

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**FACTORES PRONOSTICOS EN EL
DESARROLLO DE LA DISFUNCION
PRIMARIA DEL INJERTO Y SU INFLUENCIA
EN LOS RESULTADOS DEL TRASPLANTE
HEPATICO.**

CARLOS MORENO SANZ

MADRID, 1996

AUTOR: Carlos Moreno Sanz

TITULO:

**FACTORES PRONOSTICOS EN EL DESARROLLO
DE LA DISFUNCION PRIMARIA DEL INJERTO Y SU
INFLUENCIA EN LOS RESULTADOS DEL
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

El trabajo realizado por D. Carlos Moreno Sanz, con el título "Factores pronósticos en el desarrollo de la disfunción primaria del injerto y su influencia en los resultados del trasplante hepático", y dirigido por el Prof. E. Moreno González y por el Prof. C. Jiménez Romero, de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, reúne todas las condiciones requeridas para ser expuesto y discutido en la obtención del Grado de Doctor.

V.º B.º
EL TUTOR (2)

Fdo.: _____

(fecha y firma)

D.N.I.:

El Director de la Tesis

D.N.I.: 4.537.200

~~Prof. C. Jiménez Romero~~

Fdo.: _____

Prof. E. Moreno González
D.N.I.: 359.490

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

La Tesis Doctoral "FACTORES PRONOSTICOS EN EL DESARROLLO DE LA DISFUNCION PRIMARIA DEL INJERTO Y SU INFLUENCIA DE LOS RESULTADOS DEL TRASPLANTE HEPATICO", realizada por D. Carlos Moreno Sanz, ha sido considerada por el Consejo del Departamento apta para ser presentada ante el Tribunal Calificador.

Fecha reunión
Consejo Departamento
30 de octubre de 1995

El Director del Departamento

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

12-XII-95

INDICE.-

INDICE	I
AGRADECIMIENTOS	XIII
ABREVIATURAS	XVI
<u>1. INTRODUCCION</u>	1
<u>1.1. TRASPLANTE HEPATICO</u>	2
1.1.1 DONANTES	2
1.1.1.1. RECONOCIMIENTO Y EVALUACION DE LOS DONANTES.	2
1.1.1.1.1. Causas de muerte cerebral.	3
1.1.1.1.2. Diagnóstico de muerte cerebral.	3
1.1.1.1.3. Valoración del donante.	4
1.1.1.1.4. Criterios de exclusión del donante.	6
1.1.1.1.5. Mantenimiento del donante.	7
1.1.1.1.5.1. Aparato respiratorio.	7
1.1.1.1.5.2. Aparato cardiocirculatorio.	8
1.1.1.1.5.3. Diabetes insípida.	10
1.1.1.1.5.4. Equilibrio hidroelectrolítico.	10
1.1.1.1.5.6. Hipotermia.	11
1.1.1.1.5.7. Infecciones.	11
1.1.1.1.5.8. Anemia.	11
1.1.1.1.5.9. Coagulación.	12
1.1.1.1.5.10. Sistema endocrino.	12
1.1.1.2. OBTENCION Y PRESERVACION DE ORGANOS PARA TRASPLANTE.	12
1.1.1.2.1. Manejo intraoperatorio del donante.	13
1.1.1.2.2. Técnicas de extracción hepática.	13
1.1.1.2.2.1. Extracción estandar.	15
1.1.1.2.2.2. Extracción rápida.	16
1.1.1.2.2.3. Extracción combinada.	16
1.1.1.2.3. Soluciones de preservación.	17
1.1.1.2.3.1. Solución de Collins.	17
1.1.1.2.3.2. Solución de Belzer.	21
1.1.2. RECEPTORES.	21
1.1.2.1. INDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPATICO.	21

1.1.2.1.1. Insuficiencia hepática aguda grave.	23
1.1.2.1.2. Insuficiencia hepática crónica grave.	23
1.1.2.1.2.1. Enfermedades colestásicas.	25
1.1.2.1.2.2. Enfermedades hepatocelulares.	27
1.1.2.1.2.3. Enfermedades vasculares.	32
1.1.2.1.3. Tumores hepáticos.	33
1.1.2.1.3.1. Hepatocarcinoma.	34
1.1.2.1.3.2. Hepatoblastoma.	35
1.1.2.1.3.3. Hemangioendotelioma epitelióide.	35
1.1.2.1.3.4. Colangiocarcinoma.	35
1.1.2.1.3.5. Angiosarcoma.	36
1.1.2.1.3.6. Metástasis.	36
1.1.2.1.3.7. Histiocitosis X.	37
1.1.2.1.4. Hepatopatías metabólicas.	37
1.1.2.1.4.1. Déficit de alfa-1-antitripsina.	38
1.1.2.1.4.2. Enfermedad de Wilson.	39
1.1.2.1.4.3. Galactosemia.	39
1.1.2.1.4.4. Tirosinemia.	40
1.1.2.1.4.5. Síndrome de Crigler-Najjar.	40
1.1.2.1.4.6. Hemocromatosis.	41
1.1.2.1.4.7. Glucogenosis.	41
1.1.2.1.4.8. Porfiria eritrohepática.	42
1.1.2.1.4.9. Porfiria cutánea tarda.	42
1.1.2.1.4.10. Porfiria eritropoyética congénita.	43
1.1.2.1.4.11. Hemofilia.	43
1.1.2.1.4.12. Otras.	43
1.1.2.1.5. Fracaso de un trasplante previo.	44
1.1.2.1.6. Otras etiologías poco frecuentes.	44
1.1.2.2. CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.	45
1.1.2.3. CUANDO REALIZAR EL TRASPLANTE HEPÁTICO.	48
1.1.2.4. TÉCNICA QUIRÚRGICA DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.	49
1.1.2.4.1. Trasplante hepático ortotópico total.	49

1.1.2.4.1.1. Técnica de hepatectomía en el receptor.	50
1.1.2.4.1.2. Técnica de implante.	51
1.1.2.4.2. Trasplante hepático ortotópico parcial.	52
1.1.2.4.2.1. Trasplante hepático parcial "reducido".	53
1.1.2.4.2.2. Trasplante hepático parcial "dividido".	53
1.1.2.4.2.3. Trasplante hepático parcial de donante vivo.	54
1.1.2.4.3. Trasplante de órganos abdominales en racimo.	54
1.1.2.4.4. Trasplante de vísceras abdominales múltiples.	55
1.1.2.5. INMUNOLOGIA DEL TRASPLANTE HEPATICO.	55
1.1.2.5.1. Compatibilidad ABO.	55
1.1.2.5.2. Compatibilidad HLA.	56
1.1.2.5.3. Fármacos y pautas de inmunosupresión.	57
1.1.2.5.3.1. Corticoides.	57
1.1.2.5.3.2. Azatioprina.	59
1.1.2.5.3.3. Ciclosporina A.	59
1.1.2.5.3.4. Globulinas antilinfocíticas.	61
1.1.2.5.3.5. OKT ₃ .	62
1.1.2.5.3.6. FK 506.	63
1.1.2.6. COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE HEPATICO.	64
1.1.2.6.1. Rechazo.	64
1.1.2.6.1.1. Rechazo hiperagudo.	64
1.1.2.6.1.2. Rechazo agudo.	65
1.1.2.6.1.3. Rechazo crónico.	67
1.1.2.6.2. Complicaciones quirúrgicas.	69
1.1.2.6.2.1. Hemorragia intraperitoneal.	69
1.1.2.6.2.2. Infección intraabdominal.	70
1.1.2.6.2.3. Hemorragia gastrointestinal.	70
1.1.2.6.2.4. Perforación de víscera hueca.	71
1.1.2.6.2.5. Obstrucción intestinal.	71
1.1.2.6.2.6. Pancreatitis.	71
1.1.2.6.2.7. Infarto esplénico.	72
1.1.2.6.2.8. Complicaciones de la herida quirúrgica.	72

1.1.2.6.2.9. Complicaciones de la vía biliar.	73
1.1.2.6.2.10. Complicaciones vasculares.	75
1.1.2.6.2.10.1. Trombosis arterial.	75
1.1.2.6.2.10.2. Estenosis arterial.	75
1.1.2.6.2.10.3. Rotura de la arteria hepática.	76
1.1.2.6.2.10.4. Trombosis portal.	76
1.1.2.6.3. Complicaciones no quirúrgicas.	77
1.1.2.6.3.1. Infecciones posoperatorias.	77
1.1.2.6.3.2. Complicaciones cardiopulmonares.	79
1.1.2.6.3.3. Complicaciones neurológicas.	80
1.1.2.6.3.4. Complicaciones renales.	80
1.1.2.6.4. Recidiva de la enfermedad causal.	81
1.1.2.6.5. Mortalidad del trasplante hepático.	82
1.1.2.6.6. Supervivencia y calidad de vida.	84
1.1.2.6.6.1. Supervivencia.	84
1.1.2.6.6.2. Calidad de vida.	84
1.2. <u>DISFUNCION PRIMARIA.</u>	85
1.2.1. DEFINICION.	85
1.2.2. EPIDEMIOLOGIA.	88
1.2.3. DIAGNOSTICO.	88
1.2.4. FACTORES DE RIESGO.	90
1.2.4.1. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL DONANTE.	90
1.2.4.1.1. Edad.	90
1.2.4.1.2. Sexo.	92
1.2.4.1.3. Raza.	92
1.2.4.1.4. Grupo sanguíneo ABO.	92
1.2.4.1.5. Causa de muerte.	92
1.2.4.1.6. Duración de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos.	93
1.2.4.1.7. Bioquímica hepática.	94
1.2.4.1.8. Utilización de drogas vasoactivas.	95
1.2.4.1.9. Insuficiencia respiratoria.	95
1.2.4.1.10. Esteatosis hepática.	96

1.2.4.1.11. Anomalías vasculares.	98
1.2.4.2. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA EXTRACCION.	98
1.2.4.2.1. Equipos de trasplante.	98
1.2.4.2.2. Tipo de extracción.	99
1.2.4.2.3. Extracción combinada hepática y pancreático-duodenal.	100
1.2.4.2.4. Obtención de órganos de donante vivo.	100
1.2.4.3. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA PRESERVACION.	101
1.2.4.4. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA PREPARACION.	106
1.2.4.4.1. Preparación del injerto en banco.	106
1.2.4.4.2. Utilización de injertos parciales.	107
1.2.4.5. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL RECEPTOR.	107
1.2.4.5.1. Edad.	107
1.2.4.5.2. Sexo.	108
1.2.4.5.3. Raza.	108
1.2.4.5.4. Histocompatibilidad HLA.	108
1.2.4.5.5. Estado preoperatorio.	109
1.2.4.5.6. Función renal.	109
1.2.4.5.7. Trasplante previo.	110
1.2.4.5.8. Otros factores.	110
1.2.4.6. FACTORES DE RIESGO PEROPERATORIOS.	111
1.2.4.6.1. Utilización de hemoderivados.	111
1.2.4.6.2. Tiempo de isquemia caliente.	111
1.2.4.6.3. Otros factores.	112
1.2.5. PREDICCIÓN DEL DESARROLLO DE DISFUNCION PRIMARIA.	113
1.2.5.1. FLUJO DE BILIS Y DETERMINACION DE SUS COMPONENTES.	113
1.2.5.2. DETERMINACION DE FACTORES DE COAGULACION.	114
1.2.5.3. ACLARAMIENTO DE VERDE DE INDOCIANINA.	115
1.2.5.4. ACLARAMIENTO DE LACTATO.	115
1.2.5.5. ACLARAMIENTO DE AMINOACIDOS.	116
1.2.5.6. NIVELES SERICOS DE ACIDOS BILIARES.	116
1.2.5.7. CAPACIDAD DE ELIMINACION DE GALACTOSA.	117
1.2.5.8. DETERMINACION DE MONOETIL-GLICINEXILIDINA.	117
1.2.5.9. NIVELES DE NUCLEOTIDOS DE ADENINA.	118
1.2.5.10. PROPORCION DE CUERPOS CETONICOS.	119

1.2.5.9. NIVELES DE NUCLEOTIDOS DE ADENINA.	118
1.2.5.10. PROPORCION DE CUERPOS CETONICOS.	119
1.2.5.11. ACTIVIDAD DE LA LECITIN-COLESTEROL ACILTRANSFERASA.	120
1.2.5.12. ADHESION DE PLAQUETAS EN EL HIGADO DONANTE.	121
1.2.5.13. NIVELES DE ENDOTOXINA.	121
1.2.5.14. DETERMINACION DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL.	122
1.2.5.15. CONSUMO DE OXIGENO.	123
1.2.5.16. RELACION TEJIDO HEPÁTICO HIDRATADO/DESHIDRATADO.	124
1.2.5.17. RELACION TISULAR SODIO/POTASIO.	124
1.2.5.18. ESPECTROMETRIA DE RESONANCIA.	124
1.2.6. TRATAMIENTO DE LA DISFUNCION PRIMARIA.	125
1.2.6.1. UTILIZACION DE PROSTAGLANDINAS Y SUS ANALOGOS.	125
1.2.6.2. RETRASPLANTE.	127
1.2.7. PRONOSTICO.	131
2. <u>OBJETIVOS.</u>	133
3. <u>PACIENTES Y METODOS.</u>	145
3.1. <u>MUESTRA.</u>	146
3.1.1. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.	146
3.1.2. CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA.	147
3.1.3. GRUPOS DE ESTUDIO.	147
3.2. <u>METODOLOGIA EN EL MANEJO DE LA MUESTRA.</u>	149
3.2.1. METODOLOGIA EN LA SELECCION Y OBTENCION DE LOS INJERTOS.	149
3.2.1.1. CRITERIOS EN LA SELECCION DE LOS DONANTES.	149
3.2.1.2. CARACTERISTICAS DE LOS DONANTES.	151
3.2.1.2.1. Edad y sexo.	151
3.2.1.2.2. Causa de muerte.	151
3.2.1.2.3. Características en el período preoperatorio.	152
3.2.1.2.4. Pruebas de laboratorio.	152
3.2.1.3. EXTRACCION DEL HIGADO DONANTE.	155
3.2.1.4. CALIDAD DE LOS INJERTOS.	157
3.2.1.5. PREPARACION DEL INJERTO EN BANCO.	158
3.2.2. METODOLOGIA EN LA SELECCION Y MANEJO DE LOS RECEPTORES.	158

3.2.2.1. PROTOCOLO DE ESTUDIO PREOPERATORIO.	158
3.2.2.2. CARACTERISTICAS DE LOS RECEPTORES.	160
3.2.2.2.1. Edad y sexo.	160
3.2.2.2.2. Cirugía abdominal previa.	161
3.2.2.2.3. Infecciones previas.	161
3.2.2.2.4. Indicaciones del trasplante.	162
3.2.2.2.5. Pruebas de laboratorio.	162
3.2.2.2.6. Estado nutricional.	165
3.2.2.2.7. Encefalopatía hepática.	166
3.2.2.2.8. Clasificación de Child-Pugh.	167
3.2.2.2.9. Clasificación UNOS.	168
3.2.2.2.10. Compatibilidad donante-receptor.	168
3.2.2.3. IMPLANTE DEL INJERTO EN EL RECEPTOR.	169
3.2.2.3.1. Preparación y anestesia.	169
3.2.2.3.2. Técnica quirúrgica del implante.	170
3.2.2.3.3. Características del período peroperatorio y tiempos de isquemia.	172
3.2.2.4. VALORACION DEL FUNCIONAMIENTO DEL INJERTO.	173
3.2.2.4.1. Período intraoperatorio.	173
3.2.2.4.2. Período posoperatorio.	174
3.2.2.5. MANEJO POSOPERATORIO.	175
3.2.2.5.1. Medidas generales.	175
3.2.2.5.2. Inmunosupresión.	176
3.2.2.6. MANEJO DE LOS PACIENTES CON DISFUNCION PRIMARIA.	178
3.2.2.6.1. Mantenimiento de los pacientes con disfunción primaria.	178
3.2.2.6.1.1. Sistema cardiovascular.	178
3.2.2.6.1.2. Aparato respiratorio.	179
3.2.2.6.1.3. Sistema hematológico.	179
3.2.2.6.1.4. Función renal.	179
3.2.2.6.1.5. Sistema nervioso central.	180
3.2.2.6.1.4. Sistema metabólico.	180
3.2.2.6.1.5. Aparato digestivo.	180
3.2.2.6.2. Retrasplante.	181

3.2.2.7. COMPLICACIONES POSTRASPLANTE.	181
3.2.2.7.1. Rechazo agudo.	181
3.2.2.7.2. Rechazo crónico.	182
3.2.2.7.3. Infecciones.	182
3.2.2.7.4. Complicaciones quirúrgicas .	183
3.2.2.7.5. Complicaciones relacionadas con la inmunosupresión.	184
3.3. <u>PARAMETROS ANALIZADOS.</u>	184
3.4. <u>METODO ESTADISTICO.</u>	188
3.4.1. ESTADISTICA DESCRIPTIVA.	188
3.4.2. ANALISIS MULTIVARIABLE.	190
3.4.3. ANALISIS DE LA SUPERVIVENCIA.	191
3.4.4. CALCULO DE LAS CURVAS DE SUPERVIVENCIA.	192
4. <u>RESULTADOS.</u>	193
4.1. <u>CARACTERISTICAS DE LOS DONANTES.</u>	194
4.1.1. CARACTERISTICAS CLINICAS.	194
4.1.1.1. EDAD.	194
4.1.1.2. SEXO.	195
4.1.1.3. CAUSA DE MUERTE.	195
4.1.1.4. ESTANCIA EN UCI	196
4.1.1.5. PARADA CARDIACA.	197
4.1.1.6. HIPOTENSION ARTERIAL.	197
4.1.1.7. OLIGURIA.	197
4.1.1.8. FIEBRE.	197
4.1.1.9. TRANSFUSIONES.	198
4.1.1.10. ADMINISTRACION DE DOPAMINA.	198
4.1.1.11. ADMINISTRACION DE OTROS FÁRMACOS.	198
4.1.2. DATOS DE LABORATORIO DE LOS DONANTES.	200
4.1.3. CALIDAD DE LOS INJERTOS.	204
4.1.3.1. ASPECTO MACROSCOPICO.	204
4.1.3.2. ESTEATOSIS.	205
4.1.3.3. LESION DE PRESERVACION.	206
4.1.4. PRESERVACION Y PREPARACIO DEL INJERTO.	207

4.1.4.1. SOLUCION DE PRESERVACION.	207
4.1.4.2. PREPARACION DEL INJERTO.	208
4.2. <u>CARACTERISTICAS DE LOS RECEPTORES.</u>	210
4.2.1. CARACTERISTICAS CLINICAS.	210
4.2.1.1. EDAD.	210
4.2.1.2. SEXO.	211
4.2.1.3. CIRUGIA PREVIA.	211
4.2.1.4. ENFERMEDADES PREVIAS.	211
4.2.1.5. INFECCIONES PREVIAS.	211
4.2.1.6. HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA.	212
4.2.1.7. TRANSFUSIONES PREVIAS.	212
4.2.2. INDICACIONES DEL TRASPLANTE.	213
4.2.2.1. CAUSA DEL TRASPLANTE.	213
4.2.2.2. FALLO HEPATICO.	214
4.2.2.3. URGENCIA DEL TRASPLANTE.	215
4.2.3. DATOS DE LABORATORIO DE LOS RECEPTORES.	217
4.2.4. SEROLOGIA PREOPERATORIA DE LOS RECEPTORES.	221
4.2.5. ESTADO PRETRASPLANTE DEL RECEPTOR.	222
4.2.5.1. ASCITIS.	222
4.2.5.2. ENCEFALOPATIA HEPATICA.	222
4.2.5.3. CLASIFICACION CHILD-PUGH.	223
4.2.5.4. MALNUTRICION.	223
4.2.5.5. ESTATUS UNOS.	224
4.2.6. COMPATIBILIDAD DONANTE-RECEPTOR.	226
4.2.6.1. GRUPO SANGUINEO ABO DEL DONANTE.	226
4.2.6.2. GRUPO SANGUINEO ABO DEL RECEPTOR.	227
4.2.6.3. COMPATIBILIDAD ABO.	227
4.3. <u>CARACTERISTICAS DEL PERIODO PEROPERATORIO.</u>	228
4.3.1. CARACTERISTICAS TECNICAS.	228
4.3.1.1. TAMAÑO DEL INJERTO.	228
4.3.1.2. UTILIZACION DE BOMBA.	228
4.3.1.3. LAVADO PRERREPERFUSION.	228

4.3.1.4. TROMBOSIS PORTAL.	229
4.3.1.5. ANASTOMOSIS ARTERIAL.	230
4.3.1.6. ANASTOMOSIS BILIAR.	230
4.3.2. MANEJO ANESTESICO.	231
4.3.2.1. ESTABILIDAD HEMODINAMICA.	231
4.3.2.2. REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES.	232
4.3.3. FUNCION INMEDIATA DEL INJERTO.	236
4.3.3.1. PRODUCCION DE BILIS INTRAOPERATORIA.	236
4.3.3.2. COAGULOPATIA INTRAOPERATORIA.	237
4.3.4. DURACION DE LA CIRUGIA.	238
4.3.5. TIEMPOS DE ISQUEMIA.	239
4.3.5.1. TIEMPO DE ISQUEMIA FRIA.	239
4.3.5.2. TIEMPO DE ISQUEMIA CALIENTE.	240
4.3.5.3. TIEMPO DE ISQUEMIA TOTAL.	241
4.4. <u>VALORES DE LABORATORIO EN EL PERIODO POSOPERATORIO.</u>	243
4.4.1. BILIRRUBINA TOTAL.	243
4.4.2. TRANSAMINASAS.	243
4.4.3. GGT.	243
4.4.4. FOSFATASA ALCALINA.	244
4.4.5. LDH.	244
4.4.6. ACTIVIDAD DE PROTROMBINA.	244
4.4.7. PLAQUETAS.	244
4.4.8. PROTEINAS TOTALES.	245
4.4.9. ALBUMINA.	245
4.5. <u>FACTORES PREDICTIVOS DE LA DISFUNCION PRIMARIA.</u>	256
4.5.1. FACTORES PREDICTIVOS EN EL ANALISIS UNIVARIABLE.	256
4.5.2. FACTORES PREDICTIVOS EN EL ANALISIS MULTIVARIABLE.	258
4.6. <u>TRATAMIENTO DE LA DISFUNCION PRIMARIA.</u>	259
4.7. <u>COMPLICACIONES POSTRASPLANTE.</u>	259
4.7.1. RECHAZO AGUDO.	259
4.7.2. RECHAZO CRONICO.	260

4.7.3. INFECCIONES.	260
4.7.4. COMPLICACIONES QUIRURGICAS.	261
4.7.4.1. COMPLICACIONES BILIARES.	261
4.7.4.2. COMPLICACIONES VASCULARES.	262
4.7.4.3. INFECCION DE HERIDA QUIRURGICA.	262
4.7.4.4. REINTERVENCIONES QUIRURGICAS.	263
4.7.5. COMPLICACIONES MEDICAS.	263
4.8. <u>ESTANCIA POSOPERATORIA.</u>	264
4.9. <u>RECIDIVA DE LA ENFERMEDAD.</u>	265
4.10. <u>RETRASPLANTE.</u>	265
4.11. <u>SUPERVIVENCIA.</u>	265
4.11.1. SUPERVIVENCIA DE LOS INJERTOS.	265
4.11.2. SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES.	268
5. DISCUSION.	273
6. CONCLUSIONES.	297
7. BIBLIOGRAFIA.	301

- AGRADECIMIENTOS.-

Al Profesor Enrique Moreno González, Catedrático de Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Organos Abdominales del Hospital Doce de Octubre, como director de esta tesis, por proporcionarme la oportunidad de trabajar con lo mejor y por su ejemplo de trabajador incansable, que ha dejado una profunda huella en todos los que nos formamos a su lado.

Al Dr. Carlos Jiménez Romero, Médico Adjunto del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Organos Abdominales del Hospital Doce de Octubre, como codirector de esta tesis, por su paciencia, ayuda y empeño prestados a la realización de este trabajo y por su dedicación a mi formación como Cirujano.

Al Dr. Pedro Rico Selas, Médico Adjunto del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Organos Abdominales del Hospital Doce de Octubre, por su consejo en la elaboración de este trabajo y por su continuo apoyo como Tutor de Residentes.

A los Dres. D. Hernandez García-Gallardo, A. Lopez Labrador y F. Palma Carazo, Médicos Adjuntos de Cirugía General, por su importante colaboración en la recogida de datos necesarios para la realización de este estudio.

A todos los cirujanos del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Organos Abdominales del Hospital Doce de Octubre, con los que siempre tendré una deuda de gratitud por su tolerancia y ayuda durante los últimos cinco años. Sus orientaciones y consejos también fueron necesarios para la elaboración de este trabajo.

A la Unidad de Epidemiología del Hospital Doce de Octubre por su aportación al estudio estadístico.

Finalmente, al Dr. J. Seoane González, hoy Jefe del Servicio de Cirugía del Hospital La Mancha-Centro, por transmitirme un ánimo e ilusión sin las cuales no hubiera sido posible la conclusión de este estudio.

- ABREVIATURAS. -

ACVA: Accidente cerebrovascular agudo.

ADN: Acido desoxirribonucleico.

ADP: Difosfato de adenosina.

Ag: Antígeno.

AMP: Monofosfato de adenosina.

ARN: Acido ribonucleico.

ATP: Trifosfato de adenosina.

CBP: Cirrosis biliar primaria.

cc: Centímetro cúbico.

cm. Centímetro.

cmH₂O: Centímetros de agua.

°C: Grado centigrado.

CMV: Citomegalovirus.

CPK: Creatinkinasa.

CyA: Ciclosporina A.

dl: Decilitro.

DMID: Diabetes mellitus insulin-dependiente.

EC: Solución de preservación *Euro-Collins*.

EEG: Electroencefalograma.

FA: Fosfatasa alcalina.

GAT: Globulina antilinfocítica.

GAT: Globulina antitimocítica.

GGT: Gamma-glutaril-transpeptidasa.

GLDH: Glutamato deshidrogenasa.

GOT: Glutamicooxalacetico transaminasa.

GPT: Glutamicopirúvico transaminasa.

h: Hora.

HLA: Antígeno mayor de histocompatibilidad.

HPLC: Cromatografía líquida de alta resolución.

HTA: Hipertensión arterial.

IL-1: Interleukina 1.

IL-2: Interleukina 2.

IL-3: Interleukina 3.

i.v.: Intravenoso.

L: Litro.

LCAT: Lecitin-colesterol-aciltransferasa.

LDH: Lactico deshidrogenasa.

kg: Kilogramo.

MEGX: Monoetil-glicinexilidina.

mEq: Miliequivalente.

mg: Miligramo.

ml: Mililitro.

mm³: Milímetro cúbico.

mmHg: Milímetros de mercurio.

mmol: Milimol.

mosm: Miliosmol

min: Minuto.

µg: Microgramo.

N.S.: No significativo.

PCP: Presión en el capilar pulmonar.

PGE₁: Prostaglandina E₁.

PGI₂: Prostaglandina I₂.

PVC: Presión venosa central.

RIA: Radioinmunoanálisis.

RzA: Rechazo agudo.

RzC: Rechazo crónico.

s: segundo.

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

TNF: Factor de necrosis tumoral.

TAC: Tomografía axial computarizada.

TCE: Traumatismo craneoencefálico.

TOH: Trasplante ortotópico de hígado.

UCI: Unidad de cuidados intensivos.

UW: Solución de preservación de la *Universidad de Wisconsin*.

VHA: Virus A de la hepatitis.

VHB: Virus B de la hepatitis.

VHC: Virus C de la hepatitis.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

1. INTRODUCCION.-

1.1 TRASPLANTE HEPATICO.

En el año 1963, *Thomas Starzl* realizó en, *Denver*, el primer trasplante ortotópico de hígado (TOH), pero hasta tres años después, no fue posible alcanzar una supervivencia superior al año en estos pacientes^{85, 256, 258, 347}. En Europa, fue necesario esperar hasta 1968 para que se llevara a cabo el primer trasplante hepático con éxito, por *Sir Roy Calne*, en la *Universidad de Cambridge*³⁴⁷. Posteriormente, muchos centros europeos han incorporado esta modalidad de tratamiento en su arsenal terapéutico. En nuestro centro, el primer trasplante de hígado fue realizado en Abril de 1986²⁵⁶.

Actualmente, puede afirmarse que el trasplante de hígado es la única posibilidad de tratamiento de los pacientes con hepatopatías crónicas que han sobrepasado la posibilidad de ser tratadas mediante terapéuticas convencionales^{85, 108, 256}.

1.1.1. DONANTES.

1.1.1.1. RECONOCIMIENTO Y EVALUACION DE LOS DONANTES.

La escasez de donantes es uno de los principales problemas que existen para el desarrollo de los programas de trasplante de órganos, estimándose que sólo se pueden extraer entre el 15 y 20% de los candidatos disponibles. Las causas que influyen en esta pérdida de órganos son múltiples: manejo inadecuado de los donantes, falta de celeridad en su reconocimiento, diagnóstico de muerte cerebral, coordinación de centros de trasplante, trámites legales, la

negativa a la donación por parte de la familia, la donación independiente de órganos y la parada cardiorrespiratoria irreversible del donante ya admitido^{205, 324}.

1.1.1.1.1. CAUSAS DE MUERTE CEREBRAL.

El traumatismo craneoencefálico es la causa de muerte cerebral entre 46.0% y 75.0% de los donantes, la hemorragia subaracnoidea, entre 12.0% y 40.0%, el aneurisma cerebral roto en, 4.5% y los tumores cerebrales, en 2.3%^{229, 275, 394}.

1.1.1.1.2. DIAGNOSTICO DE MUERTE CEREBRAL.

La muerte cerebral supone el cese irreversible de las funciones cerebrales. Clínicamente, se traduce en la presencia de coma profundo, ausencia de respuesta a estímulos y supresión de funciones del tronco cerebral (incapacidad para respirar de modo espontáneo) después de un periodo de observación y tratamiento, con causa bien definida e irreversible, habiendo excluido causas que puedan simular la muerte (hipotermia -menos de 32°C-, intoxicación por medicamentos -hipnóticos, sedantes, barbitúricos, alcohol-, encefalopatía metabólica, relajantes musculares o estado de shock). El periodo de observación es variable, según la edad, siendo aconsejable 48 horas en niños de menos de 2 meses y un mínimo de 6 horas en el adulto¹⁸⁵. Los criterios utilizados para el diagnóstico de muerte cerebral se resumen en la Tabla I.

- **TABLA IV.** Criterios de muerte cerebral.

<ul style="list-style-type: none">- Coma establecido e irreversible en ausencia de posibles etiologías reversibles.- Ausencia de movimientos musculares espontáneos. Los arcos reflejos espinales se conservan y pueden verse reflejos como el rotuliano y el plantar.- Ausencia de reflejos en pares craneales. Pupilas arreactivas, ausencia de reflejo corneal, vestibulo-ocular, óculo-cefálico. Las pupilas pueden estar intermedias o dilatadas. No se han administrado drogas bloqueadoras de la respuesta pupilar (atropina).- Ausencia de reflejo tusígeno con estímulos endotraqueales.- Resistencia a la atropina, al fracasar un incremento de la frecuencia cardíaca mayor de 5 latidos/min tras la administración de 0.04 mg/kg de atropina.- Test de apnea positivo. Ausencia de movimientos respiratorios espontáneos en 3 minutos tras la desconexión del respirador, con el paciente preoxigenado durante unos minutos con oxígeno al 100% y consiguiendo una concentración de CO₂ mayor de 50-60 mm Hg, umbral de estímulo respiratorio en pacientes comatosos.- Electroencefalograma plano o pruebas de perfusión cerebral.
--

En España, la donación de órganos y la realización de trasplantes se encuentran regulados en la ley 30/79 que se desarrolló en 1980. Tras el diagnóstico clínico de muerte cerebral se realizan dos electroencefalogramas (EEG) separados por 6 horas, que no deben mostrar actividad de origen cerebral. Si existen drogas depresoras del sistema nervioso central o hipotermia primaria el EEG, no sirve como diagnóstico de muerte cerebral y hay que recurrir a pruebas de perfusión cerebral, como la arteriografía o gammagrafía¹⁸⁵.

1.1.1.1.3 VALORACION DEL DONANTE.

Una vez diagnosticada la muerte cerebral, se valora al donante realizando una historia y exploración física completas, además de pruebas analíticas, según se muestra en la Tabla II¹⁸⁵.

- TABLA II. Protocolo de valoración del donante de órganos.

-Características personales.	
	-Edad.
	-Peso.
	-Talla.
-Antecedentes personales.	
	-Hipertensión arterial.
	-Diabetes.
	-Cardiopatía.
	-Neoplasia.
	-Hepatopatía.
	- Alcoholismo, drogadicción.
-Historia clínica.	
-Datos analíticos.	
	-Hemograma.
	-Perfil hepático (transaminasas, bilirrubina, albúmina).
	-Estudio de coagulación.
	-Función renal (creatinina, iones, sedimento, proteinuria)
	-Gasometría arterial.
	-Electrocardiograma, CPK, ecocardiograma.
	-Grupo sanguíneo.
	-Radiografía de tórax.
	-Serologías (VDRL, hepatitis B y C, VIH, CMV).
	-Test de embarazo.
	-Cultivos de sangre, orina, esputo y tinción Gram.

1.1.1.1.4. CRITERIOS DE EXCLUSION DEL HIGADO DONANTE.

Actualmente se consideran como criterios de exclusión de un hígado para su donación la presencia de algún dato de los que se detallan en la Tabla III¹⁸⁵.

- **TABLA III.** Criterios para la exclusión del donante.

-Infección.	-Sepsis no tratada.
	-Sepsis intraabdominal.
	-SIDA.
	-Hepatitis viral.
	-Encefalitis viral.
	-Síndrome de Guillain-Barrè.
	-Tuberculosis activa.
-Drogadicción intravenosa.	
-Antecedentes de alcoholismo.	
-Enfermedad hepatobiliar.	
-Traumatismo hepático.	

Se aceptan los donantes con cifras de bilirrubina total menor a 2 mg/dl, en ausencia de enfermedad hepatobiliar, ya que puede ser debido a diversas causas como hemólisis, y con elevación de las transaminasas hasta 400 UI/l, ya que puede producirse por periodos cortos de shock o asistolia.

Ocasionalmente, se aceptan donantes con hipertensión arterial (HTA), con estancia en

la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) superior a 20 días, o con características antropométricas discordantes con respecto al futuro receptor. El requerir un hígado de manera urgente puede obligar a aceptar donantes marginales^{14, 138}.

1.1.1.1.5. MANTENIMIENTO DE LOS DONANTES.

Una vez diagnosticada la muerte cerebral, se deben iniciar una serie de medidas cuyo objetivo principal es mantener la estabilidad hemodinámica y la homeostasis corporal para garantizar la correcta oxigenación y perfusión celular. También es necesario la prevención y el tratamiento de las complicaciones relacionadas con la muerte cerebral³¹⁴.

El donante debe ser mantenido en la UCI como si fuera un paciente vivo. Se deben prevenir las úlceras de decúbito, lubricar y mantener ocluidos los ojos, poner en práctica los cuidados generales de las vías aéreas, instalar una sonda nasogástrica para prevenir la aspiración bronquial de secreciones, colocar una sonda urinaria y asegurar accesos vasculares venosos y arteriales³¹⁴.

1.1.1.1.5.1. Aparato respiratorio.

Es imprescindible mantener una oxigenación suficiente para conseguir una P_aO_2 apropiada y mantener el equilibrio ácido-base³¹⁴.

Las complicaciones respiratorias del donante (aspiración, neumonía, edema pulmonar, atelectasia y neumotórax) pueden alterar la función respiratoria y dificultar el intercambio

gaseoso. Como medidas generales, es deseable mantener una P_aO_2 cercana a 100 mmHg, con una saturación arterial superior al 95.0% y un pH y una P_aCO_2 en límites normales. Los valores elevados de presión positiva al final de la espiración pueden interferir el gasto cardíaco y producir barotrauma³¹⁴.

Con el fin de que el donante llegue en las mejores condiciones a quirófano, tras el traslado desde la UCI, se debe elevar la FiO_2 a 1 con la excepción del donante cardiopulmonar para disminuir riesgos de toxicidad por CO_2 y barotrauma³¹⁴.

1.1.1.1.5.2. Aparato circulatorio.

Antes de la muerte cerebral se observa una inestabilidad hemodinámica debida a la hipertensión intracraneal, que se traduce en una HTA severa como consecuencia de la isquemia cerebral progresiva. En la fase precoz del enclavamiento cerebral pueden presentarse bradiarritmias transitorias. Asimismo, los donantes pueden desarrollar taquiarritmias ventriculares y supraventriculares en la fase tardía del enclavamiento³¹⁴.

Después del enclavamiento, se produce la destrucción de las estructuras vasomotoras medulares y pontinas, lo que da lugar a la pérdida de los mecanismos reguladores centrales. Los hechos predominantes son la hipotensión y la parada cardíaca, que se producen en dos tercios de los donantes. A pesar de las medidas de mantenimiento, el paro cardíaco suele seguir a la muerte cerebral dentro de las primeras 48-72 horas. El shock neurogénico desarrollado es causado por una alteración en el control del tono vasomotor, con pérdida progresiva de las resistencias vasculares y un secuestro del volumen efectivo en el territorio venoso³¹⁴.

Se ha sugerido que la tensión arterial necesaria para mantener una buena función hepática es de al menos 80 mmHg, aconsejándose que se mantenga por encima de 100 mmHg. La presión venosa central (PVC) recomendada es aproximadamente 12 cmH₂O. Para mantener estas constantes es necesario restaurar el volumen intravascular y añadir, si fuera necesario, drogas vasoactivas. Para la reposición se utilizan coloides y cristaloides, así como sangre. Se prefiere la administración de dopamina, ya que aumenta el flujo renal y mesentérico. La dosis inicial es de 2-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, que puede ir aumentándose hasta conseguir los efectos deseados (estimulación β -adrenérgica cardíaca y vasodilatación renal y esplácnica). Cuando la dosis supera los 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, la función renal se deteriora, pudiendo aparecer necrosis tubular aguda (efecto α -adrenérgico). En lo referente al hígado, se ha referido la utilización de dopamina en dosis de hasta 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, consiguiendo hígados aptos para trasplante. Debe evitarse la administración de dobutamina por su efecto vasodilatador e hipotensor^{50, 205, 314}.

Si después de la reposición de la volemia se obtiene una tensión arterial sistólica de 90-120 mm Hg y la diuresis es menor de 100 ml/h, debe administrarse manitol y furosemida³¹⁴.

En caso de parada cardíaca previa a la extracción, las pautas de reanimación son las mismas que en cualquier enfermo, aconsejándose la administración de isoproterenol o adrenalina

314

Existen numerosas alteraciones del ritmo que pueden aparecer durante el mantenimiento de un donante de órganos. Es posible observar, sin significado patológico, alteraciones en el segmento ST y en la onda T. Las bradicardias no suponen problema mientras no conduzcan a un descenso del gasto cardíaco. La aparición de arritmias de origen auricular o ventricular y el desarrollo de bloqueos de la conducción es relativamente frecuente. Todas estas alteraciones se

producen por trastornos hidroelectrolíticos, alteraciones del equilibrio ácido-base, lesión del núcleo motor vagal, hipertensión intracraneal, hipotermia, contusión miocárdica e isquemia miocárdica. Finalmente, en la evolución de un estado de muerte cerebral aparecen arritmias refractarias al tratamiento ³¹⁴.

1.1.1.1.5.3. Diabetes insípida.

La destrucción del eje hipotálamo-hipofisario da lugar a un descenso en la liberación de hormona antidiurética y por tanto, a una diabetes insípida central ³¹⁴. En los casos severos, con diuresis superior a 1000 ml/h, es necesaria la administración de vasopresina. Los efectos de la vasopresina sobre los lechos vasculares pueden conducir a una disminución del flujo coronario, renal y hepático ³¹².

1.1.1.1.5.4. Equilibrio hidroelectrolítico.

En caso de no tratar la diabetes insípida, ésta cursa con hiperosmolaridad, hipernatremia, hipermagnesemia, hipopotasemia, hipofosfatemia e hipocalcemia. Junto con las alteraciones del pH sanguíneo por causas respiratorias, se puede alterar seriamente el equilibrio hidroelectrolítico del donante. Han de administrarse soluciones hipotónicas o isotónicas para compensar las pérdidas y mantener cifras de sodio plasmático inferiores a 155 mEq/L y niveles de potasio por encima de 3.5 mEq/L ³¹⁴.

1.1.1.1.5.5. Hipotermia.

La aparición de hipotermia se debe a la pérdida de los mecanismos de la regulación de la temperatura corporal por el hipotálamo. Es preciso mantener una temperatura por encima de 34-35°C, ya que la hipotermia se asocia a inestabilidad hemodinámica, arritmias, alteración de la función renal y hepática e hipercoagulabilidad³¹⁴.

1.1.1.1.5.6. Infecciones.

Los antibióticos pueden administrarse de forma rutinaria en el donante, aunque no hay evidencia de que prevengan el desarrollo de infecciones en el receptor³¹⁴.

Es necesario realizar una serología completa en el donante para descartar enfermedades infecciosas graves transmisibles. La presencia de una infección bacteriana sistémica correctamente tratada no invalida los órganos para donación³¹⁴.

1.1.1.1.5.7. Anemia.

Si el donante presenta anemia, el transporte de oxígeno a los tejidos puede ser insuficiente por lo que se debe procurar mantener un hematocrito por encima de 30.0%³¹⁴.

1.1.1.1.5.8. Coagulación.

Pueden evidenciarse trastornos de la coagulación en el 88.0% de los enfermos con traumatismo craneoencefálico, siendo necesaria su corrección antes de la extracción para evitar pérdidas hemáticas excesivas e inestabilidad hemodinámica^{200, 314}.

1.1.1.1.5.9. Sistema endocrino.

La interrupción del eje hipotálamo-hipofisario da lugar a diversas alteraciones endocrinas. El hipotiroidismo y la insuficiencia suprarrenal que se producen en el donante, pueden conducir a una depleción o insuficiente liberación intracelular de trifosfato de adenina (ATP) en los órganos donantes³¹⁴.

1.1.1.2. OBTENCION Y PRESERVACION DE ORGANOS PARA TRASPLANTE.

1.1.1.2.1. MANEJO INTRAOPERATORIO DEL DONANTE.

El soporte anestésico del donante es imprescindible hasta el clampaje de la aorta y el comienzo de la perfusión de la solución de preservación. El manejo intraoperatorio del donante debería ser la continuación de los cuidados iniciados en la unidad de cuidados intensivos siendo necesaria la correcta monitorización de todas las constantes³¹⁴.

Se debe conseguir una P_aO_2 superior a 100 mmHg y una P_aCO_2 entre 35-45 mmHg.

Además, es deseable mantener la PVC entre 8-12 cmH₂O, la presión capilar pulmonar (PCP), entre 8-13 mmHg, una presión media de la arteria pulmonar, entre 11-19 mmHg y una saturación venosa mixta superior al 75.0%³¹⁴.

Es posible utilizar agentes inotrópicos como la dopamina a dosis menores de 10 µg/kg/min, dobutamina a dosis entre 2 y 10 µg/kg/min, epinefrina e isoproterenol³¹⁴.

1.1.1.2.2. TECNICAS DE EXTRACCION HEPATICA.

Las técnicas adoptadas por los equipos de trasplante hepático han sido básicamente las publicadas por el grupo de *Pittsburgh*^{345, 346, 348}. Generalmente, el hígado forma parte de una extracción combinada con otros órganos (riñones, corazón, corazón-pulmón, páncreas-duodeno), lo que puede obligar a realizar pequeñas modificaciones de las técnicas descritas¹⁸².

1.1.1.2.2.1. Extracción estándar.

Es la técnica habitualmente empleada cuando no hay interferencia con la extracción de otros órganos abdominales y siempre que el donante se mantenga estable. El tiempo requerido es de dos horas y otros 30 minutos para concluir la preparación del injerto en banco.

*Starzl et al.*³⁴⁵ describen, en 1984, la técnica para la extracción hepática la cual es la más ampliamente utilizada. La intervención comienza con la realización de una laparotomía xifopubiana, con esternotomía media en caso de extracción cardiaca conjunta, ampliada con laparotomía transversa entre ambos flancos por encima del ombligo.

Se exploran las posibles anomalías vasculares (origen de la arteria hepática común o de la hepática derecha en la arteria mesentérica superior, origen de la arteria hepática izquierda en la gástrica izquierda, etc.). Para completar la exploración inicial y liberación del hígado es necesario seccionar los ligamentos redondo, falciforme y triangular.

Liberando el colon derecho de su adherencias retroperitoneales es posible acceder al retroperitoneo, ascendiendo el intestino delgado hasta la raíz del mesocolon transversal, por encima de las venas renales. Se disecciona y se aísla con ligaduras la arteria mesentérica superior en su origen. Se disecciona el tejido que recubre la cara anterior de la aorta abdominal, ligando y seccionando la arteria mesentérica inferior en su origen. Si la perfusión se realiza a través de la aorta, se disecciona esta arteria a nivel infrarrenal ligando las ramas lumbares. En caso de realizar la perfusión a través de la arteria iliaca, se diseccionan y aíslan con ligaduras ambas arterias ilíacas comunes. La disección de la vena cava infrarrenal, a través de la cual se drenará la sangre del cadáver al iniciar la perfusión, se realiza de la misma manera.

La disección y sección del colédoco a nivel del hilio hepático se realiza lo más distalmente posible, ligando su extremo distal. Es necesario realizar el vaciado y lavado de la vesícula a través de una colecistotomía evitando así la autólisis de la mucosa por efecto de la bilis.

La disección vascular se inicia con la sección de los vasos pilóricos y de la arteria gastroduodenal. Desde aquí se continúa la disección por debajo de la arteria hepática común alcanzando la arteria esplénica, que se secciona cerca del tronco celiaco. Posteriormente, se realiza la sección de la vena y arteria gástricas izquierdas.

El acceso a la aorta supraceliaca se realiza seccionando los pilares diafragmáticos y el

ligamento arcuato, aislando la aorta infradiafragmática antes de realizar la perfusión.

La cabeza del páncreas se secciona entre ligaduras para acceder más fácilmente al tronco venoso porto-espleno-mesentérico. La vena esplénica habitualmente se usa para la perfusión venosa del injerto, pudiendo utilizar la vena mesentérica superior cuando el calibre de la esplénica es pequeño.

Antes de instalar las cánulas de perfusión se hepariniza al cadáver por vía sistémica (3 mg/kg de heparina i.v.). Las venas esplénica y mesentérica, la aorta infrarrenal o iliacas comunes y la cava son ligadas. Posteriormente se continúa con la ligadura de la arteria mesentérica superior, vena mesentérica superior y aorta supraceliaca, momento preciso en el que se inicia la perfusión con la solución de preservación, utilizando un volumen aproximado de 3.5-4 L para 70 kg de peso corporal.

Mientras se lleva a cabo la perfusión, se secciona el diafragma, la aurícula derecha, glándula suprarrenal derecha, aorta supraceliaca y vena cava por encima de venas renales hasta completar la hepatectomía.

1.1.1.2.2. Extracción rápida.

Se realiza en donantes con inestabilidad hemodinámica y riesgo de parada cardíaca. Sólo se precisan 15-20 min hasta el momento de comenzar la perfusión.

Se inicia con la disección de la arteria y la vena mesentérica inferiores, esta última para realizar la perfusión, aislando la aorta supraceliaca y preparando también para perfundir la aorta abdominal.

Una vez iniciada la perfusión, el resto de la extracción se completa según la técnica estándar¹⁸².

1.1.1.2.2.3. Extracción combinada.

Consiste en realizar una extracción hepática y del duodeno-páncreas. El problema fundamental de esta técnica reside en el tronco celiaco, de manera que algunos grupos incluyen la arteria hepática, tronco celiaco y un parche de aorta para el injerto hepático y reservan la arteria esplénica en su origen, la arteria mesenterica superior con un parche de aorta y la vena porta para el injerto pancreático. Otros grupos seccionan la arteria hepática común en su origen, para anastomosar con el receptor hepático, dejando un parche de *Carrel* que contiene el tronco celiaco y arteria mesentérica superior para el pancreático¹⁸².

1.1.1.2.3. SOLUCIONES DE PRESERVACION.

La evolución de las soluciones de preservación, desde que se utilizó una solución de Ringer Lactato frío para preservar un injerto hepático canino, es fundamental para entender el avance del trasplante de órganos sólidos. Progresivamente se comenzó a conocer el valor de la hipotermia en la preservación de órganos para trasplante, que inicialmente se realizó "*in situ*". La perfusión de una solución de preservación fría por vía intravascular en el injerto ha llegado a ser fundamental para el desarrollo de la técnica del trasplante de órganos abdominales³⁴¹.

1.1.1.2.3.1. Solución de Collins.

La solución original descrita por *Collins et al.*³⁴¹ y sus modificaciones, como la solución *Euro-Collins* (EC) se ha utilizado durante 20 años como solución de preservación de injertos para trasplante hasta la introducción de nuevas preparaciones que permitieran mayor tiempo de isquemia fría^{183, 258, 341}. La composición de la solución de *Euro-Collins* se muestra en la Tabla IV.

- **TABLA IV.** Composición de la solución de *Euro-Collins*.

SUSTANCIA	COMPOSICION
Bicarbonato	10.0 mmol
Cloruro	15.0 mmol
PO ₄ KH ₂	57.5 mmol
Sodio	10.0 mmol
Potasio	115.0 mmol
Glucosa	194.0 g
Osmolaridad	375.0 mosm/L
pH	7.4

1.1.1.2.3.2. Solución de Belzer.

Gracias a la introducción de la solución de *Belzer* (*Universidad de Wisconsin-UW*), el tiempo de preservación en isquemia fría se ha prolongado hasta 20-25 horas, con lo que el procedimiento de trasplante ha pasado a ser semielectivo^{183, 341, 365}. Gracias a los excelentes

resultados obtenidos con esta solución de preservación su utilización se ha generalizado en todos los grupos de trasplante hepático^{183, 341}.

La simple conservación de un órgano en frío hace que deje de ser viable a partir de un determinado momento. La hipotermia aumenta el umbral desde el cual las enzimas degradan los componentes celulares, enlentece las reacciones enzimáticas y la muerte celular. La mayoría de los órganos pierden su viabilidad tras 30-60 minutos de isquemia caliente. Según la ley de *Vant Hoff*, cada 10°C de descenso de la temperatura se produce una disminución de 1.5-2 veces en la actividad enzimática, por lo que a 0°C el órgano sería viable durante 12-13 horas. No obstante, esto es sólo cierto en el caso del riñón, pero no para otros órganos como el hígado, páncreas y corazón¹⁸³.

De manera ideal, una solución de preservación debería reunir las siguientes características:

- a) Minimizar la inflamación celular inducida por la hipotermia.
- b) Prevenir la acidosis intracelular.
- c) Prevenir la expansión del espacio intersticial durante el periodo de perfusión.
- d) Prevenir las lesiones por radicales libres de oxígeno.
- e) Proveer de sustratos para la regeneración de los componentes de fosfato de alta energía durante la reperfusión.

Normalmente, las células se hallan rodeadas por una solución extracelular de alto contenido en sodio y bajo en potasio, diferencia mantenida por la bomba de sodio. Su actividad queda suprimida en la fase de preservación anaeróbica-hipotérmica, por lo cual, en la célula entran sodio, cloro y agua a favor de gradiente produciendo edema celular. Este fenómeno

puede evitarse añadiendo 110-140 mosm/L de sustancias impermeabilizantes de la célula. En el caso del hígado se utiliza lactobionato (anión de 358 Daltons de masa molecular) con rafinosa (sacárido de 594 Daltons) que proporcionan un soporte osmótico adicional^{28, 183}.

La isquemia y la hipotermia estimulan la glucólisis y la glucogenólisis, aumentando la producción de ácido láctico e hidrógeno y, en consecuencia, acidosis. Esta acidosis puede ser lesiva e inducir inestabilidad lisosómica, alterando las propiedades de las mitocondrias. La adición de tampones fosfato a las soluciones de preservación y el lavado con soluciones alcalinas mejoran la función del hígado^{39, 183}.

El glutatión disminuye en el injerto durante la isquemia, y se ha observado que su administración reduce la producción de agentes citotóxicos (H_2O_2 , peróxidos lípidos, radicales libres, etc.) y aumenta la síntesis de ATP¹⁸³.

El alopurinol inhibe la xantina-oxidasa y la producción de radicales libres por lo que se incluye en la composición de la solución de *Wisconsin*^{57, 61, 283}.

Las soluciones de preservación que no contienen albúmina y otros coloides con poder oncótico difunden por el espacio intercelular, con lo que se produce edema y colapso de la red vascular. Para evitar este problema la solución de *Belzer* contiene hidroxietil-almidón, un coloide no tóxico¹⁸³.

El ATP se degrada rápidamente durante la fase de almacenamiento hipotérmico en adenosina, inosina e hipoxantina. La reperfusión del órgano precisa una rápida regeneración de la actividad de la bomba de sodio, así como de otros procesos metabólicos que requieren ATP. Por tanto, se utilizan adenosina o adenina-ribosa para estimular la síntesis de ATP después de la reperfusión¹⁸³.

La dexametasona se incluye en la composición de la solución de *Belzer* por su efecto estabilizador de las membranas, y la insulina por haberse demostrado beneficiosa en la preservación cardíaca aunque en realidad no aporte beneficios claros a la preservación del hígado¹⁸³. En la Tabla V se muestra la composición de la solución de preservación de *Belzer*.

- **TABLA V.** Composición de la solución de *Belzer*.

SUSTANCIA	COMPOSICION
Lactobionato	100.0 mmol
SO ₄ Mg	5.0 mmol
PO ₄ KH ₂	25.0 mmol
Rafinosa	30.0 mmol
Adenosina	5.0 mmol
Glutación	3.0 mmol
Insulina	100 U
Penicilina	40 U
Dexametasona	8.0 mg
Alopurinol	136.0 mg
OH-etil-Almidon	50.0 g
Sodio	30.0 mmol
Potasio	120.0 mmol
Osmolaridad	320.0 mosm/L
pH	7.4

Desde la introducción de manera sistemática en la preservación de órganos de la solución de *Belzer* es posible la conservación en óptimas condiciones durante un máximo de 23-24 horas. No obstante, no se han observado diferencias en cuanto a la hemodinámica, función del injerto,

tasa de disfunción primaria, tasas de retrasplante y supervivencia al comparar los resultados obtenidos con distintos tipos de solución de preservación^{185, 275, 365}.

Con el fin de mejorar los resultados obtenidos con la solución de preservación de *Belzer* se han intentado introducir numerosas modificaciones aunque sin resultados en la aplicación clínica^{183, 367}.

1.1.2. RECEPTORES.

1.1.2.1. INDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPATICO.

1.1.2.1.1. Insuficiencia hepática aguda grave.

La insuficiencia hepática aguda grave es una entidad clínica que se produce por una destrucción masiva y aguda del parénquima hepático previamente sano, traducándose clínicamente en la aparición de encefalopatía hepática y una actividad de protrombina inferior al 30.0%. La aparición de la insuficiencia hepática dentro de las 8 semanas que siguen al inicio de los síntomas convierte el cuadro en fallo agudo, y su aparición entre 8 y 28 semanas se denomina fallo subagudo^{74, 360}.

La etiología de este cuadro es muy variada^{73, 223, 242, 309}. Las hepatitis víricas son la causa más frecuente de fallo hepático agudo, siendo el virus B de la hepatitis el agente etiológico principalmente implicado²¹⁶. En la Tabla VI se describen las causas más frecuentes de fallo hepático agudo.

- **TABLA VI.** Causas de insuficiencia hepática aguda grave.

Hepatitis vírica.	Hepatitis A. Hepatitis B. Hepatitis C. Hepatitis D. Hepatitis por citomegalovirus. Hepatitis por Epstein Barr. Hepatitis por Herpes virus.	
Hepatitis tóxica.	Fármacos.	Paracetamol. Hidracidas. Isoniacida. Quimidina. Acido valproico Halotano.
	Tóxicos.	Fósforo blanco. Tetraclóruo de carbono.
	Hongos.	Amanita Phalloides.
Hepatitis isquémica.	Estados de Shock. Insuficiencia cardiaca. Síndrome de Budd-Chiari.	
Esteatosis.	Embarazo. Síndrome de Reye.	
Hepatitis neonatal.		
Enfermedades metabólicas.	Enfermedad de Wilson. Tirosinemia.	
Miscelánea.	Cirugía hepática. Infiltración neoplásica.	

La mortalidad de este proceso es de 70.0-90.0%^{29, 400}. No obstante, en caso de seguir una evolución favorable se produce la restitución "*ad integrum*" del parénquima hepático y de su función. Por esto, la decisión de efectuar un trasplante hepático en estos pacientes es difícil, siendo necesario trasladar precozmente estos casos a un centro con suficiente experiencia y disponibilidad de trasplante hepático³⁴³.

Los criterios para la realización del trasplante son variables, pero numerosos autores^{174,}³⁶⁰ toman como criterios orientativos los siguientes: encefalopatía hepática grado III, actividad de protrombina inferior al 20.0%, factor V de la coagulación inferior a 20.0% y bilirrubina superior a 10 mg/dl.

El edema cerebral es la mayor causa de muerte en estos pacientes, por lo que la mortalidad está correlacionada con el grado de encefalopatía, siendo 82.0% para el grado IV, 52.0% para el grado III y 44.0% para el grado II¹⁹⁰.

La posibilidad de recidiva de la enfermedad causal sobre el injerto hace controvertida la indicación de trasplante en algunas ocasiones. En el caso de la hepatitis B, la tasa de recidiva sobre el injerto es del 70.0%. No obstante, una mortalidad del 80.0% con tratamiento conservador, unida a que la supervivencia de los pacientes trasplantados se encuentra alrededor del 87.5%, hacen que la hepatitis fulminante por virus B no sea una contraindicación para el trasplante^{34, 46, 174, 288}.

1.1.2.1.2. Insuficiencia hepática crónica grave.

Dentro de este grupo se encuentran aquellas hepatopatías crónicas, generalmente en

estadio cirrótico, en las cuales las funciones metabólicas del hígado son insuficientes para mantener un nivel de síntesis y excreción mínimo. En conjunto, estas enfermedades son la causa más frecuente de trasplante hepático^{56, 173}. En la Tabla VII pueden observarse las distintas causas de hepatopatía crónica que en estadio terminal pueden requerir un trasplante hepático.

- **TABLA VII.** Causas de insuficiencia hepática crónica grave.

Enfermedades colestásicas.	Atresia de vía biliar.	
	Cirrosis biliar primaria.	
	Cirrosis biliar secundaria.	
	Colangitis esclerosante	
Síndromes colestásicos familiares.	Ictericia colestásica con linfedema.	
	Síndrome de Alagille.	
	Colestasis por acúmulo de actina.	
	Colestásis familiar progresiva.	
Enfermedades hepatocelulares.	Cirrosis alcohólica.	Hepatitis B.
	Cirrosis posnecrótica.	Hepatitis C.
		Hepatitis D.
		Hepatitis por citomegalovirus.
		Hepatitis por Epstein Barr.
		Hepatitis por Herpes virus.
	Cirrosis por tóxicos.	Alfa-metil-dopa.
		Isoniazida.
		Nitrofurantoína.
	Cirrosis autoinmune.	
	Fibrosis hepática congénita.	
Enfermedades vasculares.	Síndrome de Budd-Chiari.	

1.1.2.1.2.1. Enfermedades colestásicas.

Atresia de vía biliar.

La atresia de vía biliar es una ausencia congénita de la permeabilidad entre la porta hepatis y el duodeno que evoluciona hacia la cirrosis⁹. Clásicamente, se trata mediante una portoenterostomía de *Kasai* con una supervivencia a 5 años de 25.0%, por lo que la única opción viable a largo plazo es el TOH¹⁰⁴. No obstante, la intervención de *Kasai* continúa realizándose para permitir el crecimiento del niño antes del trasplante³¹⁴.

Cirrosis biliar primaria.

La cirrosis biliar primaria (CBP) es una enfermedad colestásica, crónica y progresiva. Se caracteriza por la destrucción de los conductos biliares intrahepáticos, inflamación portal y fibrosis con evolución a la cirrosis. Esta entidad clínica no tiene tratamiento específico conocido y los enfermos sintomáticos, de edad avanzada, tienen una esperanza de vida corta. La tasa de supervivencia a los 5 años oscila entre 30.0-75.0%^{63, 266, 318}. El TOH está indicado cuando existan ictericia progresiva, hemorragia recurrente por varices esofágicas, ascitis incontrolable, osteodistrofia progresiva, prurito intratable y encefalopatía hepática^{86, 100, 390}.

La cirrosis biliar secundaria está producida por una estenosis u obstrucción prolongada de la vía biliar extrahepática por atresia, coledocolitiasis, estenosis cicatricial, etc. El TOH está indicado en estos pacientes cuando el tratamiento de la enfermedad causal no puede mejorar la

evolución de la enfermedad. Al plantearse el trasplante en estos pacientes, a la situación producida por la hepatopatía hay que añadir la posibilidad de presentar episodios de sepsis biliar y la existencia de adherencias posquirúrgicas resultantes de anteriores intervenciones quirúrgicas

388, 396

Colangitis esclerosante.

La colangitis esclerosante primaria es una enfermedad colestásica crónica, idiopática, de curso progresivo, caracterizada por un proceso de fibrosis que afecta a la vía biliar intra y extrahepática⁵². En ocasiones, se asocia con otras enfermedades idiopáticas como la enfermedad inflamatoria intestinal, fibrosis retroperitoneal, tiroiditis de *Riedel* y síndrome de *Sjögren*. En casos evolucionados es posible encontrar un colangiocarcinoma asociado, circunstancia que presenta una incidencia de 11.0%²³⁵.

La clasificación de esta enfermedad en estadios histopatológicos es de utilidad ya que presenta una buena correlación clínica²²⁴:

- Estadio 1: Fibrosis e inflamación periductales limitadas a los tractos portales.
- Estadio 2: Fibrosis e inflamación portales y periportales.
- Estadio 3: Fibrosis e inflamación que hacen puente sobre los tractos portales.
- Estadio 4: Cirrosis.

La existencia de un estadio 4 en presencia de insuficiencia hepática crónica es indicación de TOH

104, 326

Síndromes colestásicos familiares.

Los síndromes colestásicos familiares son enfermedades congénitas, crónicas y progresivas que en su evolución pueden dar lugar al desarrollo de un fallo hepático requiriendo la realización de un TOH. Dentro de estos destaca la colestasis intrahepática, caracterizada por la escasez de conductos biliares interlobulares y de la que existen dos formas clínicas. Una forma sindrómica, asociada a otras patologías, y otra no sindrómica, de mal pronóstico, en la que la mitad de los enfermos desarrollan una colestasis durante la infancia que evoluciona a cirrosis y que requiere trasplante hepático^{9,10}.

1.1.2.1.2.2. Enfermedades hepatocelulares.

En ocasiones, la insuficiencia hepática crónica se encuentra producida por una enfermedad cuyo origen está primariamente en el hepatocito, denominándose a este grupo enfermedades hepatocelulares¹⁰⁹.

La hepatitis crónica es una enfermedad hepática inflamatoria de al menos 6 meses de duración. A diferencia de la cirrosis, en la hepatitis no existen fibrosis ni nódulos de regeneración que distorsionan la arquitectura hepática. La mayoría de las hepatitis crónicas son debidas a infecciones víricas persistentes pero pueden estar producidas por fármacos (alfametildopa, isoniazida, nitrofurantoina, etc), alcohol, mecanismo autoinmune o enfermedad metabólica (enfermedad de *Wilson*)³³⁴.

El estudio histopatológico del hígado afectado permite establecer el diagnóstico y

obtener datos sobre el pronóstico. Así, es posible establecer una clasificación pronóstica: hepatitis crónica persistente (buen pronóstico), hepatitis crónica activa leve (probable evolución a cirrosis) y hepatitis crónica activa severa (habitual evolución a cirrosis).

Aunque no previenen la cirrosis, la administración de corticoides puede mejorar la supervivencia a 5 años de la hepatitis crónica, del 40.0% al 85.0%¹⁷⁶.

Cirrosis alcohólica

La ingesta mantenida de determinadas cantidades de alcohol produce una serie de síndromes clínicos y alteraciones histopatológicas hepáticas. En general, hay una correlación entre la importancia de la ingesta alcohólica y la gravedad del daño hepático, aunque pueden verse implicados otros factores, como la susceptibilidad individual y el estado inmunológico¹¹⁰.

Existe cierto beneficio entre los enfermos que dejan de beber, ya que la supervivencia a los 5 años es del 63.0%, frente al 41.0% de los que continúan con la ingesta enólica³⁰². La presencia de síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática espontánea y alargamiento del tiempo de protrombina por encima de 8 segundos son signos que anuncian la entrada en una fase terminal de la enfermedad³⁹⁰.

Actualmente, los resultados del TOH en los enfermos trasplantados por cirrosis alcohólica son óptimos, comparables a los obtenidos con otras patologías³⁴³. La principal objeción al trasplante de estos pacientes se encuentra en la posibilidad de que el paciente vuelva al hábito enólico por lo que la valoración psiquiátrica antes y después del TOH puede contribuir a un pronóstico más favorable. Esta eventualidad se produce en el 11.0% de los casos²¹⁰.

También existe debate con respecto al tiempo de abstinencia que debe transcurrir antes de realizar el TOH. Clásicamente, se ha considerado un periodo de seis meses, aunque actualmente existe controversia al respecto²¹⁰.

Otro aspecto a tener en cuenta en estos pacientes es la presencia de disfunción cerebral y deficiencias vitamínicas causadas por el etanol, pancreatitis crónica, miocardiopatía y alteraciones musculoesqueléticas que complican la evolución del trasplante. Además, el deficiente estado nutricional que frecuentemente presentan hace que estos pacientes sean muy susceptibles al desarrollo de infecciones de la herida quirúrgica y sistémicas¹⁸⁸.

Actualmente, se acepta que no hay contraindicación para trasplantar a enfermos con cirrosis alcohólica, si bien pudiera existir una contraindicación relativa si hay un deterioro de otros órganos por causa de la enfermedad²¹⁰.

Hepatitis crónica y cirrosis por virus B.

La evolución típica de la hepatitis crónica por virus B es hacia el desarrollo de cirrosis, dando lugar a un fallo hepático, que se manifiesta por encefalopatía, hemorragia digestiva por varices esofágicas, peritonitis espontánea, ascitis intratable y síndrome hepatorenal⁹².

La sobreinfección por virus delta empeora el curso de la enfermedad. Otros signos de mal pronóstico son la presencia de ascitis, arañas vasculares y bilirrubina superior a 1.5 mg/dl. Además, el estado de portador crónico de HB_sAg comporta un elevado riesgo para el desarrollo de hepatocarcinoma^{26, 106}.

La supervivencia a los 5 años varía según el tipo de afectación que presenten. Así, es de

97.0% para la hepatitis crónica persistente, 86.0% para la hepatitis crónica activa y 55.0% para la cirrosis establecida. Los enfermos con cirrosis secundaria a hepatitis B y en situación de fallo hepático deben ser considerados para trasplante³⁰⁸.

El papel del TOH para los enfermos con hepatitis crónica activa, especialmente en los que presentan HB_sAg (+), es incierto, ya que casi todos presentan recidiva de la enfermedad en el hígado trasplantado en un plazo de 1-5 años, a pesar de la administración de la vacuna específica, globulina hiperinmune e interferón alfa⁹². Además, la tasa de supervivencia a largo plazo es menor que en los enfermos HB_sAg (-) trasplantados por cirrosis postnecrótica³⁴².

A pesar de todo, estos pacientes pueden beneficiarse del TOH por lo cual es difícil establecer una contraindicación absoluta por el hecho de ser portadores del virus B³⁴².

Hepatitis crónica y cirrosis por virus C.

Junto con el virus de la hepatitis B, el virus C es el más frecuentemente responsable de la cirrosis hepática postnecrótica. El desarrollo de cirrosis se produce al menos en el 6.0% de los pacientes, en ocasiones después de años de seguimiento²⁶⁴.

La recurrencia de la infección por virus de la hepatitis C sobre el injerto es frecuente, produciendo manifestaciones clínicas e histológicas de hepatitis en la mayoría de los pacientes. El curso de la enfermedad recurrente es variable, desde portador asintomático hasta el desarrollo de una nueva hepatitis crónica activa que puede progresar a cirrosis²⁶⁴.

Dado que el curso de la reinfección por virus C es generalmente más benigno y su pronóstico es mejor que el de los trasplantados con cirrosis por virus B, el TOH puede aportar

beneficio a estos pacientes²⁶⁴.

Hepatitis crónica y cirrosis por virus D.

