientes sometidos a trasplante hepático en cuatro categorías:

1. Categoría 1: muertes relacionadas directamente con la morbilidad pretrasplante del receptor.

2. Categoría 2: muertes causadas directamente por una complicación técnica. Suelen tener lugar antes del primer mes postrasplante.

3. Categoría 3: muertes relacionadas con fallos en la inmunosupresión. La mayoría ocurren entre los 3 y 6 meses después del trasplante.

4. Categoría 4: muertes por causas inusuales y a menudo impredecibles. Pueden presentarse en cualquier momento y suelen ser la única causa de muerte a partir de los 9 meses.

En 101 adultos trasplantados estudiados por este autor, la mortalidad fue de 21 pacientes (20.8%). La distribución en las categorías descritas fue de 10(47.6%), 2(9.5%), 3(14.2%) y 6(28.5%) pacientes, respectivamente, lo que le llevó a concluir:

1. El inexorable papel de la morbilidad pretrasplante sobre el resultado final en algunos pacientes.

2. La relativamente poca influencia que ejercen los errores quirúrgicos sobre la mortalidad.

3. Los resultados devastadores que pueden derivarse del rechazo, y la morbilidad asociada con los intentos por controlar episodios recurrentes del mismo.

4. La gran variedad de sucesos que pueden causar la muerte en pacientes con aparentemente buena evolución.

Las más importantes series publicadas en la literatura durante los últimos 5 años coinciden en señalar a las complicaciones infecciosas como la causa más importante de muerte del trasplante hepático (7,269-273).

En un análisis sobre las causas de muerte precoz del trasplante hepático del adulto, la infección fue la causa primaria de muerte en el 52.5% de los casos, el fallo multiorgánico en el 20%, el rechazo incontrolado en el 7.5% y la hemorragia gastrointestinal masiva también en el 7.5%. Dentro de las infecciones, la sepsis bacteriana supuso el 81% de las muertes, siendo la Pseudomona sp.(53%) el germen aislado con más frecuencia y el pulmón (42%) la localización principal (270).

Después del primer año del trasplante, las infecciones ocurren con mucha menor frecuencia. La principal causa de muerte después de este primer año es el fallo tardío del injerto, debido a rechazo, antes o después del retrasplante (317). Otra causa frecuente de muerte tras el primer año, sobre todo en las primeras series, era la recidiva tumoral (267,317).

1.14. FACTORES RELACIONADOS CON LA MORTALIDAD

Debido a la gran cantidad de variables que concurren en el trasplante hepático (dependientes del donante, receptor, técnica, inmunosupresión, etc), a veces es difícil cuál de éllas es la causante directa del fallecimiento del enfermo, atribuyéndose, por tanto, a multitud de factores. Se han realizado gran cantidad de estudios para intentar relacionar diversos parámetros con la supervivencia de los enfermos sometidos a trasplante hepático. Analizamos, a continuación, dichos parámetros dividiéndolos en: factores relacionados con el receptor, factores dependientes del donante y la extracción, factores perioperatorios y relacionados con la técnica quirúrgica y factores postoperatorios.

1.14.1. Factores relacionados con el receptor.

1.14.1.1. Enfermedad hepática primaria. En prácticamente todas las series las peores cifras de supervivencia se observan en los enfermos trasplantados por hepatitis fulminante y por neoplasias hepáticas (316,318,324-328).

El trasplante hepático urgente en pacientes con hepatitis

fulminante está determinado por una serie de factores negativos. Los candidatos tienen la peor posible afectación de la función hepática y el edema cerebral puede ser responsable de decerebración durante el curso o inmediatamente después de la intervención. Además, la situación urgente puede dificultar la selección de un adecuado donante. Esto puede ocasionar el trasplante de injertos ABO incompatibles o con riesgo de fallo primario. A pesar de estos inconvenientes, en los centros de gran experiencia, las cifras de supervivencia, si bien ligeramente inferiores, pueden mantenerse en niveles más que aceptables (79% frente a 86% al año en una serie de 141 hepatitis fulminantes trasplantadas en el Hospital Paul Brousse) (153). En estudios recientes (82), se demuestra la utilidad de la monitorización de la presión intracraneal en pacientes con hepatitis fulminante y profunda depresión del sistema nervioso central. Esto permitiría excluir del trasplante a aquellos pacientes con una extremada elevación de la presión intracraneal, lo que es incompatible con una recuperación neurológica completa, e incluir a aquellos en coma profundo pero con presión intracraneal normal o moderadamente alta.

La recurrencia tumoral es la principal causa de muerte y la responsable de los peores resultados en los pacientes trasplantados por neoplasias hepáticas. Esta recurrencia ha podido relacionarse con distintos factores histopatológicos de forma significativa: invasión vascular macroscópica, tumor mayor o igual a 5 cm, tipo infiltrativo (en contraste con el tipo nodular circunscrito) y afectación bilobular. Por el contrario, tumores menores de 5 cm con una formación pseudocapsular y la

variante histológica fibrolamelar, se asocian con un mejor pronóstico (327). Con una cuidadosa selección, el trasplante en pacientes con neoplasias malignas no metastásicas del hígado (carcinoma hepatocelular o colangicarcinoma), puede alcanzar unas cifras de supervivencia estadísticamente similares al resto de los enfermos (68% a 1 año y 50%, a los 3 años, en una serie del Boston Center for liver transplantation) (324). La quimioterapia antes y/o después del trasplante podría mejorar el resultado en estos pacientes, pero su efectividad aún está siendo investigada (327).

Otro grupo de pacientes que ha mostrado un peor pronóstico en varios grupos importantes de trasplante han sido los enfermos trasplantados por hepatitis crónica activa B, lo que también se relaciona con recurrencia de la enfermedad primaria (153,316).

En un estudio realizado por Adler et al. (329), el riesgo de muerte postoperatoria precoz (6 semanas), debida a sepsis bacteriana o fúngica, fue mayor en pacientes trasplantados por enfermedades hepáticas parenquimatosas que en aquéllos que lo fueron por enfermedades hepáticas colestásicas. La supervivencia en cualquier momento de la evolución siempre fue mejor en el grupo de enfermedades colestásicas que en el de enfermedades parenquimatosas, aunque a partir de las 6 semanas se observaba un curso paralelo en las curvas de supervivencia (93%, 82% y 73% frente a 77%, 65% y 57%, a las 6 semanas, 8 semanas y 1 año, respectivamente). Esto lleva a pensar que los mecanismos responsables de la protección contra las infecciones son particularmente deficientes en los enfermos con hepatopatías parenquimatosas, y que la recuperación de estos mecanismos

persiste durante algún tiempo a pesar del nuevo órgano. En los pacientes con hepatopatías parenquimatosas se observaron unos niveles menores de albúmina preoperatorios, una mayor alteración de la coagulación y, como consecuencia, una mayor pérdida sanguínea durante la primera fase (disección) del trasplante, lo que es consistente con la mayor mortalidad postoperatoria de estos pacientes en relación con aquéllos trasplantados por alguna hepatopatía colestásica.

1.14.1.2. Número de trasplante. Aunque con la introducción de la ciclosporina y del líquido de preservación de la Universidad de Wisconsin, los resultados del retrasplante hepático han mejorado ostensiblemente, los receptores de un segundo trasplante tienen una supervivencia al año que oscila entre el 42.3 y el 71%, lo cual es significativamente inferior a las cifras obtenidas con los receptores de trasplantes primarios (311-313,315,324). También se ha apreciado una relación directa entre el número de trasplantes realizados en un mismo paciente y la mortalidad: 9.4% en el primer trasplante, 56.3% en el segundo trasplante y 75% en el tercer trasplante, en un grupo de pacientes de la Universidad de Pittsburgh (203).

1.14.1.3. Sexo y peso. Estos factores están interrelacionados porque las mujeres pesan una media de 16 Kg menos que los hombres. El ligero beneficio intrínseco que parece existir por ser mujer se compensa por la ventaja de peso que tienen los hombres (330). No se suelen observar diferencias de supervivencia por el hecho de ser hombre o mujer (276,326).

1.14.1.4. Edad. En general, los receptores pediátricos parecen tener un mejor pronóstico, aunque estadísticamenteque indistinguible, que los adultos, con la excepción de niños menores de 2 años y de menos de 12 Kg (153,316,324). Es de destacar que algunos centros han observado esta tendencia solamente en la era preciclosporina (189).

Dentro de la población adulta, la edad no influye de forma significativa en la supervivencia tras el trasplante hepático (276,316,324,326). Durante bastante tiempo una edad superior a 60 años se consideró como contraindicación relativa para el trasplante hepático por muchos grupos (8). En un score de riesgo diseñado para intentar determinar la probabilidad de morir después de un trasplante hepático, la edad, superior a 40 años en este caso, era uno de los siete parámetros contabilizados (319). Sin embargo, el trasplante en mayores de 60 años ha arrojado resultados similares, y en algunas series aún mejores que en el resto de la población adulta, por lo que la edad avanzada per se no debe considerarse más una contraindicación para el trasplante hepático (331-333).

1.14.1.5. Raza. No se ha observado ningún efecto sobre la supervivencia en el trasplante hepático cuando se utilizan órganos entre distintas razas (334). En los Estados Unidos la población negra recibe proporcionalmente menos trasplantes de hígado y los enfermos suelen llegar en peor estado al trasplante, pero las cifras de supervivencia se asemejan a las de la población blanca, si bien con tendencia a ser inferiores a partir del segundo y tercer año del trasplante (335).

1.14.1.6. Estatus pretrasplante. La localización del paciente inmediatamente antes del trasplante (en el hogar, hospitalizado, en la unidad de cuidados intensivos), como índice de la gravedad de su padecimiento, parece ser el aspecto determinante de mayor importancia de la mortalidad y morbilidad perioperatorias de cualquier trasplante de hígado, siendo además el factor de mayor trascendencia para el costo global del trasplante (323). En todas las grandes series de trasplantados de hígado, existe un significativo aumento de la mortalidad en aquellos pacientes que requirieron tratamiento en la unidad de cuidados intensivos durante el periodo pretrasplante inmediato (316,320,324,326,336). Sin embargo, no suelen apreciarse grandes diferencias, en cuanto a la mortalidad, entre los pacientes hospitalizados antes del trasplante (pero sin requerir cuidados intensivos) y aquellos que vienen directamente de su domicilio para recibir el trasplante (316,336).

1.14.1.7. Clasificación de Child-Pugh. Continúa siendo el mejor parámetro para predecir la mortalidad operatoria y estimar el riesgo quirúrgico en pacientes cirróticos que van a ser sometidos a procedimientos de derivación (337,338). En pacientes sometidos a trasplante hepático, la mortalidad parece ser mayor en los enfermos Child C que en los B y A (326,339,340). Sin embargo, esta diferencia ha sido significativa en algunas series (326) pero no en otras (339). La mayoría de los autores no consideran la clasificación de Child-Pugh lo suficientemente discriminativa para identificar pacientes de alto riesgo de cara al trasplante hepático (336,339).

1.14.1.8. Ascitis. La existencia de ascitis se asoció con un riesgo incrementado de muerte, de forma significativa, en un estudio realizado por Cuervas Mons et al. (276). Este hecho no ha podido ser confirmado en otros trabajos (326).

1.14.1.9. Encefalopatía. La presencia de un mayor o menor grado de encefalopatía, en cualquier momento de la historia de los enfermos que van a ser sometidos a trasplante hepático, se relaciona con un aumento significativo de la mortalidad, lo cual ha podido ser confirmado por estudios diferentes (276,326).

1.14.1.10. Hemorragia gastrointestinal. Una historia de episodios de hemorragia gastrointestinal no aumenta la mortalidad de forma significativa en los trasplantados de hígado (276,326).

1.14.1.11. Infecciones previas. Ni la sepsis sistémica, ni la peritonitis bacteriana espontánea han demostrado asociarse con un incremento significativo de la mortalidad (276,326).

1.14.1.12. Cirugía abdominal previa. En un estudio sobre factores de riesgo preoperatorios en el trasplante hepático, Baliga et al. (326) encontraron que la cirugía previa en el cuadrante superior derecho tenía un efecto adverso en la mortalidad hospitalaria, si bien la diferencia no era estadisticamente significativa.

1.14.1.13. Derivación portosistémica. Aunque clásicamente la presencia de una derivación portosistémica ha sido considerada una contraindicación relativa, e incluso absoluta, para la

realización de un trasplante hepático, distintos autores han demostrado obtener resultados superponibles en trasplantados con derivaciones previas (341-343). Se ha observado un mayor requerimiento de transfusión intraoperatoria (342) y una mayor incidencia de complicaciones biliares (343), pero ninguna de estas circunstancias produjo un aumento de la mortalidad. La derivación esplenorenal distal y la mesocava han demostrado ser las mejores técnicas si se considera la posibilidad de un trasplante ulterior (341).

1.14.1.14. Trombosis portal. La prevalencia de trombosis portal preoperatoria en pacientes trasplantados por cirrosis avanzada puede llegar a ser del 19%, a menudo es parcial y puede ser difícil de diagnosticar preoperatoriamente (344). En algunas de las series publicadas inicialmente se observaba una mortalidad significativamente más alta en enfermos trasplantados con trombosis portal, debido a unas mayores pérdidas sanguíneas y coagulopatía, un índice más alto de fallo primario del injerto, un mayor número de relaparotomías por sangrado intraperitoneal y hematomas y un porcetaje más alto de infecciones (345). Sin embargo, a medida que ha ido aumentando la experiencia quirúrgica los resultados han ido mejorando, y a pesar de un aumento del tiempo operatorio y de las pérdidas sanguíneas, las cifras de supervivencia no parecen verse afectadas por la presencia de trombosis portal (344-346).

1.14.1.15. Terapia inmunosupresora. El tratamiento con alguna droga inmunosupresora, durante los 6 meses inmediatos previos al

trasplante, no aumenta el riesgo de muerte en pacientes sometidos a trasplante hepático (276).

1.14.1.16. Grupo sanguíneo ABO. No se observan diferencias en la supervivencia basándose exclusivamente en el grupo sanguíneo del receptor (316). En un estudio de Gugenheim et al. (347), aunque la supervivencia de los injertos ABO incompatibles era significativamente más baja que la de los compatibles, la diferencia observada en las curvas de supervivencia actuariales de los pacientes no era significativa. La supervivencia en pacientes trasplantados con hígados ABO idénticos suele ser algo superior a la de los trasplantados con órganos ABO no idénticos pero compatibles, si bien la diferencia tampoco es significativa en los distintos trabajos consultados (325,344). Lo et al. (348) observaron que los trasplantes hepáticos ABO incompatibles se asociaban con resultados muy desfavorables en receptores de grupo no 0 y en caso de retrasplante, con cifras de supervivencia al año del 13.3% y 27.7%, respectivamente, por lo que aconsejan su no realización en estos grupos de pacientes.

1.14.1.17. Compatibilidad HLA. Aunque en el trasplante hepático numerosos estudios no han logrado demostrar un efecto adverso de la incompatibilidad HLA sobre la supervivencia de los receptores y no es un criterio que se siga a la hora de implantar un injerto, Nikaein et al. (349) hallaron una supervivencia a los 4 años del 53% en pacientes con cross-match positivo versus 71% en pacientes con cross match negativo (diferencias estadísticamente significativas).

1.14.1.18. Datos de laboratorio. En el ya citado estudio de Cuervas Mons et al. (276), el recuento elevado de leucocitos y polimorfonucleares, el cociente linfocitos T helper/linfocitos T supresores disminuido y los valores plasmáticos altos de bilirrubina y creatinina se relacionaron con un incremento significativo de la mortalidad. Las otras variables estudiadas, a saber: tiempo de protrombina, proteínas totales, albúmina, transferrina, linfocitos totales, linfocitos T totales, linfocitos T helper, linfocitos T supresores, IgG, IgM, IgA, factor 3 del complemento, factor 4 del complemento, capacidad total del complemento (CH100) y factor B de la properdina no se correlacionaron de forma significativa con la mortalidad. De todos los factores analizados, el más fuerte predictor de la mortalidad fue una creatinina mayor de 1.72, seguido por las cifras de bilirrubina.

En otros trabajos realizados también se ha confirmado una asociación significativa de las cifras preoperatorias de la creatinina con la mortalidad (326,345). Estos hallazgos, que apoyan el valor de la creatinina como predictor de la supervivencia, contrastan con los resultados obtenidos en pacientes trasplantados con síndrome hepatorrenal. Así, en 31 pacientes trasplantados con síndrome hepatorrenal sobre un total de 294, Gonwa et al. (353) comunicaron cifras de mortalidad perioperatoria y de supervivencia, al año y a los 2 años, ligeramente peores, pero no estadísticamente significativas con respecto al grupo global de trasplantados. Tampoco Mc Cauley et al. (203), en un estudio sobre la insuficiencia renal en el trasplante hepático, encontraron influencia significativa de la

creatinina preoperatoria sobre la mortalidad perioperatoria.

Shaw et al. (354) encontraron una correlación significativa de la bilirrubina y el tiempo de protrombina con las cifras de mortalidad a los 6 meses. Por el contrario, Adler et al. (329) no hallaron diferencias significativas con respecto a la mortalidad estudiando los siguientes parámetros: bilirrubina, albúmina, linfocitos T helper, linfocitos T supresores, relación linfocitos T helper/linfocitos T supresores, retención plasmática de verde indocianina a los 15 min y porcentaje de desaparición plasmática de dicha sustancia.

Bontempo et al. (350) comunicaron que las anormalidades de los tests de coagulación pretrasplante podían predecir la supervivencia a los 6 meses. Sin embargo, en un estudio similar realizado por Moia et al. (351), no hubo diferencias en los tests basales de coagulación entre supervivientes y no supervivientes a los 6 meses, si bien quedaban excluidos los fallecidos antes del día 8 postrasplante.

Estudios realizados en la Universidad de Pittsburgh demostraron una dramática reducción en la supervivencia en pacientes trasplantados con una deficiencia previa de IgA. La supervivencia al año y a los 2 años en este grupo de pacientes fue del 50% y 32% respectivamente. La mayoría de las muertes se debieron a sepsis e infecciones oportunistas, y se produjeron precozmente. Esta evolución desfavorable no fue observada en pacientes con deficiencias de IgG o IgM (355).

1.14.2. Factores relacionados con el donante y la extracción.

Como ya se ha insistido al comentar los factores

relacionados con el receptor, el grupo sanguíneo ABO es un criterio importante a la hora del emparejamiento entre el receptor y donante, debido al descenso de la tasa de supervivencia, no siempre significativa, cuando se utilizan injertos ABO imcompatibles o no idénticos (17,325,344).

Diversos factores relacionados con el donante, como la edad (94-96), causa de muerte (95), estancia prolongada en UCI (95,96,98), bilirrubina alta (95), tensiones arteriales bajas mantenidas unidas a altas dosis de dopamina (98), peso del donante superior a 100 Kg (98), GPT y sodio elevados (100) e hígados de donante femenino trasplantados a receptores masculinos (100), han sido relacionados con mayor daño hepático y mala función del injerto, pero sin poder establecer una relación clara ni un valor predictivo con respecto a la mortalidad de los receptores.

Tampoco la presencia de coagulación intravascular diseminada en el donante parece afectar de forma adversa la supervivencia de los pacientes trasplantados (356).

Sin embargo, en un análisis de factores de riesgo de los primeros 215 trasplantes hepáticos realizados en la Universidad de Toronto (357), la parada cardiaca del donante y la clasificación APACHE II fueron los mejores predictores de la mortalidad.

Con respecto a la técnica de extracción, los estudios realizados demuestran que ni la extracción rápida (108), ni la extracción simultánea de hígado y páncreas (358), afectan a la supervivencia de los receptores.

La introducción en el trasplante hepático clínico de la

solución de la Universidad de Wisconsin (UW) para la perfusión del hígado donante, se ha relacionado con una disminución en la morbimortalidad (149,360). En dos grupos de similares características, Campbell et al. (361) recogieron una supervivencia actuarial al año del 82.3% en los pacientes que recibieron un hígado perfundido con UW contra un 67.7% en los que se utilizó Eurocollins, si bien esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

1.14.3. Factores perioperatorios y relacionados con la técnica quirúrgica en el receptor.

1.14.3.1. Tiempos de isquemia. El tiempo total de isquemia no influyó de forma significativa sobre la mortalidad en los trabajos consultados (326,330). El tiempo de isquemia fría tampoco afectó a la supervivencia en un estudio realizado en 593 hígados perfundidos con solución de la Universidad de Wisconsin (359). Sin embargo, un tiempo de isquemia caliente prolongado sí ha demostrado tener una relación estadísticamente significativa con una mayor mortalidad (302,330).

1.14.3.2. Bypass venovenoso. Algunos autores han publicado una mejor supervivencia a los 30 días en aquellos pacientes en los que se utilizaba bypass, si bien esta diferencia desaparecía a los 90 días del trasplante (118-120). Otros grupos no apreciaron ninguna influencia del bypass sobre la supervivencia (121,122,330).

1.14.3.3. Tiempo de anastomosis. En un estudio efectuado por el grupo de Cambridge (330), esta variable no tuvo ninguna influencia sobre la mortalidad de los pacientes.

1.14.3.4. Requerimientos transfusionales. La cantidad de sangre transfundida durante el periodo perioperatorio es un importante factor de riesgo en el trasplante hepático y se relaciona directamente con la mortalidad (231,330). En un estudio realizado en el Hospital 12 de Octubre por Palomo et al. (359), los pacientes que recibieron más de 3 volúmenes de sangre durante la intervención tuvieron una supervivencia al año del 54%, los que recibieron entre 1.5 y 3 volúmenes, del 67%, y los que recibieron menos de 1.5, volúmenes del 90%, siendo significativa la diferencia entre el primer y el tercer grupo de pacientes. Por otro lado, Stock et al. (231) encontraron que los niveles postoperatorios de factor V, a las 24 horas del trasplante, eran buenos predictores de la supervivencia.

1.14.3.5. Trasplante parcial. Aunque con mucha menor frecuencia que en la edad pediátrica, esta modalidad de trasplante también se utiliza ocasionalmente en el adulto. Los resultados publicados son peores que en el trasplante ortotópico total, lo cual parece relacionarse más bien con la situación especial de urgencia en la que se realiza, que con la propia técnica quirúrgica. En una serie de 9 trasplantes parciales en el adulto, 4 de éllos por hepatitis fulminante, Moreno González et al. (363) tuvieron una mortalidad del 33% y un índice de retrasplante del 44%. Dentro de una amplia serie recogida por Delmonico et al. (324), los dos

únicos pacientes adultos sometidos a trasplante parcial fallecieron antes del año.

1.14.3.6. Trasplante combinado hepático y renal. El implante simultáneo de un injerto hepático y otro renal no empeora el pronóstico de los pacientes, como así lo demuestran los resultados publicados (supervivencia al año del 87.5% en 8 trasplantes hepatorenales realizados por Goldstein et al.) (320).

1.14.3.7. Función excretora del injerto. Se ha encontrado una correlación casi perfecta entre la producción de bilis, la rapidez de restauración de los niveles de ATP en hígado después de la revascularización y la supervivencia (365).

1.14.4. Factores postoperatorios

1.14.4.1. Scores de riesgo. Algunos autores han aplicado los índices APACHE II, SAPS y TISS los tres primeros días del postoperatorio del trasplante hepático, asignándoles valor pronóstico en relación con la mortalidad postoperatoria inmediata (340). El valor del índice APACHE II, como predictor de la mortalidad, ha sido confirmado en otros estudios (357). Avolio et al. (364) desarrollaron un score de recuperación para evaluar el deterioro precoz de la función hepática y relacionarlo con la supervivencia. Los parámetros valorados fueron el tiempo de protrombina, las cifras séricas de GOT y GPT, la secreción de bilis, la presencia de encefalopatía hepática, la afectación renal y la inestabilidad hemodinámica. Según la puntuación

obtenida dividieron a los pacientes en cuatro grupos, encontrando que los pacientes del grupo D (daño hepático severo) tuvieron, de forma significativa, la peor supervivencia a lo largo del primer año de seguimiento. Las diferencias entre los otros tres grupos (ausencia de daño hepático, daño leve y daño moderado), no fueron significativas.

1.14.4.2. Parámetros analíticos. En un estudio realizado por Moia et al. (351), el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) y los valores de GPT, a los 8 días del trasplante, se mostraron efectivos como predictores de la supervivencia. Por el contrario, los valores de ALT y de bilirrubina no fueron buenos predictores de la supervivencia. El valor de la aPTT, en el día 8 del trasplante, como predictor independiente de la supervivencia a los 6 meses, ha sido confirmado en estudios posteriores (366).

1.14.4.3. Complicaciones respiratorias. El tiempo de ventilación mecánica postoperatoria tiene una correlación directa con la mortalidad a corto plazo, aumentando ésta exponencialmente cuando el tiempo supera las 48 horas. Unicamente el 6% de los enfermos ventilados, durante más de 96 horas en un grupo de trasplantados, pudieron abandonar la unidad de reanimación postoperatoria (193). Cuando es necesario realizar una traqueotomía, la mortalidad a los 6 meses se aproxima al 50% (226). La mortalidad de los enfermos con neumonía es muy alta, y también oscila alrededor del 50% (198).

1.14.4.4. Complicaciones cardiovasculares. Los enfermos que

mueren en las primeras 72 horas muestran unas resistencias vasculares sistémicas (RVS), a las 12 horas de su llegada a la unidad de reanimación postoperatoria, significativamente más bajas que aquéllos que sobreviven, por lo que las RVS tienen valor pronóstico en cuanto a la supervivencia precoz. No se ha encontrado correlación significativa entre valores del gasto cardiaco (GC) y RVS a las 12 horas y la mortalidad a largo plazo. Tampoco se ha obtenido correlación entre la rapidez con la que se recupera la normalidad hemodinámica y la supervivencia a largo plazo (193). Nasraway et al. (367) observaron que los no supervivientes del trasplante hepático tienen una menor reserva cardiaca pretrasplante, lo que se traduce postoperatoriamente en depresión miocárdica precoz y subsiguiente disminución del índice cardiaco y del transporte de oxígeno.

1.14.4.5. Complicaciones renales. 99 de 105 pacientes (94.3%), estudiados por Mac Cauley et al. (203), desarrollaron un fallo renal agudo postoperatorio de mayor o menor intensidad, y 20 de estos enfermos fallecieron (20%). Los factores que se asociaron con una mayor mortalidad fueron: un pico de creatinina sérica mayor de 3mg/dl, más de un trasplante hepático y, sobre todo, la necesidad de diálisis. Asimismo, se observó una bilirrubina significativamente más alta coincidiendo con el pico de creatinina en los no supervivientes. La etiología de la insuficiencia renal también influyó en la supervivencia, siendo la necrosis tubular aguda inducida por hipotensión, con un 41.25% de mortalidad, la de peor pronóstico. La relación de la necesidad de diálisis y, más exactamente, del número de sesiones de ésta

con la mortalidad también ha sido comunicada por otros autores (368).

1.14.4.6. Complicaciones neurológicas. Son una causa importante de morbimortalidad tras el trasplante hepático. Estol et al. (214) encontraron en 55 autopsias, 5 muertes por hemorragia intracraneal. El desarrollo de complicaciones neurológicas tras el trasplante hepático, independientemente del número de trasplantes realizados, se asocia con un incremento de la tasa de mortalidad postrasplante (216). Wszolek et al. (218) observaron que la actividad epileptiforme en el EEG se asociaba con un pronóstico malo. La incidencia de anormalidades epileptiformes fue 5 veces mayor entre los pacientes que murieron con respecto a los que sobrevivieron. El 87.5% de los pacientes que tuvieron actividad epileptiforme fallecieron.

1.14.4.7. Complicaciones quirúrgicas. La mortalidad a los 6 meses entre los pacientes con complicaciones quirúrgicas (32%) es significativamente más alta que entre los pacientes sin tales complicaciones (11%). En enfermos sometidos a relaparotomía por hemorragia, la mortalidad puede llegar a ser del 51%, aumentando cuando el punto de sangrado no puede ser identificado y cuando existen múltiples focos de sangrado. En caso de infección intraabdominal, la mortalidad de los pacientes con hallazgos positivos en la laparotomía es del 56% (226). La presencia de una peritonitis generalizada en pacientes trasplantados de hígado conlleva una mortalidad del 75% (230).

Las complicaciones biliares se han asociado con un aumento

importante de la mortalidad (242,244,245). La mortalidad de pacientes sometidos a reconstrucción biliar por estenosis, en una serie de la Universidad de Pittsburgh, fue del 16%, mientras que la aparición de una fístula biliar se asoció con una mortalidad del 48% (226). Sin embargo, y a pesar de que la incidencia de complicaciones biliares sigue siendo alta, y son fuente importante de morbilidad y mal fucionamiento del injerto, en muchas de las series más recientes la supervivencia de los pacientes no se ve afectada de forma significativa por este tipo de complicaciones (243,369-371).

Las complicaciones vasculares son fuente de morbilidad y pérdida del injerto, pero infrecuente causa de muerte. La supervivencia actuarial, a los 6 meses, para todas las complicaciones vasculares es del 70%, del 75% para la trombosis arterial hepática y del 66% para la trombosis portal (255,256).

1.14.4.8. Complicaciones infecciosas. La mortalidad atribuible a las infecciones, después de un trasplante hepático, oscila entre el 40 y el 89% (274). Las infecciones bacterianas son causa de muerte en el 5-16% de los pacientes trasplantados (271,273,275,276). Las infecciones fatales son causadas, significativamente y más a menudo, por Pseudomona aeruginosa, siendo la afectación pulmonar la más frecuentemente mortal (275).

La mortalidad de las infecciones fúngicas es del 50%, siendo la supervivencia actuarial al año de los pacientes adultos con infección fúngica del 44.1% (280). Cuando las infecciones fungicas son invasivas, la mortalidad aumenta hasta el 78% (271).

La infección por CMV no parece aumentar el riesgo de muerte

de manera significativa en los receptores de un trasplante hepático (284). Por el contrario, la hepatitis por virus herpes simplex tiene una alta mortalidad (el 67% en una serie de 12 casos recogidos por Kusne et al.)(298).

1.14.4.9. Inmunosupresión. La relativamente reciente introducción del FK 506 en el trasplante clínico ha permitido realizar estudios comparando su eficacia con la de la ciclosporina A. Así, Todo et al. (372) recogieron una supervivencia actuarial a los 4 años en adultos del 71.4% en pacientes tratados con FK 506 y del 65.5 % en los tratados con ciclosporina A. Sin embargo, esta aparente superioridad del FK 506 no ha podido ser confirmada en otros estudios similares (373,374).

1.14.4.10. Alteraciones de la función del injerto. El fallo primario del injerto es una causa importante de mortalidad, que ocurre, según las series (303,375), en el 20-40% de los casos.

El rechazo agudo es el responsable de la pérdida del injerto o del fallecimiento del paciente en el 2 a 6% de los casos de trasplante hepático (308,376).

La enfermedad del injerto contra el huésped es una complicación afortunadamente excepcional porque conlleva una mortalidad practicamente del 100% (305).

Katz et al. (377) estudiaron la influencia del daño de preservación sobre la mortalidad en un grupo de 151 pacientes. Clasificaron el daño de preservación en leve, moderado y severo utilizando la actividad de protrombina del día 2 postrasplante y los picos de los valores de GOT y GPT de los tres primeros

días. Aunque la supervivencia del injerto, a los 3 y 24 meses, fue significativamente más baja en el grupo con daño severo con respecto al de daño mínimo, no encontraron diferencias en la supervivencia, a los 3 y 24 meses, entre los tres grupos estudiados.

2. OBJETIVOS DE LA TESIS

2. OBJETIVOS

El trasplante hepático, realizado por primera vez en 1963 y considerado "experimental" hasta 1970, desarrolló pocos progresos hasta los últimos años de la década de los 70. Hasta esa fecha sólo unos 400 pacientes habían sido trasplantados en todo el mundo. Los primeros años de la década de los 80 fueron el umbral de una remarcable evolución en la historia del trasplante hepático, con un incremento constante de éstos en todo el mundo, siendo el segundo órgano trasplantado con más frecuencia después del riñón. Los factores que posibilitaron la mejoría de los resultados fueron el desarrollo de una mejor preservación de órganos, estandarización de la técnica quirúrgica, agentes inmunosupresores más eficaces y una mejor la selección de pacientes (153,381).

A pesar del éxito reconocido del trasplante hepático como tratamiento de los pacientes con enfermedad hepática terminal, ciertos aspectos del mismo permanecen controvertidos (324). El número de pacientes aguardando un trasplante hepático se incrementa año tras año. Así, en 1989 murieron en los EEUU el 23.2% de los candidatos a trasplante hepático en listas de espera (329). Ya que la demanda de donantes hepáticos excede a la oferta de los mismos, y los recursos económicos y humanos son limitados en la mayoría de países e instituciones, la selección adecuada de candidatos para trasplante hepático se ha convertido en un asunto de considerable importancia sobre todo para los gastroenterólogos, internistas y cirujanos involucrados en el manejo de pacientes con enfermedad hepática avanzada (276).

Desde los años 80 comenzó a observarse que la morbilidad preoperatoria podía tener un importante efecto sobre la supervivencia tras el trasplante (336). De esta forma, se pueden diferenciar un grupo de pacientes de alto riesgo, compuesto fundamentalmente por aquéllos que requieren ventilación mecánica, y un grupo de bajo riesgo que lo componen en general los pacientes que se encuentran en su domicilio inmediatamente antes del trasplante. Paradójicamente, los receptores de bajo riesgo y, por tanto, con mayores probabilidades de éxito tras el trasplante, son los que más esperan por un órgano (media de 80 a 120 días), ya que una gran parte de los hígados disponibles se utilizan rutinariamente para los pacientes que se encuentran en la UCI (324). Todos los grupos insisten actualmente en la idea de que el trasplante hepático no es una opción desesperada para pacientes con enfermedad hepática terminal, por lo que los candidatos potenciales deben ser referidos a los centros de trasplante antes de que se deterioren y sus posibilidades de supervivencia sean menores (316,329).

Todas estas circunstancias han llevado a numerosos autores a realizar múltiples estudios para identificar factores preoperatorios clínicos, funcionales, inmunológicos y bioquímicos que sirvan como predictores de muerte en los pacientes trasplantados, y contribuyan así a una selección más objetiva de los candidatos a trasplante. De esta forma, la enfermedad hepática primaria (316,318,324-328), el retrasplante (311-313,315,324), el estatus (316,320,324,326,336), la ascitis (276), la encefalopatía (276,326), la cirugía abdominal previa (326), la creatinina (276,326,345), la bilirrubina (276,354), el tiempo

de protrombina (350,354) y la deficiencia de IgA (355), entre otros factores, han sido relacionados con una mayor mortalidad tras el trasplante hepático.

El trasplante de un hígado que no funcione bien puede ocasionar la muerte inmediata de un paciente que, de otra forma, podría haber vivido durante algún tiempo a pesar de su enfermedad hepática, por lo que el proceso de selección de los donantes también es de gran trascendencia. Todos los estudios coinciden en la importancia del grupo sanguíneo ABO a la hora del emparejamiento donante-receptor y su clara influencia en la supervivencia (17,325,347). Se han estudiado otros muchos factores del donante, pero en la mayoría no se ha demostrado una clara relación con la mortalidad (94-98,100). Además, la escasez de donantes y las largas listas de espera de futuros receptores han provocado una progresiva liberalización de los criterios de aceptación de donantes, observándose que la mayoría de los órganos funcionan bien y no deben ser rechazados basándose exclusivamente en la historia (381). En este sentido, la introducción del líquido de perfusión de la Universidad de Wisconsin ha contribuido a un incremento en la utilización de los donantes y a una disminución de la morbimortalidad (145,149,151,360).

El trasplante hepático es una intervención de alto riesgo en la que concurren multitud de factores. La influencia de la cirugía y el postoperatorio inmediato en la supervivencia de los pacientes también ha sido estudiada. Aspectos como los mayores requerimientos transfusionales (231,330,362) o la realización de trasplantes parciales (324,363), han sido relacionados con una

mayor mortalidad. Por otro lado, los índices APACHE II, SAPS y TISS han sido aplicados en los primeros días del postoperatorio, asignándoles un valor pronóstico en relación con la mortalidad inmediata (340,357). Otros estudios (351,366) han concedido un valor pronóstico a diversos parámetros analíticos obtenidos a los 8 días del trasplante.

Finalmente, uno de los aspectos fundamentales de un procedimiento tan complejo como el trasplante hepático es el seguimiento, por la cantidad y diversidad de complicaciones que pueden surgir. Problemas respiratorios, cardiovasculares, renales, neurológicos, infecciosos, quirúrgicos o relacionados con la función del injerto, pueden complicar e influir directamente en los resultados del trasplante, habiendo sido ampliamente analizados en la literatura (193,198,203,214,219, 218,226,230,242,244,245,255,256,271,273-276,280,284,298,303, 305,308,367,368,375,376,377).

Uno de los principales retos de la medicina actual es la predicción de la supervivencia en base a la experiencia previa. Ello enriquece el trabajo clínico, aportando información sobre el pasado, presente y futuro de nuestra actividad. Las causas de fracaso de cualquier procedimiento deben ser examinadas en cada centro de forma continua, para definir las estrategias que mejoren los resultados y el cuidado de todos los pacientes.

Para identificar los factores de riesgo que influyen sobre la mortalidad de los pacientes adultos trasplantados de hígado, se ha realizado un estudio retrospectivo, comparativo (uni y multifactorial) entre un grupo (A) de enfermos supervivientes al trasplante y otro grupo (B) de fallecidos a lo largo del

seguimiento, analizando diversas variables dependientes del donante, receptor, perioperatorias y postoperatorias .

Por tanto, para cumplir los objetivos fundamentales de esta tesis, consistentes en la identificación de los factores de riesgo, determinantes o influyentes sobre la mortalidad del paciente trasplantado, se han estudiado minuciosamente variables dependientes o relacionadas con:

1) El receptor: antecedentes de interés y situación clínica preoperatoria.

2) El donante (características) y el injerto (extracción, calidad del mismo y soluciones de preservación).

3) La fase perioperatoria: compatibilidad ABO, situación hemodinámica, técnica del trasplante, transfusión de hemoderivados, etc.

4) La fase postoperatoria y seguimiento: evolución clínica y analítica, complicaciones, supervivencia, etc.

3. PACIENTES Y METODOS

3.1. MUESTRA

En el periodo comprendido entre el 22 de Abril de 1986 y el 26 de Diciembre de 1992 se realizaron en el Hospital 12 de Octubre de Madrid 302 trasplantes ortotópicos de hígado. La muestra definitiva para este estudio correspondió a 203 enfermos a los que se realizó un trasplante hepático, excluyendo: 1) Un segundo o más trasplantes (n=37), 2) Los enfermos pediátricos (menores de 14 años) trasplantados y 3) Los enfermos trasplantados con falta de datos clínicos y, fundamentalmente, del seguimiento para poder realizar este estudio.

3.2. GRUPOS DE ESTUDIO

Interrumpiendo la recogida de datos el 31 de Diciembre de 1994, con lo cual todos los pacientes incluidos en el estudio tienen al menos 2 años de seguimiento, hemos dividido a la muestra en dos grupos:

1) Grupo A (n=127): pacientes vivos hasta la fecha de finalización del seguimiento.

2) Grupo B (n=76): pacientes fallecidos en cualquier momento del seguimiento.

3.3. METODOLOGIA EN EL MANEJO DE LA MUESTRA

Una vez definidos los grupos de estudio, se expondrá la metodología empleada tanto en donantes como en receptores, describiendo las técnicas y variables que serán registradas y

posteriormente analizadas estadísticamente con el objetivo final de delimitar aquellas que puedan correlacionarse con la mortalidad del paciente trasplantado.