El virus de la hepatitis delta puede dar lugar a una hepatitis crónica progresiva. Es un virus que requiere una infección por virus de la hepatitis B para poder ser activo. Generalmente, el curso de la hepatitis B empeora cuando hay sobreinfección por el virus D, con un desarrollo más rápido hacia hepatitis crónica activa y cirrosis^{56, 106}.

Hepatitis crónica y cirrosis inducida por tóxicos.

Existen múltiples sustancias que pueden producir cuadros clínicos e histopatológicos de hepatitis crónica. Generalmente, las lesiones son reversibles tras la retirada del agente, aunque ocasionalmente pueden progresar hacia una hepatitis crónica activa o incluso una cirrosis⁵⁶.

Hepatitis crónica y cirrosis autoinmune

Se trata de una enfermedad que afecta principalmente a mujeres jóvenes, con carácter multisistémico, pudiendo detectar autoanticuerpos en el 70.0% de los casos. De curso progresivo, evoluciona como una hepatitis crónica activa hacia la cirrosis³³⁴.

El pronóstico es ominoso sin tratamiento inmunosupresor, estando indicada la realización del TOH cuando se llega a una situación de fallo hepático. Dentro de los enfermos con hepatitis

crónica y cirrosis, parecen tener el mejor pronóstico⁹².

Enfermedad poliquística y fibrosis hepática congénita

La enfermedad poliquística es una patología congénita, con herencia autosómica dominante y con mayor penetrancia en mujeres, que se puede presentar a cualquier edad. La enfermedad tiene expresión hepática y renal, aunque la primera, rara vez, tiene expresión clínica. En la mayoría de los casos se requiere la realización de un trasplante renal y excepcionalmente, esta indicado el trasplante hepatorenal combinado^{350, 389}.

La fibrosis hepática congénita es una variante de la enfermedad hepática quística que se caracteriza por un exceso de tejido conectivo portal y periportal, que produce una hipertensión portal con función hepatocelular excelente y sin cirrosis.

1.1.2.1.2.3. Enfermedades vasculares.

La trombosis de las venas suprahepáticas o síndrome de *Budd-Chiari* ocasiona una congestión sinusoidal intrahepática y lesión hepatocelular, manifestandose por un cuadro de insuficiencia hepática aguda o subaguda. Generalmente, aparece en pacientes jóvenes y con frecuencia se asocia a trastornos de hipercoagulabilidad (policitemia vera, trastornos mieloproliferativos, anticonceptivos orales) o enfermedades malignas con afectación de la región de las venas suprahepáticas, traumatismos abdominales, embarazo, infecciones, etc²²⁶.

Su desarrollo puede ser agudo, subagudo o crónico, produciendo cuadros de dolor

abdominal, hepatomegalia y ascitis. Generalmente, evolucionan hacia un cuadro de hipertensión portal e insuficiencia hepática (ictericia, coagulopatía, encefalopatía y fallo renal). En los casos crónicos se produce una fibrosis perivascular y puede existir regeneración nodular. La mayoría de los pacientes fallecen entre 3 meses y 2 años después del diagnóstico por fallo hepático. La pérdida progresiva de masa muscular es un signo pronóstico de la fase terminal²²⁶.

La anticoagulación y la administración de fibrinolíticos sólo debe considerarse en pacientes con obstrucción incompleta de las venas hepáticas. Las derivaciones porto-sistémicas pueden ser útiles al inicio del proceso, permitiendo la regeneración hepática. El TOH se debe realizar en los casos de enfermedad hepática avanzada en ausencia de trastornos mieloproliferativos, tumores o hemoglobinuria paroxística nocturna¹²⁷.

La tasa de supervivencia actuarial al año está alrededor del 70.0%, mientras que a los cinco es del 44.7%^{53, 147}. La tasa de recurrencia del síndrome de *Budd-Chiari* entre los enfermos anticoagulados después del trasplante puede llegar al 11.0%, encontrándose en relación con una anticoagulación incorrecta^{53, 147}.

1.1.2.1.3. Tumores hepáticos.

El TOH puede plantearse en las neoplasias hepáticas cuando se trata de tumores irreseccables y no existe enfermedad metastásica. No obstante, las indicaciones son controvertidas y varían para cada tipo de tumor^{7, 56}. En la Tabla VIII se describen los principales tumores hepáticos.

- **TABLA VIII.** Tumores hepáticos.

Hepatocarcinoma.	
Hepatoblastoma.	
Hemangioendotelioma epitelióide.	
Colangiocarcinoma.	
Sarcomas.	
	Angiosarcoma.
Metástasis.	
	Adenocarcinoma colorrectal.
Hiperplasia nodular focal.	
Apudomas.	
Histiocitosis X.	

1.1.2.1.3.1. Hepatocarcinoma.

El hepatocarcinoma es el tumor hepático primario más frecuente. La resección hepática es el tratamiento de elección siempre que el tumor sea resecable. Con la cirugía potencialmente curativa se consigue una supervivencia media a los 5 años entre el 16.0% y 23.0%⁷. Un problema en el tratamiento de estas neoplasias es su presencia sobre un hígado cirrótico, ya que el riesgo de la exéresis es mayor y las posibilidades de existir un hepatocarcinoma multicéntrico se ven incrementadas. Distintos grupos utilizan quimioterapia coadyuvante con el fin de mejorar la supervivencia de estos pacientes⁷.

El TOH está indicado en casos seleccionados cuando la neoplasia es bilateral, central e irresecable y con un tamaño inferior a 4-5 cm. En caso contrario, aunque no se detecten metástasis, la posibilidad de que existan es muy alta^{258, 290}.

La tasa de recidiva en hallazgos casuales de hepatocarcinoma en el momento del

trasplante es muy baja. La incidencia de recidiva en el hepatocarcinoma fibrolamelar es similar a la que presentan otros tipos de hepatocarcinoma, aunque aparece de forma más tardía¹⁰¹.

La supervivencia actuarial a los 3 y 4 años de estos pacientes es de 34.0% y 23.0%, respectivamente^{101, 258}. La inmunosupresión aumenta el riesgo de desarrollar metástasis pulmonares, óseas y hepáticas²⁵⁸.

1.1.2.1.3.2. Hepatoblastoma.

Es uno de los tumores más frecuentes en lactantes aunque ocasionalmente puede aparecer durante la pubertad precoz. La experiencia en TOH es corta, por lo que no se pueden sacar conclusiones²⁷¹.

1.1.2.1.3.3. Hemangioendotelioma epitelioides.

Es un tumor maligno de partes blandas derivado del endotelio vascular. Su historia natural lleva a la muerte en 5-10 años²⁰⁶. El tratamiento incluye la exéresis y el TOH está indicado cuando es irresecable. La supervivencia actuarial a los 5 años es de 76.0%²³¹.

1.1.2.1.3.4. Colangiocarcinoma.

El colangiocarcinoma es un adenocarcinoma originado en el epitelio biliar intrahepático o extrahepático. Su pronóstico depende de la localización y extensión del tumor. Los pacientes

con neoplasias resecables pueden presentar una supervivencia media de 2 años, mientras que los pacientes con lesiones avanzadas tienen una supervivencia media menor de 1 año ^{145, 274}.

El TOH se realiza en un intento de curación de estos enfermos como indicación primaria o cuando aparece asociado a una colangitis esclerosante. Los resultados son poco alentadores, encontrando supervivencias medias entre 8.5 y 14 meses y tasas de recidiva del 96.0% ^{101, 271}.

1.1.2.1.3.5. Angiosarcoma.

Es un tumor raro, relacionado con la exposición industrial al cloruro de vinilo. La experiencia en TOH es corta, por lo que no se pueden sacar conclusiones ²⁷¹.

1.1.2.1.3.6. Metástasis.

Es la forma más común de tumor hepático. Las neoplasias que más frecuentemente producen metástasis hepáticas tienen su origen en el pulmón, mama, colon, páncreas y estómago. Se han realizado trasplantes hepáticos de hígados metastásicos de colon, carcinoide intestinal y de pulmón, glucagonoma, gastrinoma, leiomiomasarcoma, adenocarcinoma de páncreas, hipernefoma, etc. El tumor ha de ser único, irreseccable y es necesario descartar la afectación de otros órganos para poder incluirlo en las indicaciones del TOH ²⁷¹.

1.1.2.1.3.7. Histiocitosis X.

La histiocitosis X se produce por una proliferación y acúmulo tisular de histiocitos, afectando a los pulmones, médula ósea e hígado. El fallo hepático es una complicación infrecuente, pero asociada a una mortalidad alta ⁷².

Parece que el TOH está claramente indicado en pacientes con histiocitosis X que desarrollan fallo hepático por cirrosis, pero no está claro su papel en el caso de insuficiencia hepática aguda por infiltración histiocitaria en la forma diseminada de la enfermedad ⁷².

1.1.2.1.4. Hepatopatías metabólicas.

Las hepatopatías metabólicas constituyen una indicación poco frecuente de TOH (Tabla IX). En general, se trata de pacientes en edad pediátrica y la indicación de trasplante se encuentra en relación con el desarrollo de una insuficiencia hepática. Los resultados en cuanto a supervivencia son superiores a los de otros grupos de enfermos ^{258, 316}.

- **TABLA IX.** Hepatopatías de origen metabólico.

Déficit de α_1 -antitripsina.	
Galactosemia.	
Glucogenosis tipo I.	
Glucogenosis tipo IV.	
Hemofilia A.	
Hemofilia B.	
Hemocromatosis.	
Porfiria cutánea tarda.	
Porfiria eritrohepática.	
Porfiria eritropoyética (Enf. de Gunter).	
Síndrome de Crigler-Najjar tipo I.	
Tirosinemia.	
Enfermedad de Wilson.	
Miscelánea.	
	Enfermedad de Bylker.
	Déficit de proteína C.
	Déficit de enzimas del ciclo de la urea.
	Enfermedad poliquística.
	Fibrosis quística.
	Enfermedad de Gaucher.
	Hiperoxaluria I.
	Síndrome del histiocito azul marino.
	Enfermedad de Nieman-Pick.

1.1.2.1.4.1. Déficit de alfa-1-antitripsina

La α_1 -antitripsina es una glucoproteína de síntesis hepática que inhibe el 90.0% de la actividad de las proteasas séricas. Su déficit es autosómico recesivo y se presenta en 1 de cada 2000-4000 niños nacidos vivos. La historia natural de la enfermedad es muy variable, desde una cirrosis precoz, falleciendo por fallo hepático en corto espacio de tiempo, hasta alteraciones

hepáticas mínimas en cualquier época de su vida.

El TOH está indicado cuando existe insuficiencia hepática crónica grave o cuando se detecta un hepatocarcinoma. Además, el TOH cura el defecto metabólico. La supervivencia actuarial a los 5 años es de 83.0% en niños y de 60.0% en adultos^{103, 316}.

1.1.2.1.4.2. Enfermedad de *Wilson*.

La enfermedad de *Wilson* es un trastorno del metabolismo del cobre, de carácter autosómico recesivo, que resulta en una lesión orgánica por excesivo acúmulo de cobre en el hígado, sistema nervioso central y riñones. Clínicamente puede remedar a una hepatitis viral, pudiendo evolucionar de manera progresiva o incluso fulminante hasta el fracaso hepático.

En ausencia de cambios patológicos irreversibles, la administración de sustancias quelantes del cobre (D-penicilamina) puede detener el avance de la enfermedad.

La indicación del TOH se efectúa si existe insuficiencia hepática o un hepatocarcinoma asociado. El TH cura el defecto metabólico. La supervivencia actuarial a los 5 años es de 62.5% en niños y 80.0% en adultos^{103, 316}.

1.1.2.1.4.3. Galactosemia.

En esta metabolopatía existe una baja concentración de la enzima galactosa-1-fosfo-uridil-transferasa en el hígado y en los hematíes, produciendo un acúmulo de galactosa, galactitol y galactosa-1-fosfato en los tejidos. En su evolución, se producen cambios grasos a las dos

semanas, fibrosis, a la sexta y cirrosis, a los tres meses. Puede producir diátesis hemorrágica y fallo hepático fulminante en pocas horas. La base del tratamiento es una dieta libre de galactosa. El daño cerebral es irreversible. La indicación del TOH se efectúa si existe insuficiencia hepática grave, aguda o crónica, o un hepatocarcinoma asociado ¹⁰³.

1.1.2.1.4.4. Tirosinemia.

Se trata de un déficit de fumaril-aceto-acetato lo que produce acúmulo de metabolitos de la tirosina que son tóxicos para el hígado. La disfunción hepática puede cursar en forma de fallo agudo o bien de forma crónica hacia cirrosis con eventual desarrollo de hepatocarcinoma (50.0%) de difícil diagnóstico, ya que se desarrollan nódulos de regeneración y la α -fetoproteína se encuentra aumentada en el 90.0%. La indicación del TOH se efectúa cuando existe insuficiencia hepática grave, aguda o crónica, o un hepatocarcinoma asociado. El TOH cura el defecto metabólico ¹⁰⁵.

1.1.2.1.4.5. Síndrome de *Crigler-Najjar*.

Es una ictericia congénita, no hemolítica, debida a un déficit de la enzima glucuronil-transferasa. El tipo I se halla asociado a hiperbilirrubinemia no conjugada y encefalopatía de curso fatal. El tipo II produce hiperbilirrubinemia menos severa y no existe encefalopaía, en estos casos los pacientes responden bien al tratamiento con fenobarbital.

El TOH debe llevarse a cabo en el tipo I antes de que aparezca encefalopatía ya que su

desarrollo es fatal. El TOH cura el defecto metabólico ³¹⁶.

1.1.2.1.4.6. Hemocromatosis.

Es un trastorno metabólico caracterizado por una absorción anormal del hierro que se deposita en exceso en los tejidos. Las manifestaciones hepáticas se desarrollan tardíamente, entre los 40 y 70 años de vida. En el hígado se produce un depósito de hemosiderina con desarrollo de fibrosis hepática y eventual cirrosis portal en los estadios finales de la enfermedad. Además, la aparición de hepatocarcinoma es más frecuente en estos pacientes ¹⁰³.

1.1.2.1.4.7. Glucogenosis.

La glucogenosis tipo I se produce por un déficit de la enzima glucosa-6-fosfatasa que interviene en la neoglucogénesis a partir del glucógeno. Estos pacientes presentan retraso en el crecimiento, hiperuricemia, hipoglucemia, acidosis metabólica y acidosis láctica.

El TOH debe realizarse cuando existe una falta de respuesta al tratamiento médico (alimentación enteral continua nocturna y anastomosis porto-cava) ^{103, 230, 316}.

En la glucogenosis del tipo IV, el déficit se encuentra en la enzima amilo-1,4-transglucosidasa. La alteración hepática por depósito de glucógeno es de curso rápido y progresivo hacia cirrosis y fallecimiento en la infancia temprana. El TOH está indicado cuando existe insuficiencia hepática crónica grave ³¹⁶.

1.1.2.1.4.8. Porfiria eritrohepática.

Se trata de un trastorno autosómico dominante con penetrancia incompleta, caracterizado por un déficit de ferroquelatasa hepática que da lugar a un aumento de protoporfirina en los hematíes, plasma y heces. Hay abundantes manifestaciones clínicas cutáneas, hematológicas, biliares y hepáticas. El TOH está indicado cuando existe insuficiencia hepática crónica grave o se detecta un hepatocarcinoma, aunque probablemente no es curativo, ya que el defecto persiste en la médula ósea³¹.

1.1.2.1.4.9. Porfiria cutánea tarda.

La porfiria cutánea tarda es la porfiria más frecuente en Europa y Estados Unidos. Existe un déficit hereditario o adquirido de la enzima uroporfirinógeno-decarboxilasa eritrocitaria y hepática. Las manifestaciones más llamativas son orina oscura y fotosensibilidad (hiperpigmentación facial, hipertrichosis y cambios esclerodermoides), más frecuentes en personas con enfermedad hepática subyacente. Hay cambios de enfermedad hepática crónica de etiología variable, con depósitos hepáticos de hierro, probablemente acelerados por el consumo de alcohol. El TOH está indicado cuando existe insuficiencia hepática crónica grave³¹.

1.1.2.1.4.10. Porfiria eritropoyética congénita.

La enfermedad de *Günther* es un raro trastorno, de herencia autosómica recesiva que generalmente debuta con fotosensibilidad y anemia hemolítica en la infancia. El defecto está en la enzima uroporfirinógeno III cosintetasa. Hay formas relativamente leves, que se presentan en la edad adulta y cursan como la porfiria cutánea tarda³¹.

1.1.2.1.4.11. Hemofilia.

La hemofilia A se produce por déficit del factor VIII y la B por déficit del factor IX. No se encuentran asociadas a enfermedad hepática primaria, pero hay un riesgo bien reconocido de hepatitis transmitida por transfusión al ser tratados con hemoderivados para reponer los factores de la coagulación. Muy frecuentemente desarrollan hepatitis crónica activa, generalmente leve, pero que puede desembocar en cirrosis postnecrótica y sus consecuencias.

El TOH es efectivo, no sólo en el tratamiento de la enfermedad hepática, sino también en la restauración de los factores de la coagulación a niveles normales^{162, 316}.

1.1.2.1.4.12. Otras

Se han realizado trasplantes hepáticos como tratamiento de la hepatopatía desarrollada en el curso de numerosas enfermedades del metabolismo, entre las que se pueden citar la fibrosis quística, síndrome del histiocito azul marino, enfermedad de *Nieman-Pick*, hiperoxaluria tipo I,

y enfermedad de *Gaucher*^{258, 316}.

1.1.2.1.5. Fracaso de un trasplante previo.

Después de un TOH, hasta el 25.0% de los enfermos necesitan una reposición del injerto por distintas causas y un 18.0% llegan a precisar un tercer órgano^{255, 329}.

El rechazo del injerto hepático es la causa más frecuente de retrasplante (60.0%). Cuando existe un rechazo crónico, la sustitución del órgano se plantea al presentarse signos de insuficiencia hepática grave, sobre todo si la bilirrubinemia es superior a 10 mg/dl y no hay respuesta al tratamiento inmunosupresor⁵⁶. Otras circunstancias que requieren un retrasplante son el fallo primario del injerto, las trombosis vasculares y, en casos excepcionales, las complicaciones de la vía biliar^{186, 315, 328, 329}.

1.1.2.1.6. Otras etiologías poco frecuentes.

Existen diversas circunstancias que pueden requerir un trasplante hepático y que no es posible clasificar en ninguno de los apartados previos. Entre estas patologías incluimos los traumatismos hepáticos masivos y la hidatidosis hepática.

Un traumatismo hepático masivo puede requerir un TOH cuando la hemostasia, desbridamiento, ligadura selectiva de vasos arteriales y resección hepática no logran controlar la lesión^{54, 219, 261}.

La hidatidosis hepática está causada por la parasitación del cestodo *Echinococcus*

granulosus en el hígado, con formación de quistes maduros entre el parénquima hepático. Parece probable que la mayor parte de los quistes no causen complicaciones. No obstante, aproximadamente el 15.0% se abren hacia el árbol biliar, otros pueden erosionar el diafragma, o se pueden romper comunicándose con la vena cava inferior o las venas hepáticas. La cirugía hepática convencional de la hidatidosis suele ofrecer buenos resultados, sin embargo, existen enfermos que requieren la realización de un TOH. La indicación se establece cuando existe una colangitis esclerosante secundaria con múltiples episodios de infección o insuficiencia hepática terminal, cirrosis biliar secundaria o síndrome de *Budd-Chiari* agudo^{220, 260}.

1.1.2.2. CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPATICO.

La realización de un trasplante hepático puede estar contraindicada por múltiples circunstancias, tanto absolutas como relativas (Tabla X).

La presencia de una sepsis activa hace que los pacientes no puedan ser sometidos a inmunosupresión por lo que el trasplante es inviable⁹¹.

Como sucede en cualquier tipo de cirugía mayor, la enfermedad cardiopulmonar grave contraindica la cirugía. No obstante, en casos seleccionados puede realizarse un trasplante cardiaco previo o incluso simultáneo al hepático³⁴⁰.

- **TABLA X.** Contraindicaciones del trasplante hepático.

Contraindicaciones absolutas.	<p>Adicción a drogas. Anomalías congénitas múltiples. Enfermedades cardiopulmonares graves. Incapacidad para colaborar en el seguimiento. Infección activa por VHB. Infección por virus de la inmunodeficiencia humana. Neoplasias hepáticas diseminadas. Neoplasias extrahepáticas irresecables. Sepsis de origen extrahepático.</p>
Contraindicaciones relativas.	<p>Cirugía hepatobiliar compleja previa. Colangiocarcinoma. Derivación portocava. Desnutrición severa. DMID. Edad superior a 60 años. Enfermedad sistémica grave. Hepatocarcinoma sintomático. Infección activa extrahepática. Insuficiencia hepática sobrepasada. Insuficiencia renal crónica grave. Metástasis hepáticas. Sepsis activa hepatobiliar. Trombosis portal. Úlcera péptica activa.</p>

En los enfermos con alcoholismo activo y adictos a drogas i.v. con trastornos de la personalidad asociados se contraindica el TOH. Asimismo, existe contraindicación en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ya se trata de una enfermedad crónica y progresiva y, además la inmunosupresión posterior al TOH empeoraría

el cuadro. No obstante, el grupo de *Pittsburgh* no lo contraindica en pacientes VIH+ sin enfermedad manifiesta ³⁴².

La infección activa por virus de la hepatitis B se considera una contraindicación cuando existe replicación viral activa (ADN y HBeAg positivos), ya que la reinfección del injerto y el rápido desarrollo de cirrosis es frecuente (90.0%) y la administración de inmunoglobulina específica o interferón es poco eficaz. La presencia de un HBsAg positivo no se considera una contraindicación de TOH si no existe replicación viral ^{156, 258}.

Ciertas circunstancias deben valorarse en el contexto individual de cada enfermo. El límite de edad para la realización de un trasplante ha ido aumentando progresivamente en todos los grupos según lo ha hecho su experiencia. Enfermos mayores de 60 años pueden ser trasplantados si su estado general es bueno ³⁵².

El colangiocarcinoma cursa con metástasis de una manera casi constante, por lo cual, si bien no es contraindicación absoluta el trasplante, se debe valorar de forma muy cuidadosa. No obstante, algunos grupos consideran el trasplante incluso con presencia de metástasis intrahepáticas ^{271, 290}.

Una complicación habitual y multifactorial es la insuficiencia renal, y ello puede agravar seriamente una insuficiencia renal crónica grave que, por otro lado, limita la vida del paciente. En la actualidad, ha dejado de ser una contraindicación para el TOH ya que, en estos casos, se intenta el doble trasplante, hepático y renal ¹³⁰.

La trombosis de la vena porta dificulta técnicamente el TOH, habiendo constituido una contraindicación hasta hace pocos años. Actualmente se puede realizar la trombectomía o una interposición de un injerto venoso de iliaca entre la vena mesentérica superior del receptor y la

vena porta del donante. Es importante evitar la recidiva de la trombosis portal, que daría lugar a la pérdida del injerto. Por ello, es necesario anticoagular al paciente precozmente^{258, 385}.

La cirugía abdominal previa, con anastomosis porto-cava, dificulta técnicamente el TOH, pero no debe ser una contraindicación para su realización. Otras intervenciones como la derivación mesentérico-cava, la derivación espleno-renal distal o la cirugía hepatobiliar previa, no se consideran contraindicaciones absolutas de un TOH³⁴².

1.1.2.3. CUANDO REALIZAR EL TRASPLANTE HEPATICO.

Se han establecido una serie de parámetros para identificar qué pacientes y cuándo deben ser trasplantados (Tabla XI)²²⁷. Una forma particularmente útil de evaluar el estadio clínico y de laboratorio del paciente, y que puede usarse para evaluar el pronóstico, es la clasificación de *Child-Pugh* (Tabla XXIII). Originalmente diseñada para determinar el riesgo de la cirugía derivativa en la hipertensión portal, todavía es el mejor sistema para comparar la efectividad de diferentes formas de tratamiento en pacientes con hipertensión portal y determinar el pronóstico a largo plazo³⁰⁶.

En muchas ocasiones, debido al comportamiento variable de la enfermedad, es difícil establecer el momento ideal para realizar el trasplante. Por esto y por la escasez de donantes, un 20.0% de los candidatos pueden fallecer esperando el trasplante²⁵⁸.

Es evidente que existen indicaciones urgentes como son el fallo hepático fulminante, fallo primario del injerto, rechazo agudo intratable y descompensaciones hiperagudas de hepatopatías crónicas o de rechazo crónico. En estos casos, el momento de realizar el TOH lo marca la

disponibilidad de un donante, muchas veces no idóneo¹⁴.

- **TABLA XI.** Criterios para realizar el trasplante.

Fallo hepático agudo.	Bilirrubina >10-20mg/dl, no estable. Tpo. de protrombina > 10 s. sobre Encefalopatía III-IV, no estable.	
Fallo hepático crónico.	Enfermedad colestásica.	Bilirrubina >10-15mg/dl. Prurito intratable. Osteopatía intratable.
	Enfermedad hepatocelular.	Albúmina <2.5g/dl. Encefalopatía. Tpo. de protrombina >5s.
	En ambos tipos.	Síndrome hepatorenal. Peritonitis espontánea recurrente. Ascitis intratable. Sepsis biliar recurrente. Hepatocarcinoma.

1.1.2.4. TECNICA QUIRURGICA DEL TRASPLANTE HEPATICO.

1.1.2.4.1. TRASPLANTE HEPATICO ORTOTOPICO TOTAL.

La técnica más extendida, con escasas variaciones, es la diseñada por el equipo de *Pittsburgh*^{346, 349}.

1.1.2.4.1.1. Técnica de hepatectomía en el receptor.

Las dos incisiones más usadas son la subcostal bilateral en "T invertida" y en "Mercedes". Se comienza con la individualización de los elementos del hilio hepático, ligando y seccionando la arteria hepática y la vía biliar.

Si se utiliza bomba de veno-venosa de circulación extracorpórea, por existir inestabilidad hemodinámica al realizar el clampaje de prueba de la vena cava, se secciona la vena porta y se introduce una cánula que se conectará en "Y" con la procedente de la vena femoral. El flujo de ambas venas será impulsado por la bomba hacia otra cánula que drena en la vena axilar. El uso de la bomba veno-venosa está en controversia. Su utilización mantiene la presión de llenado, mejora la función renal, se utiliza menos sangre y es más fácil la hemostasia. Por el contrario, no parece que ofrezca ventajas en pacientes con buena función cardíaca, es un potencial riesgo de tromboembolismo y pueden producirse sobrecargas cuando se retira con posibilidad de desarrollar edema pulmonar ^{327, 393}.

La intervención continúa con la sección de los ligamentos falciforme, triangulares y coronarios con lo que se puede movilizar el hígado adecuadamente. Esto facilita la disección, clampaje y sección de la vena cava inferior supra e infrahepática. En este momento se puede extraer el hígado y realizar la hemostasia de las superficies cruentas. En los últimos años se ha introducido y extendido la técnica de preservación de la vena cava del donante, con el fin de evitar la inestabilidad hemodinámica y la utilización de la bomba extracorpórea. La técnica consiste en movilizar el hígado del receptor y seccionar las venas retrohepáticas. Las venas suprahepáticas se independizan para confeccionar el cabo anastomótico del receptor ¹¹¹.

1.1.2.4.1.2. Técnica de implante.

El siguiente paso es preparar la vena cava suprahepática del receptor, resecaando el tejido residual y seccionando los tabiques de las venas suprahepáticas. Se inicia la anastomosis de la vena cava suprahepática, con dos suturas continuas de material monofilamento irreabsorbible de 3/0. La vena cava infrahepática se sutura de modo similar. Si se preserva la vena cava (*piggy-back*), la vena cava infrahepática se sutura en el banco. Antes de finalizar la sutura anterior puede realizarse un lavado del injerto a través de la porta con el fin de eliminar la solución de preservación. Si se ha colocado bomba veno-venosa, es el momento de retirar la cánula intraportal. A continuación, se realiza la anastomosis portal mediante dos suturas continuas de material irreabsorbible, de 6/0 ó 7/0. La cara anterior puede realizarse con puntos entrecortados para prevenir la estenosis. En este momento, se procede al desclampaje de los vasos con lo que se inicia la reperfusión hepática. En caso de tener una vena porta demasiado corta, que esté trombosada o esclerosada, se utiliza un injerto de vena iliaca interponiéndolo entre la vena porta del donante y la porta o mesentérica superior del receptor.

Generalmente, la anastomosis arterial se realiza entre el tronco celiaco del donante con la arteria del receptor en uno de estos puntos: arteria hepática propia, bifurcación de la arteria gastroduodenal, arteria hepática común o tronco celiaco (con ligadura previa de la esplénica y de la gástrica izquierda). Se utiliza material irreabsorbible, 7/0, en sutura continua o entrecortada.

En caso de existir una arteria hepática derecha rama de la arteria mesentérica superior puede realizarse una anastomosis de la arteria hepática derecha con la esplénica y del tronco

celíaco del donante con la hepática del receptor. También es posible anastomosar el tronco celíaco del donante con el tronco de la arteria mesentérica superior del donante y ésta con la arteria hepática del receptor.

En ocasiones, no es posible realizar una anastomosis con la arteria hepática del receptor por diversas circunstancias (longitud corta, diferencia de tamaño, disección de la íntima), por lo que se recurre a la interposición de un injerto de arteria iliaca obtenido del donante para unir el tronco celíaco del donante con la aorta del receptor.

La técnica preferida para la reconstrucción de la vía biliar es la colédoco-coledocostomía termino-terminal sobre un tubo en "T". Esta técnica permite la preservación del esfínter de *Oddi*, el control de la producción de bilis y la realización de colangiografías. El tubo se puede retirar a los 3 ó 4 meses. En ocasiones es posible obtener buenos resultados cuando no se utiliza tubo en "T". En muchas circunstancias (colangitis esclerosante, cirrosis biliar secundaria, tumores hepáticos o de vías biliares, diferencia de tamaño entre colédocos, isquemia de la vía biliar del receptor, patología del esfínter de *Oddi*, fistula biliar , retrasplante) no es posible la anastomosis directa del colédoco, realizándose entonces una colédoco-yeyunostomía en "*Y de Roux*"³⁰⁷.

1.1.2.4.2. TRASPLANTE HEPATICO ORTOTOPICO PARCIAL.

Debido a la escasez de donantes de edad pediátrica se han desarrollado técnicas que permiten utilizar un hígado donante adulto realizando un injerto parcial, obteniendo unos resultados comparables al trasplante con injerto total^{33, 43}.

También se ha utilizado un hígado donante para dos receptores aunque en este caso los resultados son peores³⁷⁸.

Otra técnica controvertida de trasplante parcial es la utilización de injertos parciales de donante vivo, fundamentalmente usada en países como Japón, donde no admiten la donación de cadáveres con latido cardíaco⁴⁴.

1.1.2.4.2.1. Trasplante hepático parcial "reducido".

Es el TOH parcial en el que sólo se utiliza una parte del órgano donado. Generalmente se procede a la reducción del órgano en banco mediante una técnica similar a una hepatectomías reglada³³.

1.1.2.4.2.2. Trasplante hepático parcial "dividido".

Es el TOH parcial en el que se usan las dos partes del hígado del donante para dos receptores. Los troncos comunes de los vasos se quedan con el hígado derecho al hacer la división. Es posible obtener los siguientes injertos: segmentos II , III y segmentos IV, V, VI, VII, VIII o segmentos II, III, IV y segmentos V, VI, VII, VIII.

En el injerto de segmentos izquierdos las anastomosis de vena porta y arteria hepática pueden necesitar una interposición de injerto vascular (vena o arteria ilíacas). La vía biliar se reconstruye mediante una colédoco-yeyunostomía en "*Y de Roux*"³³.

1.1.2.4.2.3. Trasplante hepático parcial de donante vivo.

Se realiza una segmentectomía lateral izquierda reglada en el donante vivo obteniendo un injerto de calidad superior a los de cadáveres, ya que no se hallan sometidos a las alteraciones hemodinámicas ni al tiempo de isquemia prolongado que presentan éstos. Por otra parte, suele haber mejor tolerancia del injerto, ya que procede de un familiar directo, haploico idéntico respecto a los antígenos HLA ^{42, 43}.

Se ha comunicado 35.0% de morbilidad y mortalidad nula en los donantes, con 82.0% de supervivencia actuarial al año del receptor y 75.0% del injerto, con 25.0% de trombosis arterial, 20.0% de trombosis venosa y 35.0% de complicaciones biliares ⁴²⁻⁴⁴.

1.1.2.4.3. TRASPLANTE DE ORGANOS ABDOMINALES EN RACIMO.

El trasplante en racimo comprende el hígado, duodeno-yeyuno proximal y páncreas. Este tipo de trasplante se ha realizado con el fin de tratar neoplasias con afectación de la encrucijada duodenopancreática, por lo que requiere la realización de una hepatectomía total, exéresis subtotal gástrica, esplenectomía, pancreatectomía total, resección del yeyuno proximal, íleon terminal y colon derecho ³⁵³.

1.1.2.4. TRASPLANTE DE VISCERAS ABDOMINALES MULTIPLES.

Esta técnica implica la resección en bloque del estómago, intestino delgado, colon, páncreas e hígado. Se trasplanta el hígado, estómago, páncreas, intestino delgado y grueso y un segmento de aorta con toda la vascularización de estos órganos.

En una serie de 2 niños con síndrome de intestino corto y fallo hepático secundario, uno falleció intraoperatoriamente y el otro a los 6 meses por trastorno linfoproliferativo asociado a virus de *Epstein-Barr*³⁵¹.

1.1.2.5. INMUNOLOGIA DEL TRASPLANTE HEPATICO.

1.1.2.5.1. COMPATIBILIDAD ABO.

Aunque la compatibilidad ABO es deseable, el hígado puede ser trasplantado en condiciones de incompatibilidad de grupo sanguíneo ABO entre donante y receptor, con bajo riesgo de rechazo hiperagudo. No obstante, es posible que la aparición de anticuerpos pueda causar serios daños en el injerto^{132, 156}.

La aparición de coagulopatía importante y progresiva durante la reperfusión del injerto debería hacer sospechar la existencia de un rechazo acelerado, de origen humoral y potencialmente reversible. Cuando se trasplanta un injerto incompatible, el rechazo acelerado se comporta de forma similar al hiperagudo en el trasplante renal y cardíaco, aunque se desarrolla más lentamente. Generalmente, el hígado reperfunde bien, produce bilis y sólo en los

días posteriores aparecen trastornos en las pruebas de función hepática. El diagnóstico del rechazo hiperagudo o humoral debe basarse en una evaluación clinicopatológica completa del caso y descartar otras causas no inmunológicas del fallo hepático ¹⁰².

A pesar de la tolerancia inmunológica del hígado, la supervivencia de los injertos ABO idénticos y ABO compatibles es más alta que la de los ABO incompatibles: a los 30 días fue de 79.0%, 67.2% y 52.6%, y a los 180 días fue de 66.0%, 46.5% y 39.5%, respectivamente ¹³².

El empleo de injertos ABO compatibles puede dar lugar a fenómenos de enfermedad injerto contra huésped, que se suele manifestar como una anemia hemolítica entre los días 12 y 21 postrasplante, autolimitándose habitualmente, aunque puede ser severa y precisar un retrasplante ^{132, 133, 179}.

1.1.2.5.2. COMPATIBILIDAD HLA.

No se ha comprobado ninguna ventaja en la supervivencia de los enfermos con respecto a la compatibilidad HLA ²³⁴. Tampoco se ha visto que la incompatibilidad HLA A, B o DR tenga ninguna influencia en la supervivencia del injerto ³²⁰.

Se ha sugerido que compatibilidad HLA puede encontrarse en relación con la recidiva de la enfermedad causal, formando parte de complejos mecanismos inmunológicos de ciertas enfermedades hepáticas ²³⁴.

1.1.2.5.3. FARMACOS Y PAUTAS DE INMUNOSUPRESION.

El hecho de introducir un órgano extraño en un organismo provoca en éste una serie de reacciones inmunológicas dirigidas a rechazarlo. Actualmente, los fármacos y regímenes inmunosupresores están suficientemente desarrollados como para garantizar la viabilidad de los injertos en la mayoría de los casos. Aunque el inmunosupresor ideal debería inhibir sólo los linfocitos que actúan sobre los aloantígenos del donante, ninguno de los fármacos actuales cumple este criterio. Se suelen emplear varios fármacos en combinación, lo que permite usar agentes con diferente mecanismo de actuación y a dosis bajas, proporcionando un efecto sinérgico y disminuyendo la toxicidad^{184, 341}.

1.1.2.5.3.1. Corticoides.

Los esteroides forman parte de todos los protocolos de inmunosupresión en el trasplante. Los más utilizados son la prednisona, la prednisolona y la metilprednisolona, con menor actividad mineralocorticoide que el cortisol y menor retención de sodio y agua⁵⁸.

Los esteroides inhiben la síntesis de ADN, ARN y proteínas, desde el núcleo de los linfocitos y otras células. A dosis eficaces se produce la degeneración y lisis de los linfocitos. Además, inhiben la síntesis de interleukina-2 (IL-2) y, en consecuencia, suprimen la producción de factores para la activación de las células T, lo cual puede explicar su capacidad para revertir situaciones de rechazo. Por último, los esteroides inhiben la capacidad fagocítica de los neutrófilos y aumentan la estabilidad de las membranas celulares, lo cual reduce la actividad

inflamatoria de estas células ¹⁸⁴.

Su metabolismo es hepático y, en presencia de hepatopatía, la prednisona disminuye su conversión en prednisolona activa, aunque este efecto está compensado por una disminución de su aclaramiento ⁵⁸.

La inmunosupresión con esteroides comienza en el período intraoperatorio con 1 g de metil-prednisolona, continuándose con dosis de 2-3 mg/kg/24h, disminuyendo progresivamente hasta llegar a 0.3 mg/kg/24h de prednisona al octavo día posoperatorio. La dosis de mantenimiento con prednisona oral suele ser 20 mg/24h a los dos meses del trasplante y 10 mg/24h al año ¹⁸⁴.

Los episodios de rechazo agudo suelen ser tratados con 1-3 bolos (1/24h) de 5-15 mg/kg/24h de metilprednisolona i.v., seguidos de una pauta de descenso (Tabla XII) ¹⁸⁴.

Los efectos secundarios por el uso prolongado de corticoides son: supresión del eje hipotálamo-hipofisario, diabetes, hipertensión arterial, osteoporosis, úlcera péptica y hemorragia digestiva alta.

- **TABLA XII.** Pautas de descenso tras el choque de esteroides.

Día	DESCENSO "A" (mg/i.v.)	DESCENSO "B" (mg/i.v.)	Con FK506 (mg/i.v.)
1	500 - 0 - 350	250 - 0 - 100	100 - 0 - 100
2	300 - 0 - 250	150 - 0 - 100	80 - 0 - 80
3	200 - 0 - 150	75 - 0 - 50	60 - 0 - 60
4	100 - 0 - 50	40 - 0 - 20	40 - 0 - 40
5	40 - 0 - 20	20 - 0 - 20	20 - 0 - 20
6	20 - 0 - 20	15 - 0 - 15	10 - 0 - 10

- PAUTA "A": Metilprednisolona, 1 g i.v., dosis única, 3 días. PAUTA "B": Metilprednisolona, 500 mg i.v., dosis única, 3 días.

1.1.2.5.3.2. Azatioprina.

La azatioprina se encuentra formada por una molécula de 6-mercaptopurina con una cadena lateral que protege su grupo sulfhidrilo lábil. Esta cadena protectora se separa en el hígado y se forma el principio activo. Su acción se basa en el bloqueo de las mitosis y la proliferación de los linfocitos inmunológicamente competentes. Además, los metabolitos de la 6-mercaptopurina se incorporan dentro de los nucleótidos de purina, con lo que inhiben la síntesis de ADN y ARN¹⁸⁴.

Las dosis oscilan entre 1.5-2.5 mg/kg/24h y se ajustan en función de los otros fármacos inmunosupresores que esté recibiendo y de la cifra de linfocitos, que debe mantenerse por encima de 3000/mm³¹⁸⁴.

Los efectos tóxicos de este fármaco son fundamentalmente sobre la médula ósea, produciendo mielosupresión. Raras veces produce hepatitis tóxica, pancreatitis, linfomas no-Hodgkin, carcinomas epidermoides, etc¹⁸⁴.

1.1.2.5.3.3. Ciclosporina A.

La ciclosporina A (CyA) es un polipéptido producido en pequeñas cantidades por el hongo *Tolipocladium inflatum*. Se puede administrar por vía intravenosa u oral, si bien su absorción digestiva es muy variable, alcanzándose la concentración plasmática máxima a las 3-4 horas. Su vida media oscila entre 12-40 horas. El 90.0% del fármaco se metaboliza en el hígado y se excreta por la bilis a las heces. Su mecanismo de acción se basa en la interferencia con la

función de los linfocitos T colaboradores, bloqueando la liberación IL-2 procedente de ellos, gracias al bloqueo de la transcripción del gen de la IL-2. La CyA también inhibe la liberación de otras linfoquinas (interferón, factor estimulante de las células B, factor de diferenciación citotóxica) ^{184, 192}. Además, inhibe la producción de interleukina 1 (IL-1) en los macrófagos, interleukina 3 (IL-3) y la síntesis de interferón ¹⁹².

Se aconseja la infusión continua durante 24 horas, si se usa la vía i.v., para reducir el riesgo de nefrotoxicidad, mientras que por vía oral se administra con 2 ó 3 tomas diarias. La dosis es variable dependiendo de cada enfermo, ya que sólo un grupo de ellos presentará efectos tóxicos a concentraciones terapéuticas. Las dosis se ajustarán en base a los niveles en sangre medidos por radioinmunoensayo (RIA) o cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). La concentración ideal de CyA en sangre por RIA es de 800-1200 ng/ml, y por HPLC de 250-450 ng/ml. La dosis administrada también se debe ajustar en función de la aparición de toxicidad y de su asociación con otros inmunosupresores.

La dosis habitual es de 1-3 mg/kg/24h i.v. si la función renal es normal, pasando a 10-20 mg/kg/24h por vía oral cuando se inicia la tolerancia y se pinza el tubo de *Kehr*.

Los efectos secundarios más importantes son la nefrotoxicidad, que con frecuencia limita la dosis a administrar, y la hipertensión arterial, como consecuencia de la retención de sodio. También pueden presentarse hepatotoxicidad, aparición de linfomas, hirsutismo, hiperplasia gingival, neurotoxicidad y alteraciones metabólicas (hiperglucemia, cetosis, cetonuria, etc.) ¹⁸⁴.

¹⁹²

1.1.2.5.3.4. Globulinas antilinfocíticas.

Se ha demostrado que el suero heterólogo antilinfocítico, en particular las fracciones de globulinas antilinfocitos (GAL) o antitimocitos (GAT), tiene una actividad inmunosupresora potente¹⁸⁴.

El mecanismo de inmunosupresión es a través de la depleción selectiva de las células T circulantes, depleción selectiva de los linfocitos en el conducto torácico, reducción de las células T en el tejido linfoide y una dudosa capacidad para inducir la actividad celular supresora¹⁸⁴.

Se han utilizado en la profilaxis y tratamiento del rechazo junto con otros inmunosupresores, habitualmente esteroides y azatioprina. Las dosis utilizadas varían según sean profilácticas o terapéuticas, oscilando entre 5-20 mg/kg/24h y 10-15 mg/kg/24h, respectivamente. Esta continúa siendo una terapia efectiva en el tratamiento del rechazo corticorresistente⁵⁸.

La GAL es un inmunosupresor potente, por lo que se puede evitar el uso de ciclosporina A en el postoperatorio inmediato, con lo que se reduce la aparición de fallo renal e hipertensión arterial asociadas a ésta. Además, se ha observado que el rechazo inmediato aparecido después de la profilaxis con GAL es más leve y cortico-sensible^{58, 184}.

Los efectos adversos de la inyección i.m. o i.v. de GAL pueden ser: fiebre, escalofríos, artralgias y reacciones anafilácticas. Pueden desaparecer la fiebre y los escalofríos si se administra lentamente, por vía i.v. y, si se añaden antihistamínicos. Se recomienda administrar previamente una dosis subcutánea diluida al 1:1000 para descartar sensibilización previa y evitar reacciones anafilácticas graves y a través de una vía central para prevenir reacciones locales,

diluida a 1-2 mg/ml con suero fisiológico, durante 4-6 horas ¹⁸⁴.

El tratamiento con GAL no parece que haya supuesto un aumento en la tasa de infecciones, sobre todo si el recuento de células T se mantiene entre 5.0%-10.0% ^{58, 184}.

1.1.2.5.3.5. OKT₃

Es un anticuerpo IgG monoclonal murino contra el antígeno CD₃ (T₃) de la superficie de los linfocitos T maduros postímicos que se produce por medio de técnicas de hibridación ¹⁸⁴.

Su acción inmunosupresora estriba en aclarar e interrumpir la función de las células T, así como en deplecionar los linfocitos CD₃ de la circulación. La opsonización y eliminación de las células CD₃ de la circulación y del injerto controla el rechazo y permite la restauración de la función del órgano. Se ha mostrado más eficaz que los corticoides en el tratamiento del rechazo, reduciendo la necesidad de retrasplante incluso en el grupo de receptores con rechazo corticorresistente ⁵⁸.

Se ha utilizado tanto en el tratamiento como en la profilaxis del rechazo. Se administra durante 10-14 días por vía i.v., una vez al día a dosis de 5 mg/24h, si el paciente pesa más de 30 kg, o 2.5 mg/24h si pesa menos ¹⁸⁴.

La tasa de infecciones es similar con respecto a la utilización de CyA, consiguiéndose preservar mejor la función renal ⁵⁸.

Los efectos secundarios referidos por el uso de este fármaco son: fiebre, inestabilidad hemodinámica (taquicardia, hipotensión), diarrea, náuseas, vómitos, disnea, escalofríos, reacciones anafilácticas e infecciones ⁵⁸.

1.1.2.5.3.6. FK 506.

Es un antibiótico macrólido extraído de la fermentación del hongo *Streptomyces tsukubaensis*. Exhibe una actividad antilinfocítica selectiva casi idéntica a la de la CyA, siendo 10-100 veces más potente que ella. Posiblemente inhibe la expresión postrancricional de los receptores IL-2 en los linfocitos¹⁸⁴.

La absorción oral es variable e incompleta y no depende de la bilis, quedando sin afectar en cuadros de diarrea y malabsorción. Es necesaria la monitorización de su concentración plasmática, aunque no a diario, para mantener niveles óptimos en sangre. Se metaboliza en el hígado antes de su eliminación, por lo que su vida media se prolonga en caso de disfunción hepática, precisando pues disminuir la dosis¹⁸⁴.

Se utiliza a dosis de 0.15 mg/kg/24h en 2 dosis en infusión i.v. continua, durante unas 2 horas. Cuando el paciente tolera, se pasa a la vía oral a la dosis de 0.30 mg/kg/24h en 2 dosis, con un período de solapamiento entre ambas vías de 12-36 horas. La dosis oral se puede aumentar si existe rechazo, manteniendo los niveles plasmáticos entre 10-15 ng/ml^{118, 119}.

Con este nuevo fármaco se pueden disminuir e incluso retirar otros inmunosupresores. En estudios clínicos realizados con este fármaco, como inmunosupresor único o en terapia combinada, se ha visto que supone una mejoría en cuanto al funcionamiento del injerto, ausencia de fallo primario y ausencia de infecciones por CMV, mejorando la supervivencia actuarial para el paciente y para el injerto, disminuyendo y retardando la aparición del primer rechazo, y sin aumentar los índices de insuficiencia renal, infecciones, diabetes mellitus ni otras complicaciones

22, 118, 119

Los efectos secundarios más notorios son nefrotoxicidad, neurotoxicidad, anorexia, enrojecimiento, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hipertensión, etc¹¹.

1.1.2.6. COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE HEPATICO.

1.1.2.6.1. RECHAZO.

Cuando a un organismo se le implanta algo que le es ajeno y es inmunológicamente activo, pone en marcha una serie de mecanismos humorales y celulares encaminados a destruirlo. No obstante, el hígado es menos susceptible que otros órganos a ser rechazado¹⁸⁴.

El rechazo de un órgano trasplantado ha sido clasificado tradicionalmente en agudo y crónico, basándose en parámetros histológicos, aparición en el tiempo y rapidez de destrucción del injerto. Los linfocitos T están principalmente implicados en la acción efectora de la halorreacción en el rechazo^{216, 217}.

1.1.2.6.1.1. Rechazo hiperagudo.

Es el que se produce de modo inmediato a la revascularización del injerto, durante la misma intervención del TOH. Se atribuye a una reacción inmune humoral, mediada por anticuerpos. Es excepcional en el TOH⁶⁹.

1.1.2.6.1.2. Rechazo agudo.

En el TOH humano, el rechazo agudo (RzA) es la principal y más frecuente manifestación de los fenómenos de rechazo. La mayoría de los episodios aparecen entre el 6º día y la 6ª semana postrasplante, aunque pueden presentarse precozmente o de forma tardía estando la media entre el 10º y el 15º día ^{69, 171, 204, 362}.

La incidencia de RzA, probada con biopsia, se encuentra entre 60.0% y 75.0% ^{170, 362, 398}.

No se encuentran factores de riesgo para el RzA, aunque las pautas de inmunosupresión sin azatioprina, los receptores menores de 40 años y los receptores Rh-positivo podrían estar relacionados con esta complicación ³⁹⁷.

Los signos y síntomas clínicos del rechazo agudo son fiebre, dolor abdominal inespecífico en hemiabdomen superior, leucocitosis y cambios en el flujo y en la coloración de la bilis. Además, se pueden elevar la bilirrubina sérica, las transaminasas y la fosfatasa alcalina, pero no de forma específica ²⁰⁴.

El diagnóstico de RzA debe confirmarse mediante estudio anatomopatológico de una biopsia hepática. El cuadro de rechazo agudo puede variar en intensidad y cualidad de las lesiones. De acuerdo a estas lesiones características de RzA y su gravedad, se puede establecer una gradación histológica (Tabla XIII) ^{69, 170, 338}.

- **TABLA XIII.** Clasificación del rechazo agudo.

Compatible con rechazo agudo.	<p>Infiltrado portal linfocitario.</p> <p>Conductos biliares dañados \leq 50%.</p> <p>No hay endotelitis.</p>
Rechazo agudo grado 1.	<p>Infiltrado portal linfocitario.</p> <p>Conductos biliares dañados \leq 50%.</p> <p>Endotelitis.</p>
Rechazo agudo grado 2.	<p>Infiltrado portal linfocitario.</p> <p>Conductos biliares dañados $>$ 50%.</p> <p>Con o sin endotelitis.</p>
Rechazo agudo grado 3	<p>Infiltrado portal linfocitario.</p> <p>Conductos biliares dañados.</p> <p>Endotelitis.</p> <p>Una o varias de las siguientes lesiones:</p> <p style="padding-left: 40px;">Arteritis.</p> <p style="padding-left: 40px;">Desaparición de ductos biliares.</p> <p style="padding-left: 40px;">Necrosis centrolobulillar confluyente.</p>

Ninguna de las clasificaciones predice la progresión o la probabilidad de respuesta al tratamiento basándose en los hallazgos iniciales, salvo que aparezcan lesiones irreversibles de mal pronóstico (pérdida de ductos biliares, arteritis, necrosis hepatocelular)³³⁸.

Aproximadamente el 60.0% de los episodios de RzA responden al tratamiento con dosis

altas de corticoides y en un 40.0% no responden a esta terapia, de forma que hay que utilizar otras formas de inmunosupresión³³⁸.

1.1.2.6.1.3. Rechazo crónico.

El rechazo crónico (RzC) es un proceso que se define, siguiendo criterios clínicos e histopatológicos, como una disfunción progresiva del injerto hepático, de más de 2 meses de evolución, con elevación importante de transaminasas y bilirrubina, que no responde a los tratamientos inmunosupresores y sin otra causa demostrable mediante un estudio anatomopatológico que lo justifique (hepatitis crónica activa, toxicidad por medicamentos, trombosis de la arteria hepática, recurrencia de la enfermedad). Ocurre después de los primeros 100 días postrasplante y puede amenazar la supervivencia del injerto o del paciente¹¹⁵.

Su incidencia oscila entre 9.1% y 20.0%. En algunos centros representa la indicación más frecuente de retrasplante y el principal factor contribuyente a la mortalidad tardía en el TOH¹¹⁵.

Los factores de riesgo para el desarrollo de rechazo crónico son las infecciones por citomegalovirus, algunas incompatibilidades inmunológicas (*cross-match* positivo e incompatibilidad HLA en pacientes con "síndrome de desaparición de conductos biliares"), varios episodios previos de rechazo agudo y colangitis esclerosante primaria como enfermedad hepática causal del trasplante^{21, 115}. Todos los rechazos crónicos son precedidos por algún episodio de rechazo agudo. Es más frecuente que los pacientes con RzC hayan tenido previamente RzA que no respondían a inmunoterapia⁷⁰.

El diagnóstico de rechazo crónico se basa en los hallazgos histológicos de endarteriopatía

fibroobliterativa, con o sin macrófagos espumosos y desaparición de los conductos biliares interlobulares con escasos infiltrados portales mononucleares. Esta isquemia crónica por obliteración vascular produce atrofia hepatocitaria centrolobulillar que progresa más tarde a fibrosis en puentes con gran extensión a tractos portales. Además, hay colestasis canalicular y celular intensa ^{70, 191}.

Se pueden diferenciar dos tipos histológicos. Uno con pérdida progresiva de conductos biliares, sin evidencia de isquemia ni daño hepatocelular; asociado a un curso clínico más benigno, con colestasis y función sintética normal. Es el denominado "síndrome de desaparición de conductos biliares". El otro tipo, verdadero rechazo vascular crónico, con daño isquémico hepatocelular progresivo más fibrosis y necrosis con lesión severa ductulillar o pérdida de ductos; con deterioro rápido de la función hepática e hiperamonemia ¹¹⁵.

Las manifestaciones del rechazo crónico no difieren mucho de una hepatopatía crónica evolucionada de cualquier etiología. No revierte al aumentar la terapia inmunosupresora, aunque se han obtenido recientemente mejorías clínicas y normalización de enzimas con FK 506. Generalmente, se manifiesta por una elevación asintomática de las enzimas hepáticas y aparición de ictericia. El RzC puede aparecer primariamente tras un período prolongado después del trasplante o ser el resultado final de un RzA que no responde al tratamiento convencional ⁴⁰¹.

Existen algunos datos que orientan sobre el pronóstico del RzC. La elevación de enzimas de colestasis, fundamentalmente GGT, y una biopsia hepática con desaparición de conductillos biliares, engrosamiento arteriolar y fibrosis periportal extensa, indican la irreversibilidad del rechazo crónico ^{328, 329}.

Aunque se han comunicado resoluciones espontáneas, el retrasplante es la única opción

terapéutica para estos pacientes ¹¹⁵.

1.1.2.6.2. COMPLICACIONES QUIRURGICAS.

1.1.2.6.2.1. Hemorragia intraperitoneal.

La tasa de reintervenciones por hemorragia está entre 8.4%-20.0%. La mayor parte de los enfermos reintervenidos por sangrado habían tenido alguna intervención abdominal previa al TOH ^{204, 217, 402}.

En las primeras 48 horas, las zonas con más riesgo de sangrado son las anastomosis vasculares, las superficies de disección en la hepatectomía, laceraciones hepáticas, el lecho vesicular, las adherencias seccionadas en la disección y la superficie de sección en los trasplantes parciales ^{204, 217, 402}.

En el postoperatorio tardío, la hemorragia suele ser debida a biopsia hepática, punto de punción de una colangiografía percutánea, infección que produzca dehiscencia de las anastomosis vasculares y hematomas subcapsulares hepáticos ^{217, 402}.

Se recomienda la intervención en caso de inestabilidad hemodinámica, necesidad de reposición de 5 o más unidades de sangre, o si en las pruebas de diagnóstico por imagen se encuentran acúmulos de coágulos susceptibles de sobreinfección ²⁰⁷.

1.1.2.6.2.2. Infección intraabdominal.

La tasa de reintervenciones por infección intraabdominal (abscesos, peritonitis) está entre 8.0% y 15.1%^{204, 217, 402}.

La causa más frecuente de sepsis abdominal son los fallos técnicos (fistulas biliares e intestinales y perforaciones intestinales)^{207, 217}.

El tratamiento, ante la sospecha, es la laparotomía exploradora. La tasa de mortalidad de enfermos con hallazgos en la laparotomía (absceso o peritonitis) es de 56.0%²¹⁷. La peritonitis generalizada se asocia a una mortalidad del 75.0%⁴⁰².

1.1.2.6.2.3. Hemorragia gastrointestinal.

La tasa de reintervenciones por hemorragia del tracto gastrointestinal está en 2.7%. La mayoría de los sangrados ocurren después de la tercera semana postrasplante²¹⁷.

La hemorragia digestiva alta es más frecuente. Las causas más habituales son el ulcus gástrico y el duodenal, las varices esofágicas y la gastroenteritis vírica (CMV, Herpes virus) o gastritis^{171, 402}. En ocasiones, el lugar del sangrado está en la anastomosis biliodigestiva, lo cual requiere un control endoscópico o reintervención quirúrgica²¹⁷.

La hemorragia digestiva baja es infrecuente y generalmente de causa desconocida, pudiendo estar implicado un sangrado por hemorroides o infecciones por CMV⁴⁰².

1.1.2.6.2.4. Perforación de víscera hueca.

Las perforaciones de víscera hueca tiene una incidencia del 5.5%. Las vísceras más afectadas son el colon, el íleon terminal, la yeyuno-yeyunostomía de la "*Y de Roux*" y el duodeno. Se deben generalmente al deserosamiento producido al liberar adherencias^{207, 402}.

Se deben sospechar por la producción de los drenajes, si crecen enterobacterias en el cultivo de estas colecciones o candidas en los hemocultivos. Es esencial una reparación precoz para evitar la muerte del enfermo²⁰⁷.

Las perforaciones intestinales tardías son producidas ocasionalmente por un trastorno linfoproliferativo²⁰⁷.

1.1.2.6.2.5. Obstrucción intestinal

Es una complicación infrecuente (2.0%-3.5%), cuya causa suele estar en relación con adherencias y bridas, herniación intestinal a través de la brecha mesentérica de la "*Y de Roux*", eventraciones, linfoma intestinal, úlcera duodenal con obstrucción pilórica, etc^{204, 217, 402}.

1.1.2.6.2.6. Pancreatitis.

Su incidencia es elevada (1.3%-4.0%) si se tienen en cuenta las hiperamilasemias leves y transitorias producidas por la manipulación del quirúrgica^{207, 402}.

Otras complicaciones pancreáticas raras son la infección de pseudoquiste pancreático,

y las fistulas pancreáticas²¹⁷.

1.1.2.6.2.7. Infarto esplénico.

En ocasiones, es preciso ligar la arteria esplénica para realizar la anastomosis arterial a nivel del tronco celiaco. En casi todos estos pacientes, aparece un infarto esplénico que cursa generalmente sin clínica. No obstante, puede producir hipertermia, dolor, leucocitosis, etc., requiriendo una esplenectomía^{207, 217}.

1.1.2.6.2.8. Complicaciones de la herida quirúrgica.

La tasa de complicaciones de la herida operatoria está en 11.0%^{294, 402}. Los agentes causales de la infección de la herida quirúrgica más frecuentemente aislados son los estafilococos, gram negativos y candidas⁴⁰².

Las complicaciones de la herida quirúrgica se han relacionado con la duración de la hospitalización preoperatoria, duración de la intervención, hemostasia defectuosa y corticoides

²⁰⁷.

1.1.2.6.2.9. Complicaciones de la vía biliar.

Según se han ido mejorando las técnicas, las complicaciones biliares han ido disminuyendo en su incidencia, aunque siguen siendo aún una causa importante de morbimortalidad. La tasa de complicaciones de la vía biliar es muy variable encontrándose alrededor del 18.5% ^{222, 307, 395, 399}.

Todas las complicaciones biliares importantes (35.0% del total) son subsidiarias de reintervención. No obstante, el manejo no quirúrgico es apropiado en pacientes seleccionados con fistulas biliares tardías, estenosis o coledocolitiasis ^{222, 395}.

Su etiología es multifactorial, pero la mayoría son debidas a complicaciones vasculares, errores técnicos o secuelas inmunológicas. Las más frecuentes son las fugas anastomóticas y la estenosis ^{222, 307, 395}.

La fuga de la anastomosis biliar es la complicación biliar más frecuente del TOH, encontrándose en relación con la retirada precoz del tubo de *Kehr*, necrosis de la vía biliar secundaria a trombosis arterial o defecto de técnica ^{149, 222, 256, 307}.

La incidencia de la fuga biliar es de un 6.0%, siendo más frecuente después de una colédoco-yeunostomía (9.0%) que tras una colédoco-coledocostomía (2.0%) ²¹⁷.

El tratamiento de esta complicación es quirúrgico, mediante recolocación del *Kehr*, cierre de la coledocotomía, reparación de la anastomosis o reconstrucción mediante colédoco-yeunostomía ^{149, 217}. Si la necrosis de la vía biliar es total, incluso intrahepática, es necesario recurrir al trasplante ³⁰⁷.

Tras la retirada del tubo de *Kehr* puede producirse una fuga biliar importante, que

resulta en un acúmulo localizado o difuso de bilis intraperitoneal. En caso de coleperitoneo es necesaria una relaparotomía urgente, con lavado y drenaje. Para prevenir esta complicación es necesario retirar tardíamente el tubo en "T" y utilizar tubos de material no inerte³⁰⁷.

El 12.0% de los enfermos trasplantados desarrollan una estenosis biliar. Su diagnóstico se realiza mediante colangiografía percutánea, endoscópica o a través del *Kehr*^{217, 257, 319}. Generalmente se localiza en la anastomosis, pero puede asentar en otro lugar^{171, 217, 222}. Es más frecuente después de la reconstrucción mediante una colédoco-coledocostomía (18.0%) que después de una colédoco-yeyunostomía (3.0%)²¹⁷.

El cuadro clínico varía desde una colangitis bacteriana aguda típica, episodios de fiebre y alteraciones bioquímicas hepáticas o deterioro asintomático de la función hepática^{171, 207}. En pacientes subsidiarios de reconstrucción tiene una tasa de mortalidad del 16.0%²¹⁷.

Como tratamiento, se ha utilizado la dilatación percutánea y las prótesis metálicas instaladas bajo control fluoroscópico^{171, 222, 319}. No obstante, en la mayoría de los casos es necesaria una reintervención quirúrgica³¹⁹.

La mayoría de los pacientes trasplantados presentan cultivos de bilis positivos sin traducción clínica, probablemente en relación con organismos que colonizan el tubo de *Kehr* y la vía biliar en presencia de un cuerpo extraño. Otras veces se produce una colangitis por diversos motivos que responden bien a los antibióticos²⁰⁴.

1.1.2.6.2.10. Complicaciones vasculares.

1.1.2.6.2.10.1. Trombosis arterial.

La frecuencia de esta complicación se encuentra entre 3.0% y 26.0%^{149, 214, 256, 257}. Es una complicación muy importante asociada a la pérdida del injerto y con una alta tasa de mortalidad (40.0%)²¹⁴. Aparece con más frecuencia en pacientes pediátricos, en casos de arterias de pequeño diámetro y, en general, asociada a circunstancias que requieren manipulación de los vasos arteriales²¹⁴.

La presentación clínica es variable, pudiendo desarrollar un cuadro de fallo hepático fulminante, sepsis biliar, abscesos hepáticos, disfunción del injerto o cursar sin repercusión clínica²¹⁴. El diagnóstico se confirma por medio de ecodoppler o arteriografía selectiva^{214, 257}. Finalmente, su tratamiento requiere la sustitución urgente del injerto aunque se ha propuesto la administración de uroquinasa intraarterial si la trombosis es incompleta²⁵⁷. No obstante, se han propuesto distintas maniobras quirúrgicas de revascularización arterial con el fin de evitar el retrasplante^{214, 252}.

1.1.2.6.2.10.2. Estenosis arterial.

La frecuencia de estenosis de la arteria se encuentra entre 2.5% y 3.3%. Su diagnóstico se sospecha por una elevación persistente de los valores de las transaminasas y de la bilirrubina, y biopsia hepática con signos de isquemia. Para el diagnóstico definitivo es necesario realizar un

ecodoppler o angiografía. El tratamiento no quirúrgico consiste en la angioplastia intraluminal y en caso de no ser efectiva es necesaria la reconstrucción de la anastomosis^{256, 257, 410}.

1.1.2.6.2.10.3. Rotura de la arteria hepática.

Es un suceso muy raro relacionado con un fallo técnico e infección y asociado a una alta mortalidad. En todos los casos hay que hacer una reconstrucción arterial²¹⁴.

1.1.2.6.2.10.4. Trombosis portal.

Su frecuencia está entre 1.0% y 2.4%. Es más frecuente en pacientes con trombosis portal, derivación portosistémica o esplenectomía previas al trasplante²¹⁴.

La presentación clínica es variable, incluyendo fallo hepático fulminante y disfunción del injerto, aunque puede ser asintomática²¹⁴. La aparición de sangrado por varices esofágicas tras el trasplante debe hacer sospechar esta complicación²⁰⁷.

Para su diagnóstico es necesario realizar un ecodoppler o angiografía. Si bien la trombosis portal precoz debe ser tratada con retrasplante urgente, la tardía puede ser tratada satisfactoriamente con medidas conservadoras²¹⁴.

1.1.2.6.3. COMPLICACIONES NO QUIRURGICAS.

1.1.2.6.3.1. Infecciones posoperatorias.

Las infecciones son uno de los problemas más importantes en el paciente trasplantado. La frecuencia de aparición de esta complicación es variable, oscilando entre 31.0% y 83.0%. Esta complicación sigue siendo la principal causa de muerte en estos pacientes y la tasa de mortalidad estimada es del 40.0%^{75, 204, 217}.

El paciente trasplantado presenta una serie de peculiaridades que le hacen más susceptible al desarrollo de infecciones oportunistas, fundamentalmente en relación con la inmunosupresión²⁰⁴. Además, el tipo de enfermedad de base, el nivel de deterioro del receptor, la presencia de infecciones previas al trasplante, la duración de la intervención, el régimen de inmunosupresión, etc., condicionan el riesgo para desarrollar una infección en un paciente trasplantado^{12, 225, 226, 232, 237}.

Evidentemente, la etiología de estas infecciones puede ser bacteriana, vírica o fúngica, habiendo una asociación de dos o más de éstas en 16.0% de los pacientes²⁰⁴. Las infecciones bacterianas se producen en un 59.0% de los pacientes trasplantados. Los gérmenes más comúnmente aislados son los bacilos aerobios Gram negativos (65.0%) y frecuentemente son de carácter polimicrobiano (30.0%)^{91, 124}.

La localización más frecuente de estas infecciones es el pulmón, seguido del abdomen, la herida quirúrgica y el aparato urinario^{91, 214}.

La tasa de infección vírica clínica en enfermos con trasplante hepático alcanza el

45.0%, con un predominio de los virus de la familia herpes²¹⁴.

El citomegalovirus es el agente infeccioso más frecuentemente aislado en un receptor de trasplante hepático, pudiendo presentarse entre 50.0% y 75.0%. No obstante, sólo produce síntomas en el 30.0% de los pacientes y se asocia con una mortalidad de hasta un 10.0%^{95, 225,}

364

La infección por CMV es más frecuente durante los tres primeros meses y generalmente aparece durante la administración de una pauta de inmunosupresión más intensa. La forma de presentación clínica es similar a la observada en otros pacientes inmunodeprimidos (síndrome febril, trombopenia, leucopenia, mialgias, letargia, disnea, dolor abdominal, etc.) con aparición de síntomas y signos dependientes del órgano afectado (hepatitis, neumonitis, colitis, pancreatitis, retinitis, etc). Puede producir hemorragia digestiva y fallo multiorgánico, pero también puede cursar asintomática^{91, 95, 225, 364}.

Se han informado disminuciones en la incidencia de la enfermedad empleando profilaxis con inmunoglobulinas específicas y aciclovir. El ganciclovir es útil en el tratamiento de infecciones severas por CMV en pacientes trasplantados^{95, 225, 364}.

El virus de *Epstein-Barr* puede producir infecciones subclínicas, cuadros similares a la mononucleosis infecciosa, hepatitis, disfunción crónica del injerto, etc. Además, se ha relacionado con el desarrollo de síndromes proliferativos de células B. Las drogas inmunosupresoras actúan como cofactor indispensable reactivando el virus de su estado latente y bloqueando los mecanismos dependientes de linfocitos T citotóxicos que actúan como vigilantes de la aparición de células atípicas^{91, 225}.