3.3.1. METODOLOGIA EN LA SELECCION DE DONANTES

La selección de donantes se realizó de acuerdo con el protocolo de trasplante hepático del Hospital 12 de Octubre, elaborado para el comienzo del programa en 1986, y que posteriormente ha sufrido alguna modificación que flexibiliza alguno de los criterios de aceptación de los donantes. Según el mismo, los donantes deberían presentar las siguientes características:

- Pacientes con muerte cerebral, cumpliendo los requisitos legales previstos en nuestro país en el Real Decreto 426/1980, del 22 de Febrero, que desarrolla la Ley 30/1979 sobre extracción y trasplante de órganos.
- Edad: en la actualidad la edad por sí sola no contraindica la utilización de ningún donante.
- Causa de muerte cerebral:
    a) Traumatismo craneoencefálico.
    b) Hemorragia intracraneal.
    c) Anoxia cerebral.
    d) Tumor cerebral primario.
- Criterios de función renal y estabilidad hemodinámica:
    a) Presión arterial > de 100 mm Hg.
    b) Presión venosa central > de 5 cm de H2O.
    c) Presión parcial de O2 y saturación de Hb aceptables.

d) Diuresis > de 50 ml/h y creatinina sérica normal al ingreso; o bien alteración de estos parámetros que responda a hidratación agresiva.

e) En caso de requerir agentes vasopresores, la dopamina es el fármaco de elección, no debiendo sobrepasar la dosis de 10 μg/Kg/mn.

f) En caso de que se requiera pitresina para tratar una diabetes insípida secundaria a TCE, este agente deberá ser administrado con precaución, ya que puede disminuir el flujo esplácnico.

- Contraindicaciones:

a) Enfermedad hepatobiliar primaria o secundaria preexistente.

b) Traumatismo hepático y/o rotura visceral (deben valorarse).

c) Infección intrabdominal.

d) Intoxicación.

e) Parada cardiaca (a valorar).

f) Periodos prolongados de hipotensión (menos de 60 mm Hg durante más de 20 mn) o hipoxia previos a la muerte.

g) Estancia en UCI superior a 7 días (a valorar).

h) Aumento de la bilirrubina directa y/o transaminasas por encima de sus límites normales (a valorar).

i) Cirugía abdominal o hepatobiliar previa (a valorar).

j) Aspecto del hígado que sugiera patología aguda o crónica.

k) Biopsia del hígado: esteatosis > 50%.

3.3.2. EXTRACCION HEPATICA

La técnica utilizada fue la de extracción multiorgánica (107). La incisión es xifopubiana, con o sin esternotomía (según los órganos a extraer), y con ampliación transversa bilateral de la laparotomía.

En primer lugar se procede a la movilización del colon derecho hacia la línea media, dejando a la vista la aorta y cava y colocando ligaduras gruesas alrededor de las mismas para la posterior perfusión. En esta primera fase también se procede a la ligadura de la arteria mesentérica inferior. A continuación se efectúa una amplia maniobra de Kocher, se identifica la arteria mesentérica superior y se controla con una ligadura. Posteriormente se inicia la disección del hilio hepático, ligadura y sección de arterias gastroduodenal y gástrica derecha, disección de la arteria hepática, visualización de la vena porta e identificación y sección de colédoco distal con lavado de la vía biliar mediante suero fisiológico desde la vesícula. Se prosigue con la disección del tronco celíaco que se acompaña de ligadura y sección de las arterias gástrica izquierda y esplénica. Tras esto, se seccionan el istmo pancreático y la vena coronaria estomáquica y se libera la vena porta más allá de la unión esplenomesaraica.

La extracción continúa con la liberación y aislamiento, con dos ligaduras fuertes, de la aorta yuxtadiafragmática y canulación de la vena esplénica y cava y aorta infrarrenales.

Finalmente, se inicia la administración sistémica de heparina sódica a 3-5 mg/Kg, ligando sucesivamente la aorta

supracelíaca, arterias ilíacas primitivas y cava inferior, comienzo de la perfusión y continuación hasta la culminación de la extracción.

3.3.3. CARACTERISTICAS DE LOS DONANTES

3.3.3.1. Edad y sexo. 129 donantes (71.7%) fueron varones y 51 (28.3%) mujeres. La edad media global fue de 26.45 ± 12.88 años (Rango: 5-67). La edad media para los varones fue de 25.78 ± 12.18 años (Rango: 5-67) y de 27.76 ± 14.32 años (Rango: 22-67) para las mujeres.

3.3.3.2. Causa de muerte. La más frecuente fue el traumatismo craneoencefálico cerrado con 118 casos (66.7%), seguido por la hemorragia cerebral con 30 (16.9%), el traumatismo craneoencefálico abierto con 16 (9%) y el accidente cerebrovascular agudo con 8 (4.5%).

3.3.3.3. Estancia en UCI. La media fue de 2.55 ± 2.37 días (Rango: 0-15).

3.3.3.4. Parada cardio-respiratoria. Aunque difícil de precisar, debido a la ausencia de testigos en muchos de estos casos de muerte violenta, y en circunstancias extrañas, se recogió una pararda respiratoria con posterior reanimación en 23 donantes (13.4%).

3.3.3.5. Administración de dopamina. Con objeto de mantener una

tensión arterial (TA) sistólica entre 90-100 mm Hg que permitiera conservar una buena función hepática, se utilizó prefernetemente la dopamina como vasopresor en dosis de hasta 25 μg/Kg/mn. De este modo, en 54 donantes (31.6%) no se administró dopamina, en 95 (55.6%) la dosis fue menor de 10 μg/Kg/mn y en 22 (12.9%) mayor de 10 μg/Kg/mn.

3.3.3.6. Diabetes insípida. La afectación del eje hipotalámico-hipofisario causó una diabetes insípida central en 56 donantes (35.4%), que precisaron la administración de sintéticos de la vasopresina, arginina o vasopresina a la dosis de 0.5 a 2 μg/i.v./8-12 horas.

3.3.3.7. Administración de corticoides. 45 donantes (28.1%) recibieron alguna dosis de corticoides.

3.3.3.8. Administración de antibióticos. En 71 donantes (44.1%) se recogió la administración de uno o más antibióticos.

3.3.3.9. Fiebre. Se registraron más de 37.5°C durante al menos 1 hora en 42 donantes (24.4%).

3.3.3.10. Hemocultivos. Fueron positivos en 21 casos (13.5%).

3.3.3.11. Transfusiones. Se transfundió al menos 1 unidad de hemoderivados en 61 donantes (37.7%).

3.3.3.12. Hipotensión. Se consideró cuando fue inferior a 90/60

y tuvo lugar al menos un episodio en 71 casos (41.5%).

3.3.3.13. Oliguria. En 41 (24.1%) donantes hubo al menos 1 episodio de diuresis horaria inferior a 30 ml, lo que se consideró como oliguria.

3.3.3.14. Laboratorio. Se registraron los valores sanguíneos que reflejan las funciones celular sanguínea, renal, pulmonar y hepática.

El valor medio de la hemoglobina fue de 11.71 ± 2.39 g/100 ml (Rango: 6.0-18.9).

La cifra media de leucocitos fue de 13035 ± 5267/mm³ (Rango: 3490-38000).

La cifra media de plaquetas se situó en 196479 ± 96432/mm³ (Rango: 16000-492000).

La actividad de protrombina alcanzó un valor medio de 72.14 ± 19.44 % (Rango: 23-100).

Las proteinas totales tuvieron un valor medio de 5.72 ± 1.07 g/100 ml (Rango: 3.6-8.7).

El valor medio de la albúmina fue de 3.23 ± 0.50 g/100 ml (Rango: 2.1-4.8).

La media de la glucemia fue de 152 ± 62 mg/dl (Rango: 67-389).

La creatinina se situó en una cifra media de 1.09 ± 0.43 mg/dl (Rango: 0.3-2.7).

La pO2 tuvo un valor medio de 142 ± 95 mm Hg (Rango: 65-648) y la pCO2 de 33.54 ± 6.95 mm Hg(Rango: 15-45).

Los enzimas hepáticos alcanzaron las siguientes cifras

medias:

- GOT: 71.04 ± 67.55 mU/ml (Rango: 7-405).
- GPT: 52.06 ± 45.77 mU/ml (Rango: 7-254).
- GGT: 43.40 ± 56.77 mU/ml (Rango: 3-438).
- BT: 1.02 ± 0.79 mg/dl (Rango: 0.1-4.9).
- FA: 112 ± 81.64 mU/ml (Rango: 8-515).
- LDH: 392.91 ± 318.45 mU/ml (Rango: 38-2170).

Los valores normales de laboratorio del Hospital 12 de Octubre se muestran en la tabla I.

3.3.3.15. Aspecto del hígado. Aunque se trata de una valoración subjetiva, el cirujano responsable de la extracción clasificó el órgano extraido como bueno o malo (isquémico, edematoso o esteatósico) según sus características macroscópicas. De esta forma 152 hígados (84.4%) fueron considerados buenos y 28 (15.6%) malos.

3.3.3.16. Perfusión. En 72 casos (38.1%) el líquido de perfusión utilizado fue el Euro-Collins y en 117 (61.9%) el líquido de la Universidad de Wisconsin (UW), que comenzó a emplearse de forma rutinaria a partir del 06-02-90.

3.3.4. METODOLOGIA EN LA SELECCION DE RECEPTORES

La selección de los receptores se realizó valorando la etiología de su enfermedad, informes previos, situación actual y pronóstico. Esta valoración fue realizada conjuntamente por el Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de

Organos Abdominales y el de Medicina del Aparato Digestivo. Los candidatos fueron estudiados según el protocolo preoperatorio de trasplante y evaluados antes del trasplante por los Servicios de Anestesiología y Reanimación, Cuidados Intensivos y Hematología.

3.3.4.1. Protocolo de estudio preoperatorio

El protocolo de estudio preoperatorio del receptor se lleva a cabo de la siguiente forma:

- Evaluación clínica general y por sistemas. Valoración de la historia previa y complicaciones.
- Estudio del aparato respiratorio: exploración física, pruebas de función respiratoria, gasometría arterial basal, radiografía de tórax.
- Estudio cardiocirculatorio: exploración física, electrocardiograma, valoración por el Servicio de Cardiología.
- Estudio urogenital: exploración ginecológica, ecografía.
- Estudio neurológico: valoración por Neurología. TAC craneal en pacientes tumorales.
- Estudio oftalmológico: valoración por Oftalmología.
- Estudio maxilofacial: ortopantografía y consulta a Cirugía Maxilofacial.
- Estudio inmunológico: tipaje HLA.
- Estudio digestivo: endoscopia alta y/o baja si lo precisa, ecografía-doppler abdominal, angiografía abdominal en caso necesario, TAC en determinados casos (imprescindible en etiología tumoral).

- Estudio del aparato locomotor: exploración, radiografía de columna lumbosacra y manos. Gammagrafía ósea en caso de pacientes neoplásicos.
- Estudios de laboratorio:
    + Hematología:
        * Sistemático de sangre (H-6000).
        * Estudio de coagulación.
    + Bioquímica:
        * Enzimas hepáticos: GOT, GPT, GGT, FA, BT y LDH.
        * Creatinina, glucosa, sodio y potasio en sangre.
        * Alfa-fetoproteína.
        * CEA (en enfermos tumorales).
        * Amilasemia.
        * Magnesio, cobre y zinc en sangre y orina de 24 horas.
        * Proteinograma.
        * Colinesterasa.
        * Amoniemia.
        * Aclaramiento de creatinina.
        * Sistemático de orina.
    + Microbiología:
        * Serología de hepatitis A, B, D y, desde 1990, hepatitis C.
        * Serología de sífilis: RPR y hemaglutinación.
        * Serología CMV, Herpes (simple y varicela-zóster), Epstein-Barr, Toxoplasma, HIV.
        * Tuberculina.
        * Cultivos de heces, orina, frotis faríngeo,

sangre, vagina.

3.3.5. CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS RECEPTORES

3.3.5.1. Edad y sexo. La edad media global de la población de receptores fue de 45.88 ± 11.61 años (Rango: 16-67). En cuanto al sexo, 125 (61.6%) fueron varones y 78 (38.4%), mujeres. La edad media para los varones fue de 45.91 ± 10.47 años (Rango: 17-63), y para las mujeres de 45.82 ± 13.31 años (Rango: 16-67).

3.3.5.2. Indicaciones de trasplante. Las más frecuentes fueron cirrosis alcohólica en 65 casos (32.3%), cirrosis postnecrótica C en 33 (16.4%), cirrosis postnecrótica B en 25 (12.4%), cirrosis criptogenética en 23 (11.4%), fallo hepático fulminante en 21 (10.4%), tumor maligno en 19 (9.4%), cirrosis biliar primaria en 16 (7.9%), cirrosis biliar secundaria en 11 (5.4%), hitadidosis en 4 (1.9%) y colangitis esclerosante en 4 (1.9%).

3.3.5.3. Intervenciones abdominales previas. En 37 receptores (19.9%) existía cirugía previa de hemiabdomen superior.

3.3.5.4. Infecciones previas. 42 pacientes (22.5%) habían padecido algún tipo de infección de origen hepático antes del trasplante. En 49 (26.1%) existía el antecedente de infección general de origen distinto al hepático. Finalmente, se detectó infección activa de cualquier origen en el momento del trasplante en 30 enfermos (16%).

TABLA I

Valores normales de laboratorio

- Hemoglobina	13-18 g/100ml en varones. 12-16 g/100ml en mujeres.
- Leucocitos	4300-10800/mm^3
- Neutrófilos	24-65%
- Linfocitos	20-53%
- Eosinófilos	0.3-5%
- Plaquetas	150000-440000/mm^3
- Actividad de protrombina	70-100%
- Glucemia	70-105 mg/dl
- Creatinina en sangre	0.6-1.3 mg/dl
- Bilirrubina total	0.2-1.0 mg/dl
- GOT	5-32 mU/ml
- GPT	7-33 mU/ml
- GGT	10-41 mU/ml
- Fosfatasa alcalina	30-110 mU/ml
- LDH	130-500 mU/ml
- Proteinas totales	6-8 g/100ml
- Albúmina	3.5-5 g/100ml
- pO2	73-107 mmHg
- pCO2	35-45 mmHg

3.3.5.5. Malnutrición. El estado nutricional se valoró basándose en la evaluación global subjetiva de Detsky et al. (378), que tiene en cuenta cinco parámetros de la historia clínica del paciente:

1. Pérdida de peso, fundamentalmente en los últimos seis meses.
2. Ingesta alimenticia en relación con la realizada habitualmente, valorada según duración y grado.
3. Presencia de síntomas gastrointestinales (anorexia, vómitos y diarrea).
4. Capacidad energética y funcional.
5. Necesidades energéticas según la enfermedad.

Para completar la evaluación, este autor tiene en cuenta también cuatro signos exploratorios:

1. Pérdida de la grasa subcutánea (región del tríceps, línea medioaxilar y región costal inferior).

2. Pérdida muscular (región del cuádriceps y deltoides).

3. Edema en regiones sacra y maleolar.

4. Presencia de ascitis.

En base a la combinación de estos parámetros se consideró la malnutrición ausente en 86 pacientes (45.5%), leve en 62 (32.8%), moderada en 32 (16.9%) y severa en 9 (4.8%).

3.3.5.6. Encefalopatía hepática. Fue valorada según los criterios de Trey y Davidson (379), detallados a continuación:

Grado I: euforia y ocasional depresión, confusión moderada y fluctuante, lentitud mental y afectiva, desaliñado y poco correcto, desorden en el ritmo del sueño.

Grado II: somnoliento pero respondiendo a órdenes, comportamiento inapropiado.

Grado III: durmiendo casi siempre, confusión marcada, conversación incoherente.

Grado IV: no se puede despertar, puede o no responder a estímulos dolorosos.

Con arreglo a estos criterios, 97 receptores (51.3%) no presentaron ningún grado de encefalopatía, 43 (22.8%) grado I, 21 (11.1%) grado II, 17 (9%) grado III y 11 (5.8%) grado IV.

3.3.5.7. Ascitis. En 55 pacientes (28.8%) no existía ascitis, en 51 (26.7%) la ascitis se consideró leve (menor de 1 litro), en 36 (18.8%) moderada (entre 1 y 3 litros) y en 49 (25.7%) severa (mayor de 3 litros).

3.3.5.8. Hemorragia digestiva alta. Las causas recogidas fueron

varices esofagogástricas en 66 receptores (33.8%), gastritis en 19 (9.7%), ulcus gastroduodenal en 11 (5.6%) y origen no filiado en 6 (3.1%).

3.3.5.9. Clasificación de Child-Pugh. La clasificación de Child, modificada por Pugh et al. (380), se utiliza para valorar de modo general la función hepática. Tiene en cuenta dos parámetros clínicos (encefalopatía y ascitis) y tres de laboratorio (bilirrubina total, tiempo de protrombina y albúmina), a los que se asigna un valor numérico según la tabla siguiente:

Parámetros	**Puntuación**		
	1	2	3
Grado de encefalopatía	No	I,II	III,IV
Ascitis	No	Leve	Moderada
Bilirrubina total (mg/100 ml)	1-2	2-3	> 3
Albúmina (g/100 ml)	> 3.5	2.8-3.5	< 2.8
Bilirrubina en CBP	1-4	4-10	> 10

Según la puntuación final, los pacientes se clasifican en tres grados: A: 5-6 puntos, B: 7-9 puntos y C: 10-15 puntos.

En nuestra muestra de receptores, 24 pacientes eran Child-Pugh grado A (12.6%), 71 grado B (37.2%) y 96 grado C (50.3%).

3.3.5.10. Estatus pretrasplante. En 125 ocasiones (69.4%), los receptores acudieron directamente desde su domicilio para recibir el trasplante, en 35 casos (19.4%) se encontraban en el hospital, en 7 (3.9%), en la unidad de cuidados intensivos sin ventilación

mecánica y en 13 (7.2%), en la unidad de cuidados intensivos con ventilación mecánica.

3.3.5.11. Compatibilidad sanguínea entre el donante y receptor. En 175 casos (90.2%) el trasplante se realizó con injertos compatibles idénticos, en 14 ocasiones (7.2%) se utilizaron órganos compatibles no idénticos y en sólo 5 ocasiones (2.6%) el trasplante se realizó con hígados incompatibles.

3.3.5.12. Transfusiones sanguíneas previas. 109 receptores (58%) habían recibido algún tipo de transfusión antes del trasplante.

3.3.5.13. Medicación previa al trasplante. En 66 pacientes (34.2%) existía el antecedente de algún tratamiento farmacológico importante en los 6 meses previos al trasplante (inmunosupresores, corticoides, diuréticos, cardiotónicos, broncodilatadores, psicotropos).

3.3.5.14. Laboratorio. Los valores medios de las distintas determinaciones preoperatorias de los receptores fueron los siguientes:

- Leucocitos: 6649 ± 5207/mm³ (Rango: 1250-38000)
- Neutrófilos: 63.95 ± 12.56% (Rango: 0-92).
- Linfocitos: 24.71 ± 13.41% (Rango: 3-95).
- Eosinófilos: 2.86 ± 2.80% (Rango: 0-13).
- Hemoglobina: 11.92 ± 2.03 g/100 ml (Rango: 6-17).
- Plaquetas: 118767 ± 88726/mm³ (Rango: 19000-579000).
- Actividad de Protrombina: 53.85 ± 22.12% (Rango: 0-100).

- Glucosa: 114.13 ± 58.06 mg/dl (Rango: 33-510).
- Creatinina: 1.10 ± 0.91 mg/dl (Rango: 0.2-9.9).
- Bilirrubina total: 7.44 ± 11.08 mg/dl (Rango: 0.2-62).
- GOT: 208.67 ± 377.74 mU/ml (Rango: 14-2220).
- GPT: 241.81 ± 823.90 mU/ml (Rango: 6-9999).
- GGT: 146.71 ± 207.60 mU/ml (Rango: 10-1169).
- FA: 310.95 ± 379.57 mU/ml (Rango: 26-3175).
- LDH: 276.36 ± 311.16 mU/ml (Rango: 22-2885).
- Proteinas totales: 6.62 ± 0.97 g/100 ml (Rango: 3.8-8.9).
- Albúmina: 3.29 ± 0.64 g/100 ml (Rango: 1.5-5.1).
- PO2: 90.92 ± 18.58 mm Hg (Rango: 56-232).
- PCO2: 32.51 ± 4.35 mm Hg (Rango: 20-44).

3.3.5.15. **Serologías.** Preoperatoriamente se determinaron distintas serologías que fueron positivas en los siguientes casos:

- Serología de hepatitis A: 3 (3.2%).
- Antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg): 28 (15.1%).
- Anticuerpo anticore de la hepatitis B (HBcAc): 61 (35.3%).
- Serología de la hepatitis C: 36 (30.3%).
- Serología del citomegalovirus (CMV): 95 (63.8%).
- Serología del herpesvirus: 80 (60.6%).
- Serología del virus varicela zoster: 73 (58.4%).
- Serología del virus de Epstein-Barr: 89 (66.4%).
- Serología del toxoplasma: 58 (41.4%).

3.3.5.16. **Año del trasplante.** La distribución por años de los

trasplantes estudiados fue la siguiente:

- 1986: 6 trasplantes.
- 1987: 12 trasplantes.
- 1988: 31 trasplantes.
- 1989: 23 trasplantes.
- 1990: 46 trasplantes.
- 1991: 46 trasplantes.
- 1992: 39 trasplantes.

Con objeto de estudiar posibles cambios en la mortalidad con el paso de los años, hemos agrupado los trasplantes en tres periodos de tiempo, el primero comprende los años 1986, 1987 y 1988, el segundo 1989 y 1990, y el tercero 1991 y 1992.

3.3.6. PREPARACION PREOPERATORIA

Una vez decidida la realización del trasplante, los enfermos se mantienen en dieta absoluta, iniciándose la preparación: cateterización de vía venosa periférica, instauración de sueroterapia, administración de solución oral antimicrobiana, enemas de limpieza con paromomicina, rasurado de cuello, axilas tórax, abdomen, pubis, ingles y muslos, lavado general con yodo-povidona y toma de muestras para estudio sistemático de sangre, coagulación, perfil hepático, gasometría, electrolitos, serología de hepatitis A, B, C y D, HS, VZV, VEB, Toxoplasma y HIV, y cultivos de sangre, orina, heces y frotis faríngeo.

3.3.7. ANESTESIA

Fue similar en todos los enfermos. Debido a que el trasplante hepático se plantea como una urgencia, los pacientes no fueron premedicados en planta y la inducción de la anestesia fue de secuencia rápida, manejándose como si los pacientes tuvieran el estómago lleno.

Tras la preoxigenación durante 10 minutos y la administración de una dosis subparalítica de 10 mg de atracurium, se realizó la inducción anestésica con fentanilo (5 μg/Kg) y etomidato (0.3 mg/Kg). Una vez perdida la consciencia, se procedió a la intubación orotraqueal, previa administración de succinilcolina (1.5 mg/Kg). El mantenimiento de la anestesia se realizó con fentanilo, besilato de atracurio, midazolam e isofluorano a demanda.

Los pacientes fueron ventilados mecánicamente con una fracción inspirada de oxígeno al 50%. Los parámetros ventilatorios se ajustaron para conseguir una PaCO2 entre 30 y 35 mm Hg. Con objeto de minimizar el riesgo de embolismo aéreo y las microatelectasias pulmonares, se aplicó a todos los pacientes una presión positiva al final de la espiración (PEEP) de 5 cm de H2O.

Durante la fase anhepática se intentaron mantener las presiones de llenado (PVC y PCP) entre 5 y 7 mm Hg mediante la administración de cristaloides, sangre y plasma a un ritmo de 15-20 ml/Kg/h. Si con este volumen no se conseguía mantener una presión arterial media de 60 mm Hg o mayor, se asociaba dopamina a la dosis de 3-10 μg/Kg/mn y/o dobutamina a 5-10 μg/Kg/mn. Un minuto antes de la reperfusión del injerto se administraban 0.5 mEq/Kg de CO3HNa y 500 mg de cloruro cálcico (Cl2Ca), en forma

de bolo, a todos los pacientes.

Diez minutos antes de la reperfusión se aumentaba un 25% el volumen corriente en todos los pacientes.

3.3.8. MEDIDAS GENERALES

Una vez inducida la anestesia, mediante la técnica de la doble punción, se canalizaba la vena yugular interna con dos catéteres: uno del calibre 8.5 French para introducir en la arteria pulmonar un catéter de fibra óptica (Oximetrix, Opticath R) y otro de tres luces para la administración de fármacos.

Se canalizaron dos venas de grueso calibre con catéteres de 6 French para administración de volumen (venas yugular externa izquierda y antecubital del miembro superior derecho). También se canularon las dos arterias radiales, una para monitorización continua de la tensión arterial y la otra para la extracción de muestras sanguíneas arteriales.

A todos los pacientes se les practicó un clampaje de prueba de la vena cava inferior suprahepática para valorar la tolerancia de la fase anhepática en estas condiciones. Cuando con esta maniobra descendían las presiones de llenado (PVC y PCP) por debajo de 5 cm de H2O y la presión arterial media por debajo de 60 mm Hg, se infundía volumen (sangre, plasma y cristaloides) hasta conseguir valores por encima de tales cifras; es caso contrario se procedía al bypass venovenoso.

En los trasplantes analizados para nuestro estudio hubo 6 casos (3.1%) de parada intraoperatoria, 32 (16.5%) de

inestabilidad con necesidad de infusión de drogas vasoactivas y 43 (22.2%) de hipotensión. En 113 (58.2%) ocasiones el trasplante se desarrolló bajo una completa estabilidad hemodinámica.

El resto de la monitorización incluyó sonda vesical y control de diuresis, sonda nasogástrica, estetoscopio y termómetro esofágico. Todos los pacientes fueron colocados en la mesa operatoria sobre una manta térmica mantenida entre 38-39 C.

3.3.9. TECNICA DEL TRASPLANTE HEPATICO

3.3.9.1. HEPATECTOMIA EN EL RECEPTOR

La incisión utilizada es la subcostal bilateral con prolongación media en dirección craneal (tipo "Mercedes"). Después de individualizar los elementos del hilio hepático (arteria hepática, vía biliar y vena porta), estos son ligados y seccionados a nivel de su bifurcación. Posteriormente, se realiza la movilización del hígado mediante la sección del ligamento falciforme y ligamentos coronarios derecho e izquierdo. A continuación, se liberan la cava inferior supra e infrahepática, que se clampan antes de proceder a la extracción del hígado enfermo.

3.3.9.2. BYPASS VENOVENOSO

En los enfermos en los que se realizó el bypass fue preciso disecar las venas femoral y axilar izquierdas, con el objeto de colocar las cánulas correspondientes. En la vena porta se

colocaba una cánula que se conectaba en "Y" con la cánula de la vena femoral izquierda para formar el brazo aferente de la bomba (Biopump). La sangre es devuelta a la circulación sistémica por el brazo eferente de la bomba, que es conectada a la cánula de la vena axilar izquierda. La circulación extracorpórea se inicia inmediatamente antes de clampar la vena cava inferior suprahepática.

El bypass venovenoso fue utilizado en 65 trasplantes (33.9%) de nuestro estudio, no siéndolo en 127 (66.1%). El bypass fue utilizado rutinariamente por nuestro grupo en los primeros años del trasplante y dejó de realizarse, salvo contadas excepciones, a partir del 24-10-89.

3.3.9.3. IMPLANTE DEL INJERTO

El implante del nuevo injerto comienza por la vena cava suprahepática que se realiza con sutura continua de polipropileno, 3/0 y por la cava infrahepática que se sutura con polipropileno, 5/0. Antes de concluir el último centímetro de la cara anterior de la anastomosis infrahepática se procedió en muchos casos al lavado rápido del hígado, a través de una cánula introducida en la vena porta, con 500 cc de Ringer lactato. El lavado fue realizado en 117 receptores (71.3%) y no se realizó en 47 (28.7%). A continuación, se anastomosa la vena porta con polipropileno, 7/0. Fue detectada una trombosis portal total o parcial en 28 pacientes (15%). La trombosis portal fue tratada mediante flebotrombectomía y anastomosis terminoterminal cuando la calidad de la vena trombosada lo permitía. En los casos en que

la vena porta no pudo ser recanalizada o ésta era de mala calidad, se realizaron anastomosis atípicas o se utilizaron injertos de vena ilíaca. Después de finalizar las anstomosis venosas se retiran los clamps vasculares, permitiendo la reperfusión hepática.

Para la reconstrucción de la arteria hepática se utilizó material trenzado de 7/0, en puntos entrecortados. Las anastomosis más frecuentemente realizadas fueron: tronco celiaco-tronco celiaco, en 52 casos (29.7%), tronco celíaco-arteria hepática, en 43 (24.6%), arteria hepática-arteria hepática, en 36 (20.6%) y arteria hepática-tronco celíaco, en 25 (14.3%). Una vez finalizada la anastomosis arterial, se esperaron 60 minutos para realizar la hemostasia y valorar la función del injerto (producción de bilis). La producción de bilis se consideró buena, en 98 trasplantes (80.3%), escasa, en 19 (15.6%) y nula, en 5 (4.1%).

La reconstrucción biliar se realizó con puntos entrecortados reabsorbibles de 5/0 mediante alguna de estas tres técnicas:

- Colédoco-coledocostomía sin tubo de Kehr: 59 casos (30.7%).
- Colédoco-colédocostomía con tubo de Kehr: 110 casos (57.3%).
- Colédoco-yeyunostomía: 23 casos (12%).

Los últimos pasos de la intervención consisten en dejar 3 drenes aspirativos, tipo Jackson-Pratt, en los espacios subfrénicos derecho e izquierdo y subhepático, y en cerrar la cavidad abdominal por planos con suturas continuas.

3.3.11. TRANSFUSIONES

En 27 pacientes (14.1%) se produjo una coagulopatía que requirió la transfusión masiva de hemoderivados. En 164 casos (85.9%) no se desarrolló coagulopatía, por lo que los requerimientos de hemoderivados fueron menores. La cantidades medias de los distintos productos transfundidos fueron las siguientes:

- Concentrados de hematíes (1 unidad=300cc): 21.28 ± 23.05 unidades (Rango: 0-160).
- Plasma fresco congelado (1 unidad=200cc): 22.88 ± 18.96 unidades (Rango: 2-144).
- Plaquetas (1 unidad=40cc): 7.18 ± 7.88 unidades (Rango: 0-56).
- Crioprecipitados (1 unidad=40cc): 5.16 ± 6.88 unidades (Rango: 0-50).
- Volumen total de hemoderivados: 56.31 ± 49.78 unidades (Rango: 3-334).

3.3.12. TIEMPOS DE ISQUEMIA

El tiempo de isquemia total se midió desde el momento en que se clampó la aorta en el donante hasta que se realizó la reperfusión hepática en el receptor, una vez concluida la anastomosis portal. El tiempo medio de isquemia total fue de 356.82 ± 117.65 minutos (Rango: 130-1072).

Se definió el tiempo de isquemia caliente como el que permaneció el hígado fuera de la inmersión en el líquido de

preservación, periodo que transcurre en el campo quirúrgico hasta que se concluyen las anastomosis cava-cava y porto-portal, se desclampan estos vasos y se inicia la reperfusión del injerto. La media para el tiempo de isquemia caliente fue de 69.68 ± 25.55 minutos (Rango: 33-240).

El tiempo de isquemia fría comprende desde que se clampa la aorta del donante hasta que se inicia la reimplantación del injerto y, por tanto, finaliza la estancia del nuevo hígado en la solución de preservación fría. El valor medio del tiempo de isquemia fría fue de 286.39 ± 118.97 minutos (Rango: 64-1010).

3.3.13. URGENCIA DEL TRASPLANTE

En 158 casos (83.68%) se trató de una cirugía electiva, mientras que en 31 (16.4%) el trasplante hepático fue urgente.

3.3.14. TIPO DE TRASPLANTE

Sólamente en 6 casos (3.2%) se realizó un trasplante parcial.

3.3.15. DESPROPORCION DONANTE-RECEPTOR

En 10 trasplantes (5.4%) se consideró que existía una desproporción entre el tamaño del hígado donante y el receptor.

3.3.16. BIOPSIA "TIEMPO 0"

La realización de una biopsia hepática en el órgano trasplantado después de la reperfusión, permitió al patólogo estudiar las lesiones de preservación y el grado de esteatosis de los injertos trasplantados.

3.3.17. DURACION DE LA INTERVENCION

El tiempo medio invertido en la realización de los trasplantes de la muestra fue de 11.88 ± 3.38 horas (Rango: 5-23).

3.3.18. ENFERMO TRASPLANTADO

3.3.18.1. MANEJO POSTOPERATORIO

3.3.18.1.1. POSTOPERATORIO EN UCI

Se llevó a cabo la monitorización, mediante catéter de Swan-Ganz, de la presión arterial pulmonar, capilar pulmonar y venosa central, así como del gasto cardiaco por termodilución. Periódicamente, se calcularon los valores de las resistencias vasculares pulmonar y sistémica, y el consumo, transporte y extracción tisular de oxígeno. El tratamiento de la hipertensión arterial sistémica se realizó cuando la presión arterial media fue mayor de 110 mm Hg, mediante nifedipina por vía sublingual, o hidralazina por vía intravenosa en caso de fracasar la primera.

Inicialmente, los pacientes se mantuvieron en ventilación mecánica controlada y, tras despertar de la anestesia, pasaron

a la mandatoria intermitente sincronizada. Cuando los criterios gasométricos, radiológicos y espirométricos (fuerza inspiratoria mayor de 20 cm H2O, volumen tydal de al menos 5 ml/Kg, capacidad vital igual o superior a 10 ml/Kg) se cumplieron, el paciente fue extubado. En nuestro grupo de estudio, los pacientes permanecieron intubados una media de 4.71 $\pm$ 10.79 días (Rango: 0-130).

La valoración neurológica se realizó mediante la escala de Glasgow, evaluándose la existencia de alteraciones neurológicas secundarias a trastornos de las funciones hepática, renal y metabólica.

Sistemáticamente se realizó la profilaxis del sangrado gastroduodenal mediante la administración de ranitidina a la dosis de 50 mg/iv/8h.

Diariamente, se cuantificaban y vigilaba el aspecto de los drenajes y del tubo de Kehr.

Cada 48 horas se medía el aclaramiento de creatinina, iones y osmolaridad. Si las presiones capilar pulmonar o venosa central eran mayores de 12 cm de H2O, se utilizó precózmente furosemida en dosis crecientes de 20-40-80 mg, administrados por vía i.v., según respuesta.

Se tomaron muestras de sangre los tres primeros días cada 8 horas y los siguientes, salvo complicaciones, cada 12 y 24 horas para control de: hematocrito, hemoglobina, recuento y fórmula leucocitaria, iones (Na, K, Cl, Ca, Zn, Mg, Cu, P, Fe), glucemia, proteínas, creatinina, amonio, enzimas hepáticos (GOT, GPT, GGT, LDH, FA), bilirrubina, triglicéridos, colesterol, estudio de coagulación (actividad de protrombina, tiempo de

cefalina, plaquetas, fibrinógeno), gasometría arterial y venosa mixta.

Se comenzó con nutrición parenteral en las primeras 24 horas mediante soluciones de aminoácidos esenciales y no esenciales al 50% (1000 ml/24 h) y dextrosa al 5% (1000 ml/24 h). En pacientes con evolución tórpida del injerto se utilizaron aminoácidos con menos proporción de aromáticos. Durante los 10 primeros días no se administraron lípidos. En cuanto desapareció el íleo paralítico, se reanudó la alimentación oral.

La profilaxis de las infecciones se realizó mediante antibióticos parenterales como ceftazidima (1g/12 h) y ampicilina (1g/6 h). También se efectuó una descontaminación oro-rino-gástrica compuesta por nistatina (2100000 UI), polimixina (100 mg), vancomicina (100 mg) y gentamicina (80 mg), administrándose el 50% por boca y fosas nasales, y el otro 50% por sonda nasogástrica, cada 6 horas, durante 20 días.

Al ingreso, y cada 72 horas, aún en ausencia de fiebre, se tomaron cultivos de sangre, orina, secreciones bronquiales, bilis y drenajes. Los medios invasivos se retiraron precózmente siempre que fue posible: el Swan-Ganz a las 48 horas, la vía intraarterial al tercer día, la sonda urinaria al cuarto y los drenajes abdominales al séptimo día.

3.3.18.1.2. INMUNOSUPRESION

La terapia inmunosupresora utilizada fue la asociación de ciclosporina A, corticoides y globulina antitimocítica (ATG) o azatioprina. La elección entre estos dos últimos fármacos

dependió del número de plaquetas o de leucocitos circulantes y del estado de la función renal. En pacientes con trombocitopenia, leucopenia y mala función renal, se mantuvo la inmunosupresión sólo con ciclosporina y esteorides.

Con el restablecimiento del tránsito intestinal y el pinzamiento del tubo de Kehr (en los casos en los que se colocó), la ciclosporina pasó a administrarse por vía oral.

La azatioprina se mantuvo como tratamiento hasta los tres meses, salvo que hubiera episodios de rechazo frecuentes o intensos, en cuyo caso se prolongó su administración, o bien se suspendió antes cuando apareció una leucopenia < 3000/mm^3. La ATG se utilizó durante los 10-14 primeros días post-trasplante.

Si aparece insuficiencia renal postoperatoria que limita el uso de ciclosporina, se emplea algún tipo de suero antilinfocítico (ATG, OKT3) durante 10-14 días.

En ningún caso fue utilizado el OKT3 en la inmunosupresión postoperatoria, reservándose para los episodios de rechazo agudo resistentes a corticoides o con antecedentes de haberlo sido en episodios anteriores. Actualmente, se emplea el OKT3 en la inmunosupresión postoperatoria en retrasplantes por rechazo crónico durante 14 días.

A partir de 1989 se comenzó a utilizar la ciclosporina de forma más tardía, de forma que se administró sólo a partir de las 36 horas después de la cirugía en los casos con buena función renal, con la esperanza de reducir las alteraciones renales producidas por el fármaco y las complicaciones subsiguientes.

Actualmente, la pauta consiste en no administrar ningún inmunosupresor en el preoperatorio inmediato, comenzando

intraoperatoriamente con 500 mg de metilprednisolona al comienzo de la intervención, 500 mg tras la reperfusión y, después, 250 mg cada 6 horas. Durante el primer día postoperatorio, se administra metilprednisolona a la dosis de 1 mg/Kg/12h y azatioprina, 1-2 mg/Kg/12h. Al segundo día se añade ciclosporina a razón de 1 mg/Kg/12 h. A partir del tercer día se comienza el descenso de esteroides hasta alcanzar una dosis de 1 mg/Kg/24h al sexto día y 0.75 mg/Kg/24h al décimo. En caso de utilizar ATG en vez de azatioprina, se administra a la dosis de 10 mg/Kg/día durante 10-14 días, suspendiéndose después.

La prednisona se utiliza, tras el postoperatorio, a la dosis de 20 mg/12h hasta el tercer mes, 20 mg/24h hasta el primer año y 10 mg/24h de forma indefinida. La azatioprina se prescribe a razón de 50 mg/12h hasta su retirada a los 2-3 meses.

Los niveles de ciclosporina se midieron por RIA. Los niveles que se trataron de mantener fueron: 600-800 ng/ml hasta el primer mes, 500-700 ng/ml hasta el sexto mes, 400-600 ng/ml hasta el primer año y 300-500 ng/ml a partir de este periodo.

3.3.18.1.3. DETERMINACIONES DE LABORATORIO

Dentro de los parámetros determinados rutinariamente, se tuvieron en cuenta de modo especial los siguientes: bilirrubina total, GOT, GPT, GGT, FA, LDH, proteínas totales, albúmina, actividad de protrombina y plaquetas. En este estudio se registraron estos parámetros los días 1, 3, 7 y al alta en todos los enfermos, con objeto de observar la evolución del funcionamiento del injerto.

3.3.18.1.4. COMPLICACIONES

3.3.18.1.4.1. Fallo primario del injerto

Se consideró un fallo primario cuando el hígado no funcinó después de trasplantarlo, lo cual fue evidente por los signos precoces de fracaso hepático: hipoglucemia severa, coagulopatía incorregible, coma grado III-IV, insuficiencia renal aguda, acidosis metabólica severa, inestabilidad cardiovascular y enzimas de función hepática (GOT, GPT, bilirrubina) marcadamente elevadas.

3.3.18.1.4.2 Rechazo agudo

Ante la sospecha de rechazo agudo por la clínica (dolor, molestias abdominales, fiebre, etc.) y/o laboratorio (leucocitosis, hiperbilirrubinemia, aumento de GOT, GPT, GGT, FA), se ingresó al enfermo, si no lo estaba previamente, para la realización de una biopsia hepática que confirmase el diagnóstico. Los criterios histológicos de rechazo agudo (tríada diagnóstica) fueron los siguientes:

- Infiltrado inflamatorio portal mixto.
- Lesiones ductales.
- Endotelitis/flebitis.