La infección por otros herpes virus suele revestir menor importancia. Generalmente, se

trata de estomatitis por herpes simplex que responden bien al tratamiento con aciclovir. No obstante, pueden aparecer infecciones en otras localizaciones, tales como hepatitis por herpes simplex e incluso infecciones diseminadas^{91, 211, 225}.

La incidencia de infecciones por hongos se encuentra entre 16.0% y 42.0%, aunque recientemente se ha conseguido disminuir a 7.5% al emplear de forma profiláctica anfotericina B en los pacientes de alto riesgo²⁵¹. Las infecciones por hongos están asociadas con una elevada mortalidad (69.0%-78.0%)^{91, 204, 249}.

Las especies que con mayor frecuencia pueden aislarse son *Candida* (83.5%), *Aspergillus* (14.3%) y, más raras, *Cryptococcus* y *Tricosporon*. Su origen está en la flora endógena de la faringe y del tracto gastrointestinal^{55, 91}. La infección por *Pneumocystis carinii* suele afectar al pulmón (26.0% de las neumonías)⁴⁰². Generalmente, aparecen durante la utilización de altas dosis de esteroides para el tratamiento del rechazo²⁰⁴.

La forma clínica más usual es la infección diseminada (21.0%), seguida de la peritonitis (18.0%), neumonitis (16.0%) y fungemia (12.0%)⁵⁵.

1.1.2.6.3.2. Complicaciones cardiopulmonares.

Prácticamente todos los pacientes presentan un derrame pleural durante el posoperatorio, generalmente derecho, que en la mayoría de los casos se acompaña de atelectasias. Habitualmente, se resuelven mediante fisioterapia respiratoria, aunque en ocasiones requieren ser drenados mediante toracocentesis e incluso realizar una broncoscopia para resolver las atelectasias³⁶².

La aparición de un síndrome de distrés respiratorio del adulto suele encontrarse asociado a la presencia de sepsis o una complicación muy importante del injerto. Aparece en el 4.5%-17.5% de los trasplantes y es mortal en un 80.0% de los casos ³⁶².

La mayor parte de los pacientes presenta alteraciones inespecíficas y leves en el electrocardiograma pudiendo desarrollar arritmias de distinta importancia ¹²³.

La HTA es muy frecuente (49.2%) en el posoperatorio inmediato de estos pacientes y posteriormente se perpetua por la utilización de CyA. La nifedipina por vía sublingual es el fármaco de elección en el tratamiento inicial, que se sustituye posteriormente por el mismo fármaco por vía oral al iniciar tolerancia o captopril y diuréticos en el caso de mala respuesta al nifedipino ^{123, 142}.

1.1.2.6.3.3. Complicaciones neurológicas.

Una complicación frecuente es la aparición de temblor (20.0%) en relación con niveles altos de CyA. Otras complicaciones son la aparición de meningitis, sintomatología extrapiramidal y parestesias. Se han descrito lesiones del plexo braquial. La aparición de una hemorragia intracraneal en estos pacientes puede encontrarse en relación con el desarrollo de una disfunción del injerto, alteraciones de la coagulación o HTA ^{127, 270}.

1.1.2.6.3.4. Complicaciones renales.

La incidencia de insuficiencia renal posoperatoria varía entre 29.0% y 94.0% según los

criterios utilizados para su definición^{285, 303}.

Es frecuente observar diversos grados de insuficiencia renal en relación con hipovolemia, hipotensión, sepsis o administración de fármacos nefrotóxicos. En los pacientes con fallo renal severo es necesario suspender la administración de ciclosporina introduciendo en su lugar OKT_3 ²⁸⁵.

La mortalidad de la insuficiencia renal posquirúrgica puede llegar hasta el 60.0% frente al 8.0% del fracaso renal agudo aislado²⁸⁵.

1.1.2.6.4. RECIDIVA DE LA ENFERMEDAD CAUSAL SOBRE EL INJERTO.

La tasa de recidiva de hepatitis B sobre el injerto se halla entre 70.0%-87.0%, siendo más frecuente en pacientes con VHB-ADN+ en el suero previo al trasplante. La infección de injerto se hace a partir de reservorios extrahepáticos^{174, 221, 253}.

La administración de vacuna de la hepatitis B, inmunoglobulina e interferón es inefectiva en la prevención de la recurrencia^{152, 227}.

La recurrencia de la infección por virus de la hepatitis C ocurre hasta en un 50.0% de los casos, produciendo manifestaciones clínicas e histológicas de hepatitis en la mayoría de los pacientes²⁶⁴.

El 46.0% de los pacientes trasplantados por carcinoma hepatocelular desarrollan una recidiva tumoral. No obstante, la incidencia es mucho menor cuando el hepatocarcinoma es un hallazgo casual¹⁵². La tasa de recidiva tumoral en el caso del colangiocarcinoma es mayor, encontrando supervivencias medias de 8.5-14 meses^{101, 271}.

La tasa de recurrencia del síndrome de *Budd-Chiari* entre los enfermos anticoagulados después del trasplante, se halla entre 0% y 11.0%, relacionándose con una anticoagulación incorrecta^{53, 147}.

1.1.2.6.5. MORTALIDAD DEL TRASPLANTE HEPATICO.

La mortalidad total del trasplante hepático oscila entre 24.4% y 29.72%^{256, 257}. La muerte intraoperatoria es un hecho extremadamente infrecuente (0.2%) relacionado generalmente con una hemorragia masiva no controlable o con parada cardíaca por síndrome de reperfusión^{207, 217, 317}.

La mortalidad entre el primero y el trigésimo día postoperatorio es variable según los grupos, oscilando entre 13.2% y 30.4%. A partir del trigésimo día, su frecuencia es de 15.3%, produciéndose la mayor parte de la mortalidad dentro del primer año. Transcurridos los seis primeros meses, la mortalidad se reduce de forma progresiva hasta situarse en una tasa anual alrededor del 3.2%. Globalmente, la mortalidad durante el primer año se encuentra entre 17.0% y 44.5%^{75, 204, 256-258}.

*Shaw et al.*³³² han ideado un sistema de clasificación de la mortalidad por categorías. En la "Categoría 1" se incluyen las muertes directamente relacionadas con la morbilidad pretrasplante del receptor, en la "Categoría 2", las causadas directamente por complicaciones técnicas o quirúrgicas, en la "Categoría 3", las debidas a fallos de la inmunosupresión y en la "Categoría 4" se consideran las causas raras y frecuentemente impredecibles.

La supervivencia actuarial al año de los adultos incluidos en la categoría 1 fue 44.5%

en el grupo de alto riesgo, 85.2%, en el de medio y 90.5%, en el de bajo riesgo. La gradación del riesgo se calcula mediante una puntuación en función de la encefalopatía, la ascitis, la malnutrición, la bilirrubina sérica, la edad, las transfusiones previas y la coagulopatía. Los pacientes incluidos en la categoría 2 presentaron una mortalidad del 13.6%, siendo éstos fundamentalmente trasplantes pediátricos. En la categoría 3 se incluyeron enfermos con varios rechazos, generalmente de difícil control y en los que se ha usado una variedad de fármacos inmunosupresores, presentando una mortalidad del 13.6%. Finalmente, un 31.8% de los pacientes fallecieron por causas inusuales, dando lugar a la categoría 4. Generalmente, se trató de infecciones desarrolladas a partir del noveno mes postrasplante.

En otro estudio sobre las causas de muerte en el primer año postrasplante, la más frecuente fue la infección (52.5%), seguida del fallo multiorgánico (20.0%), rechazo incontrolable (7.6%) y otras causas en el 20.0% restante (fallo primario del injerto, recurrencia tumoral, sangrado gastrointestinal masivo, enfermedad linfoproliferativa, coagulación intravascular diseminada, tromboembolismo pulmonar, hemorragia subaracnoidea o intracraneal, fallo cardíaco por hiperpotasemia o por hipertensión pulmonar, etc.)^{75, 217}. Un 42.5% de las muertes ocurrieron durante el primer mes y el 75.0% durante los 2 primeros⁷⁵.

No se ha visto que las causas de mortalidad tras el retrasplante difieran mucho, en cuanto a frecuencias, de las de los enfermos que reciben un único TOH. El hecho de ser retrasplantado no altera la causa de muerte, pero sí incrementa el riesgo de muerte⁷⁵.

1.1.2.6.6.6. SUPERVIVENCIA Y CALIDAD DE VIDA.

1.1.2.6.6.1. SUPERVIVENCIA.

Por cada año que transcurre después del trasplante la supervivencia se reduce un 3.0%, presentando una supervivencia actuarial de 55.5%-83.0% a un año, 71.0%-78.0% al final del segundo año y 67.0%, 65.0% y 64.0% al final del tercero, cuarto y quinto año, respectivamente

75, 172, 181, 258, 332

1.1.2.6.6.2. CALIDAD DE VIDA.

Bajo el concepto de calidad de vida se engloban aspectos objetivos (percepción sensorial, capacidad de reacción, estado neurofisiológico, etc.) y se hace referencia a la capacidad subjetiva que tiene cada sujeto de sentir que se relaciona adecuadamente con su medio ambiente y de realizar las ocupaciones de su vida cotidiana²⁵⁹.

El trasplante hepático puede permitir al paciente volver a una situación próxima a la normalidad y recobrar una idónea calidad de vida. Los pacientes trasplantados refieren haber tenido una mala calidad de vida antes del trasplante en el 70.6% de los casos, experimentando una mejoría significativa en el 87.7% tras el trasplante²⁵⁹.

1.2. DISFUNCION PRIMARIA DEL INJERTO HEPATICO.

1.2.1. DEFINICION.

Los resultados del trasplante ortotópico de hígado han mejorado progresivamente gracias a la introducción de nuevos fármacos inmunosupresores, minuciosidad de las técnicas de obtención y preservación de órganos y diagnóstico y tratamiento precoz de las complicaciones posoperatorias^{28, 32, 108, 342}. No obstante, la disfunción primaria del hígado trasplantado, debido a su gravedad, continúa siendo una de las complicaciones posoperatorias inmediatas con mayor importancia^{87, 329}.

A pesar de la importancia de esta entidad, no existe acuerdo sobre su definición⁶⁶. El fallo primario del injerto es la forma más seria de disfunción primaria del hígado trasplantado, la cual lleva a la muerte del paciente a menos que sea urgentemente retrasplantado. Clásicamente, se ha definido como la ausencia de función del hígado trasplantado en el período posoperatorio precoz, que se manifiesta por la aparición de signos de insuficiencia hepática: hipoglucemia severa, coagulopatía no corregible por métodos convencionales, coma grado IV, fallo renal, acidosis metabólica severa, shock cardiogénico y pruebas de función hepática (transaminasas y bilirrubina) marcadamente alteradas³²⁸.

Se ha propuesto la diferenciación entre fallo primario y disfunción inicial del injerto. Esta entidad clínica, poco conocida y mal definida, representaría una disfunción límite en el período inmediato al trasplante. Estos injertos, pueden recobrase tras el período inicial de disfunción o evolucionar desfavorablemente hacia un verdadero fallo primario²⁹⁷.

Así, *Ploeg et al.*²⁹⁷ definen el fallo primario del injerto como un estado de éste caracterizado por una función insuficiente para mantener con vida al individuo, llevando a la muerte o al retrasplante durante los 7 primeros días posoperatorios. Por el contrario, aquellos hígados con alteraciones en su función, pero con suficiente reserva para mantener con vida al paciente, que requieren ingreso prolongado en la UCI, no asociados con una mortalidad inmediata y en consecuencia no sometidos a retrasplante, se encontrarían en el ámbito de definición de la disfunción inicial del injerto.

El límite de una semana, se establece con el fin de relacionar esta complicación con factores preoperatorios e intraoperatorios. No obstante, la disfunción hepática que lleva al fallo primario no siempre lleva al retrasplante o a la muerte en 7 o menos días. Por lo tanto, sería deseable considerar un período de tiempo más amplio. En términos de disfunción inicial, el fallo primario podría ser definido como la muerte o retrasplante producido durante las primeras dos semanas después de un TOH, en cualquier paciente con disfunción inicial del injerto³⁶³. Algún autor²⁴⁸ incluye ya en su definición los 14 primeros días postrasplante.

Recientemente, *Clavien et al.*⁶⁵ han establecido un sistema de definición y clasificación de las complicaciones asociadas al trasplante de órganos sólidos que han aplicado al trasplante hepático. Para estos autores, el término disfunción primaria incluye ambas entidades (disfunción inicial y fallo primario), haciendo énfasis en el tratamiento que requieren estos pacientes para establecer su clasificación. Según este sistema, las complicaciones más frecuentes del TOH se clasifican según grados, los cuales se detallan en la Tabla XIV.

- TABLA XIV. Clasificación de las complicaciones del trasplante hepático.

Grado 1	Alteraciones del curso posoperatorio ideal con recuperación completa, fácilmente controlables y que cumplen las siguientes características: a) no es potencialmente letal, b) no requiere otro soporte farmacológico excepto inmunosupresores, analgésicos, antipiréticos, antiinflamatorios, antihipertensivos o antidiabéticos, c) es posible mantener una terapéutica adecuada en cama de hospitalización normal, d) sangrado postoperatorio que requiera ≤ 3 unidades de sangre, y e) nunca asociada a una estancia en UCI ≥ 5 días o a una hospitalización total ≥ 4 semanas.
Grado 2	Cualquier complicación potencialmente letal o asociada a una estancia en UCI > 5 días o a una hospitalización total ≥ 4 semanas, pero que no deja secuelas ni enfermedad persistente.
Grado 2a	Solo requiere terapia farmacológica o sangrado posoperatorio que requiera reposición con > 3 unidades de sangre.
Grado 2b	Requiere terapéutica invasiva, readmisión en UCI o estancia en UCI ≥ 5 días.
Grado 3	Cualquier complicación con secuelas o desarrollo de enfermedades malignas (excepto carcinoma escamoso o basocelular cutáneo).
Grado 3a	Cualquier complicación con secuelas, no progresiva o con riesgo bajo de fallo hepático y/o muerte.
Grado 3b	Cualquier complicación con secuelas, progresiva o con riesgo significativo de fallo hepático y/o muerte.
Grado 4	<u>Complicaciones que necesitan retrasplante (4a) o llevan a la muerte (4b).</u>

La disfunción primaria no se considera una complicación grado 1, ya que cierta alteración de la función es inherente al procedimiento de trasplante, siendo una secuela más que una complicación. Por lo tanto, la disfunción inicial se encontraría dentro de las complicaciones grado 2, siendo considerada grado 2a o 2b según el tiempo de ingreso en UCI. La necesidad de retrasplante se consideraría un grado 4a, y la muerte por esta causa, un grado 4b. Así, el grado 4 se correspondería con la definición clásica de fallo primario. Por el contrario, ninguna disfunción primaria se encontraría en el ámbito de una complicación grado 3, ya que no se identifican secuelas a largo plazo relacionadas con estos procesos.

1.2.2. EPIDEMIOLOGIA.

La ausencia de una definición clara de disfunción inicial y fallo primario hace que las cifras de incidencia puedan variar sustancialmente según los autores. No obstante, las cifras comunicadas no difieren tanto como lo esperado³⁶³.

La incidencia de disfunción inicial en el estudio de *Makowka et al.*²²⁹ fue 15.0%, mientras que *Ploeg et al.*²⁹⁷ encontraron una cifra de 16.4%. Por el contrario, en el trabajo de *Clavien et al.*⁶⁵, la incidencia de disfunción inicial alcanzó el 26.4% de los hígados trasplantados.

El fallo primario puede aparecer entre 2.0% y 23.0% de los TOH, aunque la mayoría de los autores presentan cifras alrededor de 5.0-6.0%^{120, 141, 229, 297, 310}. *Clavien et al.*⁶⁵, con su sistema de clasificación de las complicaciones del TOH, obtienen una incidencia de fallo primario de 11.0%. Recientemente, *Bismuth et al.*³² presentan una incidencia de 6.0% en un estudio multicéntrico basado en datos del *Registro Europeo de Trasplantes*.

1.2.3. DIAGNOSTICO.

*Makowka et al.*²²⁹ toman como criterios diagnósticos de disfunción primaria un valor de GOT mayor que 3500 UI/L o una GPT por encima de 2500 UI/L en el posoperatorio inmediato. *Mor et al.*²⁴⁸ utilizan el criterio de lesión de preservación severa, que definen como una GOT mayor que 2000 UI/L en el primer día del posoperatorio.

Algunos problemas locales en el hígado trasplantado pueden producir cifras de transaminasas elevadas, por lo que otras definiciones incorporan nuevos criterios diagnósticos.

*Greig et al.*¹³⁹ consideran criterios de disfunción primaria una cifra de GOT que exceda 2500 UI/L asociada a una excreción pobre de bilis y coagulopatía. Además, estos autores distinguen cuatro grados de disfunción¹⁴¹. En el grado I, la cifra de GOT se encuentra por debajo de 1000 UI/L durante los primeros tres días posoperatorios, el flujo de bilis es mayor que 40 ml/día y la coagulación tiende a mejorar. En el grado II, el flujo de bilis y la coagulación son adecuados pero la GOT inicial es mayor que 1000 UI/L, descendiendo durante las primeras 48 horas. El grado III se establece con cifras de GOT por encima de 2500 UI/L, flujo de bilis menor de 40 ml/día y coagulopatía severa. Finalmente, en el grado IV existe un ascenso rápido de transaminasas con ausencia de flujo biliar y coagulopatía severa.

*González et al.*¹³¹ han modificado la clasificación de *Greig et al.*¹³⁹ incluyendo puntos de corte para cada parámetro, obteniendo varias categorías y asignando un valor numérico a cada una de éstas. La suma de los distintos valores numéricos da lugar a un grado de disfunción que podrá ser leve, moderada o severa.

Para *Ploeg et al.*²⁹⁷, los criterios son una GOT mayor de 2000 UI/L, tiempo de protrombina por encima de 16 segundos y amoniemia que exceda 50 $\mu\text{mol/L}$, durante la primera semana postrasplante a partir de las primeras 48 horas posoperatorias. *Strasberg et al.*³⁶³ utilizan una GOT mayor de 1500 UI/L y un tiempo de protrombina por encima de 20 segundos durante la primera semana postrasplante, criterios muy similares a los de *Clavien et al.*⁶⁵, que diagnostican una disfunción primaria cuando existe una cifra de GOT mayor o igual a 2000 UI/L y un tiempo de protrombina mayor que 20 segundos.

1.2.4. FACTORES DE RIESGO.

La disfunción primaria del injerto hepático es un evento multifactorial²⁹⁷. Los factores de riesgo para el desarrollo de disfunción inicial o fallo primario pueden encontrarse relacionados con el donante, receptor, procedimientos de obtención del órgano trasplantado o con fenómenos peroperatorios³⁶³.

1.2.4.1. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL DONANTE.

1.2.4.1.1. EDAD.

Todas las funciones hepáticas: sintética, excretora y metabólica, están potencialmente sujetas a cambios con el paso de los años, pudiendo tener una repercusión clínica^{125, 247, 379}. Sin embargo, es difícil separar los cambios funcionales que se producen durante el proceso de envejecimiento de los secundarios a enfermedades que aumentan en frecuencia con la longevidad¹⁷⁸.

La edad, como variable implicada en numerosos procesos en relación con el seguimiento del trasplante hepático, ha sido estudiada en múltiples ocasiones y considerada como distintos tipos de variable^{3, 14, 45, 138, 137, 164, 243, 248, 297, 394}. Cuando se considera como variable con dos rangos, el punto de corte se ha situado desde los 30 años hasta los 55, siendo los 50 años la edad que con más frecuencia se fija^{128, 138}. Con respecto al seguimiento, se ha relacionado con disfunción inicial de forma independiente²⁴³, con disfunción inicial y fallo primario^{137, 138}, con la

supervivencia del injerto y del paciente^{3, 45, 120, 394}, con la supervivencia del injerto a un año¹⁶⁴ y con la supervivencia del receptor a un año¹⁴. Tres análisis utilizaron un procedimiento multivariable siendo importante en el diseño estadístico, ya que la consideración de otras variables puede aumentar o disminuir el efecto de la edad en este tipo de estudios^{164, 297, 394}.

La edad ha sido implicada como factor de riesgo en varios trabajos^{14, 138, 243, 297, 394}. En el estudio de *Greig et al.*¹³⁸ no se utilizaron donantes mayores de 45 años. La edad límite de 30 años, aunque apropiada cuando se realizó el trabajo, actualmente es irrelevante. No obstante, existió un riesgo significativo para desarrollar disfunción inicial y fallo primario en los pacientes de mayor edad. *Alexander y Vaughn*¹⁴ demostraron que el uso de donantes mayores daba lugar a una disminución en la supervivencia del receptor a un año. Estos autores clasificaron los datos en base al estado del receptor. Existió una disminución discreta de la supervivencia cuando el estado del receptor fue bueno. Cuando el receptor se encontraba deteriorado, el efecto de la edad fue mayor. En el estudio de *Ploeg et al.*²⁹⁷, la edad fue una variable significativa a la hora de valorar el desarrollo de una disfunción inicial del hígado trasplantado. Por el contrario, la edad no resultó ser una variable significativa en otros estudios^{164, 248}.

En algunos trabajos los resultados obtenidos con donantes jóvenes y mayores fueron similares^{126, 128}.

Los estudios disponibles exponen suficientes datos para pensar que la edad es un factor de riesgo significativo. Es probable que los estudios que no lo demuestran tengan defectos metodológicos. No es posible seleccionar una edad particular a partir de la cual aumente el riesgo, pero los datos disponibles sugieren que los 50 años son una buena edad límite³⁶³.

1.2.4.1.2. SEXO.

El sexo del donante no parece tener relación con el desarrollo de disfunción inicial del hígado trasplantado ²⁹⁷, aunque puede estar relacionado con el seguimiento del injerto a largo plazo ¹⁹³.

1.2.4.1.3. RAZA.

En dos estudios en los que se consideró esta variable no se encontró ninguna relación ²⁹². ²⁹⁷. *Pillay et al.* ²⁹³ han estudiado el efecto de la raza del donante en la supervivencia de los pacientes sometidos a un TOH sin encontrar diferencias significativas.

1.2.4.1.4. GRUPO SANGUINEO ABO.

No se ha demostrado que el grupo sanguíneo ABO del donante ni la compatibilidad ABO ejerzan influencia sobre la evolución del injerto ²⁹⁷.

1.2.4.1.5. CAUSA DE MUERTE.

En los estudios de *González et al.* ¹³¹ y *Mimeault et al.* ²⁴³, los hígados de donantes cuya causa de muerte fue un traumatismo craneoencefálico presentaron una tendencia hacia la disfunción primaria. En los casos de *Ploeg et al.* ²⁹⁷ fue la hemorragia intracraneal la etiología

asociada con peores resultados.

1.2.4.1.6. DURACIÓN DE LA ESTANCIA EN UCI.

Los pacientes ingresados en la UCI, con muerte cerebral, presentan frecuentemente inestabilidad hemodinámica. El incremento en el tiempo de ingreso en ese estado puede dar lugar a episodios de hipotensión, requerir dosis altas de drogas vasoactivas o producirse otros eventos que afecten negativamente al hígado ³⁶³. El estado nutricional puede jugar también un papel importante en la viabilidad de estos injertos ³²¹. Los depósitos de glucógeno en alguno de estos donantes se encuentran deplecionados. La función de los hígados con niveles de glucógeno altos parece que se encontraría protegida, especialmente en circunstancias de preservación adversas ⁷⁸.

Varios estudios han considerado el tiempo de estancia en la UCI como un factor potencialmente relacionado con el desarrollo de disfunción primaria del injerto ^{137, 138, 248, 297, 305}. *Ploeg et al.* ²⁹⁷ encontraron que la duración de la estancia en UCI resultó ser una variable significativa en el estudio univariable, pero no en el análisis multivariable. Otros estudios han encontrado correlación entre el tiempo de estancia en UCI y el desarrollo de disfunción inicial del injerto ^{138, 248}.

1.2.4.1.7. BIOQUIMICA HEPATICA.

La evaluación de la bioquímica hepática sérica es una variable difícil de analizar. Los donantes con alteraciones importantes en las pruebas de laboratorio son frecuentemente rechazados y, por lo tanto, no se incluyen en los estudios que valoran factores de riesgo para desarrollar un cuadro de disfunción primaria. Con la experiencia de los grupos de trasplante, se ha comprobado que las pruebas de laboratorio moderadamente afectadas no son un factor de riesgo absoluto. Los hígados de donantes con niveles de transaminasas elevados frecuentemente presentan buena función, especialmente cuando la tendencia de las cifras es hacia la disminución

363

La obtención de rangos para aceptar o no hígados con pruebas de función hepática alteradas es motivo de controversia^{137, 138, 215, 229, 248, 305}. *Greig et al.*¹³⁸ encontraron que la cifra de bilirrubina total se encontraba asociada con disfunción inicial del injerto, y *Avolio et al.*¹⁷ presentaron resultados similares con las cifras de transaminasas y de concentración de sodio. Recientemente, *González et al.*¹³¹ también encontraron significación estadística al considerar la concentración de sodio plasmático del donante.

No es posible hacer recomendaciones en relación a la utilidad de la bioquímica hepática como factor de riesgo en el desarrollo de disfunción primaria del injerto³⁶³. Una razón para explicar su baja sensibilidad es que estas pruebas miden la función del hepatocito y su lesión, mientras que en muchos casos la diana de la lesión es la microcirculación hepática⁶⁶.

1.2.4.1.8. UTILIZACION DE DROGAS VASOACTIVAS.

La utilización de drogas vasopresoras reduce el flujo sanguíneo hepático. Las dosis de dopamina por debajo de 10 $\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{min}$. parecen ser seguras. *Mimeault et al.*²⁴³ encontraron que la combinación de dopamina con otro vasopresor podría dar lugar a una disfunción inicial del injerto. En el estudio de *Mor et al.*²⁴⁸, la utilización de dopamina a dosis mayores de 15 $\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{min}$. se correlacionó con el desarrollo de una disfunción inicial cuando su utilización se encontró asociada con períodos de hipotensión arterial. Otros estudios han encontrado una influencia negativa de las dosis de drogas vasoactivas sobre la función hepática inicial^{14, 141, 243, 297, 305}. Sin embargo, para algunos autores no representa ningún riesgo^{17, 137, 229, 394}.

*Sugimoto et al.*³⁶⁶ han estudiado los cambios clínicos e histológicos de los hígados de donantes mantenidos con vasopresina y catecolaminas. Histológicamente, los hepatocitos presentaron características normales excepto cierto grado de transformación grasa durante los primeros días de muerte cerebral. La función y morfología de las células hepáticas se encontró preservada.

1.2.4.1.9. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA.

La insuficiencia respiratoria en el donante no aportó ningún efecto para el desarrollo de disfunción primaria del hígado trasplantado en el estudio de *Mor et al.*²⁴⁸.

1.2.4.1.10. ESTEATOSIS HEPATICA.

La aparición de esteatosis hepática severa puede ser reconocida durante la cirugía a través del aspecto que presenta el hígado durante la evaluación inicial. La presencia de esteatosis moderada puede ponerse en evidencia mediante compresión del parénquima hepático o durante la perfusión con la solución de preservación. No obstante, para su diagnóstico es necesario el examen microscópico de una biopsia hepática procesada por congelación y teñida mediante hematoxilina-eosina. Existen otras preparaciones destinadas a poner de manifiesto la grasa celular pero no son utilizadas ya que los criterios establecidos se hacen en base a la tinción con hematoxilina-eosina³⁶³.

Existen múltiples causas de esteatosis hepática, tales como el alcoholismo, obesidad y malnutrición. Además, el hígado graso es más frecuente en donantes añosos^{6, 82}.

El riesgo para desarrollar una alteración en la función hepática producido por la esteatosis fue señalado por *Portmann et al.*²⁹⁸. *Todo et al.*³⁸² llamaron la atención sobre dos casos de fallo primario en pacientes trasplantados con hígados grasos.

D'Alessandro et al.^{81, 82} clasifican la esteatosis en tres grupos según el grado de infiltración grasa: mínima (<33% de hepatocitos contienen grasa), moderada (33%-66% de hepatocitos) y severa (>66% de hepatocitos). La esteatosis severa parece ser un factor de riesgo absoluto para el desarrollo de fallo primario³⁶³. En los pacientes estudiados por *D'Alessandro et al.*⁸², los que presentaron esteatosis severa en la biopsia desarrollaron un cuadro de fallo primario.

*Adam et al.*⁶ clasifican la esteatosis en leve (<30% de los hepatocitos contienen grasa),

moderada (30%-60% de los hepatocitos) y masiva (>60% de los hepatocitos) aunque de forma genérica proponen la clasificación en órganos esteatósicos y no esteatósicos. En esta serie, el grupo de pacientes con esteatosis moderada y masiva presentó una alta incidencia de fallo primario, 13.0% en comparación con 2.5% en pacientes sin esteatosis. Además, la mortalidad de los pacientes que fueron trasplantados de urgencia (44.0%) con un hígado graso fue muy superior a la de los pacientes en los cuales la cirugía fue electiva (16.0%). Esta observación pone de manifiesto la relación entre varios factores de riesgo para el desarrollo de una disfunción primaria del injerto. En este trabajo no se diferencia entre esteatosis leve y moderada, pero *Ploeg et al.*²⁹⁷ encontraron que la esteatosis moderada sólo es un factor de riesgo relativo para el desarrollo de disfunción inicial. *Markin et al.*²³³ no encontraron riesgo asociado al trasplantar hígados con esteatosis leve, pero sí con aquellos conteniendo esteatosis moderada y severa. En el trabajo de *Mor et al.*²⁴⁸, el riesgo de desarrollar una disfunción inicial fue mayor en los hígados de donantes con peso corporal por encima de 100 kg.

La etiología de la disfunción primaria en los hígados esteatósicos no está aclarada. Una teoría se basa en que la liberación de grandes cantidades de grasa tras la rotura de los hepatocitos actuaría como un tapón en la microcirculación³⁸². Una hipótesis alternativa explica el fenómeno por el efecto de solidificación de los triglicéridos y fosfolípidos durante la isquemia fría, produciendo una disrupción de las organelas y membranas celulares¹⁵⁵. *Teramoto et al.*³⁷⁶, basados en esta hipótesis, han creado un modelo experimental llegando a la conclusión de que un tiempo de isquemia fría mayor de 12 horas estaría en relación con la lesión del hígado esteatósico y por lo tanto, bajo circunstancias óptimas, pueden trasplantarse hígados con infiltración grasa. *Hayashi et al.*¹⁵⁵ han desarrollado un modelo experimental para estudiar el

efecto de la isquemia fría sobre el hígado esteatósico llegando a la conclusión de que existe una importante disminución de la capacidad de fosforilación mitocondrial y, en consecuencia, de la capacidad de regeneración energética del hígado tras la reperfusión.

Recientemente, *Gao et al.*¹²² han desarrollado un modelo experimental de fallo primario por hígado graso, inducido por etanol, encontrando radicales libres atípicos. Su origen probable es el oxígeno, no ejerciendo ningún efecto sobre ellos la administración de superóxido dismutasa.

1.2.4.1.11. ANOMALIAS VASCULARES.

La presencia o ausencia de anomalías en la vascularización del hígado donante no se ha relacionado con alteraciones en la función del injerto²⁴⁸.

1.2.4.2. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA OBTENCION DEL ORGANNO.

1.2.4.2.1. EQUIPOS DE TRASPLANTE.

En los Estados Unidos de Norteamérica existen 109 centros en los que se realiza trasplante hepático⁴⁰⁷. En España son ya 18 los centros en los que se desarrollan programas de trasplante de hígado, existiendo numerosos hospitales capacitados para la obtención de órganos

239

Los recientes avances en el desarrollo de soluciones de preservación permiten aceptar

órganos con tiempo de isquemia fría prolongada^{28, 383}. Este factor, junto con la estandarización de las técnicas de obtención de hígados, la pericia de los cirujanos en este tipo de cirugía y el incremento de la colaboración entre grupos de trasplante, han llevado a una mejor coordinación entre estos grupos y, por tanto, a la obtención de un mayor número de injertos aptos para trasplante^{345, 407}.

*Yang et al.*⁴⁰⁷ definen el concepto de "equipo combinado", cuando los equipos extractor e implantador del injerto pertenecen a distintos centros, contraponiéndolo al que se realiza por un mismo grupo de cirujanos. En este estudio, la incidencia de fallo primario fue prácticamente idéntica al comparar ambos grupos. Asimismo, *Ploeg et al.*²⁹⁶ no encuentran diferencias en la función inmediata del injerto al comparar los equipos de extracción. Recientemente, *Jonas et al.*¹⁸⁹ han estudiado las diferencias en la función de los hígados extraídos por otros grupos y enviados a su centro para trasplante, no encontrando diferencias con los órganos extraídos por ellos mismos, concluyendo que la extracción por parte de otro equipo puede ser segura si cuenta con suficiente experiencia.

1.2.4.2.2. TIPO DE EXTRACCION.

Las técnicas de extracción generalmente adoptadas por los equipos de trasplante hepático son las utilizadas por el grupo de *Pittsburgh*, incluyendo las técnicas estándar y rápida^{345, 348}. La técnica de extracción rápida requiere mayor destreza quirúrgica, y se encuentra indicada en donantes inestables, con peligro inminente de parada cardíaca y pérdida del injerto. La calidad de los órganos extraídos con la técnica rápida no difiere de la obtenida con la

estándar. En el estudio de *Starzl et al.*³⁴⁸, utilizando la técnica de extracción rápida, encontraron un solo caso de fallo primario, lo que supone un 2.0% de esta serie.

1.2.4.2.3. EXTRACCION COMBINADA HEPATICA Y PANCREATICO-DUODENAL.

La expansión actual del trasplante pancreático ha hecho que se diseñen técnicas para extraer el páncreas y el hígado de un mismo donante¹⁸². Los problemas de la extracción combinada son fundamentalmente técnicos y conciernen especialmente al manejo del tronco celíaco^{187, 339}.

En la serie de *Ploeg et al.*²⁹⁷, la extracción del duodeno-páncreas en combinación con el hígado no tuvo ningún efecto en el desarrollo de disfunción primaria.

1.2.4.2.4. OBTENCION DE ORGANOS DE DONANTE VIVO.

La obtención de órganos para trasplante de donante vivo esta considerada actualmente como una alternativa válida debido a la escasez de injertos de donante cadáver. Estos hígados parece que presentan una menor incidencia de disfunción primaria, probablemente en relación con los cortos periodos de isquemia fría que soportan y con la potencial ausencia de lesiones de preservación^{246, 363}. Recientemente se han publicado los resultados de los grupos de *Hamburgo* y *UCLA* sin que se presentara ningún caso de disfunción primaria^{42, 191}.

1.2.4.3. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA PRESERVACION DEL ORGANO.

Durante el proceso de trasplante todos los órganos sufren en mayor o menor medida un daño denominado lesión de preservación. Algunos desarrollan una lesión tan severa que deben ser sustituidos de forma inmediata, entrando en el contexto del fallo primario del injerto ⁶⁶.

La introducción de la solución de preservación de la UW ha supuesto uno de los mayores avances en el trasplante de órganos, pudiendo obtenerse injertos aptos para trasplante con tiempos de isquemia fría prolongados. Con la solución de la UW, la lesión de preservación se encuentra enlentecida entre 2 y 4 veces con respecto a otras soluciones. No obstante, la aparición de esta lesión y su implicación en la función inmediata del hígado trasplantado continúa siendo un problema de gran importancia ^{28, 83, 383}.

Los resultados de múltiples estudios clínicos y experimentales demuestran la superioridad de la solución de la UW con respecto a otras ^{5, 68, 180, 276, 365, 380, 383, 392}. No obstante, a pesar de la evidencia clínica, las diferencias entre soluciones no están completamente establecidas. *Belzer* diseñó su solución de preservación incluyendo una serie de componentes con el objetivo de disminuir al máximo un conjunto de efectos deletéreos para la célula hepática, tales como la acidosis láctica, la producción de iones hidrógeno, el edema celular, la depleción de ATP y la producción de radicales libres de oxígeno ^{28, 83, 240, 383}. Por otro lado, la retirada de estas sustancias o su sustitución por otras de características similares no ha producido los resultados esperados ^{163, 409}.

La isquemia fría produce un rápido descenso de ATP y difosfato de adenina (ADP),

probablemente en relación con la imposibilidad de suplir los requerimientos energéticos necesarios durante el tiempo de preservación. La degradación de ATP resulta en un incremento de hipoxantina y en la conversión de xantina deshidrogenasa en xantina oxigenasa. La hipoxantina es transformada en xantina por medio de la xantina oxidasa durante la reperfusión. La xantina es el principal substrato de radicales libres de oxígeno, que clásicamente se han considerado fundamentales en la producción de la lesión de preservación^{153, 281}. *Petrowsky et al.*²⁸⁹, utilizando un modelo experimental, no encontraron alteraciones en la membrana celular ni mitocondrial como consecuencia de la exposición a radicales libres de oxígeno. Por otro lado, no está del todo aclarado el papel que ejercen los radicales libres sobre las células hepáticas y su implicación en el desarrollo de una disfunción hepática⁶⁶.

*Palombo et al.*²⁸¹ encontraron importantes diferencias en el metabolismo energético de los hígados preservados con la solución UW respecto a la solución de EU. En los hígados preservados con UW existieron niveles más altos de hipoxantina reutilizable para sintetizar ATP durante la reperfusión, probablemente en relación con la inhibición de la xantina oxidasa por parte del alopurinol que no se incluye en la composición de la solución EC. Recientemente, *Waldberg et al.*³⁹², por medio de un diseño experimental de microdialisis, han cuantificado el metabolismo energético de hígados preservados con UW y EC. Los hígados preservados con UW exhibieron un perfil energético caracterizado por niveles de hipoxantina altos y un descenso en los de xantina y urato, un patrón muy diferente al de los injertos preservados con EC. Para estos autores, una razón para explicar la mayor viabilidad de los órganos preservados con UW se encuentra en la capacidad para reconstituir los niveles de ATP tras la reperfusión, probablemente en relación con la inhibición de la xantina oxidasa por el alopurinol^{281, 392}.

Existen numerosos estudios que prueban la fiabilidad de la preservación con solución de UW durante períodos superiores a las 24 horas sin encontrar alteraciones en la función del injerto^{68, 276, 279, 365, 383}. *Furukawa et al.*¹²⁰ han llegado a utilizar injertos con tiempo de isquemia fría de 34 horas obteniendo una excelente función inmediata. Por el contrario, existe una relación inversa entre la duración de la isquemia fría y la función del injerto^{5, 80, 120, 279}. *Adam et al.*⁵ han estudiado el efecto de la isquemia fría sobre distintos marcadores de función hepática encontrando un aumento de transaminasas y bilirrubina, disminución del tiempo de protrombina y del flujo de bilis, y mayor número de fallos primarios en los hígados con períodos de tiempo más largos. *D'Alessandro et al.*⁸⁰ y *Furukawa et al.*¹²⁰ encontraron un aumento del índice de fallo primario proporcional al tiempo de isquemia fría por encima de las 20 horas.

De cualquier manera, la isquemia fría produce un daño en el injerto, de mayor o menor cuantía, que se traduce en alteraciones de la función hepática de distinta importancia. En el desarrollo de esta lesión están implicados mecanismos generales como la lesión por hipotermia, pero en el caso del hígado, la lesión de preservación no puede explicarse únicamente por esta vía. Actualmente, se considera que existen otros mecanismos de lesión además de los clásicamente implicados⁶⁶.

El hepatocito ha sido considerado la diana de la lesión de preservación, existiendo evidencia de que las células endoteliales del sinusoides participan también de manera muy importante en esta lesión^{114, 163, 194, 241, 262, 278}. Esta destrucción del endotelio sinusoidal produce alteraciones "per se", pero además deja a la célula hepatocitaria totalmente expuesta a la luz del sinusoides, lo cual puede favorecer un mayor daño celular^{114, 241}.

Recientemente, se ha estudiado el papel de la adhesión leucocitaria al endotelio

sinusoidal en la producción de la lesión de preservación^{67, 325}. El mecanismo de la adhesión leucocitaria no se encuentra aclarado, pero existe cierta evidencia en cuanto a la implicación de los radicales libres de oxígeno en este proceso, ya que la utilización de alopurinol o de superóxido dismutasa previene esta lesión. Además, se han sugerido múltiples sustancias como mediadoras entre los leucocitos y los radicales libres, entre los que se encuentran el leucotrieno B₄ y el factor de activación de las plaquetas^{209, 218}. El efecto que producen los leucocitos en el sinusoide no es bien conocido, pero se ha referido la existencia de un proceso mecánico de taponamiento sinusoidal e isquemia y otro químico de activación y liberación de mediadores^{66, 218}. Otras células sanguíneas, como las plaquetas, se adhieren al endotelio sinusoidal durante la isquemia fría existiendo correlación entre el grado de adhesión y el daño de preservación¹⁶⁹. El desarrollo de la lesión sinusoidal también se ha relacionado con estados de hipercoagulabilidad producidos como consecuencia de la hipoxia e independientes de la adhesión plaquetaria⁶⁶. *Todo et al.*³⁸² han descrito depósitos de fibrina en los sinusoides de hígados que desarrollaron cuadros de fallo primario.

Se ha sugerido la intervención de la célula de *Kupffer* en la fisiopatología del fallo hepático inducido por isquemia fría, a través de la liberación de metabolitos tóxicos como los radicales libres de oxígeno, eicosanoides, factor de activación de plaquetas y citoquinas^{51, 146}.

Finalmente, se han implicado numerosos mediadores en la producción de la lesión de preservación. Sustancias como las citoquinas, proteasas, fosfolipasa A₂, eicosanoides, tromboxano A₂ y endotelinas pueden encontrarse íntimamente relacionadas con el desarrollo de lesiones de preservación. Por lo tanto, su relación con el desarrollo de cuadros de disfunción primaria del injerto es probable pero permanece sin aclarar⁶⁶.

Cualquier estado preoperatorio potencialmente deletéreo para el injerto puede dar lugar a una mayor susceptibilidad para desarrollar lesiones de preservación. *Boudjema et al.*^{37, 38} han llamado la atención sobre el efecto del estado nutricional en el desarrollo de lesiones de preservación y su implicación en la producción de fallo primario. A través de un modelo experimental, los hígados de animales sometidos a ayuno presentaron un mayor índice de disfunción primaria, probablemente en relación con la depleción de depósitos de glucógeno, que supone la mayor fuente energética en el período postrasplante inmediato²⁸⁶. Posteriormente, *Vreugdenhil et al.*³⁹¹ han obtenido resultados similares y relacionado la disminución de glucógeno con una incapacidad para obtener substrato metabólico durante la reperusión. *Astarcioğlu et al.*¹⁶ han estudiado el efecto de la adición de alanina como fuente de substrato metabólico en un modelo experimental bajo condiciones de ayuno, encontrando una mayor resistencia contra la ausencia de glucógeno en estos hígados. Sin embargo, *González et al.*¹³¹ no han encontrado relación entre los parámetros clínicos y de laboratorio que valoran el estado nutricional del donante y la función inicial del injerto.

La relación de la lesión de preservación con el desarrollo del fallo primario y los distintos mecanismos implicados, han dado lugar a numerosos intentos para proteger el injerto. *Takei et al.*³⁷⁵, basados en la capacidad de la célula de *Kupffer* para producir mediadores tóxicos y la relación del calcio con estos procesos, han elaborado un modelo experimental administrando nisoldipino para bloquear los canales del calcio y prevenir el fallo del injerto inducido por un período prolongado de isquemia fría. Posteriormente, se han utilizado otros fármacos para bloquear los canales del calcio y como citoprotectores, obteniendo buenos resultados^{212, 250, 355}. *Jacobson et al.*¹⁷⁵ han utilizado lidoflacina como antagonista del calcio junto con U74500A, un

21-aminoesteroide con capacidad citoprotectora obteniendo una disminución en la pérdida enzimática posreperusión.

Post et al.^{299, 300} han estudiado el efecto del lavado del injerto con la solución de *Carolina*, antes de la reperusión, sobre el flujo hepático, adhesión leucocitaria al endotelio sinusoidal, actividad de las células de *Kupffer* y excreción biliar. Según estos autores, el lavado con solución de *Carolina* podría atenuar distintos efectos deletéreos de la preservación con UW y mejorar la función hepática inmediata.

1.2.4.4. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA PREPARACION DEL ORGANNO.

1.2.4.4.1. PREPARACION DEL INJERTO EN BANCO.

Tras la extracción del injerto hepático con cualquiera de las técnicas generalmente aceptadas^{345, 348}, es necesaria la preparación del injerto en banco, con el fin de resecar los tejidos innecesarios y obtener así unos cabos vasculares y biliares idóneos para realizar las anastomosis. La permanencia del injerto en esta situación puede producir importantes alteraciones en su temperatura, que se asocian con alteraciones en la función^{273, 346}. *Kennedy et al.*²⁰¹, en vista de la alta incidencia de fallo primario que registraba su programa, diseñaron un estudio controlando estrechamente la temperatura de un baño de *PlasmaLyte (Baxter-Travenol)* utilizado para mantener el injerto a una temperatura óptima (2-4°C), obteniendo así una reducción significativa en el número de fallos primarios.

1.2.4.4.2. UTILIZACION DE INJERTOS PARCIALES.

La utilización de injertos hepáticos parciales con buenos resultados ha sido comunicada por varios grupos ^{43, 195}. Por el contrario, la utilización de estos injertos se asoció con una importante tasa de disfunción primaria del injerto en la serie de *Ploeg et al.* ²⁹⁷. Para estos autores, el incremento en la tasa de disfunción primaria podría explicarse por el aumento de los niveles enzimáticos consecutivos a la reducción de la masa hepática y a una recuperación lenta de la función del órgano.

La reducción del hígado supone un alargamiento del periodo de preparación pudiendo producirse periodos de temperatura inadecuada ³⁶³. Un hígado en el cual la temperatura se eleva solo unos pocos grados puede sufrir serias consecuencias ³⁴⁶. Por lo tanto, la utilización de injertos parciales debe ser considerada un factor de riesgo para el desarrollo de disfunción primaria del injerto hasta que no se obtengan nuevos datos ³⁶³.

1.2.4.5. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL RECEPTOR.

1.2.4.5.1. EDAD.

Existen algunos estudios en los que se ha examinado la edad del receptor como factor de riesgo para el desarrollo de un cuadro de disfunción primaria sin encontrar correlación ^{14, 295, 297}. No obstante, en el estudio de *Ploeg et al.* ²⁹⁷, la juventud del receptor resultó ser un factor de riesgo en el análisis univariable. Los pacientes con edad entre 55 y 65 años no presentaron

mayor riesgo de disfunción primaria que los jóvenes. Los pacientes trasplantados por encima de 65 años de edad son muy escasos, por lo que no se pueden extraer conclusiones para este grupo de edad.

1.2.4.5.2. SEXO.

El sexo del receptor no parece tener relación con el desarrollo de disfunción inicial del hígado trasplantado²⁹⁷.

1.2.4.5.3. RAZA.

En el estudio de *Ploeg et al.*²⁹⁷ no se encontró ninguna relación al considerar la raza del receptor como factor de riesgo. *Devlin et al.*⁹⁰ han encontrado que los receptores de origen no caucásico presentan una supervivencia del injerto menor que los caucásicos y especialmente si no son europeos.

1.2.4.5.4. HISTOCOMPATIBILIDAD HLA.

La compatibilidad del complejo mayor de histocompatibilidad HLA es un hecho necesario para la correcta evolución del injerto renal e incluso cardíaco^{320, 405}. Por el contrario, no parece añadir efectos beneficiosos en el caso del trasplante hepático³⁴². *Markus et al.*²³⁴ han estudiado el efecto de la compatibilidad HLA en el seguimiento del trasplante hepático. La

presencia de incompatibilidad HLA-DR se asoció con un alto índice de rechazo. Sin embargo, el índice de fallo primario fue menor en el grupo de pacientes en los que el HLA expresó un mayor grado de incompatibilidad.

1.2.4.5.5 ESTADO PREOPERATORIO.

Los resultados del trasplante hepático empeoran con el deterioro del estado preoperatorio del receptor^{13, 14, 27}. Generalmente, los estudios hacen valoraciones a largo plazo de los resultados del trasplante, con al menos un año de seguimiento. La participación que tienen los casos de disfunción primaria en este grupo es variable. *Mimeault et al.*²⁴³ encontraron una correlación significativa entre el estado preoperatorio del receptor y el desarrollo de disfunción inicial. Por el contrario, otros autores con mayor casuística no han encontrado relación²⁹⁷.

El efecto de un estado preoperatorio deteriorado en el receptor sobre el pronóstico inmediato del trasplante es más notorio cuando este factor se combina con otros como la edad o la presencia de esteatosis^{6, 14}.

1.2.4.5.6. FUNCION RENAL.

La presencia de insuficiencia renal preoperatoria en el receptor se ha relacionado con la pérdida del injerto y muerte del receptor, de forma general, sin hacer especial referencia al papel que puede jugar en el desarrollo de disfunción primaria^{25, 76, 98, 204, 284}. En el trabajo de *Ploeg et al.*²⁹⁷ se considera la función renal del receptor tomando como criterios la cifra de creatinina

(mayor que 2.5 mg/dl) y el flujo de orina (menor que 500 ml/24hr), obteniendo resultados positivos al considerar esta variable como factor de riesgo.

1.2.4.5.7. TRASPLANTE HEPATICO PREVIO.

En el estudio de *Ploeg et al.*²⁹⁷, los pacientes sometidos a retrasplante presentaron un índice mayor de disfunción inicial. Sin embargo, *González et al.*¹³¹ no encontraron ninguna relación al analizar esta variable. En el trabajo de *D'Alessandro et al.*⁸⁴ no existió mayor incidencia de pérdida de injertos por fallo primario o disfunción inicial en pacientes que requirieron más de un injerto. Este factor se ha estudiado ampliamente en trabajos que consideran el seguimiento a largo plazo. *D'Alessandro et al.*⁸⁴ han encontrado una supervivencia actuarial a un año de 74.8% en los pacientes retrasplantados frente a 86.8% en los casos de trasplante primario. Otros autores^{304, 315} presentan series con una supervivencia en pacientes retrasplantados aún menor, con una cifra de supervivencia a un año de 48.0%.

1.2.4.5.8. OTROS FACTORES.

Otros factores dependientes del receptor tales como la etiología de la enfermedad hepática causa del trasplante, clase de la clasificación de *Child-Pugh*, estado nutricional y datos de pruebas de laboratorio, se han incluido en varios estudios sin encontrar resultados significativos^{25, 36, 76, 131, 243, 297, 386}.

1.2.4.6. FACTORES DE RIESGO PEROPERATORIOS.

1.2.4.6.1 UTILIZACION DE HEMODERIVADOS.

El volumen de hemoderivados utilizados durante la cirugía es una variable que refleja determinados eventos que pueden ocurrir durante la intervención quirúrgica, tales como la hipotensión, dificultad técnica y experiencia del equipo. *Mimeault et al.*²⁴³ no hallaron ninguna relación con el desarrollo de disfunción inicial, mientras que *Ploeg et al.*²⁹⁷ sí la encontraron en el análisis univariable. *González et al.*¹³¹ encontraron significación estadística al analizar el volumen transfundido de concentrado de hematíes, plasma fresco congelado y plaquetas, en un modelo univariable. Sin embargo, en el estudio multivariable solamente resultó significativo el volumen de plaquetas transfundido.

1.2.4.6.2. TIEMPO DE ISQUEMIA CALIENTE.

A pesar de la importancia que tiene el tiempo de preservación en el desarrollo de la disfunción primaria, la implicación del tiempo de isquemia caliente en el desarrollo de lesiones de preservación ha sido poco estudiada.

El efecto deletéreo de la isquemia caliente sobre la función hepática es un hecho bien conocido a través de la experiencia con las resecciones hepáticas y control vascular del hilio¹⁶⁷. Distintos estudios experimentales han demostrado, con pequeñas variaciones, que el hígado es sensible a periodos de isquemia caliente cercanos a los 60 minutos^{168, 169}.

*Harvey et al.*¹⁵³ y *Morimoto et al.*²⁶³ han estudiado, en un modelo experimental murino, la relación del tiempo de isquemia caliente con el desarrollo de disfunción primaria. A la temperatura de 37°C, la continua degradación de ATP libera cantidades apreciables de xantina la cual termina produciendo radicales libres de oxígeno. Esta producción de xantina y radicales libres se encuentra muy magnificada en los hígados no viables sometidos a largos periodos de isquemia caliente.

*Cisneros et al.*⁵⁴ y, recientemente, *Chávez-Cartaya et al.*⁵⁹ han señalado la importancia que tiene la isquemia caliente prolongada en el desarrollo de alteraciones en la función hepática inmediata. *Cywes et al.*⁷⁸ encontraron una relación exponencial entre el tiempo de isquemia caliente y los niveles de transaminasas, apareciendo un pico significativo a los 90 minutos. Estas alteraciones pueden verse minimizadas con la administración de glucosa intraportal como sustrato energético, lo cual ya ha sido señalado previamente en el caso de la isquemia fría, habiéndose correlacionado con los niveles de ATP²⁸⁰.

En estudios estadísticos que valoran los factores de riesgo para el desarrollo de la disfunción hepática inicial, el tiempo de isquemia caliente ha demostrado resultados contradictorios según distintos autores^{131, 148, 243, 296, 297, 363}.

1.2.4.6.3. OTROS FACTORES.

*Ploeg et al.*²⁹⁷ han incluido numerosos factores intraoperatorios en su estudio, tales como tiempo de anestesia, tiempo de cirugía y tiempo dedicado a las anastomosis, sin encontrar significación estadística. *Fleitas et al.*¹¹¹ han presentado una incidencia de fallo primario de

2.5% utilizando la técnica de preservación de la vena cava.

*Shaw et al.*³³⁰ no han encontrado relación entre función inmediata del injerto y utilización de bomba veno-venosa.

1.2.5. PREDICCIÓN DEL DESARROLLO DE DISFUNCIÓN PRIMARIA.

1.2.5.1. FLUJO DE BILIS Y DETERMINACIÓN DE SUS COMPONENTES.

La secreción de bilis es un signo precoz de función del órgano trasplantado. Los cambios en su composición han sido estudiados en pacientes sometidos a trasplante hepático por varios grupos^{41, 99, 144, 202, 341, 377}. Las determinaciones de distintos componentes de la bilis y su correlación con distintas complicaciones, entre ellas la disfunción primaria del injerto, ha sido expuesta en series cortas y con resultados poco concluyentes. *Bresson-Hadmi et al.*⁴¹, en una serie de 34 pacientes y 3 fallos primarios, encontraron niveles elevados de IgA, IgM y componente secretor en la bilis de los pacientes con disfunción primaria.

La producción de bilis es un signo fiable de función hepática. Su color y viscosidad es controlado desde que se producen las primeras gotas tras la reperfusión hasta que se retira el tubo en "T" del colédoco. Cambios en la coloración o en el flujo biliar pueden indicar el desarrollo de una disfunción inicial, trombosis vascular o rechazo del injerto⁹⁹. El flujo de bilis producida por el hígado trasplantado ha sido propuesto como índice de isquemia⁴⁰ y como parámetro de función hepática¹⁹⁸. La producción de bilis parece ser de utilidad como indicador del estado energético celular del hígado y refleja la capacidad del órgano para regenerar ATP

durante la reperfusión¹⁹⁸. La disminución en el volumen de la bilis resulta de una lesión en la microvascularización y de la depleción del nivel de ATP hepático. La medida del flujo de bilis es un método útil para evaluar la viabilidad del hígado trasplantado⁴⁰³.

1.2.5.2. DETERMINACION DE FACTORES DE COAGULACION.

*Forster et al.*¹¹² han utilizado determinaciones de los factores de coagulación como predictores del fallo primario, especialmente formando parte de una combinación de ocho factores de predicción. La determinación de los factores V y VIII, junto con la cifra de GOT y el tiempo de protrombina a las 24 horas postrasplante, fue la combinación que presentó mayor exactitud para predecir el desarrollo de fallo primario. La valoración independiente de los factores de coagulación no sirvió para reconocer precozmente el desarrollo de una disfunción primaria del injerto.

Por el contrario, *Bilik et al.*³⁰ encontraron cambios precoces en los factores V, VII y IX en pacientes pediátricos con fallo primario, tomándolos como criterio para retrasplante en casos de disfunción inicial límite.

Recientemente, *González et al.*¹³¹ han señalado el valor de la actividad de protrombina en el receptor como predictor de disfunción inicial del injerto hepático en un modelo estadístico multivariable.

Otros autores³²² han intentado correlacionar otras proteínas plasmáticas con el desarrollo de alteraciones de la función precoz, pero sin encontrar resultados concluyentes.

1.2.5.3. ACLARAMIENTO DE VERDE DE INDOCIANINA.

El aclaramiento de verde de indocianina ha sido utilizado como método de valoración de la reserva funcional hepática, al plantear resecciones hepáticas en pacientes con hígado cirrótico⁶². *Burdelski et al.*⁴⁹ no encontraron buenos resultados al valorar el aclaramiento de verde de indocianina como predictor de la función precoz del injerto, aunque posteriormente, en un estudio de *Lamesch et al.*²¹³, el mismo grupo encontró diferencias entre los pacientes con buena y mala función hepática. En el estudio de *Jalan et al.*¹⁷⁷, el aclaramiento de verde de indocianina medido el primer día postrasplante reflejó el estado de la función hepática. Según estos autores, el método puede ser utilizado para predecir la supervivencia del injerto.

1.2.5.4. ACLARAMIENTO DE LACTATO.

La utilización de la medida del aclaramiento de lactato y sus distintos perfiles durante las diferentes etapas del trasplante han sido utilizados como indicadores precoces de la viabilidad del injerto hepático^{19,369}. Durante la fase anhepática del trasplante existe un incremento de los niveles plasmáticos de lactato, los cuales descienden hasta una línea de base tras la reperfusión del injerto. En los pacientes que experimentan algún grado de disfunción inicial, los niveles séricos de lactato persisten anormalmente altos e incluso tienden a incrementarse.

1.2.5.5. ACLARAMIENTO DE AMINOACIDOS.

El papel más importante de los aminoácidos en el metabolismo hepático es intervenir en la síntesis de proteínas. La determinación de la captación de aminoácidos por parte del hígado podría servir como medida de función hepática ^{107, 161}. *Goto et al.* ¹³⁵ han propuesto la determinación del aclaramiento de aminoácidos como valoración de la función inicial del hígado trasplantado. En el modelo experimental presentado por los autores, el aclaramiento de aminoácidos se correlacionó bien con la tasa de síntesis hepática de proteínas, y sirvió para predecir la función inicial del injerto. *Svensson et al.* ³⁶⁹ han presentado un estudio clínico con el mismo diseño, encontrando buena correlación entre el aclaramiento de aminoácidos y la función hepática precoz. *Hisanaga et al.* ¹⁶¹, basados en el mismo concepto, realizan determinaciones de aminoácidos en plasma. Los resultados de este trabajo indican que en animales con buena función del hígado, los valores de aminoácidos en plasma se normalizan a las tres horas de la reperfusión del injerto. En los demás casos, se debe sospechar el desarrollo de un fallo primario.

1.2.5.6. NIVELES SERICOS DE ACIDOS BILIARES.

Mora et al. ²⁴⁹ han utilizado la determinación de ácidos biliares en suero como parámetro predictor de función hepática precoz, encontrando buena correlación en el período posoperatorio temprano (primeras 6 horas tras la reperfusión). *Fujiwara et al.* ¹¹⁷ y *Herrera et al.* ^{158, 159}, basados en un diseño similar, valoran también el perfil de ácidos biliares. En animales

de experimentación, la cifra total de ácidos biliares en suero disminuye progresivamente en el posoperatorio, hasta situarse en niveles similares al preoperatorio en casos de función hepática correcta. Estas determinaciones se han realizado por los mismos autores en trasplantes pediátricos, obteniéndose resultados superponibles.

1.2.5.7. CAPACIDAD DE ELIMINACION DE GALACTOSA.

El grupo de *Hanover* ha utilizado la capacidad de excreción de galactosa como predictor de la función hepática precoz, pero ha sido abandonado por su escasa fiabilidad y por precisar mucho tiempo de realización²¹³.

1.2.5.8. DETERMINACION DE MONOETIL-GLICINEXILIDINA.

La monoetil-glicinexilidina (MEGX) es un metabolito de la lidocaína cuya producción en el hepatocito se encuentra mediada por el citocromo P-450. Niveles altos de MEGX se correlacionan con una buena función hepatocitaria. El límite inferior normal es de 80-90 µg/L, medida 15 minutos después de una inyección de lidocaína. Su utilidad para la predicción inicial de la función del injerto es cuestionable^{4, 23, 47-49, 213, 272, 301, 310, 323, 324}. El grupo de trasplante de *Hanover* presenta la mayor experiencia con la determinación de MEGX como predictor de función hepática^{47-49, 213, 272}. *Oellerich et al.*²⁷² han publicado recientemente los resultados de una serie amplia. Los pacientes con niveles de MEGX menores de 80-90 µg/L presentaron una supervivencia reducida, siendo la diferencia mayor en aquellos con niveles por debajo de 50

µg/L. No obstante, no se especifica el nivel para el cual la determinación de MEGX es predictiva de disfunción primaria. *Potter et al.*³⁰¹ encontraron una estrecha relación entre los niveles de GOT y de MEGX durante el segundo día posoperatorio. *Adam et al.*⁴ encontraron niveles bajos de MEGX en hígados que no fueron trasplantados por presentar anomalías histológicas. En los aptos para trasplante, los pacientes que presentaron picos más altos de transaminasas posoperatorias y disminución en el flujo de bilis mostraron niveles de MEGX más bajos

*Reding et al.*³¹¹ no han encontrado correlación entre los niveles de MEGX y el desarrollo de disfunción primaria, encontrando niveles en torno a 100 µg/L en pacientes con fallo primario.

En la actualidad, se puede concluir que la determinación de los niveles de MEGX no es fiable para predecir el desarrollo de disfunción inicial o fallo primario³⁶³.

1.2.5.9. NIVELES DE NUCLEOTIDOS DE ADENINA EN EL HIGADO DONANTE.

El ATP es un nucleótido de la adenina que forma parte del mayor componente energético almacenado en las células hepáticas. Allí, es degradado a otros nucleótidos como el ADP y el monofosfato de adenina (AMP). Finalmente, el AMP es degradado a compuestos no fosforilados como la adenina, inosina, hipoxantina, xantina y urato¹⁵³. La adenina producida de la degradación del AMP puede producir la destrucción de la mitocondria en caso de una regeneración inadecuada del ATP durante la reperfusión del injerto¹⁹⁷. *Marubayashi et al.*²³⁸, en un estudio experimental, encontraron relación entre la viabilidad del hígado y la capacidad para mantener su metabolismo energético a través de la regeneración de ATP durante la reperfusión.

*Lanir et al.*²¹⁵ realizaron por primera vez determinaciones de nucleótidos de adenina en biopsias de donantes de hígado. En 20.0% de los pacientes considerados se desarrolló un fallo primario, encontrando que las concentraciones de ATP eran menores en estos injertos.

*Kamiike et al.*¹⁹⁷ encontraron resultados similares pero no obtuvieron diferencias significativas al comparar los niveles de ATP de las biopsias de hígados con, y sin fallo primario, tomadas al final del período de isquemia fría. No obstante, todos los injertos con niveles de ATP por encima de 1.7 $\mu\text{mol/g}$ fueron viables.

Recientemente, *Hamamoto et al.*^{150,151} no han encontrado diferencias en el contenido de nucleótidos de adenina en las biopsias de injertos viables y con fallo primario. No obstante, los injertos que desarrollaron fallo primario presentaron una peor recuperación de los niveles de ATP, ADP y de la concentración total de nucleótidos de adenina después de la reperfusión. Además, la capacidad predictiva de estas medidas fue estudiada con un modelo de regresión logística, obteniendo resultados positivos.

En ningún estudio se ha informado de la utilidad de las concentraciones de ATP en biopsias tomadas durante la extracción del hígado. Por el momento, permanece poco aclarada la correlación que existe entre la concentración de ATP y la disfunción primaria del injerto hepático³⁶³.

1.2.5.10. PROPORCION DE CUERPOS CETONICOS.

La proporción de cuerpos cetónicos (acetoacetato/3-hidroxiacetato) refleja el potencial de oxidación-reducción (NAD^+/NADH) mitocondrial y se correlaciona con el nivel de carga

energética del hígado^{97, 208, 371, 406}.

*Yamaoka et al.*⁴⁰⁶ estudiaron la proporción de cuerpos cetónicos en donantes vivos, encontrando en todos ellos niveles normales sin que se presentaran casos de fallo primario. Además, estudiaron otro grupo de donantes con muerte cerebral, en los que se produjo un 12.5% de fallo primario. La relación de cuerpos cetónicos resultará ser significativamente más baja en el grupo de injertos fallidos (1.1 ± 0.1 vs. 0.44 ± 0.1). Todos los injertos con una relación por encima de 0.7 fueron viables, mientras que 5 de 13 con una relación inferior desarrollaron fallo primario. *Egawa et al.*⁹⁷ han encontrado resultados similares en casos de trasplante pediátrico y *Takada et al.*³⁷⁰ con donante vivo en trasplante infantil.

No existe información con relación a menores grados de lesión como la disfunción inicial, ni respecto al valor de esta medida realizada en el donante antes de la extracción³⁶³.

1.2.5.11. ACTIVIDAD DE LA LECITIN-COLESTEROL ACILTRANSFERASA.

La lecitín-colesterol aciltransferasa (LCAT) es un enzima que cataliza la esterificación del colesterol. *Shimada et al.*³³⁵ han comunicado la relación entre la actividad de este enzima y distintas pruebas de función hepática en el posoperatorio. Los pacientes con disfunción inicial presentaron niveles de LCAT menores que los de evolución normal.

1.2.5.12. ADHESION DE PLAQUETAS EN EL HIGADO DONANTE.

Las distintas pruebas descritas anteriormente están basadas en la presunción de que el hepatocito es la diana de la lesión de preservación. *Cywes et al.*⁷⁹ han encontrado en su estudio un tercio de donantes que muestran evidencia de una lesión microvascular en forma de adherencia de plaquetas al endotelio sinusoidal. La medida de los niveles de GOT y del tiempo de protrombina se correlacionó con la extensión de la adhesión plaquetaria. No existen casos de fallo primario en la serie, por lo que el estudio sólo permite afirmar que esta lesión se correlaciona con el desarrollo de disfunción inicial.

*Hashikura et al.*¹⁵⁴ han detectado niveles intraoperatorios elevados de factor de activación plaquetaria en pacientes con disfunción hepática primaria. Por otro lado, *Nishiyama et al.*²⁶⁹ han desarrollado con buenos resultados un modelo experimental de lesión de isquemia-reperfusión para estudiar la implicación del factor de activación plaquetaria en este proceso a través de la administración de su antagonista TCV-309.

1.2.5.13. NIVELES DE ENDOTOXINA.

La endotoxina es un lipopolisacárido que forma parte de la pared de las bacterias gram negativas el cual participa como mediador en múltiples procesos, fundamentalmente en el desarrollo del shock séptico²⁴. La endotoxina es secuestrada principalmente por las células de *Kupffer* del hígado, función que se ve anulada durante la fase anhepática del trasplante. Después del trasplante las células de *Kupffer* se ven sustituidas por macrófagos del receptor. Finalmente,

la intervención expone el injerto a bacterias intestinales que alcanzan el hígado a través del flujo esplácnico. Por lo tanto, no es sorprendente que los niveles de endotoxina aumenten durante y después del trasplante⁴⁰⁸.

Aunque existe evidencia de que pequeñas cantidades de endotoxina pueden producir síndromes letales en animales de experimentación y humanos, es difícil demostrar una relación de causa y efecto. Se ha sugerido el papel de la endotoxina como mediador de la lesión de preservación aunque permanece sin estar aclarado⁶⁶. *Yokohama et al.*⁴⁰⁸ han sugerido la existencia de una correlación entre los niveles de endotoxina y pacientes con fallo primario, encontrando cifras altas de endotoxina preoperatoria y al final de la fase anhepática en pacientes con fallo primario del injerto. No obstante, la endotoxemia podría ser también un efecto de la disfunción del injerto o asociarse con otras complicaciones postrasplante. La persistencia de niveles posoperatorios elevados de endotoxina puede indicar la presencia de una infección o de una función del injerto inadecuada^{354, 356}.

1.2.5.14. DETERMINACION DE FACTOR DE NECROSIS TUMORAL.

El factor de necrosis tumoral (TNF) es una molécula que presenta un espectro de actividad amplio, estando implicado en numerosos procesos patológicos²⁶⁹, habiéndose relacionado con la producción de lesiones hepáticas junto con la endotoxina^{116, 134}. Recientemente, *Nishimura et al.*²⁶⁸ han puesto de manifiesto la relación del TNF con la patogénesis del fallo primario. Los macrófagos estimulados por la endotoxina liberarían TNF que actuaría como mediador en el mecanismo lesional. Además, en este trabajo se sugiere la

presencia de otros mecanismos independientes de la endotoxina implicados en el incremento de TNF, como es el tiempo de preservación.