La clasificación histológica fue la siguiente:

- Compatible con rechazo: infiltrado inflamatorio portal mixto o linfocitario y menos del 50% de los ductos lesionados, sin endotelitis (se interpreta clínicamente

como rechazo si no existe otra causa de disfunción hepática).

- Grado I: tríada diagnóstica.
- Grado II: más del 50% de los ductos lesionados.
- Grado III: cualquiera de los anteriores más arteritis, escasez de ductos o necrosis confluente lobulillar.

El rechazo agudo se trató inicialmente con metilprednisolona en forma de bolos de 10-15 mg/Kg/día durante uno a tres días (actualmente se dan siempre durante tres días), seguido de una pauta de descenso en 5-6 días. Se han utilizado dos pautas de descenso de los corticoides: a) 500-250 mg, 300-250 mg, 200-150 mg, 100-50 mg, 40-20 mg, 20-20 mg; b) 250-200 mg, 150-100 mg, 75-50 mg, 40-20 mg, 20-20 mg, 15-15 mg. Cuando la dosis a administrar es de 20 mg, se utiliza la prednisona oral. Si el tratamiento resulta ineficaz (al menos tras su administración durante dos días), se utiliza suero antilinfocítico (ATG) a la dosis de 10 mg/Kg/día u OKT3 a dosis de 5-7.5 mg/día. Ambos tratamientos se mantienen durante 10-14 días y, si hubiera resistencia a éllos, se emplea un nuevo ciclo de corticoides intravenosos. En la actualidad, si hay historia de tratamientos previos fallidos con corticoides, se tiende a utilizar, de entrada, OKT3 o ATG. En caso de utilizar éstos no se modifica la inmunosupresión basal que estuviera tomando el enfermo.

3.3.17.1.4.3. Rechazo crónico

Su diagnóstico se basó primordialmente en los siguientes hallazgos histopatológicos: infiltrado mononuclear leve-moderado

del tracto portal, lesión y pérdida de los conductillos biliares pequeños y engrosamiento, hialinización o cambios de las arterias de pequeño tamaño y colestasis y atrofia centrolobulillares.

3.3.17.1.4.4. Infecciones

El diagnóstico de infección se sospechó por la clínica y se confirmó por el cultivo. En los casos de sospecha de sepsis bacteriana, mientras llegaba el resultado del cultivo, se administraba ceftriaxona, antibiótico que era sustituido por otro en caso de resistencia evidenciada por el antibiograma.

Los casos de infección sintomática por CMV (fiebre, dolor abdominal, ictericia, etc.) se confirmaron por el aislamiento del virus en el cultivo de las muestras procedentes de la sangre, orina, esputo, tejido hepático, etc. En caso positivo, se efectuó tratamiento con ganciclovir a la dosis de 2.5 mg/Kg/8 horas durante 2 semanas.

Los enfermos con herpes oral se trataron con aciclovir por vía oral o i.v. a la dosis de 5mg/Kg/8 horas durante 10-14 días.

Las infecciones fúngicas graves (peritoneo, pulmón y sangre) fueron tratadas con amfotericina B, por vía i.v. o local (peritoneo), mientras que las formas leves aisladas (orales) se trataron con nistatina oral.

De esta forma, se clasificaron las infecciones según el germen causal y la localización. También se calculó la tasa global de infecciones.

3.3.17.1.4.5. Complicaciones quirúrgicas

3.3.17.1.4.5.1. Complicaciones biliares

Se sospecharon por la clínica y analítica y fueron confirmadas con exploraciones como la ecografía, TAC, colangiografía transkehr, CPRE y CTPH. Se recogieron todos los casos de estenosis biliar, fístula biliar, peritonitis biliar, hemobilia, colangitis y colestasis.

3.3.17.1.4.5.2. Complicaciones vasculares

En este grupo se situaron las complicaciones relacionadas con las anastomosis vasculares (arteria hepática, venas cava y porta), constituidas fundamentalmente por estenosis y trombosis. Para su diagnóstico, la sospecha clínica fue seguida de una eco-doppler y, en caso necesario, de una arteriografía.

3.3.17.1.4.5.3. Otras complicaciones quirúrgicas

En este apartado se registraron los casos de hemorragia intraperitoneal y gastrointestinal, infección intraabdominal, perforación, obstrucción intestinal, pancreatitis e infarto esplénico.

3.3.17.1.4.5.4. Reintervenciones

Se recogieron tanto el número de reintervenciones por paciente como las causas que las indicaron.

3.3.17.1.4.6. Complicaciones médicas

En este epígrafe se recogieron las siguientes complicaciones:

- Cardiovasculares: hipertensión arterial importante, extrasístoles, bradicardia, parada.
- Respiratorias: distress respiratorio, derrame pleural que requirió drenaje, neumonías, broncoaspiración.
- Neurológicas: encefalopatía, paresias, convulsiones, hipertesión intracraneal, ACVA.
- Renales: fracaso renal agudo.
- Metabólicas: acidosis, alcalosis, hiperglucemia, hipoglucemia, hipopotasemia.

3.3.17.2. RECIDIVA DE LA ENFERMEDAD PRIMARIA

Aquí se registraron aquellos casos en los que la enfermedad causal del trasplante hepático volvió a aparecer sobre el nuevo injerto.

3.3.17.3. ESTANCIA MEDIA Y REINGRESOS

Se calculó la estancia media tanto de la muestra como la de los dos grupos de estudio. Asimismo, quedó registrado el número de reingresos por paciente.

3.3.17.4. RETRASPLANTE

Aunque los datos correspondientes a los 37 retrasplantes efectuados durante el periodo de tiempo estudiado no fueron incluidos en el análisis estadístico, sí se estudió la mortalidad de los mismos y se comparó con la del resto de los trasplantes.

3.3.17.5. CAUSA DE MUERTE

La causa de muerte fue en muchos casos multifactorial, y en ocasiones fue difícil determinar el factor principal responsable de la muerte de determinados pacientes. Generalmente se identificó como causa de muerte al hallazgo anatomopatológico más significativo de la autopsia o, si no se realizó autopsia, la complicación más importante de la evolución clínica preterminal.

3.3.17.6. SUPERVIVENCIA

Fue calculada por el método de Kaplan-Meier.

3.4. METODO ESTADISTICO

Todos los datos recogidos de los pacientes han sido introducidos en el programa estadístico "Epiinfo" versión 5.

Los variables cuantitativas se expresan mediante la media ± la desviación estándar (DE) y las cualitativas mediante el número de casos y el porcentaje.

En el análisis univariable las variables cuantitativas han

sido comparadas mediante el test ANOVA (equivalente al test de T de Student) cuando las varianzas eran homogéneas. Cuando las varianzas no eran homogéneas según el test de homogeneidad de la varianza de Bartlett, las variables cuantitativas eran comparadas mediante el test de de Kruskall-Wallis.

La comparación entre las variables cualitativas se realizó, en el análisis univariable, mediante la prueba de la "chi" cuadrado de Mantel-Haenszel. En las comparaciones entre variables cualitativas se calcula también la "odds ratio"(OR) o razón de ventaja con su intervalo de confianza del 95% (IC). La OR constituye una estimación puntual de la influencia de un determinado factor sobre el fenómeno que se estudia, y su intervalo de confianza una medida de la variabilidad de tal estimación.

En el caso de variables cualitativas ordinales (aquellas estratificadas según grados, puntuaciones, etc.), se realizó un test de "Chi" cuadrado extendida de Maentel-Haenszel para tendencias.

En todos los tests estadísticos utilizados se consideró como significativo un valor de $p < 0.05$.

Se ha realizado asimismo un estudio multivariable mediante un análisis de regresión logística. Las variables incluidas en este estudio han sido seleccionadas según los resultados del análisis univariable, así como su importancia clínica y accesibilidad. Ya que en el análisis univariable se ha obtenido un importante número de variables estadísticamente significativas, hemos considerado dos grupos a la hora de realizar la regresión logística. En el primer grupo hemos

incluido las variables pre y perioperatorias y las dependientes del donante, y en el segundo las postoperatorias.

La supervivencia de los pacientes se ha calculado mediante el método del producto de Kaplan-Meier.

4. RESULTADOS.

4.1. RESULTADOS DEL ANALISIS UNIVARIABLE

4.1.1. CARACTERISTICAS DE LOS RECEPTORES

4.1.1.1. Edad

No existió diferencia significativa entre el grupo de supervivientes y el de fallecidos. Tabla II.

4.1.1.2. Sexo

Se apreciaron diferencias estadísticamente significativas (p = 0.043), con un mayor número de muertes entre las mujeres. Tabla II. Estos resultados, y los que se comentarán más adelante del estudio multivariable, nos han llevado a analizar la distribución de las complicaciones más importantes según el sexo del receptor. Así, los días de intubación (p=0.047), la neumonía (p=0.007) y sobre todo, las infecciones fúngicas (p=0.0003) fueron, con diferencias estadisticamente significativas, más frecuentes en las mujeres. El rechazo crónico (p=0.06), el retrasplante (OR:1.52) y las infecciones bacterianas (OR:1.51) también fueron más frecuentes entre las mujeres, pero sin diferencias significativas. Las complicaciones renales se distribuyeron de forma practicamente idéntica en ambos sexos, y solamente el fallo primario fue más frecuente en los varones (OR:0.69), aunque sin diferencias significativas. Tabla IIa. Figuras 1, 2 y 3.

TABLA II. Edad y sexo de los receptores.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p	OR/IC
EDAD					
Media	45.51	46.48	45.88		
D.E.	11.61	11.66	11.61	N.S.	
Rango	(16-64)	(17-67)	(16-67)		
SEXO					
Varón	85(66.9%)	40(52.6%)	125(61.6%)	0.043	1.82
Mujer	42(33.0%)	36(47.3%)	78(38.4%)		0.97-3.42

4.1.1.3. Enfermedad hepática primaria

La cirrosis alcohólica tuvo un mejor pronóstico, con un menor número de fallecimientos entre los pacientes con este diagnóstico, diferencia que fue casi significativa ($p = 0.051$).

Asimismo, los trasplantados por cirrosis biliar primaria y por cirrosis criptogenética tuvieron una menor mortalidad, pero sin llegar a ser significativos los resultados.

Por el contrario, el hepatocarcinoma se asoció con una mayor mortalidad de forma estadisticamente significativa ($p = 0.018$).

La hepatitis fulminante también se acompañó de resultados peores que la muestra, evidenciando una significación estadística ($p = 0.003$).

No se apreciaron diferencias significativas en los enfermos trasplantados por cirrosis postnecróticas B y C.

Tabla III. Figura 4.

4.1.1.4. Medicación previa

No se observaron cambios significativos en la mortalidad cuando los pacientes habían sido sometidos a algún tratamiento farmacológico intenso en la época previa al trasplante. Tabla IV.

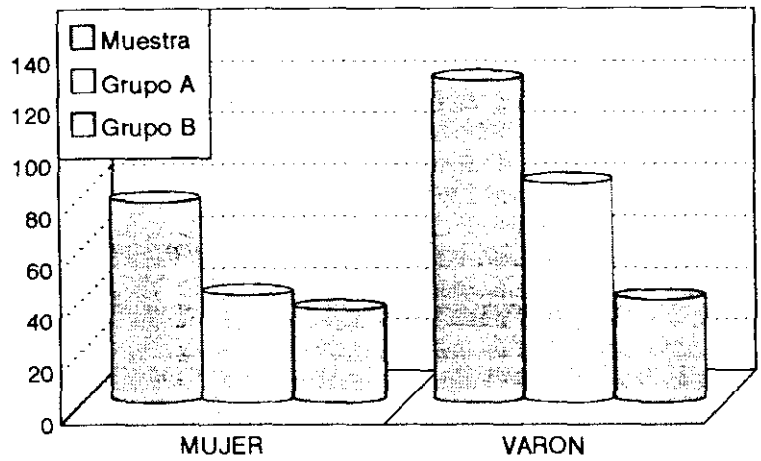
4.1.1.5. Varices

La presencia de varices esofagogástricas en la historia de los enfermos trasplantados se acompañó de una menor mortalidad de forma estadísticamente significativa (p = 0.009). Tabla IV.

TABLA IIa. Distribución por sexos de diversas complicaciones.

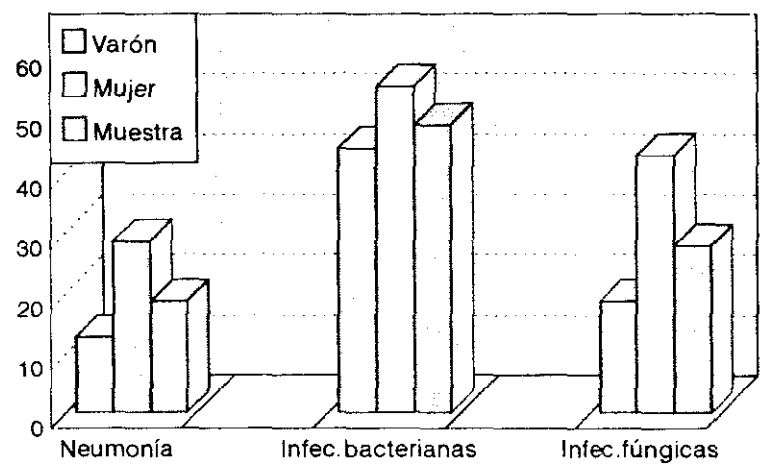
	VARON	MUJER	MUESTRA	p	OR/IC
DIAS INTUB. Media D.E. Rango	 3.09 4.41 0-25	 6.93 16.87 0-130	 4.52 10.98 0-130	0.047	
FALLO PRIMARIO	19 (16.9%)	8 (12.3%)	27 (15.2%)	N.S.	0.69 0.25-1.81
COMPLICAC. RENALES	22 (18.6%)	13 (18.5%)	35 (18.6%)	N.S.	1.00 0.43-2.28
INFECCIONES BACTERIANAS	52 (44.0%)	38 (54.2%)	90 (47.8%)	N.S.	1.51 0.79-2.87
INFECCIONES FUNGICAS	22 (18.6%)	30 (42.8%)	52 (27.6%)	0.0003	3.27 1.59-6.75
NEUMONIA	15 (12.7%)	20 (28.5%)	35 (18.6%)	0.007	2.75 1.21-6.26
RECHAZO CRONICO	19 (15.8%)	19 (26.7%)	38 (19.8%)	0.068	1.94 0.89-4.26
RETRASPLAN.	19 (13.1%)	18 (18.7%)	37 (15.4%)	N.S.	1.52 0.70-3.27

Figura 1.Mortalidad según el sexo del receptor



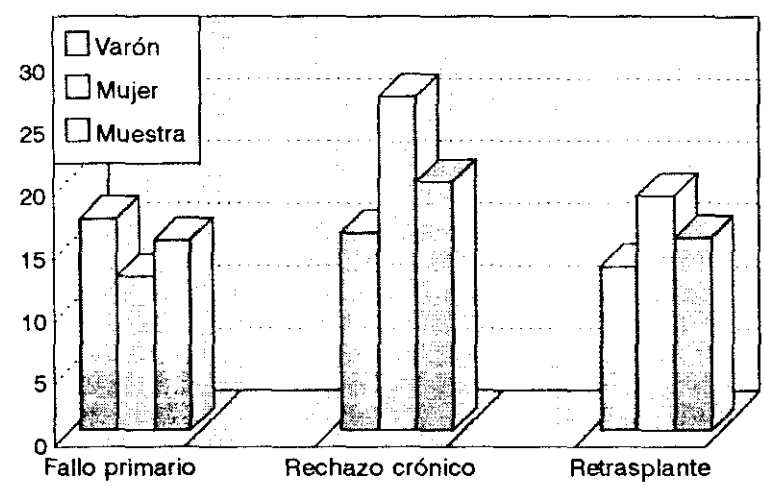
Mayor en mujeres (p=0.043, O.R. =1.82).

Figura 2. Infecciones según el sexo del receptor (%).



Diferencias significativas en infecciones fúngicas y neumonía.

Figura 3. Complicaciones del injerto según el sexo del receptor (%).



Diferencias casi significativas en rechazo crónico

TABLA III. Enfermedad hepática primaria.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p	OR/IC
CIRROSIS ALCOHOLICA	47 (37.3%)	18 (24.0%)	65 (32.3%)	0.051	0.53 0.26-1.06
CIRROSIS VIRUS B	15 (11.9%)	10 (13.3%)	25 (12.4%)	N.S.	1.14 0.44-2.41
CIRROSIS VIRUS C	20 (15.8%)	13 (17.3%)	33 (16.4%)	N.S.	1.11 0.48-2.56
CIRROSIS BILIAR PRIMARIA	12 (9.5%)	4 (5.3%)	16 (7.9%)	N.S.	0.53 0.14-1.89
HEPATITIS FULMINANTE	7 (5.5%)	14 (18.6%)	21 (10.4%)	0.003	3.87 1.36-11.35
TUMOR MALIGNO	7 (5.5%)	12 (16.0%)	19 (9.4%)	0.018	3.13 1.07-9.42
CIRROSIS CRIPTOGEN.	16 (12.9%)	7 (9.2%)	23 (11.5%)	N.S.	0.68 0.24-1.89

4.1.1.6. Gastritis y ulcus

Ninguna de estas dos causas de hemorragia digestiva influyeron de forma significativa sobre la mortalidad de los pacientes. Tabla IV.

4.1.1.7. Ascitis

La presencia de ascitis de mayor o menor grado no se asoció con la mortalidad de forma estadísticamente significativa. Tabla V.

4.1.1.8. Encefalopatía

La encefalopatía grado IV se acompañó de una mayor mortalidad de forma clara. Sin embargo, para el resto de grados

de encefalopatía no se apreciaron diferencias significativas. Tabla VI.

4.1.1.9. Malnutrición

Las malnutrición en grado moderado y severo se asoció con una menor mortalidad, siendo significativas las diferencias (p = 0.034). Tabla VII.

TABLA IV. Antecedentes del receptor.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p	OR/IC
FARMACOS	37 (31.0%)	29 (39.1%)	66 (34.1%)	N.S.	1.43 0.74-2.76
VARICES	49 (40.8%)	17 (22.6%)	66 (33.8%)	0.009	0.42 0.21-0.86
GASTRITIS	11 (9.1%)	8 (10.6%)	19 (9.7%)	N.S.	1.18 0.41-3.41
ULCUS	8 (6.6%)	3 (4.0%)	11 (5.6%)	N.S.	0.58 0.12-2.56

TABLA V. Grado de ascitis.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p	OR
NO	27(22.8%)	28(38.3%)	55(28.7%)	N.S.	1.00
LEVE	36(30.5%)	15(20.5%)	51(26.7%)	N.S.	0.40
MODERADA	21(17.7%)	15(20.5%)	36(18.8%)	N.S.	0.69
SEVERA	34(28.8%)	15(20.5%)	49(25.6%)	N.S.	0.43

TABLA VI. Grado de encefalopatía.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p	OR
NO	64(54.2%)	33(46.4%)	97(51.3%)	0.079	1.00
GRADO I	28(23.7%)	15(21.1%)	43(22.7%)	0.079	1.04
GRADO II	11(9.3%)	10(14.0%)	21(11.1%)	0.079	1.76
GRADO III	12(10.1%)	5(7.0%)	17(8.9%)	0.079	0.81
GRADO IV	3(2.5%)	8(11.2%)	11(5.8%)	0.079	5.17

TABLA VII. Grado de malnutrición.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p	OR
NO	51(43.2%)	35(49.2%)	86(45.5%)	0.034	1.00
LEVE	35(29.6%)	27(38.0%)	62(32.8%)	0.034	1.12
MODERADA	23(19.4%)	9(12.6%)	32(16.9%)	0.034	0.57
SEVERA	9(7.6%)	0(0.0%)	9(4.7%)	0.034	0.00

4.1.1.10. Infecciones hepáticas

No influyó sobre la mortalidad la presencia de este antecedente en la historia de los pacientes. Tabla VIII.

4.1.1.11. Infecciones generales

Aunque fueron mayores en el grupo de fallecidos, las diferencias no alcanzaron significación estadística. Tabla VIII.

4.1.1.12. Infección activa

También más frecuentes entre los no supervivientes, no hubo, sin embargo, diferencias significativas. Tabla VIII.

4.1.1.13. Intervenciones quirúrgicas previas

No hubo diferencias con respecto al antecedente de intervenciones en el cuadrante superior derecho entre ambos grupos. Tabla VIII.

4.1.1.14. Grado de Child-Pugh

No se observaron diferencias significativas en la distribución de los pacientes de ambos grupos con arreglo a esta clasificación. Tabla IX. Figura 5.

4.1.1.15. Transfusiones previas

La presencia de este factor no influyó sobre la mortalidad de los pacientes. Tabla VIII.

4.1.1.16. Estatus pretrasplante

Existió una mayor mortalidad en el grupo de pacientes intubados antes del trasplante de forma estadísticamente significativa ($p = 0.0315$). Sin embargo, no hubo apenas diferencias entre los otros tres grupos. Tabla X. Figura 6.

4.1.1.17. Laboratorio

No existieron diferencias en cuanto a los valores medios de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, eosinófilos, hemoglobina, plaquetas, actividad de protrombina, glucemia, creatinina sérica, GGT, FA, proteinas totales, albúmina, pO2 y pCO2.

Existieron valores medios más altos en el grupo de fallecidos en cuanto a las determinaciones de GOT, GPT, LDH y, sobre todo, BT, pero las diferencias no fueron significativas. Tablas XI, XII y XIII.

4.1.1.18. Serologías

No hubo diferencias significativas con respecto a la serología de la hepatitis A, el antígeno de superficie de la hepatitis B, el anticore de la hepatitis B, la serología de la hepatitis C, la serología del herpesvirus , la serología varicela-zóster, ni la serología del toxoplasma.

Sin embargo, sí hubo diferencias significativas ($p = 0.007$) en la serología del CMV, que fue mayor en la población de fallecidos.

Por el contrario, la serología del virus de Epstein-Barr fue más frecuentemente positiva en los supervivientes, sin llegar a ser significativas la diferencias. Tabla XIV.

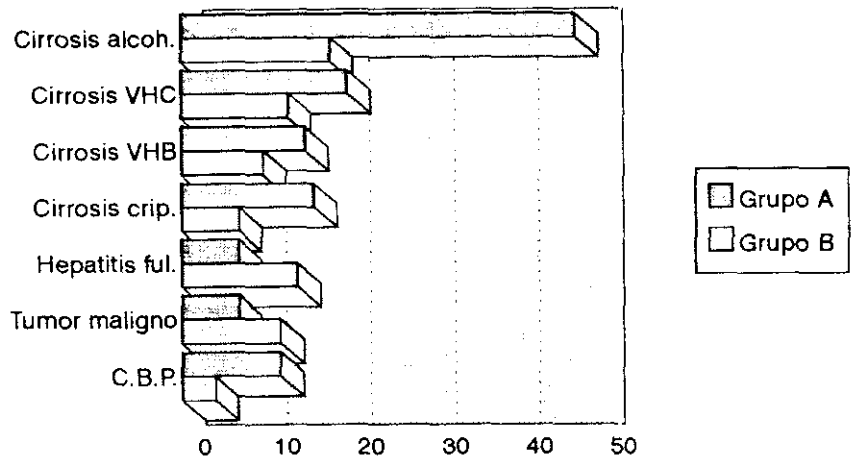
4.1.1.19. Compatibilidad donante-receptor

Se aprecia un aumento de la mortalidad cuando los injertos fueron no idénticos, que fue aún mayor cuando los hígados trasplantados fueron incompatibles. Estas diferencias alcanzaron, además, una significación estadística. Tabla XV. Figura 7.

4.1.1.20. Año del trasplante

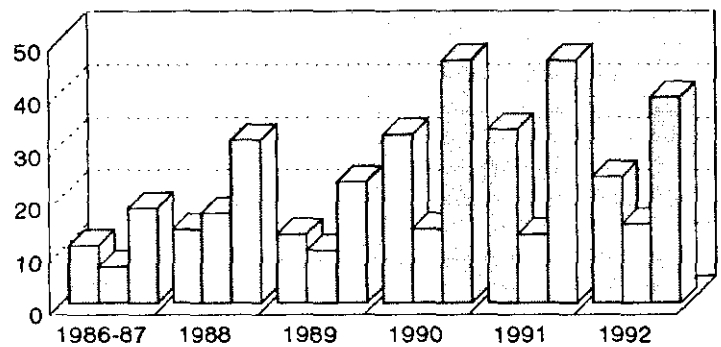
La mortalidad muestra una tendencia a disminuir en el segundo y tercer periodos de tiempo estudiados, con diferencias que casi alcanzan la significación estadística ($p=0.083$). Tabla XVa. Figuras 8 y 9.

Figura 4. Indicaciones del trasplante y mortalidad.



Peores resultados en hepatitis fulminante y tumores malignos.

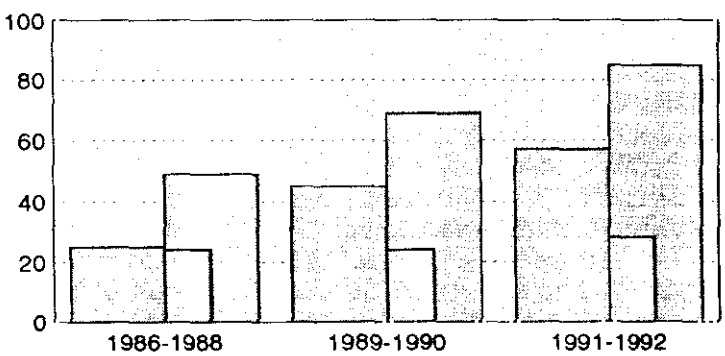
Figura 8. Trasplante hepático por años.



	1986-87	1988	1989	1990	1991	1992
Grupo A	11	14	13	32	33	24
Grupo B	7	17	10	14	13	15
Muestra	18	31	23	46	46	39

Excluidos retrasplantes.

Figura 9. Trasplante por periodos de tiempo.



	1986-1988	1989-1990	1991-1992
Grupo A	25	45	57
Grupo B	24	24	28
Muestra	49	69	85

Tendencia a menor mortalidad.

TABLA VIII. Intervenciones, transfusiones e infecciones previas del receptor.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p	OR/IC
INFECCION HEPATICA	29 (25.0%)	13 (18.3%)	42 (22.4%)	N.S.	0.67 0.30-1.49
INFECCION GENERAL	25 (21.5%)	24 (33.3%)	49 (26.0%)	N.S. 0.074	1.82 0.89-3.74
INFECCION ACTIVA	15 (12.9%)	15 (20.8%)	30 (15.9%)	N.S.	1.77 0.75-4.20
INTERVENC. PREVIAS	22 (19.1%)	15 (21.1%)	37 (19.8%)	N.S.	1.13 0.51-2.53
TRANSFUS. PREVIAS	67 (57.2%)	42 (59.1%)	159 (57.9%)	N.S.	1.08 0.57-2.07

TABLA IX. Grado de Child-Pugh.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p	OR
CHILD A	13(10.7%)	11(15.7%)	24(12.5%)	N.S.	1.00
CHILD B	47(38.8%)	24(34.2%)	71(37.1%)	N.S.	0.60
CHILD C	61(50.4%)	35(50.0%)	96(50.2%)	N.S.	0.68

TABLA X. Estatus pretrasplante.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p	OR
DOMICILIO	81(72.9%)	44(63.7%)	125(69.4%)	0.031	1.00
HOSPITAL	22(19.8%)	13(18.8%)	35(19.4%)	0.031	1.09
U.C.I.	4(3.6%)	3(4.3%)	7(3.8%)	0.031	1.38
U.C.I. INTUB.	4(3.6%)	9(13.0%)	13(7.2%)	0.031	4.14

Figura 5. Grado de Child-Pugh.

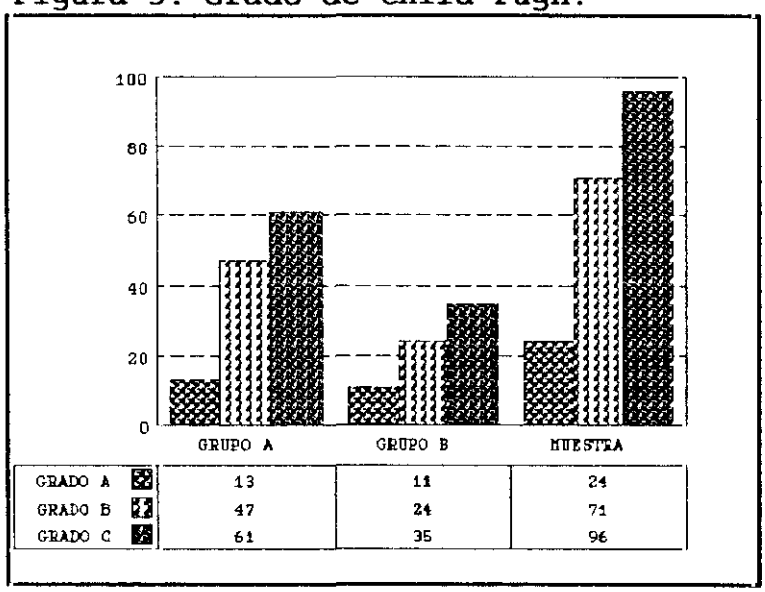


TABLA XI. Valores de laboratorio preoperatorios del receptor I.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
LEUCOCITOS				
Media	6533	6855	6649	N.S.
D.E.	5179	5288	5207	
Rango	1250-38000	1630-38000	1250-38000	
NEUTROFILOS				
Media	64.12	63.59	63.95	N.S.
D.E.	12.62	12.54	12.56	
Rango	0-92	23-88	0-92	
LINFOCITOS				
Media	25.12	23.93	24.71	N.S.
D.E.	14.32	11.55	13.41	
Rango	3-95	8-70	3-95	
EOSINOFILOS				
Media	2.84	2.88	2.86	N.S.
D.E.	2.75	2.90	2.80	
Rango	0-13	0-12	0-13	
HEMOGLOBINA				
Media	11.96	11.84	11.92	N.S.
D.E.	2.02	2.04	2.03	
Rango	6.0-16.8	7.5-17.0	6.0-17.0	
PLAQUETAS ($x10^3$)				
Media	118.533	119.154	118.767	N.S.
D.E.	89.477	88.097	88.726	
Rango	19-579	21-402	19-579	
ACT.PROTR.				
Media	55.33	51.19	53.85	N.S.
D.E.	21.09	23.76	22.12	
Rango	0-100	10-100	0-100	

Figura 6. Estatus pretrasplante.

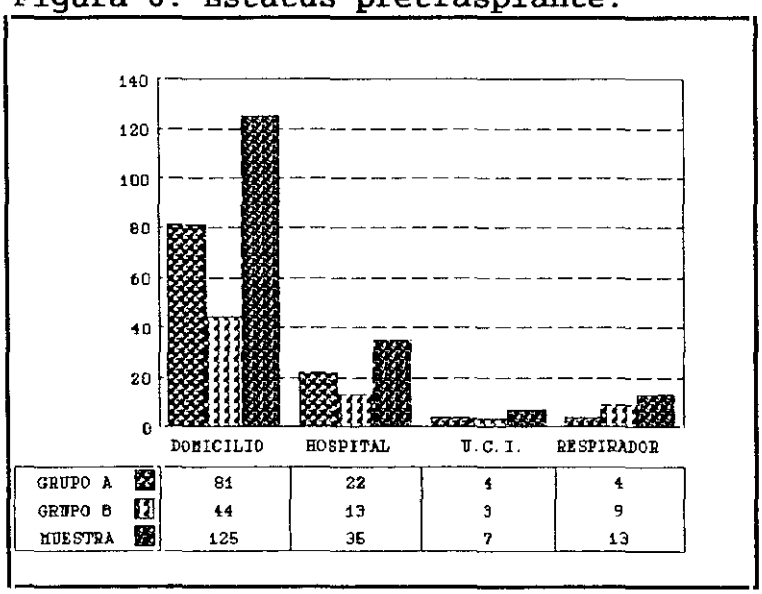


TABLA XII. Valores de laboratorio preoperatorios del receptor II.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
GLUCOSA				
Media	111	118	114	N.S.
D.E.	43	77	58	
Rango	50-304	33-510	33-510	
CREATININA				
Media	1.08	1.13	1.10	N.S.
D.E.	0.97	0.80	0.91	
Rango	0.2-9.9	0.3-4.0	0.2-9.9	
PROTS.TOT.				
Media	6.65	6.56	6.62	N.S.
D.E.	0.98	0.93	0.97	
Rango	3.8-8.5	4.7-8.9	3.8-8.9	
ALBUMINA				
Media	3.32	3.23	3.29	N.S.
D.E.	0.65	0.61	0.64	
Rango	2.0-5.1	1.5-4.8	1.5-5.1	
pO2				
Media	89	92	90	N.S.
D.E.	13	24	18	
Rango	61-156	56-232	56-232	
pCO2				
Media	32.78	32.01	32.51	N.S.
D.E.	4.42	4.21	4.35	
Rango	20-44	20-42	20-44	

Figura 7. Compatibilidad donante-receptor.

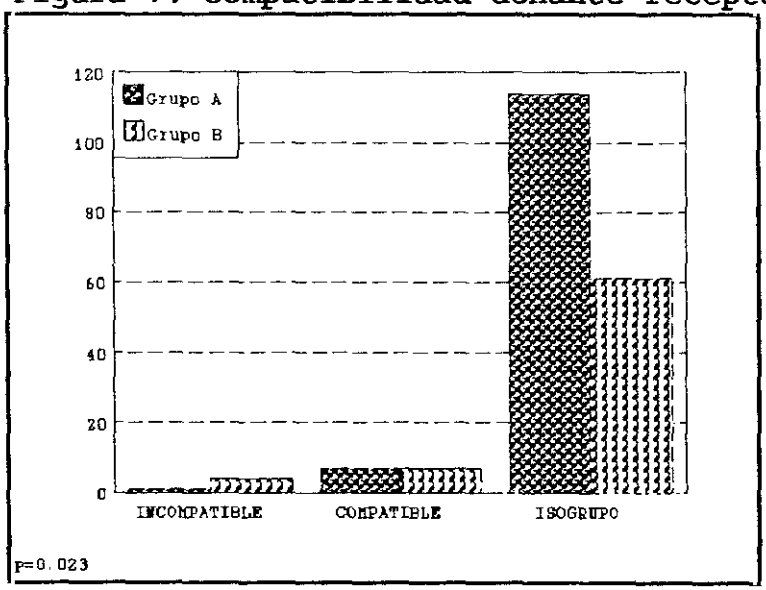


TABLA XIII. Valores de laboratorio preoperatorios del receptor III.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
B.T.				
Media	6.36	9.32	7.44	N.S.
D.E.	10.39	12.06	11.08	0.070
Rango	0.2-62	0.4-46	0.2-62	
GOT				
Media	174	270	208	N.S.
D.E.	315	466	377	
Rango	14-2220	16-1875	14-2220	
GPT				
Media	146	410	241	N.S.
D.E.	268	1312	823	
Rango	7-2070	6-9999	6-9999	
GGT				
Media	142	155	146	N.S.
D.E.	191	234	207	
Rango	10-1169	18-1608	10-1608	
FA				
Media	317	298	310	N.S.
D.E.	347	432	379	
Rango	33-2238	26-3175	26-3175	
LDH				
Media	248	328	276	N.S.
D.E.	226	422	311	
Rango	75-2373	22-2885	22-2285	

TABLA XIV. Serologías pretrasplante del receptor.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p	OR/IC
VHA	2(3.1%)	1(3.3%)	3(3.2%)	N.S.	1.05 0.00-16.00
HBS-Ag	16(13.5%)	12(17.6%)	28(15.0%)	N.S.	1.37 0.56-3.34
Anti-HBc	39(34.8%)	22(36.0%)	61(35.2%)	N.S.	1.06 0.52-2.14
VHC	24(30.0%)	12(30.7%)	36(30.2%)	N.S.	1.04 0.41-2.59
CMV	55(56.1%)	40(78.4%)	95(63.7%)	0.007	2.84 1.22-6.73
HERPES	53(58.2%)	27(65.8%)	80(60.6%)	N.S.	1.38 0.60-3.23
VARIC.	47(54.0%)	26(68.4%)	73(58.4%)	N.S.	1.84 0.76-4.50
VIRUS E-B	64(70.3%)	25(58.1%)	89(66.4%)	N.S.	0.59 0.26-1.34

TOXOP.	42(42.8%)	16(38.0%)	58(41.4%)	N.S.	0.82 0.36-1.84

TABLA XV. Compatibilidad donante-receptor.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p	OR
ISOGRUPO	114(93.4%)	61(84.7%)	175(90.2%)	0.023	1.00
COMPAT.	7(5.7%)	7(9.7%)	14(7.2%)	0.023	1.87
INCOMPAT.	1(0.8%)	4(5.5%)	5(2.5%)	0.023	7.48

TABLA XVa. Año del trasplante.

AÑOS	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p	OR
1991-92	57(44.8%)	28(36.8%)	85(41.8%)	0.083	1.00
1989-90	45(35.4%)	24(31.5%)	69(33.9%)	0.083	1.09
1986-88	25(19.6%)	24(31.5%)	49(24.1%)	0.083	1.95

4.1.2. CARACTERISTICAS DE LOS DONANTES

4.1.2.1. Edad

La media de edad de los donantes fue ligeramente superior en los trasplantados que fallecieron, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Tabla XVI.

4.1.2.2. Sexo

No hubo diferencias significativas en la distribución por sexos entre los donantes de ambos grupos. Tampoco se observó variación en la mortalidad cuando se trasplantaron hígados de donante femenino a receptor masculino y viceversa. Tabla XVI.

TABLA XVI. Edad y sexo de los donantes.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p	OR/IC
EDAD					
Media	25.04	28.98	26.45	N.S.	
D.E.	11.37	14.98	12.88		
Rango	8-61	5-67	5-67		
SEXO					
Varón	81(69.2%)	48(76.1%)	129(71.6%)	N.S.	0.70
Mujer	36(30.7%)	15(23.8%)	51(28.3%)		0.33-1.50

4.1.2.3. Antecedentes del donante

No influyeron de manera significativa sobre la mortalidad. Tabla XVII.

4.1.2.4. Causa de muerte

No se observó ninguna influencia significativa. Tabla XVIII.

4.1.2.5. Días en UCI

No hubo diferencias entre ambos grupos. Tabla XX.

4.1.2.6. Parada cardio-respiratoria

Su presencia en la historia del donante no ejerció influencia significativa sobre la mortalidad del receptor. Tabla XVII.

4.1.2.7. Fiebre

Apareció sin diferencias entre ambos grupos. Tabla XVII.

4.1.2.8. Hemocultivos

Su positividad no afectó a la mortalidad en los pacientes trasplantados. Tabla XVII.

4.1.2.9. Transfusiones

Fueron más frecuentes en los donantes del grupo de fallecidos, siendo las diferencias casi significativas ($p = 0.051$). Tabla XVII.

4.1.2.10. Hipotensión

No hubo diferencias entre ambos grupos. Tabla XVII.

4.1.2.11. Dopamina

La necesidad de administrar dopamina para mantener la estabilidad de los donantes no influyó en la aparición de una mayor o menor mortalidad en nuestro grupo de estudio. Tabla XIX.

4.1.2.12. Pitresina

Tampoco se apreciaron diferencias entre los dos grupos. Tabla XVII.

4.1.2.13. Corticoides

No influyeron sobre la mortalidad. Tabla XVII.

4.1.2.14. Antibióticos

Fueron administrados con similar frecuencia en los donantes de ambos grupos. Tabla XVII.

TABLA XVII. Características de los donantes.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p	OR/IC
ANTEC.	15(13.3%)	13(20.9%)	28(16.0%)	N.S.	1.72 0.70-4.22
PARADA	13(11.5%)	10(16.9%)	33(13.3%)	N.S.	1.57 0.58-4.20
FIEBRE	28(24.7%)	14(23.7%)	42(24.4%)	N.S.	0.94 0.42-2.11
HIPOT.	44(38.9%)	27(46.5%)	71(41.5%)	N.S.	1.37 0.68-2.74
OLIGUR.	26(23.4%)	15(25.4%)	41(24.1%)	N.S.	1.11 0.50-2.48
PITRES.	37(35.9%)	19(34.5%)	56(35.4%)	N.S.	0.94 0.44-1.99
CORTIC.	28(27.1%)	17(29.8%)	45(28.1%)	N.S.	1.14 0.52-2.48
ANTIB.	44(42.3%)	27(47.3%)	71(44.0%)	N.S.	1.23 0.61-2.49
TRANSF.	35(32.4%)	26(48.1%)	61(37.6%)	N.S.	1.94 0.93-4.02
HEMOC.	14(13.7%)	7(13.2%)	21(13.5%)	N.S.	0.96 0.32-2.79

4.1.2.15. Laboratorio

No hubo diferencias significativas entre los valores medios de ninguno de los parámetros estudiados, a saber: leucocitos,

hemoglobina, plaquetas, actividad de protrombina, bilirrubina, GOT, GPT, GGT, FA, LDH, proteinas totales, albúmina, glucosa, creatinina, pO2 y pCO2. Tablas XX y XXI.

4.1.2.16. Aspecto macroscópico del hígado

Se apreciaron ligeras diferencias en cuanto a la valoración subjetiva del aspecto del hígado por parte del cirujano responsable de la extracción, existiendo una mayor proporción de "hígados malos" en el grupo de fallecidos. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Tabla XXII.

4.1.2.17. Perfusión

La utilización del líquido de la Universidad de Wisconsin (UW) se acompañó de una menor mortalidad, con diferencias que fueron casi estadísticamente significativas (p = 0.056). Tabla XXII. Figura 10.

TABLA XVIII. Causas de muerte del donante.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
T.C.E.C.	75(65.7%)	43(68.2%)	118(66.6%)	N.S.
HEM.CER.	19(16.6%)	11(17.4%)	30(16.9%)	N.S.
T.C.E.A.	10(8.7%)	6(9.5%)	16(9.0%)	N.S.
A.C.V.A.	5(4.3%)	3(4.7%)	8(4.5%)	N.S.

TABLA XIX. Utilización de dopamina en el donante.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p	OR
NO	36(32.1%)	18(30.5%)	54(31.5%)	N.S.	1.00
< 10 μg	63(56.2%)	32(54.2%)	95(55.5%)	N.S.	1.02
> 10 μg	13(11.6%)	9(15.2%)	22(12.8%)	N.S.	1.38

TABLA XX. Días en UCI y laboratorio del donante I.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DIAS UCI				
Media	2.61	2.41	2.55	N.S.
D.E.	2.50	2.10	2.37	
Rango	1-15	0-11	0-15	
LEUCOCITOS				
Media	12897	13279	13035	N.S.
D.E.	5303	5246	5267	
Rango	3945-38000	3490-35500	3490-38000	
HEMOGLOB.				
Media	11.81	11.53	11.71	N.S.
D.E.	2.30	2.54	2.39	
Rango	7.2-18.9	6.0-17.2	6.0-18.9	
PLAQ.($x10^3$)				
Media	204.192	182.560	196.479	N.S.
D.E.	102.303	84.093	96.432	
Rango	16-492	33-450	16-492	
ACT.PROT.				
Media	71.91	72.52	72.14	N.S.
D.E.	19.79	19.00	19.44	
Rango	23-100	32-100	23-100	
GLUCOSA				
Media	154	148	152	N.S.
D.E.	64	61	62	
Rango	67-389	69-350	67-389	
CREATININA				
Media	1.11	1.04	1.09	N.S.
D.E.	0.44	0.38	0.43	
Rango	0.3-2.7	0.4-2.3	0.3-2.7	
pCO2				
Media	34.52	31.82	33.54	N.S.
D.E.	6.55	7.37	6.95	
Rango	17-45	15-44	15-45	
pO2				
Media	131	160	142	N.S.
D.E.	83	111	95	
Rango	75-648	65-549	65-648	

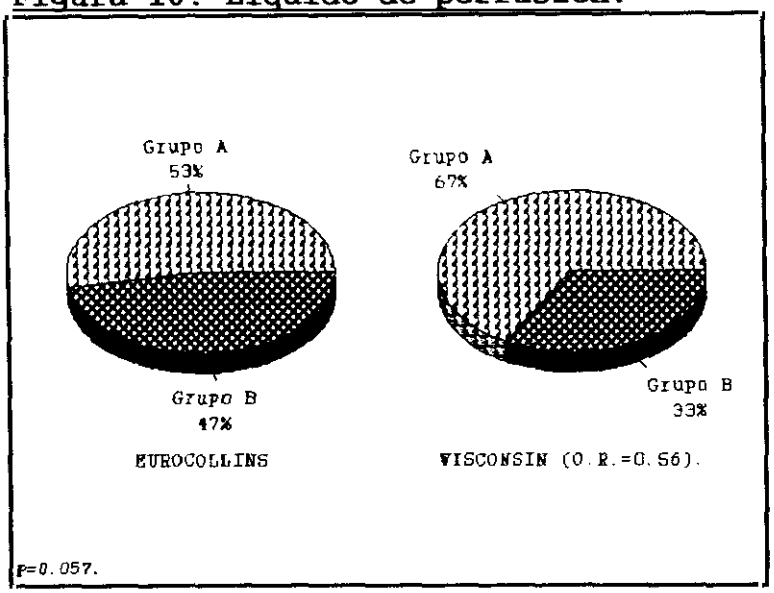
TABLA XXI. Laboratorio del donante II.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
B.T.				
Media	1.02	0.99	1.02	N.S.
D.E.	0.82	0.72	0.79	
Rango	0.1-4.9	0.1-4.5	0.1-4.9	
GOT				
Media	71	70	71	N.S.
D.E.	65	71	67	
Rango	7-405	11-389	7-405	
GPT				
Media	52	50	52	N.S.
D.E.	45	46	45	
Rango	7-208	7-254	7-254	
GGT				
Media	46	36	43	N.S.
D.E.	62	43	56	
Rango	3-438	4-219	3-438	
FA				
Media	116	104	112	N.S.
D.E.	94	49	81	
Rango	8-515	12-268	8-515	
LDH				
Media	376	424	392	N.S.
D.E.	278	387	318	
Rango	38-1214	39-2170	38-2170	
PROT.TOT.				
Media	5.68	5.79	5.72	N.S.
D.E.	1.14	0.92	1.07	
Rango	3.6-8.7	4.3-7.5	3.6-8.7	
ALBUMINA				
Media	3.20	3.30	3.23	N.S.
D.E.	0.51	0.46	0.50	
Rango	2.1-4.8	2.8-4.2	2.1-4.8	

TABLA XXII. Aspecto del hígado y perfusión.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p	OR/IC
HIGADO					
Bueno	97(85.8%)	55(82.0%)	152(84.4%)	N.S.	1.32
Malo	16(14.1%)	12(17.9%)	28(15.5%)		0.54-3.25
PERFUS.					
Collins	38(32.7%)	34(46.5%)	72(38.0%)	0.05	0.56
Wiscon.	78(67.2%)	39(53.4%)	117(61.9%)		0.29-1.07

Figura 10. Líquido de perfusión.



4.1.3. CARACTERISTICAS DEL TRASPLANTE

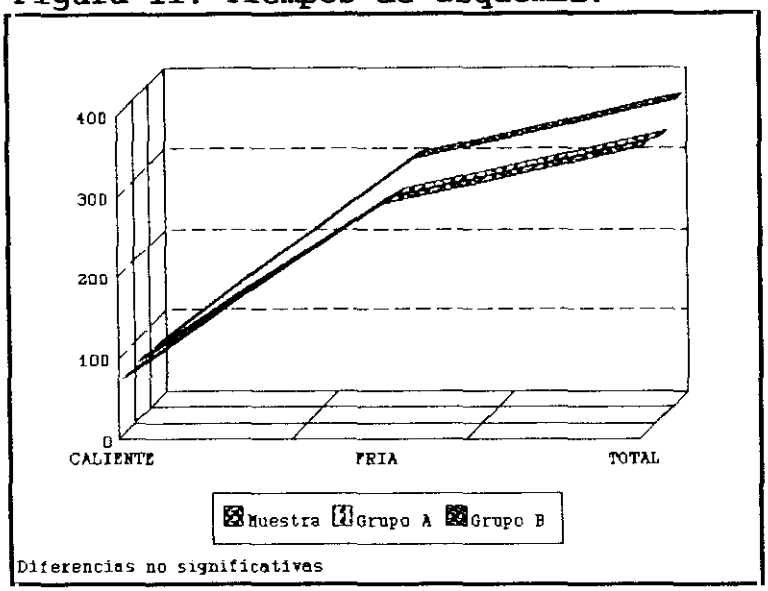
4.1.3.1. Tiempos de isquemia

Los tiempos de isquemia fría, caliente y total no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos. Tabla XXIII. Figura 11.

TABLA XXIII. Tiempos de isquemia.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
ISQ.FRIA				
Media	277	301	286	N.S.
D.E.	110	131	118	
Rango	114-1010	64-1010	64-1010	
ISQ.CALIENTE				
Media	70	68	69	N.S.
D.E.	29	18	25	
Rango	33-240	45-142	33-240	
ISQ.TOTAL				
Media	347	373	356	N.S.
D.E.	109	129	117	
Rango	180-1072	130-1060	130-1072	

Figura 11. Tiempos de isquemia.



4.1.3.2. Tipo de trasplante

Los trasplantes parciales mostraron una mayor mortalidad, pero el escaso número realizado no permite extraer consecuencias significativas. Tabla XXIV.

TABLA XXIV. Tipo de trasplante.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p	OR/IC
TX TOTAL	115 (98.2%)	67 (94.3%)	182 (96.8%)	N.S.	
TX PARCIAL	2 (1.7%)	4 (5.6%)	6 (3.1%)	N.S.	3.43 0.52-28.20

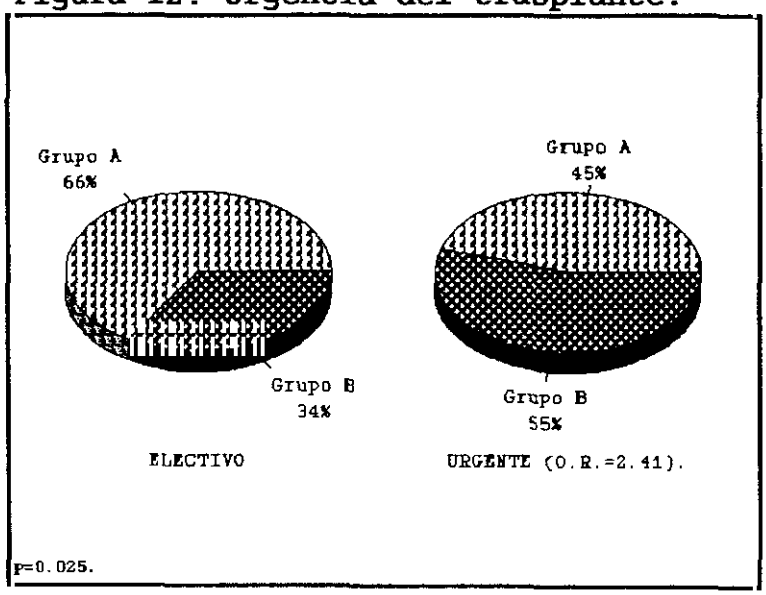
4.1.3.3. Urgencia del trasplante

Los trasplantes realizados en situaciones de urgencia tuvieron una mayor mortalidad con significación estadística (p = 0.025). Tabla XXV. Figura 12.

TABLA XXV. Urgencia del trasplante.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p	OR/IC
ELECTIVO	105 (88.2%)	53 (75.7%)	158 (83.5%)	0.025	
URGENTE	14 (11.7%)	17 (24.2%)	31 (16.4%)	0.025	2.41 1.02-5.68

Figura 12. Urgencia del trasplante.



4.1.3.4. Duración

Fue ligeramente superior en el grupo de los no supervivientes, pero sin diferencias significativas. Tabla XXX.

4.1.3.5. Estabilidad hemodinámica

El número de muertes fue mayor cuanto mayor grado de inestabilidad hemodinámica existió durante el trasplante. Las diferencias fueron significativas (p = 0.022) y se muestran en la tabla XXVI.

4.1.3.6. Coagulopatía

La instauración de coagulopatía se asoció con una mayor mortalidad de forma estadísticamente significativa (p = 0.002). Tabla XXVII. Figura 13.

4.1.3.7. Transfusiones

La administración de volúmenes totales de hemoderivados, concentrados de hematíes, plasma, plaquetas y crioprecipitados fue superior en el grupo de trasplantados fallecidos, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Tabla XXX. Figura 14.

4.1.3.8. Lavado pre-reperfusión del injerto

No tuvo influencia sobre la mortalidad. Tabla XXVIII.

4.1.3.9. Bypass

La mortalidad fue significativamente inferior (p = 0.037) en los pacientes en los que no se realizó el bypass venovenoso. Tabla XXIX.

TABLA XXVI. Situación hemodinámica durante el trasplante.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p	OR
ESTABLE	78(65.0%)	35(47.2%)	113(58.2%)	0.022	1.00
HIPOTENSO	23(19.1%)	20(27.0%)	43(22.1%)	0.022	1.94
INESTABLE	16(13.3%)	16(21.6%)	32(16.4%)	0.022	2.23
PARADA	3(2.5%)	3(4.0%)	6(3.0%)	0.022	2.23

TABLA XXVII. Coagulopatía.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p	OR/IC
NO	110 (91.6%)	54 (76.0%)	164 (85.8%)	0.002	
SI	10 (8.3%)	17 (23.9%)	27 (14.1%)	0.002	3.46 1.37-8.86

Figura 13. Coagulopatía.

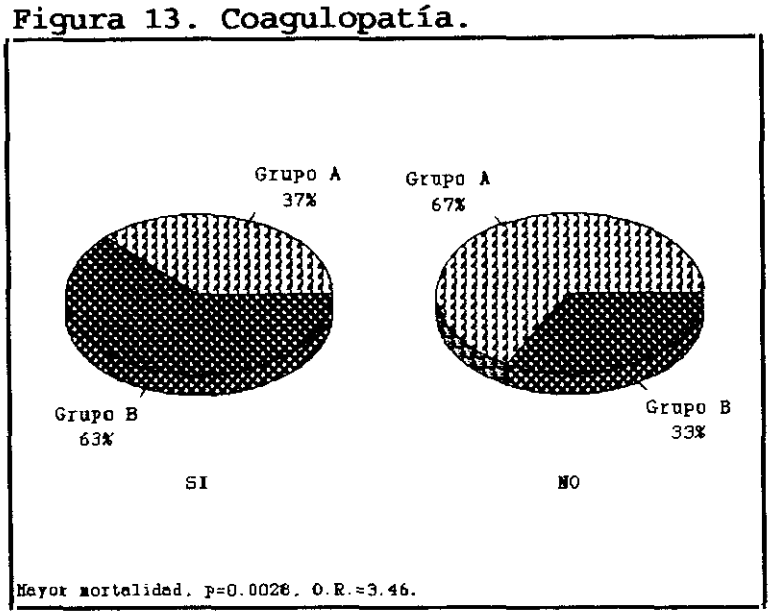


TABLA XXVIII. Lavado.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p	OR/IC
NO	30 (28.3%)	17 (29.3%)	47 (28.6%)	N.S.	
SI	76 (71.6%)	41 (70.6%)	117 (71.3%)	N.S.	0.95 0.44-2.06

TABLA XIX. Bypass venovenoso.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p	OR/IC
NO	86 (71.6%)	41 (56.9%)	127 (66.1%)	0.037	
SI	34 (28.3%)	31 (43.0%)	65 (33.8%)	0.037	1.91 0.98-3.72

TABLA XXX. Duración y transfusiones de la intervención.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
DURACION				
Media	11.69	12.25	11.88	N.S.
D.E.	3.53	3.06	3.38	
Rango	6-23	5-21	5-23	
CONCENTRAD.				
Media	18.41	26.25	21.28	N.S.
D.E.	18.97	28.27	23.05	0.094
Rango	1-160	0-151	0-160	
PLASMA				
Media	20.59	26.98	22.88	N.S.
D.E.	14.77	24.34	18.96	
Rango	2-90	2-144	2-144	
PLAQUETAS				
Media	6.72	7.98	7.18	N.S.
D.E.	7.82	7.95	7.88	
Rango	0-56	0-37	0-56	
CRIOPREC.				
Media	4.64	6.08	5.16	N.S.
D.E.	6.62	7.27	6.68	
Rango	0-50	0-28	0-50	
VOLUMENES				
Media	49.70	67.97	56.31	N.S.
D.E.	40.51	61.53	49.78	0.078
Rango	3-326	8-334	3-334	

4.1.3.10. Desproporción del tamaño del hígado

Se observó una mayor mortalidad, no estadísticamente significativa, cuando se utilizaron órganos desproporcionalmente grandes con respecto al tamaño del receptor. Tabla XXXI.

TABLA XXXI. Desproporción hígado donante-receptor.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p	OR/IC
NO	113 (96.5%)	61 (91.0%)	174 (94.5%)	N.S.	
SI	4 (3.4%)	6 (8.9%)	10 (5.4%)	N.S.	2.78 0.65-12.42

4.1.3.11. Anastomosis arterial.

No existieron diferencias significativas en la mortalidad según el tipo de anastomosis arterial efectuada. Tabla XXXII.

TABLA XXXII. Anastomosis arterial.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
TC-TC	37(32.1%)	15(25.0%)	52(29.7%)	N.S.
TC-HEPC	27(23.4%)	16(26.6%)	43(24.5%)	N.S.
HEPC-HEPC	25(21.7%)	11(18.3%)	36(20.5%)	N.S.
HEPC-TC	14(12.1%)	11(18.3%)	25(14.2%)	N.S.
TC-HEPPGD	7(6.0%)	2(3.3%)	9(5.1%)	N.S.

4.1.3.12. Anastomosis biliar

La mayor mortalidad correspondió a la coledocoyeyunostomía, no siendo significativas las diferencias. Tabla XXXIII.

TABLA XXXIII. Anastomosis biliar.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
COL-COL	40(32.7%)	19(27.1%)	59(30.7%)	N.S.
COL-COL-KEHR	69(56.5%)	41(58.5%)	110(57.2%)	N.S.
COL-YEYUN	13(10.6%)	10(14.2%)	23(11.9%)	N.S.

4.1.3.13. Trombosis portal

La presencia de trombosis portal, total o parcial, se acompañó de una mayor mortalidad, pero sin ser estadísticamente significativas las diferencias. Tabla XXXIV.

TABLA XXXIV. Trombosis portal.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p	OR/IC
NO	102 (87.1%)	57 (81.4%)	159 (85.0%)	N.S.	
SI	15 (12.8%)	13 (18.5%)	28 (14.9%)	N.S.	1.55 0.64-3.78

4.1.3.14. Producción de bilis

Se apreció una mayor mortalidad cuando la producción de bilis fue escasa y aún mayor cuando fue nula, siendo las diferencias estadísticamente significativas (p = 0.003). Tabla XXXV.

TABLA XXXV. Producción de bilis.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p	OR
NORMAL	70(87.5%)	28(66.6%)	98(80.3%)	0.003	1.00
ESCASA	9(11.2%)	10(23.8%)	19(15.5%)	0.003	2.78
NULA	1(1.2%)	4(9.5%)	5(4.0%)	0.003	10.00

4.1.3.15. Lesiones de preservación

Se produjo una mayor mortalidad cuando las lesiones de preservación fueron severas, siendo las diferencias observadas significativas (p = 0.043). Tabla XXXVI.

TABLA XXXVI. Lesiones de preservación.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p	OR
NO	42(38.1%)	16(23.5%)	58(32.5%)	0.043	1.00
LEVE	38(34.5%)	28(41.1%)	66(37.0%)	0.043	1.93
MODERADA	23(20.9%)	15(22.0%)	38(21.3%)	0.043	1.71
SEVERA	7(6.3%)	9(13.2%)	16(8.9%)	0.043	3.38

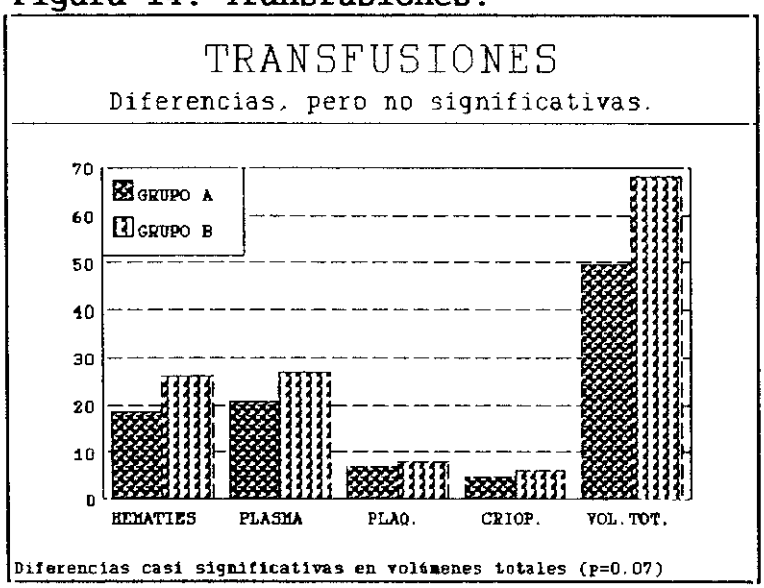
4.1.3.16. Esteatosis

La mortalidad fue mayor en los grupos con esteatosis moderada y severa, pero sin diferencias estadísticamente significativas. Tabla XXXVII.

TABLA XXXVII. Esteatosis.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p	OR
NO	80(84.2%)	46(75.4%)	126(80.7%)	0.086	1.00
LEVE	11(11.5%)	8(13.1%)	19(12.1%)	0.086	1.26
MODERADA	3(3.1%)	5(8.1%)	8(5.1%)	0.086	2.90
SEVERA	1(1.0%)	2(3.2%)	3(1.9%)	0.086	3.48

Figura 14. Transfusiones.



4.1.4. FACTORES POSTOPERATORIOS

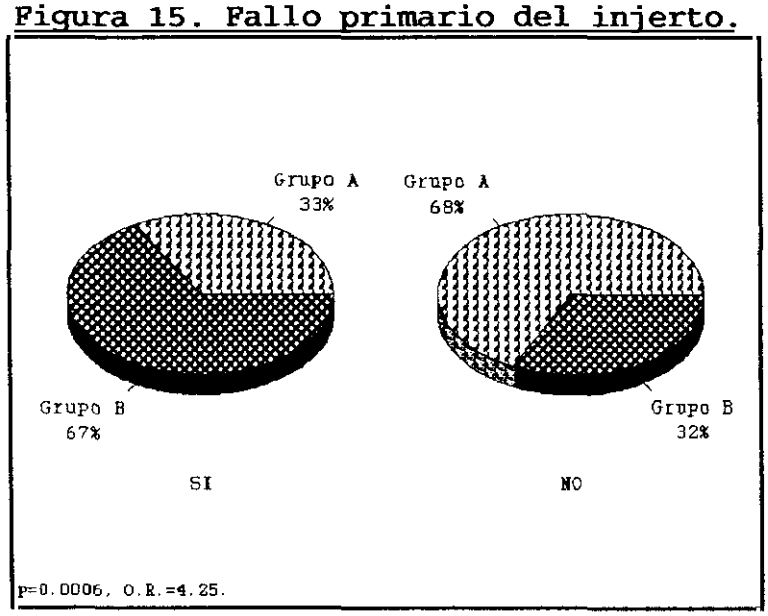
4.1.4.1. Fallo primario del injerto

Los pacientes que sufrieron un fallo primario del injerto tuvieron una mayor mortalidad de forma estadisticamente significativa (p = 0.0006). Tabla XXXVIII. Figura 15.

TABLA XXXVIII. Fallo primario del injerto.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p	OR/IC
NO	102 (91.8%)	48 (72.7%)	150 (84.7%)	0.0006	
SI	9 (8.1%)	18 (27.2%)	27 (15.2%)	0.0006	4.25 1.64-11.23

Figura 15. Fallo primario del injerto.



4.1.4.2. Laboratorio al primer día

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos con respecto a las cifras de GOT (p = 0.008), GPT (p = 0.012) y LDH (p = 0.021). Por el contrario, no se observaron diferencias significativas en las cifras de

bilirrubina, GGT, FA, proteínas totales, albúmina, actividad de protrombina y plaquetas. Tabla XXXIX.

4.1.4.3. Laboratorio al tercer día

Fueron significativas las diferencias de los valores medios de GOT ($p = 0.012$), GPT ($p = 0.015$), LDH ($p = 0.0002$) y actividad de protrombina ($p = 0.001$). No lo fueron los de bilirrubina, FA, proteínas totales, albúmina y plaquetas. Tabla IL.

4.1.4.4. Laboratorio al séptimo día

Los valores medios de bilirrubina ($p = 0.004$), GOT ($p = 0.001$), GPT ($p = 0.006$), LDH ($p = 0.004$) y actividad de protrombina ($p = 0.024$), mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Por otro lado, no hubo significación estadística en cuanto a los valores medios de GGT, FA, proteínas totales, albúmina y plaquetas. Tabla ILI.

4.1.4.5. Laboratorio al alta

En ninguno de los valores recogidos: bilirrubina, GOT, GPT, GGT, FA, LDH, proteínas totales, albúmina, actividad de protrombina y plaquetas, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los fallecidos y supervivientes. Tabla ILII. La evolución postoperatoria de los distintos parámetros analíticos se muestra en las figuras 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 y 25.

4.1.4.6. Días de intubación

Existió una clara relación, estadísticamente significativa, con la mortalidad (p = 0.0002). Tabla ILIII. Figura 26.

4.1.4.7. Días en UCI

Un mayor número de días en UCI implicó un aumento significativo de la mortalidad (p = 0.002). Tabla ILIII.

Figura 16. Evolución p.o. de la BT.

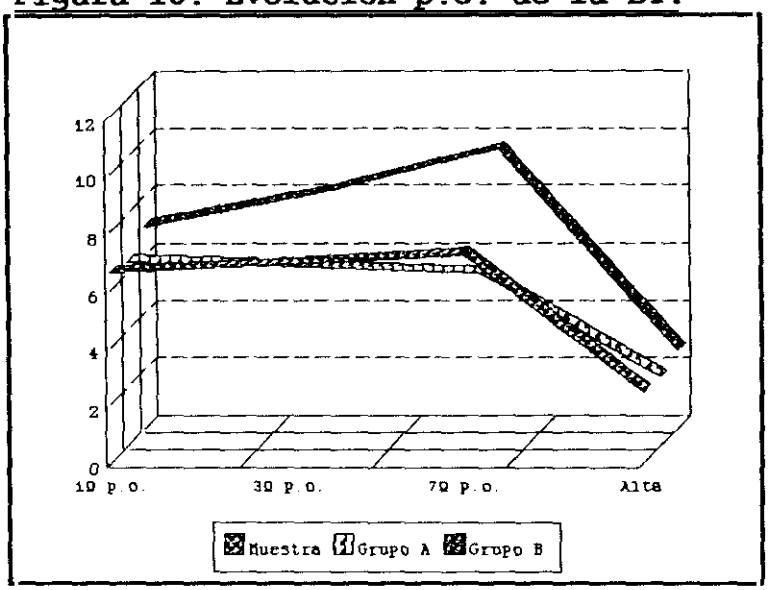


Figura 17. Evolución p.o. de la GPT.

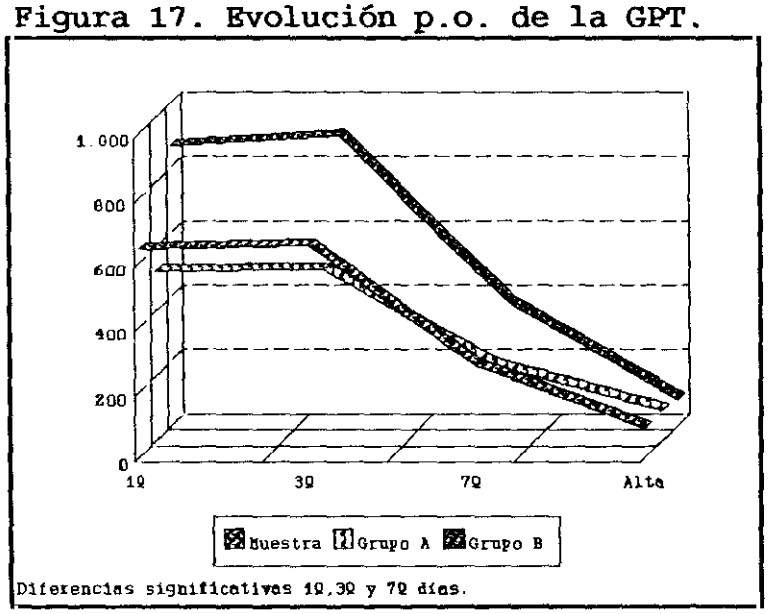


TABLA XXXIX. Laboratorio primer día p.o.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
BT				
Media	6.39	7.00	6.61	N.S.
D.E.	7.05	5.17	6.45	
Rango	0.4-59.0	0.5-21.9	0.4-59.0	
GOT				
Media	601	976	732	0.008
D.E.	862	1328	1060	
Rango	33-5470	36-8050	33-8050	
GPT				
Media	526	867	645	0.012
D.E.	728	1274	965	
Rango	35-585	59-8010	35-8010	
GGT				
Media	77	57	71	N.S.
D.E.	144	48	121	
Rango	11-1280	13-285	11-1280	
FA				
Media	110	88	102	N.S.
D.E.	147	49	123	
Rango	41-1317	32-374	32-1317	
LDH				
Media	609	760	660	0.021
D.E.	557	754	632	
Rango	18-3740	35-5060	18-5060	
PLQ.($x10^3$)				
Media	61.425	63.921	62.323	N.S.
D.E.	39.658	41.279	40.150	
Rango	7.5-232	21-258	7.5-258	
ACT.PROT.				
Media	56.66	52.57	55.23	N.S.
D.E.	18.87	16.66	18.18	
Rango	17-100	20-94	17-100	
PROT.TOT.				
Media	5.58	5.57	5.58	N.S.
D.E.	0.87	0.65	0.80	
Rango	2.4-8.1	3.8-7.0	2.4-8.1	
ALBUMINA				
Media	3.47	3.45	3.47	N.S.
D.E.	0.59	0.70	0.63	
Rango	1.6-5.0	1.3-5.1	1.3-5.1	

TABLA IL. Laboratorio tercer día p.o.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
BT				
Media	6.19	8.15	6.87	N.S.
D.E.	7.45	7.37	7.47	0.085
Rango	0.7-57.0	0.0-47.3	0.0-57.0	
GOT				
Media	281	525	364	0.012
D.E.	499	871	658	
Rango	24-4390	22-4525	22-4525	
GPT				
Media	532	898	656	0.015
D.E.	859	1287	1036	
Rango	6-8070	35-6200	6-8070	
GGT				
Media	153	123	143	N.S.
D.E.	121	115	120	
Rango	12-582	10-647	10-647	
FA				
Media	123	113	119	N.S.
D.E.	90	67	83	
Rango	38-850	32-347	32-850	
LDH				
Media	376	592	451	0.0002
D.E.	371	704	519	
Rango	114-3200	136-4145	114-4145	
PLQ(x10^3)				
Media	59.045	49.400	55.700	N.S.
D.E.	35.438	25.580	32.610	
Rango	15-216	16-144	15-216	
ACT.PROT.				
Media	71.46	61.40	67.96	0.001
D.E.	17.86	19.56	19.04	
Rango	22-100	16-100	16-100	
PROT.TOT.				
Media	5.69	5.65	5.68	N.S.
D.E.	0.48	0.31	0.65	
Rango	3.2-7.6	4.5-6.9	3.2-7.6	
ALBUMINA				
Media	3.34	3.46	3.39	N.S.
D.E.	0.23	0.42	0.55	
Rango	2.1-4.8	2.1-5.2	2.1-5.2	

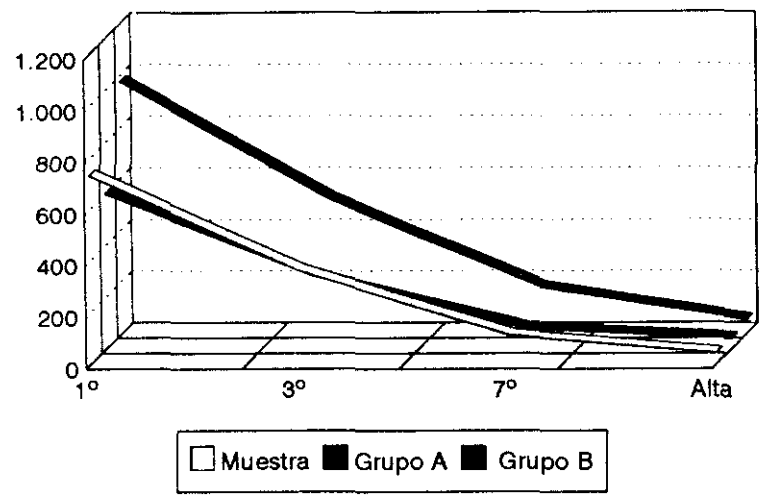
TABLA ILI. Laboratorio séptimo día p.o.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
BT				
Media	5.95	9.68	7.21	0.004
D.E.	7.52	8.93	8.19	
Rango	0.7-62.0	0.7-34.2	0.7-62.0	
GOT				
Media	79	178	112	0.001
D.E.	108	290	194	
Rango	12-949	13-1830	12-1830	
GPT				
Media	234	380	283	0.006
D.E.	180	385	274	
Rango	10-975	16-2054	10-2054	
GGT				
Media	274	233	261	N.S.
D.E.	190	146	178	
Rango	40-860	27-766	27-860	
FA				
Media	149	140	146	N.S.
D.E.	85	97	89	
Rango	44-636	9-669	9-669	
LDH				
Media	247	420	304	0.004
D.E.	93	534	322	
Rango	122-623	88-3877	88-3877	
PLQ(x10^3)				
Media	89.396	80.344	86.289	N.S.
D.E.	50.211	41.244	47.397	
Rango	13-303	14-186	13-303	
ACT.PROT.				
Media	74.74	66.83	72.13	0.024
D.E.	16.16	20.49	18.04	
Rango	32-100	23-100	23-100	
PROT.TOT.				
Media	5.39	5.26	5.36	N.S.
D.E.	0.62	0.65	0.64	
Rango	4.1-7.1	3.7-7.4	3.7-7.4	
ALBUMINA				
Media	3.14	3.15	3.15	N.S.
D.E.	0.38	0.64	0.49	
Rango	2.4-4.3	2.1-5.4	2.1-5.4	

TABLA ILII. Laboratorio al alta.

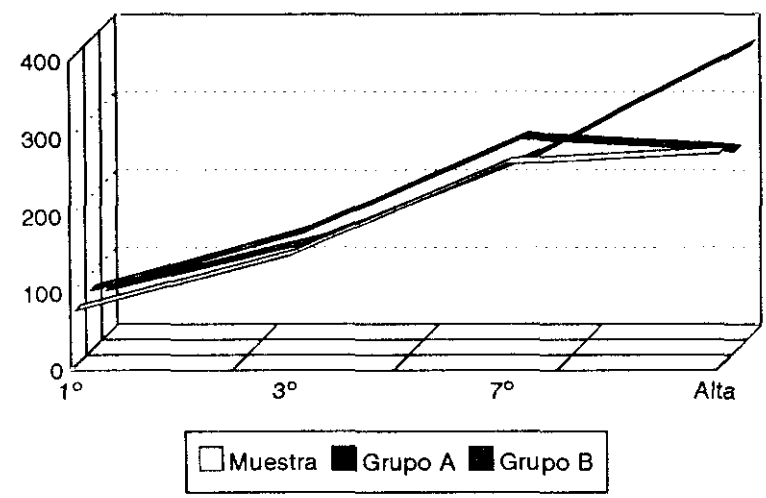
	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
BT				
Media	2.35	2.69	2.44	N.S.
D.E.	3.92	3.62	3.84	
Rango	0.5-36.0	0.5-22.8	0.5-36.0	
GOT				
Media	39	52	42	N.S.
D.E.	47	65	52	
Rango	6-273	6-347	6-347	
GPT				
Media	94	79	90	N.S.
D.E.	114	78	106	
Rango	8-655	3-391	3-655	
GGT				
Media	258	373	275	N.S.
D.E.	326	480	402	
Rango	17-2261	32-2219	17-2261	
FA				
Media	206	233	213	N.S.
D.E.	247	281	255	
Rango	30-2262	41-1670	30-2262	
LDH				
Media	177	179	177	N.S.
D.E.	64	78	68	
Rango	29-500	92-396	29-500	
PLQ(x10^3)				
Media	190.317	169.722	185.132	N.S.
D.E.	97.157	92.761	96.165	
Rango	26-646	20-371	20-646	
ACT.PROT.				
Media	87.42	85.59	87.01	N.S.
D.E.	10.46	12.67	10.98	
Rango	59-100	58-100	58-100	
PROT.TOT.				
Media	5.93	5.76	5.89	N.S.
D.E.	0.70	0.82	0.74	
Rango	4.0-8.0	3.6-7.8	3.6-8.0	
ALBUMINA				
Media	3.36	3.31	3.35	N.S.
D.E.	0.47	0.57	0.50	
Rango	2.2-5.1	1.9-4.4	1.9-5.1	

Figura 18. Evolución de la GOT.



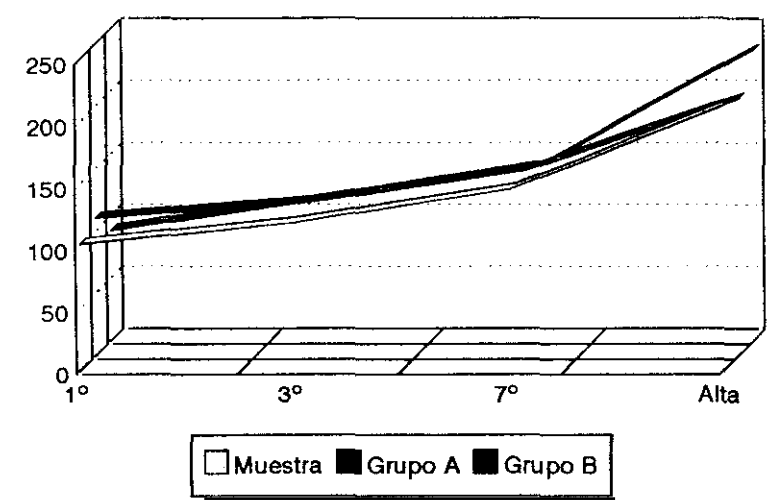
Diferencias significativas 1°,3° y 7° días

Figura 19. Evolución de la GGT.



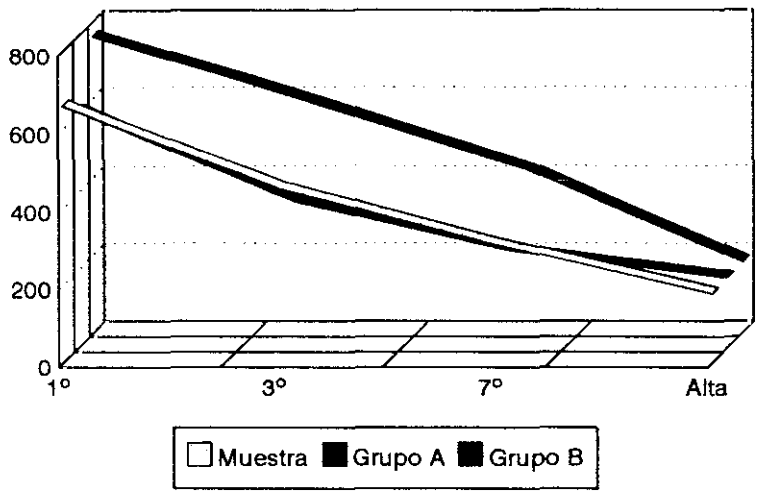
Diferencias no significativas

Figura 20. Evolución de la FA.