Los estudios anteriores están basados en modelos experimentales, no teniendo hasta ahora ninguna utilidad pronóstica ni terapéutica.

*Steininger et al.*³⁵⁶ han medido las concentraciones de TNF en la vena porta y suprahepáticas, existiendo una diferencia significativa al comparar la concentración transhepática de TNF en pacientes con función hepática normal y con disfunción primaria, presentando valores más altos los casos con alteraciones en la función.

1.2.5.15. CONSUMO DE OXIGENO.

La importancia del transporte de oxígeno como reflejo del estado circulatorio, el papel del consumo de oxígeno como común denominador de distintos estados de shock y su función pronóstica de estos síndromes ha sido previamente estudiado^{96, 336}. Estas medidas también se han aplicado al estudio de la función hepática precoz del hígado trasplantado^{265, 357, 358, 374}.

*Steltzer et al.*³⁵⁸ han estudiado la importancia del transporte de oxígeno como demostración del estado funcional del hígado trasplantado. El incremento en el consumo total de oxígeno resultó ser indicativo del comienzo de una función adecuada del injerto. En pacientes con fallo primario, el consumo de oxígeno no se incrementó con respecto al nivel encontrado en la fase anhepática. El mismo autor³⁵⁹ ha encontrado resultados similares utilizando medidas de consumo de oxígeno y poniéndolas en relación con los niveles de glucosa en sangre. En otros trabajos se obtienen resultados similares relacionando el consumo de oxígeno con el

aclaramiento de lactato y la producción de MEGX^{19, 47}.

1.2.5.16. RELACION TEJIDO HEPATICO HIDRATADO/DESHIDRATADO.

La relación entre el tejido hepático hidratado y deshidratado indica el grado de edema tisular. La cifra normal es 3.85, y niveles superiores indican grados de edema tisular hepático¹³¹. *Hoshino et al.*¹⁶⁵ utilizan esta relación con muestras obtenidas a los 90 minutos tras la reperfusión portal del injerto, obteniendo buenos resultados como predictor de viabilidad del órgano.

1.2.5.17. RELACION SODIO/POTASIO TISULAR.

La relación sodio/potasio tisular refleja el grado de integridad celular. El valor normal de esta relación es 0.3. *Hoshino et al.*¹⁶⁵ encontraron buena correlación con la función precoz del injerto al determinar la relación con muestras de tejido obtenidas a los 90 minutos de la reperfusión portal del injerto.

1.2.5.18. ESPECTROMETRIA DE RESONANCIA.

*Ukei et al.*³⁸⁷ han investigado la utilidad de la espectrofotometría de resonancia de electrones spin como método para predecir la viabilidad del hígado trasplantado. Las señales detectables de iones de hierro no ligados a grupos hemo disminuyen durante las fases de anoxia.

Tras la reperfusión, se produce una disminución de formas reducidas mientras que las oxidadas aumentan. Una recuperación incompleta se encontraría relacionada con alteraciones en la función del injerto. Los niveles de ATP y la energía de carga mostraron la misma tendencia que la señal del hierro detectada por espectrometría. Existió una correlación entre esta señal y la energía de carga, demostrando que la intensidad de la señal refleja la viabilidad o función de las células hepáticas. No obstante, no hay evidencia de la aplicación de este método en la clínica.

1.2.6. TRATAMIENTO DE LA DISFUNCION PRIMARIA.

1.2.6.1. PROSTAGLANDINAS Y SUS ANALOGOS.

Existe una considerable experiencia que sugiere el efecto beneficioso que ejercen las prostaglandinas sobre distintas lesiones hepáticas. Las prostaglandinas de la serie E ejercen una vasodilatación por su acción sobre el músculo liso arterial e incrementan el flujo sanguíneo hepático, renal y gástrico¹⁹⁹. La inhibición de las prostaglandinas con indometacina disminuye el flujo hepático en humanos. Este efecto parece tener lugar principalmente en la arteria hepática pero no en la vena porta³¹³. Varios estudios han confirmado que la prostaglandina E₁ (PGE₁) incrementa la microcirculación hepática después de la preservación del órgano^{219, 368}. *Xu et al.*⁴⁰⁴ han encontrado un incremento en el flujo de bilis y sales biliares tras la infusión de PGE₁ como traducción de su efecto vasodilatador.

También se ha descrito la presencia de un efecto vasodilatador con otras prostaglandinas. *Zublke et al.*⁴¹¹ han utilizado la ecografía con doppler para valorar el efecto de la prostaglandina

I₂(PGI₂) sobre el flujo hepático obteniendo buenos resultados. *Suzuki et al.*³⁶⁸ han demostrado el efecto vasodilatador de la PGI₂ sobre el hígado de animales de experimentación.

En condiciones normales, las células sanguíneas y endoteliales interactúan de manera compleja para mantener un sistema vascular intacto, en el cual las plaquetas juegan un papel primordial⁴⁰⁴. Los hígados isquémicos son muy sensibles a la agregación plaquetaria, que puede producir una destrucción del injerto^{60, 78, 88, 170}. La actividad de la PGE₁ como antiagregante y como inhibidora de la síntesis de tromboxano puede estar en relación con su capacidad para mejorar la función del injerto y su supervivencia⁴⁰⁴. *Himmelreich et al.*¹⁶⁰ han demostrado la preservación del número y función plaquetaria a nivel periférico tras la infusión de PGE₁, gracias a que se evita su consumo en el hígado tras la reperfusión.

Se ha sugerido que las prostaglandinas pueden inducir la regeneración hepática²⁴⁴. *Limb et al.*²¹⁹ han referido que el misoprostol, un análogo sintético de la PGE₁, tiene efecto citoprotector por medio de la estabilización de las membranas celulares. *Colletti et al.*⁷¹ han demostrado que el efecto de protección celular producido por las prostaglandinas no se encuentra en relación con la inhibición de la síntesis de radicales libres como podría esperarse. También se ha comunicado el efecto citoprotector de la PGI₂ sobre el hepatocito contra las lesiones inducidas por la lesión de preservación^{337, 355}.

La utilidad de las prostaglandinas en la preservación de órganos y en el tratamiento de las lesiones de preservación ha sido estudiada por numerosos autores^{15, 35, 71, 219, 245, 277, 337, 368 372, 381}. Se han obtenido buenos resultados con un modelo experimental de hepatitis fulminante tratada con PGE₁¹. Posteriormente, la PGE₁ se ha utilizado por el mismo grupo para tratar en humanos cuadros de hepatitis fulminante por acetaminofeno, hepatitis por virus B y hepatitis por

virus no-A no-B ². *Gaber et al.* ¹²¹ han utilizado PGE₁ junto con albúmina humana para lavar los injertos antes de la reperfusión encontrando una mejoría en la función inmediata del injerto.

Greig et al. ¹³⁹⁻¹⁴¹ han utilizado PGE₁ para tratar pacientes con disfunción primaria del injerto. La infusión de PGE₁ produce un descenso rápido de GOT que probablemente refleja una disminución de la necrosis hepatocelular, y que se traduce en un incremento de los factores de coagulación V, VII y un descenso de los tiempos de protrombina y de tromboplastina activada. En su última serie ¹⁴¹, la supervivencia del injerto en los pacientes con fallo primario tratados con PGE₁ fue 80% y solo alcanzó 17% en aquellos en los que no se administró. Además, la supervivencia de los pacientes fue 90% y 33%, respectivamente.

Recientemente, *Takaya et al.* ³⁷³ han presentado sus resultados con la administración profiláctica de PGE₁ en 174 pacientes consecutivos trasplantados por el grupo de *Pittsburgh*. En este grupo, la tasa de fallo primario fue de 1.1% frente a 5.9% del grupo control, sin observar ningún caso de disfunción inicial. Por el contrario, *Henley et al.* ¹⁵⁷ no han encontrado diferencias en la tasa de fallo primario utilizando un diseño similar.

1.2.6.2. RETRASPLANTE.

Las indicaciones del retrasplante han ido cambiando con la evolución del trasplante hepático. En la primera época, eran muy pocos los retrasplantes que se realizaban y casi todos debidos a rechazo crónico ¹⁹⁶. Con el comienzo de la era de la ciclosporina, la política de retrasplante cambió radicalmente, siendo recomendado ampliamente en Estados Unidos, donde el 20% de todos los trasplantes se debía a procedimientos de recambio ^{140, 141}. Este cambio de

mentalidad fue debido a la gran disponibilidad de órganos y a considerar irreversible cualquier disfunción inicial del injerto. En los últimos años, el reconocimiento de formas intermedias de disfunción, la mejora de los cuidados intensivos en el paciente con fallo hepático y la disponibilidad de algunos fármacos como las prostaglandinas, hacen que la política de trasplante en los casos de disfunción primaria deba ser reconsiderada ⁸.

A pesar del manejo más conservador, la disfunción primaria continúa siendo una indicación frecuente de trasplante. *Shaw et al.* ^{328, 329}, del grupo de la *Universidad de Pittsburgh*, presentaban una incidencia de trasplante por fallo primario de 22.4% durante la era de la inmunosupresión con azatioprina y prednisona. Posteriormente, el mismo grupo ha presentado una incidencia de 19.0% ³³¹. Además, el fallo primario es probablemente la causa más frecuente de trasplante urgente ²⁵². En la serie de *D'Alessandro et al.* ⁸⁴, la disfunción primaria fue la causa más frecuente de trasplante precoz. En este grupo, la incidencia de trasplantes por fallo primario en pacientes adultos fue 6.0% ⁸⁴.

El fallo primario del injerto es la forma más seria de disfunción primaria del hígado trasplantado, el cual produce la muerte del paciente a menos que sea urgentemente trasplantado ^{120, 141, 383}. No obstante, aunque el trasplante es la única oportunidad de supervivencia de estos pacientes, los resultados a largo plazo son poco alentadores ³²⁹.

Retrasar el trasplante cuando se necesita añade riesgos. Por el contrario, ¿qué consecuencias puede tener un trasplante innecesario?

La realización del trasplante en el momento idóneo es esencial para ofrecer una oportunidad a la recuperación del injerto sin que se desarrolle un cuadro de fallo multiorgánico. *D'Alessandro et al.* ⁸⁴ encontraron una supervivencia de 81.8% en pacientes con trasplante

electivo mientras que descendió a 45.5% en los que se realizó de forma urgente. Sin embargo, *Mora et al.*²⁵² no encontraron diferencias en la supervivencia entre ambos grupos.

*Kamath et al.*¹⁹⁶ han ideado un sistema para decidir cuándo realizar el trasplante en pacientes con disfunción primaria, basado en criterios del desarrollo de fallo multiorgánico. La presencia de fallo en cuatro o más órganos se correlaciona con resultados muy pobres tras el trasplante. Posteriormente, *D'Alessandro et al.*⁸⁴ han obtenido resultados similares utilizando estos parámetros, sugiriendo que aquellos pacientes con fallo en cuatro o más sistemas no deben ser trasplantados. Los criterios utilizados para la definición del fallo de los distintos órganos se detallan en la Tabla XV.

- **TABLA XV.** Criterios de fallo orgánico.

Pulmonar	$P_aO_2 < 150 \text{ mm Hg}$ con PEEP de 5 cm H_2O .
Renal	Volumen de orina $< 400 \text{ mL}/24\text{h}$ con presión en capilar pulmonar $> 12 \text{ mm Hg}$ o creatinina $> 2.5 \text{ mg/dL}$ o un incremento $> 1 \text{ mg/dL}/24\text{h}$.
Cardiovascular	Tensión arterial sistólica $< 80 \text{ mm Hg}$ durante más de 30 minutos a pesar de administrar drogas inotrópicas.
Neurológico	Encefalopatía grado IV.
Coagulación	Tiempo parcial de tromboplastina activada $> 50 \text{ s}$ o alteración del coágulo en la tromboelastografía a pesar de la administración de factores.
Sepsis	Hemocultivos positivos.

*Gubernatis et al.*¹⁴³ han elaborado una clasificación para identificar y evaluar los factores que pueden predecir la irreversibilidad de una disfunción primaria y en consecuencia requerir un trasplante. Los distintos criterios utilizados se incluyen en una categoría según su fiabilidad. En la categoría A se incluyen los criterios con alta fiabilidad, que consisten en datos objetivos

no influenciados por otros factores. Aquellos datos objetivos que pueden alterarse por otros factores forman la categoría B. Por último, los criterios con baja fiabilidad, que forman la categoría C, son datos subjetivos cuyo nivel de sensibilidad depende de la experiencia del observador. En la Tabla XVI se detallan los distintos criterios de decisión y su nivel de fiabilidad.

- **TABLA XVI.** Criterios de decisión.

Criterios de sospecha	⇒	Empeoramiento	⇒	Test de Laboratorio
Datos del donante ^c				GOT ^a
Calidad del injerto ^c				GPT ^a
Condiciones del receptor ^c				GLDH ^a
Problemas durante el trasplante ^c				Volumen de bilis ^a
Impresión clínica de disfunción primaria ^c				Color de la bilis ^{b-c}
				Factores de coagulación ^b
				Volumen de hemoderivados ^b
				Estabilidad hemodinámica ^b
				Estado de conciencia ^{b-c}
				Histología ^a
				Situación inmunológica ^b
				Consumo de oxígeno ^a

a: Categoría a, alta fiabilidad. b: Categoría b, fiabilidad media, c: Categoría c, baja fiabilidad.

Ante cierto nivel de sospecha clínica, se pondrán en marcha las pruebas diagnósticas especiales para confirmar la sospecha. Las determinaciones de mayor valor son los niveles de transaminasas, el volumen de bilis, la curva de la enzima glutamato deshidrogenasa (GLDH) y los volúmenes de hemoderivados transfundidos durante las primeras 48 horas posoperatorias.

Para *Grande et al.*¹³⁶, el tercer día posoperatorio es de crucial importancia para tomar

la decisión de retrasplantar a un paciente con disfunción primaria. En casi todos los pacientes en los que la disfunción se resuelve espontáneamente, la mejoría en la función comienza en el tercer día postrasplante. En su serie de pacientes con disfunción inicial del injerto, el 86.0% de los casos mostraron una recuperación espontánea de la función durante el tercer día postrasplante.

1.2.7. PRONOSTICO DE LA DISFUNCION PRIMARIA.

El pronóstico de los cuadros de fallo primario completamente establecidos no ofrece lugar a dudas. Estos pacientes deberán ser retrasplantados o su pronóstico inmediato es ineludiblemente fatal³⁶³. El problema estriba en el pronóstico de los pacientes que no desarrollan un cuadro que les lleva al retrasplante, es decir, cuadros de disfunción inicial. *Mor et al.*²⁴⁸ han encontrado un aumento en la pérdida de injertos en pacientes con antecedentes de disfunción inicial. Un 29.0% de los pacientes con disfunción inicial perdieron el injerto durante los primeros tres meses postrasplante frente al 13.0% de los pacientes en los que la función inicial fue normal. *Ploeg et al.*²⁹⁷ encontraron resultados similares con una tasa de pérdida del 34.0% durante el mismo periodo de seguimiento. *Howard et al.*¹⁶⁶ encontraron un aumento en la incidencia de rechazo en los pacientes con antecedentes de disfunción hepática inicial. *Mora et al.*^{252, 254} han analizado el impacto del retrasplante por fallo primario en la supervivencia de los pacientes, no encontrando ninguna correlación. *Bäckman et al.*^{20, 21} no presentaron ninguna pérdida del injerto en pacientes retrasplantados por fallo primario después de un año de seguimiento.

Además, el desarrollo de cuadros de disfunción inicial da lugar a periodos de

permanencia en la UCI muy prolongados con el consiguiente riesgo añadido para desarrollar complicaciones, fundamentalmente de carácter infeccioso, incrementando los índices de morbilidad y mortalidad³⁶³. *Park et al.*²⁸² encontraron que el 55.0% de los casos de mortalidad posoperatoria temprana en la UCI se debían a infecciones.

2. OBJETIVOS.-

El trasplante hepático es una forma válida y eficaz de tratamiento de los pacientes con una hepatopatía en estadio terminal, que anteriormente se encontraban destinados a una tormentosa supervivencia hasta su muerte. Sin embargo, a pesar de la experiencia acumulada por los distintos grupos de trasplante hepático algunas complicaciones permanecen poco aclaradas, como en el caso de las alteraciones precoces de la función hepática postrasplante ^{229, 248, 363}.

Todos los injertos sufren un daño agudo durante el proceso de trasplante, traducido en una elevación moderada y transitoria de las enzimas hepáticas y en una alteración de los parámetros de la coagulación, que progresivamente se van normalizando durante los primeros días del posoperatorio ³⁶³. Cronológicamente, el posoperatorio inmediato del trasplante hepático se puede dividir en las siguientes fases ¹²⁹.

- a) *Fase inicial. Durante las primeras horas puede persistir la inestabilidad hemodinámica, con tendencia a la normalización de todos los parámetros que permitirán la retirada secuencial de las medidas especiales de soporte. El injerto ha comenzado a funcionar tras la reperfusión aunque los parámetros analíticos sólo mostrarán el grado de lesión de preservación.*

- b) *Fase intermedia. Esta fase comprende los primeros 3-4 días postrasplante en los que el individuo se estabiliza clínicamente y el injerto comienza a presentar funciones de síntesis y depuración. Las pruebas de laboratorio y la producción de bilis traducen la función inicial del hígado.*

c) Fase final. Desde el 5º día posoperatorio hasta que el individuo abandona la UCI el 10-14 día postrasplante el paciente evoluciona hacia la normalización y estabilización de los distintos parámetros clínicos, metabólicos y de laboratorio.

Afortunadamente, la mayoría de los pacientes trasplantados evolucionan de modo favorable con una función hepática adecuada durante el posoperatorio. Pero ciertos injertos, primariamente dañados, pueden presentar distintos grados de alteración pudiendo llegar a la pérdida precoz de su función.

El estudio de estas complicaciones presenta cierta dificultad, no existiendo ni siquiera una definición universalmente aceptada^{65, 297, 363}. Recientemente se ha pruespuesto la diferenciación entre dos formas de disfunción primaria del injerto, el denominado fallo primario y la disfunción inicial del injerto²⁹⁷. Así, *Ploeg et al.*²⁹⁷ definen el fallo primario del injerto como un estado del injerto caracterizado por una función insuficiente para mantener con vida al individuo, llevando a la muerte o al retrasplante durante los primeros 7 días posoperatorios. Por el contrario, aquellos hígados con alteraciones en su función pero con suficiente reserva para mantener con vida al paciente, que requieren ingreso prolongado en la Unidad de Cuidados Intensivos, no asociados con una mortalidad inmediata y en consecuencia no sometidos a retrasplante, se encontrarían en el ámbito de definición de la disfunción inicial del injerto.

El límite de una semana se establece con el fin de relacionar esta complicación con factores preoperatorios e intraoperatorios. No obstante, la disfunción hepática que lleva al fallo primario no siempre se asociará a la necesidad de un retrasplante o a la muerte en 7 o menos días. Por lo tanto, sería deseable considerar un período de tiempo más amplio, sugiriendose por

algun autor²⁴⁸ ampliar el período de definición del fallo primario hasta los primeros 14 días postrasplante.

La ausencia de una definición clara de disfunción primaria y sus formas hace que las cifras de incidencia aportadas en la literatura muestren poco paralelismo, oscilando entre 15.0% y 26.4% para los casos de disfunción inicial^{65, 229, 297}, y entre 2.0% y 23.0% para los fallos primarios^{120, 141, 229, 297, 310, 383}.

Tampoco existe acuerdo respecto a los criterios necesarios para el diagnóstico de un cuadro de disfunción primaria. En general, los distintos autores^{131, 139, 141, 229, 248, 297, 363} consideran las cifras de transaminasas y la actividad de protrombina posoperatorias como criterios diagnósticos, pero los rangos utilizados muestran una extraordinaria variabilidad. A pesar de la falta de acuerdo, creemos que una cifra de GOT por encima de 1500-2000 UI/L junto con una cifra de actividad de protrombina menor del 60% presenta una buena correlación con los injertos que desarrollan alteraciones en su función posoperatoria y lesiones de preservación más importantes, por lo cual nos parece adecuada su utilización como criterios diagnósticos de disfunción primaria.

La ausencia de una definición clara de las alteraciones precoces de la función hepática impide extraer conclusiones válidas respecto a los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de esta complicación. Algunos autores^{5, 18, 93, 94, 113, 243, 287, 296, 297, 333, 361} han intentado relacionar distintas circunstancias preoperatorias con el desarrollo de una disfunción primaria.

Se han considerado distintos factores dependientes del donante como potencialmente relacionados en el desarrollo de un cuadro de disfunción primaria. La edad del donante se ha evaluado por numerosos autores^{14, 138, 243, 297, 394} como factor de riesgo, pero los resultados no son siempre concluyentes. Así, *Greig et al.*¹³⁸ encontraron correlación entre donantes mayores y alteraciones en la función hepática, pero en este estudio no utilizan donantes mayores de 45 años. En otros trabajos, como en el de *Ploeg et al.*²⁹⁷, esta variable presentó una excelente correlación.

La causa de muerte del donante se ha asociado con esta complicación obteniéndose distintos resultados. En el estudio de *Ploeg et al.*²⁹⁷, los donantes cuya causa de muerte fue una hemorragia intracraneal se asociaron con peores resultados, mientras que en los trabajos de *Mimeault et al.*²⁴³ y *González et al.*¹³¹, los peores resultados se obtuvieron con los donantes con traumatismo craneoencefálico. Una variable dependiente del donante ampliamente utilizada es el tiempo de estancia en UCI, encontrando una tendencia a la disfunción primaria en los órganos de donantes con períodos en UCI más prolongados^{138, 248, 297}. Distintos estudios han encontrado una influencia negativa en la administración de drogas vasoactivas y sus dosis, especialmente la dopamina, sobre la función hepática inicial^{14, 141, 243, 297, 305}. Sin embargo, para otros autores^{17, 137, 229, 394} esto no representa ningún riesgo. La esteatosis hepática ha sido utilizada en múltiples estudios, encontrando resultados paralelos respecto a su asociación con alteraciones de la función precoz del injerto. No obstante, existe controversia sobre el límite de esteatosis tolerable en el injerto^{233, 248, 297}. Finalmente, se han estudiado utilizado otras variables de los donantes, como el sexo, raza, el grupo sanguíneo ABO, la bioquímica hepática o la presencia de insuficiencia respiratoria, sin encontrar datos concluyentes^{137, 215, 229, 248, 292, 297, 305}.

El papel de la obtención del órgano, su preparación y su preservación en el desarrollo de alteraciones primarias de la función del injerto también es motivo de controversia.

*Jonas et al.*¹⁸⁹ y *Ploeg et al.*²⁹⁶ no han encontrado diferencias en la función inmediata del injerto al comparar los equipos de extracción. En el estudio de *Starzl et al.*³⁴⁸, utilizando la técnica de extracción rápida, encontraron un solo caso de fallo primario, lo que supone un 2% de esta serie, concluyendo que la calidad de los órganos extraídos con la técnica rápida no difiere de la obtenida con la estándar. En la serie de *Ploeg et al.*²⁹⁷ la extracción del duodeno-páncreas en combinación con el hígado, no tuvo ningún efecto en el desarrollo de disfunción primaria. La obtención de órganos para trasplante de donante vivo esta considerada actualmente como una alternativa válida debido a la escasez de injertos de donante cadáver. Estos hígados parece que presentan una menor incidencia de disfunción primaria, probablemente en relación con los cortos periodos de isquemia fría que soportan y con la potencial ausencia de lesiones de preservación

363

La introducción de la solución de preservación de la Universidad de Wisconsin (UW) ha supuesto uno de los mayores avances en el trasplante de órganos, pudiendo obtenerse injertos aptos para trasplante con tiempos de isquemia fría prolongados. Con la solución de la UW, la lesión de preservación se encuentra enlentecida entre 2 y 4 veces con respecto a otras soluciones. No obstante, la aparición de esta lesión y su implicación en la función inmediata del hígado trasplantado continúa siendo un problema de gran importancia^{28, 83, 383}.

Los resultados de múltiples estudios clínicos y experimentales demuestran la superioridad de la solución de la UW con respecto a otras^{5, 68, 180, 365, 383, 392}. No obstante, a pesar de la evidencia clínica, las diferencias entre las soluciones de preservación no están completamente

establecidas. Existen numerosos estudios que prueban la fiabilidad de la preservación con solución de UW durante períodos superiores a las 24 horas sin encontrar alteraciones en la función del injerto^{68, 276, 279, 365, 383}. *Furukawa et al.*¹²⁰ han llegado a utilizar injertos con tiempo de isquemia fría de 34 horas obteniendo una excelente función inmediata. Por el contrario, existe una relación inversa entre la duración de la isquemia fría y la función del injerto^{5, 80, 120, 279}. *Adams et al.*⁵ han estudiado el efecto de la isquemia fría sobre distintos marcadores de función hepática encontrando un aumento de transaminasas y bilirrubina, disminución del tiempo de protrombina y del flujo de bilis, y mayor número de fallos primarios en los hígados con períodos de tiempo más largos. *D'Alessandro et al.*⁸⁰ y *Furukawa et al.*¹²⁰ encontraron un aumento del índice de fallo primario proporcional al tiempo de isquemia fría por encima de las 20 horas.

De cualquier manera, la isquemia fría produce un daño en el injerto, de mayor o menor gravedad, que se traduce en alteraciones de la función hepática de distinta importancia. En el desarrollo de esta lesión están implicados ciertos mecanismos generales como la lesión por hipotermia, pero en el caso del hígado, la lesión de preservación no puede explicarse únicamente por esta vía. Actualmente, se considera que existen otros mecanismos de lesión además de los clásicamente implicados⁶⁶.

Finalmente, se han incriminado numerosos mediadores en la producción de la lesión de preservación. Sustancias como las citoquinas, proteasas, fosfolipasa A₂, eicosanoides, tromboxano A₂ y endotelinas pueden encontrarse íntimamente relacionadas con el desarrollo de lesiones de preservación. Por lo tanto, su implicación en el desarrollo de cuadros de disfunción primaria del injerto es probable pero permanece sin aclarar⁶⁶.

La utilización de injertos hepáticos parciales con buenos resultados ha sido comunicada

por varios grupos^{43, 195}. Por el contrario, la utilización de estos injertos se asoció con una importante tasa de disfunción primaria en la serie de *Ploeg et al.*²⁹⁷. La reducción del hígado supone un proceso prolongado, pudiendo producirse periodos de temperatura inadecuada³⁶³.

De la misma manera que se han considerado factores clínicos y de laboratorio como de riesgo en el desarrollo de una disfunción primaria del injerto, se han implicado múltiples variables dependientes del receptor. Algunos estudios han examinado la edad del receptor como factor de riesgo para el desarrollo de un cuadro de disfunción primaria sin encontrar correlación^{14, 297}.

El sexo, la raza y la histocompatibilidad HLA se han considerado de manera ocasional sin encontrar datos concluyentes^{90, 234, 297}.

Los resultados del trasplante hepático empeoran con el deterioro del estado preoperatorio del receptor^{13, 14, 27}. *Mimeault et al.*²⁴³ encontraron una correlación significativa entre el estado preoperatorio del receptor y el desarrollo de disfunción inicial. Por el contrario, otros autores con mayor casuística no han verificado relación²⁹⁷.

El efecto de un estado preoperatorio deteriorado en el receptor sobre el pronóstico inmediato del trasplante es más notorio cuando este factor se combina con otros como la edad o la presencia de esteatosis^{6, 14}. La presencia de insuficiencia renal preoperatoria en el receptor se ha relacionado con la pérdida del injerto y muerte del receptor, de forma general, sin hacer especial referencia al papel que puede jugar en el desarrollo de la disfunción primaria^{25, 76, 98, 204, 284}. En el trabajo de *Ploeg et al.*²⁹⁷, la función renal alterada tuvo valor como factor de riesgo.

La etiología de la enfermedad causal del trasplante no ha presentado asociación con cuadros de disfunción primaria. Sin embargo, en el estudio de *Ploeg et al.*²⁹⁷, los pacientes sometidos a retrasplante presentaron un índice mayor de disfunción inicial.

Por el contrario, *D'Alessandro et al.*⁸⁴ y *González et al.*¹³¹ no encontraron ninguna relación al analizar esta variable.

Otros factores dependientes del receptor, tales como el grado de la clasificación de *Child-Pugh*, el estado nutricional y los datos de pruebas de laboratorio, se han incluido en varios estudios sin encontrar resultados satisfactorios^{25, 76, 131, 243, 297}.

Por último, en distintos trabajos se han considerado variables dependientes del periodo peroperatorio para valorar el riesgo de desarrollar la complicación motivo de este estudio. El volumen de hemoderivados utilizados durante la cirugía es una variable que refleja determinados eventos que pueden ocurrir durante la intervención quirúrgica, tales como hipotensión, dificultad técnica y experiencia del equipo. *Mimeault et al.*²⁴³ no encontraron relación con el desarrollo de disfunción inicial mientras que *González et al.*¹³¹ y *Ploeg et al.*²⁹⁷ sí.

A pesar de la importancia que tiene el tiempo de preservación en el desarrollo de la disfunción primaria, la influencia del tiempo de isquemia caliente en el desarrollo de lesiones de preservación ha sido poco estudiada.

*Cisneros et al.*⁶⁴ y, recientemente, *Chávez-Cartaya et al.*⁵⁹ han sugerido que la isquemia caliente prolongada podría correlacionarse con el desarrollo de alteraciones en la función hepática inmediata. No obstante, distintos estudios que valoran los factores de riesgo para el desarrollo de disfunción hepática inicial han demostrado resultados contradictorios al valorar el tiempo de isquemia caliente^{131, 148, 243, 296, 297, 363}.

*Ploeg et al.*²⁹⁷ han incluido numerosos factores intraoperatorios en su estudio, tales como el tiempo de anestesia, tiempo de cirugía y tiempo dedicado a las anastomosis, sin encontrar significación estadística.

El pronóstico de los cuadros de fallo primario completamente establecidos no ofrece lugar a dudas. Estos pacientes deberán ser retrasplantados o su pronóstico inmediato es ineludiblemente fatal³⁶³. El problema estriba en el pronóstico de los pacientes que no desarrollan un cuadro que les lleva al retrasplante, es decir, cuadros de disfunción inicial. *Mor et al.*²⁴⁸ y *Ploeg et al.*²⁹⁷ han encontrado un aumento en la pérdida de injertos en pacientes con antecedentes de disfunción inicial, mientras que *Howard et al.*¹⁶⁶ hallaron un aumento en la incidencia de rechazo en los pacientes con antecedentes de disfunción hepática inicial. *Mora et al.*^{252, 254} han analizado el impacto del retrasplante por fallo primario en la supervivencia de los pacientes, no encontrando ninguna correlación.

Por lo tanto, a la vista de la literatura consultada permanecen por aclarar numerosos aspectos de esta complicación, fundamentalmente con respecto al estudio de sus factores de riesgo.

La aparición de una complicación, enmarcada en el período posoperatorio inmediato, obliga a relacionarla con múltiples sucesos previos a su aparición. Por ésto, pensamos que el estudio de las alteraciones precoces de la función del injerto requerirá la valoración de numerosos factores dependientes del donante, del injerto, del receptor y de los distintos períodos que los conectan de una forma extensa. Además, es lógico pensar que la influencia de estas circunstancias en la aparición de estos fenómenos no puede valorarse de forma aislada, debiendo considerar la existencia de interrelaciones entre ellas. Como hemos visto, numerosos estudios han intentado abordar este problema. Muchos de estos trabajos se han realizado con un escaso número de casos para valorar correctamente los factores de riesgo, en otros, se tratan únicamente aspectos parciales del donante o del receptor y en la mayoría no se considera la

influencia de los distintos factores entre si, por lo que su utilidad es limitada. Además, en estos estudios algunas de las variables se consideran, en nuestra opinión, de una manera poco práctica, ya que no se establecen rangos o "puntos de corte" que permitan diferenciar el límite tolerable para ese factor ^{5, 18, 93, 94, 113, 243, 287, 296, 297, 333, 361}.

El propósito del presente trabajo es el estudio de la función inmediata del hígado trasplantado y de los factores de riesgo implicados en el desarrollo de sus alteraciones, que denominaremos disfunción primaria del injerto. Para ello, hemos realizado un estudio de factores de riesgo considerando variables y posteriormente un estudio de riesgos proporcionales entre tres grupos con distinta función hepática precoz. Para la definición de estos grupos nos hemos basado en la definición de *Ploeg et al.* ²⁹⁷ de disfunción primaria del injerto, utilizando como criterios diagnósticos una GOT por encima de 1500 UI/L y una actividad de protrombina menor de 60%. Estos criterios se han basado en los de *Clavien et al.* ⁶⁵ y *Ploeg et al.* ²⁹⁷, modificados para obtener una mayor sensibilidad con la cifra de GOT (1500 en lugar de 2000) y adaptados a las determinaciones de nuestros laboratorios (% de actividad de protrombina sobre control en vez del tiempo de protrombina). Por último, gracias a las mejoras en las terapias de soporte vital y cuidados intensivos, algunos pacientes con alteraciones graves de la función hepática pueden ser mantenidos con vida en espera de un trasplante durante periodos relativamente prolongados, por lo cual hemos considerado 14 días para no excluir cuadros de fallo primario trasplantados o fallecidos después de la primera semana postrasplante. Así, consideraremos un grupo de pacientes con función inicial del injerto adecuada (FI), un grupo de pacientes con disfunción inicial y recuperación espontánea (DI) y un grupo con fallo del injerto que requiere trasplante urgente (FP).

Para su mejor comprensión, **los objetivos** son sistematizados de la manera siguiente:

- 1) Estudio y registro de las múltiples variables dependientes del donante, receptor, injerto y períodos que lo relacionan, determinando mediante un cálculo uni y multivariable, los factores de riesgo implicados en el desarrollo de una disfunción primaria del hígado trasplantado.

- 2) Considerando los factores de riesgo obtenidos, plantear las estrategias que permitan detectarlos para disminuir la incidencia de esta complicación y poder mejorar los resultados del trasplante hepático.

- 3) Evaluar la influencia de la disfunción primaria sobre:
 - a) Rechazo agudo y crónico.
 - b) La incidencia de complicaciones posoperatorias.
 - c) La mortalidad posoperatoria.
 - d) Supervivencia del injerto y del paciente.

3. PACIENTES Y METODOS.-

3.1. MUESTRA.

La muestra para la realización de este estudio corresponde a la experiencia en trasplante hepático del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Organos Abdominales del Hospital "*12 de Octubre*" de Madrid, durante el periodo comprendido entre el 22 de Abril de 1986 y el 31 de Diciembre de 1992. Se trata de 302 trasplantes ortotópicos de hígado realizados en 236 pacientes de los cuales 203 se realizaron en pacientes adultos y 33 en pediátricos.

3.1.1. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.

Para el estudio hemos incluido aquellos trasplantes que han cumplido las siguientes condiciones:

- Trasplante ortotópico de hígado realizado en el Hospital "*12 de Octubre*".
- Exclusión de los pacientes pediátricos (menores de 14 años) con el fin de homogeneizar el grupo de estudio.
- Exclusión de aquellos casos con pérdida de valores para múltiples variables del receptor, injerto o de los distintos periodos que los relacionan con imposibilidad para obtenerlas posteriormente.

3.1.2. CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA.

Con las anteriores condiciones hemos incluido en este estudio 214 trasplantes ortotópicos de hígado realizados en 182 receptores. La edad media de los receptores fue de 45.0 ± 11.9 años (Rango: 16-67), mientras que la de los donantes fue de 26.1 ± 12.0 años (Rango: 17-67). En cuanto al sexo de los receptores, 111 eran varones (60.9%) y 71, mujeres (39.1%); mientras que de los donantes, 152 eran varones (71.0%) y 62, mujeres (29.0%).

El período de seguimiento mínimo de los pacientes trasplantados ha sido de 24 meses, y el máximo de 105 meses.

3.1.3. GRUPOS DE ESTUDIO.

Con el fin de estudiar la disfunción primaria del hígado trasplantado y los factores que influyen en su desarrollo hemos definido los siguientes grupos:

*Grupo DI: La disfunción inicial del hígado trasplantado fue definida como aquella forma de disfunción primaria del injerto caracterizada por la presencia de valores de GOT > 1500 UI/L y Actividad de Protrombina < 60% durante los días 2 al 7 del período posoperatorio, con recuperación de la función hepática de manera espontánea y excluyendo la existencia de otras complicaciones precoces (vasculares, biliares o rechazo).

***Grupo FP:** El fallo primario del hígado trasplantado fue definido como aquella forma de disfunción primaria del injerto caracterizada por la presencia de valores de GOT > 1500 UI/L y Actividad de Protrombina < 60%, necesidad de soporte vital continuado en la Unidad de Cuidados Intensivos y evolución hacia el fallo multiorgánico y muerte a menos que el paciente sea retrasplantado dentro de los primeros 14 días posoperatorios.

***Grupo FI:** Todos los casos no incluidos en los anteriores fueron considerados dentro del grupo de injertos con función inicial adecuada.

De los 214 trasplantes considerados en la muestra, 153 (71.5%) mostraron una función inicial adecuada (Grupo FI), 43 (20.1%) presentaron una disfunción inicial (Grupo DI) y 18 (8.4%) desarrollaron un cuadro de fallo primario (Grupo FP).

3.2. METODOLOGIA EN EL MANEJO DE LA MUESTRA.

3.2.1. METODOLOGIA EN LA SELECCION Y OBTENCION DE LOS INJERTOS.

3.2.1.1. CRITERIOS EN LA SELECCION DE LOS DONANTES.

La selección de donantes para el trasplante se realizó de acuerdo con el protocolo de Trasplante Hepático del Hospital "*12 de Octubre*", el cual fue diseñado al comienzo del programa. Las condiciones marcadas por este protocolo para la selección de donantes son las siguientes:

- Diagnóstico de muerte cerebral según 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 comprendida entre 6 meses y 60 años. Desde Mayo de 1991, la edad por sí misma no es un criterio de exclusión aceptándose donantes por encima de 65 años.
- Causa de muerte cerebral:
 - a) Traumatismo craneoencefálico.
 - b) Accidente cerebrovascular agudo.
 - c) Anoxia cerebral.
 - d) Tumor cerebral primario.
- Criterios de estabilidad hemodinámica y función renal adecuada:

- a) Tensión arterial > 100 mmHg.
- b) Presión venosa central > 5 cmH₂O.
- c) Presión parcial de O₂ y saturación de hemoglobina en sangre arterial en límites normales para asegurar un aporte de oxígeno adecuado.
- d) Diuresis > 50 ml/h y creatinina sérica normal al ingreso. Los valores alterados que respondan positivamente a las medidas habituales de hidratación no son criterios de exclusión.
- e) Utilización de drogas vasopresoras con precaución debido a su potencial efecto vasoconstrictor del lecho esplácnico, no administrando, en lo posible, dosis de dopamina por encima de 10 µgr/kg/min.
- f) La administración de pitresina como tratamiento de la diabetes insípida desarrollada por un traumatismo craneoencefálico debe hacerse con precaución por producir disminución del flujo esplácnico.

- **Contraindicaciones:**

- a) Enfermedad hepatobiliar primaria o secundaria.
- b) Traumatismo hepático severo o infección intraabdominal.
- c) Intoxicación.
- d) Parada cardíaca.
- e) Periodos de hipotensión prolongados (tensión arterial < 60 mmHg durante más de 20 minutos contraindican la utilización del donante) o hipoxemia prolongada.
- f) Estancia en UCI superior a 7 días (criterio relativo).

g) Elevación de las cifras de bilirrubina y/o transaminasas (criterio relativo).

h) Cirugía hepatobiliar previa (criterio relativo).

3.2.1.2. CARACTERISTICAS DE LOS DONANTES.

3.2.1.2.1. Edad y sexo.

La edad media de los donantes fue de 26.1 ± 12.0 años (Rango: 7-67). Con respecto al sexo, 152 donantes eran varones (71.1%) y 62, mujeres (28.9%).

3.2.1.2.2. Causa de muerte.

En 160 casos (74.8%), la causa de muerte fue un traumatismo craneoencefálico, en 45 (21.0%), un accidente cerebrovascular agudo, en 5 (2.4%) una neoplasia cerebral primaria y en 3 (1.4%), un cuadro de encefalopatía anóxica. En un caso (0.4%), la muerte cerebral se produjo tras una intervención quirúrgica por tumor cerebral.

3.2.1.2.3. Características en el período preoperatorio.

El período medio de estancia en UCI fue de 2.0 ± 2.1 días (Rango: 0.5-15). Aunque difícil de precisar, debido a las circunstancias de la muerte en muchos casos, fue posible encontrar el antecedente de parada cardio-respiratoria con reanimación en 25 casos (11.6%). En 78 donantes (36.4%) existieron períodos de hipotensión arterial (tensión arterial sistólica < 90 mmHg) y en 46 (21.4%), oliguria (diuresis < 30 ml/h).

Con el fin de mantener al donante hemodinámicamente estable se utilizó dopamina como fármaco vasopresor. En 98 donantes (45.8%) se administró dopamina en dosis < 10 $\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{min}$. y en 22 (10.2%) la dosis fue superior. Con el fin de asegurar un correcto transporte de oxígeno se transfundió concentrado de hematíes a 66 pacientes (30.8%) que presentaban anemia (Hemoglobina < 10 gr/dl y Hematocrito < 30%). Para disminuir el edema cerebral se administraron corticoides en 40 donantes (18.7%). La utilización de pitresina como tratamiento de un cuadro de diabetes insípida fue necesaria en 50 casos (23.3%).

3.2.1.2.4. Pruebas de laboratorio.

Dado que los valores de estas pruebas son aportados por los distintos centros con programas de donación de órganos que existen en nuestro país, los valores de referencia se han tomado de un promedio de rangos obtenidos del Hospital "*12 de Octubre*" y de varios centros médicos de los Estados Unidos (Tabla XVII)²⁶⁷.

- **TABLA XVII.** Valores normales de laboratorio para la valoración de los donantes.

Leucocitos ($10^3/\text{mm}^3$)	3.4-10
Hemoglobina (gr/dl)	13.6-17.5
Plaquetas ($10^3/\text{mm}^3$)	150-450
Tiempo de protrombina (s)	11-15
Bilirrubina total (mg/dl)	0.1-1.2
GOT (UI/L)	0-35
GPT (UI/L)	0-35
GGT (UI/L)	9-85
FAL (UI/L)	41-133
LDH (UI/L)	88-230
Proteínas totales (g/dl)	6.0-8.0
Glucosa (mg/dl)	60-115
Creatinina (mg/dl)	0.6-1.2
P_aO_2 (mmHg)	83-108
P_aCO_2 (mmHg)	36-44

Todos los valores de las pruebas de laboratorio que reflejan el estado general del donante, la función hepática, renal y pulmonar fueron registrados al recibir la oferta de donación (Tabla XVIII).

- TABLA XVIII. Analíticas preoperatorias de los donantes.

	Media±Desviación estándar	Rango
Leucocitos ($10^3/\text{mm}^3$)	13.1 ± 5.4	3.4-38.0
Hemoglobina (gr/dl)	11.9 ± 2.5	6.0-18.9
Plaquetas ($10^3/\text{mm}^3$)	196.7 ± 92.7	33.0-450.0
A. de protrombina (%)	71	24-100
Bilirrubina total (mg/dl)	1.0 ± 0.8	0.1-7.0
GOT (UI/L)	72 ± 74	7-500
GPT (UI/L)	56 ± 55	7-314
GGT (UI/L)	42 ± 53	3-438
FAL (UI/L)	116 ± 79	3-515
LDH (UI/L)	373 ± 297	38-1674
Proteínas totales (g/dl)	6.3 ± 6.9	2.4-8.7
Glucosa (mg/dl)	152.3 ± 65.1	67-389
Creatinina (mg/dl)	1.1 ± 0.3	0.3-2.5
P_aO_2 (mmHg)	150 ± 99	65-648
P_aCO_2 (mmHg)	35 ± 13	15-45

3.2.1.3. EXTRACCION DEL HIGADO DONANTE.

Una vez valorados los parámetros analíticos y condiciones generales del donante, ya aceptado, se determinó el momento de la extracción. En todos los casos, la extracción fue realizada por un equipo de la Unidad de Trasplantes del Hospital "*12 de Octubre*".

La técnica quirúrgica utilizada fue la diseñada por *Starzl et al.*³⁴⁵ para la extracción multiorgánica. Tras realizar una incisión xifopubiana, con esternotomía en el caso de extracción cardio-pulmonar, ampliada con una incisión transversa bilateral a nivel umbilical se obtiene un abordaje óptimo a toda la cavidad abdominal.

La disección comienza con la liberación del colon ascendente y la raíz del mesenterio, dejando expuesto el retroperitoneo, lo cual permite liberar y rodear con ligaduras la aorta y la vena cava infrarrenales para la posterior instalación de las cánulas de perfusión. A nivel del extremo superior de la raíz del mesenterio es posible identificar y aislar mediante ligaduras la arteria mesentérica superior.

Posteriormente, se traslada el campo al espacio supramesocólico, donde se identifica y secciona el colédoco. La disección a nivel del hilio hepático continúa independizando la arteria hepática y seccionando entre ligaduras las arterias gástrica derecha y gastroduodenal. Progresando con la disección hacia el tronco celiaco es posible independizar y seccionar las arterias gástrica izquierda y esplénica. La vena porta, que había sido identificada a nivel del hilio, se disecciona a lo largo de su cara anterior hacia el borde superior del páncreas, seccionando la vena coronaria en su desembocadura.

Tras la sección del istmo pancreático es posible completar la disección de la vena porta, llegando

hasta la unión espleno-mesentérica y tronco venoso mesentérico.

La disección previa a la perfusión se completa con el aislamiento de la aorta supraceliaca por medio de ligaduras.

La instalación de las cánulas para la perfusión de la solución de preservación se realiza tras la administración de 3-5 mg/kg de heparina sódica intravenosa. La perfusión portal se realiza a través de una cánula instalada en la vena esplénica o mesentérica superior. La arteria iliaca derecha o la aorta infrarrenal permiten el acceso a la perfusión arterial del hígado y de ambos riñones. Finalmente, la vena cava infrarrenal será canulada para permitir la salida de sangre y solución de preservación.

En 78 donantes (36.4%) se utilizó EC como solución de preservación y en 136 (63.6%) solución de la UW. El volumen medio utilizado con la primera solución fue de 6 litros mientras que con la solución UW fueron necesarios dos litros para la perfusión aórtica y otros dos para la portal. En el momento de comenzar la perfusión se realiza la ligadura de la arteria y vena mesentéricas superiores y de la aorta supraceliaca. Durante la perfusión se liberan los ligamentos hepáticos y se seccionan la aorta yuxtadiafragmática, la vena cava suprahepática, la aorta inferior a la arteria mesentérica superior y la vena cava infrahepática por encima de las venas renales.

En ninguno de los pacientes de la muestra fue necesario realizar la técnica de extracción rápida, en la que sólo se precisa ligar y seccionar la arteria mesentérica inferior, disecar y rodear la aorta supraceliaca y canular la aorta infrarrenal. Se precisan de 15 a 20 minutos para iniciar la perfusión y de 30 a 60 minutos más para completar la extracción, que se realiza como la técnica estándar ¹³⁰⁰⁰².

3.2.1.4. CALIDAD DE LOS INJERTOS.

El cirujano que realizó la extracción del injerto calificó la calidad del hígado en función de sus características macroscópicas. Así, en 181 casos (84.6%) fue calificado como bueno, en 9 (4.2%) como edematoso o congestivo, en 18 (8.4%) como isquémico y en 6 (2.8%) como esteatósico. En todos los casos, la administración de diuréticos y el incremento del transporte de oxígeno fue suficiente para mejorar la calidad subjetiva del injerto.

La biopsia de "tiempo 0", realizada durante el implante del injerto, demostró la ausencia de esteatosis en 189 injertos (88.4%), esteatosis leve (< 30%) en 14 (6.5%), esteatosis moderada (30-60%) en 5 (2.3%) y esteatosis severa (> 60%) en 6 (2.8%). Además, esta biopsia fue válida para el estudio de las lesiones producidas durante la preservación. La presencia de leucocitos neutrófilos en las interfases periportal y pericentral, el número de necrosis monocelulares diseminadas por el lobulillo y la existencia de necrosis hemorrágica pericentral son características que permiten graduar en leve (grado 0), moderado (grado 1) o severo (grado 2) el daño atribuido a la preservación. Así, 78 injertos (36.4%) presentaron una lesión de preservación grado 0, 80 (37.4%) presentaron lesión de preservación grado 1, 41 (19.2%), una lesión grado 2 y 15 (7.0%), una lesión de preservación grado 3.

3.2.1.5. PREPARACION DEL INJERTO EN BANCO.

Tras la obtención del hígado donante es necesario realizar una disección minuciosa de las estructuras vasculares y biliares, así como independizar y ligar las venas tributarias a nivel de la vena cava suprahepática (infradiafragmática, suprarrenal derecha, etc.).

En 205 casos (95.8%) se utilizó el hígado completo como injerto, mientras que en 8 (4.2%) fue necesario realizar una hepatectomía en banco (injertos parciales) por existir una importante desproporción de tamaño entre injerto donante y receptor.

3.2.2. METODOLOGIA EN LA SELECCION Y MANEJO DE LOS RECEPTORES.

La selección de los receptores se hizo atendiendo a la etiología de la enfermedad, historia clínica previa, situación en el momento de la valoración para trasplante y pronóstico. La evaluación de los pacientes se realizó por el Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Organos Abdominales junto con el Servicio de Medicina del Aparato Digestivo. Posteriormente, los pacientes fueron incluidos en el protocolo preoperatorio de trasplante hepático que se completa con el estudio del receptor por parte de los Servicios de Anestesiología y Reanimación, Hematología y Cuidados Intensivos.

3.2.2.1. PROTOCOLO DE ESTUDIO PREOPERATORIO.

El protocolo de estudio preoperatorio del receptor está formado por los siguientes

informes y pruebas diagnósticas:

- Historia clínica general, de la enfermedad hepática y de sus complicaciones.
- Aparato respiratorio: espirometría, gasometría arterial y radiografía de tórax.
- Aparato cardio-circulatorio: electrocardiograma y consulta al Servicio de Cardiología.
- Aparato genitourinario: ecografía y exploración ginecológica.
- Sistema nervioso.
- Consulta al Servicio de Oftalmología.
- Estudio maxilofacial: ortopantografía y consulta a Cirugía Maxilofacial.
- Estudio inmunológico: tipaje HLA.
- Aparato digestivo: endoscopia, ECO-Doppler, angiografía y TAC (selectiva).
- Aparato locomotor: exploración, radiografía de columna lumbo-sacra y manos.
- Pruebas de laboratorio:

+ Hematología:

- * Sistemático de sangre.
- * Estudio de coagulación.

+ Bioquímica:

- * SMAC.
- * Alfa-fetoproteína.
- * Antígeno carcinoembrionario.
- * 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, C y D.
- * Serología de sífilis.
- * Serología de CMV, herpes, Epstein-Barr, toxoplasma y VIH.
- * Tuberculina.
- * Hemocultivo.
- * Frotis faringeo.
- * Cultivo de exudado vaginal.
- * Urocultivo.
- * Cultivo de heces.

- Gammagrafía ósea y TAC cerebral en pacientes neoplásicos.

3.2.2.2. CARACTERISTICAS DE LOS RECEPTORES.

3.2.2.2.1. Edad y sexo.

La edad media de los receptores fue de 45.0 ± 11.9 años (Rango: 16-67). En cuanto al

sexo de los enfermos de la muestra, 111 (60.9%) eran varones y 71 (39.1%), mujeres.

3.2.2.2.2. Cirugía abdominal previa.

De los 214 receptores, 70 (32.7%) habían sido sometidos a cirugía abdominal previa. Las intervenciones realizadas sobre el espacio denominado supramesocólico habían consistido en colecistectomía, esplenectomía, biopsia hepática o cirugía de la hipertensión portal.

En 43 pacientes (20.8%) se había realizado colecistectomía simple o alguna intervención con actuación sobre el parénquima hepático. A 7 receptores (3.6%) se les había realizado algún tipo de derivación porto-sistémica como tratamiento de las complicaciones de la hipertensión portal. Por último, 4 receptores (1.9%) presentaban algún tipo de cirugía compleja sobre la vía biliar (derivaciones bilioentéricas) y 13 (6.4%), otras intervenciones sobre el compartimento superior.

3.2.2.2.3. Infecciones previas.

Sólo se consideraron las infecciones más graves y frecuentes en este tipo de pacientes, tales como el desarrollo de un cuadro de peritonitis espontánea, sepsis de origen biliar y otras infecciones generales con repercusión importante en el estado general del receptor (respiratorias, urinarias, etc.).

En 20 pacientes (9.4%) fue posible encontrar antecedentes de peritonitis primaria, en 14 (6.5%) de colangitis y en 8 (3.7%) infecciones graves sobre distintos aparatos requiriendo ingreso hospitalario.

3.2.2.2.4. Indicaciones del trasplante.

Con respecto a la función hepática, la indicación de trasplante se hizo por fallo hepático agudo en 36 receptores (16.8%), por fallo hepático subagudo en 4 (1.8%) y por fallo hepático crónico en 174 (81.4%).

El **trasplante hepático** fue indicado por cirrosis alcohólica en 49 pacientes (22.7%), cirrosis por virus B en 26 (11.5%), cirrosis por virus C en 24 (10.8%), cirrosis biliar primaria en 13 (6.1%), cirrosis biliar secundaria en 2 (0.9%), cirrosis autoinmune en 2 (0.9%), cirrosis criptogenética en 21 (9.8%), hepatitis fulminante en 21 (9.8%), tumor hepático en 6 (2.7%), colangitis esclerosante en 4 (1.8%), hidatidosis hepática en 2 (0.9%), metabolopatía en 2 (0.9%), hepatitis tóxica en 1 (0.4%), traumatismo hepático en 1 (0.4%), poliquistosis en 2 (0.9%) y síndrome de *Budd-Chiari* en 1 (0.4%).

El **rettrasplante hepático** fue realizado en 37 pacientes (18.0%); en 21 casos (9.9%) fue por rechazo crónico, en 11 (5.1%), por un fallo primario, en 2 (0.9%), por recidiva de la enfermedad primaria, en 2 (0.9%), por trombosis arterial y en 1 (0.4%) por fallo hepático fulminante.

3.2.2.2.5. Pruebas de laboratorio.

En cada uno de los receptores se realizaron determinaciones preoperatorias de múltiples pruebas de laboratorio para obtener información sobre el estado general del paciente, función

renal, función hepática y estado respiratorio. Los parámetros considerados y los rangos aceptados como normales en el Hospital "12 de Octubre" se detallan en la Tabla XIX.

- **TABLA XIX.** Valores normales de laboratorio en el Hospital "12 de Octubre".

Leucocitos ($10^3/\text{mm}^3$)	5.0-10.0
Hemoglobina (gr/dl)	12.0-17.0
Plaquetas ($10^3/\text{mm}^3$)	150-350
Tiempo de protrombina (%)	> 85%
Bilirrubina total (mg/dl)	0.2-1.0
GOT (UI/L)	5-45
GPT (UI/L)	5-45
GGT (UI/L)	3-52
FAL (UI/L)	98-295
LDH (UI/L)	90-230
Proteínas totales (g/dl)	6.3-8.0
Albúmina (g/dl)	3.2-5.5
Glucosa (mg/dl)	70-110
Creatinina (mg/dl)	0.7-1.1
P_aO_2 (mmHg)	80-100
P_aCO_2 (mmHg)	36-44

Los valores de las distintas analíticas preoperatorias así como los resultados de las serologías de los receptores se muestran en la Tabla XX y Tabla XXI.

- **TABLA XX.** Analíticas preoperatorias de los receptores.

	Media+Desviación estándar	Rango
Leucocitos ($10^3/\text{mm}^3$)	7.0 ± 5.2	0.9-38.0
Hemoglobina (gr/dl)	11.7 ± 2.8	6.0-36.7
Plaquetas ($10^3/\text{mm}^3$)	122.0 ± 94.0	0.1-579.0
A. de protrombina (%)	54	5-100
Bilirrubina total (mg/dl)	12.0 ± 15.5	0.4-6.9
GOT (UI/L)	307 ± 590	13-4525
GPT (UI/L)	378 ± 1088	6-9999
GGT (UI/L)	276 ± 509	13-4264
FAL (UI/L)	448 ± 671	26-3846
LDH (UI/L)	354 ± 513	22-4145
Proteínas totales (g/dl)	6.3 ± 1.0	3.8-8.9
Glucosa (mg/dl)	114.2 ± 67.8	33-510
Creatinina (mg/dl)	1.1 ± 0.9	0.1-9.9
P_aO_2 (mmHg)	93 ± 26	56-302
P_aCO_2 (mmHg)	33 ± 4	20-45

- TABLA XXI. Serología preoperatoria de los receptores.

	Número (n=214)	%
Serología VHA +	5	2.3
Antígeno HBs +	28	13.0
Anticuerpo antiHBc +	67	31.3
Serología VHC +	36	16.8
Serología CMV +	97	45.0
Serología Herpes +	75	35.0
Serología Varicela +	71	33.1
Serología Eipstein-Barr +	78	36.4
Serología Toxoplasma +	36	16.8

3.2.2.2.6. Estado nutricional.

El estado nutricional fue valorado basándose en la evaluación subjetiva referida por *Detsky et al.*⁸⁹, que tiene en cuenta cinco parámetros clínicos y cuatro signos de la exploración:

- Pérdida de peso.
- Ingesta alimenticia.
- Sintomatología gastrointestinal.
- Capacidad funcional.
- Necesidades energéticas.
- Pérdida de grasa subcutánea.
- Pérdida muscular.

- Edema sacro y maleolar.
- Ascitis.

En base a estos parámetros se consideraron cuatro grados nutricionales: malnutrición ausente, leve, moderada y severa. Así, 107 pacientes (50.0%) no presentaron malnutrición, en 62 (29.0%) existía malnutrición leve, en 34 (15.9%), moderada y en 11 (5.1%), severa.

3.2.2.2.7. Encefalopatía hepática.

La presencia de encefalopatía hepática y su gravedad fue valorada según los criterios de *Trey y Davidson*³⁸⁴, hallados en la Tabla XXII.

- **TABLA XXII.** Grados de encefalopatía hepática.

Grado I	Euforia y depresión. Confusión moderada. Bradipsiquia. Comportamiento incorrecto. Alteraciones del sueño.
Grado II	Alteraciones del comportamiento. Letargia.
Grado III	Somnolencia marcada. Confusión franca. Lenguaje incoherente.
Grado IV	Coma Respuesta o no a estímulos dolorosos.

Así, 99 pacientes (46.2%) presentaban algún grado de encefalopatía. Una encefalopatía

grado I fue patente en 43 receptores (20.3%), de grado II, en 17 (7.8%), de grado III, en 20 (9.3%) y de grado IV, en 19 (8.8%).

3.2.2.2.8. Clasificación de Child-Pugh.

Con el fin de evaluar de una forma general la función hepática de los receptores utilizamos la clasificación de *Child-Pugh*³⁰⁶, que establece una puntuación en función de parámetros clínicos y de laboratorio (Tabla XXIII).

- **TABLA XXIII.** Clasificación de *Child-Pugh*.

Puntuación	1	2	3
Encefalopatía	-	I-II	III-IV
Ascitis	-	Leve	Moderada
Bilirrubina (mg/dl)	1-2	2-3	>3
Act. de protrombina (%)	>50%	30-50%	<30%
Albumina (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Bilirrubina en CBP (mg/dl)	1-4	4-10	>10

- Grado A: 5-6 puntos, Grado B: 7-9 puntos, Grado C: 10-15 puntos.

Sólamente 35 receptores (16.4%) se encontraban en un grado A, mientras que en el grado B se clasificaron 72 (33.7%) y 107 (50%), en el grado C.

3.2.2.2.9. Clasificación UNOS.

La clasificación de la *United Network for Organ Sharing (UNOS)*²⁷, la organización que gestiona la donación y asignación de órganos para trasplante en los Estados Unidos, establece grupos según el estado funcional del individuo. Así, los receptores son asignados a los siguientes grupos: Grupo I, permanece en su domicilio; Grupo II, hospitalizado en planta; Grupo III, ingresado en UCI y Grupo IV, ingresado en UCI con soporte vital.

De los receptores de la muestra, 133 (62.3%) se encontraban en su domicilio, 45 (21.0%) estaban hospitalizados en planta, 11 (5.1%) hospitalizados con monitorización especial y 25 (11.6%) requerían ingreso en UCI con soporte ventilatorio.

3.2.2.2.10. Compatibilidad donante-receptor.

De los 214 trasplantes que componen la muestra, 187 (87.4%) se realizaron con injertos compatibles idénticos (isogrupo), 20 (9.3%) con injertos compatibles (de grupo 0 a A, B o AB; de grupo B o AB a AB) y 7 (3.3%), con injertos incompatibles.

3.2.2.3. IMPLANTE DEL INJERTO EN EL RECEPTOR.

3.2.2.3.1. Preparación y anestesia.

La preparación y anestesia es similar en todos los pacientes sometidos a trasplante hepático en nuestro centro. Debido a que el trasplante se plantea como una intervención urgente, los pacientes no fueron premedicados en la planta y la inducción anestésica se realizó mediante secuencia rápida.

Tras la preoxigenación durante 10 minutos y la administración de una dosis de 10 mg de atracurio, se realizó la inducción anestésica con 5 µgr/kg de fentanilo y 0.3 mg/kg de etomidato. Una vez perdida la consciencia, se procedió a la instalación del tubo orotraqueal previa administración de 1.5 mg/kg succinilcolina. El mantenimiento de la anestesia se realizó con fentanilo, besilato de atracurio, midazolam e isoflurano.

Los pacientes fueron ventilados mecánicamente, con una fracción inspirada de oxígeno del 50%. Los parámetros ventilatorios se ajustaron para conseguir una PaCO₂ entre 30 y 35 mmHg. Con el fin de minimizar el riesgo de embolismo aéreo y atelectasia se aplicó una presión positiva al final de la espiración (PEEP) de 5 cm H₂O.

Durante la fase anhepática se intentaron mantener la PCP entre 5 y 7 mmHg mediante la administración de cristaloides, sangre y plasma a un ritmo de 15-20 ml/kg/h. Si con la administración de volumen no se consiguió mantener una tensión arterial media igual o mayor de 60 mmHg, en ausencia de hipocalcemia, se asoció dopamina en dosis entre 3 y 10 µgr/kg/min y dobutamina en dosis entre 5 y 10 µgr/kg/min. Diez minutos antes de la reperfusión, se

aumentó un 25% el volumen corriente del paciente y un minuto antes, se administraron 0.5 mEq/kg de CO_3HNa y 500 mg de cloruro cálcico.

Tras la anestesia, se canalizó la vena yugular interna derecha por medio de un catéter de tres luces para la administración de fármacos y un catéter de arteria pulmonar. Se canalizaron dos venas de grueso calibre para la administración de volumen y las dos arterias radiales para *monitorización cruenta de la tensión arterial y para la obtención de muestras de sangre.*

Antes de completar la hepatectomía en el receptor se practicó un clampaje de prueba de la vena cava suprahepática para valorar la tolerancia a la fase anhepática. Los pacientes en los que con esta maniobra las presiones de llenado descendieron por debajo de 5 cm H_2O fueron perfundidos con mayores volúmenes. En caso de no conseguir valores de PVC > 5 cm H_2O y de tensión arterial media > 60 mmHg, los pacientes fueron conectados a la bomba de circulación extracorpórea veno-venosa.

El resto de la monitorización consistió en sondaje nasogástrico y vesical e instalación de estetoscopio y termómetro esofágicos.

3.2.2.3.2. Técnica quirúrgica del implante.

La intervención en el receptor comienza con la hepatectomía, para la cual se realiza una incisión en "T" o en "Mercedes". Tras individualizar los elementos del hilio hepático (arteria, vía biliar y vena porta), éstos fueron ligados y seccionados. Posteriormente, se realizó la movilización del hígado mediante la sección del ligamento falciforme, ligamentos triangulares y coronario. La vena suprarrenal derecha se disecó y ligó a nivel de la desembocadura en la vena

cava. Una vez liberado el hígado, se procedió a realizar el clampaje de prueba de la vena cava inferior y a completar la hepatectomía. En los casos en los que se requirió la instalación de bomba de circulación veno-venosa se canalizaron la vena axilar izquierda, la vena safena interna izquierda y la vena porta.

La instalación del injerto se inició con la sutura de la vena cava suprahepática (sutura continua de polipropileno de 3/0). Posteriormente, se suturó la vena cava infrahepática con sutura de polipropileno 5/0 y la vena porta con sutura de 7/0. En los enfermos conectados a bomba, una vez suturadas ambas cavas, se clampó el brazo portal del circuito y se anastomosó la vena porta.

Tras finalizar las anastomosis venosas se procedió a reperfundir el injerto. En los casos en los que se realizó lavado previo a la reperfusión, se instaló una cánula de perfusión en la vena porta por la que se perfundieron 500 c.c. de Ringer lactato. En ninguno de los receptores fue necesario utilizar injertos vasculares en las anastomosis venosas. La reconstrucción de la arteria hepática se completó con material trenzado irreabsorbible, de 7/0, en puntos sueltos. Tras realizar la reperfusión arterial del hígado es necesario realizar la anastomosis de la vía biliar por medio de colédoco-coledocostomía o colédoco-yeyunostomía. Finalmente, se procedió a realizar una hemostasia meticulosa y a instalar tres drenes aspirativos, del tipo Jackson-Pratt, en los espacios subfrénicos y subhepático.

De los receptores de la muestra, 69 (32.3%) requirieron bypass veno-venoso ya que esta técnica se realizaba en una primer período del trasplante de forma sistemática. En 129 casos (60.3%) se practicó un lavado previo a la reperfusión vascular.

En 15 receptores (6.8%) se objetivó la existencia de trombosis portal, requiriendo

maniobras intraoperatorias de repermeabilización del segmento venoso comprometido.

La anastomosis arterial se realizó entre el tronco celiaco del donante y el del receptor en 83 casos (38.9%), en 42 (19.6%), entre el tronco celiaco del donante y arteria hepática común del receptor, en 34 (15.9%), entre la arteria hepática del donante y hepática del receptor, en 32 (14.9%), entre la hepática del donante y tronco celiaco del receptor, en 9 casos (4.2%), entre el tronco celiaco del donante y la hepática propia del receptor a nivel de la arteria gastroduodenal, en 6 (2.8%) fue posible anastomosar la arteria esplénica del donante a la hepática del receptor y en 5 casos (2.3%) se realizaron anastomosis arteriales complejas.

En 118 receptores (55.2%) se realizó una colédoco-coledocostomía término-terminal sobre un tubo en "T" de silicona, en 65 (30.2%) se utilizó la misma reconstrucción pero no fue necesario utilizar un tubo en "T" y finalmente, en 31 receptores (14.6%) se construyó una colédoco-yeyunostomía en "*Y de Roux*".

3.2.2.3.3. Características del período peroperatorio y tiempos de isquemia.

Durante la intervención quirúrgica sobre el receptor, 142 pacientes (66.4%) no presentaron inestabilidad hemodinámica. Por el contrario, 62 receptores (29.0%) requirieron administración de drogas vasoactivas para mantenerse hemodinámicamente estables y en 10 casos (4.6%) se registraron importantes alteraciones hemodinámicas y de la función miocárdica.

Los pacientes de la muestra fueron transfundidos durante la cirugía con una media de unidades de hemoderivados de 48.7 ± 38.5 U (Rango: 0-334). La media de unidades de concentrado de hematies transfundidos fue 20.8 ± 22.3 U (Rango: 0-160), 18.7 ± 18.5 U (Rango:

0-144), de plasma fresco congelado, 6.3 ± 8.3 U (Rango: 0-56), de plaquetas y 5.2 ± 8.4 U (Rango: 0-55), de crioprecipitados.

El tiempo de isquemia fría se cronometró desde el momento en el que se clampó la aorta en el donante y comenzó la perfusión hasta que se extrajo el injerto del líquido de preservación para iniciar el implante en el receptor. El período de isquemia caliente comprendió desde el abandono de la solución de preservación hasta la reperfusión venosa del injerto. El tiempo medio de isquemia fría en los casos de la muestra fue de 287.4 ± 135.3 min (Rango: 50-1057) y el de isquemia caliente fue de 69.1 ± 24.8 min (Rango: 33-240).

Finalmente, fueron invertidas una media de 11.9 ± 3.3 h (Rango: 5-23) para la realización del trasplante hepático.