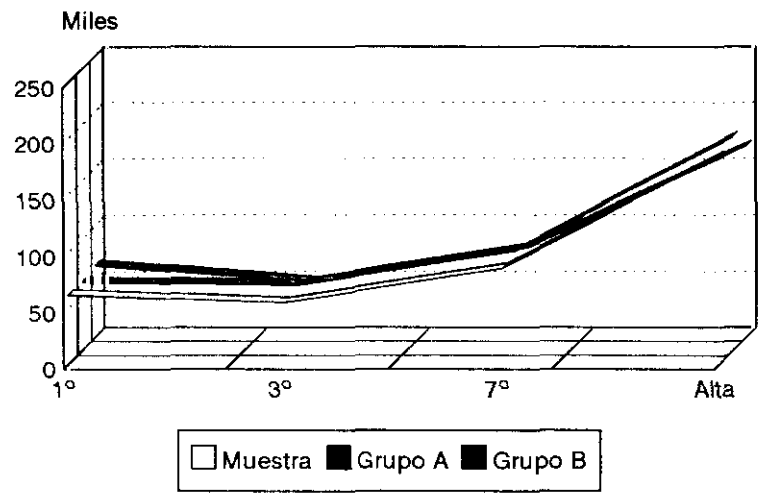
Diferencias no significativas.

Figura 21. Evolución de la LDH.



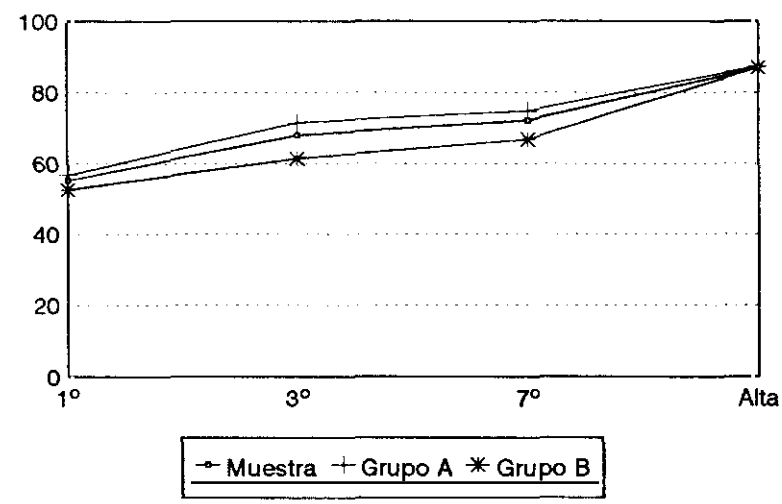
Diferencias significativas 1°,3° y 7° p.o.

Figura 22. Evolución de las plaquetas.



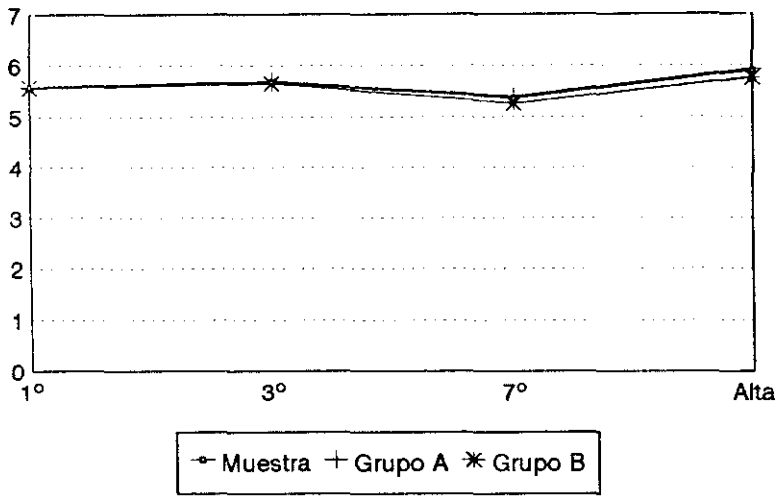
Diferencias no significativas

Figura 23. Evolución de la AP.



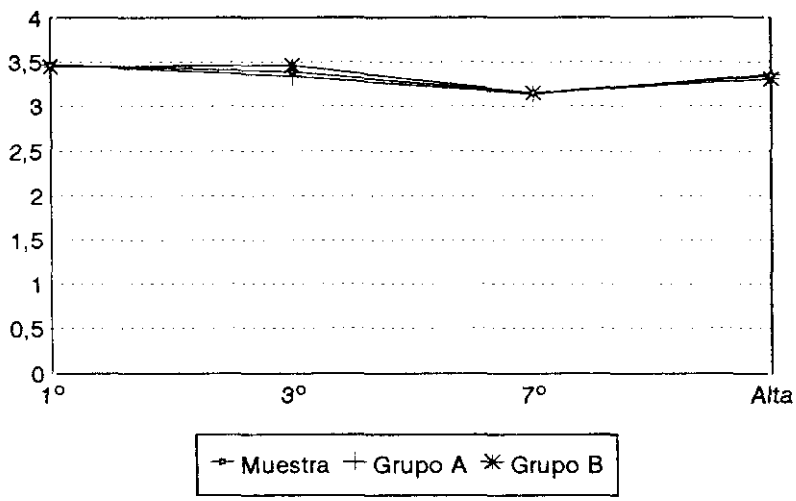
Diferencias significativas al 3° y 7° días.

Figura 24. Evolución de las proteinas totales.



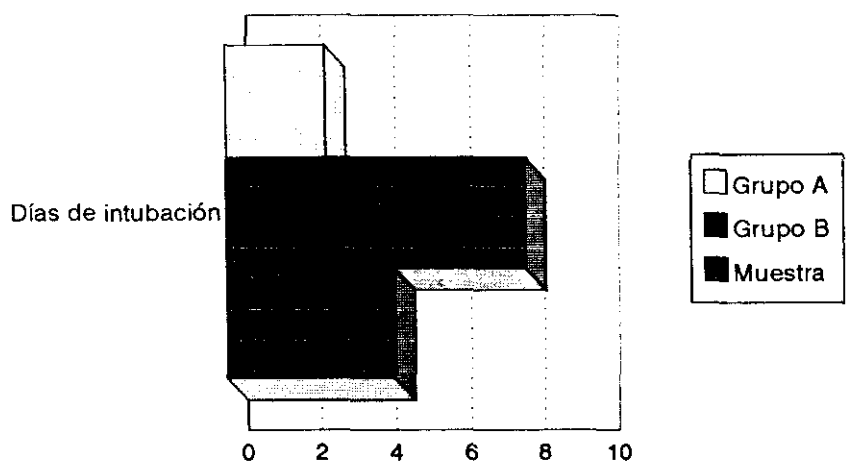
Diferencias no significativas

Figura 25. Evolución de la albúmina.



Diferencias no significativas

Figura 26. Días de intubación.



Diferencias significativas, p=0.0002.

TABLA ILIII. Días de intubación y estancia en UCI.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
INTUBACION				
Media	2.68	8.03	4.52	0.0002
D.E.	4.18	17.38	10.98	
Rango	0-30	0-130	0-130	
UCI				
Media	5.65	11.28	7.49	0.002
D.E.	5.06	18.35	11.52	
Rango	1-34	2-130	1-130	

4.1.4.8. Rechazos agudos y su tratamiento.

Ni el número de rechazos, ni el grado de éstos, ni ninguno de los tratamientos utilizados para controlarlos (bolos de corticoides, OKT3), tuvieron influencia significativa sobre la mortalidad. Tabla ILIV.

TABLA ILIV. Rechazos agudos y su tratamiento.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
RECHAZOS AG.				
Media	1.45	1.17	1.35	N.S.
D.E.	1.41	1.27	1.37	
Rango	0-7	0-5	0-7	
BOLOS				
Media	1.55	1.46	1.52	N.S.
D.E.	1.70	1.49	1.63	
Rango	0-4	0-8	0-9	
CORTICORES.				
Media	0.30	0.17	0.26	N.S.
D.E.	0.57	0.45	0.54	
Rango	0-3	0-2	0-3	
OKT3				
Media	0.32	0.25	0.30	N.S.
D.E.	0.65	0.47	0.59	
Rango	0-4	0-2	0-4	

4.1.4.9. Rechazo crónico

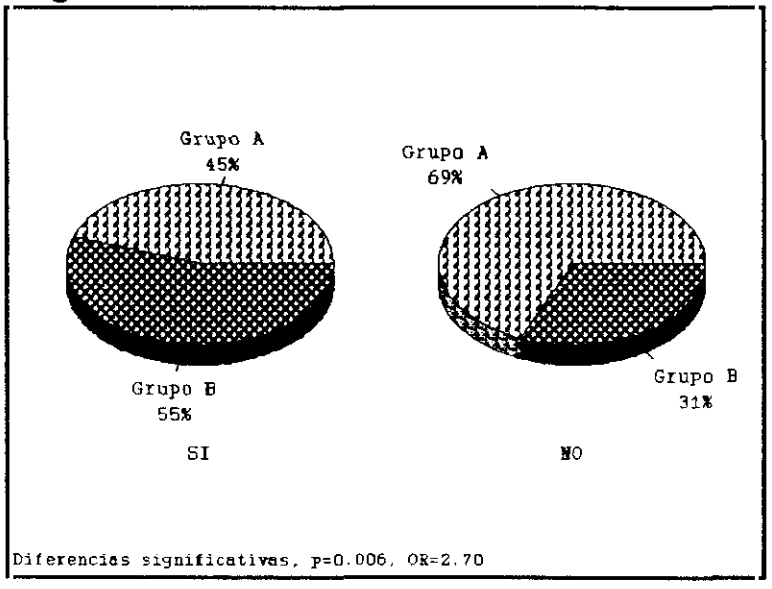
Los pacientes que fueron diagnosticados de rechazo crónico

a lo largo de la evolución sufrieron una mayor mortalidad de forma estadísticamente significativa (p = 0.006). Tabla ILV. Figura 27.

TABLA ILV. Rechazo crónico.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p	OR/IC
NO	105 (86.0%)	48 (69.5%)	153 (80.1%)	0.006	
SI	17 (13.9%)	21 (30.4%)	38 (19.8%)	0.006	2.70 1.23-5.98

Figura 27. Rechazo crónico.



4.1.4.10. Anticoagulación

La anticoagulación en el postoperatorio del trasplante no afectó a la mortalidad. Tabla ILVI.

TABLA ILVI. Anticoagulación.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p	OR/IC
NO	109 (90.8%)	60 (89.5%)	169 (90.3%)	N.S.	
SI	11 (9.1%)	7 (10.4%)	18 (9.6%)	N.S.	1.16 0.38-3.47

4.1.4.11. Etiología de las infecciones.

Globalmente, las infecciones no mostraron relación significativa sobre la mortalidad.

Considerando solamente las infecciones bacterianas, sí existió una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad ($p = 0.024$).

Las infecciones fúngicas también fueron más frecuentes en el grupo de trasplantados fallecidos, de forma estadísticamente significativa ($p = 0.005$).

La distribución de las infecciones víricas, por el contrario, no fue diferente entre ambos grupos.

Los resultados relativos a las infecciones y su etiología aparecen en la tabla ILVII y en la figura 28.

4.1.4.12. Localización de las infecciones

Las neumonías se presentaron con mayor frecuencia entre los pacientes que murieron, con diferencias que fueron estadísticamente significativas ($p = 0.0002$). Las infecciones con origen en orina, boca, piel, y herida no mostraron una distribución diferente entre ambos grupos. Tabla ILVII.

El número de bacteriemias fue mayor entre los fallecidos, pero sin ser significativas las diferencias. Las bacteriemias de origen biliar ($p = 0.020$) y por catéter ($p= 0.049$), fueron las únicas que, de manera estadísticamente significativa, se asociaron con una mayor mortalidad. La bacteriemia de origen abdominal también fue más frecuente en el grupo de fallecidos,

pero sin alcanzar una significación estadística. No se observaron apenas diferencias cuando las bacteriemias tuvieron cualquier otro origen. Tabla ILVIII.

4.1.4.13. Complicaciones biliares

Analizadas globalmente, las complicaciones biliares fueron más frecuentes en el grupo de enfermos fallecidos pero con diferencias no estadísticamente significativas. La colangitis influyó de forma significativa sobre la mortalidad (p = 0.047). La fístula biliar también fue más frecuente entre los fallecidos con diferencias significativas (p = 0.025). No hubo diferencias en los casos de estenosis biliar y colestasis. Tabla ILIX.

TABLA ILVII. Infecciones, etiología y origen.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p	OR/IC
GLOBALES	74 (61.6%)	48 (70.5%)	122 (64.8%)	N.S.	1.49 0.75-2.99
BACTERIANAS	50 (41.6%)	40 (58.8%)	90 (47.8%)	0.024	2.00 1.04-3.86
VIRICAS	49 (40.8%)	23 (33.8%)	72 (38.2%)	N.S.	0.74 0.38-1.45
FUNGICAS	25 (20.8%)	27 (39.7%)	52 (27.6%)	0.005	2.50 1.23-5.12
NEUMONIAS	13 (10.8%)	22 (32.3%)	35 (18.6%)	0.0002	3.94 1.70-9.19
URINARIAS	30 (25.0%)	21 (30.8%)	51 (27.1%)	N.S.	1.34 0.65-2.75
CUTANEAS	8 (6.6%)	8 (11.7%)	16 (8.5%)	N.S.	1.87 0.59-5.87
BUCALES	42 (35.0%)	24 (35.2%)	66 (35.1%)	N.S.	1.01 0.51-1.99
HERIDA	10 (8.3%)	9 (13.2%)	19 (10.1%)	N.S.	1.68 0.58-4.83

TABLA ILVIII. Bacteriemias y su origen.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p	OR/IC
NUMERO Media D.E. Rango	 0.67 1.52 0-10	 0.82 1.15 0-5	 0.73 1.40 0-10	 N.S. 0.084	
ABDOMINAL	7 (5.8%)	9 (13.4%)	16 (8.5%)	N.S. 0.075	2.50 0.75-8.01
BILIAR	6 (5.0%)	10 (14.9%)	16 (8.5%)	0.020	3.33 1.04-11.05
PULMONAR	4 (3.3%)	2 (2.9%)	6 (3.2%)	N.S.	0.89 0.11-5.95
CATETER	18 (15.0%)	18 (26.8%)	36 (19.2%)	0.049	2.08 0.93-4.67
ORINA	6 (5.0%)	5 (7.4%)	11 (5.8%)	N.S.	1.53 0.38-6.04
OTRO	12 (10.0%)	7 (10.4%)	19 (10.1%)	N.S.	1.05 0.35-3.10

TABLA ILIX. Complicaciones biliares.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p	OR/IC
GLOBALES	26 (21.4%)	23 (33.8%)	49 (25.9%)	N.S.	1.86 0.82-3.76
ESTENOSIS	15 (12.3%)	9 (13.2%)	24 (12.6%)	N.S.	1.08 0.40-2.84
FISTULA	11 (9.0%)	14 (20.5%)	25 (13.2%)	0.025	2.59 1.01-6.67
PERITONIT. BILIAR	2 (1.6%)	2 (2.9%)	4 (2.1%)	N.S.	1.80 0.17-18.68
COLANGITIS	11 (9.0%)	13 (19.1%)	24 (12.6%)	0.047	2.36 0.91-6.16
COLESTASIS	16 (13.2%)	13 (19.1%)	29 (15.3%)	N.S.	1.55 0.64-3.74

4.1.4.14. Complicaciones vasculares

Tanto la trombosis arterial (p = 0.0006) como la portal (p = 0.0002), se presentaron con mayor frecuencia en pacientes muertos. La estenosis arterial no presentó diferencias entre ambos grupos. Tabla L.

TABLA L. Complicaciones vasculares.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p	OR/IC
ESTENOSIS ARTERIAL	2 (1.6%)	1 (1.4%)	3 (1.5%)	N.S.	0.89 0.00-13.00
TROMBOSIS ARTERIAL	0 (0.0%)	7 (10.2%)	7 (3.7%)	0.0003	
TROMBOSIS PORTAL	0 (0.0%)	8 (11.7%)	8 (4.2%)	0.0002	

4.1.4.15. Complicaciones quirúrgicas

El hemoperitoneo y la infección abdominal tuvieron una distribución similar entre los dos grupos analizados, sin ser significativas las diferencias. El resto de las complicaciones valoradas conjuntamente, a saber: hemorragia digestiva, obstrucción, pancreatitis, perforación e infarto esplénico, sí se asociaron con una mayor mortalidad de forma estadísticamente significativa (p = 0.010). Tabla LI.

TABLA LI. Complicaciones quirúrgicas.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p	OR/IC
HEMOPERIT.	5 (4.1%)	3 (4.4%)	8 (4.2%)	N.S.	1.07 0.19-5.43
INFECCION ABDOMINAL	17 (14.1%)	15 (22.0%)	32 (17.0%)	N.S.	1.71 0.74-3.98
GASTROIN-TESTINALES	6 (5.0%)	11 (16.1%)	17 (9.0%)	0.010	3.67 1.16-11.94

4.1.4.16. Complicaciones médicas

Las complicaciones pulmonares (p = 0.008) y renales (p = 0.004) fueron significativamente más frecuentes en los enfermos que murieron. Las complicaciones neurológicas también ocurrieron con mayor frecuencia en los fallecidos, pero sin apreciarse diferencias significativas. Por el contrario, las complicaciones

cardiovasculares y metabólicas no se asociaron con una mayor mortalidad. Tabla LII.

TABLA LII. Complicaciones médicas.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p	OR/IC
CARDIOVAS.	22 (18.3%)	15 (22.0%)	37 (19.6%)	N.S.	1.26 0.56-2.82
RESPIRAT.	30 (25.0%)	30 (43.4%)	60 (31.7%)	0.008	2.31 1.16-4.58
NEUROLOG.	14 (11.6%)	14 (20.5%)	28 (14.8%)	N.S. 0.099	1.96 0.81-4.79
RENALES	15 (12.5%)	20 (29.4%)	35 (18.6%)	0.004	2.92 1.28-6.67
METABOL.	21 (17.5%)	10 (14.7%)	31 (16.4%)	N.S.	0.81 0.33-1.99

4.1.4.17. Reintervenciones

Ni el número de reintervenciones quirúrgicas, ni la causa de las mismas, mostraron una relación significativa con la mortalidad. Tabla LIII.

4.1.4.18. Biopsias hepáticas distintas de rechazo

La identificación de fibrosis, cirrosis, hepatitis crónica activa y hepatitis crónica persistente en las biopsias, llevadas a cabo a lo largo del seguimiento, no se relacionó con una mayor o menor mortalidad. Tabla LIV.

4.1.4.19. Recidiva de la enfermedad primaria

La aparición de la enfermedad causal del trasplante sobre el injerto, no se asoció con una mayor mortalidad de forma

estadísticamente significativa. Tabla LV.

4.1.4.20. Hepatitis sobre el injerto

La infección del hígado trasplantado por virus B o C no influyó sobre la mortalidad. Las hepatitis por virus oportunistas sí mostraron, sin embargo, una mayor relación con la mortalidad, pero las diferencias no alcanzaron significación estadística. Tabla LV.

TABLA LIII. Reintervenciones.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p	OR/IC
NUMERO Media D.E. Rango	0.60 1.44 0-10	0.52 0.82 0-3	0.57 1.26 0-10	N.S.	
HEMORRAG.	9 (7.4%)	8 (11.7%)	17 (8.9%)	N.S.	1.66 0.54-5.05
FISTULA DIGESTIVA	2 (1.6%)	2 (2.9%)	4 (2.1%)	N.S.	1.83 0.18-18.98
ABSCESO	3 (2.4%)	0 (0.0%)	3 (1.5%)	N.S.	0.00 0.00-4.13
RECONSTR.	17 (14.0%)	13 (19.4%)	30 (15.9%)	N.S.	1.47 0.61-3.51

TABLA LIV. Biopsias distintas de rechazo.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p	OR/IC
FIBROSIS	2 (1.6%)	1 (1.5%)	3 (1.6%)	N.S.	0.91 0.00-13.91
CIRROSIS	4 (3.3%)	2 (3.0%)	6 (3.2%)	N.S.	0.91 0.11-6.05
HEP.CRON. ACTIVA	21 (17.3%)	4 (6.0%)	25 (13.3%)	0.030	0.31 0.08-1.02
HEP.CRON. PERSIST.	5 (4.1%)	0 (0.0%)	5 (2.6%)	N.S.	0.00 0.00-2.16

TABLA LV. Recidiva de enfermedad primaria y hepatitis.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p	OR/IC
RECIDIVA	21 (17.3%)	16 (23.1%)	37 (19.4%)	N.S.	1.44 0.65-3.19
HEPATITIS B	15 (12.3%)	5 (7.2%)	20 (10.5%)	N.S.	0.55 0.16-1.74
HEPATITIS C	20 (16.5%)	5 (7.2%)	25 (13.1%)	N.S.	0.39 0.12-1.20
OPORTUNIST.	10 (8.3%)	8 (11.5%)	18 (9.5%)	N.S.	1.44 0.48-4.27

4.1.4.21. Estancia media

La estancia media fue superior en los pacientes fallecidos,aunque la diferencia no llegó a ser significativa. Tabla LVI.

4.1.4.22. Reingresos

No hubo diferencias entre los dos grupos de pacientes estudiados. Tabla LVI.

TABLA LVI. Reingresos y estancia media.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p
REINGRESOS				
Media	2.09	2.04	2.08	N.S.
D.E.	1.89	2.07	1.94	
Rango	0-9	0-10	0-10	
ESTANCIA				
Media	33.49	44.16	36.07	N.S.
D.E.	23.25	44.19	29.87	
Rango	12-191	13-253	12-253	

4.1.4.23. Retrasplante

En el periodo estudiado se realizaron un total de 37 retrasplantes (16.4%), lo que supuso un índice de retrasplante de 1.18. Las causas de retrasplante fueron rechazo crónico en 21 casos (56.75%), FPI en 11 (29.72%), recidiva de la enfermedad primaria en 2 (5.40%), trombosis arterial en 2 (5.40%) y fallo hepático fulminante en 1 (2.70%). La mortalidad de los retrasplantes fue mayor, con diferencias estadisticamente significativas (p= 0.012). Tabla LVII. Figura 29.

TABLA LVII. Retrasplante hepático.

	GRUPO A	GRUPO B	MUESTRA	p	OR/IC
SI	15(10.5%)	22(22.4%)	37(15.4%)	0.012	2.45 1.13-5.36
NO	127(89.4%)	76(77.5%)	203(84.5%)	0.012	

Figura 28. Infecciones.

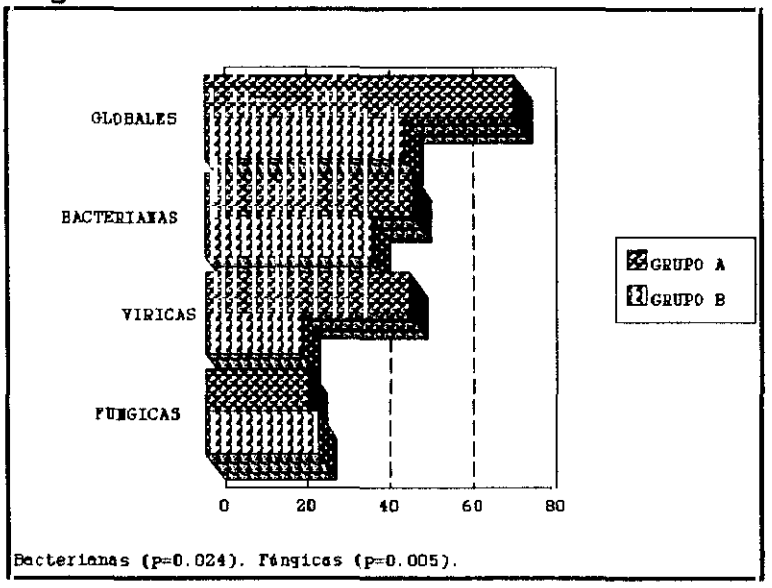
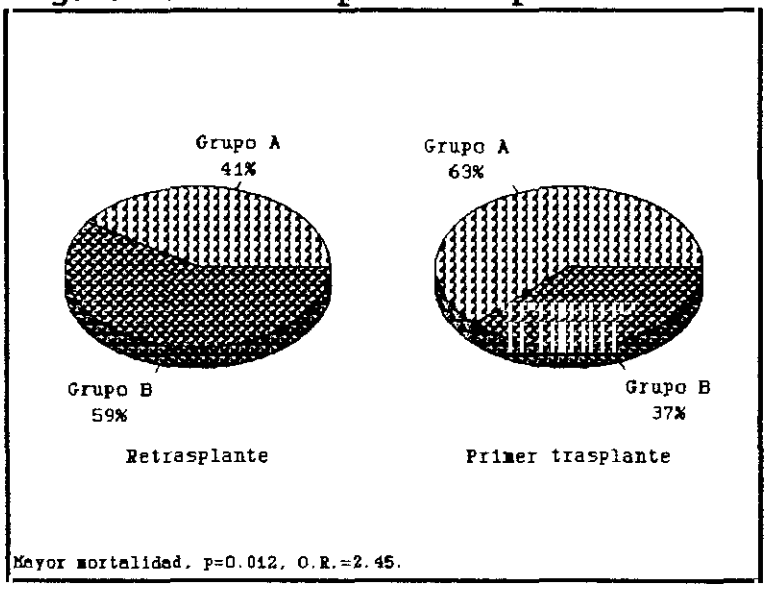


Figura 29. Retrasplante hepático.



4.1.4.24. Cronología de la mortalidad

Los 76 casos de muerte recogidos se distribuyeron de la siguiente forma:

- Muerte operatoria: 4 (5.2%).
- Primer mes: 23 (30.3%).
- Segundo mes: 7 (9.2%).
- Tercer mes: 3 (3.9%).
- Cuarto mes: 6 (7.9%).
- Quinto mes: 7 (9.2%).
- Sexto mes: 4 (5.3%).
- Del sexto mes al primer año: 14 (18.4%).
- Segundo año: 7 (9.2%).
- Tercer año: 3 (3.9%).
- Cuarto año: 1 (1.3%).
- A partir del quinto año: 1 (1.3%)

Esto supone que el 30.3% de las muertes tienen lugar en el

primer mes, el 43.4% en los tres primeros meses, el 65.8% en los seis primeros meses, el 84.2% en el primer año y el 93.4% durante los dos primeros años de seguimiento.

4.1.4.25. Supervivencia

La supervivencia, calculada por el método de Kaplan-Meier fue del 68.97%, 65.02%, 63.50%, 62.75% y 62.75% al año, 2 años, 3 años, 4 años y 5 años respectivamente. Las curvas de supervivencia al año, 2 años y 60 meses se muestran en las figuras 30, 31 y 32.

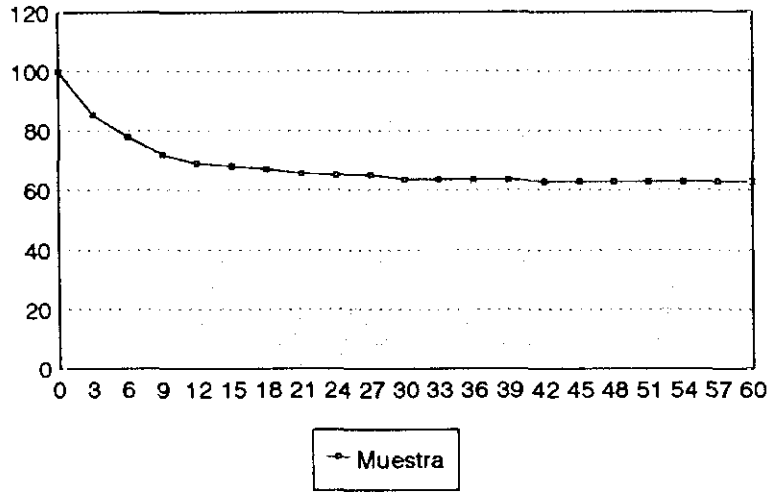
4.1.4.26. Causas de muerte

Las causas principales de muerte de los 76 pacientes fallecidos fueron las siguientes:

- Infección: 28 casos (36.8%).
- Hemorragia intracraneal: 7 casos (9.2%).
- Fallo multiorgánico: 6 casos (7.8%).
- Rechazo crónico: 5 casos (6.5%).
- Parada intraoperatoria: 4 casos (5.2%).
- Recidiva tumoral: 3 casos (3.9%).
- Infarto agudo de miocardio: 3 casos (3.9%).
- Hemorragia postoperatoria: 2 casos (2.6%).
- Recidiva hepatitis B: 2 casos (2.6%).
- Fallo primario del injerto: 2 casos (2.6%).
- Neoplasia primaria de otra localización: 2 casos (2.6%).
- Pancreatitis aguda: 2 casos (2.6%).

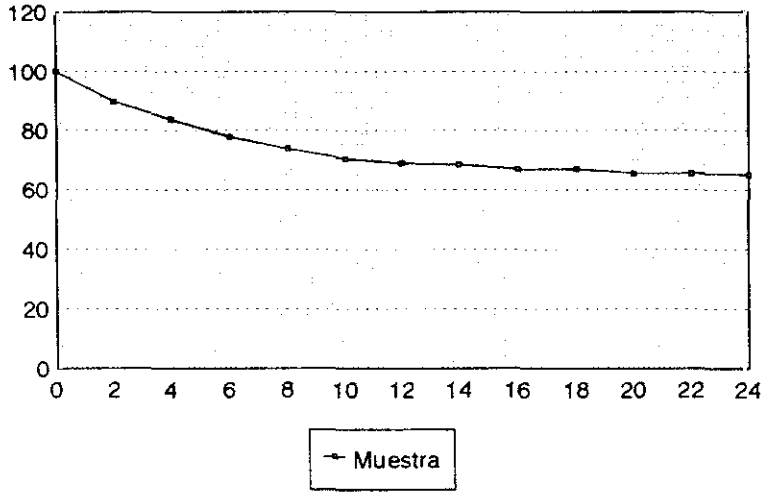
- Trombosis portal: 2 casos (2.6%).
- Fallo hepático fulminante: 2 casos: (2.6%).
- Síndrome de distress respiratorio: 2 casos (2.6%).
- Rechazo agudo: 1 caso (1.3%).
- Cirrosis hepática: 1 caso (1.3%).
- Enfermedad injerto contra huésped: 1 caso (1.3%).
- Trombosis arterial: 1 caso (1.3%).

Figura 30. Supervivencia a los 60 meses.



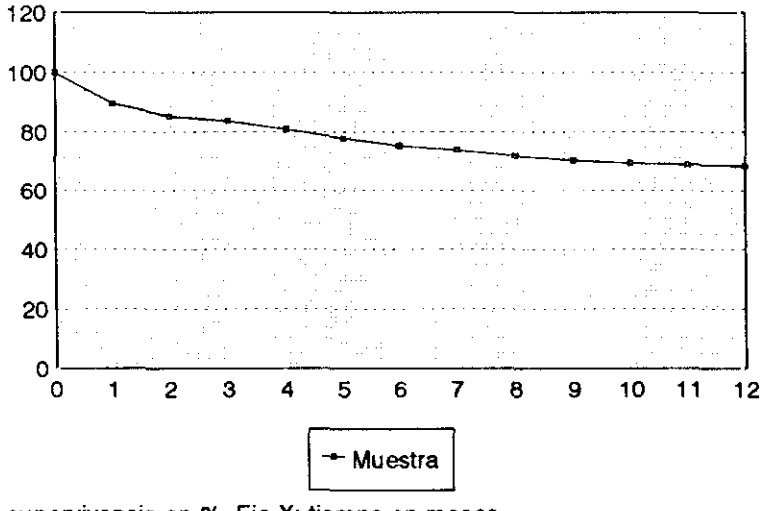
Eje X: tiempo en meses. Eje Y: supervivencia en %.

Figura 31. Supervivencia a los 2 años.



Eje Y: supervivencia en %. Eje X: tiempo en meses.

Figura 32. Supervivencia al año.



Eje Y: supervivencia en %. Eje X: tiempo en meses.

4.2. RESULTADOS DEL ANALISIS MULTIVARIABLE

4.2.1. Factores preoperatorios, perioperatorios y del donante

Con una concordancia del 73.9% y una discordancia del 17.1%, los factores que de forma independiente mostraron una asociación significativa con la mortalidad fueron:

1. Coagulopatía durante la intervención (OR: 9.398).
2. Diagnóstico de hepatitis fulminante (OR: 8.686).
3. Diagnóstico de tumor maligno (OR: 4.268).
4. Sexo mujer (OR: 2.166).
5. Perfusión con Wisconsin (OR: 0.362).

4.2.2. Factores postoperatorios

Con una concordancia del 80.4% y una discordancia del 16.3%, los factores que de forma independiente mostraron una asociación significativa con la mortalidad fueron:

1. Rechazo crónico (OR: 5.537).
2. Fallo primario del injerto (OR: 4.323).
3. Neumonía (OR: 2.797).
4. Complicaciones renales (OR: 2.764).
5. Sepsis de origen biliar (OR: 2.762).
6. Días de intubación (OR: 1.120).

5.DISCUSION

5. DISCUSION.

El pronóstico del trasplante hepático ha ido mejorando progresivamente durante los últimos 15 años, por lo que actualmente se considera el único medio de tratamiento eficaz en la insuficiencia hepática terminal (322). Nuestras cifras de supervivencia de los pacientes del 68.97%, al año y del 65.02%, a los dos años, son comparables a las publicadas por los grupos más importantes de trasplante del mundo en periodos de tiempo similares (5,7,8,50,153,267,316-321). Hay que destacar que en nuestro estudio no están incluídos los trasplantes pediátricos, con un mejor pronóstico que los del adulto, por lo que su exclusión empeora sensiblemente las cifras globales de supervivencia. Otro hecho importante es que han sido analizados los trasplantes desde el inicio del programa, en 1986, y una mayor proporción de resultados desfavorables corresponden, como se verá a lo largo de esta discusión, a la etapa inicial.

Al analizar nuestra curva de supervivencia vemos cómo existe un descenso brusco y precoz, más intenso durante el primer mes, pero que se mantiene acentuado hasta el noveno mes, para luego estabilizarse de modo progresivo y no modificarse prácticamente a partir del primer año de seguimiento. Este patrón es muy similar al obtenido por otros grupos con un número importante de trasplantes realizados. En alguno de los trabajos consultados, existe un mayor acúmulo de la mortalidad en el primer trimestre. Así, en una serie de la Universidad de Pittsburgh (270), el 42.5% de las muertes tuvieron lugar en el primer mes y el 75% dentro de los 60 primeros días, frente a un 30.3% y 39.5%,

respectivamente, en nuestra serie. Sin embargo, en series como la de Rayes et al. (382), la mortalidad durante el primer mes fue sólo del 12.2%, ocurriendo la mayoría de los fallecimientos (58.5%) entre los 4 y 12 meses. Lo que sí es homogéneo en todas las series, es la estabilización de la mortalidad después del primer año de seguimiento (5,153,383). En nuestro estudio, la supervivencia a partir del año de seguimiento apenas se modifica, con cifras del 68.97%, 65.02%, 63.50%, 62.75% y 62.75%, al año, 2 años, 3 años, 4 años y 5 años, respectivamente. Finalmente, los 4 casos de mortalidad perioperatoria (5.2%) de nuestra serie se hallan entre el 0-6.5% reflejado en la literatura (224,270,318,319).

Si examinamos el Registro Europeo de Trasplante Hepático, y particularmente las curvas de supervivencia según el año de trasplante (153), observamos que, desde 1986 a 1991, se sigue produciendo cada año una disminución progresiva de la mortalidad. En nuestra muestra hemos considerado tres intervalos de tiempo, correspondiendo el primero a los años 1986, 1987 y 1988, el segundo a 1989 y 1990, y el tercero a 1991 y 1992. Hemos apreciado una tendencia a una mayor mortalidad de forma progresiva en el segundo periodo (OR:1.09), pero sobre todo en el primero (OR:1.95), alcanzando esta tendencia casi una significación estadística (p=0.083).

La observación de que la morbilidad preoperatoria podía tener un importante efecto sobre la supervivencia tras el trasplante, ha hecho que la selección de candidatos para el trasplante hepático se convierta en un asunto de considerable importancia y, en muchas ocasiones, controvertido

(259,315,319,384).

Al igual que en las grandes series consultadas (316,318,324-328), los pacientes trasplantados por hepatitis fulminantes y neoplasias hepáticas presentan en nuestro estudio una mayor mortalidad.

Debido a la presentación súbita de la hepatitis fulminante, es preciso implantar el primer injerto disponible, lo que ocasiona el trasplante de hígados de grupos sanguíneos incompatibles, la utilización de injertos de mala calidad y la realización de trasplantes parciales. Todo ello ocasiona una mortalidad mayor que en los casos de trasplante electivo por hepatopatía crónica (82-87). Las diferencias de mortalidad observadas en nuestro grupo de enfermos trasplantados por hepatitis fulminante fueron significativas en el análisis univariable ($p=0.003$, $OR=3.87$). Asimismo, en el estudio multivariable, la hepatitis fulminante se mostró como el segundo factor del primer grupo que con más fuerza se asoció de manera independiente con la mortalidad ($OR=8.686$). Dentro de la hepatitis fulminante, la exclusión de pacientes con una importante elevación de la presión intracraneal y, por tanto, con imposibilidad de recuperación neurológica completa ha sido propuesta por algunos autores para una mejor selección de los enfermos con hepatitis fulminante (82).

La recurrencia tumoral es la responsable de los peores resultados observados en los pacientes trasplantados por neoplasias hepáticas (57,58). En algunas series (382), la recidiva tumoral llega a ser la responsable de hasta un 21.9% de las muertes. En nuestro estudio, el subgrupo de enfermos con

tumor maligno presentó una mayor mortalidad que el resto de la muestra, de forma estadísticamente significativa (p=0.018, OR=3.13). En el análisis multivariable, los tumores malignos también se asociaron de forma independiente con la mortalidad (OR=4.268). La recidiva tumoral fue la principal causa de muerte en el 3.9% de los pacientes fallecidos de nuestra serie. Ahora bien, a medida que se han ido seleccionando mejor los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma han mejorado los resultados (5,59,60,324), observándose un mejor pronóstico en tumores menores de 5 cm, con seudocápsula y del tipo histológico fibrolamelar (327). Así, si en nuestro grupo analizamos exclusivamente los 8 tumores malignos trasplantados, desde Febrero de 1990, nos encontramos 5 supervivientes y 3 fallecidos, lo cual supone una mortalidad ligeramente superior a la muestra, pero sin diferencias significativas.

Aunque durante algunos años se trasplantaron relativamente pocos enfermos diagnosticados de cirrosis alcohólica (50,51), la publicación de buenos resultados ha hecho que, progresivamente, se trasplanten más pacientes con enfermedad hepática terminal causada por alcohol (52,53). En nuestra muestra, la cirrosis alcohólica constituye la indicación más frecuente de trasplante hepático - 65 casos (32.33%)-, y se asocia con una menor mortalidad, con diferencias que se sitúan en el límite de la significación estadística (p=0.051, OR:0.53) en el estudio univariable. Estos resultados podrían estar influídos en parte por el hecho de que una mayor proporción de estos enfermos (diferencias significativas, p=0.038) fueron trasplantados desde que comenzó a utilizarse el líquido de Wisconsin para la

perfusión del injerto.

El riesgo de persistencia de infección viral y de reinfección del injerto condujo a numerosos equipos a restringir el trasplante en sujetos por cirrosis postnecrótica por VHB (33). La reinfección por VHB fue la causa de muerte en el 14.6% de 415 trasplantes hepáticos analizados por Rayes et al. (382). Aunque diversos grupos han referido un peor pronóstico en los enfermos trasplantados por hepatitis crónica activa B, lo cual se relaciona directamente con recurrencia de la enfermedad (153,316,382), también pueden verse en la literatura cifras de supervivencia a los dos años del 73% en este grupo de pacientes (8). La cirrosis postnecrótica por VHB representa en nuestro estudio la tercera indicación más frecuente de trasplante, con 25 casos (12.4%). La mortalidad observada en este grupo de pacientes no mostró diferencias con respecto a la muestra, teniendo en cuenta además que la mayoría de los enfermos fueron trasplantados en la primera época, esto es, antes de la utilización del líquido de Wisconsin (diferencias significativas, p=0.008). La reinfección recurrente por virus B sólo fue la principal causa de muerte en el 2.6% de los pacientes fallecidos de la muestra.

Aunque se acepta que la reinfección por VHC se produce en prácticamente el 100% de los pacientes trasplantados por cirrosis secundaria a este agente viral (47), existe aún controversia sobre las implicaciones de la positividad de la serología de este virus (49). En nuestro grupo fueron trasplantados 33 pacientes con diagnóstico de cirrosis postnecrótica C, siendo la segunda indicación más frecuente, con un 16.4% de los casos. La mayoría

de estos pacientes recibieron un injerto perfundido con Wisconsin (diferencias significativas; p= 0.005), siendo, sin embargo, la mortalidad similar a la de la muestra.