3.2.2.4. VALORACION DEL FUNCIONAMIENTO DEL INJERTO.

3.2.2.4.1. Período intraoperatorio.

La valoración del funcionamiento del hígado trasplantado comenzó en el período intraoperatorio mediante la evaluación de la bilis producida tras la reperfusión del injerto. Aunque difícil de cuantificar, el flujo de bilis, su viscosidad y su coloración fueron útiles para calificar la producción como normal, escasa o nula. Los injertos estudiados presentaron una producción normal de bilis en 72.5% de los casos y escasa o nula en el resto. La presencia de coagulopatía persistente tras la reperfusión, a pesar de la transfusión de hemoderivados, sugirió una alteración en la función del hígado. En 27 casos (12.6%) existió una coagulopatía

intraoperatoria persistente tras la reperfusión.

3.2.2.4.2. Período posoperatorio.

La valoración de la función del injerto durante el período posoperatorio se basó en parámetros clínicos (estado mental, estabilidad hemodinámica, estado metabólico) y de laboratorio (valoración de la integridad celular y de su capacidad de síntesis). Nuestra rutina incluye la determinación diaria de GOT, GPT, GGT, LDH, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, proteínas totales, albúmina y actividad de protrombina. Dicho perfil permite hacer una estimación razonable junto con la evaluación clínica de la función hepática.

La presencia de alteraciones precoces en la función del injerto se sospechó ante la presencia de cifras de GOT > 1500 UI/L y Actividad de Protrombina < 60%, alteraciones en la producción de bilis y alteraciones hemodinámicas (tendencia al shock), metabólicas (hipoglucemia), insuficiencia renal, acidosis metabólica y necesidad de ventilación mecánica. Ante la sospecha de un cuadro de disfunción primaria fue necesario descartar otras complicaciones por medio de distintas técnicas. Dentro del diagnóstico diferencial se descartó la existencia de complicaciones vasculares (trombosis de la arteria hepática, trombosis de la vena porta), complicaciones biliares (fistula, estenosis) y rechazos, para lo cual, tras la valoración clínica y de laboratorio inicial, se realizó ecografía-doppler abdominal, colangiografía y biopsia del injerto.

3.2.2.5. MANEJO POSOPERATORIO.

3.2.2.5.1. Medidas generales.

Se llevó a cabo una monitorización, mediante catéter de arteria pulmonar, de la presión capilar pulmonar y presión venosa central. Se obtuvieron medidas del gasto cardíaco mediante termodilución y se analizaron periódicamente los valores de las resistencias vasculares pulmonar y sistémica, y el transporte, extracción y consumo de oxígeno. Se monitorizó la tensión arterial sistémica de forma cruenta mediante cateterización de la arteria radial.

Inicialmente, los pacientes se mantuvieron en ventilación mecánica controlada y, progresivamente, pasaron a ventilación intermitente sincronizada. Cuando los distintos criterios gasométricos, radiológicos y espirométricos fueron correctos, el paciente fue extubado.

La evaluación neurológica se realizó mediante la escala de Glasgow, valorándose la existencia de alteraciones neurológicas secundarias a trastornos de la función hepática, renal y metabólica.

Se comenzó con nutrición parenteral en las primeras 24 horas posoperatorias, mediante soluciones de aminoácidos esenciales y no esenciales. Tras la resolución del íleo paralítico posoperatorio, y cuando el estado general del paciente lo permitió, se reanudó la alimentación por vía oral.

Se realizó profilaxis de la úlcera gastroduodenal mediante ranitidina a dosis de 50 mg/i.v./8h. Todos los pacientes fueron sometidos a profilaxis antiinfecciosa mediante ceftazidima (1gr/i.v./12h) y ampicilina (1gr/i.v./6h) durante 48 horas, y descontaminación oro-rino-gástrica

compuesta por nistatina (2.100.000 UI), polimixina (100 mg), vancomicina (100 mg) y gentamicina (80 mg). Se realizaron cultivos de sangre, orina, secreciones bronquiales, bilis y drenajes a su ingreso y cada 72 horas.

Todos los medios de monitorización invasiva fueron retirados precozmente, siempre que fue posible, sustituyendo todos los abordajes vasculares por una única vía central de múltiples luces.

Cuando el paciente fue capaz de mantener las funciones respiratoria, hemodinámica y metabólica estables, se traslado a la Unidad de Cuidados Intermedios, donde permaneció hasta retirar todos los fármacos de soporte, drenajes y vía central, pasando posteriormente a una cama de hospitalización en planta hasta estabilizarse la alimentación oral y requerimientos de inmunosupresión.

3.2.2.5.2. Inmunosupresión.

La terapia inmunosupresora utilizada fue la asociación de ciclosporina A, corticoides y GAT 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 aquellos receptores que presentaron trombopenia, leucopenia e insuficiencia renal se mantuvo un protocolo inmunosupresor que incluyó únicamente ciclosporina y corticoides.

Con el restablecimiento del tránsito intestinal y el pinzamiento del tubo de Kehr, se pasó de la vía intravenosa a la vía oral.

La administración de azatioprina se mantuvo hasta los tres meses después de la cirugía,

salvo en los casos con episodios de rechazo frecuentes en que se mantuvo más tiempo. La GAT se utilizó durante los primeros 10-14 días postrasplante en casos muy determinados (retrasplante por rechazo crónico previo, mala función renal y, por tanto, imposibilidad para utilizar ciclosporina, trasplante doble, etc.).

La inmunosupresión se inició en el período intraoperatorio con la administración de 500 mg de metilprednisolona al comenzar la intervención, 500 mg tras la reperusión del injerto y, posteriormente, 250 mg cada 6 horas. Durante el primer día posoperatorio se administró metilprednisolona a la dosis de 1 mg/kg/12h y azatioprina, 1-2 mg/kg/12h. El segundo día posoperatorio se inicia la administración de ciclosporina a la dosis de 1 mg/kg/12h. A partir del tercer día se descende la dosis de corticoides hasta alcanzar una dosis de 1 mg/kg/24h al 6° día y de 0.75 mg/kg/24h al 10° día. En caso de utilizar ATG en lugar de azatioprina, se administró una dosis de 10 mg/kg/24h durante 10-14 días, suspendiéndose posteriormente.

Tras el posoperatorio, la metilprednisolona se utiliza a dosis de 20 mg/12h hasta el tercer mes, 20 mg/24h hasta el año y 10 mg/24h indefinidamente. La azatioprina se administró a la dosis de 50-75 mg/12h hasta su retirada a los 2-3 meses.

Los niveles de ciclosporina se midieron por medio de RIA. Se consideraron niveles en rango terapéutico a los situados entre 600 y 800 ng/ml durante el primer mes, 500-700 ng/ml hasta el sexto mes, 400-600 ng/ml hasta el primer año y 300-500 ng/ml, posteriormente.

3.2.2.6. MANEJO DE LOS PACIENTES CON DISFUNCION PRIMARIA.

3.2.2.6.1. Mantenimiento de los pacientes con disfunción primaria.

La evolución posoperatoria inmediata tras el trasplante está marcada por una serie de hechos previos a la instalación del injerto y condicionada de una manera fundamental por la función inicial del injerto. Así, la disfunción primaria se va a caracterizar por la aparición de un posoperatorio inmediato prolongado y plagado de complicaciones, que en última instancia pueden llevar a la necesidad de sustitución urgente del hígado trasplantado.

Los cuidados intensivos posoperatorios del trasplante hepático, y más aún en los casos de disfunción, son de carácter multidisciplinario, debiendo participar intensivistas, cirujanos, infectólogos, patólogos, etc. De manera ideal, el paciente debe permanecer en una habitación individual de aislamiento durante su estancia en la UCI y atendido por personal ATS altamente cualificado, capaz de reconocer rápidamente cualquier cambio en el estado del paciente.

3.2.2.6.1.1. Sistema cardiovascular.

El posoperatorio inmediato se caracteriza por una inestabilidad hemodinámica, la cual se ve incrementada en los casos de disfunción primaria del injerto con tendencia a un estado hipodinámico que requiere la administración de fluidos, hemoconcentrados y drogas vasoactivas, guiándonos por la presión capilar pulmonar, presión venosa central, estado de perfusión periférica, temperatura corporal y diuresis.

3.2.2.6.1.2. Aparato respiratorio.

Los pacientes con disfunción primaria deben ser considerados como de alto riesgo respiratorio. La ausencia de aclaramiento hepático y la necesidad de administrar politransfusiones, unidos a los trastornos respiratorios inherentes al trasplante (derrame pleural, cirugía prolongada, atelectasia), dan lugar a un estado proclive al edema pulmonar y al distrés respiratorio. Debido a ello, es necesario mantener la ventilación mecánica de forma prolongada hasta que se cumplan y estabilicen los parámetros de extubación.

3.2.2.6.1.3. Sistema hematológico.

Las alteraciones de la función hepática se van a traducir en una insuficiente síntesis de factores de la coagulación, produciéndose una coagulopatía clínica que obliga a la continua administración de hemoderivados para mantener los parámetros del estudio de coagulación dentro de unos límites aceptables .

3.2.2.6.1.4. Función renal.

La existencia de una insuficiencia renal posoperatoria es un problema frecuente agravado en los casos de disfunción del injerto por un estado de hipoperfusión renal, evolucionando hacia el fracaso renal a pesar del tratamiento con ultrafiltración o hemodiálisis.

3.2.2.6.1.5. Sistema nervioso central.

Generalmente, la anestesia residual y la sedación posterior dificultan la valoración neurológica inicial. En condiciones normales, a las 6-8 horas de cirugía el paciente recobra la conciencia y a las 12 horas sus condiciones deben permitir la extubación. En los casos de disfunción del injerto y dependiendo de su gravedad, se va a producir un cuadro de encefalopatía hepática que requerirá de medidas generales de sostén y la realización de un diagnóstico diferencial que descarte otras complicaciones relacionadas con alteraciones neurológicas (accidentes cerebrovasculares, alteraciones electrolíticas y administración de drogas).

3.2.2.6.1.4. Sistema metabólico.

Las alteraciones hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido-base se caracterizan por tendencia a la hipoglucemia, hipernatremia por aporte de hemoderivados, alteraciones del metabolismo del potasio y acidosis metabólica refractaria a la administración de bicarbonato.

3.2.2.6.1.5. Aparato digestivo.

La existencia de coagulopatía clínica, la reacción general a la agresión quirúrgica y la tendencia al desarrollo de un cuadro de fallo multiorgánico, dan lugar a la producción de lesiones agudas de la mucosa gástrica, ya previamente dañada, pudiendo aparecer episodios graves y frecuentes de hemorragia digestiva por lo que se requiere una profilaxis mediante antagonistas

de los receptores H₂ o bloqueadores de la bomba de protones.

3.2.2.6.2. Retrasplante.

Los pacientes con cuadros de disfunción primaria del injerto que necesitaron soporte vital continuado en la Unidad de Cuidados Intensivos y que evolucionaron hacia el fallo multiorgánico dentro de los primeros 14 días postrasplante, fueron diagnosticados como cuadros de fallo primario del injerto, siendo incluidos en lista de espera para retrasplante urgente.

3.2.2.7. COMPLICACIONES POSTRASPLANTE.

Con el fin de estudiar el pronóstico de los pacientes que presentan alguna forma de disfunción primaria del injerto hemos estudiado las complicaciones registradas en los pacientes de los distintos grupos. Los pacientes con fallo primario retrasplantados son incluidos en el grupo denominado FPRT.

3.2.2.7.1. Rechazo agudo.

El diagnóstico del rechazo agudo se realizó por la clínica (dolor, fiebre, molestias abdominales, etc.), datos de las pruebas de laboratorio (leucocitosis, hiperbilirrubinemia, aumento de enzimas hepáticas -GOT, GPT, GGT, FA-) y biopsia hepática.

La tríada diagnóstica histopatológica que definió el rechazo agudo fue:

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

Para la clasificación de su gravedad se utilizaron cuatro grados:

- Compatible con rechazo: infiltrado inflamatorio portal mixto o linfocitario y menos del 50% de los ductos lesionados, sin endotelitis.
- Grado I: tríada diagnóstica.
- Grado II: más del 50% de los ductos lesionados.
- Grado III: cualquiera de los anteriores más arteritis o escasez de ductos o necrosis confluyente lobulillar.

3.2.2.7.2. Rechazo crónico.

El diagnóstico de rechazo crónico se basó en los hallazgos anatomopatológicos siguientes: 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 centrolobulillar.

3.2.2.7.3. Infecciones.

Se ha registrado y comparado la existencia de infecciones bacterianas, víricas y fúngicas. El diagnóstico de una infección se sospechó por la clínica y se confirmó por medio de cultivos.

En los casos de sospecha de sepsis bacteriana, se inició un tratamiento empírico una cefalosporina de tercera generación.

En los casos de infección por CMV sintomática (fiebre, dolor abdominal, ictericia, etc.), se confirmó la infección por aislamiento del virus después del cultivo de muestras de orina, sangre, esputo, tejido hepático, etc. En caso de resultados positivos, se inició un tratamiento con ganciclovir a dosis de 2.5 mg/kg/8h durante dos semanas.

Los enfermos con herpes oral se trataron con aciclovir por vía oral o intravenosa a la dosis de 5 mg/kg/8h durante 10-14 días.

Las infecciones fúngicas graves (peritoneal, pulmonar o fungemia) fueron tratadas con amfotericina B, mientras que las formas leves o aisladas se trataron con nistatina oral.

3.2.2.7.4. Complicaciones quirúrgicas .

Se registraron las complicaciones quirúrgicas abdominales incluyendo los siguientes apartados:

- Complicaciones biliares (fistula, estenosis).
- Complicaciones vasculares (estenosis, trombosis).
- Infección de la herida quirúrgica.
- Complicaciones intraabdominales generales (hemoperitoneo, fistulas, absceso, perforación de víscera hueca, eventración).

Asimismo, se registran las reintervenciones quirúrgicas y sus causas.

3.2.2.7.5. Complicaciones médicas.

Se determinó la incidencia de HTA y nefropatía. El enfermo se consideró hipertenso cuando la tensión arterial sistólica superaba los valores normales para la edad calculados según $100 + \text{edad mmHg}$ o cuando presentaban una tensión arterial diastólica mayor de 90 mmHg.

La existencia de una disfunción renal se estableció cuando la creatinina plasmática fue mayor de 2 mg/dl.

La hipertensión se controló con dieta, reducción de la dosis de ciclosporina y administración de fármacos. La nefropatía desarrollada se trató con reducción de la dosis de ciclosporina o sustitución por azatioprina.

Todas las complicaciones médicas registradas se han incluido según los órganos o aparatos (gastrointestinales, cardiovasculares-incluye HTA-, pulmonares, neurológicas, nefrológicas y metabólicas-incluye diabetes mellitus-).

3.3. PARAMETROS ANALIZADOS.

Con el fin de detectar los factores potencialmente relacionados con el desarrollo de un cuadro de disfunción primaria del hígado trasplantado se han registrado 95 variables dependientes del donante, injerto, receptor y del periodo peroperatorio para cada grupo y han sido comparadas por medio de un análisis univariable. Las variables utilizadas se describen a continuación:

-Factores dependientes del donante.

+ Factores clínicos.

* Edad.

* Sexo.

* Causa de muerte.

* Estancia en UCI.

* Parada cardíaca.

* Hipotensión arterial.

* Oliguria.

* Fiebre.

* Transfusión de hemoderivados.

* Administración de dopamina y otros fármacos.

+ Datos de laboratorio de los donantes.

+ Calidad de los injertos.

* Aspecto macroscópico.

* Esteatosis.

* Lesión de preservación.

+ Preservación del injerto.

+ Solución de preservación.

+Preparación del injerto.

- Características de los receptores.

+ Características clínicas.

- * Edad.
- * Sexo.
- * Cirugía previa.
- * Enfermedades previas.
- * Infecciones previas.
- * Hemorragia digestiva alta.
- * Transfusiones previas.

+ Indicaciones del trasplante.

- * Causa del trasplante.
- * Fallo hepático.
- * Urgencia del trasplante.

+ Datos de laboratorio de los receptores.

+ Serología preoperatoria de los receptores.

+ Estado pretrasplante del receptor.

- * Ascitis.
- * Encefalopatía hepática.
- * Clasificación *Child-Pugh*.
- * Malnutrición.
- * Estatus UNOS.

+ Compatibilidad donante-receptor.

- * Grupo sanguíneo ABO del donante.
- * Grupo sanguíneo ABO del receptor.
- * Compatibilidad ABO.

- Características del período peroperatorio.

+ Características técnicas.

- * Tamaño del injerto.
- * Utilización de bomba.
- * Lavado prerreperusión.
- * Trombosis portal
- * Anastomosis arterial.
- * Anastomosis biliar.

+ Manejo anestésico.

- * Estabilidad hemodinámica.
- * Requerimientos transfusionales.

+ Funcion inmediata del injerto.

- * Producción de bilis intraoperatoria.
- * Coagulopatía intraoperatoria.

+ Duración de la cirugía.

+ Tiempos de isquemia.

- * Tiempo de isquemia fría.
- * Tiempo de isquemia caliente.
- * Tiempo de isquemia total.

Aquellas variables que han demostrado significación estadística en el análisis unifactorial se incluyen en un modelo estadístico de riesgos proporcionales que detecte las variables con capacidad predictiva y la existencia de interrelación entre ellas.

La evolución clínica y de laboratorio, así como las complicaciones médicas y quirúrgicas de los distintos grupos, se comparan con el fin de estudiar el pronóstico de los cuadros de disfunción primaria del injerto. Los pacientes que desarrollan cuadros de fallo primario fueron trasplantados o evolucionaron hacia la muerte; por ello, los pacientes trasplantados se incluyen en un grupo independiente para el estudio de su pronóstico (Grupo FPRT).

Finalmente, estudiamos la duración de los distintos periodos posoperatorios, la posibilidad de recidiva de la enfermedad sobre el injerto y la supervivencia de los injertos y receptores.

3.4. METODO ESTADISTICO.

Todos los datos obtenidos se han introducido en una base de datos para su manejo estadístico realizada con el programa dBase IV, de *Ashton-Tate Corporation*.

3.4.1. ESTADISTICA DESCRIPTIVA Y ANALISIS UNIVARIABLE.

La estadística descriptiva se ha realizado mediante el programa Epi Info, distribuido por los *Centers for Disease Control and Prevention*, EEUU.

Las variables cuantitativas se expresan mediante la media \pm desviación estándar (Rango: valor mínimo - valor máximo).

Además, las variables cuantitativas se expresaron con fines prácticos como variables dicotómicas cualitativas con dos categorías, según un punto de corte determinado para cada caso (\leq punto de corte, $>$ punto de corte).

Las categorías de cada variable fueron calculadas en cada grupo de estudio y expresadas en tablas de frecuencia teóricas por columnas y, posteriormente, comparadas estadísticamente.

Para la comparación de variables cuantitativas se utilizó la prueba t de Student, cuando las varianzas son homogéneas, y la F de Fischer, cuando no lo son.

Las variables cualitativas fueron comparadas mediante la prueba de Chi cuadrado, utilizando la corrección de Yates cuando el tamaño de las muestras fue pequeño.

Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos. Aquellos valores de $p < 0.01$ y $p < 0.001$ se especifican para destacar una mayor significación estadística. Los valores de $p > 0.05$ se consideraron no significativos (N.S.).

3.4.2. ANALISIS MULTIVARIABLE.

Para estudiar la dependencia del suceso en estudio de un número determinado de variables se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox. El tamaño de la muestra mínimo adecuado para la utilización de un modelo de regresión es de 10 casos por variable incluida. Los resultados se expresan por medio de un coeficiente de riesgo estimado, Odds ratio, error estándar e intervalo de confianza. El coeficiente de riesgo estimado expresa el riesgo

independiente de cada variable. El Odds ratio expresa el riesgo que confiere una determinada variable, ajustado o modificado por las demás variables incluidas en el modelo. Los coeficientes de regresión >0 confieren a la variable un carácter de factor de riesgo, mientras que los coeficientes <0 son considerados factores de protección contra su desarrollo. Una $p < 0.2$ se consideró estadísticamente significativa en el cálculo de riesgos proporcionales de Cox.

Para estudiar la capacidad predictiva del modelo de regresión se calculó el coeficiente de concordancia que expresa el porcentaje de individuos de la muestra que se ajustan a este modelo.

3.4.3. ANALISIS DE LA SUPERVIVENCIA.

El análisis de la supervivencia designa un conjunto de métodos estadísticos en los que la variable aleatoria es el tiempo de espera hasta que el suceso tiene lugar. El evento generalmente es la muerte de un individuo pero puede ser aplicado siempre que exista un intervalo de tiempo entre el inicio y la finalización de un determinado suceso. Así, aplicamos este análisis a la supervivencia del injerto y a la del individuo.

Entendemos por supervivencia el tiempo transcurrido entre la intervención quirúrgica y el exitus o pérdida del injerto (caso completo) o entre ésta y el cierre del estudio (caso incompleto).

Para el cálculo de la supervivencia, prefijando los intervalos de tiempo del estudio, se utilizó el Método Actuarial de cálculo de tasas de supervivencia, basado en el cálculo de probabilidades condicionadas por intervalos regulares.

3.4.4. CALCULO DE LAS CURVAS DE SUPERVIVENCIA.

Para determinar las curvas de supervivencia se utilizó el Método de Kaplan-Meier, basado en el cálculo de probabilidades, dividiendo el tiempo de estudio en intervalos irregulares definidos por los propios sucesos (pérdida del injerto o fallecimiento).

Para la comparación de curvas de supervivencia se utilizó la prueba de Log-Rank, basada en la asignación a los casos del estudio de unas puntuaciones dependientes del logaritmo de la función de supervivencia.

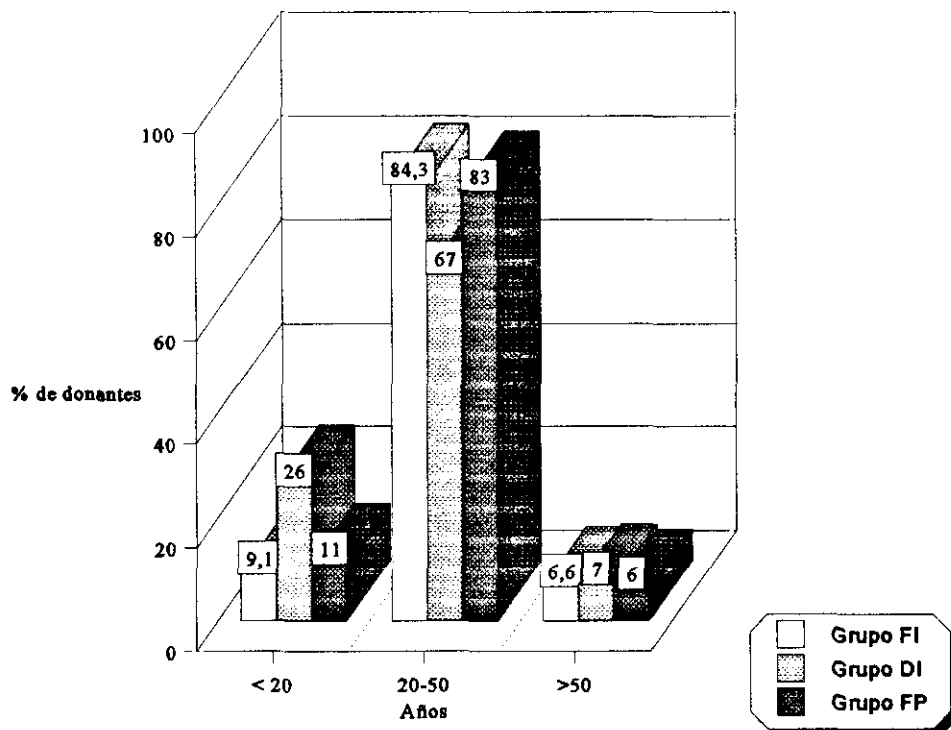
4. RESULTADOS.-

4.1. CARACTERISTICAS DE LOS DONANTES.

4.1.1. CARACTERISTICAS CLINICAS.

4.1.1.1. EDAD.

No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar la edad media entre los grupos (Tabla XXIV). Tampoco existieron diferencias al comparar la distribución de los pacientes según su edad (Fig. 1).



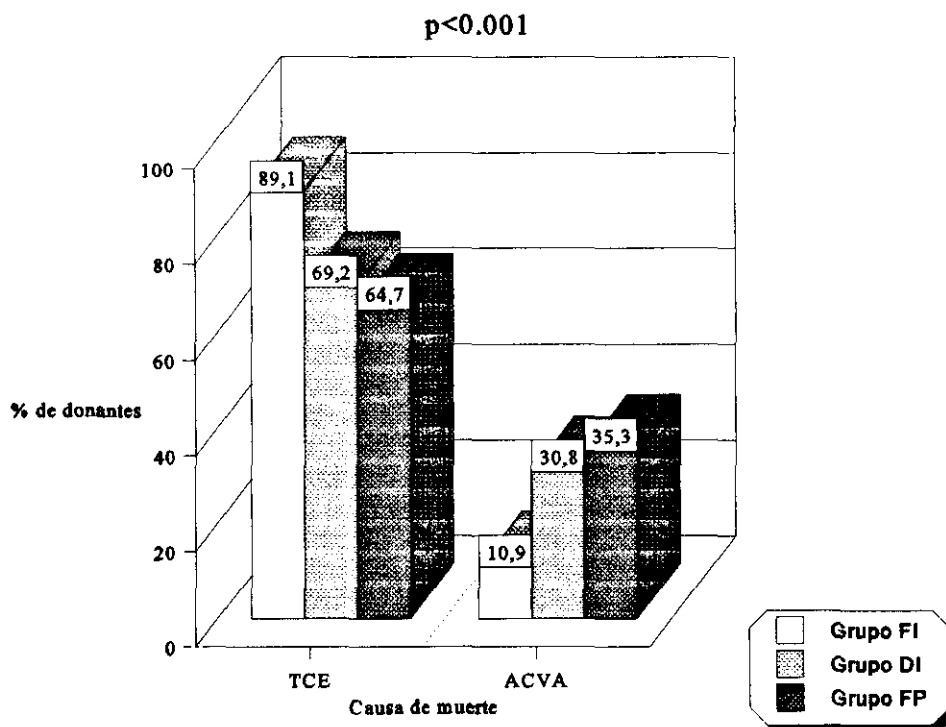
- FIGURA 1. Edad de los donantes.

4.1.1.2. SEXO.

No existieron diferencias significativas al comparar el sexo de los donantes utilizados en los tres grupos en estudio (Tabla XXIV).

4.1.1.3. CAUSA DE MUERTE.

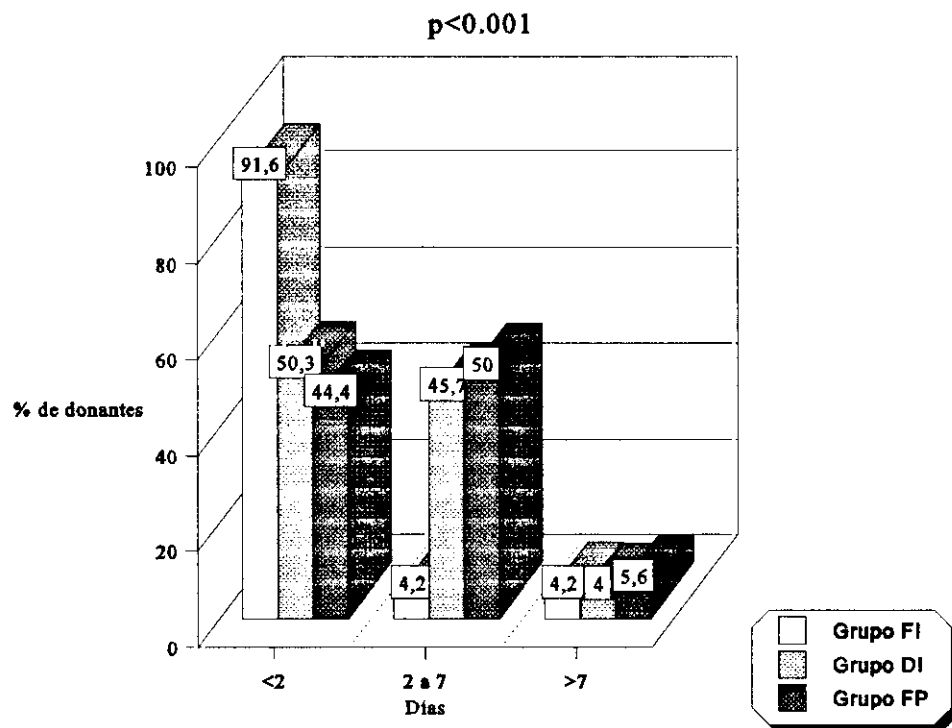
Existió diferencia significativa al comparar la causa de muerte de los donantes, con una mayor incidencia de donantes cuya causa de muerte fue un accidente cerebrovascular agudo en los pacientes con disfunción primaria del injerto (Tabla XXIV, Figura 2).



- **FIGURA 2.** Causa de muerte de los donantes. TCE: traumatismo craneoencefálico. ACVA: accidente cerebrovascular agudo.

4.1.1.4. ESTANCIA EN UCI.

La comparación de la estancia media de los donantes en UCI presentó una diferencia estadísticamente significativa (Tabla XXIV). Los periodos de estancia en UCI, distribuidos por grupos, también demostraron diferencias (Fig. 3). Aquellos pacientes trasplantados con hígados de donantes con periodos de estancia en UCI prolongados presentaron una mayor incidencia de disfunción primaria del injerto.



- FIGURA 3. Duración de la estancia en UCI.

4.1.1.5. PARADA CARDIACA.

No existió diferencia estadísticamente significativa al considerar la existencia de parada cardíaca con posterior reanimación de los donantes (Tabla XXIV).

4.1.1.6. HIPOTENSION ARTERIAL.

No ha habido diferencias significativas en cuanto a la incidencia y duración de los periodos de hipotensión arterial entre los grupos de donantes (XXIV).

4.1.1.7. OLIGURIA.

No existió diferencia estadísticamente significativa al comparar los periodos de oliguria en el donante y su duración (Tabla XXIV).

4.1.1.8. FIEBRE.

La presencia de hipertermia en los donantes no presentó una distribución con diferencias significativas al comparar los tres grupos estudiados (Tabla XXIV).

4.1.1.9. TRANSFUSIONES.

No encontramos diferencias estadísticas al comparar el número de unidades de hemoderivados transfundidos a los donantes de los diferentes grupos considerados en nuestro estudio (Tabla XXIV).

4.1.1.10. ADMINISTRACION DE DOPAMINA.

No ha habido significación estadística entre los grupos en cuanto a la utilización o no de dopamina y la dosis necesaria para mantener hemodinámicamente estable al donante (Tabla XXIV).

4.1.1.11. ADMINISTRACION DE OTROS FARMACOS.

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los grupos al considerar la administración de corticoides, vasopresina o antibióticos en los donantes (Tabla XXIV).

- TABLA XXIV. Características clínicas y antecedentes de los donantes.

	FI (n=153)	DI (n=43)	FP (n=18)	p
Edad	25.2±11.8 (8-67)	28.0±12.6 (7-59)	28.9±11.6 (15-62)	N.S.
Sexo				N.S.
Varón	57.2%	72.0%	50.0%	
Mujer	42.8%	28.0%	50.0%	
Causa de muerte				<0.001
TCE	89.1%	69.2%	64.7%	
ACVA	10.9%	30.8%	35.3%	
Días en UCI	2.0±2.1 (0-15)	2.0±1.8 (0-9)	2.2±2.2 (0-8)	<0.001
Parada cardíaca				N.S.
Sí	11.1%	16.7%	16.7%	
No	88.9%	83.3%	83.3%	
Hipotensión arterial				N.S.
Sí	32.6%	41.8%	3.4%	
No	67.4%	58.2%	61.6%	
Oliguria				N.S.
Sí	22.2%	18.6%	22.2%	
No	77.8%	81.4%	77.8%	
Fiebre				N.S.
Sí	22.2%	20.9%	22.2%	
No	77.8%	79.1%	77.8%	
Transfusiones				N.S.
Sí	32.0%	27.9%	27.8%	
No	68.0%	72.1%	72.2%	

TABLA XXIV. Continuación.

Dopamina ($\mu\text{g/Kg/min}$)				N.S.
No	41.8%	51.1%	44.4%	
≤ 10	49.3%	34.8%	50.0%	
> 10	9.9%	14.1%	5.6%	
Corticoides				N.S.
Sí	16.3%	25.6%	22.2%	
No	83.7%	74.4%	77.8%	
Vasopresina				N.S.
Sí	24.7%	27.9%	11.1%	
No	75.8%	72.1%	88.9%	
Antibióticos				N.S.
Sí	35.3%	25.6%	50.0%	
No	64.7%	74.4%	50.0%	

-TCE: traumatismo craneoencefálico. ACVA: accidente cerebrovascular agudo.

4.1.2. DATOS DE LABORATORIO DE LOS DONANTES.

No existieron diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos con respecto a la media de los datos de laboratorio hematológicos, bioquímicos, ni gasométricos, analizados en los donantes. Los resultados de las distintas pruebas de laboratorio se muestran en la Tabla XXV. Los puntos de corte considerados se han obtenido tomando como referencia los valores medios de la muestra para cada parámetro. Tampoco se encontraron diferencias significativas al considerar los datos de laboratorio según una distribución dicotómica respecto a la media de los valores obtenidos para cada parámetro en la muestra (Tabla XXVI).

- TABLA XXV. Pruebas de laboratorio de los donantes.

	FI (n=153)	DI (n=43)	FP (n=18)	p
Leucocitos ($10^3/\text{mm}^3$)	12.5 ± 6.0 (3.4-38.0)	13.5 ± 3.3 (1.6-32.0)	16.2 ± 4.2 (1.0-23.0)	N.S.
Hemoglobina (mg/dl)	11.8 ± 2.3 (6.5-18)	11.6 ± 2.0 (6-14.6)	13.1 ± 3.4 (6.0-18.9)	N.S.
Plaquetas ($10^3/\text{mm}^3$)	205.3 ± 98.4 (33.0-480.0)	185.0 ± 68.0 (33.0-333.0)	165.8 ± 40.0 (94.0-217.0)	N.S.
A.de protrombina (%)	69 ± 18 (24-100)	75 ± 18 (31-100)	82 ± 20 (43-100)	N.S.
Bilirrubina total (mg/dl)	1.4 ± 0.9 (0.1-7.0)	0.7 ± 0.4 (0.1-2.5)	0.8 ± 0.3 (0.1-1.6)	N.S.
GOT (UI/L)	78 ± 81 (7-500)	54 ± 34 (18-155)	61 ± 67 (10-267)	N.S.
GPT (UI/L)	58 ± 54 (7-306)	42 ± 28 (9-119)	83 ± 93 (7-314)	N.S.
GGT (UI/L)	38 ± 51 (3-438)	53 ± 57 (7-262)	52 ± 58 (10-219)	N.S.
FAL (UI/L)	114 ± 87 (8-515)	124 ± 50 (44-261)	112 ± 65 (3-253)	N.S.
LDH (UI/L)	375 ± 297 (38-1674)	367 ± 303 (39-1370)	380 ± 276 (160-963)	N.S.
Proteinas totales (g/dl)	5.5 ± 0.9 (2.4-7.4)	5.9 ± 1.0 (4.3-7.8)	6.1 ± 1.5 (4.0-8.7)	N.S.
Albúmina (g/dl)	3.2 ± 0.4 (2.1-4.8)	3.1 ± 0.6 (2.1-4.2)	3.5 ± 0.68 (3.1-4.5)	N.S.
Glucosa (mg/dl)	149.1 ± 65.0 (67-389)	144.6 ± 59.0 (69-298)	147.3 ± 61.3 (111-300)	N.S.
Creatinina (mg/dl)	1.1 ± 0.3 (0.3-2.5)	1.0 ± 0.3 (0.5-2.4)	1.2 ± 0.3 (0.9-2.2)	N.S.
P _a O ₂ (mmHg)	147 ± 98 (73-648)	160 ± 106 (65-493)	146 ± 73 (78-320)	N.S.
P _a CO ₂ (mmHg)	34 ± 7 (15-45)	33 ± 5 (23-43)	32 ± 5 (23-41)	N.S.

- TABLA XXVI. Pruebas de laboratorio de los donantes analizadas como variables con dos categorías.

	FI (n=153)	DI (n=43)	FP (n=18)	p
Leucocitos ($10^3/\text{mm}^3$)				N.S.
≤ 10.0	38.4%	23.5%	16.6%	
> 10.0	61.6%	76.5%	83.4%	
Hemoglobina (mg/dl)				N.S.
≤ 12.0	53.2%	45.4%	25.0%	
> 12.0	46.8%	54.6%	75.0%	
Plaquetas ($10^3/\text{mm}^3$)				N.S.
≤ 150.0	35.5%	33.3%	44.4%	
> 150.0	64.5%	66.7%	55.6%	
A. de protrombina (%)				N.S.
≤ 60	33.6%	32.3%	22.2%	
> 60	66.4%	67.7%	77.8%	
Bilirrubina total (mg/dl)				N.S.
≤ 1.2	76.7%	93.3%	81.8%	
> 1.2	23.3%	6.7%	18.2%	
GOT (UI/L)				N.S.
≤ 45	26.4%	38.2%	53.8%	
> 45	73.6%	61.8%	46.2%	
GPT (UI/L)				N.S.
≤ 35	89.7%	51.4%	61.5%	
> 35	10.3%	48.6%	38.5%	
GGT (UI/L)				N.S.
≤ 85	89.7%	80.6%	81.8%	
> 85	10.3%	19.4%	18.2%	

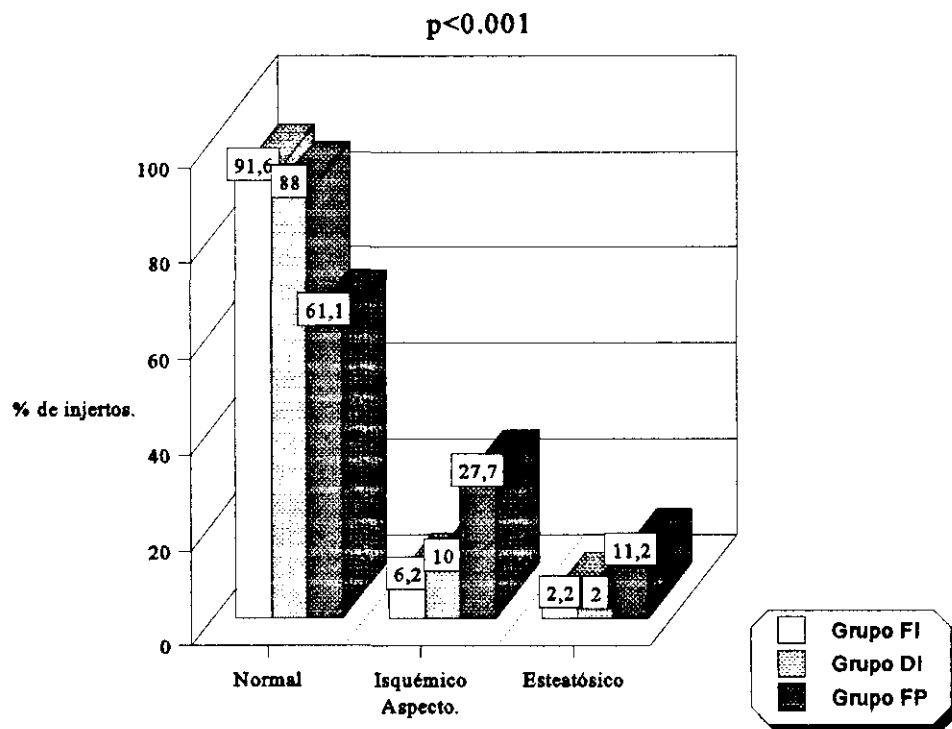
- TABLA XXVI. Continuación.

FAL (UI/L)				N.S.
≤130	66.9%	59.4%	83.3%	
>130	33.1%	40.6%	16.7%	
LDH (UI/L)				N.S.
≤230	33.3%	50.0%	62.5%	
>230	66.7%	50.0%	37.5%	
Proteínas totales (g/dl)				N.S.
≤6.0	66.7%	50.0%	50.0%	
>6.0	33.3%	50.0%	50.0%	
Albúmina (g/dl)				N.S.
≤3.0	41.3%	49.4%	43.2%	
>3.0	58.7%	50.6%	56.8%	
Glucosa (mg/dl)				N.S.
≤115	36.3%	53.5%	33.0%	
>115	63.7%	46.5%	67.0%	
Creatinina (mg/dl)				N.S.
≤1.2	66.9%	80.0%	61.5%	
>1.2	33.1%	20.0%	38.5%	
P _a O ₂ (mmHg)				N.S.
≤100	46.1%	38.4%	37.5%	
>100	53.8%	61.6%	62.5%	
P _a CO ₂ (mmHg)				N.S.
≤45	59.2%	62.4%	56.0%	
>45	40.8%	37.6%	44.0%	

4.1.3. CALIDAD DE LOS INJERTOS.

4.1.3.1. ASPECTO MACROSCOPICO.

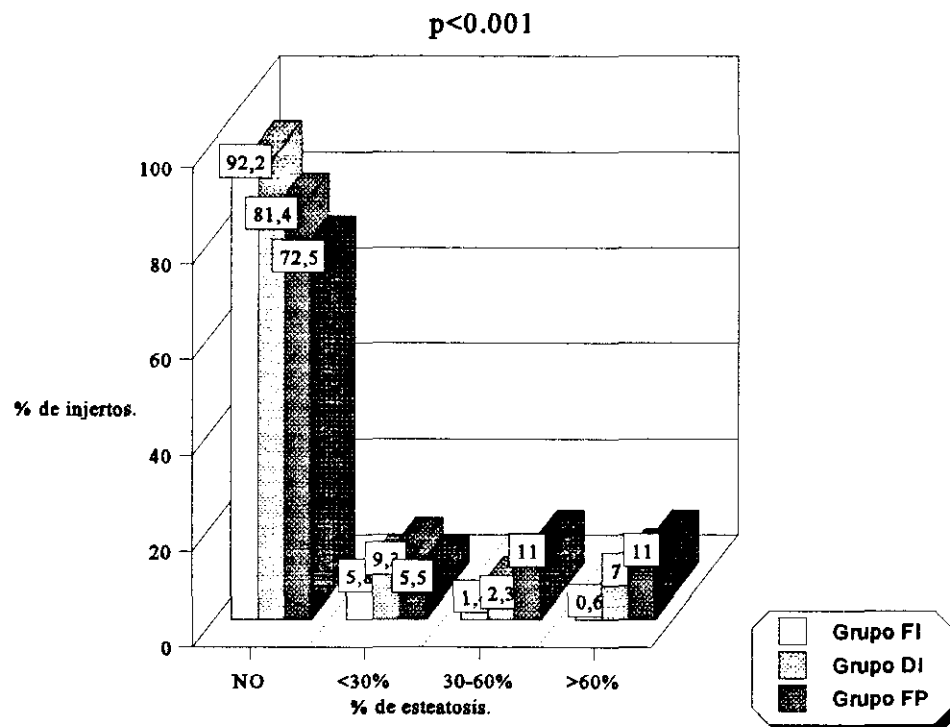
Existió diferencia estadísticamente significativa al comparar el aspecto macroscópico de los injertos en los distintos grupos de donantes (Tabla XXVII, Figura 4). Los hígados calificados como isquémicos o esteatósicos presentaron un índice mayor de disfunción primaria.



- FIGURA 4. Aspecto macroscópico de los injertos.

4.1.3.2. ESTEATOSIS.

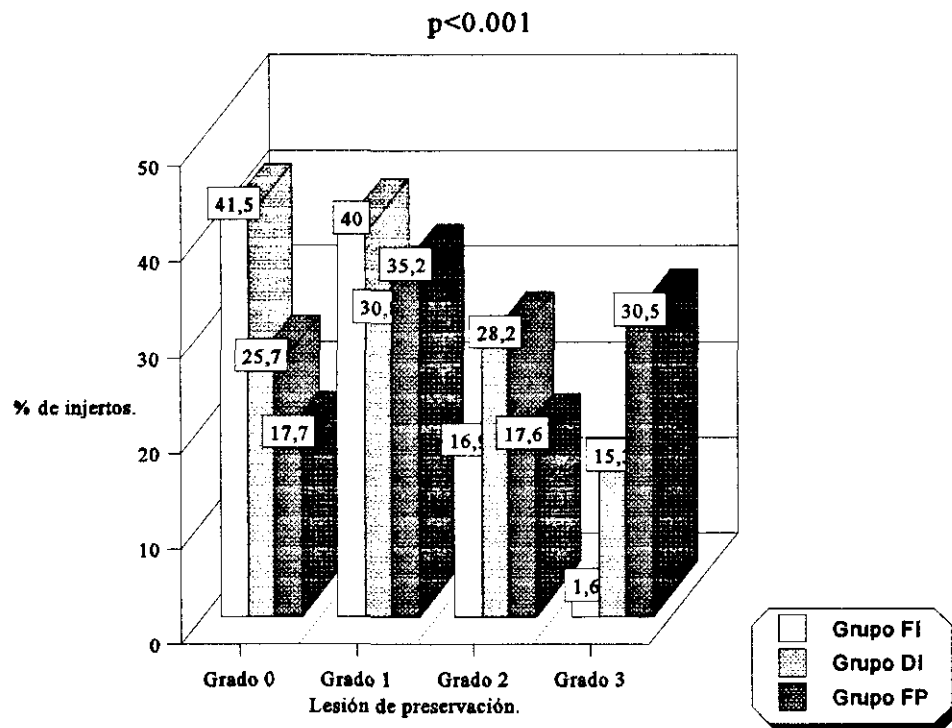
Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a la existencia o no de esteatosis en la biopsia de "tiempo 0" (Tabla XXVII). En la Figura 5 se expone la distribución de los injertos de los tres grupos de estudio según el porcentaje de esteatosis encontrado en las biopsias. Los donantes de los grupos DI y FP presentaron con más frecuencia esteatosis hepática y el porcentaje de ésta fue mayor.



- FIGURA 5. Esteatosis en el injerto.

4.1.3.3. LESION DE PRESERVACION.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar las lesiones de preservación presentadas por los injertos de los tres grupos en la biopsia de "tiempo 0" (Tabla XXVII, Figura 6). Los receptores de hígados con un grado más alto de lesión de preservación desarrollaron con más frecuencia cuadros de disfunción primaria.



- FIGURA 6. Lesión de preservación del injerto.

- TABLA XXVII. Características del injerto.

	FI (n=153)	DI (n=43)	FP (n=18)	p
Aspecto macroscópico				<0.001
Normal	91.6%	88.0%	61.1%	
Isquémico	6.2%	10.0%	27.7%	
Esteatosis	2.2%	2.0%	11.2%	
Esteatosis (%)				<0.001
0	92.2%	81.4%	72.5%	
<30	5.8%	9.3%	5.5%	
30-60	1.4%	2.3%	11.0%	
>60	0.6%	7.0%	11.0%	
Lesión de preservación				<0.001
Grado 0	41.5%	25.7%	17.7%	
Grado 1	40.0%	30.8%	35.2%	
Grado 2	16.9%	28.2%	17.6%	
Grado 3	1.6%	15.3%	30.5%	

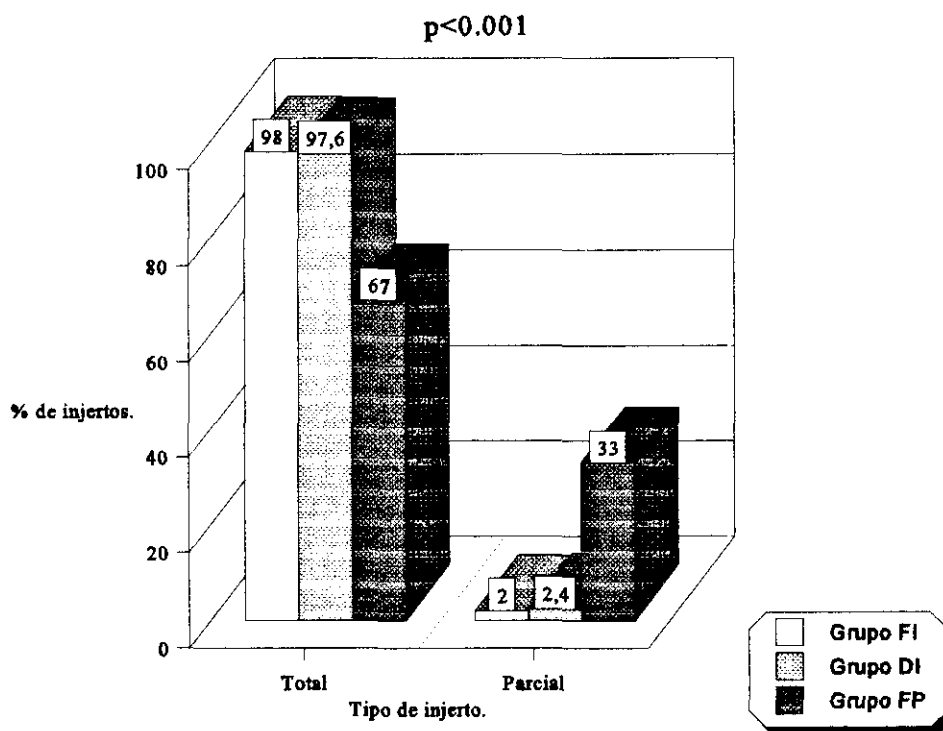
4.1.4. PRESERVACION Y PREPARACION DEL INJERTO.

4.1.4.1. SOLUCION DE PRESERVACION.

No ha habido diferencia significativa al comparar la solución de preservación utilizada en los distintos grupos (Tabla XXVIII).

4.1.4.2. PREPARACION DEL INJERTO.

Ha existido diferencia estadísticamente significativa con respecto a la utilización de injertos completos o parciales en los tres grupos de estudio (Tabla XXVIII, Figura 7). Los receptores de injertos parciales desarrollaron con más frecuencia un fallo primario.



- FIGURA 7. Preparación de los injertos.

- TABLA XXVIII. Preservación y tipos de injerto.

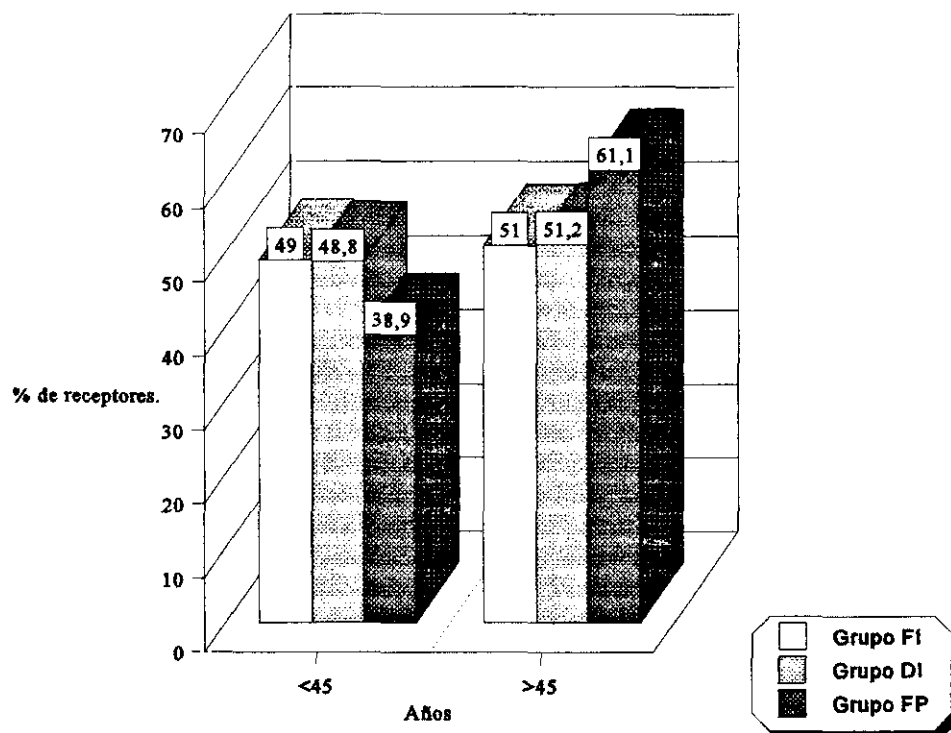
	FI (n=153)	DI (n=43)	FP (n=18)	p
Solución de preservación				N.S.
Euro-Collins	32%	51.0%	38.8%	
Wisconsin	68%	49.0%	61.2%	
Tipo del injerto				<0.001
Injerto total	98.0%	97.6%	67.0%	
Injerto parcial	2.0%	2.4%	33.0%	

4.2. CARACTERISTICAS DE LOS RECEPTORES.

4.2.1. CARACTERISTICAS CLINICAS.

4.2.1.1. EDAD.

No existió diferencia estadísticamente significativa al comparar la edad media de los receptores en los distintos grupos (Tabla XXIX). En la Figura 8 se muestra la distribución de los receptores por grupos de edad, sin poder detectar diferencias estadísticas en este caso.



- FIGURA 8. Edad de los receptores.

4.2.1.2. SEXO.

En la Tabla XXIX se muestra la distribución por sexo de los receptores. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio.

4.2.1.3. CIRUGIA PREVIA.

La existencia o no de cirugía abdominal previa en los grupos en estudio se muestra en la Tabla XXIX. No existió diferencia significativa al establecer la comparación estadística.

4.1.5.4. ENFERMEDADES PREVIAS.

No hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a las enfermedades importantes previas al trasplante en los grupos de estudio (Tabla XXIX).

4.2.1.4. INFECCIONES PREVIAS.

La comparación estadística entre los distintos grupos respecto a la existencia de infecciones preoperatorias, relacionadas con la enfermedad causal del trasplante, no estableció diferencias significativas (Tabla XXIX).

4.2.1.5. HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA.

La presencia de hemorragia digestiva alta, previa al trasplante, y su origen no fue diferente en ninguno de los grupos de receptores (Tabla XXIX).

4.2.1.6. TRANSFUSIONES PREVIAS.

No existió diferencia estadísticamente significativa con relación a las transfusiones de hemoderivados, previas al trasplante, en los distintos grupos (Tabla XXIX).

- **TABLA XXIX.** Características clínicas y antecedentes de los receptores.

	FI (n=153)	DI (n=43)	FP (n=18)	p
Edad	45.1±11.7 (16-67)	44.8±14.5 (17-60)	44.5±11.2 (16-63)	N.S.
Sexo				N.S.
Varón	57.5%	72.0%	50.0%	
Mujer	42.5%	38.0%	50.0%	
Cirugía previa				N.S.
No	73.0%	65.0%	38.0%	
H. portal	3.8%	6.6%	6.0%	
Hepática	21.6%	21.8%	50.0%	
Biliar	1.6%	6.6%	6.0%	

- TABLA XXIX. Continuación.

Enfermedades previas				N.S.
No	46.4%	49.0%	27.8%	
General	33.3%	34.8%	22.2%	
Hepática ^a	20.3%	16.2%	50%	
Infecciones previas				N.S.
No	83.0%	88.0%	83.4%	
Sepsis biliar	7.2%	5.0%	5.6%	
Peritonitis	9.8%	7.0%	11%	
Hemorragia digestiva				N.S.
Varices	63.0%	76%	11%	
Gastritis	20.0%	12%	0%	
Úlcus	9.0%	12%	0%	
No filiada	8.0%	0%	0%	
Transfusiones previas				N.S.
Si	32%	27.9%	27.7%	
No	68%	72.1%	72.2%	

^a: Patología hepática previa no causante del trasplante.

4.2.2. INDICACIONES DEL TRASPLANTE.

4.2.2.1. CAUSA DEL TRASPLANTE.

No existió diferencia estadísticamente significativa al comparar las etiologías principales en los distintos grupos en estudio (Tabla XXX).

- TABLA XXX. Enfermedad causal del trasplante.

	FI (n=153)	DI (n=43)	FP (n=18)	p
Cirrosis alcohólica	23.5%	25.5%	11.1%	N.S.
Cirrosis VHB	14.3%	13.1%	0%	N.S.
Cirrosis VHC	15.0%	4.6%	0%	N.S.

4.2.2.2. FALLO HEPATICO.

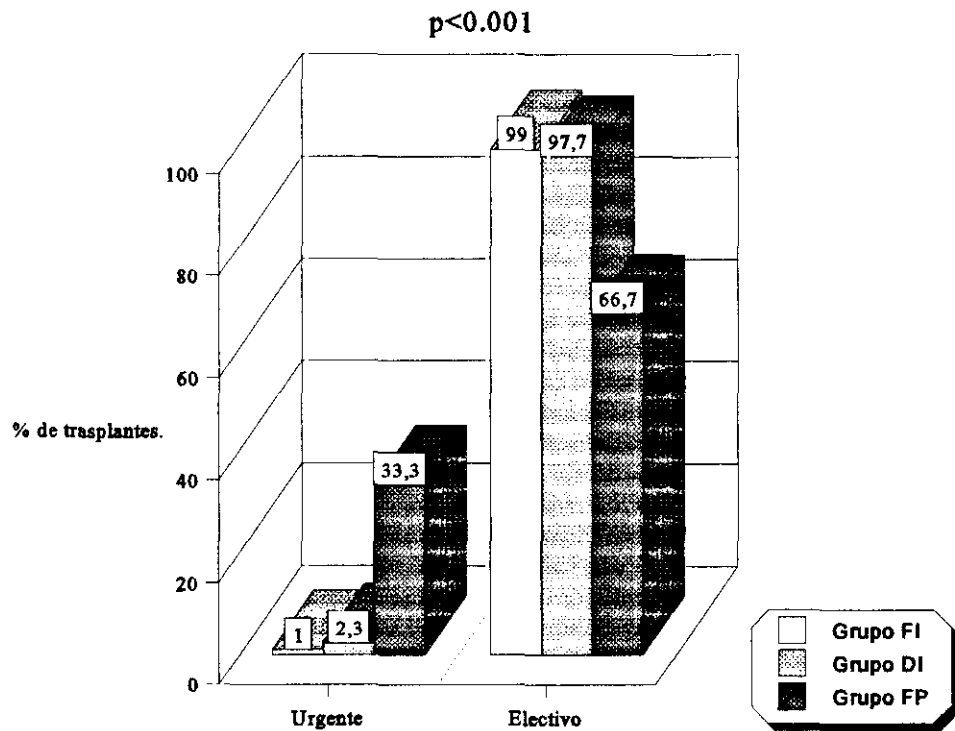
En la Tabla XXXI se muestra la distribución de los receptores según su función hepática, antes del trasplante, y la significación estadística al comparar los grupos de estudio. La existencia de un fallo hepático agudo se asoció con el desarrollo de un cuadro de disfunción inicial o fallo primario del injerto (Figura 9).

- TABLA XXXI. Tipo de fallo hepático como indicación del trasplante.

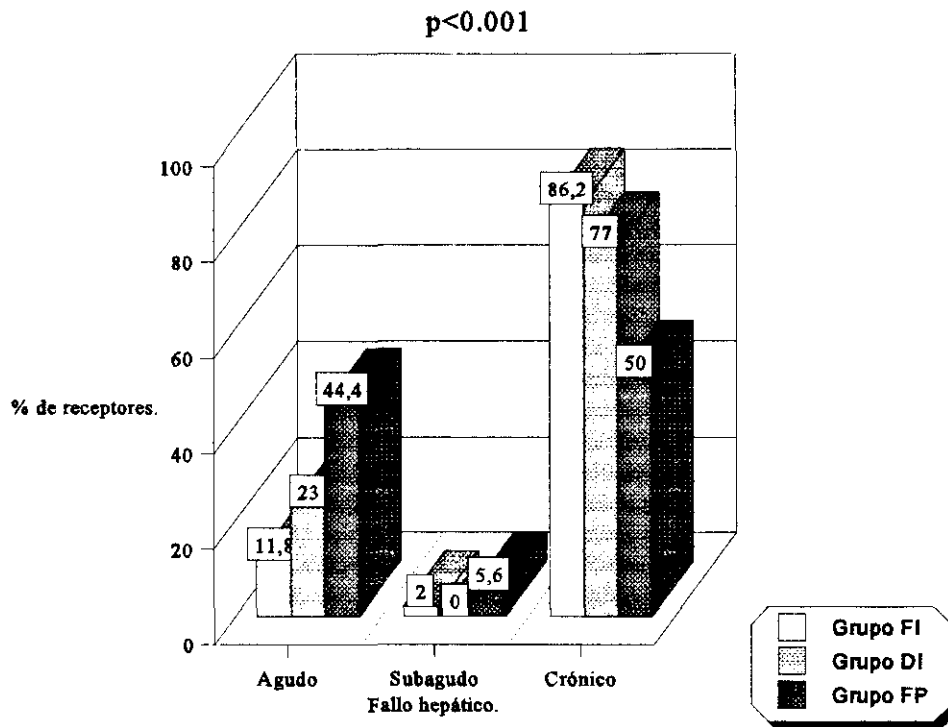
	FI (n=153)	DI (n=43)	FP (n=18)	p
Fallo hepático				<0.001
Agudo	11.8%	23.0%	44.4%	
Subagudo	2.0%	0%	5.6%	
Crónico	86.2%	77.0%	50.0%	

- TABLA XXXII. Urgencia en la realización del trasplante.

	FI (n=153)	DI (n=43)	FP (n=18)	p
Tipo de trasplante				<0.001
Urgente	1.0%	2.3%	33.3%	
Electivo	99.0%	97.7%	66.7%	



- FIGURA 10. Urgencia del trasplante.



- FIGURA 9. Tipo de fallo hepático.

4.2.2.3. URGENCIA DEL TRASPLANTE.

La realización urgente o electiva del trasplante se correlacionó con el desarrollo de alteraciones de la función del injerto (Tabla XXXII, Figura 10).

4.2.3. DATOS DE LABORATORIO DE LOS RECEPTORES.

Existió diferencia estadísticamente significativa al comparar los valores medios de actividad de protrombina, bilirrubina total, proteínas totales y creatinina de los distintos grupos de receptores (Tabla XXXIII). Al analizar estos parámetros según variables con dos categorías, sólo las cifras de bilirrubina total, proteínas totales y creatinina preoperatorias mostraron una diferencia estadísticamente significativa. Los puntos de corte se han obtenido tomando como referencia los valores medios de la muestra para cada parámetro. (Tabla XXXIV).

- **TABLA XXXIII.** Pruebas de laboratorio preoperatorias de los receptores.

	FI (n=153)	DI (n=43)	FP (n=18)	p
Leucocitos ($10^3/\text{mm}^3$)	6.5±4.5 (0.003-38.0)	7.8±6.4 (1.3-33.0)	9.0±6.4 (0.94-23.6)	N.S.
Hemoglobina (mg/dl)	11.9±3.0 (7.3-36.7)	11.6±2.5 (6-16.6)	11.1±1.5 (9.1-13.6)	N.S.
Plaquetas ($10^3/\text{mm}^3$)	117.5±90.0 (0.19-504)	140.0±114.0 (1.9-579.0)	112.1±57.5 (37.0-233.0)	N.S.
A. de protrombina (%)	55±21 (5-100)	54±23 (10-100)	42±27 (8-100)	p<0.05
Bilirrubina total (mg/dl)	10.5±14.1 (0.4-62.3)	10.8±14.8 (0.5-62)	27.0±19.7 (1.7-69.9)	p<0.001
GOT (UI/L)	250±476 (6-439)	327±553 (13-2220)	732±1117 (31-4525)	N.S.
GPT (UI/L)	271±758 (6-8070)	541±1650 (14-9999)	860±1461 (33-6100)	N.S.
GGT (UI/L)	267±595 (13-4265)	240±380 (16-1945)	445±678 (21-2661)	N.S.

- TABLA XXXIII. Continuación.

FAL (UI/L)	453±654 (26-3345)	387±627 (31-3332)	548±262 (110-3846)	N.S.
LDH (UI/L)	283±346 (22-3200)	466±617 (102-2885)	657±986 (122-4145)	N.S.
Proteínas totales (g/dl)	6.4±1.0 (3.8-8.9)	6.3±0.7 (3.8-8.2)	5.6±0.66 (4.7-6.9)	<0.001
Albúmina (g/dl)	3.2±0.6 (1.5-5.1)	3.3±0.6 (2.2-5.0)	3.0±0.38 (2.2-3.8)	N.S.
Glucosa (mg/dl)	109.0±52.7 (46-444)	111.0±62 (33-319)	168.5±129.0 (53-510)	N.S.
Creatinina (mg/dl)	1.0±0.9 (0.2-0.9)	1.4±1.0 (0.1-4.1)	1.1±0.8 (0.3-3)	<0.05
P _i O ₂ (mmHg)	91±14 (56-142)	100±47 (68-302)	93±24 (51-148)	N.S.
P ₂ CO ₂ (mmHg)	33±4 (26-45)	33±4 (20-42)	33±4 (25-42)	N.S.

- TABLA XXXIV. Parámetros de laboratorio de los receptores analizados como variables con dos categorías.

	FI (n=153)	DI (n=43)	FP (n=18)	p
Leucocitos ($10^3/\text{mm}^3$)				N.S.
≤ 7.0	74.7%	56.4%	50.0%	
> 7.0	25.3%	43.6%	50.0%	
Hemoglobina (mg/dl)				N.S.
≤ 12.0	65.3%	60.4%	72.2%	
> 12.0	34.7%	39.6%	27.8%	
Plaquetas ($10^3/\text{mm}^3$)				N.S.
≤ 122.0	64.3%	55.0%	68.7%	
> 122.0	33.7%	45.0%	31.3%	
A. de protrombina (%)				N.S.
≤ 60	50.8%	48.7%	73.3%	
< 60	49.2%	51.3%	26.7%	
Bilirrubina total (mg/dl)				<0.001
≤ 1.2	73.0%	75.0%	31.2%	
> 1.2	27.0%	25.0%	68.8%	
GOT (UI/L)				N.S.
≤ 300	82.9%	80.0%	58.8%	
> 300	17.1%	20.0%	41.2%	
GPT (UI/L)				N.S.
≤ 375	85.5%	88.0%	58.8%	
> 375	14.5%	12.0%	41.2%	
GGT (UI/L)				N.S.
≤ 275	79.2%	88.0%	62.5%	
> 275	20.8%	12.0%	37.5%	

- TABLA XXXIV. Continuación.

FAL (UI/L)				N.S.
≤450	75.3%	83.0%	76.4%	
>450	25.7%	17.0%	23.6%	
LDH (UI/L)				N.S.
≤300	80.1%	59.4%	60.0%	
>300	19.9%	40.6%	40.0%	
Proteínas totales (g/dl)				<0.001
≤6.0	34.4%	27.0%	73.3%	
>6.0	65.6%	73.0%	26.7%	
Albúmina (g/dl)				N.S.
≤3.0	40.3%	32.4%	41.1%	
>3.0	59.7%	67.6%	58.9%	
Glucosa (mg/dl)				N.S.
≤115	73.4%	69.4%	50.0%	
>115	26.6%	30.6%	50.0%	
Creatinina (mg/dl)				<0.05
≤1.8	78.5%	68.3%	57.5%	
>1.8	21.5%	31.7%	42.5%	
P _a O ₂ (mmHg)				N.S.
≤93	58.7%	69.6%	58.3%	
>93	41.3%	30.4%	41.7%	
P _a CO ₂ (mmHg)				N.S.
≤33	55.2%	42.4%	50.0%	
>33	44.8%	57.6%	50.0%	

4.2.4. SEROLOGIA PREOPERATORIA DE LOS RECEPTORES.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar la distintas serologías preoperatorias en los tres grupos de estudio (Tabla XXXV).

- TABLA XXXV. Serología preoperatoria de los receptores.

	FI (n=153)	DI (n=43)	FP (n=18)	p
Serología VHA				N.S.
+	2.6%	2.3%	5.2%	
-	97.4%	97.7%	94.8%	
Antígeno HBs				N.S.
+	10.5%	23.2%	11.1%	
-	89.5%	76.8%	88.9%	
Anticuerpo antiHBc				N.S.
+	28.1%	41.8%	33.3%	
-	71.9%	58.2%	66.7%	
Serología VHC				N.S.
+	19.6%	4.6%	22.2%	
-	80.4%	95.4%	77.8%	
Serología CMV				N.S.
+	45.7%	39.5%	55.6%	
-	54.3%	60.5%	44.4%	
Serología Herpes				N.S.
+	38.5%	25.5%	27.8%	
-	61.5%	74.5%	32.2%	

- TABLA XXXV. Continuación.

Serología Varicela				N.S.
+	35.9%	20.9%	38.1%	
-	64.1%	79.1%	61.1%	
Serología Epstein-Barr				N.S.
+	37.9%	37.2%	22.2%	
-	62.1%	62.8%	77.8%	
Serología Toxoplasma				N.S.
+	16.9%	13.9%	22.2%	
-	83.1%	86.1%	77.8%	

4.2.5. ESTADO PRETRASPLANTE DEL RECEPTOR.

4.2.5.1. ASCITIS.

En la Tabla XXXVI se muestra la distribución de los receptores de los distintos grupos según la cantidad de ascitis que presentaron. No existió diferencia estadísticamente significativa al comparar los distintos grupos.

4.2.5.2. ENCEFALOPATIA HEPATICA.

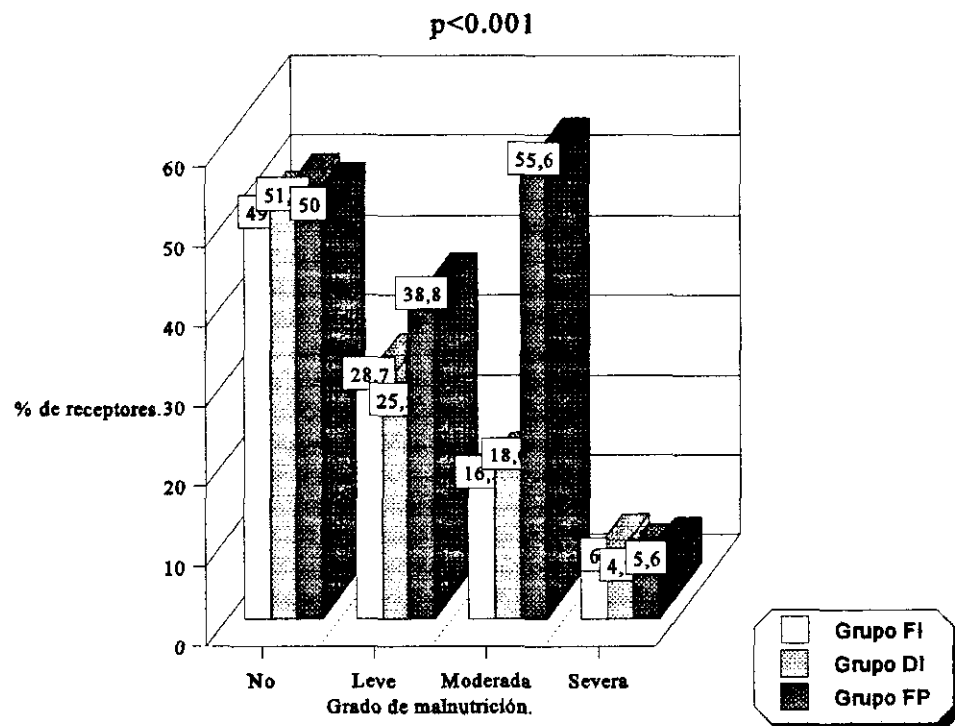
No hubo diferencia estadísticamente significativa al considerar la presencia de encefalopatía hepática y su grado en los distintos grupos (Tabla XXXVI).

4.2.5.3. CLASIFICACION CHILD-PUGH.

En la Tabla XXXVI se muestra la distribución de los receptores según la clasificación de *Child-Pugh*. No hay diferencias estadísticamente significativas en el análisis comparativo entre los grupos objeto de estudio.

4.2.5.4. MALNUTRICION.

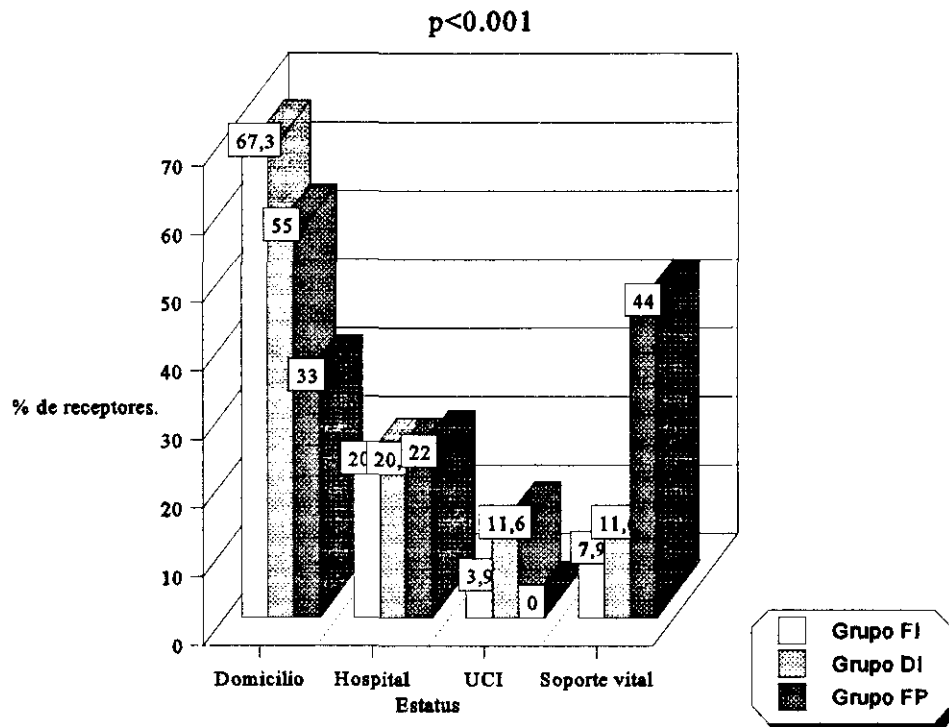
La presencia de malnutrición y su grado se correlacionaron con el desarrollo de cuadros de disfunción inicial del injerto (Tabla XXXVI, Figura 11).



- FIGURA 11. Malnutrición en el receptor.

4.2.5.5. ESTATUS UNOS.

La distribución de los receptores según la clasificación del estado preoperatorio de la UNOS mostró diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos objeto de estudio (Tabla XXXVI, Figura 12). Los receptores que se encontraban en UCI, con o sin soporte vital, presentaron un mayor índice de alteraciones importantes de la función hepática postrasplante.



- FIGURA 12. Estado pretrasplante según la clasificación de la *United Network for Organ Sharing*.

- TABLA XXXVI. Estado preoperatorio de los receptores.

	FI (n=153)	DI (n=43)	FP (n=18)	p
Ascitis				N.S.
No	34.7%	30.2%	55.6%	
<1 l	24.8%	27.9%	16.7%	
1-3 l	16.9%	18.6%	16.7%	
>3 l	23.6%	23.3%	11.0%	
Encefalopatía				N.S.
No	56.0%	53.4%	33.0%	
Grado I	20.0%	18.7%	22.3%	
Grado II	7.2%	9.3%	11.2%	
Grado III	9.6%	9.3%	11.25	
Grado IV	7.2%	9.3%	22.3%	
Malnutrición				<0.001
No	49.0%	51.2%	50.0%	
Leve	28.7%	25.5%	38.8%	
Moderada	16.35	18.6%	55.6%	
Severa	6.0%	4.7%	5.6%	
Child-Pugh				N.S.
Grado A	15.0%	25.6%	5.6%	
Grado B	35.9%	28.0%	27.7%	
Grado C	49.1%	46.4%	66.6%	

- TABLA XXXIV. Continuación.

Estatus UNOS				<0.001
Domicilio	67.3%	55.0%	33.0%	
Hospital	20.9%	20.9%	22.0%	
UCI	3.9%	11.6%	0%	
Soporte vital	7.9%	11.6%	44.0%	

4.2.6. COMPATIBILIDAD DONANTE-RECEPTOR.

4.2.6.1. GRUPO SANGUINEO ABO DEL DONANTE.

No han existido diferencias estadísticamente significativas al comparar la distribución de los donantes en los tres grupos de estudio según su grupo sanguíneo ABO (Tabla XXXVII).

- TABLA XXXVII. Grupo sanguíneo ABO de los donantes.

	FI (n=153)	DI (n=43)	FP (n=18)	p
Grupo ABO				N.S.
A	46.8%	46.5%	36.9%	
B	7.9%	11.6%	10.5%	
AB	6.5%	6.7%	0%	
O	38.8%	35.2%	52.6%	

4.2.6.2. GRUPO SANGUINEO ABO DEL RECEPTOR.

No hubo diferencia estadísticamente significativa al comparar la distribución de los receptores de los tres grupos según su grupo sanguíneo ABO (Tabla XXXVIII).

- TABLA XXXVIII. Grupo sanguíneo ABO de los receptores.

	FI (n=153)	DI (n=43)	FP (n=18)	p
Grupo ABO				N.S.
A	48.9%	51.1%	38.9%	
B	7.5%	11.7%	11.1%	
AB	6.2%	11.7%	11.1%	
O	37.4%	25.5%	38.9%	

4.2.6.3. COMPATIBILIDAD ABO.

El análisis de la distribución de la compatibilidad ABO entre donante y receptor en los grupos en estudio no demostró la existencia de diferencias estadísticas (Tabla XXXIX).

- TABLA XXXIX. Compatibilidad ABO entre donante-receptor.

	FI (n=153)	DI (n=43)	FP (n=18)	p
Isogrupo	90.1%	83.7%	86.7%	N.S.
Compatible	7.7%	11.6%	9.8%	N.S.
Incompatible	2.2%	4.7%	3.5%	N.S.

4.3. CARACTERISTICAS DEL PERIODO PEROPERATORIO.

4.3.1. CARACTERISTICAS TECNICAS.

4.3.1.1. TAMAÑO DEL INJERTO.

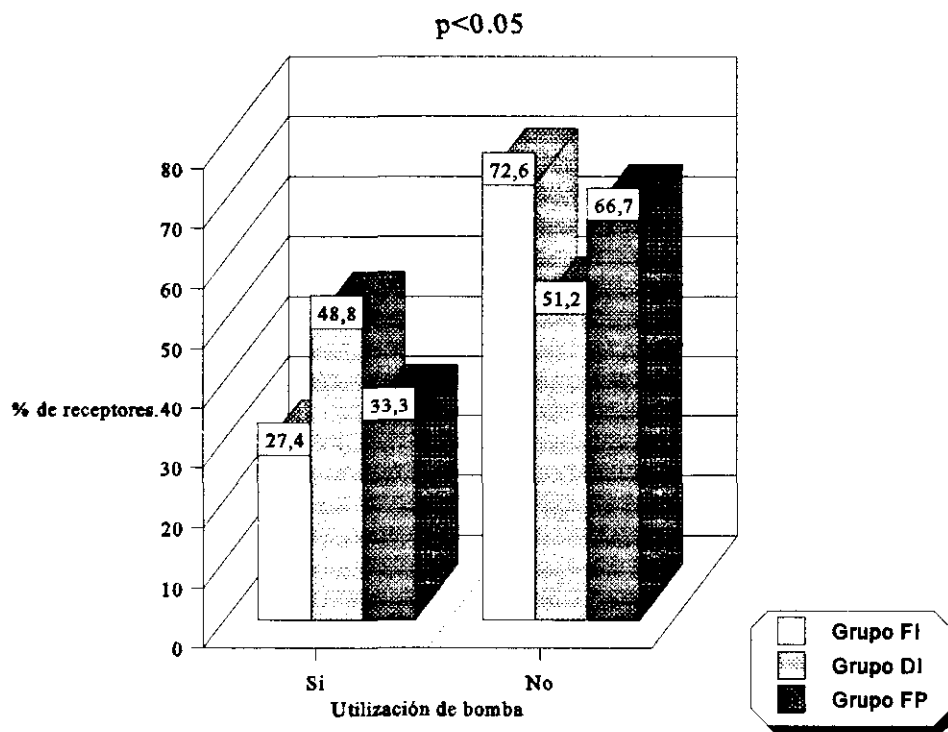
La existencia de desproporción entre el donante y el receptor no se correlacionó con el desarrollo de alteraciones de la función inicial del injerto (Tabla XL).

4.3.1.2. UTILIZACION DE BOMBA.

La utilización de bypass portosistémico se correlacionó con la frecuencia de aparición de disfunción inicial del injerto y fallo primario (Tabla XL, Figura 13)

4.3.1.3. LAVADO PRERREPERFUSION.

No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos según la realización o no de lavado prerreperfusión del injerto (Tabla XL).



- FIGURA 13. Utilización de bomba veno-venosa de circulación extracorpórea.

4.3.1.4. TROMBOSIS PORTAL

No encontramos significación estadística al considerar la existencia de trombosis portal en los distintos grupos en estudio (Tabla XL).

- TABLA XL. Características técnicas del período peroperatorio.

	FI (n=153)	DI (n=43)	FP (n=18)	p
Desproporción				N.S.
Sí	5.8%	6.9%	11.1%	
No	94.2%	93.1%	88.9%	
Utilización de bomba				
Sí	27.4%	48.8%	33.3%	<0.05
No	72.6%	51.2%	66.7%	
Lavado prerperfusión				N.S.
Sí	60.2%	60.4%	61.1%	
No	39.8%	39.6%	38.9%	
Trombosis portal				N.S.
Sí	7.0%	9.0%	0%	
No	93.0%	91.0%	100.0%	

4.3.1.5. ANASTOMOSIS ARTERIAL.

No hubo diferencia estadísticamente significativa al comparar los tipos de anastomosis arterial de los tres grupos (Tabla XLI).

4.3.1.6. ANASTOMOSIS BILIAR.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar el tipo de anastomosis biliar realizada (Tabla XLI).

- TABLA XLI. Tipo de anastomosis arterial y biliar.

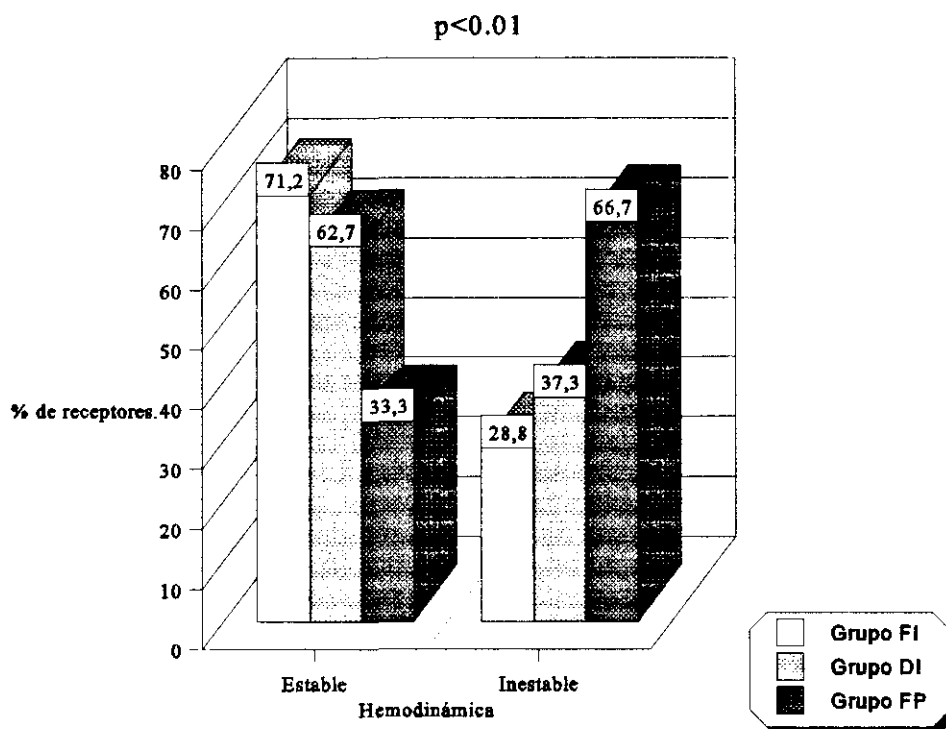
	FI (n=153)	DI (n=43)	FP (n=18)	p
Anastomosis arterial				N.S.
TC-TC	48.1%	32.4%	30.7%	
TC-HC	17.65	29.4%	38.5%	
HEP-HEP	19.6%	11.7%	23.0%	
HEP-TC	14.7%	26.5%	7.8%	
Anastomosis biliar				N.S.
CL-CL	31.4%	27.9%	25.0%	
CL-CL+T	52.8%	62.7%	56.2%	
HY	13.8%	9.4%	18.8%	

TC-TC: Tronco celiaco del donante a tronco celiaco del receptor. TC-HC: Tronco celiaco del donante a hepática común del receptor. HEP-HEP: Hepática del donante a hepática del receptor. HEP-TC: Hepática del donante a tronco celiaco del receptor. CL-CL: Colédoco-coledocostomía termino-terminal. CL-CL+T: Colédoco-coledocostomía termino-terminal con tubo en T. HY: Hepático-yeyunostomía en Y de Roux.

4.3.2. MANEJO ANESTESICO.

4.3.2.1. ESTABILIDAD HEMODINAMICA.

Existió una correlación entre la presencia de inestabilidad hemodinámica durante el período intraoperatorio y el desarrollo de un cuadro de disfunción primaria, fundamentalmente de fallo primario (Tabla XLII, Figura 14).



- FIGURA 14. Hemodinámica intraoperatoria.

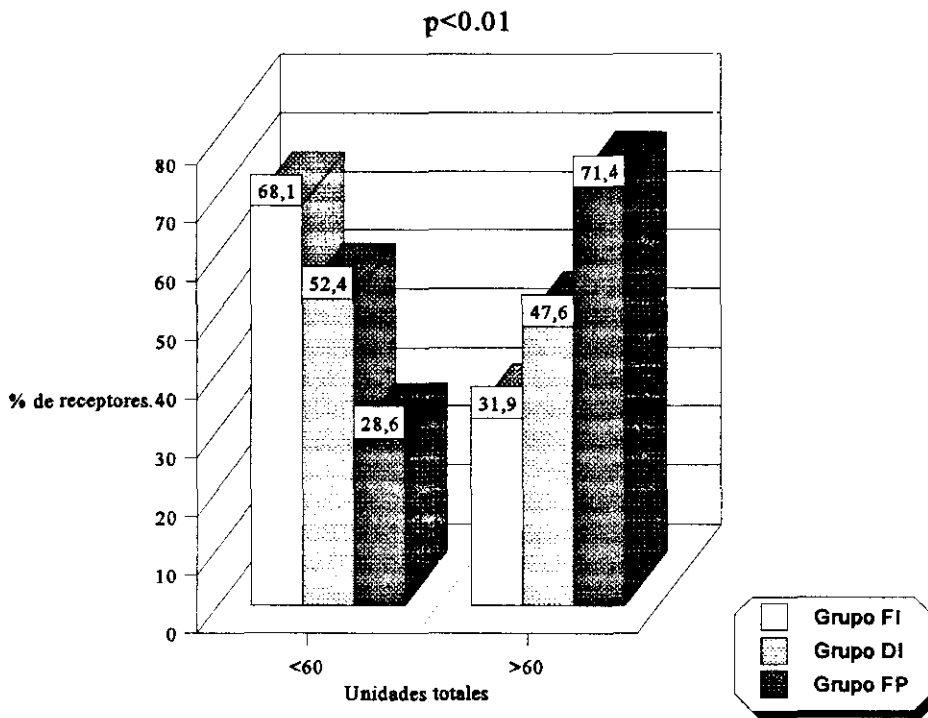
4.3.2.2. REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES.

Hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar los requerimientos transfusionales de hemoderivados, excepto de plaquetas, en los tres grupos en estudio (Tabla XLII, Figuras 15, 16, 17, 18).

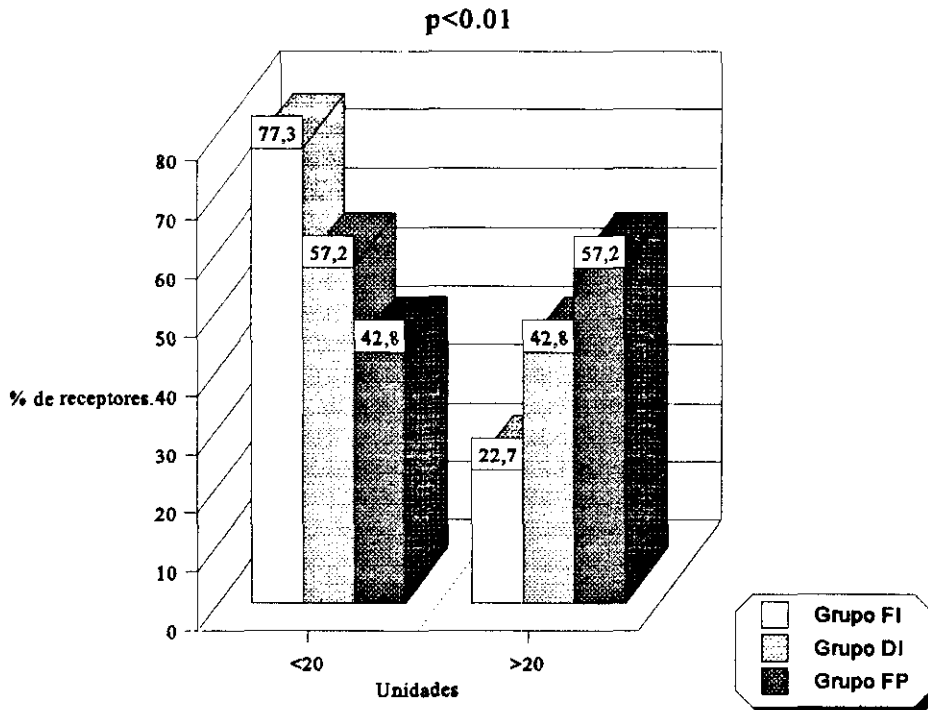
- TABLA XLII. Estado hemodinámico peroperatorio y requerimientos transfusionales.

	FI (n=153)	DI (n=43)	FP (n=18)	p
Hemodinámica				<0.01
Estable	71.2%	62.7%	33.3%	
Inestable	28.8%	37.3%	66.7%	
Transfusiones (U totales)	40.7±39.7 (0-326)	61.9±44.8 (0-182)	85.8±87.4 (0-334)	<0.01
≤60	68.1%	52.4%	28.6%	
>60	31.9%	47.6%	71.4%	
Hematíes (U)	15.6±19.0 (0-160)	23.7±19.4 (0-77)	32.8±38.3 (0-151)	<0.01
≤20	77.3%	57.2%	42.8%	
>20	22.7%	42.8%	57.2%	
Plasma (U)	16.1±14.1 (0-90)	21.1±16.5 (0-77)	35.5±37.0 (0-144)	<0.05
≤15	51.5%	53.6%	21.4%	
>15	48.5%	46.4%	78.6%	
Plaquetas (U)	5.2±7.6 (0-56)	8.9±9.3 (0-50)	8.8±9.2 (0-27)	N.S.
≤5	39.8%	28.1%	27.3%	
>5	61.2%	71.9%	72.7%	
Crioprecipitados (U)	4.3±7.7 (0-55)	6.9±9.5 (0-50)	8.6±9.3 (0-30)	<0.001
≤5	67.4%	30.0%	30.0%	
>5	32.5%	70.0%	70.0%	

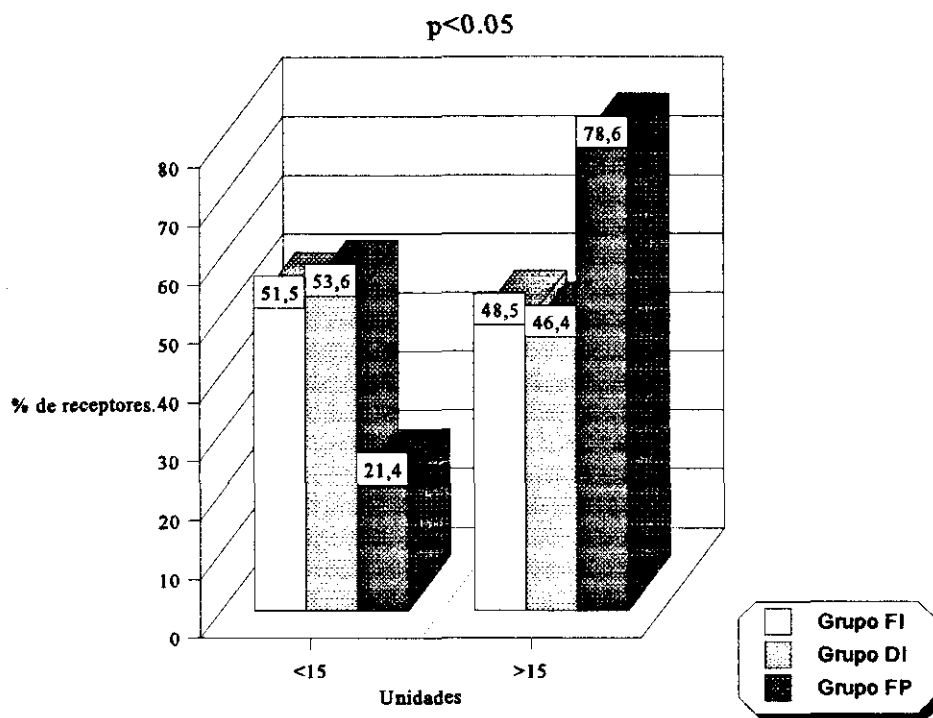
- Los puntos de corte estan basados en los requerimientos medios de los receptores de la muestra.



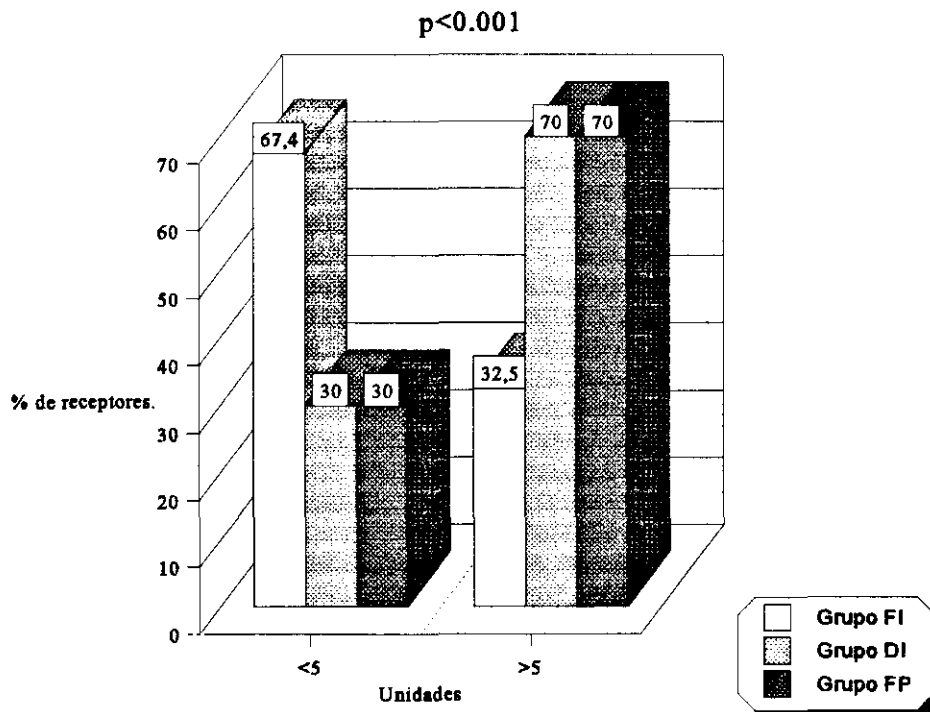
- FIGURA 15. Unidades totales de hemoderivados transfundidos.



- FIGURA 16. Unidades de concentrado de hemáties transfundidas.



- FIGURA 17. Unidades de plasma transfundidas.

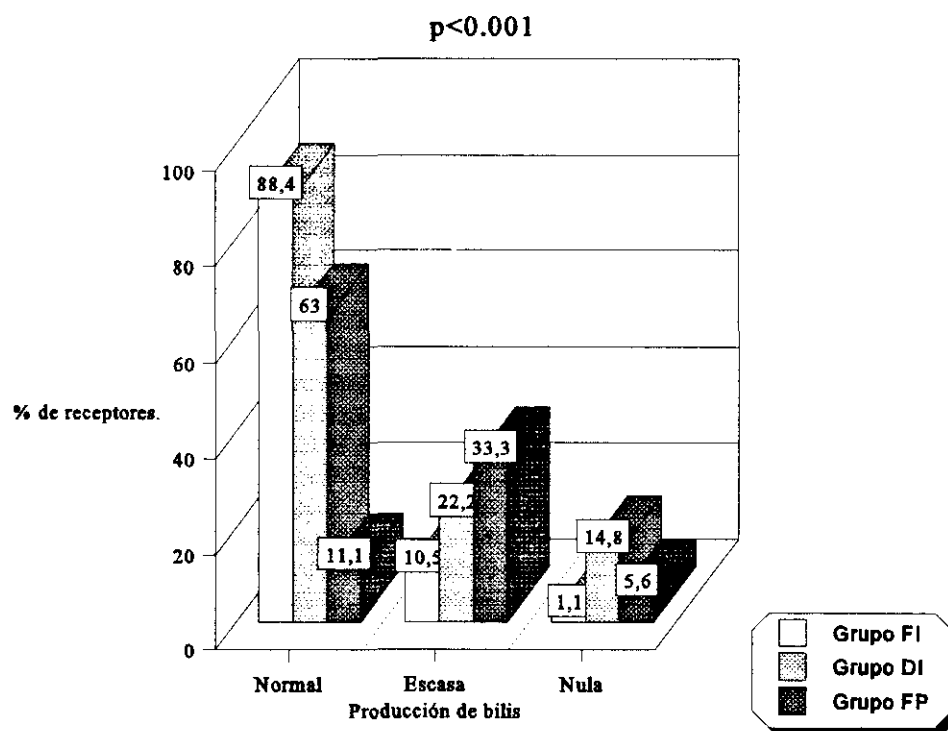


- FIGURA 18. Unidades de crioprecipitados transfundidas.

4.3.3. FUNCION INMEDIATA DEL INJERTO.

4.3.3.1. PRODUCCION DE BILIS INTRAOPERATORIA.

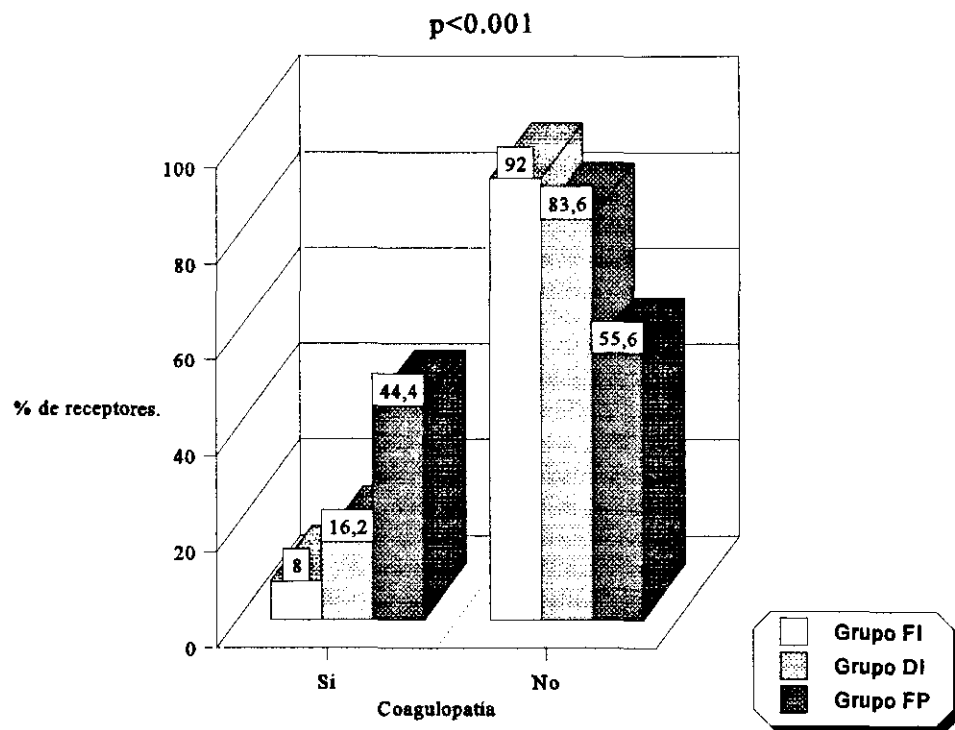
La producción de bilis tras la reperusión del injerto resultó ser significativamente diferente en los tres grupos (Tabla XLIII, Figura 19).



- FIGURA 19. Producción de bilis en el periodo peroperatorio.

4.3.3.2. COAGULOPATIA INTRAOPERATORIA.

La existencia de coagulopatía intraoperatoria tras la reperfusión del injerto se correlacionó con el desarrollo de cuadros de disfunción primaria del injerto, de modo significativo con cuadros de fallo primario (Tabla XLIII, Figura 20).



- FIGURA 20. Coagulopatía en el período peroperatorio.

- TABLA XLIII. Producción de bilis y existencia de coagulopatía intraoperatorias tras la reperfusión del injerto.

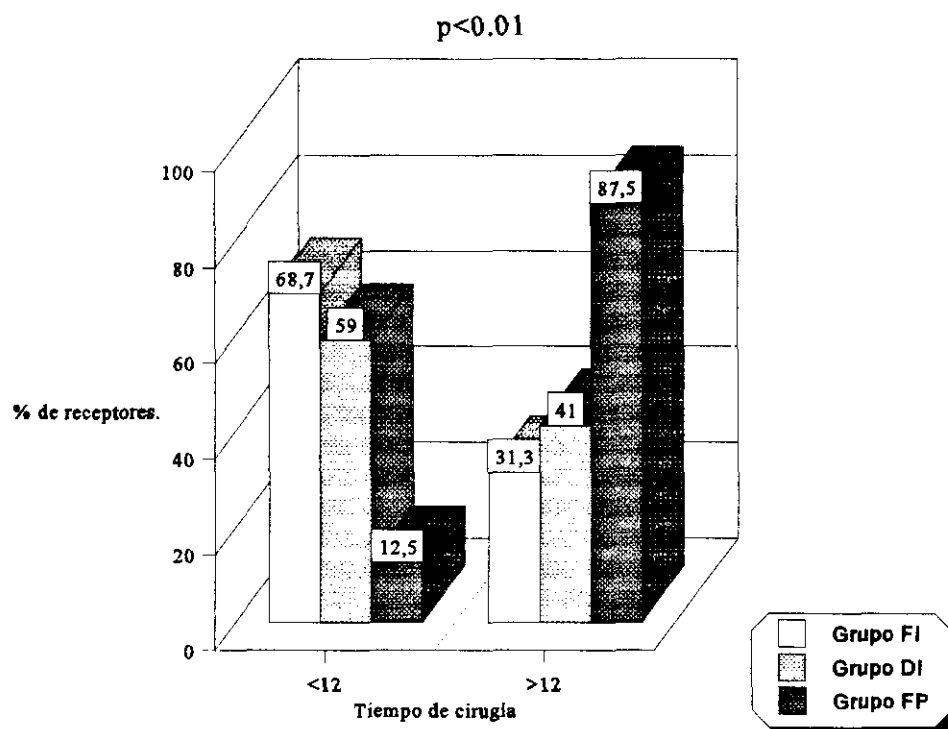
	FI (n=153)	DI (n=43)	FP (n=18)	p
Coagulopatía				<0.001
Sí	8.0%	16.2%	44.4%	
No	92.0%	83.6%	55.6%	
Producción de bilis				<0.001
Normal	88.4%	63.0%	11.1%	
Escasa	10.5%	22.2%	33.3%	
Nula	1.1%	14.8%	5.6%	

4.3.4. DURACION DE LA CIRUGIA.

Los pacientes con disfunción primaria presentaron tiempos de cirugía sensiblemente mayores en los casos de función inmediata adecuada. Los distintos tiempos de cirugía y la significación estadística de la comparación se muestran en la Tabla XLIV y Figura 21.

- TABLA XLIV. Duración de la cirugía.

	FI (n=153)	DI (n=43)	FP (n=18)	p
Tiempo de cirugía (h)	11.3±3.1 (5-23)	12.3±2.7 (8-18)	16.2±3.4 (10-21)	<0.01
≤12	68.7%	59.0%	12.5%	
>12	31.3%	41.0%	87.5%	

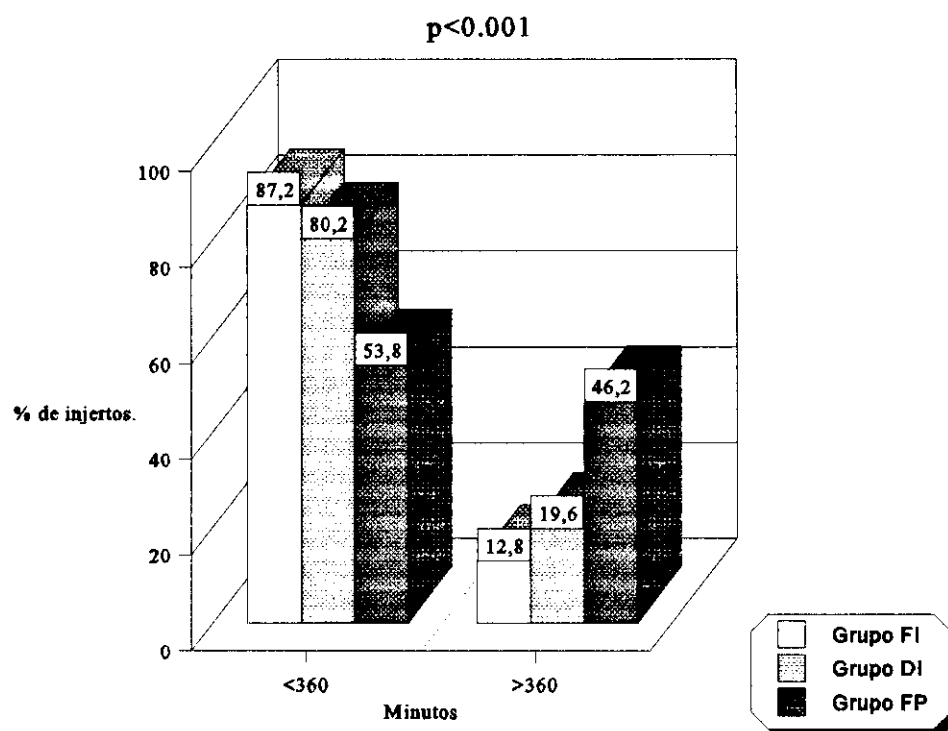


- FIGURA 21. Duración de la cirugía.

4.3.5. TIEMPOS DE ISQUEMIA.

4.3.5.1. TIEMPO DE ISQUEMIA FRÍA.

Existió diferencia estadísticamente significativa al comparar los tiempos de isquemia fría de los tres grupos de pacientes en estudio (Tabla XLV, Figura 22).



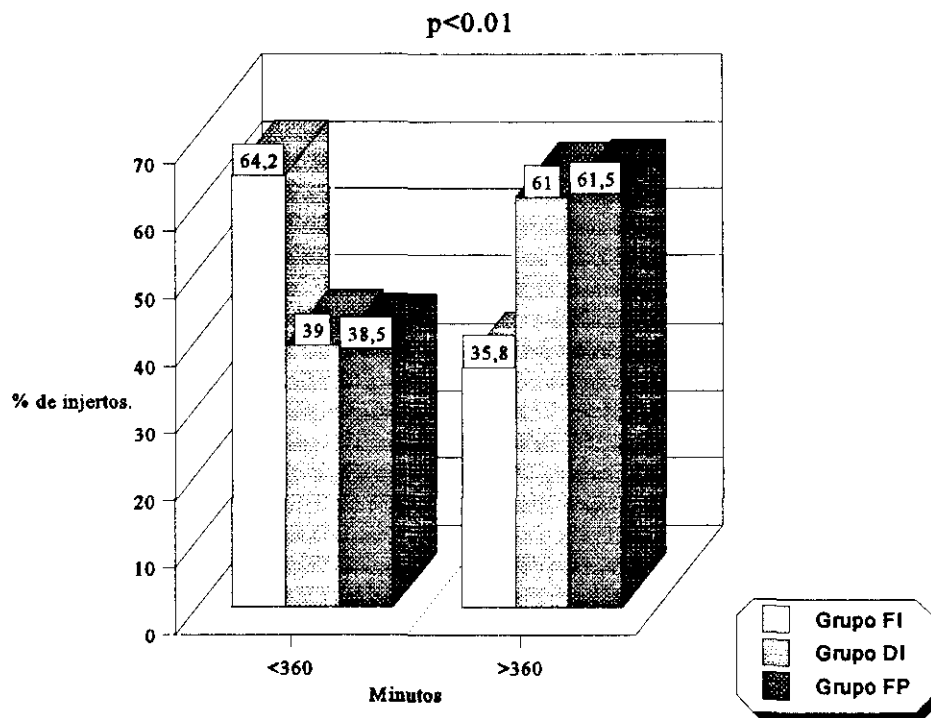
- FIGURA 22. Tiempo de isquemia fría.

4.3.5.2. TIEMPO DE ISQUEMIA CALIENTE.

No hubo diferencia estadísticamente significativa al comparar los tiempos de isquemia caliente de los tres grupos (Tabla XLV).

4.3.5.3. TIEMPO DE ISQUEMIA TOTAL.

Encontramos diferencias con resultados significativos al realizar la comparación estadística de los tiempos de isquemia total registrados (Tabla XLV, Figura 23).



- FIGURA 23. Tiempo total de isquemia.

- TABLA XLV. Tiempos de isquemia.

	FI (n=153)	DI (n=43)	FP (n=18)	p
Tiempo de isquemia fría (min)	272.5±132.0 (18-1056)	309.2±67.0 (168-540)	393±184.1 (204-1008)	<0.001
≤360	87.2%	80.2%	53.8%	
>360	12.8%	19.6%	46.2%	
Tiempo de isquemia caliente (min)	70.0±28.1 (33-240)	67.3±13.2 (45-100)	65.8±15.5 (45-90)	N.S.
≤60	37.5%	45.2%	53.9%	
>60	61.5%	54.8%	46.1%	
Tiempo de isquemia total (min)	342.5±138.8 (126-1120)	376.5±78.9 (230-605)	459.2±199.3 (274-1060)	<0.01
≤360	64.2%	39.0%	38.5%	
>360	35.8%	61.0%	61.5%	

- Los puntos de corte se han considerado teniendo en cuenta los valores medios obtenidos para la muestra.

4.4. VALORES DE LABORATORIO EN EL PERIODO POSOPERATORIO.

En los siguientes apartados se presentarán los valores medios de los parámetros de laboratorio de los tres grupos de pacientes medidos los días 1º, 3º, 7º y al alta, en los trasplantes con función inicial adecuada y con disfunción inicial. En los pacientes con fallo primario corresponden a los valores medidos los días 1º, 3º y el día del exitus o del retrasplante.

4.4.1. BILIRRUBINA TOTAL.

Todos los valores medios de bilirrubina total, excepto el valor al alta, presentaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla XLVI , Figura 24).

4.4.2. TRANSAMINASAS.

Los valores de transaminasas resultaron ser significativamente diferentes en los tres grupos excepto al alta. Las cifras de GPT al 1º y 3º días presentaron menor significación estadística que los demás valores (Tablas XLVII y XLVIII , Figuras 25 y 26).

4.4.3. GGT.

Unicamente la GGT al 3º día postrasplante presentó diferencias estadísticamente significativas (Tabla XLIX, Figura 27).

4.4.4. FOSFATASA ALCALINA.

No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar los valores de fosfatasa alcalina posoperatoria (Tabla L, Figura 28).

4.4.5. LDH.

Existieron diferencias estadísticamente significativas en todos los valores de LDH comparados, aunque con diferentes niveles de significación (Tabla LI, Figura 29).

4.4.6. ACTIVIDAD DE PROTROMBINA.

La comparación de las cifras de actividad de protrombina durante los días considerados demostraron diferencias significativas excepto al alta (Tabla LII, Figura 30).

4.4.7. PLAQUETAS.

Sólo la cifra de plaquetas al 7º día, al día del trasplante o cuando se produjo el exitus por fallo primario, resultó ser estadísticamente significativa (Tabla LIII, Figura 31).

4.4.8. PROTEINAS TOTALES.

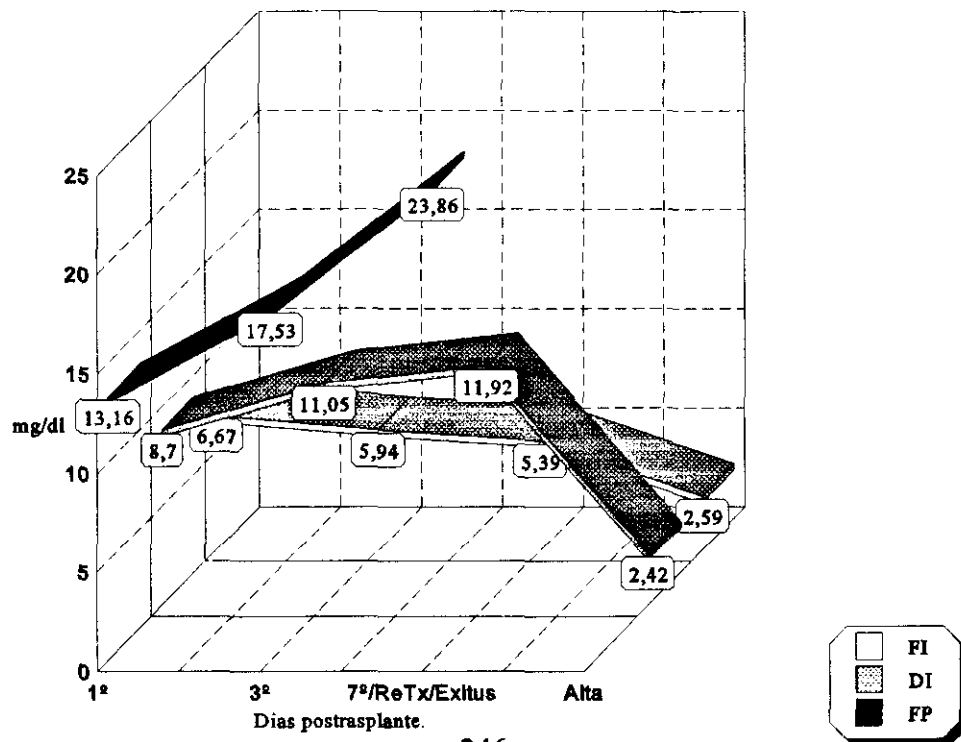
Los valores de las proteínas totales postrasplante fueron estadísticamente diferentes durante el 1º día postrasplante (Tabla LIV, Figura 32).

4.4.9. ALBUMINA.

Únicamente los valores de albúmina al 7º día postrasplante y al alta mostraron diferencias estadísticamente significativa (Tabla LV, Figura 33).

- TABLA XLVI. Bilirrubina total postrasplante (mg/dl).

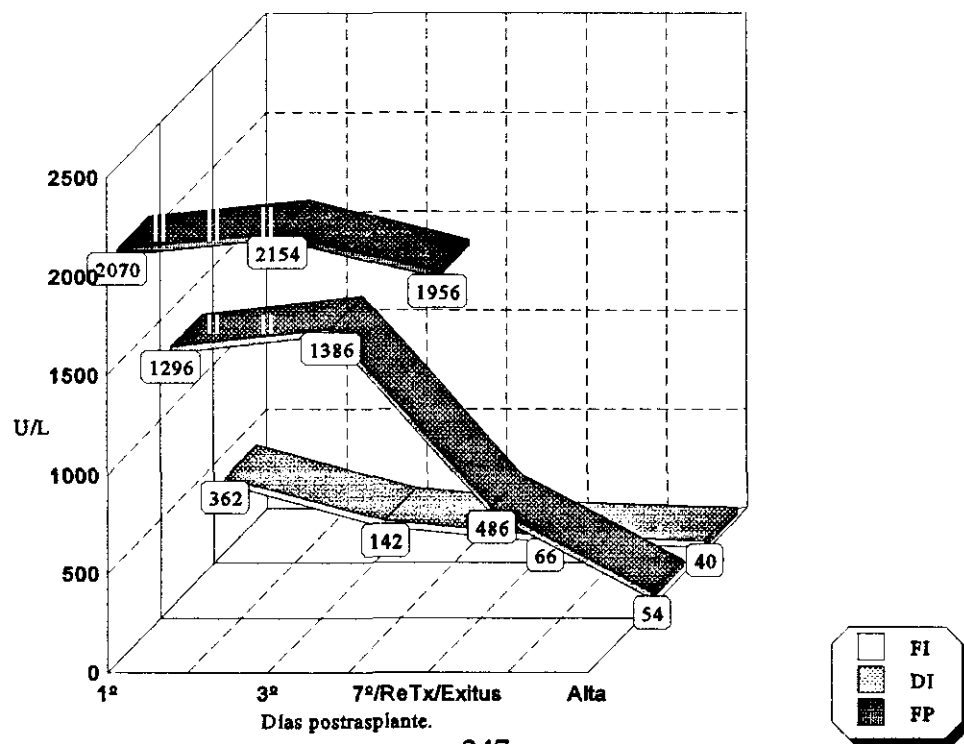
	FI (n=153)	DI (n=43)	FP (n=18)	p
1º día.	6.6±8.0 (0.4-59.0)	8.7±6.2 (1.2-32.0)	13.1±7.5 (4.1-28.0)	<0.001
3º día.	5.9±7.2 (0.7-57)	11.0±8.8 (1.3-47.3)	17.8±10.2 (8.1-47.7)	<0.001
7º día.	5.3±6.9 (0.7-62.0)	11.9±8.5 (1.4-31.2)	23.8±9.8 (11.5-34.2)	<0.001
Alta.	2.5±4.2 (0.5-36.0)	2.4±2.1 (0.7-12.0)		N.S.



- FIGURA 24. Bilirrubina total postrasplante

- TABLA XLVII. GOT postrasplante (U/L).

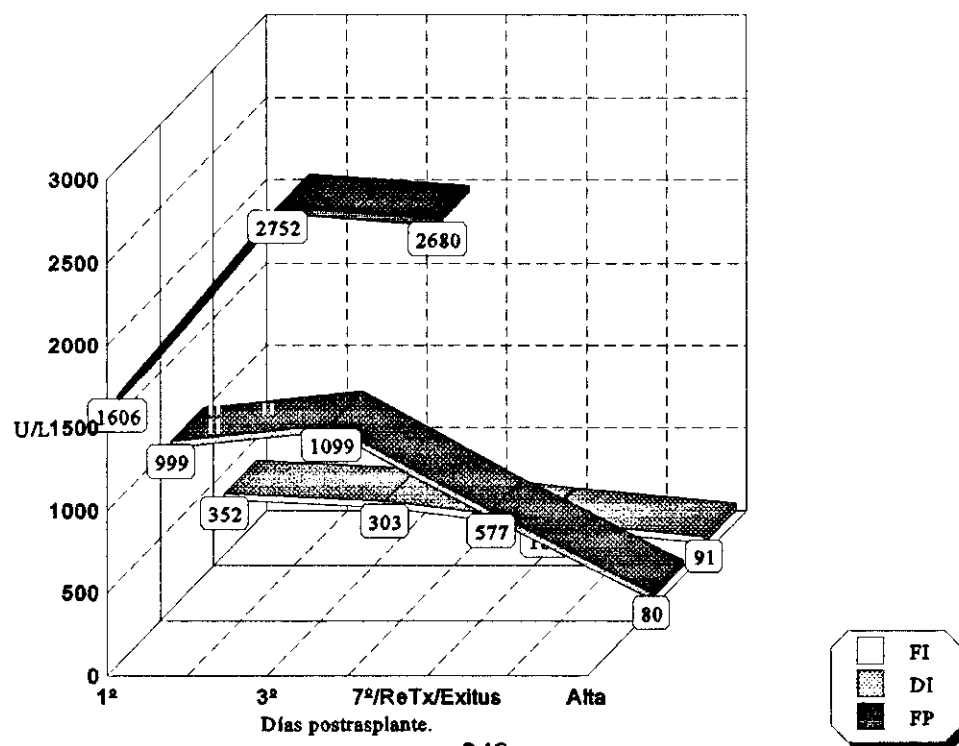
	FI (n=153)	DI (n=43)	FP (n=18)	p
1º día.	362±340 (33-2660)	1296±1125 (56-4980)	2070±1052 (875-4300)	<0.001
3º día.	142±122 (14-603)	1386±724 (38-2925)	2154±1509 (208-4525)	<0.001
7º día.	66±60 (12-403)	486±872 (29-4490)	1956±2964 (29-7728)	<0.001
Alta.	40±47 (6-273)	54±64 (10-347)		N.S.



- FIGURA 25. GOT postrasplante.

- TABLA XLVIII. GPT postrasplante (U/L).

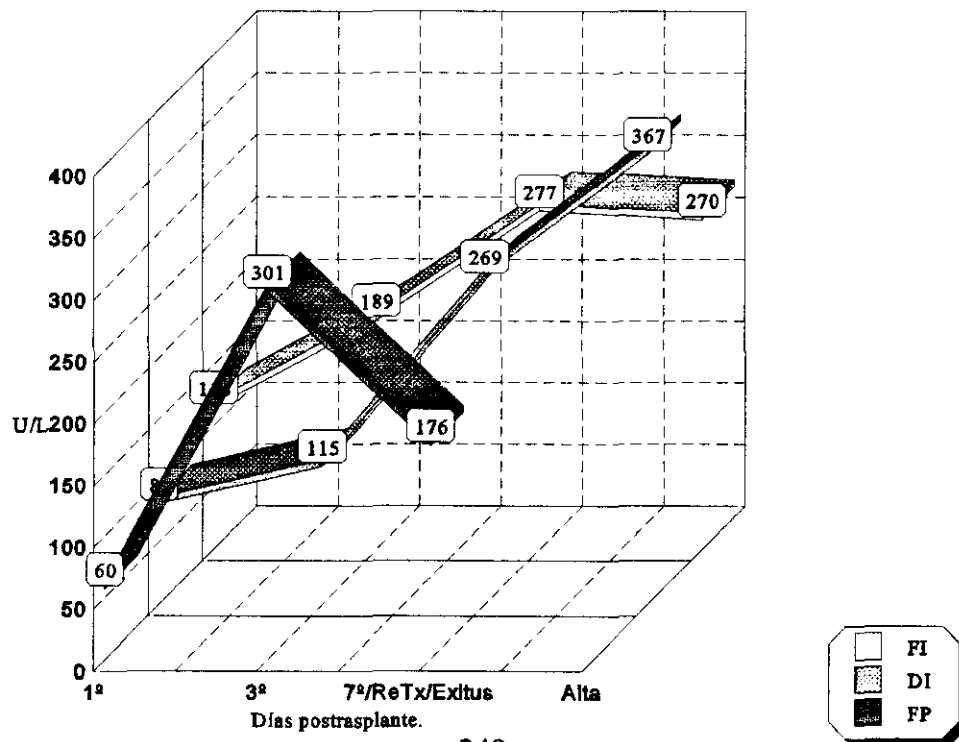
	FI (n=153)	DI (n=43)	FP (n=18)	P
1º día.	352±290 (35-1359)	999±785 (88-4840)	1606±1649 (340-5825)	<0.01
3º día.	303±202 (6-936)	1099±754 (38-3709)	2752±2703 (441-8070)	<0.01
7º día.	186±106 (16-495)	577±458 (110-2054)	2680±2325 (513-7630)	<0.001
Alta.	91±110 (8-655)	80±66 (10-28)		N.S.



- FIGURA 26. GPT postrasplante.

- TABLA XLIX. GGT postrasplante (U/L).

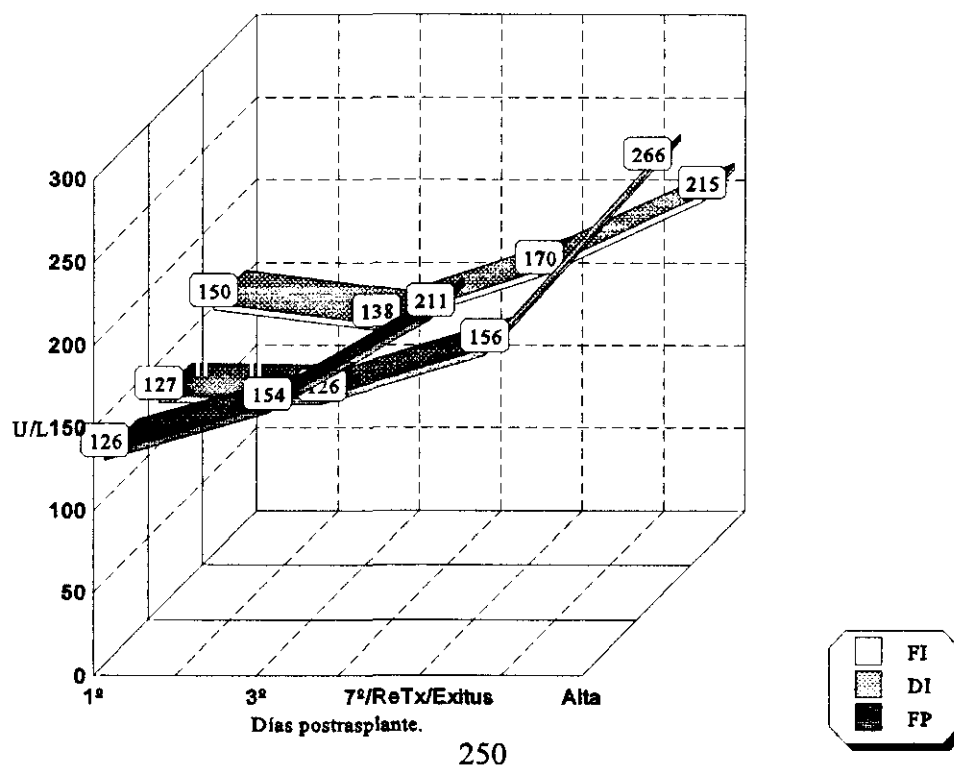
	FI (n=153)	DI (n=43)	FP (n=18)	p
1º día.	118±280 (11-2240)	84±121 (15-747)	60±34 (18-132)	N.S.
3º día.	189±160 (12-963)	115±108 (10-537)	301±580 (28-2110)	<0.001
7º día.	277±187 (36-866)	269±274 (40-1620)	176±152 (5-418)	N.S.
Alta.	270±351 (17-2219)	367±465 (42-2080)		N.S.



-FIGURA 27. GGT postrasplante.

- TABLA L. Fosfatasa alcalina postrasplante (U/L).

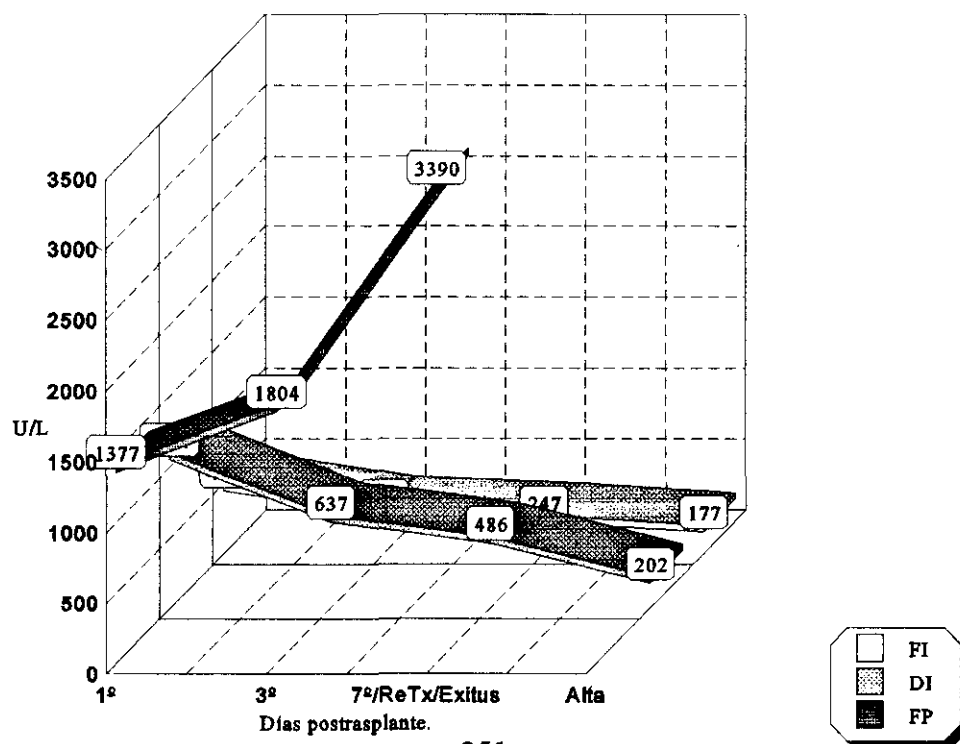
	FI (n=153)	DI (n=43)	FP (n=18)	p
1º día.	150±325 (32-3286)	127±200 (48-1337)	126±141 (36-623)	N.S.
3º día.	138±109 (32-850)	126±104 (50-694)	154±112 (50-488)	N.S.
7º día.	170±133 (9-988)	156±214 (58-1446)	211±111 (65-375)	N.S.
Alta.	215±246 (37-2262)	266±289 (30-1670)		N.S.



- FIGURA 28. Fosfatasa alcalina postrasplante.

- TABLA LI. LDH postrasplante (U/L).

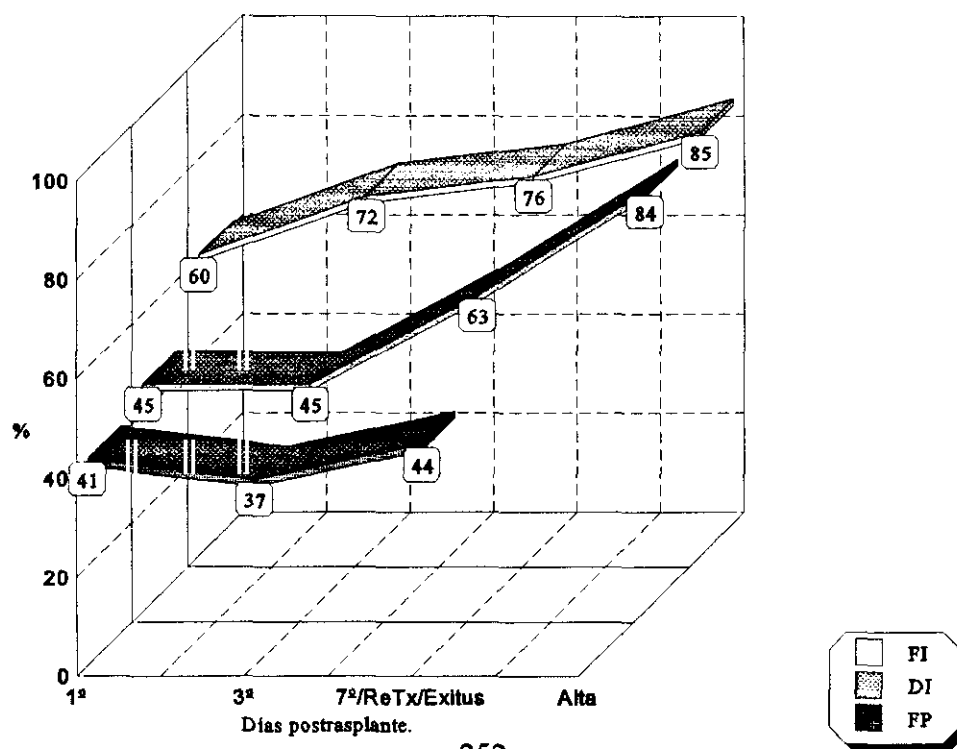
	FI (n=153)	DI (n=43)	FP (n=18)	p
1º día.	469±309 (35-2190)	1077±815 (292-5060)	1377±834 (640-3275)	<0.001
3º día.	294±130 (136-891)	637±415 (181-2121)	1804±1175 (400-4145)	<0.001
7º día.	247±108 (88-830)	486±614 (132-3877)	3390±5600 (281-14580)	<0.05
Alta.	177±70 (29-500)	202±83 (112-390)		<0.05



- FIGURA 29. LDH postrasplante.

- TABLA LII. Actividad de protrombina postrasplante (% sobre el control).

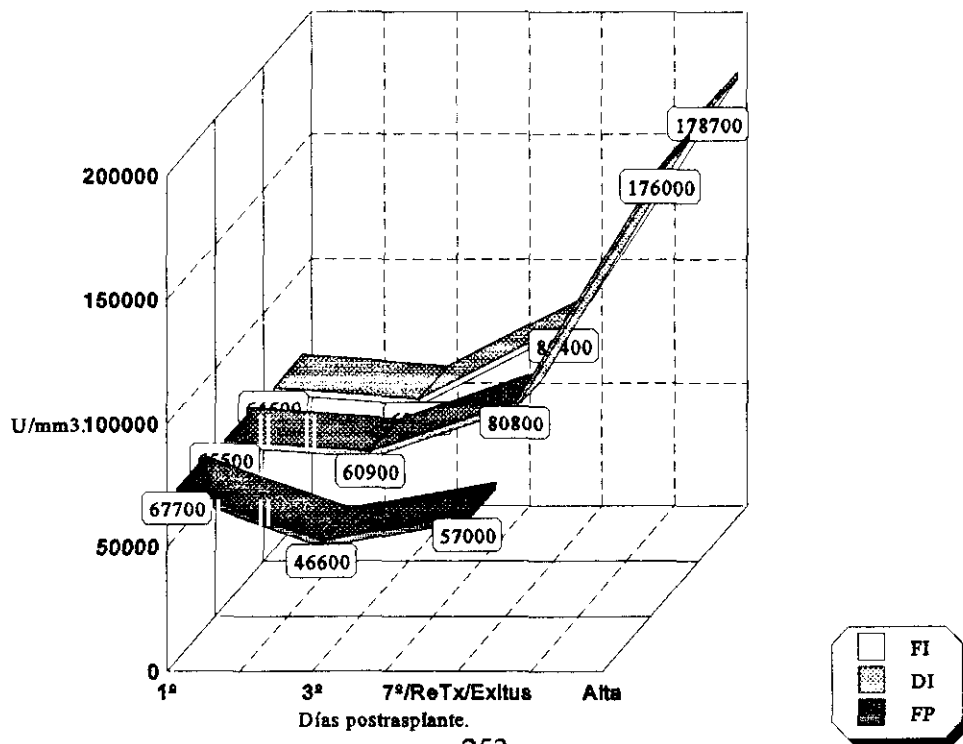
	FI (n=153)	DI (n=43)	FP (n=18)	p
1 ^o día.	60±17 (20-100)	45±16 (21-96)	41±12 (17-65)	<0.001
3 ^o día.	72±15 (35-100)	45±12 (13-90)	37±10 (21-55)	<0.001
7 ^o día.	76±15 (32-100)	63±20 (25-100)	44±14 (23-58)	<0.001
Alta.	85±11 (59-100)	84±11 (59-100)		N.S.



- FIGURA 30. Actividad de protrombina postrasplante.

- TABLA LIII. Plaquetas postrasplante ($10^3/\text{mm}^3$).

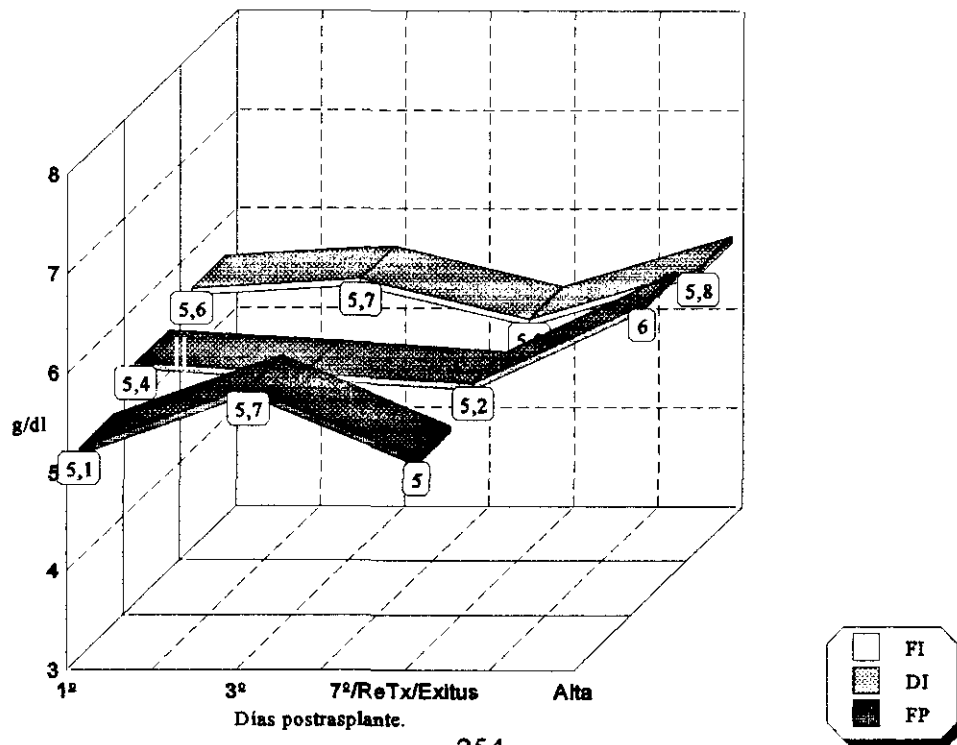
	FI (n=153)	DI (n=43)	FP (n=18)	p
1º día.	64.5±38.8 (7.5-23.2)	65.5±34.8 (21-116)	67.7±37.6 (30-136)	N.S.
3º día.	60±35.2 (18-216)	60.9±34.6 (15-148)	46.6±26.8 (16-102)	N.S.
7º día.	89.4±50.2 (13-303)	80.8±44.2 (6.3-221)	57±25.7 (35-99)	<0.001
Alta.	17.8±86.3 (26-470)	176±81.9 (20-343)		N.S.