La supervivencia al año en pacientes trasplantados por CBP se sitúa entre el 70-90% (26-28). A pesar de que las diferencias no llegan a ser estadísticamente significativas, la mortalidad de las 16 pacientes trasplantadas por CBP en nuestra serie fue del 25%, inferior al 38.5% del resto de la muestra.

Considerando exclusivamente a la población adulta, la edad "per se" no parece influir en la mortalidad del trasplante hepático (276,316,324,326). La media de edad (45.51 en el grupo A versus 46.48 años en el grupo B) fue similar en los dos grupos de pacientes analizados en el presente estudio. Por otro lado, 22 de nuestros de pacientes tenían una edad igual o superior a 60 años, observándose una mortalidad del 36.3% en este grupo de edad, incluso un poco inferior al 37.5% del resto. Estos resultados favorables en sujetos mayores de 60 años coinciden con los aportados por otros autores (331-333).

En la literatura no se refieren diferencias en la supervivencia por el hecho de ser hombre o mujer (276,326,330). Por el contrario, en nuestro análisis univariable encontramos una mayor mortalidad en las mujeres con diferencias estadísticamente significativas (p=0.043, OR:1.82). Además, en el análisis multivariable el factor mujer se relacionó independientemente con la mortalidad (OR:2.166). Este hallazgo nos ha llevado a estudiar la distribución, según el sexo del receptor, de las complicaciones postoperatorias afectaron de forma independiente la mortalidad. De esta forma, los días de intubación (p=0.04),

el rechazo crónico (p=0.06) y la neumonía (p=0.007) mostraron diferencias a favor de las mujeres, el fallo primario fue ligeramente superior entre los hombres (sin significación estadística) y las complicaciones renales se distribuyeron homogéneamente entre los dos sexos. Otras complicaciones de mal pronóstico, como el retrasplante (OR:1.52), las infecciones bacterianas (OR:1.51) y, sobre todo, las infecciones fúngicas (p=0.0003, OR:3.27) también fueron más frecuentes en mujeres. Esta desigual distribución de las complicaciones que más afectan a la mortalidad, explica las diferencias entre ambos sexos.

Las cifras de supervivencia referidas en la literatura para los receptores de un segundo trasplante se sitúan entre un 42.3 y un 71%, inferiores a las obtenidas con el primer trasplante (311-313,315,324). En nuestro estudio también encontramos una mayor mortalidad entre los 37 retrasplantes, con diferencias que fueron estadísticamente significativas (p=0.012, OR:2.45). Nuestro índice de retrasplante (número de injertos por paciente) fue de 1.1, idéntico al referido recientemente en una serie de 1052 trasplantes publicada por Bismuth et al. (383).

Existe un aumento significativo de la mortalidad cuando los pacientes se encuentran en la unidad de cuidados intensivos y con ventilación mecánica inmediatamente antes del trasplante (316,320,324,326,336,383). Entre los 13 pacientes trasplantados en nuestro estudio bajo estas condiciones, hubo sólo 4 supervivientes (30.76%). En el análisis univariable, realizado clasificando a los pacientes según una de las cuatro categorías del estatus pretrasplante, se observa significación estadística (p=0.031) con las siguientes OR: 1.00 para los enfermos en su

domicilio, 1.09 para los pacientes hospitalizados, 1.38 para los que se encuentran en la UCI sin ventilación mecánica y 4.14 para los que requirieron ventilación mecánica. Esto quiere decir que existe una tendencia a una mayor mortalidad a medida que el estatus es más grave, si bien las diferencias, cuando los pacientes se encuentran en su domicilio u hospitalizados fuera de la UCI son despreciables. En la literatura consultada tampoco se aprecian diferencias entre estas dos categorías de pacientes (316,336). El hecho de que el grupo de pacientes de alto riesgo, aquéllos con ventilación mecánica, sea paradójicamente el que reciba los hígados inmediatamente disponibles, ha planteado y sigue planteando un problema ético que enfrenta a "utilitaristas" y "deontologistas". Los primeros defienden que los hígados donantes deben de ser utilizados en aquellos receptores con mayores probabilidades de obtener mejor función a largo plazo. Por el contrario, los "deontologistas" abogan por el trasplante preferente en enfermos agudos, aunque los resultados sean peores y los receptores de bajo riesgo tengan que esperar más tiempo para recibir un órgano (324).

En algunas series de trasplantados de la literatura (326,339,340), la mortalidad en pacientes Child C fue mayor que en los B y A. La distribución de pacientes Child A, B y C fue similar en los dos grupos de nuestro análisis, sin observarse por tanto diferencias en cuanto a la mortalidad. La mayoría de los trabajos coinciden (336,339), y el nuestro también lo corrobora, que la clasificación de Child-Pugh no es útil para discriminar el riesgo de los pacientes ante un trasplante hepático.

Cuervas Mons et al. (276) encontraron que la ascitis se

asociaba de forma significativa con un riesgo incrementado de muerte. En nuestro estudio, al igual que en el realizado por Baliga et al. (326), el grado de ascitis no se relacionó con la mortalidad de forma estadísticamente significativa.

Tanto Cuervas Mons et al. (276) como Baliga et al. (326), asociaron el grado de encefalopatía en la historia de los enfermos con un aumento significativo de la mortalidad. En el análisis estadístico que hemos realizado, sólo el grupo de enfermos con encefalopatía grado IV presentó un riesgo incrementado de muerte (OR:5.17).

La presencia de hemorragia gastrointestinal en la historia de los receptores no se ha mostrado como un factor que influya sobre la mortalidad (276,326). En los receptores de nuestra muestra no se apreciaron diferencias cuando el sangrado fue debido a ulcus o gastritis. Curiosamente, el grupo de pacientes diagnosticados de varices tuvo una menor mortalidad de forma estadísticamente significativa (p=0.009, OR:0.42). Esto podría tener su explicación en que no existen pacientes con varices entre los trasplantados por hepatitis fulminante (p=0.0007), la etiología asociada al peor pronóstico. En cambio, se aprecia una mayor proporción de pacientes con varices en las cirrosis alcohólicas (p=0.028), el diagnóstico más frecuente y el de mejor pronóstico. Como era de esperar, en virtud de los resultados obtenidos con la hemorragia gastrointestinal, las transfusiones previas del receptor no se relacionaron en ningún sentido con la mortalidad.

Otro de los factores del receptor que se ha intentado relacionar con la mortalidad ha sido la presencia de infecciones

previas, pero no se ha logrado demostrar ninguna asociación (276,326). Nosotros hemos analizado por separado infecciones hepáticas, infecciones generales e infección activa en el momento del trasplante. Sólamente las infecciones generales fueron más frecuentes entre el grupo de fallecidos, pero sin ser estadísticamente significativas las diferencias (p=0.074, OR:1.82).

Roberts et al. (384) encontraron que la presencia de cirugía previa de cuadrante superior derecho fue el más importante factor predictivo de mortalidad perioperatoria, en un análisis de 117 trasplantes hepáticos. Este efecto adverso de la cirugía previa en el cuadrante superior derecho también ha sido constatado por otros autores (326). Por el contrario, diversos autores (341-343) no han apreciado una mayor mortalidad cuando han sido trasplantados enfermos con derivaciones portosistémicas. En los 37 pacientes del presente estudio en que recogimos la existencia de cirugía previa en el cuadrante superior derecho, no hemos apreciado aumento de la mortalidad.

El estado de malnutrición de los pacientes ha sido relacionado con una disminución de la supervivencia a largo plazo (384). Nosotros hemos encontrado resultados discordantes en este sentido. Así, en los pacientes con malnutrición moderada, y sobre todo severa, se ha observado una mortalidad menor que en el resto. Al analizar más detenidamente estos resultados nos hemos encontrado que no hay pacientes con malnutrición moderada o severa entre los trasplantados por hepatitis fulminante (p=0.008), sólamente existen dos pacientes con estas características entre los hepatocarcinomas (p= n.s.), habiendo

sido trasplantados casi la mitad de los mismos por cirrosis alcohólica (p=0.009). Esta desigual distribución entre los distintos diagnósticos podría explicar en gran parte los resultados anteriormente referidos.

La utilización de alguna droga inmunosupresora, durante los 6 meses previos al trasplante, no aumentó el riesgo de muerte en una serie de pacientes estudiada por Cuervas Mons et al. (276). En nuestra serie agrupamos a los pacientes que habían recibido cualquier tratamiento medicamentoso intenso en la época previa al trasplante, encontrando que presentaban mayor mortalidad que el resto, pero sin diferencias estadísticamente significativas (OR:1.43).

Se han realizado numerosos estudios, analizando el valor predictivo con respecto a la mortalidad, de diversos datos de laboratorio preoperatorios del receptor. Uno de los factores que con más frecuencia aparece en la literatura relacionado con la mortalidad es la creatinina sérica. Los valores medios de creatinina obtenidos en nuestro estudio son muy similares en ambos grupos, sin diferencias estadísticamente significativas. Estos resultados contrastan por los obtenidos por Cuervas Mons et al. (276), en los que una creatinina mayor de 1.72 mg/dl fue el factor más importante como predictor de la mortalidad. Baliga et al. (326) y Roberts et al. (384) también encontraron una relación significativa de la creatinina pretrasplante y la mortalidad. Por el contrario, en otros estudios como el de Mc Cauley et al. (203), Poyato et al. (385) y Gonwa et al. (386), al igual que el nuestro, no se demostró esta relación.

Al igual que ocurre con la creatinina, la actividad de

protrombina se ha correlacionado con la mortalidad en algunos estudios (350,354,385), pero no en otros (276,351). Nosotros hemos encontrado unos valores medios ligeramente inferiores en el grupo de fallecidos, pero sin ser estadísticamente significativa la diferencia.

La variable analítica pretrasplante de nuestro estudio que mayores diferencias presentó entre los dos grupos, fue la bilirrubina total, con diferencias que se aproximaron a la significación estadística (p=0.07). La relación significativa entre la bilirrubina y la mortalidad fue evidenciada en los estudios realizados por Cuervas Mons et al. (276), Shaw et al. (354) y Poyato et al. (385).

Entre los trabajos consultados, solamente Roberts et al. (384) refieren una asociación significativa entre unas cifras altas de GPT pretrasplante y la supervivencia. Nosotros hemos encontrado valores medios preoperatorios de GPT y de GOT más altos en el grupo de trasplantados no supervivientes, pero sin diferencias estadísticamente significativas.

El recuento elevado de leucocitos (276,384) y polimorfonucleares (276), ha sido relacionado con una mayor tasa de infecciones y de mortalidad postrasplante. En nuestro estudio no se observaron diferencias respecto a estas dos variables, con valores medios muy similares en los dos grupos.

El nivel plasmático preoperatorio de albúmina, como índice bastante fidedigno de la gravedad y pronóstico de los enfermos con hepatopatía crónica, fue correlacionado con la supervivencia por Roberts el al. (384). En el presente análisis, al igual que en los realizados por Cuervas Mons et al. (276) y Poyato et al

(385), ni la albúmina ni las proteínas totales se relacionaron con la mortalidad.

El grupo sanguíneo ABO sigue siendo un criterio muy importante a la hora del emparejamiento donante-receptor. La utilización de órganos ABO incompatibles y compatibles no idénticos, afecta sobre todo a la supervivencia del injerto y en mucha menor medida a la del paciente (325,344,347). Los resultados indican que el trasplante de hígados incompatibles se realiza en situaciones de extrema urgencia para salvar la vida del paciente, habitualmente en pacientes con fallo hepático fulminante o subfulminante, pero que se debe pagar un alto precio por la alta incidencia de pérdida del injerto que ocasiona (387). La utilización de injertos incompatibles se asocia con consecuencias especialmente desfavorables en receptores de grupo O y en retrasplantes (348). En nuestros resultados, la compatibilidad ABO donante-receptor se relacionó de forma significativa con la mortalidad (p=0.023). Así, se observa una mayor mortalidad en los pacientes trasplantados con injertos compatibles no idénticos (OR:1.83), pero sobre todo cuando se utilizaron órganos incompatibles (OR:7.48). Sólo se implantaron 5 órganos incompatibles, y en las 5 ocasiones se trataba de enfermos con hepatitis fulminante.

Uno de los aspectos básicos en el trasplante es la selección adecuada de órganos donantes. La escasez de órganos disponibles y el aumento de las listas de espera de los futuros receptores, ha hecho que se produzca una progresiva liberalización de los criterios de aceptación de los donantes, sin que por ello se hayan visto afectados los resultados (91,381).

Autores como Alexander et al. (94), Greig et al. (95) y Pruim et al. (96), publicaron mejores cifras de supervivencia en los pacientes cuando se utilizaban órganos procedentes de donantes menores de 45 años. En un estudio más reciente, Poyatos et al. (385) también refieren relación estadísticamente significativa entre la edad del donante y la mortalidad. La edad media de los donantes utilizados por nosotros fue algo superior en los pacientes que murieron (28.98 versus 25.04 años), pero la diferencia no alcanzó significación estadística. Estos resultados, similares a los obtenidos por Wall et al. (97), Mor et al. (98) y Adam et al. (99), refuerzan el hecho de que no se puede excluir ningún donante hepático basándose exclusivamente en la edad.

El sexo del donante no parece influir sobre el funcionamiento del injerto (95), si bien Kahn et al. (101) comunicaron mayor daño hepático y peor funcionamiento del injerto cuando se trasplantaban hígados de donantes femeninos a receptores masculinos. No hemos encontrado en la literatura trabajos que relacionen el sexo del donante con la mortalidad del receptor. En los trasplantes de nuestro estudio se utilizaron donantes masculinos en el 71.6% de los casos y femeninos, en el 28.3% restante, apreciándose una mayor mortalidad cuando los donantes fueron masculinos, pero sin ser estadísticamente significativas las diferencias. Al analizar el sexo de los receptores por separado, se observa que la menor mortalidad se produce al trasplantar hígados femeninos a receptores masculinos, con diferencias apreciables aunque no estadísticamente significativas (p=0.1921, OR:0.49), mientras que la mayor

mortalidad tuvo lugar al utilizar hígados masculinos en mujeres, aunque en este caso las diferencias observadas fueron menores.

Los donantes que fallecen por algún tipo de traumatismo (craneoencefálico, arma de fuego), tienen habitualmente lesiones asociadas y, por tanto, presentan más a menudo una inestabilidad hemodinámica y otra serie de trastornos sistémicos (97). Si bien no existen referencias con respecto a la mortalidad del receptor, algunos autores han observado un peor funcionamiento del injerto cuando la causa de exitus del donante era un traumatismo (95). En nuestra serie, el traumatismo craneoencefálico cerrado fue la causa más frecuente de muerte de los donantes, con un 66.6% de los casos, seguido por la hemorragia cerebral, con un 16.9% de los mismos. En el estudio realizado no hemos observado diferencias en la mortalidad de los receptores según la causa de muerte de los donantes.

La estancia prolongada en la UCI del donante también ha sido relacionada con un peor funcionamiento del injerto, aunque no directamente con la mortalidad (95). La estancia media en UCI de nuestros donantes fue de 2.55 días, sin apreciarse diferencias entre los dos grupos estudiados (2.61 vs 2.41).

En un estudio sobre factores de riesgo en 215 trasplantes hepáticos, Clavien et al. (357) identificaron la parada cardiaca del donante y la clasificación APACHE II como los mejores predictores de la mortalidad. En los trasplantes de nuestro estudio se utilizaron 23 donantes que habían sufrido una parada cardiorrespiratoria, apreciándose una mayor mortalidad en los receptores, pero sin ser estadísticamente significativas las diferencias (OR:1.57).

La utilización de dopamina en el donante para mantener tensiones arteriales adecuadas es otro factor, que sin haber demostrado influir sobre la mortalidad, ha sido relacionado con el daño hepático y mala función del injerto (98). El 68.3% de los donantes de nuestra muestra recibieron dopamina a mayor o menor dosis, pero ni su utilización ni la dosis empleada se relacionaron con la mortalidad.

Avolio et al. (100) comunicaron una mejor supervivencia de los receptores, cuyos donantes tenían cifras bajas de GPT (por debajo de 45 UI/L). En nuestro estudio, ni la GPT, ni ninguno de los demás parámetros analíticos recogidos rutinariamente, alcanzaron diferencias estadísticas entre los dos grupos. En trabajos previos, como los de Makowka et al. (91) y Grazi et al. (102), tampoco se encontró relación entre los parámetros bioquímicos habituales del donante y la supervivencia.

Del resto de variables dependientes del donante examinadas en nuestro estudio, la única que presentó diferencias casi estadísticamente significativas (p=0.051, OR:1.94) fue la existencia de transfusiones, más frecuentes en el grupo de fallecidos. La necesidad de transfundir sangre en los donantes puede indicar la existencia de una fuente hemorrágica, mantenida por una lesión vascular o por una coagulopatía secundaria a la alteración de la función hepática. No hemos encontrado en la literatura ninguna referencia directa a este hecho, si bien, Chen et al. (356) no observaron mayor mortalidad en una serie de pacientes trasplantados con órganos procedentes de donantes con coagulación intravascular diseminada.

En la búsqueda de factores pronósticos fiables que mejoren

la selección de los potenciales donantes, se ha desarrollado una nueva prueba de función hepática basada en el metabolismo de la lidocaína, capaz de suministrar información sobre la actividad enzimática y flujo sanguíneo hepático. En diferentes estudios, la determinación en el donante del monoetilglicinxilidol (MEGX), principal metabolito de la lidocaína, ha mostrado un valor pronóstico en relación a la mortalidad (385,388).

En el proceso de selección de los hígados también juega un papel importante la apariencia macroscópica de la víscera: morfología externa, consistencia y color, infiltración grasa, apariencia de la bilis en el momento de seccionar las vías biliares, etc. (17,385). La apreciación subjetiva por parte del cirujano encargado de la extracción permitió clasificar a los hígados extraídos por nuestro grupo en "buenos" y "malos". Aunque se utilizaron hígados "malos" en el 15.5% de los casos, y se aprecia un aumento leve de la mortalidad, las diferencias no fueron significativas. De mayor objetividad es la realización de biopsias intraoperatorias que permitan desechar aquellos hígados con esteatosis severa, ya que se ha demostrado que tienen una mayor incidencia de fallo primario del injerto, y como consecuencia una mayor mortalidad (104-106). En nuestro estudio se han recogido las biopsias realizadas en "tiempo 0" (inmediatamente después de la finalización del trasplante, justo antes del cierre de la laparotomía), apreciándose tendencia a una mayor mortalidad a medida que existe un mayor grado de esteatosis, siendo especialmente acusada en casos de esteatosis moderada (OR:2.90) y severa (OR:3.48), aunque el número de casos recogidos con estas características es muy pequeño.

La introducción en la práctica clínica, en Junio de 1987, de la solución de preservación de la Universidad de Wisconsin (UW) (143,144), supuso una disminución de la incidencia del fallo primario del injerto (138,148,149), una disminución también en la incidencia de trombosis de la arteria hepática (144), y como consecuencia, un descenso en el número de retrasplantes y de la morbimortalidad (149,360). Así, Campbell et al. (361) obtuvieron una supervivencia actuarial al año del 82.3% en pacientes con órganos perfundidos con UW, frente a un 67.7% del grupo trasplantado con órganos perfundidos con Eurocollins. En nuestro estudio, los receptores que recibieron órganos perfundidos con UW sufrieron una menor mortalidad, con diferencias que fueron casi significativas en el estudio univariable (p=0.057, OR:0.56). En el estudio multivariable la perfusión con UW se asoció, de forma independiente, con una disminución de la mortalidad (OR:0.362). La perfusión con UW comenzó a realizarse de forma rutinaria por nuestro grupo el 06-02-90, abandonando definitivamente la solución Eurocollins.

Los grados de lesión anatomopatológica debida a la preservación y/o manipulación (extracción, transporte, instalación), diagnosticados en las biopsias de "tiempo 0", mostraron en nuestro estudio una relación con la mortalidad. Se observa, con diferencias estadísticamente significativas (p=0.043), una tendencia a una mayor mortalidad ante cualquier grado de lesión de preservación, apreciándose una mayor mortalidad en los casos de lesión severa (OR:3.38). En otros estudios, Poyato et al. (385) y Oellerich et al. (388) también encontraron relación significativa entre la mortalidad y la

lesión histológica de preservación.

Algunos trabajos han relacionado los tiempos de isquemia caliente prolongados con un incremento de la mortalidad (302,330). Con respecto al tiempo de isquemia fría, Furokawa et al. (359) no encontraron una correlación con la supervivencia, en un análisis de 593 trasplantes perfundidos con UW. En nuestro estudio observamos unos tiempos de isquemia fría y total ligeramente más altos en el grupo de pacientes fallecidos, pero las diferencias no fueron significativas. Los tiempos de isquemia caliente fueron muy similares en ambos grupos. Analizando por separado los hígados perfundidos con UW y los perfundidos con Eurocollins, tampoco apreciamos diferencias significativas en los distintos tiempos de isquemia.

El segundo aspecto más importante, después del grupo ABO, para el emparejamiento adecuado entre el donante y receptor, es el tamaño del injerto (17). En nuestra muestra hemos encontrado 10 casos en los que existía una desproporción entre el tamaño del hígado donante y el receptor. Esta circunstancia se ha acompañado de un aumento de la mortalidad, y aunque el número reducido de casos hizo que la diferencia no fuera estadísticamente significativa, la OR alcanzó un valor de 2.78.

El trasplante hepático se realiza con carácter urgente en casos de necrosis hepática aguda (hepatitis fulminante), fallo primario del injerto que requiere retrasplante y enfermos con ventilación mecánica (habitualmente con hepatitis fulminante). Todos estos pacientes constituyen un grupo de alto riesgo que se acompaña de una mayor mortalidad (324). El trasplante hepático urgente se asoció en nuestro estudio con una mayor mortalidad,

con diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariable (p=0.025, OR:2.41). Estos resultados son lógicos ya que también fueron significativos los correspondientes a la hepatitis fulminante, el estatus y el retrasplante, situaciones en las que, habitualmente, y como hemos comentado con anterioridad, se realiza el trasplante urgente.

Shaw et al. (118,119) y Ringe et al. (120) publicaron una supervivencia favorable a los 30 días en aquellos pacientes en los que se utilizó bypass venovenoso. En otros trabajos como los de Wall et al. (121), Stock et al. (122) y Barroso et al. (330), no fueron confirmados estos resultados. En nuestro grupo de trasplante dejó de realizarse bypass de forma rutinaria a partir del 24-10-89, y salvo situaciones excepcionales no se ha vuelto a utilizar. En el estudio realizado observamos una mayor mortalidad en los enfermos en los que se utilizó bypass venovenoso, con diferencias que fueron estadísticamente significativas en el estudio univariable (p=0.037, OR:1.91). En el estudio multivariable desaparece este factor, lo que parece estar en relación, fundamentalmente, con que el 87.32% de los enfermos en los que se realizó el bypass, fueron transplantados con hígados perfundidos con Eurocollins. Por el contrario, en ninguno de los enfermos en los que se implantó un hígado perfundido con UW se realizó bypass venovenoso.

La mayor mortalidad observada cuando se realizan trasplantes parciales parece más bien relacionada con la situación de urgencia en que se efectúan y no con la técnica quirúrgica. En nuestra muestra hemos recogido 6 trasplantes parciales, observando una mayor mortalidad que en el resto (OR:3.43), pero

sin ser significativas las diferencias por el escaso número de observaciones. A reseñar que 5 de los 6 trasplantes parciales fueron realizados en situaciones de urgencia.

La coagulopatía que se presenta durante el trasplante hepático se catacteriza por fibrinolisis, deficiencia de los factores de coagulación y plaquetas y consumo de los mismos (189). La coagulopatía ha sido señalada por diversos autores como uno de los indicadores de severidad más importantes del trasplante hepático, influyendo claramente en la mortalidad de los pacientes (153,319). La presencia de coagulopatía se asoció en nuestro estudio univariable con una mayor mortalidad de manera estadísticamente significativa (p=0.002, OR:3.46). En el estudio multivariable, la coagulopatía fue el factor del primer grupo que con más fuerza afectó de forma independiente a la mortalidad (OR:9.398). La presencia de coagulopatía implica una mayor transfusión de hemoderivados durante el trasplante. En diferentes estudios (231,330) se ha establecido una relación directa entre la mortalidad y la cantidad de sangre transfundida en el periodo perioperatorio. Las cantidades medias transfundidas de plasma, plaquetas, crioprecipitados, y sobre todo, de concentrados de hematíes (p=0.094) y volúmenes totales (p=0.078), fueron mayores en el grupo de pacientes fallecidos en nuestro estudio, aunque en ningún caso fueron estadísticamente significativas las diferencias. En un análisis más específico realizado recientemente en nuestro grupo por Palomo et al. (362), existieron diferencias significativas de la supervivencia al año (54% vs 90%) entre los pacientes que recibieron más de 3 volúmenes de sangre durante la intervención y los que recibieron

menos de 1.5 volúmenes.

La producción de bilis (color, cuantía y viscosidad) es uno de los parámetros más simples, y a la vez más fidedignos del funcionamiento del injerto (189). Kamejike et al. (365) observaron una correlación casi perfecta entre la producción de bilis, la rapidez de la restauración de los niveles de ATP en el hígado después de la revascularización y la supervivencia. En nuestro estudio se observa una tendencia a una mayor mortalidad cuando la producción de bilis fue escasa (OR:2.78) y más aún cuando fue nula (OR:10.00), con diferencias que fueron estadisticamente significativas (p=0.003).

A pesar de un aumento del tiempo operatorio y de las pérdidas sanguíneas, los resultados obtenidos en la actualidad en enfermos con trombosis portal no son peores que en el resto de los trasplantados (344-346). En nuestra muestra recogimos 28 pacientes que tenían trombosis parcial o total de la vena porta en el momento del trasplante. La mortalidad en este grupo de enfermos fue ligeramente superior a la del resto (OR:1.55), pero sin diferencias estadísticamente significativas.

Antes de la finalización de la anastomosis de la vena cava, se aconseja el lavado del injerto a través de la porta con una solución de Ringer Lactato. La finalidad de este lavado es la eliminación del aire atrapado en las venas y la disminución de la alta concentración de potasio contenida en el líquido de preservación. Se ha referido que la no realización del lavado puede favorecer el embolismo gaseoso y la parada cardiaca por hiperpotasemia (189,206). En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias en la mortalidad según se hiciese lavado o no antes

de la revascularización del injerto. Hay que destacar que 46 de los 47 injertos en los que no se realizó lavado habían sido perfundidos con UW.

No hemos encontrado en la literatura referencias que relacionen el tipo de anastomosis arterial con la mortalidad. En nuestro estudio observamos una menor mortalidad cuando se efectuó la anastomosis entre el tronco celíaco-tronco celíaco, y la mayor, cuando se realizó entre la arteria hepática y tronco celíaco. Sin embargo, las diferencias apreciadas son pequeñas y sin significación estadística.

Al igual que ocurre con la anastomosis arterial, las diferencias que hemos encontrado con respecto al tipo de anastomosis biliar no son significativas. En nuestro estudio, la colédoco-yeyunostomía se acompaña de una mortalidad ligeramente mayor, mientras que la colédoco-coledocostomía sin tubo de Kehr es, también con pocas diferencias, la que presenta una menor mortalidad. En los trabajos consultados existen series que presentan mayor número de complicaciones biliares con la anastomosis colédocoyeyunal (226,227,248), pero también son numerosos los estudios que no aprecian diferencias en virtud del tipo de anastomosis biliar realizada (228,229,239,245,249).

La duración de la intervención quirúrgica fue en nuestro estudio ligeramente superior en el grupo de enfermos fallecidos (12.25 vs 11.69 horas), pero sin ser significativa la diferencia. La duración de la intervención no parece guardar una relación directa con la mortalidad. Lo que sí se aprecia en los grupos de trasplante de mayor experiencia es una progresiva disminución del tiempo operatorio a lo largo de los años (381). Así, si

comparamos en el global de nuestra muestra la duración de la intervención antes y después de la introducción del UW, se observa una disminución significativa en el grupo perfundido con UW (13.65 vs 10.87 horas, p=0002).

Inmediatamente después del trasplante hepático, los pacientes requieren tratamiento en la UCI hasta que no precisen ventilación mecánica, lo cual suele ocurrir a las 24-48 horas en ausencia de complicaciones (187). El tiempo de ventilación mecánica postoperatoria se relaciona directamente con la mortalidad a corto plazo, sobre todo cuando es superior a 48 horas (193). Lebeau et al. (226) recogieron una mortalidad del 50% a los 6 meses en pacientes que tuvieron que ser traqueotomizados. Nuestro estudio demuestra una diferencia significativa (8.03 vs 2.68, p=0.0002) en cuanto a los días de intubación, entre el grupo de fallecidos y el de supervivientes. Además, en el estudio multivariable, los días de intubación se correlacionaron de forma independiente con la mortalidad (OR:1.120).

La anticoagulación fue indicada durante el postoperatorio en 18 pacientes de nuestro estudio, y no se relacionó con una mayor mortalidad.

El estado y función del injerto en los primeros días tras el trasplante se ven afectados por un gran número de circunstancias que se reflejan en los parámetros de laboratorio. Los niveles iniciales de GOT y GPT son muy variables, pero cabe esperar cifras cercanas a 1000 U/L durante los tres primeros días, para progresivamente descender aunque sin llegar a normalizarse, en el curso de las dos primeras semanas (389). En

nuestro estudio, las cifras de GOT y GPT, los días 1, 3 y 7, postrasplante, fueron más altas, con diferencias estadísticamente significativas, en el grupo de enfermos fallecidos, y sólamente presentaron valores similares en el momento del alta. En este sentido, Moia et al. (351) encontraron que los valores de GPT el día 8 postrasplante, pero no los de GOT, fueron efectivos como predictores de la supervivencia. Más recientemente, Poyato et al. (385) observaron una relación entre la supervivencia y los valores de GOT y GPT el día 1 postrasplante, presentando además la GOT un valor pronóstico independiente.

La GGT y la FA siguen un curso paralelo, descendiendo tras el trasplante hasta unos niveles que se acercan a los normales, manteniéndose estas cifras hasta la segunda semana durante la cual comienzan a aumentar, al tiempo que asciende la colemia, lo que puede corresponder a la aparición del primer episodio de rechazo (389). Nuestros valores de GGT y FA siguen efectivamente un curso paralelo, con una elevación lenta y progresiva hasta alcanzar las cifras más elevadas en el momento del alta, pero sin existir diferencias entre los dos grupos analizados. En los trabajos consultados tampoco hemos encontrado una relación de la GGT o la FA con la mortalidad.

Poyato et al. (385) encontraron una relación entre las cifras de bilirrubina los días 3 y 14 postrasplante y la supervivencia. Por el contrario, Moia et al. (351) no hallaron un valor pronóstico en los valores postoperatorios de la bilirrubina. Nosotros obtenemos siempre unos valores más altos de bilirrubina en el grupo de enfermos fallecidos, pero las diferencias sólo son significativas el séptimo día.

El tiempo de protrombina (TP) es el principal parámetro para medir la capacidad sintética del hígado trasplantado, e indica la habilidad de éste para funcionar en su nuevo entorno (390). Stock et al. (231) observaron que entre diversos parámetros de laboratorio estudiados, sólamente los niveles de factor V a las 24 horas eran predictores de la supervivencia del enfermo. Por otro lado, en distintos estudios se ha confirmado el valor predictivo, con respecto a la supervivencia, de la aPTT, el día 8 del trasplante (351,366). En nuestro estudio, los valores de la actividad de protrombina siempre fueron inferiores en el grupo de no supervivientes, siendo las diferencias máximas el día 3 y estadísticamente significativas, los días 3 y 7.

La albúmina se considera uno de los parámetros de mayor fiabilidad para la evaluación del funcionamiento del hígado trasplantado (145). Las cifras de albúmina suelen alcanzar valores en rango fisiológico al tercer día postoperatorio (389). Nuestros valores de albúmina y proteínas totales experimentan un ligero descenso hasta el día 7, para luego volver a aumentar hasta el momento del alta. Los valores medios de ambos parámetros no presentaron diferencias, estadísticamente significativas, entre los dos grupos analizados.

La plaquetopenia después del trasplante hepático es debida al secuestro y destrucción de las plaquetas por el propio injerto, normalizándose el valor de las mismas a las dos semanas (391). Las cifras más bajas de plaquetas se aprecian en nuestro estudio el tercer día postoperatorio y, salvo el primer día, siempre son inferiores en el grupo de fallecidos, aunque sin ser significativas en nigún momento las diferencias observadas.

El fallo primario del injerto es una recuperación insuficiente de la función del injerto, incompatible con la supervivencia del receptor (213). El FPI tiene una alta mortalidad, con cifras que pueden alcanzar el 20-40% de los casos (303,375). El FPI se asoció en nuestro estudio a una mayor mortalidad de forma estadísticamente significativa (p=0.0006, OR:4.25) y fue la principal causa de muerte en el 2.6% de los pacientes fallecidos. La regresión logística discriminó al FPI como el segundo factor postoperatorio que con más fuerza afectó independientemente a la mortalidad (OR:4.323).

Las infecciones representan las complicaciones más frecuentes en los receptores de un trasplante hepático, siendo además la causa más importante de mortalidad en estos pacientes (270-274,357,382). Entre el 40-89% de las muertes del trasplante hepático pueden ser atribuídas a algún tipo de infección (274). Adler et al. (329) encontraron que el riesgo de muerte precoz se incrementaba 16 veces en los pacientes que sufrían una infección bacteriana o fúngica. En nuestra muestra, el 68.4% de los pacientes tuvieron alguna infección de cualquier origen. Las infecciones bacterianas, que afectaron al 47.8% de los pacientes, fueron las más frecuentes, seguidas por las víricas (38.2%) y fúngicas (27.6%). Las infecciones, con un 36.8% de los casos, fueron también la causa de muerte más frecuente en nuestro estudio. Analizadas globalmente, las infecciones fueron más frecuentes entre los pacientes que murieron (70.5% vs 61.6%), pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Las infecciones fúngicas fueron las que se relacionaron con una mayor mortalidad en nuestro estudio, con diferencias

estadísticamente significativas (p=0.005, OR:2.50). El mal pronóstico de las infecciones fúngicas en el trasplante hepático queda reflejado en diversos trabajos de la literatura con cifras del 50% de mortalidad (280), que pueden incrementarse hasta el 78% en caso de infecciones invasivas (271). En estudios recientes (392) se señala la importancia de la profilaxis antifúngica para disminuir la incidencia de las infecciones fúngicas invasivas.

La incidencia de las infecciones bacterianas es superior al 59% y causan la muerte en el 5-16% de los trasplantados hepáticos (271,273,275,276). En un análisis sobre las causas de muerte precoz tras el trasplante hepático, Cuervas Mons et al. (270) atribuyeron a la sepsis bacteriana el 81% de los casos de muerte por infección. En nuestro estudio, las infecciones bacterianas se asociaron con una mayor mortalidad de forma estadísticamente significativa (p=0.024, OR:2.00). El número de bacteriemias fue superior en el grupo de fallecidos pero las diferencias, aunque considerables, no fueron significativas (p=0.084). Cuando la bacteriemia fue de origen biliar (p=0.020, OR:3.33) o por catéter (p=0.049, OR:2.08), la mortalidad fue mayor de forma estadísticamente significativa. La sepsis biliar se asoció además con la mortalidad de forma independiente (OR:2.762). También se observó una mayor mortalidad en las bacteriemias de origen abdominal, pero sin diferencias significativas (p=0.075, OR:2.50).

El citomegalovirus es el agente infeccioso más frecuente en los receptores del trasplante hepático (271,272,284), con una incidencia del 35-60% (285-288), pero su aparición no parece aumentar el riesgo de muerte de los pacientes (284). Este hecho

puede explicar el que nosotros no hayamos encontrado una mayor mortalidad entre los pacientes que sufrieron algún tipo de infección vírica. En cuanto a la hepatitis sobre el injerto sólo hemos apreciado una ligera mayor mortalidad cuando se trataba de gérmenes oportunistas (OR:1.44), aunque las diferencias no fueron significativas.

Las neumonías tienen en el trasplante hepático una alta mortalidad, que se sitúa alrededor del 50% (198). En un análisis sobre las causas de muerte en el trasplante hepático, en 382 pacientes, Rayes et al. (382) comunicaron que el pulmón fue la localización primaria de la infección en todos los casos en que esta tuvo un curso fatal. La neumonía se relacionó en nuestro estudio con una mayor mortalidad, alcanzando diferencias estadísticamente significativas (p=0.0002, OR:3.94). En el análisis multivariable, la neumonía fue uno de los factores postoperatorios que se relacionó independientemente con la mortalidad (OR:2.797). Otros focos de infección recogidos en el presente estudio, a saber: urinario, cutáneo, bucal y de herida, también fueron más frecuentes en el grupo de pacientes que fallecieron, pero con diferencias que en ningún caso fueron significativas.

La complicación cardiovascular más frecuente después del trasplante hepático es la hipertensión arterial, que puede llegar a presentarse en el 49.2% de los pacientes (193,194). Con menor frecuencia pueden presentarse arritmias, sobre todo extrasístoles ventriculares y supraventriculares (193). En algunos estudios (193) se ha demostrado que las resistencias vasculares sistémicas (RVS) a las 12 horas de la intervención, tienen valor pronóstico

en cuanto a la supervivencia precoz del trasplante hepático. La aparición de complicaciones cardiovasculares se acompañó en nuestra experiencia de un levísismo incremento de la mortalidad, con diferencias que no fueron significativas. Así, el infarto agudo de miocardio fue la principal causa de muerte en el 3.9% de nuestros pacientes fallecidos.

Las complicaciones neurológicas son una causa importante de morbilidad en el trasplante hepático (214) y su desarrollo se acompaña de un incremento de la tasa de mortalidad postrasplante (216). Las complicaciones neurológicas se asociaron en nuestros pacientes a una mayor mortalidad, con diferencias ostensibles, pero no significativas estadísticamente (p=0.09, OR:1.96). La hemorragia intracraneal, con un 9.2%, fue en el presente estudio la segunda causa de muerte más frecuente después de las infecciones.

La alcalosis metabólica, que aparece en los tres primeros días del postoperatorio del trasplante hepático, guarda una clara relación con el volumen de sangre transfundido durante la cirugía aunque no se ha demostrado que tenga una relación con la supervivencia a los 30 días (389). Otras alteraciones metabólicas frecuentes en el postoperatorio inmediato del trasplante hepático son la hipernatremia, la hipopotasemia y la hiperglucemia (393). En nuestro estudio hemos recogido la presencia de estas alteraciones metabólicas cuando eran importantes, pero su aparición no se relacionó con una mayor mortalidad.

La cirugía prolongada, las alteraciones preoperatorias, la hipervolemia, la carencia de aclaramiento hepático en la fase anhepática y las politransfusiones, aumentan el riesgo de edema

agudo de pulmón y síndrome de distress respiratorio en el trasplante hepático. Debido a todo ello, estos enfermos son considerados de alto riesgo desde el punto de vista respiratorio (393). El desarrollo de complicaciones respiratorias se correlacionó en nuestro estudio con un aumento de la mortalidad, siendo además las diferencias estadísticamente significativas (p=0.008, OR:2.31). El distress respiratorio fue la causa principal de muerte en el 2.6% de los pacientes fallecidos en este estudio.

La agresión quirúrgica, la pérdida importante de sangre, la oclusión temporal de la vena cava y la administración intravenosa de dosis elevadas de ciclosporina, producen cierto grado de lesión renal en la mayoría de los receptores de un trasplante hepático (17). La insuficiencia renal postoperatoria, definida como todo aumento de la creatinina postoperatoria de un 50% con respecto a la preoperatoria, tiene una incidencia superior al 90% y una mortalidad del 20% (203). Más especificamente, la necrosis tubular aguda inducida por hipotensión (203) y la necesidad de diálisis (368), han sido relacionadas con un incremento significativo de la mortalidad. Nuestros casos de fallo renal agudo severo postoperatorio también se han asociado con una mayor mortalidad de forma significativa, tanto en el estudio univariable (p=0.004, OR:2.92), como en el multivariable (OR:2.764).

Aunque los progresos en las técnicas quirúrgica y anestésica del trasplante hepático han ayudado a mejorar los resultados, siguen siendo frecuentes las complicaciones quirúrgicas, con una tasa que oscila entre el 14 y el 55% (394). Lebeau et al. (226)

recogieron una mortalidad a los 6 meses del 32% en los pacientes con complicaciones quirúrgicas, mientras que sólo fue del 11% en el resto de los trasplantados. La hemorragia postoperatoria, con una incidencia que varía entre el 0 y el 20% (394), ha sido uno de los mayores problemas del trasplante hepático y una importante causa de mortalidad (6,226). En nuestro estudio, el hemoperitoneo se produjo en el 4.2% de los pacientes, pero no se relacionó con un aumento significativo de la mortalidad. La presencia de infección intrabdominal con hallazgos positivos en la laparotomía conlleva una mortalidad del 56% (226), cifra que aumenta hasta un 75% cuando existe una peritonitis generalizada (230). En nuestro análisis se demostró también un aumento de la mortalidad ante el desarrollo de infección intrabdominal (OR:1.71), pero con diferencias que no fueron estadísticamente significativas. Las complicaciones gastrointestinales más frecuentes después del trasplante de hígado son perforaciones, hemorragia y obstrucción (394). La aparición de estas complicaciones tuvo en nuestra muestra un especial mal pronóstico, con un aumento significativo de la mortalidad (p=0.01, OR:3.67). Debemos destacar que la pancreatitis aguda fue la responsable de la muerte de dos pacientes, lo que supuso un 2.6%.

Entre las complicaciones técnicas del trasplante hepático, las complicaciones vasculares representan una importante fuente de morbilidad y pérdida del injerto, pero no suelen ser causa de muerte. Su incidencia se ha estimado entre el 5-18%, siendo la trombosis de la arteria hepática y la trombosis de la vena porta las más frecuentes (254-256,394). La trombosis arterial hepática tiene una incidencia en adultos del 4% (257), mientras que la

trombosis venosa portal se produce entre el 1-8.3% (394) de los receptores de un trasplante hepático. En nuestra muestra la complicación vascular más frecuente fue la trombosis portal, que se produjo en el 4.2% de los pacientes, seguida por la trombosis arterial, con un 3.7%, cifras similares a las ya referidas de la literatura. Ambas complicaciones aparecieron sólamente en el grupo de los fallecidos, con diferencias que fueron, por tanto, estadísticamente significativas. La trombosis portal y arterial se consideraron las principales responsables de la muerte en el 2.6% y 1.3% de los pacientes fallecidos, respectivamente. Se debe subrayar que todos los casos de trombosis arterial aparecieron en la primera época del trasplante, esto es, antes de la utilización del UW. Por el contrario, la distribución de la trombosis portal fue similar en el tiempo. La estenosis arterial, que apareció en el 1.5% de los enfermos, no se relacionó con una mayor mortalidad.

La mayoría de las complicaciones técnicas del trasplante hepático están relacionadas con la anastomosis biliar. La incidencia de complicaciones biliares oscila entre el 7-34% en las distintas series consultadas, contribuyendo al incremento de la morbilidad y mala función del injerto (237-243,394). Aunque tradicionalmente se han asociado las complicaciones biliares con un aumento de la mortalidad (242,244,245), en muchas revisiones recientes la supervivencia de los pacientes no se ve afectada de modo significativo por estas complicaciones (243,369-371). La incidencia de complicaciones biliares fue en nuestro estudio del 25.9%, apareciendo con mayor frecuencia entre los trasplantados fallecidos (OR:1.86), pero sin ser significativas las diferencias

con respecto a los supervivientes. La estenosis biliar puede localizarse en la anastomosis o a otro nivel diferente (247) y en la mayoría de las ocasiones debe tratarse mediante una reconstrucción quirúrgica (226,242,244). Lebeau et al. (226) comunicaron una mortalidad del 16% en pacientes sometidos a reconstrucción biliar por estenosis. La estenosis biliar complicó al 12.6% de los pacientes de nuestra muestra y no presentó una distribución diferente entre los dos grupos de estudio. Tampoco apreciamos una diferente distribución de esta complicación según la época del trasplante. La fístula biliar es la complicación más peligrosa y se presenta con una incidencia del 5.1-16.3% (160,232,239). En la revisión de Lebeau et al. (226), la aparición de fístula biliar conllevó una mortalidad del 48%. En nuestra serie, la fístula biliar tuvo una incidencia del 13.2% y se relacionó con una mayor mortalidad de forma estadísticamente significativa (p=0.025, OR:2.59). Se observa, además, que una mayor proporción de los casos de fístula biliar se concentra en la primera época del trasplante.

Según diferentes series publicadas (222-226), el 37-68% de los enfermos trasplantados de hígado precisan una o más reintervenciones por complicaciones postoperatorias. En nuestro estudio, el 34.5% de los pacientes precisaron alguna reintervención. El número de reintervenciones fue similar en los dos grupos analizados. La causa más frecuente de reintervención fue la reconstrucción por problemas vasculares o biliares con un 15.9% y, aunque tuvo una incidencia superior en el grupo de fallecidos, las diferencias no fueron significativas. Otras causas de reintervención, como hemorragia (8.9%) y fístula

digestiva (2.1%), también aparecieron con mayor frecuencia entre los no supervivientes, aunque su número fue escaso y las diferencias tampoco fueron significativas.

La incidencia del rechazo celular agudo es del orden del 50% (152,307,308), siendo la manifestación más común de rechazo en el trasplante hepático (306). Se ha responsabilizado al rechazo agudo de la pérdida del injerto o del fallecimiento del paciente en el 2-6% de los casos de trasplante hepático (308,376). En un análisis sobre 94 trasplantes pediátricos, Dunn et al. (395) comunicaron una mortalidad del 4% debida a rechazo. En nuestro estudio, ni el número de rechazos, ni los distintos tratamientos utilizados para controlarlos, se relacionaron con una mayor mortalidad. El rechazo agudo fue el reponsable directo de la muerte sólamente en 1 (1.3%) de nuestros pacientes. Otros tipos de alteraciones histológicas detectadas en las biopsias de los pacientes, como fibrosis, cirrosis, hepatitis crónica persistente o *hepatitis crónica activa, tampoco se relacionaron* significativamente con la mortalidad.

El rechazo crónico es la causa tardía más frecuente de pérdida del injerto y retrasplante (7,310), refiriéndose como el responsable de la muerte del 7.3% de los pacientes de una amplia serie publicada recientemente por Rayes et al. (382). En nuestra muestra, el rechazo crónico fue la principal causa de muerte en 5 pacientes (6.5%). De este modo, en el análisis realizado se demuestra una mayor mortalidad, estadísticamente significativa, en los casos de rechazo crónico (p=0.006, OR:2.70). En el estudio multivariable se observó que el rechazo crónico fue el factor postoperatorio que con más fuerza afectó de forma independiente

a la mortalidad (OR:5.537). No apreciamos una distribución diferente de los casos de rechazo crónico según el líquido de perfusión utilizado y, por tanto, tampoco la hay según la época en que se realizó el trasplante.

Como quedó expuesto al comienzo de esta discusión, la recidiva de la enfermedad causal del trasplante es la principal responsable de los peores resultados obtenidos en enfermos trasplantados por hepatocarcinoma (57,58) o hepatitis crónica por virus B (33,153,316,382). Así, nosotros hemos detectado la recidiva de la enfermedad primaria en 37 pacientes (19.4%), observándose una mayor mortalidad en los mismos (OR:1.44), pero sin ser estadísticamente significativas las diferencias.

Finalmente, comentamos que el número de reingresos fue muy similar entre los dos grupos analizados, y que la estancia media fue superior entre los fallecidos (44.16 vs 33.49 días), aunque sin ser significativas las diferencias.

6. CONCLUSIONES.

6. CONCLUSIONES

En el estudio comparativo, uni y multivariable, entre los pacientes fallecidos y los supervivientes después del trasplante hepático podemos concluir que:

1. Se ha observado una progresiva disminución de la mortalidad en el trasplante hepático, que se estabiliza al tercer-cuarto año del inicio del programa.

2. Existe una mayor mortalidad, estadísticamente significativa y de forma independiente, en el sexo femenino, hecho atribuible a una mayor incidencia de infecciones, rechazo crónico, retrasplante e intubación prolongada. Por otro lado, no se ha observado ninguna correlación entre edad del receptor y mortalidad.

3. La indicación del trasplante ha sido un factor que ha influido de forma significativa e independiente sobre la mortalidad. De esta forma, la mayor mortalidad se ha presentado en la hepatitis fulminante y los tumores malignos y la menor en la cirrosis alcohólica.

4. Dentro de las variables del receptor, sólo el estatus con ventilación mecánica, la encefalopatía grado IV y la incompatibilidad ABO donante-receptor se han relacionado significativamente con la mortalidad.

5. Las variables del donante que se correlacionaron significativamente con la mortalidad del receptor, aunque ninguna de forma independiente, fueron el antecedente de transfusiones sanguíneas, presencia de esteatois moderada-severa y lesión de preservación, sobre todo severa.

6. La utilización del líquido de preservación de la Universidad de Wisconsin (UW), se ha relacionado con una disminución de la mortalidad de forma significativa e independiente.

7. Dentro de las variables perioperatorias, excluyendo las complicaciones, se correlacionaron con la mortalidad: la coagulopatía, producción escasa o nula de bilis postrevascularización y trasplante en situaciones de urgencia.

8. En cuanto a las variables analíticas postrasplante, las que presentaron una correlación estadística con la mortalidad fueron: la GOT, GPT y LDH (los días 1, 3 y 7), BT (día 7) y AP (días 3 y 7), aunque ninguna de forma independiente.

9. Con respecto a las complicaciones postoperatorias destacar que:

a) Los días de intubación, fallo primario del injerto, fracaso renal agudo, sepsis de origen biliar, neumonía y rechazo crónico, guardaron una relación significativa e independiente con la mortalidad.

b) Complicaciones técnicas, tales como la trombosis portal,

trombosis arterial y fístula biliar (de escasa incidencia actualmente, desde la introducción de la solución de Wisconsin), así como la presencia de infecciones fúngicas y bacterianas y la realización de un retrasplante, se han correlacionado significativamente con la mortalidad, aunque no de forma independiente.

7. BIBLIOGRAFIA.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Bismuth H, Castaing D, Erizcon BG, et al. Hepatic transplantation in Europe: first report of the European liver transplantation registry. Lancet 1987;2:674-676.

2. Bismuth H. Liver transplantation: a subtle revolution. Br J Surg 1987;74:339-340.

3. Bismuth H. L'irresistible avènement de la transplantation hépatique. Gastroenterol Clin Biol 1986;10:789-792.

4. Maddrey WC, Van Thiel DH. Liver transplantation: an overview. Hepatology 1988;8:948-959.

5. Iwatsuki S, Starzl TE, Todo S, et al. Experience in 1000 liver transplants under cyclosporine-steroid therapy: a survival report. Transplant Proc 1988;20(suppl 1):498-504.

6. Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, et al. Evolution of liver transplantation. Hepatology 1982;2:614-636.

7. Cosimi AB. Update on liver transplantation. Transplant Proc 1991;23(4):2083-2090.

8. Bismuth H, Samuel D. Indications et résultats de la transplantation hépatique. Encycl Méd Chir, Foie-Pancréas, 7080 A10, 9-1990, 9 p. Editions techniques. Paris.

9. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Liver Transplant Hepatol Suppl 1983;107S.

10. Cannon JA. Orthotopic liver transplantation. Transplant Bull 1956;3:7-9.

11. Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. Surg Gynecol Obstet 1963;117:659-676.

12. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. Ann Surg 1968;168:392-415.

13. Marchioro TL, Porter KA, Dickinson TC, Faris TD, Starzl TE. Physiologic requirements for auxiliary liver homotransplantation. Surg Gynecol Obstet 1965;121:17-31.

14. Starzl TE, Francavilla A, Halgrimson CG, Francavilla FR, Porter KA, Brown TH, Putnam CW. The origin, hormonal nature, and action of hepatotrophic substances in portal venous blood. Surg Gynecol Obstet 1973;137:179-199.

15. Fortner JC, Kinne DW, Shiu MH, et al. Clinical liver heterotopic (auxiliary) transplantation. Surgery 1973;74:739-751.

16. Calne RY. In: Calne RY, ed. Liver Transplantation: The Cambridge/King's College Hospital Experience (2 ed). Grune and Stratton. New York 1987.

17. Sher LS, Howard TK, Podesta LG, et al. Trasplante hepático. En: Rodés J, ed. Tratado de hepatología clínica. Tomo II. Masson-Salvat. Barcelona 1993.

18. Calne RY, Rolles K, Thiru S, et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppresant in 34 patients of cadaveric organs: 32 Kidneys, 2 pancreas, and 2 livers. Lancet 1979;2:1033-1036.

19. Samuel D, Benhamou JP, Bismuth H, Gugenheim J, Ciardullo M, Saliba F. Criteria of selection for liver transplantation. Transplant Proc 1987;19:2383-2386.

20. Beswick DR, Boyer JL. Primary biliary cirrhosis. Hepatology 1984;4:29S-32S.

21. Shapiro JM, Smith H, Schaffner F. Serum bilirrubin: a prognostic factor in primary biliary cirrhosis. Gut 1979;20:137-

140.

22. Christensen E, Neuberger J, Crowe J, et al. Beneficial effect of azathioprine and prediction of prognosis in primary biliary cirrhosis. Final results of an international trial. Gastroenterology 1985;89:1084-1091.

23. Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis. New Eng J Med 1987; 316:521-528.

24. Neuberger J, Altman DG, Christensen E, Tygstrup N, Williams R. Use of prognostic index in evaluation of liver transplantation for primary biliary cirrhosis. Transplantation 1986;41:713-716.

25. Degos F, Samuel D, Castaing D, Benhamou JP, Bismuth H. Critères de sélection pour la transplantation hèpatique chez les patients atteints de cirrhose biliaire primitive (Abstract). Gastroenterol Clin Biol 1989;113A:157.

26. Bismuth H, Samuel D, Castaing D, et al. The Paul Brousse liver transplant series 1984-1988. In: Terasaki P, ed. Clinical Transplants. UCLA Tissue Typing Laboratory ed. Los Angeles, 1988, pp 35-38.

27. Bismuth H. Liver transplantation. The Paul Brousse experience. Transplant Proc 1988;208:486-489.

28. Esquivel CO, Van Tiel DH, Demetris AJ, et al. Transplantation for primary liver cirrhosis. Gastroenterology 1988;94:1207-1216.

29. Haagsma EB, Manns M, Klein R, et al. Subtypes of antimitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis before and after orthotopic liver transplantation. Hepatology 1987;7: 129-133.

30. Samuel D, Reynes M, Bismuth H. Evolution des marqueurs de la cirrhose biliaire primitive aprés transplantation hépatique

(Abstract). Gastroenterol Clin Biol 1988;12:189 A.

31. Neuberger J, Portmann B, Macdougall BRD, Calne RY, Williams R. Recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation. New Eng J Med 1982;306:1-4.

32. Polson RJ, Portmann B, Neuberger J, Calne RY, Williams R. Evidence for disease recurrence after liver transplantation for primary biliary cirrhosis. Clinical and histologic follow-up studies. Gastroenterology 1989;97:715-725.

33. Van Thiel DH, Shade RR, Gavaler JS, Shaw BW Jr, Iwatsuki S, Starzl TE. Medical aspects of liver transplantation. Hepatology 1984;4:79S-83S.

34. Torisu M, Yokoyama T, Amemiya H, et al. Immunosupression, liver injury and hepatitis in renal, hepatic and cardiac homograft recipients: with particular reference to the Australia antigen. Ann Surg 1971;174:620-639.

35. Corman JL, Putnam CW, Iwatsuki S, et al. Liver allograft: its use in chronic active hepatitis with macronodular cirrhosis hepatitis B surface antigen. Arch Surg 1979;114:75-78.

36. Demetris AJ, Jaffe R, Sheahan DG, et al. Recurrent hepatitis B in liver allograft recipients: differentiation between viral hepatitis B and rejection. Am J Pathol 1986;125:161-172.

37. Rizzetto M, Macagno S, Chiaberge E, et al. Liver transplantation in hepatitis delta virus disease. Lancet 1987; 2:469-471.

38. Muller R, Lauchart W, Farle M, Klein H, Niehoff G, Pichlmayr R. Simultaneous passive-active immunization for preventing hepatitis B virus reinfection in hepatitis B surface antigen-positive liver transplantation recipients. In: Zuckerman AJ, ed.

Viral hepatitis and liver disease. Alan R. Liss, Inc. New York 1988, pp 810-812.

39. Portmann B, O'Grady J, Williams R. Disease recurrence following orthotopic liver transplantation. Transplant Proc 1986;18(suppl 4):136-141.

40. Johnson PJ, Wansborough-Jones MH, Portmann B, Eddleston AL, Williams R, Maycock WD, Calne RY. Familial HBsAg-positive hepatoma: treatment with orthotopic liver transplantation and specific immunoglobulin. BMJ 1978;1:216.

41. Mancini C, Gaeta A, Lorino G, et al. Alpha interferon therapy in patients with hepatitis infection undergoing organ transplantation. Transplant Proc 1989;21:2429-2430.

42. Todo S, Demetris AJ, Van Thiel D, Taperman L, Fung JJ, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation for patients with hepatitis B virus-related liver disease. Hepatology 1991;13(4):619-626.

43. Rizzetto M. The Delta agent. Hepatology 1983;3:729-737.

44. Martín P, Muñoz SJ, Friedman LS. Liver transplantation for viral hepatitis: current status. Am J Gastroenterol 1992;87:409-418.

45. Wright TL,Donegan E, Hsu HH, et al. Recurrent and acquired hepatitis C viral infection in liver transplant recipients. Gastroenterology 1992;103:317-332.

46. Poterucha J, Rakela J, Lumeng L, et al. Diagnosis of chronic hepatitis C after liver transplantation by the detection of viral sequences with polymerase chain reaction. Hepatology 1992;15:42-45.

47. Bourgeois N,Sznajer Y, Botembe N, et al. Hepatitis C infection after liver transplantation. J Hepatol 1993;18:S18.

48. Pereira BJG, Milford EL, Kirkman RL, et al. Prevalence of hepatitis C virus Rna in organ donors positive for hepatitis C antibody and in the recipients of their organs. N Eng J Med 1992; 327:910-915.

49. Roth D, Fernández JA, Babischkin S, et al. Detection of hepatitis C virus infection among cadaver organ donors: evidence of transmision of disease. Ann Int Med 1992;117:470-475.

50. Naouri A, Tissot E. Indications de la transplantation hépatique chez l'adulte. J Chir 1990;127(6-7):334-340.

51. Lucey MR, Merion RM, Henley KS, et al. Selection for and outcome of liver transplantation in alcoholic liver disease. Gastroenterology 1992;102:1736-1741.

52. Kumar S, Stauber RE, Gavaler JS, et al. Orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. Hepatology 1990;11:159-164.

53. Starzl TE, Van Thiel D, Tzakis AJ, et al. Orthotopic liver transplantation for alcoholic cirrhosis. J Am Med Assoc 1988;260:2542-2544.

54. Bird GLA, O'Grady JG, Harvey FAH, Calne RY, Williams R. Liver transplantation in patients with alcoholic cirrhosis: selection criteria and rates of survival and relapse. BMJ 1990;301:15-17.

55. Schenker S. Medical treatment vs transplantation in liver disorders. Hepatology 1984;4:102S-106S.

56. Lerut J, Demetris AJ, Stieber AC, et al. Intrahepatic bile duct strictures after human orthotopic liver transplantation: recurrence of primary sclerosing cholangitis or unusual presentation of allograft rejection? Transplant Int 1988;1:1-10.

57. Iwatsuki S, Gordon RD, Shaw BW, et al. Role of liver

transplantation as cancer therapy. Ann Surg 1985;202:401-407.

58. Ringe B, Witteking C, Bechstein WO, et al. The role of liver transplantation in hepatobiliary malignancy. A retrospective analysis of 95 patients with particular regard to tumor stage and recurrence. Ann Surg 1989;209:88-98.

59. O'Grady J, Williams R. Long term management, complications and disease recurrence. In: Maddrey WC (ed). Transplantation of the liver. Elsevier. New York 1988, pp 143-165.

60. Moreno González E, Gómez R, García I, et al. Liver transplantation in malignant primary hepatic neoplasms. Am J Surg 1992;163:395-400.

61. Scoazec JY, Lamy P, Degott C, et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver. Diagnostic features and role of liver transplantation. Gastroenterology 1988;94:1447-1553.

62. Gelin M, Van de Stadt J, Rickaert F, et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver following contact with vinyl chloride. Recurrence after orthotopic liver transplantation. J Hepatol 1989;8:99-106.

63. Gordon RD, Teperman L, Iwatsuki S, et al. Orthotopic liver transplantation. In: Schwartz SI, Ellis H, ed. Maingot's abdominal operations. Ninth edition. Vol 11. 1989, pp 1291-1312.

64. Starzl TE, Todo S, Tzakis A, et al. Abdominal organ cluster transplantations for the treatment of upper abdominal malignancies. Ann Surg 1989;210:374-386.

65. Sherlock S. En: Diseases of the liver and biliary system, 8th edition. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1989.

66. Orloff MJ. Portal-systemic shunts for Budd-Chiari syndrome. Hepatology 1987;7:1389-1391.

67. Stringer MD, Howard ER, Green DW, Karani J, Gimson AS, Williams R. Mesoatrial shunt: a surgical option in the management of Budd Chiari syndrome. Br J Surg 1989;76:474-478.

68. Jamieson NV, Williams R, Calne RY. Liver transplantation for Budd Chiari syndrome, 1976-1990. Ann Chir 1991;45(4):362-365.

69. Moreno González E, Rico Selas P, Bercedo Martínez J, García García I, Palma Carazo F, Hidalgo Pascual M. Results of surgical treatment of hepatic hydatidosis: current therapeutic modifications. World J Surg 1991;15:254-263.

70. Moreno González E, Loinaz Segurola C, García Ureña MA, et al. Liver transplantation for echinococcus granulosus hydatid disease. Transplantation 1994;58(7):797-800.

71. Bresson-Hadni, Franza A, Miguet JP, et al. Orthotopic liver transplantation for incurable alveolar echinococosis of the liver: report of 17 cases. Hepatology 1991;13(6):1061-1070.

72. Sternlieb I. Wilson's disease: indications for liver transplantation. Hepatology 1984;4:15S-17S.

73. Esquivel CO, Marsh JW, Van Thiel DH. Liver transplantation hereditary tyrosinemia in the presence of hepatocellular carcinoma. Transplant Proc 1989;21:2445-2446.

74. Esquivel CO, Marino IR, Fiovaranti V, Van Thiel DH. Liver transplantation for metabolic disease of the liver. Gastroenterol Clin North Am 1988;17:167-175.

75. Starzl TE, Zitelli BJ, Shaw BW Jr, et al. Changing concepts: liver replacement for hereditary tyrosinemia. J Pediatr 1985;106:604-606.

76. Larsson C. Natural history and life expectancy in severe alpha-1-antitrypsin deficiency. Acta Med Scand 1978;204:345-351.

77. Dietze O, Vogel W, Braunsperger B, Margreiter. Liver transplantation in idiopathic hemochromatosis. Transplant Proc 1990;22:1512-1513.

78. Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definition and causes. Semin Liver Dis 1986;6:97-106.

79. Rueff B, Benhamou JP. Acute hepatic necrosis and fulminant hepatic failure. Gut 1973;14:805-815.

80. Campbell DA Jr, Ham JM, Mc Curry KR, Lucey MR, Turcotte JG, Merion RM. Liver transplant for fulminant hepatic failure. The American Surgeon 1991;57(8):546-549.

81. Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. Hepatology 1986;6:648-651.

82. Muñoz SJ, Moritz MJ, Martin P, Jarrell BE, Maddrey WC. Liver transplantation for fulminant hepatocellular failure. Transplant Proc 1993;25(2):1773-1775.

83. Bismuth H, Samuel D. Liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. In: Transplantation Reviews. WB Saunders Company,1989,3:47-58.

84. Gugenheim J, Samuel D, Fabiani B, et al. Rejection of ABO incompatible allografts in man. Transplant Proc 1989;21:2223-2224.

85. Bismuth H, Morino M, Castaing D, et al. Emergency orthotopic liver transplantation in two patients using a donor liver. Br J Surg 1989;76:722-724.

86. Gordon RD, Iwatsuki S, Esquivel CO, Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Liver transplantation across ABO groups. Surgery

1986;100:342-348.

87. Demetris AJ, Jaffe R, Tzakis A, et al. Antibody mediated rejection of human orthotopic liver allografts. A study of liver transplantation across ABO blood group barriers. Am J Pathol 1988;132:489-502.

88. Esquivel CO, Bernardos A, Makowka L, Iwatsuki S, Gordon R, Starzl TE. Liver replacement after massive hepatic trauma. J Trauma 1987;27:800-802.

89. Angstadt J, Jarrel B, Carabasi A, et al. Liver transplantation following severe liver trauma. Transplantation 1988;46:321-322.

90. Moreno E, Landa I, Calleja J, Gómez M, Jover J, Arias J. Trasplante ortotópico de hígado en los traumatismos hepáticos. Aportación de 2 casos. Cir Esp 1988;45:289-295.

91. Makowka L, Gordon RD, Todo S, et al. Analysis of donor criteria for the prediction of outcome in clinical liver transplantation. Transpl Proc 1987;19:2378.

92. Jiménez Romero C, Moreno González E, Loinaz Segurola C, Corral Sánchez MA, Alvarado Astudillo A. Criterios de aceptación de donante y fallo primario del injerto. En: Riaño D, Dávila PA, Jiménez C, Moreno González E. Manejo perioperatorio del trasplante hepático. Cap 6, pp 43-45. Editorial ELA. Madrid 1993.

93. Ascher NL. Selection criteria for liver transplantation donors. Transpl Proc 1989;21(3):3482-3483.

94. Alexander JW, Vaughn WK, Carey MA. The use of marginal donors for organ transplantation: the older and younger donors. Transplant Proc 1991;23(1):905-909.

95. Greig PD, Forster J, Superina RA, et al. Donor-Specific

factors predict graft function following liver transplantation. Transplant Proc 1990;22(4): 2072-2073.

96. Pruim J, Van Woerden WF, Knol E, et al. Donor data in liver grafts with primary non-function-a preliminary analysis by the European Liver Registry. Transplant Proc 1989;21:2382.

97. Wall WJ, Mimeault R, Grant DR, Bloch M. The use of older donor livers for hepatic transplantation. Transplantation 1990;49(2):377-381.

98. Mor E, Klintmalm GB, Gonwa TA, et al. The use of marginal donors for liver transplantation. A retrospective study of 365 livers donors. Transplantation 1992;53(2):383-386.

99. Adam R, Astarcioglu I, Azoulay D, et al. Age greater than 50 years is not a contraindication for liver donation. Transplant Proc 1991;23(5):2602-2603.

100. Avolio AW, Agnes S, Magalini SC, et al. Importance of donor blood chemistry data (AST,serum sodium) in predicting liver transplant outcome. Transplant Proc 1991;23(5):2451-2452.

101. Kahn D, Zeng QH, Makowka L, et al. Orthotopic liver transplantation and the cytosolic esttrogen-androgen receptor status of the liver: the influence of the sex of the donor. Hepatology 1989;10(5):861-6.

102. Grazi GL, Jovine E, Frena A, et al. Influence of donor data on the outcome of liver transplantation. Transplant Proc 1991;23(5):2483-2484.

103. Burdelski M, Oellerich M, Raude E, et al. A novel approach to assesment of liver function in donors. Transplant Proc 1988;20(Suppl 1):591-593.

104. D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Sollinger HW, et al. The

predictive value of donor liver biopsies on the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation. Transplant Proc 1991;23(1):1536-1537.

105. Todo S, Demetris AJ, Makowka L, et al. Primary nonfunction of hepatic allografts with preexisting fatty infiltration. Transplantation 1989;47:903.

106. Potmann B, Wight DGD. Pathology of liver transplantation (excluding rejection). In: Calne RY, ed. Liver Transplantation. Grune and Stratton. Orlando 1987:437.

107. Starzl TE, Hakala TR, Shaw BW Jr, et al. A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. Surg Gynecol Obstet 1984;158:223-230.

108. Starzl TE, Miller C, Broznick B, Makowka L. An improve technique for multiple organ harvesting. Surg Gynecol Obstet 1987;165:343-348.

109. Makowka L, Stieber A, Sher L, et al. Surgical technique of orthotopic liver transplantation. Gastroenterol Clin North Am 1988;17:33-51.

110. Thistlethwaite JR, Gaber AD, Stuart FP, et al. Procurement of both liver and whole pancreas/duodenum allografts from a single donor without the use of interposition vascular grafts on transplantation. Transplant Proc 1988;20:833-934.

111. Delmonico FL, Jenkins RL, Auchincloss H Jr, et al. Procurement of a whole pancreas and liver from the same cadaveric donor. Surgery 1989;105:718-723.

112. Marsh CL, Perkins JD, Sutherland DER, Corry RJ, Sterioff S. Combined hepatic and pancreatico-duodenal procurement for transplantation. Surg Gynecol Obstet 1989;168:254-258.

113. Starzl TE, Porter KA, Putnam CW, et al. Orthotopic liver transplantation in 93 patients. Surg Gynecol Obstet 1976;142:487-505.

114. Shaw BW Jr, Iwatsuki S, Starzl TE. Alternative methods of arterialization of the hepatic graft Surg Gynecol Obstet 1984;159:490-493.

115. Starzl TE, Iwatsuki S, Esquivel CO, et al. Refinements in the surgical technique of liver transplantation. Semin Liv Dis 1985;5:349-356.

116. Todo S, Makowka L, Tzakis AG, et al. Hepatic artery in liver transplantation. Transplant Proc 1987;19:2406-2411.

117. Griffith BP, Shaw BW Jr, Hardesty RL, Iwatsuki S, Bahnson HT, Starzl TE. Veno-venous bypass without systemic anticoagulation for transplantation of the human liver. Surg Gynecol Obstet 1985;160:270-272.

118. Shaw BW Jr, Martin DJ, Marquez JM, et al. Venous bypass in clinical liver transplantation. Ann Surg 1984;200:524-534.

119. Shaw BW Jr. Some further notes on venous bypass for orthotopic transplantation of the liver. Transplant Proc 1987;19(Suppl 3):13-16.

120. Ringe B, Bornscheuer A, Blumhardt G, Bechstein WO, Wonigeit K, Pichlmayr R. Experience with veno-venous bypass in human liver transplantation. Transplant Proc 1987;19:2146.

121. Wall WJ, Grant DR, Duff JH, Kutt JL, Ghent CN, Bloch MS. Liver transplantation without venous bypass. Transplantation 1987;43:56-61.

122. Stock PG, Payne WD, Ascher NL, et al. Rapid infusion technique as a safe alternative to veno-venous bypass in

orthotopic liver transplant (Tx). Transplant Proc 1989;21:2329-2325.

123. Jugan E, Albaladejo P, Jayais P, Ecoffey C. The failure of venovenous bypass to prevent graft liver potreperfusion syndrome. Transplantation 1992;54(1):81-84.

124. Waddell WR, Grover FL. The gallbladder as a conduit between the liver and intestine. Surgery 1973;74:524-529.

125. Stieber AC, Marsh JW, Starzl TE. Preservation of the retro-hepatic vena cava during recipient hepatectomy for orthotopic liver transplantation. Surg Gynecol Obstet 1989;168:542-544.

126. Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. Ann Surg 1989;210:649-652.

127. Boudjema K, Odeh M, Wolf Ph, Jaeck D, Cinqualbre J. Techniques de transplantation hepatique. Editions techniques. Encycl.Méd.Chir.(Paris,France). Techniques chirurgicales-Généralités-Appareil digestif, 49-790, 1993, 19p.

128. Bismuth H, Houssin D. Reduced-size orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. Surgery 1984;95:367-371.

129. De Hemptinne B, Salizzoni M, Yandza TC, et al. Indication, technique, and results of lver graft volume reduction before orthotopic transplantation in children. Transplant Proc 1987;19:3549-3551.

130. Broelsch CE, Emond JC, Thistlethwaite JR, Rouch DA, Whitington PF, Lichtor JL. Liver transplantation with reduced-size donor organs. Transplantation 1988;45:514-524.

131. Emond JC, Whitington PF, Thistlethwaite JR, Alonso EM, Broelsch CE. Reduced-size orthotopic liver transplantation: use

in the management of children with chronic liver disease. Hepatology 1989;10:867-872.

132. Kalayoglu M, D'Alessandro AM, Sollinger HV, et al. Experience with reduced-size liver transplantation in infants and children. Transplant Proc 1990;20:1489-1491.

133. Soubrane O, Dousset B, Ozier Y, et al. The choice of the reduction technique for orthotopic liver transplantation (OLT) in children using a reduced-size graft. Transplant Proc 1990;22:1487-1488.

134. Esquivel CO, Nakazato P, Cox K, Concepción W, Berquist W, Russell TR. The impact of liver reductions in pediatric liver transplantation. Arch Surg 1991;126:1278-1286.

135. Thistlewaite JR, Emond JC, Woodle ES, et al. Increased utilization of organ donors: transplantation of two recipients from single donor livers. Transplant Proc 1990;22:1485-1486.

136. Emond JC, Witington PF, Thistlethwaite JR, et al. Ann Surg 1990;212:14-22.

137. Otte JB, De Ville de Goyet J, Alberti D, Balladur P, de Hemptine B. The conecept and technique of the split liver in clinical transplantation. Surgery 1990;107(6):605-12.

138. Strong RW, Lynch SV, Ong TH, Matsunami H, Koido Y, Balderson GA. Succesful liver transplantation from a living donor to her son. N Engl J Med 1990;322:1505-1507.

139. Broelsch CE, Whitington PF, Emond JC, et al. Liver transplantation in children from living related donors. Ann Surg 1991;214:428-439.

140. Benichou J, Halgrimson CG, Weil R, et al. Canine and human liver preservation for 6 to 18 hours by cold infusion.

Transplantation 1977;24:407.

141. Wahlberg JA, Love R, Landegaard L, et al. Seventy-two hours preservation of the canine pancreas. Transplantation 1987;43:5.

142. Jamieson NV, Sundberg R, Lindell S, et al. Preservation of the canine liver for 24-48 hours using simple cold storage with UW solution. Transplantation 1988;46:517.

143. Kalayoglu M, Sollinger HW, Stratta RJ, et al. Extended preservation of the liver for clinical transplantation. Lancet 1988;1:617.

144. Todo S, Nery J, Yanaga K, et al. Extended preservation of human liver grafts with UW solution. JAMA 1989;261:711.

145. Stratta RJ, Wood RP, Langnas AN, et al. The impact of extended preservation on clinical liver transplantation. Transplantation 1990;50(3):438-443.

146. Gordon RD, Iwatsuki S, Esquivel CO, et al. Liver transplantation. In: Cerilli GJ, ed. Organ transplantation and replacement. JB Lippincott. Philadelphia 1988, pp 511-534.

147. Shaw BW, Gordon RD, Iwatsuki S, Starzl TE. Hepatic retransplantation. Transplant Proc 1985;17:264-271.

148. Olthoff KM, Millis JM, Imagawa DK, et al. Comparison of UW solution and Euro-Collins solutions for cold preservation of human liver grafts. Transplantation 1990;49:284-290.

149. D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Sollinger HW, et al. Current Status of organ preservation with University of Wisconsin solution. Arch Pathol Lab Med 1991;115:306-310.

150. Kalayoglu M, D'Alessandro AM, Sollinger HW, Hoffmann RM, Pirsch JD, Belzer FO. Experience with reduced-size liver transplantation. Surg Gynecol Obstet 1990;171:139-147.

151. Kalayoglu M, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, et al. State of the art of liver transplantation in the USA. Transplant Proc 1993;25(4),Suppl 3:47.

152. Klintmalm GB, Nery JR, Husberg BS, Gonwa TA, Tillery GW. Rejection in liver transplantation. Hepatology 1989;10:978-985.

153. Bismuth H, Farges O, Samuel D, Castaing D. Past, present and future in liver tranplantation inmunosupresion. Transplant Proc 1992;24(4):85-87.

154. Dupont E, Wybran J, Toussaint C. Glucocorticosteroids and organ transplantation. Transplantation 1984;21:2409-2410.

155. *Strom TB. The inmunopharmacology of graft rejection.* Transplant Proc 1987;19:128-129.

156. Perkins JD, Sterioff S, Wiesner RH. Conversion from standard cyclosporine and azathioprine therapy as treatment for cyclosporine-related complications in liver transplant patients. Transplant Proc 1987;19:2434-2436.

157. Ascher NL, Stock PG, Bumgardner GL, Payne WD, Najarian JS. Infection and rejection of primary hepatic transplant in 93 consecutive patients treated with triple immunosupresive therapy. Surg Gynecol Obstet 1988;167:474-478.

158. Gugenheim J, Samuel D, Saliba F, Castaing D, Bismuth H. Use of ciclosporine A in combination with low dose corticosteroids and azathioprine in liver transplantation. Transplant Proc 1988;20(s):366-368.

159. Greig PD, Levy G, Superina RA, et al. Antilymphoblast globulin (ALG) as initial prophilaxis against rejection following liver transplantation. Transplant Proc 1989;21:2244-2246.

160. Moreno González E, García García I, González-Pinto I, et al.

Trasplante de hígado ortotópico. Resultados del hospital 12 de Octubre. Rev Esp Enf Digest 1990;78:295-30.

161. Walwork J. The use of antilymphocitic sera in transplantation. En: Calne RY. *Transplantation immunology*. Oxford 1984, pp 304-318.

162. Bach JF. Evaluation of T cells and thymic serum factors in man using the rosette technique. Transplant Rev 1973;16:196-217.

163. Land W. Optimal use of cyclosporine in clinical organ transplantation. Transplant Proc 1987;19:130-135.

164. Sanghvi A, Diven W, Seltman H, et al. Abbotts fluorescence *polarization immunoassay for cyclosporine and metabolites* compared with the Sandoz Sandimmune RIA. Clin Chem 1988;34:1904-1906.

165. Klintmalm G, Sawe J, Von Bahr C, et al. Optimal cyclosporin plasma levels decline with time of therapy. Transplant Proc 1984;16:1208-1211.

166. Venkataramanan R, Burckhart GJ, Ptachcinski RJ. Pharmacokinetics and monitoring of cyclosporin following orthotopic liver transplantation. Semin Liv Dis 1985;15:357-368.

167. Lloveras Macía J. Ciclosporina A. Med Clin 1984;83:381-391.

168. Goldstein G. Overview of the development of orghoclone OKT 3 monoclonal study for therapeutic use in transplantation. Transplant Proc 1987;19(Suppl 1):1-6.

169. Cosimi AB, Cho SI, Delmonico FL, Kaplan MM, Rohrer RJ, Jenkins RL. A randomized clinical trial comparing OKT3 and steroids for treatment of hepatic allograft rejection. Transplantation 1987;43:91-95.

170. Millis JM, Mc Diarmid SV, Hiatt JR, et al. Randomized

prospective trial of OKT3 for early prophylaxis of rejection after liver transplantation. Transplantation 1989;47:82-88.

171. Mc Diarmid SV, Millis M, Terashita G, Ament ME, Bussutil R, Terasaki P. Low serum OKT3 levels correlate with failure to prevent rejection in orthotopic liver transplant patients. Transplant Proc 1990;28:1774-1776.

172. Fung JJ, Markus BH, Gordon RD, et al. Impact of orghoclone OKT3 on liver transplantation. Transplant Proc 1987;19(Suppl 1):37-44.

173. Kino T, Hatanaka H, Miyata S, et al. FK 506, a novel immunosupressant isolated from a streptomyces II. Immunosuppresive effect of FK-506 in vitro. J Antibiotics 1987;40:1256-1265.

174. Zeevi A, Duquesnov R, Eiras G, et al. Immunosuppresive effect of FK-506 on in vitro lymphocyte alloactivation: synergism with cyclosporine A. Transplant Proc 1987;19(Suppl):40-44.

175. Sawada S, Suzuki G, Kawase Y, Takaku F. Novel Immunosuppresive agent, FK 506: in vitro effects on the cloned T cell activation. J Immunology 1987;139:1797-1803.

176. Starzl TE, Makowka L, Todo S. FK 506: a potential break-through in immunosuppresion. Transplant Proc 1987;19(Suppl):1-103.