- FIGURA 31. Plaquetas postrasplante.

- TABLA LIV. Proteínas totales postrasplante (g/dl).

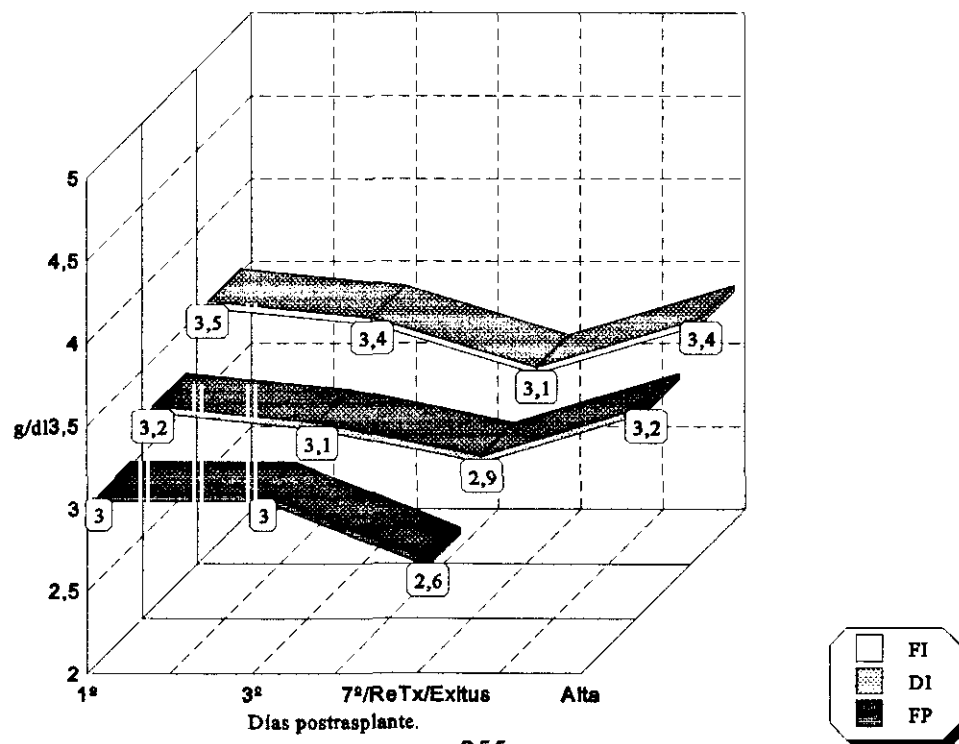
	FI (n=153)	DI (n=43)	FP (n=18)	p
1º día.	5.6±0.8 (3.8-8.1)	5.4±0.5 (4.1-6.6)	5.1±0.8 (2.4-5.8)	<0.05
3º día.	5.7±0.7 (3.2-7.6)	5.3±0.5 (3.2-6.2)	5.7±0.3 (5.4-6.2)	N.S.
7º día.	5.3±0.7 (0.9-7.4)	5.2±0.6 (3.9-6.9)	5±0.6 (5-6.1)	N.S.
Alta.	5.8±0.6 (4.5-8.0)	6.0±0.8 (3.6-7.0)		N.S.



- FIGURA 32. Proteínas totales postrasplante.

- TABLA LV. Albúmina postrasplante (g/dl).

	FI (n=153)	DI (n=43)	FP (n=18)	p
1º día.	3.5±0.6 (1.3-5.1)	3.2±0.5 (2-4.1)	3.0±0.6 (1.6-4.2)	N.S.
3º día.	3.4±0.5 (2.1-5.2)	3.1±0.4 (2.1-4.0)	3.0±1.0 (1.2-3.8)	N.S.
7º día.	3.1±0.5 (2.1-5.2)	2.9±0.4 (2.2-3.8)	2.6±0.3 (1.8-3.9)	<0.001
Alta.	3.4±0.5 (2.4-6.1)	3.2±0.5 (1.9-4.0)		<0.05



- FIGURA 33. Albúmina postrasplante.

4.5. FACTORES PREDICTIVOS DE LA DISFUNCION PRIMARIA.

4.5.1. FACTORES CON CORRELACION EN EL ANALISIS UNIVARIABLE.

Las variables que han mostrado significación estadística en el estudio univariable son consideradas factores asociados al desarrollo de un cuadro de disfunción primaria. Para su manejo práctico, las variables cuantitativas son expresadas como variables dicotómicas para poder definir puntos de corte que faciliten su manejo. No han sido consideradas algunas variables con significación estadística por distintas razones. La leucocitosis en el receptor ha sido excluída por tratarse de una variable de escasísima especificidad. Los distintos tipos de hemoderivados transfundidos se han considerado globalmente bajo el total de unidades transfundidos, ya que expresan de una forma general distintos eventos del periodo peroperatorio. Por último, no hemos considerado el tiempo de isquemia caliente en el análisis debido a que la variabilidad dentro del tiempo de isquemia total se basa únicamente en el tiempo de isquemia fría. Las variables consideradas, sus categorías y su significación estadística, en el análisis unifactorial se expresan en la Tabla LVI.

- **TABLA LVI.** Factores asociados con el desarrollo de un cuadro de disfunción primaria del injerto en el análisis univariable.

<u>VARIABLE</u>	<u>CATEGORIAS</u>	<u>p</u>
- Causa de muerte del donante.	TCE / ACVA	<0.001
- Estancia en UCI del donante.	<2 / 2-7 / >7 (días)	<0.001
- Aspecto del injerto.	Normal / Esteatósico / Isquémico	<0.001
- Esteatosis del injerto.	0% / <30% / 30-60% / >60%	<0.001
- Lesión de preservación.	Grados: 0 / 1 / 2 / 3	<0.001
- Tipo de injerto.	Injerto total / Injerto parcial	<0.001
- Bilirrubina total del receptor.	≤1.2 / >1.2 (mg/dl)	<0.001
- Proteínas totales del receptor.	>6 / ≤6 (g/dl)	<0.001
- Creatinina del receptor.	≤1.8 / >1.8 (mg/dl)	<0.05
- Malnutrición en el receptor.	No / Leve / Moderada / Severa	<0.001
- Estatus UNOS del receptor.	Domicilio / Hospital / UCI / Soporte vital	<0.001
- Fallo hepático.	Crónico / Subagudo / Agudo	<0.001
- Tipo de trasplante.	Electivo / Urgente	<0.001
- Utilización de bomba.	No / Sí	<0.05
- Estabilidad hemodinámica.	Estable / Inestable	<0.01
- Volumen total transfundido.	≤60 / >60 (U)	<0.01
- Producción de bilis.	Normal / Escasa / Nula	<0.001
- Coagulopatía intraoperatoria.	No / Sí	<0.001
- Tiempo de cirugía.	≤12 / >12 (h)	<0.01
- Tiempo de isquemia fría.	≤360 / >360 (min)	<0.001

4.5.2. FACTORES PREDICTIVOS EN EL ANALISIS MULTIVARIABLE.

Las variables correlacionadas con el desarrollo de una disfunción primaria en el análisis univariable han sido incluidas en un modelo de regresión logística que discrimine cómo se relacionan las distintas variables con el desarrollo de esta complicación y analice su interrelación e influencia relativa en la producción de un cuadro de disfunción en caso de que ésta exista. Las variables que no añaden ni modifican el riesgo aportado por las demás son automáticamente excluidas del modelo. En la Tabla LVII se exponen los resultados del análisis de riesgos proporcionales.

- **TABLA LVII.** Análisis de riesgos proporcionales de las variables con significación estadística en el estudio univariable.

VARIABLE	Riesgo estimado	Odds ratio	Intervalo de confianza	Error estándar	p
- Esteatosis.	1.3769	3.963	1.751-8.968	0.4167	0.0010
- Lesión de preservación.	0.3323	1.394	0.899-2.161	0.2237	0.1374
- Creatinina del receptor.	0.2666	1.306	0.923-1.846	0.1768	0.1316
- Estatus UNOS.	0.3128	1.367	0.883-2.116	0.2228	0.1603
- Utilización de bomba.	1.2102	3.354	1.266-8.887	0.4971	0.0149
- Producción de bilis.	0.9683	2.634	1.471-4.714	0.2970	0.0011
- Coagulopatía intraoperatoria.	1.1783	3.249	0.912-11.58	0.6485	0.0692

El modelo expuesto presenta un coeficiente de concordancia del 82.0%; es decir, los pacientes incluidos en la muestra se ajustaron al modelo de regresión en el 82.0% de los casos.

4.6. TRATAMIENTO DE LA DISFUNCION PRIMARIA.

De los 61 pacientes con disfunción inicial del injerto, 18 (29.5%) desarrollaron un cuadro de fallo primario y 43 (70.5%) experimentaron una recuperación espontánea de la función hepática con las medidas generales de sostén descritas. Once pacientes con fallo primario (61.1%) fueron retrasplantados como tratamiento de la disfunción hepática severa e irreversible. Seis pacientes (33.3%) fueron retrasplantados en las primeras 72 horas postrasplante, 4 (22.2%) entre el 4º y el 7º día y 1 (5.5%) el 12º día del posoperatorio. El resto de los pacientes con fallo primario del injerto (38.8%) fallecieron mientras esperaban el retrasplante por fallo multiorgánico. En cinco de estos pacientes (27.7%) el exitus se produjo durante la primera semana postrasplante y en los demás (11.1%) durante la segunda.

4.7. COMPLICACIONES POSTRASPLANTE.

Para la valoración de las complicaciones postrasplante se han considerado los pacientes con función inicial adecuada del injerto (Grupo FI), los pacientes con disfunción inicial y posterior recuperación (Grupo DI) y los pacientes con fallo primario (Grupo FP) que pudieron ser retrasplantados (Grupo FPRT).

4.7.1. RECHAZO AGUDO.

La incidencia de rechazo agudo y la media de episodios por grupo se muestra en la

Tabla LVIII . No hubo diferencias estadísticamente significativas en ningún caso.

- **TABLA LVIII.** Incidencia y episodios de rechazo agudo.

	FI (n=153)	DI (n=43)	FPRT (n=11)	p
Rechazo agudo (episodios)	1.3±1.4 (0-7)	1.3±1.3 (0-5)	0.2±0.6 (0-2)	N.S.
Incidencia	60.2%	65.1%	28.2%	N.S.

4.7.2. RECHAZO CRONICO.

Existió una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.01$) al comparar la incidencia de rechazo crónico en los distintos grupos de estudio. Los pacientes del grupo FI presentaron un 20.2% de rechazo crónico y los pacientes del grupo DI un 16.2%. En ninguno de los casos retrasplantados por fallo primario se desarrolló un rechazo crónico.

4.7.3. INFECCIONES.

La incidencia de infecciones posoperatorias fue de 55.5% en el grupo FI, 67.4% en el grupo DI y 63.6% en el grupo FPRT, sin que existiera diferencia estadísticamente significativa al establecer la comparación. Los tipos de infección y la distribución de los pacientes se muestran en la Tabla LIX.

- TABLA LIX. Infecciones posoperatorias.

	FI (n=153)	DI (n=43)	FPRT (n=11)	p
Bacterianas	39.6%	45.0%	38.4%	N.S.
Víricas	33.5%	25.5%	15.4%	N.S.
Fúngicas	26.9%	29.5%	36.2%	N.S.

4.7.4. COMPLICACIONES QUIRURGICAS.

4.7.4.1. COMPLICACIONES BILIARES.

Hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar el índice de complicaciones sobre la vía biliar en los distintos grupos del estudio. La tasa de complicaciones y los tipos se muestran en la Tabla LX. Los pacientes que presentaron cuadros de disfunción primaria desarrollaron con más frecuencia complicaciones de la vía biliar.

- TABLA LX. Complicaciones sobre la vía biliar.

	FI (n=153)	DI (n=43)	FPRT (n=11)	p
Tasa de complicaciones	27.9%	60.4%	54.5%	<0.001
Estenosis	7.2%	2.3%	0%	.
Fístula	7.2%	23.3%	0%	
Coleperitoneo	1.2%	2.3%	0%	
Colangitis	11.1%	25.6%	18.2%	

- TABLA LX. Continuación.

Hemobilia	0.6%	4.6%	0%
Colestasis	0.6%	2.3%	36.3%

4.7.4.2. COMPLICACIONES VASCULARES.

No hubo diferencias significativas al comparar el índice de complicaciones vasculares de los distintos grupos (Tabla LXI).

- TABLA LXI. Complicaciones vasculares.

	FI (n=153)	DI (n=43)	FPRT (n=11)	p
Tasa de complicaciones	7.8%	11.5%	9.0%	N.S.
Estenosis arterial	2.6%	4.6%	9.0%	.
Trombosis arterial	2.6%	2.3%	0%	
Estenosis portal	0%	2.3%	0%	
Trombosis portal	2.6%	2.3%	0%	

4.7.4.3. INFECCION DE LA HERIDA QUIRURGICA.

El índice de infección de la herida quirúrgica en los pacientes del grupo FI fue 4.0%, en los del grupo DI fue 9.3% y 18.2% en los del grupo FP trasplantados. No obstante, no existió

diferencia estadísticamente significativa.

4.7.4.4. REINTERVENCIONES QUIRURGICAS.

No hubo diferencias estadísticas al comparar la tasa de reintervenciones quirúrgicas ni el tipo de la mismas (Tabla LXII).

- TABLA LXII. Reintervenciones quirúrgicas.

	FI (n=153)	DI (n=43)	FPRT (n=11)	p
Tasa de reintervención	28.8%	32.5%	27.0%	N.S.
Hemoperitoneo	6.5%	9.3%	9.0%	.
Fístula	1.3%	4.7%	0%	
Absceso	0%	2.3%	0%	
Reconstrucciones	11.7%	20.9%	0%	
Eventraciones	5.8%	3.6%	9.0%	
Perforaciones	1.9%	0%	9.0%	
Otras	3.9%	11.6%	0%	

4.7.5. COMPLICACIONES MEDICAS.

En la Tabla LXIII se pueden observar los distintos grupos de complicaciones médicas agrupadas por órganos y sistemas, los índices de cada complicación en los distintos grupos y su significación estadística.

- **TABLA LXIV.** Complicaciones postrasplante no quirúrgicas.

	FI (n=153)	DI (n=43)	FPRT (n=11)	p
Gastrointestinales	5.2%	14.0%	27.2%	<0.05
Cardiovasculares	11.1%	37.2%	27.2%	<0.001
Pulmonares	20.9%	39.5%	63.6%	<0.001
Neurológicas	10.4%	23.2%	27.2%	<0.05
Nefrológicas	10.4%	27.9%	45.5%	<0.001
Metabólicas	15.6%	13.9%	27.2%	N.S.

4.8. ESTANCIA POSOPERATORIA.

En la Tabla LXV se puede observar la duración del periodo de intubación, de la estancia total en UCI y del periodo posoperatorio global, observando la existencia de diferencias estadísticamente significativas al comparar los dos últimos entre los distintos grupos.

- **TABLA LXV.** Duración del periodo posoperatorio.

	FI (n=153)	DI (n=43)	FPRT (n=11)	p
Días intubado	3.5±11.9 (0-130)	5.9±6.3 (0-30)	7.6±13.6 (0-49)	N.S.
Días en UCI	7.2±13.4 (1-130)	11.1±9.0 (2-38)	16.1±16.2 (3-49)	<0.05
Días de ingreso	32.6±17.9 (11-90)	44.7±22.5 (13-111)	46.6±16.2 (25-64)	<0.05

4.9. RECIDIVA DE LA ENFERMEDAD.

En 30 pacientes (19.6%) del grupo FI recidivó la enfermedad causal del trasplante, en 8 (18.6%) del grupo y en 2 (18.1%) del grupo FP con retrasplante. No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar estas proporciones.

4.10. RETRASPLANTE.

El índice de retrasplante en los pacientes con función adecuada del injerto fue de 13%, mientras que en los pacientes con disfunción inicial fue de 14 %. No existió diferencia estadísticamente significativa. Ninguno de los pacientes del grupo FPRT ha sido retrasplantado hasta la actualidad. La causa más frecuente de retrasplante ha sido el rechazo crónico, 11.7% en el grupo FI y 6.8% en el grupo DI.

4.11. SUPERVIVENCIA.

4.11.1. SUPERVIVENCIA DE LOS INJERTOS.

4.11.1.1. SUPERVIVENCIA DE LOS INJERTOS DE LA MUESTRA.

La supervivencia actuarial de los injertos incluidos en la muestra en estudio fue de 54.7%, 49.0% y 46.0% a 1, 3 y 5 años respectivamente (Figura 34).

4.11.1.2. SUPERVIVENCIA DE LOS INJERTOS DEL GRUPO FI.

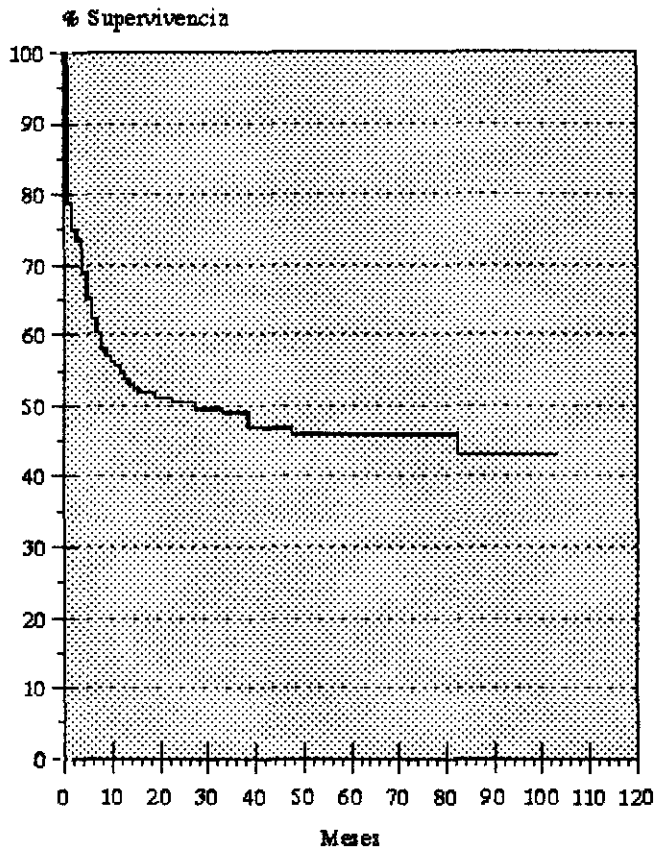
Los injertos con una función inicial adecuada presentaron una supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años de 62.0%, 54.9% y 51.4%, respectivamente (Figura 35). La causa más frecuente de pérdida del injerto en este grupo fue el rechazo crónico del injerto (14.3%).

4.11.1.3. SUPERVIVENCIA DE LOS INJERTOS DEL GRUPO DP.

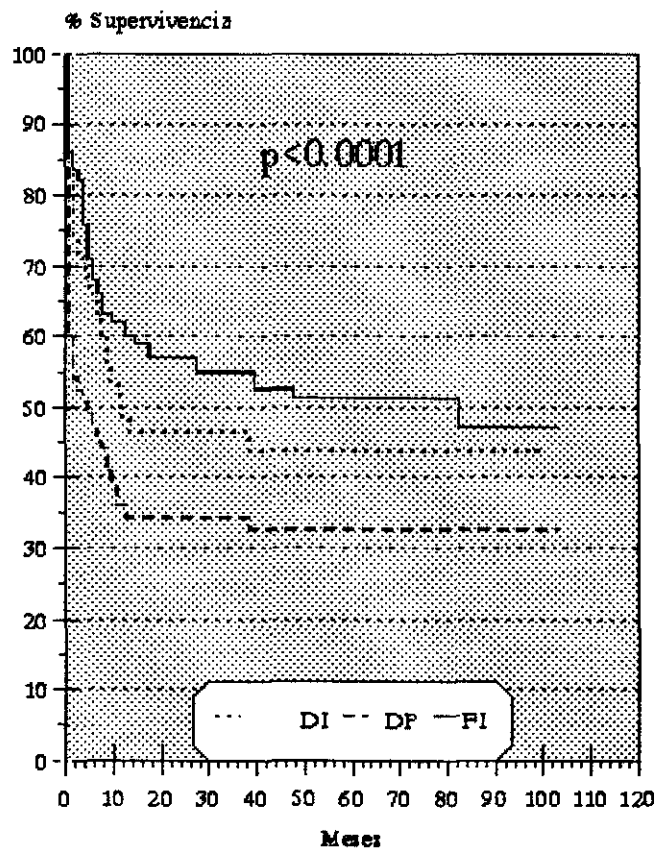
Aquellos injertos que desarrollaron un cuadro de disfunción primaria tuvieron una supervivencia de 36.0%, 34.4% y 32.6% al 1°, 3° y 5° año. Existió una diferencia estadísticamente significativa al comparar la supervivencia actuarial de los pacientes del grupo FI con los del grupo DP (Figura 35). La causa más frecuente de pérdida del injerto a medio y largo plazo (excluimos los pacientes con fallo primario) en los pacientes del grupo DP fue el rechazo crónico (9.3%).

4.11.1.4. SUPERVIVENCIA DE LOS INJERTOS DEL GRUPO DI.

La supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años de los injertos que sufrieron un cuadro de disfunción inicial fue de 48.8%, 46.5% y 43.9%. Existió diferencia significativa al comparar la supervivencia actuarial en este grupo con la del grupo FI.



- FIGURA 34. Supervivencia de los injertos de la muestra.



4.11.2. SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES.

4.11.2.1. SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES DE LA MUESTRA.

La supervivencia actuarial de los pacientes en estudio, calculada a 1, 3 y 5 años, fue de 66.9%, 62.1% y 60.6%, respectivamente (Figura 36). En la Tabla LXVI se muestran las causas de muerte de los pacientes de los distintos grupos de estudio.

4.11.2.2. SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES DEL GRUPO FI.

La mortalidad intraoperatoria para este grupo fue de 1.9%. La mortalidad posoperatoria a 30 días de los pacientes de este grupo fue 5.2%. Los pacientes trasplantados con un injerto que demostró una función inicial adecuada tuvieron una supervivencia actuarial de 76.0%, 69.8% y 68.7% a 1, 3 y 5 años respectivamente (Figura 37).

4.11.2.3. SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES DEL GRUPO DP.

La supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años de los pacientes correspondientes al grupo con disfunción primaria fue de 45.0%, 43.0% y 41.3%. Existió una diferencia estadísticamente muy significativa ($p < 0.0001$) al comparar la supervivencia actuarial de los grupos FI y DP (Figura 37).

4.11.2.4. SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES DEL GRUPO DI.

La mortalidad intraoperatoria fue 2.3%. La mortalidad posoperatoria alcanzó un 18.6% en este grupo. El cálculo de la supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años en el grupo de los pacientes con disfunción inicial aportó cifras de 51.1%, 51.1% y 39.3%, respectivamente, significativamente diferentes a las del grupo de pacientes con función inicial adecuada (Figura 38).

4.11.2.5. SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES DEL GRUPO FP.

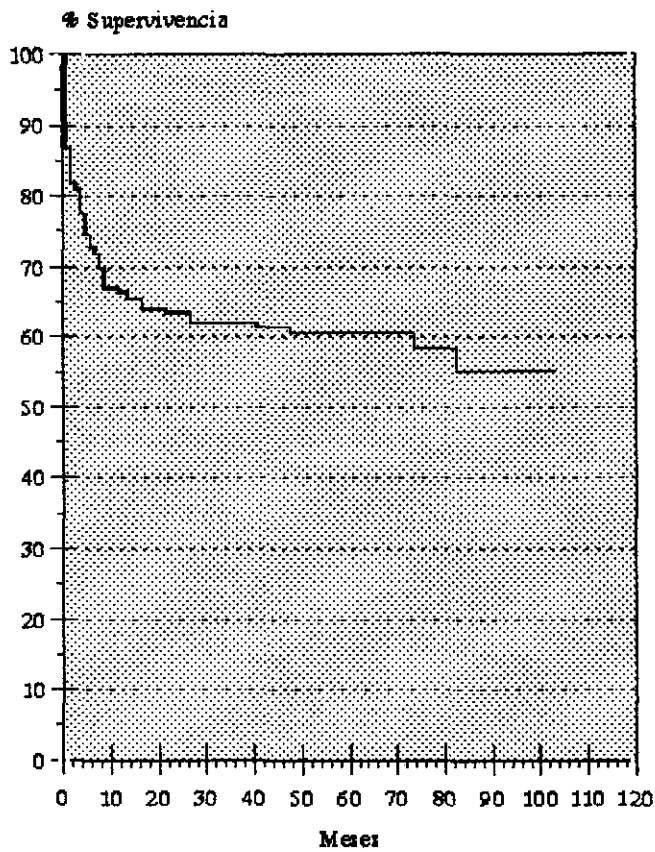
La mortalidad posoperatoria de los pacientes con FP fue del 38.8%. Además, la mortalidad durante el mismo período de tiempo en los pacientes con fallo primario que sufrieron un trasplante (grupo FPRT) alcanzó un 27.7%. Los pacientes con fallo primario del injerto presentaron una supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años de 27.7%, 16.6% y 11.1%, respectivamente (Figura 39).

- **TABLA LXVI.** Causas de muerte.

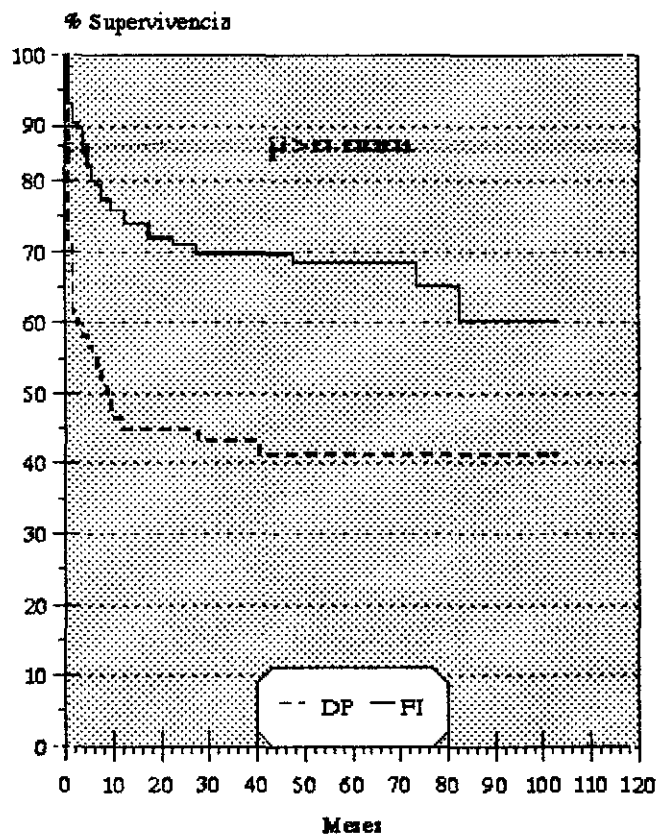
	FI (n=153)	DI (n=43)	FPRT (n=11)
Rechazo crónico	2.6%	2.3%	9.0%
Trombosis arterial	0%	9.0%	0%
Trombosis portal	0.6%	2.3%	0%
Cirrosis sobre injerto	0.6%	0%	18.1%

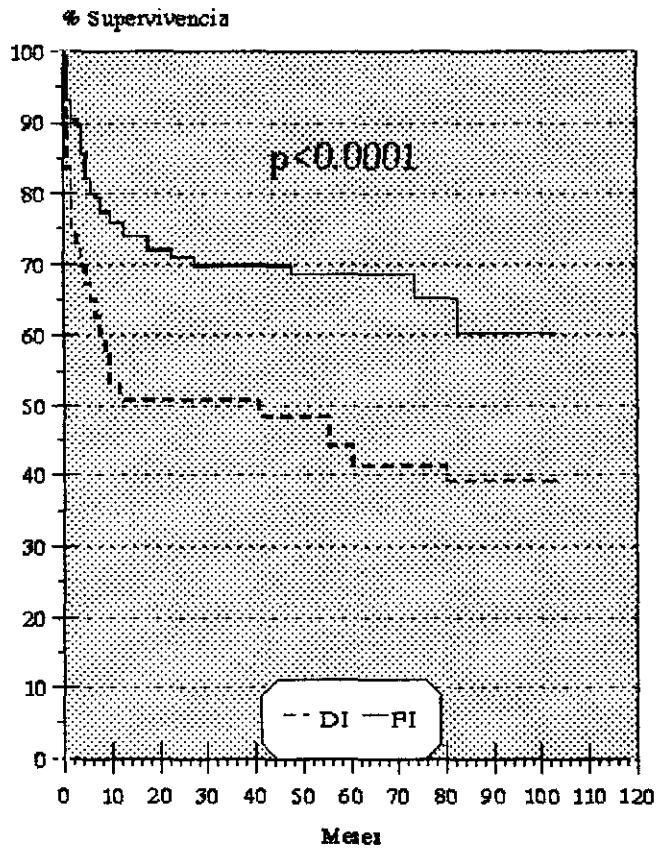
- TABLA LXVI. Continuación.

Hepatitis crónica activa	0.6%	0%	0%
Fallo hepático fulminante	1.2%	0%	9.0%
Hepatocarcinoma	0%	2.3%	9.0%
Sepsis	10.4%	16.2%	18.1%
ACVA	2.6%	2.3%	0%
TEP	0.6%	2.3%	0%
Pancreatitis	0%	2.3%	0%
SDRA	1.2%	0%	0%
Metástasis	0.6%	0%	0%

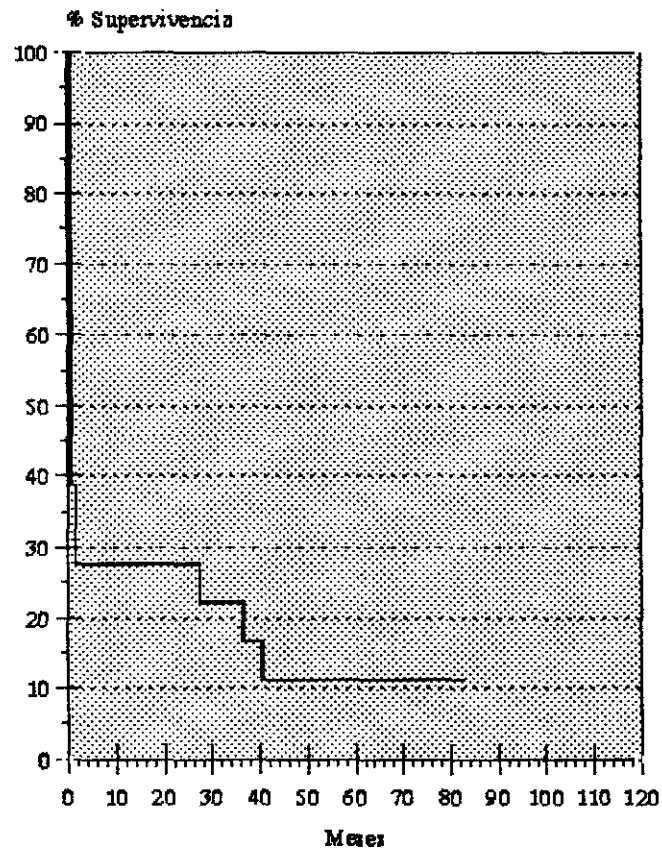


- FIGURA 36. Supervivencia de los pacientes de la muestra.





- FIGURA 38. Supervivencia de los pacientes de los grupos FI y DI.



5. DISCUSSION.-

A pesar de que el trasplante ortotópico de hígado se considera en la actualidad como el tratamiento estándar para las hepatopatías crónicas en estadio terminal, todavía existen complicaciones y problemas de gran importancia pendientes de resolver ³⁶³. Uno de los fenómenos menos conocidos en el trasplante hepático es la variabilidad de la función del injerto durante el período postrasplante inmediato, la cual puede oscilar entre una función adecuada hasta una insuficiencia hepática severa que requiera un retrasplante urgente ¹³¹. Por ello, la investigación y conocimiento de los factores que influyen en la función hepática inicial son de importancia vital para mejorar los resultados de este procedimiento terapéutico a corto y medio plazo. Además, la presentación o persistencia de una lesión precoz en el hígado trasplantado, podría relacionarse con una disminución en la supervivencia del injerto o del paciente, es decir, en un empeoramiento de los resultados del trasplante a largo plazo.

Las dificultades en el conocimiento de las alteraciones precoces de la función del hígado trasplantado comienzan con su definición. En nuestro estudio, la definición de las alteraciones de la función hepática, bajo el término genérico de disfunción primaria del injerto, ha presentado una excelente correlación con la realidad clínica del problema. Al igual que *Ploeg et al.* ²⁹⁷, hemos utilizado el concepto de disfunción inicial del injerto como un tipo de malfunción, en la que existe suficiente reserva funcional para mantener con vida al individuo, siendo necesario, en algunas ocasiones, unas medidas especiales de soporte. Como otros autores ^{297, 363}, creemos importante definir la disfunción inicial del injerto en el contexto de la primera semana postrasplante, ya que la gran cantidad de eventos que se producen durante el período posoperatorio hacen muy difícil segregar un problema cuyo origen se encuentra en relación con múltiples circunstancias que tienen lugar durante los períodos preoperatorio y peroperatorio. De

la misma manera, coincidimos con *Ploeg et al.*²⁹⁷ en la definición del fallo primario como una disfunción de mayor gravedad que lleva a la muerte del paciente a menos que éste sea retrasplantado con urgencia. Pero, evidentemente, surge la necesidad de matizar esta definición con el fin de excluir complicaciones que pueden llevar a un retrasplante precoz, como son las complicaciones vasculares. Así, estamos de acuerdo con *Strasberg et al.*³⁶³ en la necesidad de definir el fallo primario en términos de disfunción inicial del injerto para poder descartar otras complicaciones. Finalmente, considerar el fallo primario como una forma grave e irreversible de disfunción inicial obligaría a asumir un período de tiempo de una semana tras el trasplante, lo cual podría hacernos subestimar el problema. Según han hecho notar *Strasberg et al.*³⁶³ y hemos podido comprobar en 27.7% de nuestros pacientes con fallo primario, existen casos de disfunción primaria que llevan al retrasplante o a la muerte en plazos por encima de una semana. Por lo tanto, coincidimos con *Strasberg et al.*³⁶³ y *Mor et al.*²⁴⁸ en la necesidad de considerar un período de 14 días tras el trasplante para definir correctamente el fallo primario del injerto.

La ausencia de una definición universal de la disfunción primaria y sus formas da lugar a una mayor variabilidad en la incidencia que la esperada. La tasa de disfunción inicial encontrada en nuestro estudio (20.1%) está en consonancia con las cifras publicadas por distintos autores, que oscilan entre 15.0% y 26.4% de los hígados trasplantados^{65, 229, 297}. De la misma manera, la incidencia de fallo primario obtenida en nuestro trabajo se enmarca dentro del rango encontrado en la literatura, que aporta cifras entre 2.0% y 23.0%. No obstante, nuestra tasa de fallo primario (8.4%) se sitúa discretamente por encima de la mayoría de los trabajos publicados, lo cual refleja la utilización estricta de nuestros criterios, muy especialmente el período de 14 días. De cualquier manera, nuestros resultados muestran que tanto la disfunción

inicial del hígado trasplantado como el fallo primario del injerto son dos complicaciones precoces y relativamente frecuentes del periodo postrasplante.

El diagnóstico de un cuadro de disfunción primaria del hígado trasplantado no está exento de complejidad. La utilización de criterios diagnósticos objetivos, sujetos a la menor variabilidad posible, presenta gran dificultad. Por otro lado, la reducción de criterios puede desembocar en un concepto excesivamente simplista del problema. Clásicamente, se han considerado las cifras de transaminasas y los parámetros de laboratorio que reflejan la función de síntesis hepática como criterios válidos para su diagnóstico^{65, 131, 139, 141, 229, 248, 297, 363}. Los límites para cada parámetro son muy variables según los autores, lo que puede estar en relación con las distintas técnicas utilizadas dependiendo de los laboratorios. Así, en nuestro estudio, las cifras posoperatorias de GOT y de actividad de protrombina han demostrado una excelente correlación diagnóstica al considerar retrospectivamente la evolución clínica de los pacientes que desarrollaron un cuadro de disfunción primaria del injerto. Recientemente, *Haller et al.*¹⁴⁸ han utilizado cifras similares a las nuestras, obteniendo resultados paralelos. Por lo tanto, es probable que la combinación de los niveles de GOT y actividad de protrombina sean suficientes para el diagnóstico de esta complicación³⁶³.

Sin duda alguna, la disfunción primaria del injerto es un evento multifactorial, que refleja un amplio abanico de circunstancias acaecidas durante los distintos periodos que preceden a la finalización del trasplante, entendido éste como el periodo comprendido desde que el individuo contrae la enfermedad causal hasta que se encuentra en el posoperatorio inmediato. Por lo tanto, el reconocimiento de los factores que pueden influir en el desarrollo de esta complicación pasa

por el estudio del donante, del receptor, de los procedimientos utilizados para la obtención y preservación del injerto y de los complejos fenómenos que participan en el período peroperatorio.

La edad del donante ha sido previamente relacionada con el desarrollo de cuadros de disfunción primaria, tanto en análisis unifactorial como en modelos estadísticos de múltiples variables^{14, 138, 243, 297, 394}. En nuestro estudio, como otros autores^{126, 128, 164, 248}, no encontramos diferencias estadísticamente significativas al considerar esta variable, a pesar de que en trabajos de revisión se considere un factor de riesgo significativo. Por tanto, y a pesar de los trabajos citados, la edad del donante "*per se*" no debe ser un criterio absoluto de exclusión a la hora de evaluar los donantes de injertos hepáticos.

Los datos disponibles respecto a la causa de la muerte del donante, como factor relacionado en el desarrollo de una alteración primaria de la función, son controvertidos. Para *Mimeault et al.*²⁴³ y *González et al.*¹³¹, los donantes cuya causa de muerte fue un traumatismo craneoencefálico desarrollaron con más frecuencia cuadros de disfunción primaria. En nuestra serie, como en los casos aportados por *Ploeg et al.*²⁹⁷, fueron los donantes fallecidos por un accidente cerebrovascular agudo los asociados con peores resultados respecto a la función posoperatoria inmediata. Es difícil especular sobre la relación causa-efecto de esta asociación. Probablemente, la misma enfermedad causante del accidente cerebral puede producir alteraciones sobre otros órganos tales como el hígado.

Al considerar la estancia en la UCI de nuestros donantes, encontramos resultados paralelos a los de otros autores^{138, 248, 297}, con una incidencia de disfunción primaria en aumento en función de la prolongación del tiempo de estancia. Evidentemente, no creemos que la

duración del ingreso ejerza ninguna influencia directa sobre el pronóstico inmediato del hígado trasplantado, pero condiciona la presencia de otros fenómenos. Las alteraciones hemodinámicas y la administración mantenida de drogas podría encontrarse en relación con estos resultados. Además, como se ha sugerido previamente ⁷⁸, el estado nutricional deteriorado durante este período podría condicionar la viabilidad de los injertos a expensas de una disminución en la reserva de glucógeno hepático.

La evaluación de la bioquímica hepática del donante y de otros parámetros de laboratorio es motivo de controversia ^{17, 131, 137, 138, 215, 229, 248, 305}. En nuestros casos no existió ninguna relación entre las distintas pruebas de laboratorio y el desarrollo de alteraciones de la función del injerto. En cualquier caso, la variabilidad de los datos aportados, la imposibilidad para uniformar los procedimientos de determinación de estas pruebas en los distintos centros con programas de donación de órganos y la dificultad para obtener rangos precisos con correlación funcional, hacen que las pruebas de laboratorio del donante no sean parámetros de gran utilidad.

La utilización de drogas vasoactivas en el donante se ha considerado como un factor de riesgo para el desarrollo de un cuadro de disfunción primaria ^{14, 141, 243, 248, 297, 305}. Por el contrario, en otros trabajos ^{17, 137, 164, 229} no se encontraron alteraciones en la función de los hígados de donantes con dosis altas de drogas vasoactivas. Si bien es fácil estudiar la influencia de la dosis de estas drogas, especialmente las dosis de dopamina, la ausencia de resultados concluyentes podría estar en relación con la duración de los períodos de administración, mucho más complejos de registrar.

Mor et al. ²⁴⁸ han encontrado una correlación entre la existencia de insuficiencia respiratoria en el donante y el desarrollo de disfunción primaria. La evaluación de la función

respiratoria de los donantes objeto, de nuestro estudio, a través de las cifras de PaO₂ y PaCO₂, no demostró ninguna relación con el desarrollo de alteraciones de la función hepática precoz.

La calidad de los injertos utilizados para el trasplante es un parámetro difícil de valorar, por lo que es necesario reconocer variables que se relacionen con ella. El aspecto macroscópico del injerto, en el momento de la extracción, es un parámetro ampliamente utilizado por los grupos de trasplante a la hora de decidir la idoneidad del injerto. Pero a pesar de su amplia utilización, esta variable no se encuentra contemplada en los distintos trabajos que consideran el estudio de esta complicación³⁶³. En nuestro estudio existió una correlación entre la apreciación subjetiva de isquemia o esteatosis en los injertos y el desarrollo de una alteración precoz de su función. Recientemente, *Haller et al.*¹⁴⁸ han considerado la apreciación macroscópica de esteatosis como un factor potencialmente relacionado con el desarrollo de fallo primario, sin encontrar resultados satisfactorios. Si bien el valor de este parámetro puede ser limitado debido a que se trata de una variable subjetiva, creemos que tiene gran importancia. En nuestro trabajo, el aspecto macroscópico del hígado presentó una buena correlación con la presencia de esteatosis en el examen microscópico, una variable objetiva y muy relacionada con el desarrollo de una disfunción primaria.

La participación de la esteatosis en la producción de un cuadro de disfunción primaria es un hecho bien conocido aunque su fisiopatología no se encuentre del todo aclarada^{6, 81, 82, 233, 297, 298, 382}. En nuestros pacientes, la existencia de esteatosis y su grado se correlacionaron con el desarrollo de un cuadro de disfunción primaria del hígado trasplantado. Además, la incidencia de fallo primario encontrada en los pacientes con esteatosis moderada y severa de nuestra serie (11.0%) fue muy similar a la de *Adam et al.*⁶ (13.0%), utilizando la misma clasificación.

El tiempo de isquemia fría del injerto es uno de los parámetros clásicamente considerados como de alto riesgo para la producción de cuadros de disfunción primaria del hígado trasplantado^{137, 138, 243, 248, 297, 365}. Los periodos de isquemia fría por encima de 30 horas parecen ser un factor de riesgo absoluto para desarrollar un fallo primario, aunque *Furukaga et al.*¹²⁰ han presentado un trasplante con éxito tras 34 horas de isquemia fría. En nuestros casos, el tiempo de isquemia fría resultó ser una variable con una alta significación estadística al considerarla como factor de riesgo para el desarrollo de disfunción primaria. El problema práctico a la hora de evaluar esta variable se encuentra en el establecimiento de un límite de isquemia fría seguro. La mayoría de los estudios consideran de manera arbitraria tiempos de isquemia fría en torno a un límite superior de 12-18 horas^{137, 138, 243, 248, 297, 365}. En nuestro estudio, el límite de isquemia considerado se ha tomado teniendo en cuenta la media para el global de la muestra, siendo considerablemente menor que en la mayoría de los trabajos. A pesar de considerar un intervalo muy corto, existió una diferencia muy significativa entre los grupos en estudio. No obstante, si bien esta variable es indudablemente un factor de riesgo para el desarrollo de alteraciones primarias de la función, permanece por aclarar el límite de isquemia fría seguro. En nuestro trabajo, el tiempo de isquemia total demostró ser un factor de riesgo significativo. La participación del tiempo de isquemia caliente en las diferencias es poco significativa, por lo que consideramos que es el tiempo de isquemia fría el mayor responsable de éstas.

Algunos autores^{59, 64} han destacado la importancia de la isquemia caliente prolongada en el desarrollo de alteraciones de la función hepática. Por el contrario, los resultados obtenidos en nuestra serie no mostraron ninguna relación. En general, si bien el tiempo de isquemia fría es un fenómeno sobradamente estudiado y sobre el cual es posible extraer conclusiones, el tiempo

de isquemia caliente es una variable que ha arrojado resultados contradictorios^{131, 148, 243, 296, 297}.

Otro factor a considerar, íntimamente relacionado con el tiempo de isquemia fría y con el desarrollo de alteraciones de la función inmediata del injerto, es la lesión hepática de preservación. El grado de lesión de preservación, como traducción de numerosos eventos que transcurren durante el almacenamiento del injerto, mostró una correlación con el desarrollo de cuadros de disfunción primaria. Así, en el 48.1% de los fallos primarios y en el 43.5% de las disfunciones iniciales existió una lesión de preservación grado 2 ó 3, mientras que en los hígados con función inicial adecuada sólo se encontró una lesión de preservación importante en 18.5% de los casos.

La utilización de injertos parciales para trasplante se ha relacionado previamente con el desarrollo de una disfunción primaria del injerto²⁹⁷. No obstante, algunos grupos han presentado excelentes resultados con su utilización^{42, 43, 195}. En nuestra experiencia, el uso de injertos parciales se asoció con el desarrollo de fallo primario, lo cual podría encontrarse relacionado con la reducción de la masa hepática, prolongación del tiempo y alteración de la temperatura de preservación³⁶³.

La edad de los receptores sometidos a trasplante hepático se ha estudiado previamente como variable potencialmente relacionada con el desarrollo de alteraciones en la función precoz del injerto^{14, 297}, no habiendo encontrado, al igual que en nuestra casuística, ninguna diferencia entre los grupos de mayor y menor edad. La existencia de muy pocos pacientes de edad avanzada trasplantados, hace difícil extraer conclusiones válidas para un grupo de edad en el que probablemente podrían encontrarse interrelaciones.

La etiología causal del trasplante no ha sido ampliamente estudiada en otros trabajos

pero, cuando fue incluida como variable con probable capacidad predictiva, no presentó resultados significativos²⁹⁷, lo cual concuerda con los datos obtenidos en nuestra serie. Por el contrario, al considerar la indicación según la forma de presentación del fallo hepático (agudo, subagudo o crónico), encontramos una correlación entre el desarrollo de disfunción inicial o fallo primario y la presentación aguda de la insuficiencia hepática. Este hecho puede relacionarse con un mayor deterioro de estos pacientes a la hora del trasplante. Además, los pacientes que no fueron trasplantados de urgencia, como los casos ingresados por rechazo crónico, también se encontraron en relación con la producción de un fallo primario.

El estudio de las pruebas de laboratorio del receptor, previas al trasplante, también presenta resultados muy variables según los autores^{25, 75 131, 243, 297}. La comparación de la media de actividad de protrombina presentó diferencias significativas; sin embargo, al comparar esta variable dividida en categorías, no encontramos ninguna relación. *González et al.*¹³¹ han señalado el valor de la actividad de protrombina preoperatoria del receptor como predictivo de disfunción inicial del injerto, al considerar los valores medios de esta variable en cada grupo de función posoperatoria.

Por el contrario, con la bilirrubina total y las proteínas totales se observó una significación estadística en ambos casos. A pesar de ello, la poca especificidad de estas variables en cualquier paciente con una hepatopatía crónica hace que estos parámetros sean de utilidad muy limitada.

El análisis de la cifra de creatinina preoperatoria (mayor o menor que 1.2 mg/dl) en los receptores de nuestra serie también ha mostrado su influencia sobre los resultados. *Ploeg et al.*²⁹⁷ han estudiado la función renal del receptor basados en una cifra de creatinina de 2.5 mg/dl,

considerando esta variable como un factor de riesgo para el desarrollo de alteraciones de la función precoz del injerto. Otros estudios han correlacionado la presencia de insuficiencia renal preoperatoria y la pérdida precoz del injerto, aunque sin hacer referencia a los injertos perdidos por disfunción primaria^{25, 75, 98, 204, 248}.

En general, los resultados del trasplante hepático empeoran con el deterioro del estado pretrasplante del receptor^{13, 14, 27, 203}, por lo cual esta variable adquiere interés a la hora de valorar el desarrollo de una disfunción precoz del injerto.

El estado general pretrasplante del receptor puede ser valorado de múltiples formas, pero con el fin de determinar los factores de riesgo es necesario que los parámetros utilizados sean objetivos.

La cuantificación, más o menos objetiva, del volumen de ascitis del receptor como traducción del nivel de daño hepático ha sido utilizada en otros estudios²⁹⁷. Como en nuestra serie, no se encontró ninguna relación al incluir esta variable en el análisis unifactorial. La presencia de encefalopatía hepática y su grado también fue considerada como variable independiente en nuestro trabajo, pudiendo hacer idénticas reflexiones que con el volumen de ascitis.

Si bien las variables previas que valoran de una forma indirecta el estado pretrasplante del receptor no se contemplan en otros trabajos, existen varios estudios que utilizan la clasificación *Child-Pugh* como variable potencialmente relacionada^{296, 297}. En ninguno de ellos existió correlación con el desarrollo de una disfunción primaria, resultados que son paralelos a

los obtenidos por nosotros. Algún autor ²²⁸ ha estudiado la capacidad predictiva de la clasificación de *Child-Pugh* en la supervivencia global de los pacientes trasplantados sin encontrar resultados concluyentes. En cualquier caso, sorprende la inexistencia de correlación entre estas variables, aunque probablemente son necesarios trabajos más amplios para poder conocer su verdadera capacidad predictiva.

Otra variable considerada en varios estudios, como parámetro que valora el estado general del individuo previo al trasplante y que no ha demostrado un poder predictivo, es el estudio del estado nutricional del receptor ^{25, 75, 131, 243, 297}. Sin embargo, en nuestro estudio, la presencia de malnutrición y su grado exhibieron una correlación significativa con el desarrollo de una disfunción primaria. La malnutrición se ha considerado como factor predictivo de morbilidad y mortalidad posoperatoria, obteniendo una buena correlación con la duración de la estancia en UCI, necesidad de ventilación mecánica, estancia hospitalaria y mortalidad posoperatoria ²⁹¹. A nuestro juicio, la importancia del estudio de esta variable es doble. Por un lado, su valor como factor potencialmente relacionado con el suceso en estudio, y por otro, la posibilidad de ser un factor reversible con un tratamiento preoperatorio correcto.

Finalmente, la valoración de la utilidad de la clasificación la UNOS como factor de riesgo no ha mostrado unos resultados unánimes. *Mimeault et al.* ²⁴³ encontraron una correlación significativa entre el estado UNOS y el desarrollo de una disfunción primaria del injerto. Otros autores ¹⁴ han considerado esta variable en el estudio de la supervivencia a corto plazo, pero no hacen referencia explícita a la disfunción primaria. Por el contrario, autores como *Ploeg et al.* ²⁹⁷ no han hallado ninguna relación. En nuestra serie, existió una importante correlación, fundamentalmente entre el grado 4 de la clasificación y el desarrollo de fallo primario, de manera

que el 44.0% de los pacientes que desarrollaron un cuadro de fallo primario se encontraban ingresados en UCI con soporte vital antes del trasplante. Probablemente, la correlación encontrada sea una prueba de que el estado general previo al trasplante del receptor es un índice pronóstico del desarrollo de un cuadro de fallo primario.

Otros factores dependientes del receptor considerados en este estudio, tales como el sexo, existencia de cirugía abdominal previa, presencia de enfermedades sistémicas no causales del trasplante, desarrollo de complicaciones relacionadas con la hepatopatía crónica, serología preoperatoria, grupo sanguíneo ABO y compatibilidad entre el donante y receptor, no han mostrado tener influencia en el desarrollo de cuadros de disfunción primaria del injerto, resultados que son consistentes con los obtenidos en otros estudios ^{25, 75, 113, 131, 243, 296, 297}.

El período peroperatorio del trasplante hepático es un espacio de tiempo en el que se llevan a cabo y tienen lugar sucesos de gran complejidad. El reconocimiento de factores de riesgo durante este período es de gran importancia, ya que esta fase supone la total irreversibilidad del trasplante, por lo que cualquier hecho deberá ser evitado o corregido antes o durante el transcurso de este período.

La utilización de la bomba de circulación extracorpórea veno-venosa se correlacionó, aunque con escasa significación, con el desarrollo de alteraciones primarias de la función hepática, especialmente con cuadros de disfunción inicial postrasplante. Esta variable se ha considerado como tal por *González et al.* ¹³¹ y como tiempo de conexión a bomba por *Ploeg et al.* ²⁹⁷, no existiendo correlación en ninguno de los dos casos. La significación encontrada en nuestro estudio es escasa y, además, sólo existió relación con cuadros de disfunción pero no de fallo primario, por lo que la consideramos de poca importancia.

No hemos demostrado la existencia de una relación significativa con otras variables dependientes de la técnica, tales como la existencia de desproporción en el tamaño injerto-receptor, realización de lavado pre-reperusión del injerto, existencia de trombosis portal, tipo de anastomosis arterial realizada o tipo de reconstrucción de la vía biliar. Múltiples variables, como las citadas o expresadas con otras categorías, se contemplan en otros estudios^{113, 131, 148, 296, 297}, sin existir capacidad predictiva para ninguna de ellas.

La cantidad de hemoderivados transfundidos durante la intervención quirúrgica es una variable que traduce las dificultades presentadas durante la realización del trasplante, como reflejo del estado del receptor, características del donante y dificultad técnica. Pese a que en el estudio de *Mimeault et al.*²⁴³ no se encontró correlación al analizar esta variable, otros autores si hallaron una correlación, aunque con diferencias según el producto de transfusión estudiado. Así, *Ploeg et al.*^{296, 297} encontraron relación con los volúmenes de concentrado de hematíes y plasma fresco congelado transfundidos, *González et al.*¹³¹ con los volúmenes de concentrado de hematíes, plasma fresco congelado y plaquetas, y *Shayeb et al.*³³³, sólomente con el volumen de plaquetas transfundido. En nuestro estudio evidenciamos una correlación en todos los casos excepto para las plaquetas. Además, la utilización del total de hemoderivados, en un intento de simplificar estas variables, mostró resultados significativos. La utilización de dos categorías para cada variable permite simplificar el análisis de estos parámetros que presentan gran variabilidad. Como en nuestro trabajo, *González et al.*¹³¹ emplearon este sistema aunque los puntos de corte presentados fueron sensiblemente distintos.

La valoración del estado hemodinámico global durante el trasplante presenta una importante dificultad a la hora de elegir criterios. Como hemos visto, el consumo de

hemoderivados es un parámetro útil pero dependiente de múltiples factores. Algunos trabajos han intentado encontrar parámetros hemodinámicos con valor predictivo al estudiar el desarrollo de alteraciones primarias precoces de la función hepática. Así, *Paulsen et al.*²⁸⁷, a través de cálculos derivados de distintos parámetros hemodinámicos, llegaron a la conclusión, la cual parece evidente, de que las alteraciones intraoperatorias que conducen a una disminución del flujo en la arteria hepática se correlacionan con disfunciones del injerto. En nuestro trabajo, en un intento de simplificar este problema, encontramos correlación al considerar los siguientes hechos: la existencia de inestabilidad hemodinámica como variable que contempla períodos de hipotensión arterial prolongados, necesidad de drogas vasoactivas, parada cardíaca, síndrome de reperfusión, etc. Este hallazgo nos parece de gran importancia ya que, si bien estos hechos son susceptibles de ser controlados o evitados, su existencia obliga a un estricto control de la función del injerto en el posoperatorio inmediato.

Otra variable que valora de forma indirecta el período peroperatorio es el tiempo total de la cirugía. La consideración de esta variable presentó resultados muy significativos, especialmente al tener en cuenta el desarrollo de fallo primario en pacientes con períodos de cirugía por encima de doce horas. *Ploeg et al.*^{296, 297} han considerado como variables el tiempo de anestesia y de cirugía sin encontrar resultados concluyentes.

En nuestro estudio hemos incluido dos variables que, sin ser factores de riesgo, pueden presentar una importante capacidad predictiva para el desarrollo de un cuadro de disfunción primaria y, además, de forma muy precoz. La producción de bilis tras la reperfusión del injerto y la corrección o persistencia de la coagulopatía intraoperatoria son dos signos precoces de función del órgano trasplantado^{41, 99, 144, 341, 377}. Los pacientes con disfunción inicial y fallo

primario presentaron una producción de bilis escasa o nula con una frecuencia de 37.0% y 38.9%, respectivamente, mientras que en los casos con función inicial adecuada el 88.4% de los pacientes exhibieron un flujo de bilis normal. De la misma manera, el 44.0% de los casos de fallo primario y el 16.2% de las disfunciones iniciales desarrollaron un cuadro de coagulopatía intraoperatoria pos-reperusión, en contraposición al 8.0% de los casos de función inicial normal. Algún autor¹³¹ ha considerado esta variable en estudios de predicción de fallo primario, pero no como parámetro intraoperatorio precoz sino postoperatorio.

De nuestro análisis univariable se desprende que existen una serie de factores en relación con el desarrollo de un cuadro de disfunción primaria del injerto, correspondientes a las variables con mayor significación estadística, mientras que otros parámetros han presentado una nula o escasa relación con el desarrollo de esta complicación.

Así, los factores dependientes del donante, como la causa de muerte y el tiempo de estancia en UCI, antes de producirse la donación y llevarse a cabo la extracción, se encontrarían en relación con el desarrollo de una alteración en la función del injerto. El aspecto macroscópico del hígado donante y su calidad, valorada a través de criterios microscópicos, serían factores dependientes del injerto a tener en cuenta durante la recolección del hígado y posteriormente al examinar la biopsia de "tiempo 0". La duración del período de isquemia fría y los factores que lo prolongan, como la realización de un trasplante parcial, serían factores relacionados con el desarrollo de alteraciones primarias de la función del injerto, que podrían encontrar una traducción en el grado de lesión de preservación, otro de los factores encontrados con valor predictivo.

El estado preoperatorio del receptor, como variable que recoge múltiples factores, ha

mostrado tener una capacidad predictiva notable en nuestro trabajo. Asimismo, otras variables estudiadas, como la presencia de malnutrición, el tipo de fallo hepático o la presencia de insuficiencia renal, que traducen de una forma u otra la gravedad de la situación del paciente y su grado de deterioro cuando se realiza el trasplante, presentaron una capacidad predictiva en el estudio univariable.

Finalmente, múltiples variables dependientes del período intraoperatorio, tales como el consumo de hemoderivados, la utilización de bomba, la estabilidad hemodinámica, la duración de la cirugía y la producción de bilis y de factores de la coagulación, traducen la dificultad técnica del trasplante, el comportamiento del receptor e inicial del injerto, obteniendo con ellas óptimos resultados.

Como hemos visto, no todos los resultados discutidos hasta el momento son paralelos a los aportados en la literatura. Por otro lado, ciertas variables se componen de múltiples categorías, por lo que el riesgo asignado a cada una puede ser muy aleatorio. Además, parece lógico pensar que la combinación de distintas variables relacionadas de manera independiente con el desarrollo de una disfunción primaria podría hacer destacar alguna de ellas. Finalmente, el donante, injerto y receptor y los distintos factores que los relacionan no deben ser valorados de forma independiente al estudiar un proceso multifactorial como es la disfunción primaria del injerto.

El reconocimiento de factores potencialmente relacionados con el desarrollo de un suceso es un problema estadístico básico, pero la detección de posibles interrelaciones entre múltiples factores y su participación relativa en el suceso presenta mayor dificultad. El análisis estadístico de regresión logística intenta resolver este problema y aportar modelos de riesgos

proporcionales que permitan identificar factores de riesgo²³⁶.

La utilización de modelos de análisis estadístico multivariable en el estudio de la complicaciones y el pronóstico del trasplante hepático es relativamente frecuente^{5, 18, 25, 75, 93, 94, 138, 143}, pero su aplicación en el campo de la disfunción primaria del injerto es muy limitada^{113, 131, 243, 296, 297}.

Los estudios de este tipo que con mayor exactitud han ahondado en el problema de la disfunción primaria no siempre muestran resultados concordantes^{131, 243, 296, 297}. *Mimecult et al.*²⁴³ han estudiado por medio de un diseño estadístico multivariable el efecto de distintos factores dependientes del donante y del receptor en la función inicial postrasplante. En este trabajo, las edades del donante y del receptor, la utilización de dosis de dopamina superiores a 6µg/kg/min, el estatus pretrasplante del receptor según la clasificación de la UNOS y los tiempos de isquemia fría y caliente se correlacionaron con la función inicial del injerto. No obstante, este estudio no diferencia entre grupos de función posoperatoria y el modelo presenta una concordancia de sólo un 35%. En los estudios de *Ploeg et al.*^{296, 297}, utilizando un mayor número de casos y variables, los parámetros asociados con el desarrollo de un cuadro de disfunción primaria en el estudio multivariable fueron la edad del donante, la utilización de injertos parciales, la presencia de esteatosis hepática moderada o severa, la presencia de insuficiencia renal en el receptor y el tiempo de isquemia fría. Finalmente, en el trabajo de *González et al.*¹³¹, las variables que tuvieron un valor predictivo fueron la natremia del donante, el tiempo de isquemia total, el volumen de plaquetas transfundido y la actividad de protrombina del receptor.

En nuestro trabajo, de las 20 variables que demostraron tener alguna correlación con el desarrollo de una disfunción primaria en el análisis univariable, sólomente 7 tuvieron valor como

factores de riesgo tras su inclusión en un modelo de regresión logística. El grado de esteatosis hepática en el hígado donante, el grado de lesión de preservación, la cifra de creatinina preoperatoria del receptor, su estado según la clasificación de la UNOS, la utilización de bomba de circulación extracorpórea veno-venosa, la producción de bilis tras la reperfusión y la presencia de coagulopatía intraoperatoria sirvieron para predecir el desarrollo de una alteración precoz de la función en nuestros pacientes, con una concordancia del 82.0%. Es decir, el 82.0% de las variaciones en la función posoperatoria inmediata del injerto, definidas como función inmediata adecuada, disfunción inicial o fallo primario, pueden predecirse por medio de las variables descritas.

Los diferentes resultados obtenidos entre los distintos estudios publicados y nuestra serie pueden encontrarse en relación con múltiples factores. Salvo en el estudio de *González et al.*¹³¹, todos los trabajos presentados son retrospectivos, por lo cual los datos obtenidos se han recogido en distintos momentos dentro de cada período de estudio. En este contexto, muchas de las variables estudiadas pueden experimentar importantes variaciones en espacios cortos de tiempo y aun más en períodos en los que es posible encontrar inestabilidad hemodinámica, alteraciones metabólicas, etc. Además, los análisis de regresión incluyen múltiples variables independientes y una sola dependiente, con gran sensibilidad, y cuya aplicación y resultados se encuentran sujetos a una importante variabilidad²³⁶. Por último, la inclusión de categorías y rangos distintos para una misma variable también puede explicar esta variabilidad.

A pesar de todo, el análisis detallado de la bibliografía permite extraer algunas conclusiones. El tiempo de isquemia fría resultó ser un factor de riesgo con alta significación en numerosos estudios^{131, 243, 296, 297}. Sin embargo, este factor ha sido automáticamente excluido de

nuestra serie al realizar el cálculo multivariable, probablemente debido a los tiempos de isquemia fría relativamente cortos. Por el contrario, el grado de lesión de preservación, como traducción del daño producido durante el período de isquemia fría, mostró tener una importante significación.

Otra variable con respecto a la cual no existe controversia es la presencia de esteatosis y su grado en el hígado donante^{233, 248, 297, 382}. Los injertos con esteatosis moderada o severa presentan una incidencia aumentada de disfunción primaria³⁶³, datos similares a los encontrados en nuestro trabajo.

El riesgo relativo para el desarrollo de un cuadro de disfunción primaria, aportado por cada variable de forma independiente, puede encontrarse modificado por las demás. Así, la importancia de las variables que se comportan como factores de riesgo relativo aumenta si aparecen junto a otras. De esta manera, el riesgo estimado para el desarrollo de un cuadro de disfunción primaria en el caso de existir una creatinina preoperatoria por encima de 1.2 mg/dl es 0.26 veces más frecuente que en los casos con creatinina por debajo de esta cifra. La coexistencia con otras variables incluídas en el modelo de regresión eleva el riesgo a 1.3 veces. Además, en las variables con múltiples categorías el riesgo se encuentra incrementado según lo hacen éstas. Así, el riesgo para desarrollar un cuadro de disfunción primaria en los hígados con esteatosis severa, respecto de los que no la presentan, aumenta 3.9 veces por cada categoría de esteatosis.

A pesar de la importante significación obtenida, creemos que la valoración de utilización de la bomba veno-venosa como factor de riesgo es cuestionable. En nuestra serie, los trasplantes que se realizaron con esta técnica corresponden a la experiencia inicial de nuestro grupo, por lo

cual, estos resultados podrían encontrarse influenciados por circunstancias derivadas de la curva de aprendizaje.

Como consecuencia de lo expuesto, es posible diseñar estrategias que permitan evitar o corregir estos factores de riesgo o la aparición de combinaciones de éstos. Evitar trasplantar hígados con esteatosis severa o con tiempos de isquemia fría prolongados, evitar receptores en mal estado general o con insuficiencia renal, evitar la utilización de bomba veno-venosa y eliminar al máximo la coincidencia de estos factores podría disminuir el índice de disfunción primaria del injerto.

Una consideración especial debe ser hecha en relación con el flujo de bilis y persistencia de coagulopatía intraoperatoria. Su presencia debe hacer pensar en el desarrollo de una disfunción primaria y, por tanto, la aparición junto con otras variables obliga a un control posoperatorio mucho más estrecho.

Los resultados aportados muestran cómo el grado de función hepática posoperatoria puede predecirse en base a determinados datos obtenidos del donante, receptor, injerto y período peroperatorio. En nuestro estudio, el grado de esteatosis hepática, la importancia de la lesión de preservación como traducción del tiempo de isquemia fría, la existencia de una creatinina aumentada en el receptor, el estado general del receptor valorado con la clasificación de la UNOS, la utilización de bomba durante el trasplante, el flujo de bilis tras la reperfusión y la persistencia de una coagulopatía intraoperatoria fueron útiles para predecir la aparición de un cuadro de disfunción primaria del injerto. No obstante, el valor predictivo de estas variables debería ser validado por un estudio prospectivo, probablemente multicéntrico. Por lo tanto, la utilización de este modelo debe hacerse como una información extraordinaria que se añade a la

experiencia del cirujano de trasplante, pero que probablemente no pueda ser aplicada con absoluto rigor a la hora de considerar un órgano o un receptor para trasplante.

El pronóstico de un cuadro de fallo primario del injerto no ofrece lugar a dudas. Estos pacientes deberán ser retrasplantados o su pronóstico inmediato será ineludiblemente fatal³⁶³.

La realización del retrasplante en el momento idóneo es esencial para ofrecer una oportunidad a la recuperación del injerto sin que se desarrolle un cuadro de fallo multiorgánico.

Para *Grande et al.*¹³⁶, el tercer día posoperatorio es de crucial importancia para tomar la decisión de retrasplantar a un paciente con disfunción primaria. En su serie de pacientes con disfunción inicial del injerto, el 86.0% de los casos mostraron una recuperación espontánea de la función durante el tercer día postrasplante. Por el contrario, en nuestra serie, las pruebas de función hepática de los pacientes con disfunción inicial persistieron alteradas durante toda la primera semana postrasplante. Además, el 33.3% de los pacientes con fallo primario se retrasplantaron antes del tercer día posoperatorio. Algunos autores^{84, 143, 196} han utilizado sistemas para decidir cuándo realizar el retrasplante en pacientes con disfunción primaria, basados en criterios de desarrollo de fallo multiorgánico. Como estos autores, pensamos que la decisión de retrasplantar no debe hacerse con criterios rígidos, por lo que la valoración multidisciplinaria y la experiencia del grupo de trasplante juegan un papel definitivo.

El pronóstico de los pacientes que desarrollan un cuadro de disfunción inicial del injerto permanece por aclarar^{248, 297}. Además, aunque el retrasplante es la única oportunidad de supervivencia en los pacientes con fallo primario, los resultados a largo plazo son poco alentadores³²⁹.