177. Starzl TE, Todo S, Fung JJ, Groth C. FK 506: a potential break-through in immunosuppresion-clinical implications. Transplant Proc 1990;22:1-113.

178. Starzl TE, Todo S, Fung J, et al. FK 506 for human liver, kidney and pancreas transplantation. Lancet 1989;ii:1000-1004.

179. Fung JJ, Todo S, Jain A, et al. Conversion of liver

allograft recipients with cyclosporine related complications from cyclosporine to FK 506. Transplant Proc 1990;22:6-12.

180. Todo S, Fung JJ, Starzl TE, et al. Liver, Kidney, and Thoracic Organ Transplantation Under FK 506. Ann Surg 1990;212(3):295-307.

181. Jain AB, Fung JJ, Venkataramanan R, Todo S, Alessiani M, Starzl TE. FK 506 dossage in human organ transplantation. Transplant Proc 1990;22(Suppl 1):23-24.

182. Starzl TE, Butz GW Jr, Brock DR, et al. Canine liver homotransplantation: the effect of host and graft irradiation. Arch Surg 1962;85:460-464.

183. Billingham RE, Krohn PL, Medawar PB. Effect of cortisone on survival on skin homografts in rabbits. Br Med Clin Res 1951;1:1157-1163.

184. Starzl TE, Marchioro TL, Waddell WR. The reversal of rejection in human renal homograft with subsequent development of homograft tolerance. Surg Gynecol Obstet 1963;117:385-395.

185. Starzl TE, Marchioro TL, Porter KA, Iwasaki I, Cerilli GJ. The use of heterologous antilymphoid agents in canine renal and liver homotransplantation and in human renal homotransplantation. Surg Gynecol Obstet 1967;124:301-318.

186. Borel JF, Feurer C, Gubler HV, et al. Biological effects of cyclosporin A; a new antilymphocitic agent. Agents Actions 1976;6:468-475.

187. Stock PG, Payne WD. Critical care of the transplant patient. Liver transplantation. Critical Care Clinics 1990;6(4):911-926.

188. Kang YG. Monitoring and treatment of coagulation. In: Winter PM and Young YG, eds. Hepatic transplantation. Praeger. New York

1986;151-173.

189. Starzl TE, Demetris AJ. Liver transplantation. A 31-year experience. Year Book Medical Publishers Inc. Chicago 1990.

190. Kontos HA, Shapiro W, Mauck HP, Patterson JL. General and regional circulatory alterations in cirrhosis of the liver. Am J Med 1964;37:526-35.

191. Henriksen H, Ring-Larsen H, Christensen NJ. Circulating noradrenaline and central hemodynamics in patients with cirrhosis. Scand J Gastroenterol 1985;20:1185-90.

192. Vera SR, Williams JW, Peters TG, Britt LG. Hemodynamic study following liver transplantation. Transplant Proc 1989;21:2302-4.

193. García S, Gómez-Arnau J, Arribas MJ, García M, Carreras A. Complicaciones cardiovasculares y respiratorias en el trasplante hepático. En: Riaño D, Dávila PA, Jiménez C, Moreno González E. Manejo perioperatorio del trasplante hepático. ELA. Madrid 1993.

194. Snyder JV. Postoperative evolution of extrahepatic organ function. Transplant Proc 1989;21:3508-10.

195. Wood RP, Shaw BW, Starzl TE. Extrahepatic complications of liver transplantation. Sem Liver Dis 1985;5:377-84.

196. Schachter M. Cyclosporin A and hypertension. J Hipertens 1988;6:511-16.

197.Shieh WB, Chen CL, Wang KL. Respiratory changes and pulmonary complications following orthotopic liver transplantation. Transplant Proc 1992;24(4):1486-1488.

198. Stöblen F, Blumhardt G, Kaisers U, Raakow R, Bechstein WO, Neuhaus P. Outcome of severe pneumonias after orthotopic liver transplantation. Transplant Proc 1994;26(6):3681-3682.

199. Thompson AB, Rickard KA, Shaw BW, et al. Pulmonary

complications and disease severity in adult liver transplantation recipients. Transplant Proc 1988;20:646-9.

200. Moore K, Parsons V, Ward P, Williams R. A review of mediators and the hepatorenal syndrome. En: Bihardi D, Neild G, eds. Acute renal failure in the intensive therapy unit. Springer-Verlag. London 1990.

201. Pensado A, Gómez-Arnau J, Cuervas-Mons V, et al. Early-onset acute renal failure after liver transplantation: an analysis of the risk factors and prognostic value in 72 liver transplants. Trasplante 1991;2:19-24.

202. Pascual E, Gomez-Arnau J, Pensado A, González A, Arribas MJ, Carrera A. Insuficiencia renal en el postoperatorio del trasplante hepático. En: Riaño D, Dávila PA, Jiménez C, Moreno González E. Manejo perioperatorio del trasplante hepático. Madrid 1993.

203. Mc Cauley J, Van Thiel DH, Starzl TE, Puschett JB. Acute and chronic renal failure in liver transplantation. Nephron 1990;55:121-128.

204. Iwatsuki S, Esquivel CO, Klintmalm GBG, Gordon RD, Shaw BW Jr, Starzl TE. Nephrotoxicity of cyclosporine in liver transplantation. Transplant Proc 1985;17:191.

205. Klintmalm G, Bohman SO, Sundelin B, Wilczek H. Interstitial fibrosis in renal allografts after 12 to 46 months of cyclosporine treatment: beneficial effect of low doses in early post-transplantation period. Lancet 1984;ii:950-954.

206. Starzl TE, Schneck SA, Mazzoni G, et al. Acute neurological complications after liver transplantation with particular reference to intraoperative air embolus. Ann Surg 1978;187:236-

240.

207. Vogt DP, Lederman RJ, Carey WD, Broughan TA. Neurologic complications of liver transplantation. Transplantation 1988;45:1057-1061.

208. De Groen PC, Aksamit AJ, Rakela J, et al. Central nervous system toxicity after liver transplantation: the role of cyclosporine and cholesterol. N Engl J Med 1987;317:861-866.

209. Estol CJ, López O, Brenner RP, Martínez AJ. Seizures after liver transplantation: a clinicopathologic study. Neurology 1989;39:1297-1301.

210. Martínez AJ, Estol C. Faris AA. Neurologic complications of liver transplantation. Neurol Clin 1988;6:327-348.

211. Adams DH, Ponsford S, Gunson B, et al. Neurological complications following liver transplantation. Lancet 1987;1:949-951.

212. Estol CJ, Faris AA, Martínez AJ, Ahdab-Barmada M. Central pontine myelinolysis after liver transplantation. Neurology 1989;39:493-498.

213. Calmus Y, Dousset B, Conti F, Soubrane O, Houssin D. Suivi après transplantation hépatique. Editions Techniques. Encycl. Méd. Chir. (Paris-France), Hépatologie, 7-080-A-25, 1994, 7p.

214. Estol CJ, Pessin MS, Martínez AJ. Cerebrovascular complications after orthotopic liver transplantation: a clinicopathologic study. Neurology 1991;41:815-819.

215. López OL, Martínez AJ, Torre-Cisneros J. Neuropathological findings in liver transplantation: a comparative study of cyclosporine A and FK 506. Transplant Proc 1991;23:3193-3194.

216. López OL, Estol C, Colina I, Quiroga J, Imvertarza OC, Van

Thiel DH. Neurological complications after liver retransplantation. Hepatology 1992;16(1):162-166.

217. Westmoreland BF, De Groen P, Aksamit AJ. The EEG in cyclosporine neurotoxicity. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1989;73:66P(Abstract).

218. Wszolek ZK, Aksamit AJ, Ellingson RJ, et al. Epileptiform electroencephalographic abnormalities in liver transplant recipients. Ann Neurol 1991;30:37-41.

219. Taillandier J, Alemanni M, Samuel D. Complications ostéoarticulaires après transplantation hépatique. Revue du Rhumatisme 1991;58(5):361-364.

220. Haagsma EB, Thijn CJP, Post JG, Slooff MJH, Gips CH. Bone disease after orthotopic liver transplantation. J Hepatology 1988;6:94-100.

221. Hodgson SF, Dickson ER, Wahner HW, Johnson KA, Mann KG, Riggs L. Bone loss and reduced osteoblast function in primary biliary cirrhosis. Ann Int Med 1985;103:855-860.

222. Porayko MK, Wiesner RH, Hay JE, Dickson ER, Beaver S, Schwerman L. bone disease in liver transplant recipients: incidence, timing and risk factors. Transplant Proc 1991;23:1462-1465.

223. Bechstein WO, Blumhardt G, Ringe B, et al. Surgical complications in 200 consecutive liver transplants. Transplant Proc 1987;19:3830-3831.

224. Kirby RM, Mc Master P, Clements D, et al. Orthotopic liver transpalantation: postoperative complications and their management. Br J Surg 1987;74:3-11.

225. Pinson CV, Roberts MS, Gallik-Karlson CA, Stone MD, Rohrer

RJ, Jenkins RL. Reoperative procedures following liver transplantation. Transplant Proc 1989;21:2334-2335.

226. Lebeau G, Yanaga K, Marsh JW, et al. Analysis of surgical complications after 397 hepatic transplantations. Surg Gynecol Obstet 1990;170:317-322.

227. Maggi U, Rossi G, Colledan M, et al. Complications chirurgicales majeures après 73 transplantations hépatiques consécutives. Ann Chir 1991;45(6):476-479.

228. Koneru B, Tzakis AG, Bowman J, Cassavilla A, Zajko AB, Starzl TE. Postoperative surgical complications following liver transplantation. Gastroenterol Clin North Am 1988;17:71-91.

229. Otte JB. La transplantation hépatique. Ann Chir 1988;42:432-437.

230. Jiménez Romero C, Moreno González E, Rico Selas P, Vega Ruiz V, Palma Carazo F. Complicaciones quirúrgicas en el trasplante hepático. En Riaño D, Dávila PA, Jiménez C, Moreno González E. Manejo perioperatorio del trasplante hepático. ELA. Madrid 1993.

231. Stock PG, Estrin JA, Payne W. Prognostic perioperative factors in outcome following liver transplantation. Trans Proc 1987;19:2427.

232. Sloof MJH, Haagsma EB, Wesenhagen H, Miranda DR, Hesselink EJ, Gips CH. Surgical complications after orthotopic liver transplantation (OLT). Transplant Proc 1989;21:2251-2252.

233. Koep LJ, Starzl TE, Weill R. Gastrointestinal complications of hepatic transplantation. Transplant Proc 1979;11:257-261.

234. Koneru B, Scantlebury UP, Makowka L, et al. Infections in pediatric liver recipients trated for acute rejection. Transplant Proc 1989;21:2251-2252.

235. Alexander JA, Demetris AJ, Gavaler JS, Makowka L, Starzl TE, Van Thiel DH. Pancreatitis following liver transplantation. Transplantation 1988;45:1062-1065.

236. Calne RY. A new technique for biliary drainage in orthotopic liver transplantation using the gallbladder as a pedicle graft conduit between the donor and recipient common bile ducts. Ann Surg 1976;184:605-609.

237. Stratta RJ, Wood RP, Langnas AN, et al. Diagnosis and treatment of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. Surgery 1989;106:675-684.

238. Pinson CW, López RR, Benner KG, et al. Initial two-year results of the Oregon liver transplantation program. Am J Surg 1991;161:606-611.

239. Lerut J, Gordon RD, Iwatsuki S, et al. Biliary tract complications in human orthotopic liver transplantation. Transplantation 1987;43:47-51.

240. Hiatt JR, Quiñones-Baldrich WJ, Ramming KP, Brems J, Busuttil RW. Operations upon the biliary tract during transplantation of the liver. Surg Gynecol Obstet 1987;165:89-93.

241. Vicente E, Perkins JD, Sterloff S, Klely M, Rakela J, Krom RAF. Biliary tract complications following orthotopic liver transplant. Clin Transplant 1987;1:138-142.

242. Wang KL, Chen CL. Biliary complications following orthotopic liver transplantation. Transplant Proc 1992;24(4):1481-1482.

243. Porayko MK, kondo M, Steers JL. liver transplantation: late complications of the biliary tract and their management. Sem Liv Dis 1995;15(2):139-155.

244. Evans RA, Raby ND, O'Grady G, et al. Biliary complications

following orthotopic liver transplantation. Clin Radiol 1990;41:190-194.

245. López RR, Benner KG, Ivancev K, Keeffe EB, Deveney CW, Pinson CW. Management of biliary complications after liver transplantation. Am J Surg 1992;163:519-524.

246. Northover J, Terblanche J. Bile duct blood supply. Its importance in human liver transplantation. Transplantation 1978;26:67-69.

247. Zajko AB, Campbell WL, Logsdon GA, et al. Biliary complication in liver allografts after hepatic artery occlusion: a 6.5 year study. Transplant Proc 1988;20(Suppl):607-609.

248. Krom RAF, Wiesner RH, Rettke SR, et al. The firs 100 liver transplantation at the Mayo Clinic. Mayo Clin Proc 1989;64:84-94.

249. Gugenheim J, Castaing D, Bismuth H. Reconstruction biliaire par anastomose cholédoco-jéjunales sur anse en Y dans la transplantation hépatique: analyse des complications. Ann Chir 1987;41:590-594.

250. Neuhaus P, Broelsch C, Ringe B. Results of biliary recontruction after liver transplantation. Transplant Proc 1984;16:1225-1227.

251. Stieber AG, Ambrosino G, Kahn D, et al. An unusual complication of choledocho-choledochostomy in orthotopic liver transplantation. Transplant Proc 1985;20:619-621.

252. Zajko AB, Campbell WL, Logsdon GA, et al. Cholangiographic findings in hepatic artery occlusion after liver transplantation. Am J Roentgenol 1987;149:485-9.

253. Rouch DA, Emond JC, Thistlethwaite JR Jr, Mayes JT, Broelsch CE. Choledochocholedochostomy without a T-tube or internal stent

in transplantation of the liver. Surg Gynecol Obstet 1990;170:239-44.

254. Cienfuegos JA, Pardo F. Incidencias y manifestaciones clínicas de las complicaciones arteriales en el trasplante hepático. Experiencia personal en 57 trasplantes. Rev Esp Enf Digest 1991;80(2):103-108.

255. Langnas AN, Marujo W, Stratta RJ, Wood RP, Shaw BW Jr. Vascular complications after orthotopic liver transplantation. Am J Surg 1991;161:76-83.

256. Marujo WC, Langnas AN, Wood RP, Stratta RJ, Li S, Shaw BW Jr. Vascular complications following orthotopic liver transplantation: outcome and the role of urgent revascularization. Transplant Proc 1991;23(1):1484-1486.

257. Tzakis AG, Gordon RD, Shaw BW Jr, Iwatsuki S, Starzl TE. Clinical presentation of hepatic artery thrombosis after liver. transplantation in the cyclosporine era. Transplantation 1985;40:666-671.

258. Mazzaferro V, Esquivel CO, Makowka L, et al. Hepatic artery throbosis after pediatric liver transplantation. A medical or surgical event ? Transplantation 1989;47:971-977.

259. Esquivel CO, Koneru B, Karrer F, et al. Liver transplantation under 1 year of age. J Pediatr 1987;110:545-548.

260. Merion RM, Gordon DB, Ham JM, Turcotte JG, Campbell DA Jr. The hepatic artery in liver transplantation 1989;48:438-443.

261. Samuel D, Gillet D, Castaing D, et al. Portal and arterial thrombosis in liver transplantation: a frequent event in severe rejection. Transplant Proc 1989;21:2225-7.

262. Tisone G, Gunson BK, Buckels JAC, et al. Raised hematocrit,

a contributing factor to hepatic artery thrombosis following liver transplantation. Transplantation 1988;46:162-3.

263. Harper PL, Luddington RJ, Carrell RW, et al. Protein C deficiency and portal thrombosis in liver transplantation in children. Lancet 1988;2:924-7.

264. Flint EW, Sumkin JH, Zajko AB, et al. Duplex sonography of hepatic artery thrombosis after liver transplantation. AJR Am J Roentgenol 1988;151:481-3.

265. Lerut J, Tzakis AG, Bron K, et al. Complications of venous reconstruction in human orthotopic liver transplantation. Ann Surg 1987;205:404-14

266. Sayage LH, Husberg BS, Klintmalm GB, Goldstein RM, Gonwa TA. Vascular complications in adult liver transplant patients. Value of postoperative Doppler ultrasound screening and the surgical management of hepatic arterial thrombosis. Clin Transplantation 1989;3:344-8.

267. Bresson-Hadni S, Guerzider P, Miguet JP, et al. Complications de la transplantation hépatique á l'exclusion du rejet. Gastroenterol Clin Biol 1990;14:474-482.

268. Burke GW, Ascher NL, Hunter D, et al. Orthotopic liver transplantation: non operative management of early, acute portal vein thrombosis. Surgery 1988;104:924-8.

269. Lumbreras C, Herrero JA, Noriega AR. Complicaciones infecciosas en el receptor de trasplante hepático. En Riaño D, Dávila PA, Jiménez C, Moreno González E. Manejo perioperatorio del trasplante hepático. ELA. Madrid 1993.

270. Cuervas Mons V, Martínez JA, Dekker A, Starzl TE, Van Thiel DH. Adult liver transplantation: an analysis of the early causes

of death in 40 consecutive cases. Hepatology 1986;6:495-501.

271. Kusne SJ, Dummer JS, Singh N, et al. Infections after liver transplantation: an analysis of 101 consecutive cases. Medicine 1988;67:132-143.

272. Paya CV, Hermans PE, Washington JA, et al. Incidence, distribution and outcome of episodes of infection in 100 orthotopic liver transplantation. Mayo Clin Proc 1989;64:555-564.

273. Colonna JO, Winston DJ, Brill JE, et al. Infectious complications in liver transplantation. Arch Surg 1988;123:360-364.

274. Dominguez EA. Long-term infectious complications of liver transplantation. Semin Liv Dis 1995;15(2):133-138.

275. George DL, Arnow PM, Fox AS, et al. Broelsch C. Bacterial infection as a complication of liver transplantation: epidemiology and risk factors. RID 1991;13:387-396.

276. Cuervas Mons V, Millan I, Gavaler JS, Starzl TE, Van Thiel DH. Prognostic value of preoperatively obtained cilinical and laboratory data in predicting survival following orthotopic liver transplantation. Hepatology 1986;6:922-7.

277. Lobo PI, Rudolf LE, Krieger JN. Wound infections in renal transplant recipients-a complication of urinary tract infections during allograft malfunction. Surgery 1982;92:491-6.

278. Davis JM, Wolff B, Cunningham TF, Drusin L, Dineen P. Delayed wound infection: a 11-year survey. Arch Surg 1982;117:113-7.

279. Wiesner RH, Hermans PE, Rakela J, et al. Selective bowel decontamination to decrease gram-negative aerobic bacterial and Candida colonization and prevent infection after orthotopic liver

transplantation. Transplantation 1988;45:570-4.

280. Castaldo P, Stratta RJ, Wood RP, et al. Clinical spectrum of fungal infections after orthotopic liver transplantation. Arch Surg 1991;126:149-156.

281. Wajszczuk CP, Dummer JS, Ho M, et al. Fungal infections in liver transplant recipients. Transplantation 1985;40:347-353.

282. Fulginiti VA, Scribner R, Groth CG, et al. Infections in recipients of liver homografts. N Engl J Med 1968;279:619-626.

283. Inoue S, Wirman JA, Alexander JV, et al. Candida albicans traslocation across the gut mucosa following burn injury. J Surg Res 1988;44:479-492.

284. Stratta RJ, Shaeffer MS, Markin RS, et al. Cytomegalovirus infection and disease after liver transplantation. An overview. Digest Dis Sci 1992;37(5):673-688.

285. Stratta RJ, Shaefer MS, Markin RS, et al. Clinical patterns of cytomegalovirus disease after liver transplantation. Arch Surg 1989;124:1443-1450.

286. Preiksaitis JK. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. Immunol Allergy Clin North Am 1989;9:137-151.

287. Singh N, Dummer JS, Kusner S, et al. Infections with cytomegalovirus and other herpes viruses in 121 liver transplant recipients: transmission by donated organ and effect of OKT3 antibodies. J Infect Dis 1988;158:124-131.

288. Sayage LH, Gonwa TA, Goldstein RM, Husberg BS, Klintmalm GB. Cytomegalovirus infection and orthotopic liver transplantation. Transplant Int 1989;2:96-101.

289. Bronsther O, Makowka L, Jaffe R, et al. Ocurrence of cytomegalovirus hepatitis in liver transplant patients. J Med

Virol 1988;24:423-434.

290. Sutherland DER, Chan FY, Foucar E, Simmons RL, Howard RJ, Najarian JS. The bleeding cecal ulcer in transplant patients. Surgery 1979;86:386-398.

291. Meyers JD, Florurnoy N, Thomas ED. Risk factors for cytomegalovirus infection after human marrow transplantation. J Infect Dis 1986;153:478-488.

292. Peterson PK, Balfour HH Jr, Fryd DS, Ferguson R, Kronenberg R, Simmons RL. Risk factors in the development of cytomegalovirus-related pneumonia in renal transplant recipients. J Infect Dis 1983;48:1121.

293. Winston DJ, Gale RP, Meyer DV, Young LS. Infectious complications of human bone marrow transplantation. Medicine 1979;58:1-31.

294. Pecego R, Hill R, Applebaum FR, et al. Interstitial pneumonitis following autologous bone marrow transplantation. Transplantation 1986;42:515-517.

295. Palestine AG. Clinical aspects of cytomegalovirus retinitis. Rev Infect Dis 1988;10(3):S515.

296. Smiley ML, Wlodavir CG, Grossman RA, et al. The role of pretransplant immunity in protection from cytomegalovirus disease following renal transplantation. Transplantation 1985;40:157-161.

297. Dunn DL, Mayoral JL, Gillingham KJ, et al. Treatment of invasive cytomegalovirus disease in solid organ transplant patients with ganciclovir. Transplantation 1991;51:98-106.

298. Kusne S, Schwartz M, Breining MK, et al. Herpes Simplex virus hepatitis after solid organ transplantation in adults. J Infect Dis 1991;163:1001-1007.

299. Telenti A, Smith TF, Ludwig J, Keating MR, Krom RAF, Wiesner RH. Epstein-Barr virus and persistent graft dysfunction after liver transplantation. Hepatology 1991;14(2):282-286.

300. Kennedy EM, Wood RP, Shaw BW Jr. Primary nonfunction. Is there a contribution from the back table bath ?. Transplantation 1990;49(4):739-743.

301. Grazi GL, Mazziotti A, Sama C, Stefanini GF, Gozzetti G. Reversal of primary liver graft non-function using prostaglandins. Hepato-Gastroenterol 1991;38:254-256.

302. Cisneros C, Guillén F, Gómez R, et al. Analysis of warm ischemia time for prediction of primary nonfunction of the hepatic graft. Transplant Proc 1991;23(3):1976.

303. Kamath GS, Plevak DJ, Wiesner RH, et al. Primary nonfunction of the liver graft: when should we retransplant ?. Transplant Proc 1991;23(3):1954.

304. Jiménez Romero C. Análisis de los resultados del trasplante hepático en función de la edad del donante. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid 1991.

305. Roberts JR, Ascher NL, Lake J, et al. Graft vs. host disease after liver transplantation in humans: a report of four cases. Hepatology 1991;14:274-281.

306. Mañez R, González-Pinto I. El rechazo en el trasplante hepático: mecanismos inmunopatológicos, prevención y tratamiento. En: Riaño D, Dávila PA, Jiménez C, Moreno González E. Manejo perioperatorio del trasplante hepático. ELA. Madrid 1993.

307. Calmus Y, Bioulac-Sage P, Houssin D, Balabaud C. Le rejet en transplantation hépatique. Gastroenterol Clin Biol 1991;13:984-996.

308. Snover DC, Freese DK, Sharp HL, et al. Liver allograft rejection: an analysis of the use of biopsy in determining the outcome of rejection. Am J Surg Pathol 1987;11:1-10.

309. Kemnitz J, Gubernatis G, Buzendahl H, Ringe B, Pichlmayr R, Georgii A. Criteria for the histopathological classification of liver allograft rejection and their clinical relevance. Transplant Proc 1989;21:2208-2210.

310. Bäckman L, Gibbs J, Levy M, et al. Causes of late graft loss after liver transplantation. Transplantation 1993;55(5):1078-1082.

311. Knechtle S, D'Alessandro A, Reed A, et al.Liver retransplantation: the University of Wisconsin experience. Transplant Proc 1991;23(3):1955.

312. Shaw BW Jr, Wood RP. Improved results with retransplantation of the liver. Transplant Proc 1989;21(1):2407-2408.

313. Morel P, Rilo HLR, Tzakis S, Todo S, Gordon RD, Starzl TE. Liver retransplantation in adults: overall results and determinant factors affecting the outcome. Transplant Proc 1991;23(6):3029-3031.

314. Jiménez Romero C, Moreno González E, Loinaz Segurola C, Moreno Sanz C, Riaño D. Retrasplante hepático. En: Riaño D, Dávila PA, Jiménez C, Moreno González E. Manejo perioperatorio del trasplante hepático. ELA. Madrid 1993.

315. Shaw BW Jr, Gordon RD, Iwatsuki S, Starzl TE. Retrasplantation of the liver. Semin Liv Dis 1985;5(4):394-401.

316. Gordon RD, Todo S, Tzakis AG, et al. Liver transplantation under cyclosporine: a decade of experience. Transplant Proc 1991;23(1):1393-1396.

317. Iwatsuki S, Starzl TE, Gordon RD, et al. Late mortality and morbidity after liver transplantation. Transplant Proc 1987;19(1):2373-2377.

318. Llach J, Rimola A, Arroyo V, et al. Trasplante hepático: selección de candidatos y resultados obtenidos en un programa para pacientes adultos. Med Clin (Barc) 1991;96:41-46.

319. Shaw BW Jr, Wood RP, Stratta RJ, Pillen TJ, Langnas AN. Stratifying the causes of death in liver transplant recipients. An approach to improving survival. Arch Surg 1989;124:895-900.

320. Goldstein RM, Klintmalm GK, Husberg BS, Gonwa TA, Polter D. Liver transplantation: a review of the first 200 patients. Transplant Proc 1991;23(2):1780-1781.

321. Calleja Kempin J, Clemente Ricote G, Pérez Ferreiroa J, et al. Programa de trasplante hepático del Hospital General Universitario Gregorio Marañón: análisis de los 100 primeros pacientes. Rev Clin Esp 1995;195(4):207-213.

322. Moreno González E. Consideraciones sobre el trasplante hepático en la actualidad (editorial). Cir Esp 1995;57(5):405-406.

323. Wood RP, Ozaki CF, Katz SM, Monsour HP Jr, Dyer CH, Johnston TD. Trasplante de hígado: los últimos 10 años. Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica 1994;5:1191-1213.

324. Delmonico FL, Jenkins RL, Freeman R, et al. The high risk allograft recipient. Arch Surg 1992;127:579-584.

325. Sheil AGR, Thompson JF, McCaughan GW, et al. Determinants of successful liver transplantation. Transplant Proc 1990;22(5):2144-2145.

326. Baliga P, Merion RM, Turcotte JG, et al. Preoperative risk

factor assesment in liver transplantation. Surgery 1992;112(4):704-711.

327. Yokoyama I, Sheahan DG, Carr B, et al. Clinicopathologic factors affecting patiente survival and tumor recurrence after orthotopic liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Transplant Proc 1991;23(4):2194-2196.

328. Moreno González E, Loinaz C, García I, et al. Orthotopic liver transplantation in 35 patients with fulminant hepatic failure. Transplant Proc 1994;26(6):3640-3641.

329. Adler M, Gavaler JS, Duquesnoy R, et al. Relationship between the diagnosis, preoperative evaluation, and prognosis after orthotopic liver transplantation. Ann Surg 1988;208(2):196-202.

330. Barroso García de Silva E, Gore SM, White DJG, Bourgeon A, Rolles K, Calne RY. An analysis of risk factors in liver transplantation. Transplant Proc 1986;18(5):1210-1212.

331. Succesful liver transplantation in older patients raises new hopes, challenges, ethics questions. JAMA 1990;264(4):428,430.

332. Stieber AC, Gordon RD, Todo S, et al. Liver transplantation in patients over sixty years of age. Transplantation 1991;51(1):271-273.

333. Pirsch JD, Kalayoglu M, D'Alessandro AM, et al. Orthotopic liver transplantation in patients 60 years of age and older. Transplantation 1991;51(2):431-433.

334. Pillay P, Van Thiel DH, Gavaler JS, Starzl TE. Effect on race upon organ donation and recipient survival in liver transplantation. Digest Dis Sci 1990;35(11):1391-1396.

335. Gonwa TA, Morris CA, Mai ML, Husberg BS, Goldstein RM,

Klintmalm GB. Race and liver transplantation. Arch Surg 1991;126:1141-1143.

336. Shaw BW Jr. Exclusion criteria for liver transplant recipients. Transplant Proc 1989;21(3):3484-3486.

337. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: Child CG, ed. The liver and portal hypertension. W.B. Saunders. Philadelphia, Pennsylvania 1964:1-85.

338. Doberneck RC, Sterling WA, Allison DC. Morbidity and mortality after operation in nonbleeding cirrhotic patients. Am J Surg 1983;146:306-309.

339. Maggi U, Rossi G, Colledan M, et al. Child-Pugh score and liver transplantation. Transplant Proc 1993;25(2):1769-1770.

340. Cassinello F, Gómez-Arnau J, Andueza A, et al. Prognostic value of the APACHE II, SAPS, and TISS indexes in short term survival of liver transplant patients. Transplant Proc 1993;25(2):1802.

341. Mazzaferro V, Todo S, Tzakis AG, Stieber Ac, Makowka L, Starzl TE. Liver transplantation in patients with previous portasystemic shunt. Am J Surg 1990,160:111-116.

342. Turrion VS, Mora NP, Cofer JB, et al. Retrospective evaluation of liver transplantation for cirrhosis: a comparative study of 100 patients with or without previous porto-systemic shunt. Transplant Proc 1991;23(1):1570-1571.

343. Aboujaoude MM, Grant DR, Ghent CN, Mimeault RE, Wall WJ. Effect of portasystemic shunts on subsequent transplantation of the liver. Surg Gynecol Obstet 1991;172:215-219.

344. Cherqui D, Duvoux C, Rahmouni A, et al. Orthotopic liver transplantation in the presence of partial or total portal vein

thrombosis: problems in diagnosis and management. World J Surg 1993;17:669-674.

345. Shaked A, Busuttil RW. Liver transplantation in patients with portal vein thrombosis and central portocaval shunts. Ann Surg 1991;214(6):696-702.

346. Stieber AC, Zetti G, Todo S, et al. The spectrum of portal vein thrombosis in liver transplantation. Ann Surg 1991;213(3):199-206.

347. Gugenheim J, Samuel D, Reynes M, Bismuth H. Liver transplantation across blood group barriers. Lancet 1990;336:519-23.

348. Lo CM, Shaked A, Busuttil RW. Risk factors for liver transplantation across the ABO barrier. Transplantation 1994;58(5):543-7.

349. Nikaein A, Backman L, Jennings L, et al. HLA compatibility and liver transplant outcome. Improved patient survival by HLA and cross-matching. Transplantation 1994;58(7):786-92.

350. 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;39:532-6.

351. Moia M, Martinelli I, Gridelli B, Langer M, Galmarini D, Mannucci PM. Prognostic value of hemostatic paramenters after liver transplantation. Journal of hepatology 1992;15:125-8.

352. Danovitch GM, Wilkinson AH, Colonna JO, Busuttil RW. Determinants of renal failure in patients receiving orthotopic liver transplants (Abstract). Kidney Int 1987;31:195.

353. Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, Husberg BS, Klintmalm GB.

Long term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome. Experience in 300 patients. Transplantation 1991;51(2):428-430.

354. Shaw BW Jr, Wood RP, Gordon RD, Iwatsuki S, Gillquist WP, Starzl TE. Influence of selected patient variables and operative blood loss on six-month survival following liver transplantation. Semin Liver Dis 1985;5:385-93.

355. Van Thiel DH, Finkel R, Friedlander L, Gavaler JS, Wright HI, Gordon R. The association of IgA deficiency but not IgG or IgM deficiency with a reduced patient and graft survival following liver transplantation. Transplantation 1992;54(2):269-273.

356. Cheng SS, Pinson CW, Lopez RR, Crass RA, Johnson RS. Effect of donor-disseminated intravascular coagulation in liver transplantation. Arch Surg 1991;126:1292-1296.

357. Clavien PA, Camargo CA Jr, Croxford R, Langer B, Levy GA, Greig PD. Definition and classification of negative outcomes in solid organ transplantation. Application in liver transplantation. Ann Surg 1994;220(2):109-20.

358. Dunn DL, Morel Ph, Schlumpf R, et al. Evidence that combined procurement of pancreas and liver grafts does not affect transplant outcome. Transplantation 1991;51(1):150-157.

359. Furokawa 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(5):1000-1004.

360. Belzer FO, D'Alessandro AM, Hoffmann RM, et al. The use of UW solution in clinical transplantation. A 4-year experience. Ann

Surg 1992;215(6):579-585.

361. Campbell DA Jr, Merion RM, Ham JM, Lucey MR, Henley KS, Turcotte G. Hepatic preservation with University of Wisconsin solution is associated with reduced allograft rejection. Transplant Proc 1991;23(1):1547-1549.

362. Palomo JC, Jiménez C, Moreno E, et al. Effects of intraoperative blood transfusion on rejection and survival after orthotopic liver transplantation. Transplant Proc 1995;27(4):2326-2327.

363. Moreno González E, Gómez Sanz R, García García I, et al. Trapianto epatico ortotopico parziale (segmentario). Esperienza clinica. Chirurgia Gastroenterologica 1993;27(1):35-48.

364. Avolio AW, Agnes S, Magalini SC, Nanni G, Castagneto M. Quantification of liver damage and prediction of 1-year survival after liver transplantation by a multifactorial "recovery score". Transplant Proc 1993;25(2):1868-1869.

365. Kamejike W, Bardelski M, Steinhoff G, et al. Adenine nucleotide metabolism and its relation to organ viability in human liver. Transplantation 1988;45:138-143.

366. Martinelli I, Moia M, Panzeri D, Tondo L, Mannucci PM. Prognostic value of the activated partial thromboplastin time after orthotopic liver transplantation: a prospective study. Journal of Hepatology 1994;21(5):917.

367. Nasraway SA, Klein RD, Spanier TB, et al. Hemodinamic correlates of outcome in patients undergoing orthotopic liver transplantation. Evidence for early postoperative myocardial depression. Chest 1995;107(1):218-224.

368. Ishitani M, Wilkowski M, Stevenson W, Pruett T. Outcome of

patients requiring hemodialysis after liver transplantation. Transplant Proc 1993;25(2):1762-1763.

369. Greif F, Bronsther OL, Van Thiel DH, et al. The incidence, timing, and management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. Ann Surg 1994;219:40-45.

370. Popescu I, Sheiner P, Mor E, et al. Biliary complications in 400 cases of liver transplantation. Mt Sinai J Med 1994;219:40-45.

371. Ramírez P, Parrilla P, Bueno FS, et al. Reoperation for biliary tract complications following liver transplantation. Br J Surg 1993;80:1426-1428.

372. Todo S, Fung JJ, Starzl TE, et al. Single-center experience with primary orthotopic liver transplantation with FK 506 inmunosuppresion. Ann Surg 1994;220(3):297-308.

373. The US Multicenter FK 506 Liver Study Group. A comparaison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppresion in liver transplantation. N Eng J Med 1994;331(17):1110-5.

374. Platz KP, Mueller AR, Bechstein WO, Blumhardt G, Neuhaus P. Causes of death following liver transplantation in FK 506 -and cyclosporine- treated patients. Transplant Proc 1994;26(6):3133-3134.

375. Agnes S, Avolio AW, Magalini SC, Foco M, Castagneto M. Is primary nonfunction still a suitable indication for liver retransplantation ? Transplant Proc 1991;23(4):2261-2262.

376. Klintmalm GB, Nery JR, Husberg BS, Gonwa TA, Tillery GW. Rejection in liver transplantation. Hepatology 1989;10:978-985.

377. Katz E, Mor E, Schwartz ME, Theise N, Patel T, Miller CM. Preservation injury in clinical liver transplantation: incidence

and effect on rejection and survival. Clin Transplant 1994;8(5):492-6.

378. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, et al. What is subjective global assesment of nutritional status? JPEN 1987;11:8-13.

379. Trey C, Davidson V. The management of fulminant hepatic failure. En: Popper H, Schaffer F, eds. Progress in liver disease. Vol 3. Grune and Stratton. New York 1970; 292-298.

380. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pitroni ML, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding varices. Br J Surg 1973; 60:646-649.

381. Busuttil RW, Shaked A, Millis JM, et al. One thousand liver transplants. The lessons learned. Ann Surg 1994;219(5):490-7.

382. Rayes N, Bechstein WO, Keck H, Blumhardt G, Lohmann R, Neuhaus P. Todesursachen nach lebertransplantation: eine analyse von 41 fallen bei 382 patienten. Zentralbl Chir 1995;120(6):435-8.

383. Bismuth H, Farges O, Castaing D, et al. Evaluation des resultats de la transplantation hepatique: experience sur une serie de 1052 transplantations. Presse Med 1995;24(24):1106-14.

384. Roberts MS, Pinson CW, Karlson C, Stone M, Rohrer R, Jenkins RL. Predictors of intraoperative death and long term survival in liver transplantation: a multistage analysis. Transplant Proc 1989;21(1):2439-42.

385. Poyato González A, De la Mata García M, Rufián Peña S, Gómez Camacho F, Vignote Alguacil ML, Miño Fugarolas G. Factores pronósticos en el trasplante hepático. ¿Es útil el test de lidocaína?. Rev Esp Enf Digest 1996;88(5):344-350.

386. Gonwa TA, Klintmalm GB, Levy M, Jennings LS, Goldstein RM, Husberg BS. Impact of pretrasplant renal function on survival after liver transplantation. Transplantation 1995;59(3):361-5.

387. 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(8):1124-33.

388. Oellerich M, Burdelski M, Ringe B, et al. Functional state of the donor liver and early outcome of transplantation. Transplant Proc 1991;23:1575-78.

389. González A, Gómez-Arnau J, Pensado A, Peral A, Pascual E, Cuervas Mons V. Bioquímica sérica en el postoperatorio inmediato del trasplanta hepático. En: Riaño D, Dávila PA, Jiménez C, Moreno González E. Manejo perioperatorio del trasplante hepático. ELA. Madrid 1993.

390. Cofer JB, Klintmalm GB, Howard TK, et al. A comparison of UW with Eurocollins preservation solution in liver transplantation. Transplantation 1990;49:1088-93.

391. Hutchinson DE, Genton E, Porter KA, et al. Platelets changes following clinical and experimental hepatic homotransplantation. Arch Surg 1968;97:27-33.

392. Tollemar J, Hockerstedt K, Ericzon BG, Jalanko H, Rindgen O. Liposomal amphotericin B prevents invasive fungal infections in liver transplant recipients. A randomized, placebo-controlled study. Transplantation 1995;59(1):45-50.

393. Gómez-Arnau J, García del Valle S, González A, et al. Cuidados generales en el postoperatorio inmediato del trasplante hepático. En: Riaño D, Dávila PA, Jiménez C, Moreno González E.

Manejo perioperatorio del trasplante hepático. ELA. Madrid 1993.

394. Ozaki CF, Katz SM, Monsour HP Jr, Dyer CH, Wood RP. Complicaciones quirúrgicas del trasplante de hígado. Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica 1994;5:1215-28.

395. Dunn SP, Billmire DF, Falkenstein K, et al. Rejection after pediatric liver transplantation is not the limiting factor to survival. J Pediatr Surg 1994;29(8):1141-3.

[illegible] EN EL DÍA DE HOY LA [illegible] TESIS

TITULADA: Factores que influyen sobre la mortalidad en el trasplante hepático

DE LA [illegible]

Fernando Palma Carazo

OBTUVO PO[illegible] CALIFICACIÓN DE Apto cum laude (Unanimidad)

[illegible], 5 de Diciembre de 1996

El Presidente,

El Vocal,

El Vocal,

El Vocal,

Vocal Secretario