En nuestros pacientes, la incidencia de infecciones posoperatorias fue mayor en los

grupos con disfunción primaria aunque no demostró tener significación estadística. Por el contrario, las complicaciones médicas, especialmente el índice de complicaciones cardiovasculares, pulmonares y renales, fueron mucho más frecuentes en los grupos con disfunción. Además, la mortalidad posoperatoria de los pacientes con disfunción inicial del injerto y fallo primario retrasplantados fue considerablemente mayor que la de los pacientes con función inicial adecuada. Como otros autores³⁶³, creemos que los períodos prolongados de permanencia en UCI que presentan estos pacientes, el deterioro general producido por una función hepática muy alterada y la administración de altas dosis de inmunosupresores y otros fármacos, se encontrarían en relación con el incremento de las complicaciones. De la misma manera, estas circunstancias podrían relacionarse con una alteración en los procesos de cicatrización de la vía biliar y favorecer un medio potencialmente séptico, lo que explicaría el aumento en la tasa de las complicaciones de la vía biliar.

*Howard et al.*¹⁶⁶ han encontrado un incremento en la incidencia de rechazo en los pacientes con antecedentes de disfunción hepática inicial. En nuestros pacientes, sólo existió un mayor número de rechazos crónicos en los pacientes con disfunción primaria pero no de rechazo agudo.

La disminución de la supervivencia de los injertos de pacientes con disfunción inicial del injerto se ha sugerido previamente. *Mor et al.*²⁴⁸ encontraron que el 29.0% de los pacientes con disfunción inicial perdieron el injerto durante los primeros tres meses postrasplante, frente al 13.0% de los pacientes en los que la función inicial fue normal. *Ploeg et al.*²⁹⁷ encontraron resultados similares con una tasa de pérdida del 34.0% durante el mismo período de seguimiento. En nuestro estudio hemos podido encontrar una disminución significativa de la

supervivencia de estos injertos. Distintos autores.^{21, 252, 254} han analizado el impacto del trasplante por fallo primario en la supervivencia de los pacientes, no encontrando ninguna correlación. Estos resultados son consistentes con los obtenidos en nuestros pacientes, en los que no hemos perdido ningún injerto a largo plazo tras el trasplante por fallo primario. La existencia de una lesión funcional, persistente en los hígados con disfunción inicial y eliminada con la sustitución del órgano en los pacientes trasplantados por fallo primario, podría explicar estos hallazgos. Por lo tanto, como se ha sugerido previamente³⁶³, la aparición de una disfunción primaria del injerto en el posoperatorio inmediato no es un evento inocuo, sino que debe ser considerado como una seria complicación.

El impacto de la disfunción primaria en la supervivencia de los pacientes no ha sido referido previamente. En nuestro trabajo, los pacientes con disfunción primaria del injerto presentaron un considerable descenso de la supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años. La disminución en la supervivencia del injerto, junto con el incremento en las complicaciones, se encontraría en relación con este fenómeno.

6.CONCLUSIONES.

Del estudio de los factores pronósticos del desarrollo de una disfunción primaria del injerto y su influencia en los resultados del trasplante hepático podemos concluir que:

1.- En el estudio univariable hemos encontrado una serie de factores que se correlacionan de modo significativo con el desarrollo de un cuadro de disfunción primaria del injerto hepático, sistematizándolos en:

1.1. Dependientes del donante:

1.1.1. Causa de muerte del donante.

1.1.2. Duración de la estancia en UCI.

1.2. Dependientes del injerto:

1.2.1. Aspecto subjetivo del injerto.

1.2.2. Esteatosis del injerto.

1.2.3. Lesión de preservación.

1.2.4. Tipo de injerto (total o parcial).

1.3. Dependientes del receptor:

1.3.1. Bilirrubina total.

1.3.2. Proteínas totales.

1.3.3. Creatinina.

1.3.4. Malnutrición.

1.3.5. Estado pretrasplante según la clasificación de la UNOS.

1.3.6. Tipo de fallo hepático.

1.3.7. Tipo de trasplante (electivo o urgente).

1.4. Dependientes del período peroperatorios:

- 1.4.1. Utilización de bomba de circulación extracorpórea veno-venosa.
- 1.4.2. Estabilidad hemodinámica.
- 1.4.3. Unidades de hemoderivados transfundidas.
- 1.4.4. Producción de bilis intraoperatoria.
- 1.4.5. Persistencia de coagulopatía intraoperatoria.
- 1.4.6. Duración de la cirugía.
- 1.4.7. Tiempo de isquemia fría.

2.- En el estudio multivariable sólo las siguientes variables han mostrado ser factores de riesgo para el desarrollo de un cuadro de disfunción primaria del injerto:

- 2.1. Esteatosis.
- 2.2. Lesión de preservación.
- 2.3. Cifra de creatinina preoperatoria del receptor.
- 2.4. Estado pretrasplante según la clasificación de la UNOS.
- 2.5. Utilización de bomba veno-venosa.
- 2.6. Producción de bilis intraoperatoria.
- 2.7. Presencia de coagulopatía intraoperatoria.

3.- La disfunción primaria del injerto, aún en su forma más leve de disfunción inicial, no es un evento inocuo, sino que debe ser considerada como una seria complicación, hecho avalado por su asociación a:

- 3.1.** Mayor incidencia de complicaciones médicas, especialmente cardiovasculares, pulmonares y renales, y de la vía biliar en los pacientes con disfunción primaria del injerto.
- 3.2.** Mayor mortalidad posoperatoria de los pacientes con disfunción inicial del injerto y retrasplantados por fallo primario.
- 3.3.** Incremento significativo en la incidencia de rechazo crónico en los pacientes con disfunción primaria.
- 3.4.** Disminución significativa de la supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años de los injertos con disfunción inicial.
- 3.5.** Disminución de la supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años de los pacientes con disfunción primaria del injerto.

4. De lo referido se infiere que la presencia de los factores de mal pronóstico señalados, tanto en el donante como en el receptor, debe alertarnos sobre el riesgo inminente del desarrollo de una disfunción primaria y la morbimortalidad inherente a ésta y, por lo tanto, la posibilidad de prevenirla.

7. BIBLIOGRAFIA.-

1. Abecassis M, Falk JA, Makowka L, Dindzans VJ, Falk RE, Levy GA. 16, 16-Dimethyl prostaglandin E2 prevents the development of fulminant hepatitis and blocks the induction of monocyte/macrophage procoagulant activity after murine hepatitis virus strain 3 infection. *J Clin Invest* 1987; 80:881-889.
2. Abecassis M, Falk RE, Blendis LM. Treatment of fulminant hepatic failure with a continuous infusion of Prostin-VR(PGE1). *Hepatology* 1987; 7:1104.
3. Adam R, Astarcioglu I, Azoulay D, et al. Liver transplantation from elderly donors. *Transplant Proc* 1993; 25:1556-1557.
4. Adam R, Azoulay D, Bao YM, Bonhomme L, Fredj G, Bismuth H. Reliability of the MEGX test in the selection of liver grafts. *Transplant Proc* 1991; 23:2470-2471.
5. Adam R, Bismuth H, Diamond T, et al. Effect of extended cold ischaemia with UW solution on graft function after liver transplantation. *Lancet* 1992; 340:1373-1376.
6. Adam R, Reynes M, Johan M, et al. The outcome of steatotic grafts in liver transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23:1538-1540.

7. Adson MA. Cáncer hepatocelular primario. Experiencia occidental. En: Blumgart LH, ed. Cirugía del hígado y de las vías biliares. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1990:1364-1380.
8. Agnes S, Avolio AW, Magalini SC, Foco M, Castagneto M. Is primary nonfunction still a suitable indication for liver retransplantation? Transplant Proc 1991; 23:2261-2262.
9. Alagille D. Extrahepatic biliary atresia. Hepatology 1984; 4:7s-10s.
10. Alagille D. Liver transplantation in children. Indications in cholestatic states. Transplant Proc 1987; 19:3242-3248.
11. Alessiani M, Cillo V, Fung JJ, et al. . Adverse effects of FK506 overdosage after liver transplantation. Transplant Proc 1993; 25:628-638.
12. Alessiani M, Kusne s, Martin M, et al. . Infections in adult liver transplant patients under FK506 immunosupresion. Transplant Proc 1991; 23:1501-1503.
13. Alexander JW, Carey MA. The use of marginal donors for organ transplantation:the older and younger donors. Transplant Proc 1991; 23:905-909.

14. Alexander JW, Vaughn WK. The use of marginal donors for organ transplantation. *Transplantation* 1991; 51:135-141.
15. Araki H, Lefer AM. Cytoprotective actions of prostacyclin during hypoxia in isolated perfused cat liver. *Am J Physiol* 1980; 238:H176-H181.
16. Astarcioglu I, Adam R, Dimicoli JL, et al. Protective effect of alanine against graft failure of transplanted livers from fasted donor rats. *Transplant Proc* 1995; 27:507-508.
17. Avolio AW, Agnes S, Magalini SC, Castagneto M. Importance of donor blood chemistry data (AST, serum sodium) in predicting liver transplant outcome. *Transplant Proc* 1991; 23:2451-2452.
18. Avolio AW, Agnes S, Magalini SC, Nanni G, Castagneto M. Recovery index: a useful tool for quantification of liver injury after liver transplantation to predict one-year survival. *Transplant Proc* 1992; 24:2707-2708.
19. Avolio AW, Agnes S, Pelosi G, et al. Intraoperative trends of oxygen consumption and blood lactate as predictors of primary dysfunction after liver transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23:2263-2265.

20. Backman L, Gibbs JF, Levy M, et al. Causes of late graft loss after liver transplantation. *Transplantation* 1993; 55:1078-1082.
21. Backman L, Gibbs JF, Levy M, et al. Late graft loss after liver transplantation: a study of 434 consecutive patients. *Transplant Proc* 1993; 25:1111-1112.
22. Backman L, Levy MF, Klintmalm GR, et al. Whole-blood and plasma levels of FK506 after liver transplantation: results from the US multicenter trial. *Transplant Proc* 1995; 27:1124.
23. Balderson GA, Potter JM, Hickman PE, Chen Y, Lynch SV, Strong RW. MEGX as a test of donor liver function. *Transplant Proc* 1992; 24:1960-1961.
24. Balibrea JL. Estados de shock. En: Balibrea JL, ed. *Tratado de cirugía, Vol I*. Barcelona: Toray; 1989:172-205.
25. Baliga P, Merion RM, Turcotte JG, et al. Preoperative risk factor assesment in liver transplantation. *Surgery* 1992; 112:704-710.
26. Beasley RP. Hepatitis B virus as the etiologic agent in hepatocellular carcinoma. Epidemiologic considerations. *Hepatology* 1982; 2:21s-26s.

27. Belle SH, Detre KM. Report from the Pitt-UNOS liver transplant registry. *Transplant Proc* 1993; 25:1137-1142.
28. Belzer FO, Southard JH. Principles of solid-organ preservation by cold storage. *Transplantation* 1988; 45:673-676.
29. Bernau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definition and causes. *Semin Liver Dis* 1986; 6:97-106.
30. Bilik R, Superina RA, Poon AO. Coagulation plasma factor levels are early indicators of graft nonfunction following liver transplantation in children. *J Pediatr Surg* 1992; 27:302-306.
31. Bisell DM. Haem metabolism and the porphyrias. En: Millward-Sadler GH, Wright R, Arthur MJP, eds. *Wright's liver and biliary disease*. London: WB Saunders Company Ltd., 1992:397-422.
32. Bismuth H, Castaing D, Ericzon B-G, Otte JB, Rolles K, Ringe B. Hepatic transplantation in Europe. *Lancet* 1987; 2:674-676.
33. Bismuth H, Houssin D. Reduced-size orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. *Surgery* 1984; 95:367-371.

34. Bismuth H, Samuel D, Gugenheim J, et al. . Emergency liver transplantation for fulminant hepatitis. *Ann Int Med* 1987; 107:337-341.
35. Blankensteijn JD, Schlejen PM, Groenland THN, Terpstra OT. The effects of long-term graft preservation and prostaglandin E1 on intraoperative hemodynamic changes in liver transplantation. *Transplantation* 1992; 54:423-428.
36. 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; 39:532-536.
37. Boudjema K, Cinqualbre J, Barguil Y, et al. Glycogen storage of the liver: a determining factor of initial function of the hepatic graft. *Chirurgie* 1991; 117:372-379.
38. Boudjema K, Lindell SL, Southard JH, Belzer FO. The effects of fasting on the quality of liver preservation by simple cold storage. *Transplantation* 1990; 50:943-948.
39. Boudjema K, Van Gulik TM, Lindell SL, Vreugdenhil PS, Southard JH, Belzer FO. Effect of oxidized and reduced glutathione in liver preservation. *Transplantation* 1990; 50:948-951.
40. Bowers BA, Branum GD, Rotolo FS, Watters CR, Meyers WC. Bile flow. An index of ischemic injury. *J Surg Res* 1987; 42:565-569.

41. Bresson Hadni S, Rossel M, Seilles E, et al. Serum and bile secretory immunoglobulins and secretory component during the early postoperative course after liver transplantation. *Hepatology* 1991; 14:1046-1053.
42. Broelsch CE, Burdelski M, Rogiers X, et al. Living donor for liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20:s49-s55.
43. Broelsch CE, Emond J, Thistlethwaite JR, Rouch DA, Whittington PF, Lichtor JL. Liver transplantation with reduced-size donor organs. *Transplantation* 1988; 45:519-523.
44. Broelsch CE, Whittington PF, Edmon JC, et al. . Liver transplantation in children from living related donors. *Ann Surg* 1991; 214:428-439.
45. Buckel EG, Sanchez-Urdazpal L, Steers JL, Sterioff S, Wiesner RH, Krom RAF. Impaired initial function in liver grafts from donors >50 years of age. *Transplant Proc* 1993; 25:1558-1559.
46. Buckels JAC. Liver transplantation in acute fulminant hepatic failure. *Transplant Proc* 1987; 19:4365-4366.
47. Burdelski M, Oellerich M, Bornscheuer A, et al. Donor rating in human liver transplantation: correlation of oxygen consumption after revascularization with MEGX formation in donors. *Transplant Proc* 1989; 21:2392-2393.

48. Burdelski M, Oellerich M, Lamesch P, et al. Evaluation of quantitative liver function test in liver donors. *Transplant Proc* 1987; 19:3838-3839.
49. Burdelski M, Oellerich M, Raude E, et al. A novel approach to assessment of liver function in donors. *Transplant Proc* 1988; 20:591-593.
50. Busuttil RW, Goldstein LI, Danovitch GM, Ament M. Liver transplantation today. *Ann Int Med* 1986; 104:377-389.
51. Caldwell-Kenkel JC, Currin RT, Tanaka Y, Thurman RG, Lemasters JJ. Kupffer cell activation and endothelial cell damage after storage of rat livers: effects of reperfusion. *Hepatology* 1991; 13:83-95.
52. Cameron JL, Gayler BW, Sanfey H, et al. Sclerosing cholangitis: anatomical distribution of obstructive lesions. *Ann Surg* 1984; 200:54-56.
53. Campbell DA, Rolles K, Jamieson NV, et al. Hepatic transplantation with perioperative and long-term anticoagulation as treatment for Budd-Chiari syndrome. *Surg Gynecol Obstet* 1988; 166:511-518.
54. Carmona RH, Lim RC, Clark GC. Morbidity and mortality in hepatic trauma: a 5 year study. *Am J Surg* 1982; 144:88-94.

55. Castaldo P, Stratta RJ, Wood RP, et al. Clinical spectrum of fungal infections after orthotopic liver transplantation. *Arch Surg* 1991; 126:149-156.
56. Castellano G. Indicaciones y contraindicaciones del trasplante hepático. En: Riaño D, Dávila P, Jiménez C, Moreno E, eds. *Manejo perioperatorio del trasplante hepático*. Madrid: Editorial Libro del Año. Grupo Aran, 1993:25-28.
57. Castillo M, Toledo-Pereyra LH, Shapiro E, Guerra E, Prough I, Frantzis P. Protective effect allopurinol, catalase or superoxide dismutase in the ischemic rat liver. *Transplant Proc* 1990; 22:490-491.
58. Chan GLC, Cruber SA, Skjei KL, Canafax DM. Principles of immunosupresion. *Crit Care Clin* 1990; 6:841-893.
59. Chavez-Cartaya R, Rasmussen A, Tokat Y, Jamieson NV. Effect of preservation time on early graft function and outcome of orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1995; 27:724-726.
60. Chazouilleres O, Ballet F, Chretien Y, et al. . Protective effect of vasodilators on liver function after long hypothermic preservation: a study in the isolated perfused rat liver. *Hepatology* 1989; 6:824-829.

61. Cho WH, Kim DG, Murase N, Mischinger HJ, Todo S, Starzl TE. Comparison of superoxide dismutase, allopurinol, coenzyme Q10, and glutathione for the prevention of warm ischemic injury. *Transplantation* 1990; 50:353-355.
62. Choi TK, Wong J. Expectativas y posibilidades de la resección hepática en el tratamiento del carcinoma hepatocelular. En: Lygidakis NJ, Tygat GNJ, eds. *Cancer hepatobiliar y pancreático*. Barcelona: DOYMA, 1992:191-195.
63. 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.
64. Cisneros C, Guillen F, Gómez Sanz R, et al. Analysis of warm ischemia time for prediction of primary nonfunction of the hepatic graft. *Transplant Proc* 1991; 23:1976.
65. Clavien PA, Camargo CA, Croxford R, Langer B, Levy GA, Greig PD. Definition and classification of negative outcomes in solid organ transplantation. *Ann Surg* 1994; 220:109-220.
66. Clavien PA, Harvey PRC, Strasberg SM. Preservation and reperfusion injuries in liver allografts. *Transplantation* 1992; 53:957-958.

67. Clavien PA, Morgan GR, Sanabria JR. Effect of cold preservation on lymphocyte adherence in the perfused rat liver. *Transplantation* 1991; 52:412-417.
68. Cofer JB, Klintmalm GBG, Howard TK, et al. A comparison of UW with Euro-Collins preservation solution in liver transplantation. *Transplantation* 1990; 49:1088-1093.
69. Colina F. Transplante hepático. Diagnóstico anatomopatológico del rechazo. En: Moreno E, ed. *Actualizaciones en cirugía del aparato digestivo, Vol VIII*. Madrid: Jarpyo Editores, S.A., 1992:163-177.
70. Colina F, Mollejo M, Alberti N, Marchal T, Juca NT, Fiaño C. Histopatología y transplante hepático. En: Riaño D, Dávila P, Jiménez C, Moreno E, eds. *Manejo perioperatorio del transplante hepático*. Madrid: Editorial Libro del Año. Grupo Aran, 1993:197-204.
71. Colleti LM, Burtch GD, Campbell DA. Prostaglandin E2 protects the isolated perfused rabbit liver from an oxygen free radical-induced injury. *Transplant Proc* 1990; 22:2381-2383.
72. Concepcion W, Esquivel CO, Terry A, et al. . Liver transplantation in Langerhans's cell histiocytosis (Histiocytosis X). *Semin Oncol* 1991; 18:24-28.
73. Corey L. El niño; síndrome de Reye. En: Berkow R, ed. *El manual Merk*. Méjico: Merk, Sharp & Dome Research Laboratories, 1986:1696-1734.

74. Crossley IR, Williams R. Manejo de la insuficiencia hepática. En: Blumgart LH, ed. Cirugía del hígado y de las vías biliares. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1990:1564-1576.
75. Cuervas-Mons V, Martinez AJ, Dekker A, Starzl TE, Van Thiel DH. Adult liver transplantation: an analysis of early causes of death in 40 consecutive cases. *Hepatology* 1986; 6:495-501.
76. Cuervas-Mons V, Millan I, Galaver JS, Starzl TE, Van Thiel DH. Prognostic value of preoperatively obtained clinical and laboratory data in predicting survival following orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1986; 6:922-927.
77. Cyr JA, Elick BA, Freese DF, et al. Use of triple therapy and percutaneous needle biopsy to minimize graft failure following liver transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19:2451-2453.
78. Cywes R, Greig PD, Sanabria JR, et al. Effect of intraportal glucose infusion on hepatic glycogen content and degradation, and outcome of liver transplantation. *Ann Surg* 1992; 216:235-247.
79. Cywes R, Mullen M, Stratis M, et al. Prediction of the outcome of transplantation in man by platelet adherence in donor liver allografts. *Transplantation* 1993; 56:316-323.

80. D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Sollinger HW, et al. Experience with Belzer UW cold storage solution in human liver transplantation. *Transplant Proc* 1990; 22:474-476.
81. 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; 23:1536-1537.
82. D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Sollinger HW, et al. The predictive value of donor liver biopsies for the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1991; 51:157-163.
83. D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Sollinger HW, Pirsch JD, Southard JH, Belzer FO. Current status of organ preservation with University of Wisconsin solution. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115:306-310.
84. D'Alessandro AM, Ploeg RJ, Knechtle SJ, et al. Retransplantation of the liver. A 7 year experience. *Transplantation* 1993; 55:1083-1087.
85. Dávila PA, Riaño D, Zaballos JM. Valoración preoperatoria del candidato para trasplante hepático. En: Riaño D, Dávila P, Jiménez C, Moreno E, eds. *Manejo perioperatorio del trasplante hepático*. Madrid: Editorial Libro del Año. Grupo Aran, 1993:51-58.

86. Demetris AJ, Markus BH, Esquivel CO, et al. Pathologic analysis of liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8:939-947.
87. Demetris AJ, Sheahan DG. The role of the pathology department in a liver transplant program. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17:93-104.
88. Den Butter G, Lindell SL, Sumimoto R, Schilling MK, Southard JH, Belzer FO. Effect of glycine in dog and rat liver transplantation. *Transplantation* 1993; 56:817-822.
89. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, et al. What is subjective global assesment of nutritional status? *JPEN* 1987; 11:8-13.
90. Devlin JJ, Ogrady JG, Tan KC, Calne RY, Williams R. Ethnic variations in patient and graft survival after liver transplantation. Identification of a new risk factor for chronic allograft rejection transplantation. *Transplantation* 1993; 56:1381-1384.
91. Dindzans VJ, Roberts RS, Van Thiel DH. Medical problems before and after transplantation. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17:19-31.
92. Dindzans VJ, Schade RS, Gavalier JS, Tarter RE, Van Thiel DH. Liver transplantation. A primer for practicing gastroenterologists. Part 1. *Dig Dis Sci* 1989; 34:2-8.

93. Doyle H, Dvorchik I, Mitchell S, et al. Predicting outcomes after liver transplantation. A connectionist approach. *Ann Surg* 1994; 219:408-415.
94. Doyle H, Marino I, Jabbour N, et al. Early death or retransplantation in adults after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1994; 57:1028-1036.
95. Dunn DL, Mayoral JL, Gillinham KJ, et al. Treatment of invasive cytomegalovirus disease in solid organ transplant patients with ganciclovir. *Transplantation* 1991; 51:98-106.
96. Edwards JD. Practical application of oxygen transport principles. *Crit Care Med* 1990; 18:45-48.
97. Egawa H, Shaked A, Konishi Y, et al. Arterial ketone body ratio in pediatric liver transplantation. *Transplantation* 1993; 55:522-526.
98. Ellis D, Avner ED. Renal failure and dialysis therapy in children with hepatic failure in the perioperative period of orthotopic liver transplantation. *Clin Nephrol* 1986; 25:295-303.
99. Ericzon B-G, Eusufzai S, Kubota K, Einarsson K, Angelin B. Characteristic of biliary lipid metabolism after liver transplantation. *Hepatology* 1990; 12:1222-1228.

100. Esquivel CO, Demetris AJ, Iwatsuki S, et al. Liver transplantation for primary liver cirrhosis. *Hepatology* 1986; 6:155.
101. Esquivel CO, Iwatsuki S, Marino I, Markus BH, Van Thiel DH, Starzl TE. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma and other primary hepatic malignancies. En: Sugahare K, ed. *New trends in gastroenterology*. Kyoto: Shinkosha, 1987:323-332.
102. Esquivel CO, Jaffe R, Gordon RD, Iwatsuki S, Shaw BWJr, Starzl TE. Liver rejection and its differentiation from other causes of graft dysfunction. *Semin Liver Dis* 1985; 5:369-374.
103. Esquivel CO, Marino I, Fiovaranti V, Van Thiel DH. Liver transplantation for metabolic disease of the liver. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17:167-175.
104. Esquivel CO, Marsh JW, Van Thiel DH. Liver transplantation for chronic cholestatic liver disease in adults and children. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17:145-155.
105. Esquivel CO, Miele L, Marino I, et al. . Liver transplantation in hereditary tyrosinemia in the presence of hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc* 1989; 21:2445-2446.
106. Farci P, Barbera C, Nabone ,C., et al. Infection with delta agent in children. *Gut* 1985; 26:4-7.

107. Fath JJ, Ascher NL, Kostantinides FN, et al. Metabolism during hepatic transplantation. Indicators of allograft function. *Surgery* 1984; 96:664-672.
108. First MR. Transplantation in the nineties. *Transplantation* 1992; 53:1-11.
109. Fisher MM. Enfermedades hepáticas por alcohol. En: Berkow R, ed. *El manual Merk*. Méjico: Merk, Sharp & Dome Research Laboratories, 1986:783-785.
110. Fisher MM. Fibrosis y cirrosis. En: Berkow R, ed. *El manual Merk*. Méjico: Merk, Sharp & Dome Research Laboratories, 1986:768-772.
111. Fleitas MG, Casanova D, Martino E, et al. Could the piggyback operation in liver transplantation be routinely used?. *Arch Surg* 1994; 129:842-845.
112. Forster J, Greig PD, Glynn MF, et al. Predictors of graft function following liver transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21:3356-3357.
113. Forster J, Greig PD, Glynn MF, et al. Coagulation factors as indicators of early graft function following liver transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21:2308-2310.
114. Fratté S, Gendault JL, Steffan AM, Kim A. Comparative ultrastructural study of rat livers preserved in Euro-Collins or UW solution. *Hepatology* 1991; 13:1173-1180.

115. Freese DF, Snover D, Sharp HL, Gross CR, Savik SK, Payne WD. Chronic rejection after liver transplantation: a study of clinical, histopathological and immunological features. *Hepatology* 1991; 13:882-890.
116. Fugger R, Hamilton G, Steininger R, Mirza DF, Schulz F, Muhlbacher F. Intraoperative estimation of endotoxin, TNF alpha, and IL-6 in orthotopic liver transplantation and their relation to rejection and postoperative infection. *Transplantation* 1991; 52:302-306.
117. Fujiwara S, Ku Y, Saitoh Y. Serum bile acid monitoring as an early indicator of allograft function in canine orthotopic liver transplantation. *Kobe J Med Sci* 1992; 38:217-231.
118. Fung JJ, Abu-Elmagd K, Jain A, et al. A randomized trial of primary liver transplantation under immunosuppression with FK506 vs cyclosporine. *Transplant Proc* 1991; 23:2977-2983.
119. Fung JJ, Todo S, Tzakis AG, et al. Current status of FK506 in liver transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23:1902-1905.
120. Furukawa H, Todo S, Inventarza O, et al. Effect of cold ischemia time on the early outcome of human hepatic allografts preserved with UW solution. *Transplantation* 1991; 51:1000-1004.

121. Gaber AO, Thistlethwaite JR, Busse-Henry SJr, et al. Improved results of preservation of hepatic grafts preflushed with albumin and prostaglandins. *Transplant Proc* 1988; 20:992-993.
122. Gao W, Connor HD, Lemasters JJ, Mason RP, Thurman RG. Primary nonfunction of fatty livers produced by alcohol is associated with a new antioxidant insensitive free radical species. *Transplantation* 1995; 59:674-679.
123. García del Valle S, Gómez Arnau J, Arribas MJ, García Guiral M, Carrera A. Complicaciones cardiovasculares y respiratorias en el trasplante hepático. En: Riaño D, Dávila P, Jiménez C, Moreno E, eds. *Manejo perioperatorio del trasplante hepático*. Madrid: Editorial Libro del Año. Grupo Aran, 1993:145-150.
124. George DL, Arnow PM, Fox AS, et al. Bacterial infection as a complication of liver transplantation: epidemiology and risk factors. *Rev Infect Dis* 1991; 13:387-396.
125. Gersovitz M, Munro HN, Udall J, Youn UR. Albumin synthesis in young and elderly subjects using a new stable isotope methodology: response to level of proteine intake. *Metabolism* 1980; 29:1075-1086.
126. Gómez Sanz R, Moreno González E, García García I, et al. Resultados del trasplante hepático utilizando donantes de más de 50 años. Comparación con otros grupos de edad. *Rev Esp Enf Digest* 1993; 83:355-362.

127. Gómez Sanz R, Moreno González E, González-Pinto I, et al. Incidencia y evolución de las complicaciones neurológicas en el trasplante hepático. *Cir Esp* 1992; 52:402-407.
128. Gómez Sanz R, Moreno González E, Loinaz Seguro C, et al. Trasplante hepático utilizando injertos de donantes de más de 65 años. *Rev Esp Enf Digest* 1995; 87:217-220.
129. Gómez-Arnau J, García Valle S, González AP, et al. Cuidados generales en el posoperatorio inmediato del trasplante hepático. En: Riaño D, Dávila P, Jiménez C, Moreno E, eds. *Manejo perioperatorio del trasplante hepático*. Madrid: Editorial Libro del Año., 1993:131-136.
130. Gonwa TA, Nery J, Husberg BS, Klintmalm GR. Simultaneous liver and renal transplantation in man. *Transplantation* 1988; 46:690-693.
131. González FX, Rimola A, Grande L, et al. Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20:565-573.
132. Gordon RD, Fung JJ, Iwatsuki S, Duquesnoy RJ, Starzl TE. Immunological factors influencing liver graft survival. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17:53-59.

133. Gordon RD, Iwatsuki S, Esquivel CO, et al. Experience with primary liver transplantation across ABO blood groups. *Transplant Proc* 1987; 19:4575-4579.
134. Goto M, Takei Y, Kawano S, et al. Tumor necrosis factor and endotoxin in the pathogenesis of liver and pulmonary injuries after orthotopic liver transplantation in the rat. *Hepatology* 1992; 16:487-493.
135. Goto T, Asano T, Morita T, et al. Experimental studies of hepatic clearance rates of amino acids as an initial function test of the liver graft. *Transplant Proc* 1989; 21:2305-2307.
136. Grande L, Rimola A, García Valdecasas JC, et al. Recovery of liver graft after initial poor function. *Transplantation* 1992; 53:228-230.
137. Grazi GL, Jovine E, Frena A, et al. Influence of donor data on the outcome of liver transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23:2483-2484.
138. Greig PD, Forster J, Superina RA, et al. Donor-specific factors predict graft function following liver transplantation. *Transplant Proc* 1990; 22:2072-2073.
139. Greig PD, Woolf GM, Abecassis M, et al. Prostaglandin E1 for primary nonfunction following liver transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21:3360-3361.

140. Greig PD, Woolf GM, Abecassis M, et al. Treatment of primary liver graft non-function with prostaglandin E1. Results in increased graft and patient survival. *Transplant Proc* 1989; 21:2385-2388.
141. Greig PD, Woolf GM, Sinclair SB, et al. Treatment of primary liver graft nonfunction with prostaglandin E1. *Transplantation* 1989; 48:447-453.
142. Grenvik A, Gordon RD. Postoperative care and problems in liver transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19(suppl):26-33.
143. Gubernatis G, Tusch G, Ringe B, Bunzendahl H, Pichlmayr R. Score-aided decision making in patients with severe liver damage after hepatic transplantation. *World J Surg* 1989; 13:259-265.
144. Haagsma EB, Huizenga JR, Vonk RJ, et al. Composition of bile after orthotopic liver transplantation. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22:1049-1055.
145. Hadjis NS, Blenkarn JJ, Alexander N, et al. Outcome of radical surgery in hilar cholangiocarcinoma. *Surgery* 1990; 107:597-604.
146. Hagmann W, Kaiser I, Jakschik A. The sensitized liver represents a rich source of endogenous leukotrienes. *Hepatology* 1991; 13:482-488.

147. Halff G, Todo S, Tzakis AG, Gordon RD, Starzl TE. Liver transplantation for the Budd-Chiari syndrome. *Ann Surg* 1990; 211:43-48.
148. Haller GW, Langrehr G, Blumhardt G, et al. Factors relevant to the development of primary dysfunction in liver allografts. *Transplant Proc* 1995; 27:1192.
149. Halpert RD, Goodman P, Caroline DF. Abdominal complications in organ transplant recipients. *Radiol Clin North Am* 1993; 31:1345-1357.
150. Hamamoto I, Takaya S, Todo S, et al. Can adenine nucleotides predict primary nonfunction of the human liver homograft?. *Transpl Int* 1994; 7:89-95.
151. Hamamoto I, Takaya S, Todo S, et al. Can adenine nucleotides predict primary nonfunction of the human liver homograft? *Transplant Proc* 1993; 25:3036-3037.
152. Hart J, Busuttil RW, Lewin KJ. Disease recurrence following liver transplantation. *Am J Surg Pathol* 1990; 14(suppl):79-91.
153. Harvey PRC, Iu S, McKeown CMB, Petrunka CN, Ilson RG, Strasberg SM. Adenine nucleotide tissue concentrations and liver allograft viability after cold preservation and warm ischemia. *Transplantation* 1988; 45:1016-1020.

154. Hashikura Y, Kawasaki S, Matsunami H, Ikegami T, Makuuchi M. Intraoperative increment of platelet activating factor in clinical liver transplantation. *Clin Transplant* 1994; 8:27-29.

155. Hayashi M, Tokunaga Y, Fujita T, Tanaka K, Yamaoka Y, Ozawa K. The effects of cold preservation on steatotic graft viability in rat liver transplantation. *Transplantation* 1993; 56:282-287.

156. Heineman E, Bouwman E, Kort W, Marquet RL, Jeekel J. The donor transfusion phenomenon in a rat kidney allograft model. *Transplant Proc* 1987; 19:1467-1469.

157. Henley KS, Lucey MR, Normolle DP, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of prostaglandin E1 in liver transplantation. *Hepatology* 1995; 21:366-372.

158. Herrera FJ, Codoceo R, Cienfuegos J, et al. Bile acid profile as early indicator of allograft function during orthotopic liver transplantation. *Eur Surg Res* 1990; 22:19-26.

159. Herrera J, Codoceo R, Mora NP, et al. Bile acid profile as an early indicator of allograft function during orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21:2313-2314.

160. Himmelreich G, Hundt K, Neuhaus P, Bechstein O, Roissant R, Riess H. Evidence that intraoperative prostaglandin E1 infusion reduces impaired platelet aggregation after reperfusion in orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1993; 55:819-826.
161. Hisanaga M, Nakajima Y, Segawa M, et al. Evaluation of initial hepatic allograft function with changes of free plasma amino acids in canine orthotopic liver transplantation. *J Surg Res* 1991; 50:139-145.
162. Holdstock G, Iredale J, Millward-Sadler GH, Wright R. Hepatic changes in systemic disease. En: Millward-Sadler GH, Wright R, Arthur MJP, eds. *Wright's liver and biliary disease*. London: WB Saunders Company Ltd, 1992:994-1038.
163. Holloway CMB, Harvey PRC, Mullen JMB, Strasberg SM. Evidence that cold preservation induced microcirculatory injury in liver allografts is not mediated by oxygen free radicals or cell swelling in the rat. *Transplantation* 1989; 48:179-188.
164. Hoofnagle JH, Lombardero M. Liver donor age and outcome of liver transplantation. *Gastroenterology* 1993; 104:A917.
165. Hoshino T, Maley WR, Labs JD, Clemens MG, Burdick JF, Williams GM. Useful parameters for predicting posttransplant liver viability. *Transplant Proc* 1988; 20:987-991.

166. Howard TK, Goran B, Klintmalm GBG, et al. The influence of preservation injury on rejection in the hepatic transplant recipient. *Transplantation* 1990; 49:103-107.
167. Huguet C, Nordlinger B, Bloch P, Conard J. Tolerance of the human liver to prolonged normothermic ischemia. *Arch Surg* 1978; 113:1148-1151.
168. Ikeda T, Yanaga K, Kishikawa K, Kakizoe S, Shimada M, Sugimachi K. Ischemic injury in liver transplantation: difference in injury sites between warm and cold ischemia in rats. *Hepatology* 1992; 16:456-461.
169. Iu S, Harvey PRC, Makowka L, Petrunka CN, Ilson RG, Strasberg SM. Markers of allograft viability in the rat. Relationship between transplantation viability and liver function in the isolated perfused rat liver. *Transplantation* 1987; 45:562-569.
170. Iu S, Harvey PRC, Makowka L, Petrunka CN, Ilson RG, Strasberg SM. Markers of allograft viability in the rat. *Transplantation* 1987; 44:562-569.
171. Iwatsuki S, Starzl TE, Gordon RD, et al. Late mortality and morbidity after liver transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19:2373-2377.
172. Iwatsuki S, Starzl TE, Todo S, et al. Liver transplantation in the treatment of bleeding esophageal varices. *Surgery* 1988; 104:697-705.

173. Iwatsuki S, Starzl TE, Todo S, et al. Experience in 1000 liver transplants under cyclosporine-steroid therapy: a survival report. *Transplant Proc* 1988; 20:498-504.
174. Iwatsuki S, Stieber AC, Marsh JW, et al. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Transplant Proc* 1989; 21:2431-2434.
175. Jacobsson J, Sundberg R, Rilo HLR, Gasbarrini A, Starzl TE, Van Thiel DH. Protective effects of the Lazaroid U74500A and Lidoflazine on liver preservation with UW solution. *Transpl Int* 1993; 6:281-284.
176. Jacyna MR, Millward-Sadler GH, Thomas HC. Chronic hepatitis. En: Millward-Sadler GH, Wright R, Arthur MJP, eds. *Wright's liver and biliary disease*. London: WB Saunders Company Ltd, 1992:787-820.
177. Jalan AR, Plevris JN, Finlayson NDC, Hayes PC. A pilot study of indocyanine green clearance as an early predictor of graft function. *Transplantation* 1994; 58:196-200.
178. James OWF. Gastrointestinal and liver function in old age. *Clin Gastroenterol* 1983; 12:671-689.
179. Jamieson NV, Joysey V, Friend PJ, et al. Graft-versus-host disease in solid organ transplantation. *Transpl Int* 1991; 4:67-71.

180. Jamieson NV, Sundberg R, Lindell SL, et al. . The 24- to 48- hour preservation of canine liver by simple cold storage using UW lactobionate solution. *Transplant Proc* 1989; 21:1292-1293.

181. Jenkins RL, Bosari S, Khettry U, Clowes GH, Pearl RH, Trey C. Survival from hepatic transplantation. *Ann Surg* 1986; 204:364-373.

182. Jiménez Romero C, Moreno González E, García García I, Seoane J, Bercedo J. Técnicas de extracción hepática en donantes. En: Riaño D, Dávila P, Jiménez C, Moreno E, eds. *Manejo perioperatorio del trasplante hepático*. Madrid: Editorial Libro del Año., 1993:39-41.

183. Jiménez Romero C, Moreno González E, Gómez Sanz R. Soluciones de preservación hepática. En: Riaño D, Dávila P, Jiménez C, Moreno E, eds. *Manejo perioperatorio del trasplante hepático*. Madrid: Editorial Libro del Año. Grupo Aran, 1993:47-50.

184. Jiménez Romero C, Moreno González E, González-Pinto I, Ibáñez J. Fármacos y regímenes inmunosupresores en el trasplante hepático. In: Riaño D, Dávila P, Jiménez C, Moreno E, eds. *Manejo perioperatorio del trasplante hepático*. Madrid: Editorial Libro del Año. Grupo Aran, 1993:121-126.

185. Jiménez Romero C, Moreno Sanz C, Loinaz Seguro C. Criterios de aceptación del donante y fallo primario del injerto. En: Riaño D, Dávila P, Jiménez C, Moreno E, eds. Manejo perioperatorio del trasplante hepático. Madrid: Editorial Libro del Año. Grupo Aran, 1993:43-46.
186. Jiménez Romero C, Moreno Sanz C, Loinaz Seguro C, Moreno González E, Riaño D. Retrasplante hepático. En: Riaño D, Dávila P, Jiménez C, Moreno E, eds. Manejo perioperatorio del trasplante hepático. Madrid: Editorial Libro del Año., 1993:85-87.
187. Johnson CP, Roza AM, Adams MB. simultaneous liver and pancreas procurement: a simplified method. *Transplant Proc* 1990; 22:425-426.
188. Johnson PJ, Ogrady JG, O'Calberg H, Williams R. Nutritional management and assesment. En: Calne R, ed. *Liver transplantation*. Florida: Grune Stratton, 1987:103-117.
189. Jonas S, Bechstein WO, Keck H, Blumhardt G, Lemmens HP, Neuhaus P. Transplantation of shipped donor livers. *Transpl Int* 1993; 6:206-208.
190. Jones EA, Schafer DF. Fulminant hepatic failure. En: Zakim D, Boyer T, eds. *Hepatology*. Philadelphia: WB Saunders, 1982:415-445.

191. Jurim O, Shackleton CR, McDiarmid SV, et al. Living-donor liver transplantation at UCLA. *Am J Surg* 1995; 169:529-532.
192. Kahn BD. Cyclosporine. *N Engl J Med* 1989; 321:1725-1738.
193. Kahn D, Galaver JS, Makowka L, Van Thiel DH. Gender of donor influences outcome after orthotopic liver transplantation in adults. *Dig Dis Sci* 1993; 38:1485-1488.
194. Kakizoe S, Yanaga K, Starzl TE, Demetris AJ. Evaluation of protocol before transplantation and after reperfusion biopsies from human orthotopic liver allografts: considerations of preservation and early immunological injury. *Hepatology* 1990; 11:932-941.
195. 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.
196. Kamath GS, Plevak DJ, Wiesner RH, et al. Primary nonfunction of the liver graft: when should we retransplant? *Transplant Proc* 1991; 23:1954.
197. Kamiike W, Burdelski M, Steinhoff G, Ringe B, Lauchart W, Pichlmayr R. Adenine nucleotide metabolism and its relation to organ viability in human liver transplantation. *Transplantation* 1988; 45:138-143.

198. Karwinski W, Husoy A-M, Farstad M, Soreide AO. Sixty minutes of normothermic ischemia in the rat liver: correlation between adenine nucleotides and bile excretion. *J Surg Res* 1989; 46:99-103.
199. Kauffman DP, Kobzik L, Shepro D, Anner K, Valeri CR, Hechtman HB. Vasodilator prostaglandins prevent renal damage after ischemia. *Ann Surg* 1987; 205:195-198.
200. Kauffman HH, Hui KS, Mattson JC, et al. . Clinicopathologic conditions of disseminated intravascular coagulation in patients with severe head injury. *Neurosurgery* 1984; 15:34-42.
201. Kennedy EM, Wood RP, Shaw BWJr. Primary nonfunction. Is there a contribution from the back table bath? *Transplantation* 1990; 49:739-743.
202. Khettry U, Dwarakanath S, Pinson CW, Jenkins RL, Arkin CF. Histopathology of the donor gallbladder removed at orthotopic liver transplantation: correlation with graft function. *Hum Pathol* 1991; 22:437-441.
203. Kilpe VE, Krakauer H, Wren RE. An analysis of liver transplant experience from 37 transplant centers as reported to medicare. *Transplantation* 1993; 56:554-561.
204. Kirby RM, McMaster P, Clements D, et al. Orthotopic liver transplantation: postoperative complications and their management. *Br J Surg* 1987; 74:3-11.

205. Klintmalm GBG. The liver donor: special considerations. *Transplant Proc* 1988; 20(suppl):9-11.
206. Koneru B, Cassavilla A, Bowman J, Iwatsuki S, Strazl TE. Liver transplantation for malignant tumor. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17:177-193.
207. Koneru B, Tzakis AG, Bowman J, Cassavilla A, Zajko AB, Starzl TE. Postoperative surgical complications. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17:71-89.
208. Konishi Y, Shaked A, Egawa H, Busuttil RW, Ozawa K. Correlation of hepatic injury, synthetic function, and mitochondria energy level in orthotopic liver transplantation. *J Surg Res* 1992; 52:466-471.
209. Kubes P, Ibbotson G, Russel J, Wallace JL, Granger DN. Role of platelet activating factor in ischemia reperfusion induced leucocyte adherence. *Am J Physiol* 1990; 259:G300.
210. Kumar S, Stauber RE, Gavalier JS, et al. . Orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1990; 11:159-164.
211. Kusne s, Schwartz ME, Breining MK, et al. Herpes simplex virus hepatitis after solid organ transplantation in adults. *J Infect Dis* 1991; 163:1001-1007.

212. Lambotte L, Hemptinne B, Alvarez-Lopez A, Besse T. Effects of calcium blocking agents and prostaglandins I2 or E2 on the tolerance of the rat liver to ischemia. *Transplant Proc* 1988; 20:986.
213. Lamesch P, Ringe B, Oellerich M, et al. Assessment of liver function in the early postoperative period after liver transplantation with ICG, MEGX, and GAL tests. *Transplant Proc* 1990; 22:1539-1541.
214. Langnas AN, Marujo W, Stratta RJ, Wood RP, Shaw BWJr. Vascular complications after orthotopic liver transplantation. *Am J Surg* 1991; 161:76-83.
215. Lanir A, Jenkins RL, Caldwell C, Lee RGL, Khettry U, Clouse ME. Hepatic transplantation survival: correlation with adenine nucleotide level in donor liver. *Hepatology* 1988; 8:471-475.
216. Lavine JE, Geoffrey Bull F, Millward-Sadler GH, Arthur MJP. Acute viral hepatitis. En: Millward-Sadler GH, Wright R, Arthur MJP, eds. *Wright's liver and biliary disease*. London: WB Saunders Company Ltd, 1992:679-786.
217. Lebeau G, Yanaga K, Marsh JW, et al. Analysis of surgical complications after 397 hepatic transplantations. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170:317-322.

218. Lewis MS, Whatley RE, Cain P, McIntyre TM, Prescott SM, Zimmerman GA. hydrogen peroxyde stimulates the synthesis of platelet activating factor by endothelium and induces endothelial cell-dependent neutrophil adhesion. *J Clin Invest* 1988; 82:2045-2055.
219. Lim SP, Andrews FJ, Christophi C, O'Brien PE. Misoprostol hepatoprotection against ischemia-reperfusion-induced liver injury in the rat. *Dig Dis Sci* 1992; 37:1275-1281.
220. Little JM, Deane SA. Enfermedad hidatídica. En: Blumgart LH, ed. *Cirugía del hígado y de las vías biliares*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1990:1115-1128.
221. Loinaz Seguro C, Moreno González E, Jiménez Romero C, Gómez Sanz R. Trasplante hepático y virus de hepatitis. En: Riaño D, Dávila P, Jiménez C, Moreno E, eds. *Manejo perioperatorio del trasplante hepático*. Madrid: Editorial Libro del Año, 1993:225-228.
222. Lopez 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.
223. Lorber MI. Emergency liver transplantation in fulminant hepatitis. *Hepatology* 1988; 8:431-432.

224. Ludwig L, Barham SS, LaRusso NF, Eleveback LR, Wiesner RH, McCall JT. Morphologic features of chronic hepatitis associated with primary sclerosing cholangitis and chronic ulcerative colitis. *Hepatology* 1981; 1:632-640.
225. Lumbreras C, Herrero JA, Noriega AR. Complicaciones infecciosas en el receptor del trasplante hepático. En: Riaño D, Dávila P, Jiménez C, Moreno E, eds. *Manejo perioperatorio del trasplante hepático*. Madrid: Editorial Libro del Año, 1993:179-184.
226. Maddrey WC. Hepatic vein thrombosis (Budd-Chiari syndrome). *Hepatology* 1984; 4:44s-46s.
227. Maddrey WC, Van Thiel DH. Liver transplantation: an overview. *Hepatology* 1988; 8:948-959.
228. Maggi U, Rossi G, Colledan M, et al. Child-Pugh score and liver transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25:1769-1770.
229. Makowka L, Gordon RD, Todo S, et al. Analysis of donor criteria for the prediction of outcome in clinical liver transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19:2378-2382.
230. Malatack JJ, Finegold DN, Iwatsuki S, et al. Liver transplantation for type I glycogen storage disease. *Lancet* 1998; 1:1073-1076.

231. Marino I, Todo S, Tzakis AG, et al. Treatment of hepatic epithelioid hemangioendothelioma with liver transplantation. *Cancer* 1988; 62:2079-2084.
232. Markin RS, Langans AN, Donovan JP, Zetterman RK, Stratta RJ. Opportunistic viral hepatitis in liver transplant recipients. *Transplant Proc* 1991; 23:1520-1521.
233. Markin RS, Wisecarver JL, Radio SJ, et al. Frozen section evaluation of donor livers before transplantation. *Transplantation* 1993; 56:1403-1409.
234. Markus BH, Duquesnoy RJ, Gordon RD, et al. Histocompatibility and liver transplant outcome. Does HLA exert a dualistic effect?. *Transplantation* 1988; 46:372-377.
235. Marsh JW, Iwatsuki S, Starzl TE, et al. . Orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Ann Surg* 1988; 207:21-25.
236. Bioestadística para las ciencias de la salud. Martin Andres A, Luna del Castillo J. eds. Madrid: Ediciones Norma, 1989.
237. Martin M, Kusne s, Alessiani M, Simmons RL, Starzl TE. Infections after liver transplantation: risk factors and prevention. *Transplant Proc* 1991; 23:1229-1230.

238. Marubayashi S, Takenaka M, Dohi K, Ezaki H, Kawasaki T. Adenine nucleotide metabolism during hepatic ischemia and subsequent blood reflow periods and its relation to organ viability. *Transplantation* 1980; 30:294-296.
239. Matesanz R, Miranda B, Felipe C, Naya MT. Donación y trasplante hepático en España. Informe oficial de la Organización Nacional de Trasplantes . *Cir Esp* 1995; 57:472-479.
240. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in post-ischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312:159-163.
241. McKeown CMB, Edwards V, Phillips MJ, Harvey PRC, Petrunka CN, Strasberg SM. Sinusoidal lining cell damage: the critical injury in cold preservation in liver allografts in the rat. *Transplantation* 1985; 46:178-190.
242. Mieli-Vergani G, Mowat AP. Paediatric liver disease: Medical aspects. En: Millward-Sadler GH, Wright R, Arthur MJP, eds. *Wright's liver and biliary disease*. London: WB Saunders Company Ltd., 1992:1189-1207.
243. Mimeault R, Grant DR, Ghent CN, Duff JH, Wall WJ. Analysis of donor and recipient variables and early graft function after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21:3355.

244. Miura Y, Fukui N. Prostaglandins as possible triggers for liver regeneration after partial hepatectomy. A review. *Cell Mol Biol* 1979; 25:179-184.
245. Miyazaki M, Makowka L, Falk RE, Falk JA, McDonell M, Venturi D. Protection of thermochemotherapeutic-induced lethal acute hepatic necrosis in the rat by 16,16-dimethyl prostaglandin E2. *J Surg Res* 1983; 34:415-426.
246. Monsour HP, Wood RP, Ozaki C, et al. utility of preoperative liver biopsy in liver-related donor patients for liver transplantation. *Transplant Proc* 1994; 26:138-139.
247. Mooney H, Roberts RS, Cooksley WGE, Halliday JW, Powell LW. Alterations in the liver with aging. *Clin Gastroenterol* 1985; 14:757-771.
248. Mor E, Klintmalm GBG, Gonwa TA, et al. The use of marginal donors for liver transplantation. *Transplant Proc* 1992; 53:383-386.
249. Mora NP, Cienfuegos J, Codoceo R, et al. Monitoring of serum total bile acids as an early indicator of graft function in clinical and experimental liver transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19:3840-3841.
250. Mora NP, Cienfuegos J, Pereira F, et al. Value of prostacyclin plus verapamil for obtaining 24-hour preserved liver allografts. *Transplant Proc* 1988; 20:980-982.

251. Mora NP, Cofer JB, Solomon H, et al. . Analysis of severe infection after 180 consecutive liver transplants: the impact of amphotericin B prophylaxis for reducing the incidence and severity of fungal infectious. *Transplant Proc* 1991; 23:1528-1530.
252. Mora NP, Klintmalm GBG, Cofer JB, et al. Results after liver retransplantation (ReTx): A comparative study between "elective" vs "nonelective" ReTx. *Transplant Proc* 1990; 22:1509-1511.
253. Mora NP, Klintmalm GBG, Poplawski SS, et al. . Recurrence of hepatitis B after liver transplantation: does hepatitis-B-immunoglobulin modify the recurrence disease? *Transplant Proc* 1990; 22:1549-1550.
254. Mora NP, Klintmalm GBG, Solomon H, Goldstein RM, Gonwa TA, Husberg BS. Survival after liver transplantation in 300 consecutive patients: the influence of age, clinical status, and pretransplant disease. *Transplant Proc* 1992; 24:156-157.
255. Morel P, Rilo HLR, Tzakis AG, Todo S, Gordon RD, Starzl TE. Liver retransplantation in adults: overall results and determinant factors affecting the outcome. *Transplant Proc* 1991; 23:3029-3031.
256. Moreno González E, García García I, González-Pinto I, et al. Transplante hepático ortotópico: resultados del Hospital "12 de Octubre". *Rev Esp Enf Digest* 1990; 78:295-302.

257. Moreno González E, García García I, González-Pinto I, et al. Resultados del trasplante hepático ortotópico: experiencia personal. *Hepatogastroenterology* 1993; 3:31-38.
258. Moreno González E, García García I, Jiménez Romero C, et al. Nuevas orientaciones del trasplante hepático. En: Riaño D, Dávila P, Jiménez C, Moreno E, eds. *Manejo perioperatorio del trasplante hepático*. Madrid: Editorial Libro del Año. Grupo Aran, 1993:69-78.
259. Moreno González E, Gómez Sanz R, Hernández García-Gallardo D, et al. Calidad de vida en pacientes con trasplante hepático. Análisis a los cinco años del inicio del programa. En: Moreno E, ed. *Actualización en cirugía del aparato digestivo*. Vol VIII. Madrid: Jarpio, 1991:197-204.
260. Moreno González E, Landa I, Calleja J, et al. . Papel del trasplante de hígado en el tratamiento de la hidatidosis hepática. *Rev Esp Enf Digest* 1989; 76:1-3.
261. Moreno González E, Landa I, Calleja J, Gómez Sanz R, Jover J, Arias J. Trasplante ortotópico de hígado en los traumatismos hepáticos. Aportación de dos casos. *Cir Esp* 1989; 45:289-295.
262. Morgan GR, Sanabria JR, Clavien PA, et al. Correlation of donor nutritional status with sinusoidal lining cell viability and liver function in the rat. *Transplantation* 1991; 51:1176-1183.

263. Morimoto T, Kusumoto K, Isselhard W. Impaired of grafts by short-term warm ischemia in rat liver transplantation. *Transplantation* 1991; 52:424-431?
264. Müller H, Otto G, Goeser T, Arnold J, Pfaff E, Theilmann L. Recurrence of hepatitis C virus infection after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1992; 54:743-745.
265. Neidecker J, Faure JL, Champetier P, Takvorian Ph, Landraud R, Delafosse B. Does end-tidal CO₂ pressure (PETCO₂) reflect hepatic metabolism during orthotopic liver transplantation (OLT_X)?. *Transplant Proc* 1989; 21:2339-2340.
266. Neuberger J, Portman B, McDougall BRD, et al. . Recurrences of primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *N Engl J Med* 1982; 306:1-3.
267. Nicoll D. Therapeutic drug monitoring and laboratory reference ranges. En: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, eds. *Current medical diagnosis and treatment*. Norwald: Appleton & Lange, 1995:1405-1412.
268. Nishimura Y, Takei Y, Kawano S, et al. Long-term storage of liver grafts is associated with a postoperative elevation of tumor necrosis factor: a possible role in the pathogenesis of primary nonfunction of the graft and pulmonary complications. *Transplant Proc* 1993; 25:130-131.

269. Nishiyama R, Nakamura S, Suzuki S, Baba S. Platelet activating factor in hepatic ischemia reperfusion injury. The effects of a PAF antagonist combined with prostaglandin I2 analog. *Transplantation* 1993; 55:1261-1265.
270. O'Brien PE, Wise RJ, O'Grady AG, Williams R. Neurological sequelae in patients recovered from fulminant hepatic failure. *Gut* 1987; 28:93-95.
271. O'Grady AG, Polson RJ, Rolles K, Calne RY, Williams R. Liver transplantation for malignant disease. Results in 93 consecutive cases. *Ann Surg* 1988; 207:373-379.
272. Oellerich M, Burdelski M, Ringe B, et al. Functional state of the donor liver and early outcome of transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23:1575-1578.
273. Okouchi Y, Tamaki T, Kozaki M. The optimal temperature for hypothermic liver preservation in the rat. *Transplantation* 1992; 54:1129-1130.
274. Okuda K, Kubo Y, Okazaki N, et al. . Clinical aspects of intrahepatic bile duct carcinoma including hilar carcinoma. A study of 57 autopsy proven cases. *Cancer* 1977; 39:232-246.
275. 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.

276. Olthoff KM, Millis M, Imagawa DK, et al. . Comparison of UW solution and Euro-Collins solutions for cold preservation of human allografts. *Transplantation* 1990; 49:284-290.
277. Olthoff KM, Wasef E, Seu P, et al. PGE1 reduces injury in hepatic allografts following preservation. *J Surg Res* 1991; 50:595-601.
278. Otto G, Woll H, David H. Preservation damage in liver transplantation: electron microscopic findings. *Transplant Proc* 1984; 16:1247-1248.
279. Padbury RTA, Attard A, Mirza DF, et al. Extended preservation of the liver with UW solution. Is it justifiable?. *Transplantation* 1994; 57:1490-1493.
280. Palombo JD, Hirschberg Y, Pomposelli JJ, Blackburn GL, Zeisel SH, Bistrian BR. Decreased loss of liver adenosine triphosphate during hypothermic preservation in rats pretreated with glucose: implications for organ donor management. *Gastroenterology* 1988; 95:1043-1049.
281. Palombo JD, Pomposelli JJ, Hirschberg Y. Glycolytic support of adenine nucleotides in rat liver flush-preserved with UW or Collins: importance of donor nutritional status. *Transplantation* 1989; 48:901-905.

282. Park GR, Gómez-Arnau J, Lindop MJ, Klinck JR, Williams R, Calne RY. Mortality during intensive care after orthotopic liver transplantation. *Anaesthesia* 1989; 44:959-963.
283. Parks DA, Granger DN. Ischemia-reperfusion injury: a radical view. *Hepatology* 1988; 8:680-682.
284. Pascual E, Gómez Arnau J, Pensado A, et al. Incidence and risk factors of early acute renal failure in liver transplant patients. *Transplant Proc* 1993; 25:1837.
285. Pascual E, Gómez Arnau J, Pensado A, González A, Arribas MJ, Carrera A. Insuficiencia renal en el posoperatorio del trasplante hepático. En: Riaño D, Dávila P, Jiménez C, Moreno E, eds. *Manejo perioperatorio del trasplante hepático*. Madrid: Editorial Libro del Año. Grupo Aran, 1993:151-154.
286. Pattou F, Boudjema K, Kerr Conte J, Wolf P, Jaeck D, Cinqualbre J. Effect of nutritional status of the donor on the quality of hepatic graft. Value of restoration of glycogenic reserves of the donor. *Gastroenterol Clin Biol* 1992; 16:434-442.
287. Paulsen AW, Brajtbord D, Klintmalm GBG, Ramsay MAE, Valek TR, Swygert TH. Intraoperative measurements related to subsequent hepatic graft failure. *Transplant Proc* 1989; 21:2337-2338.

288. Peleman RR, Gavaler JS, Van Thiel DH, et al. . Orthotopic liver transplantation for acute and subacute hepatic failure in adults. *Hepatology* 1987; 7:484-489.
289. Petrowsky H, Dippe B, Geck P, et al. Do oxygen radicals play a role in primary dysfunction of transplanted livers following preservation in University of Wisconsin solution?. *Transplant Proc* 1995; 27:729-731.
290. Pichlmayr R, Ringe B, Wittekind C, et al. . Liver grafting for malignant liver tumors. *Transplant Proc* 1989; 21:2403-2405.
291. Pikul J, Sharpe MD, Lowndes R, Ghent CN. Degree of preoperative malnutrition is predictive of postoperative morbidity and mortality in liver transplant recipients. *Transplantation* 1994; 57:469-471.
292. Pillay P, Van Thiel DH, Galaver JS, Starzl TE. Racial differences in organ donation, recipient diseases, and survival following liver transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21:3966-3967.
293. Pillay P, Van Thiel DH, Galaver JS, Starzl TE. Effect of race upon organ donation and recipient survival in liver transplantation. *Dig Dis Sci* 1990; 35:1391-1396.

294. Pinson CW, Roberts MS, Gallic-Karlson CA, Stone MD, Rohre RJ, Jenkins RL. Reoperative procedures following liver transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21:2333-2334.
295. Pirsch JD, Kalayoglu M, D'Alessandro AM, et al. Orthotopic liver transplantation in patients 60 years of age and older. *Transplantation* 1991; 51:431-433.
296. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation: a multivariate analysis. *Transplantation* 1993; 55:807-813.
297. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, et al. Malfunction of the liver after transplantation: an analysis of potential risk factors. *Transplant Proc* 1993; 25:1659-1661.
298. Portman B, Wight DGD. Pathology of liver transplantation (excluding rejection). En: Calne R, ed. *Liver transplantation*. Orlando: Grune & Stratton, 1987:437.
299. Post S, Palma P, Rentsch M, González AP, Menger MD. Differential impact of Carolina rinse and University of Wisconsin solutions on microcirculation, leukocyte adhesion, Kupffer cell activity and biliary excretion after liver transplantation. *Hepatology* 1993; 18:1490-1497.
300. Post S, Rentsch M, González AP, Palma P, Otto G, Menger MD. Effects of carolina rinse and adenosine rinse on microvascular perfusion and intrahepatic leukocyte-endothelium interaction after liver transplantation in the rat. *Transplantation* 1993; 55:972-977.

301. Potter JM, Hickman PE, Balderson GA, Lynch SV, Strong RW. Lignocaine metabolism and MEGX production in the liver transplant donor. *Transplant Proc* 1992; 24:198-199.
302. Powell WJ Jr, Klatskin C. Duration of survival in patients with Laennec's cirrhosis. Influence of alcohol withdrawal and possible effects of recent changes in general management of the disease. *Am J Med* 1968; 44:406-420.
303. Powell-Jackson P, Wyke RJ, Williams R. Postoperative management. En: Calne RY, ed. *Liver transplantation*. London: Grune-Stratton, 1983:181-189.
304. Powelson JA, Cosimi AB, Lewis WD, et al. Hepatic retransplantation in New England. A regional experience and survival model transplantation. *Transplantation* 1993; 55:802-806.
305. Pruijm 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; 21:2383-2384.
306. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni ML, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding varices. *Br J Surg* 1973; 60:646-649.
307. Ramirez P, Parrilla P, Bueno F, et al. Complicaciones biliares en el seguimiento de 54 trasplantes ortotópicos de hígado. *Rev Esp Enf Digest* 1992; 82:405-410.

308. Rayes N, Bechstein W, Keck H, Blumhardt G, Lohmann R, Neuhaus P. Changing patterns of causes of death after liver transplantation: an analysis of 41 cases in 382 patients. *Transplant Proc* 1995; 1237-1238.
309. Read AE. The liver and drugs. En: Millward-Sadler GH, Wright R, Arthur MJP, eds. *Wright's liver and biliary disease*. London: WB Saunders Company Ltd., 1992:1233-1261.
310. Reding R, Feyaerts A, De Ville de Goyet J, De Hemptinne B, Otte JB. Early graft loss after liver transplantation: etiology, chronology and prognosis. *Transplant Proc* 1991; 23:1487-1488.
311. Reding R, Wallemacq P, De Ville de Goyet J, et al. The unreliability of the lidocaine/monoethylglycinexylidine test for assesment of liver donors. *Transplantation* 1993; 56:323-326.
312. Richardson PDI, Whiterington PG. Liver blood flow. Effects of drugs on hormones in liver flow. *Gastroenterology* 1981; 81:356-375.
313. Richardson PDI, Withrington PG. The vasodilator actions of isoprenaline, histamine, PGE₂, glucagon and secretin on the hepatic arterial vascular bed of the dog. *Br J Pharmacol* 1976; 57:581-588.

314. Riesgo MJ, Riaño D, Dávila P. Manejo del donante multiorgánico. En: Riaño D, Dávila P, Jiménez C, Moreno E, eds. Manejo perioperatorio del trasplante hepático. Madrid: Editorial Libro del Año. Grupo Aran, 1993:35-38.
315. Ringe B, Neuhaus P, Lauchart W, Pichlmayr R. Experience with hepatic retransplantation. *Transplant Proc* 1986; 18:1207-1209.
316. Ringe B, Rodeck J, Fangmann J, Kohlhaw K, Pichlmayr R. Cure of hepatic-based inborn errors of metabolism by liver transplantation. *Transplant Proc* 1992; 24:2684-2686.
317. Roberts MS, Pinson CW, Karlson C, et al. . Predictors of intraoperative death and long-term survival in liver transplantation: a multi-stage analysis. *Transplant Proc* 1989; 21:2439-2442.
318. Rolls S, Boyer JL, Barry D, Klatskin G. The pronostic importance of clinical and histologic features in asymptomatic and symptomatic primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1983; 308:1-7.
319. Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, et al. Diagnostic features and clinical outcome of ischemic-type biliary complications after liver transplantation. *Hepatology* 1993; 17:605-609.

320. Sanfilippo F, Vaughn WK, Spees EK, Light JA, LeFor WM. Benefits of HLA-A and HLA-B matching on graft and patient outcome after cadaveric donor renal transplantation. *N Engl J Med* 1984; 311:358-364.
321. Sankary H, Foster P, Brown E, Bhattacharyya A, Williams J. Relevance of the nutritional status of donors in viability of transplanted hepatic allografts. *Transplantation* 1992; 54:170-172.
322. Schindler I, Lackner F, Kiener F, Steininger R, Graninger W. Plasma proteins in the early postoperative course after liver transplantation. *Acta Med Austriaca* 1990; 17:85-88.
323. Schroeder TJ, Gremse DA, Mansour ME, et al. Lidocaine metabolism as an index of liver function in hepatic transplant donors and recipients. *Transplant Proc* 1989; 21:2299-2301.
324. Schroeder TJ, Pesce AJ, Ryckman FC, et al. Selection criteria for liver transplant donors. *J Clin Lab Anal* 1991; 5:275-277.
325. Schwartz ME, Manzarbeitia C, Thung S, Miller CM. Interpretation of intraoperative liver biopsies is predictive of early hepatic allograft function. *Hepatology* 1990; 12:864.
326. Schwartz SI. Colangitis esclerosante. En: Blumgart LH, ed. *Cirugía del hígado y de las vías biliares*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1990:876-888.

327. Shaw BWJr. Some further notes of venous bypass for orthotopic transplantation of the liver. *Transplant Proc* 1987; 19:13-16.
328. Shaw BWJr, Gordon RD, Iwatsuki S, Starzl TE. Hepatic retransplantation. *Transplant Proc* 1985; 17:264-271.
329. Shaw BWJr, Gordon RD, Iwatsuki S, Starzl TE. Retransplantation of the liver. *Semin Liver Dis* 1985; 5:394-401.
330. Shaw BWJr, Martin DJ, Marquez JM, et al. Venous bypass in clinical liver transplantation. *Ann Surg* 1984; 200:524-534.
331. Shaw BWJr, Wood RP. Improved results with retransplantation of the liver. *Transplant Proc* 1989; 21:2407-2408.
332. Shaw BWJr, Wood RP, Stratta RJ, Pillen TJ, Lagnas AN. Stratifying the causes of death in liver transplant recipients. *Arch Surg* 1989; 124:895-900.
333. Shayeb J, Plevak DJ, Rettke SR, et al. Predictors of primary nonfunction: is donor liver fat content important? *Transplant Proc* 1993; 25:1974.
334. Sherlock S. Chronic hepatitis and cirrhosis. *Hepatology* 1984; 4:25s-28s.

335. Shimada M, Yanaga K, Makowka L, Kakizoe S, Van Thiel DH, Starzl TE. Significance of lecithin:cholesterol acyltransferase activity as a prognostic indicator of early allograft function in clinical liver transplantation. *Transplantation* 1989; 48:600-603.
336. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Incidence, physiologic description, compensatory mechanism, and therapeutic implications of monitored events. *Crit Care Med* 1989; 17:1277-1285.
337. Sikujara O, Monden M, Toyoshima K, Okamura J, Kosa G. Cytoprotective effect of prostaglandin I₂ on ischemia-induced hepatic cell injury. *Transplantation* 1983; 36:238-243.
338. Snover D, Freese DF, Sharp HL, Bloomer JR, Najarian JS, Ascher NL. Liver allograft rejection. An analysis of the use of biopsy in determining outcome of rejection. *Am J Surg Pathol* 1987; 11:1-10.
339. Sollinger HW, Vernon WB, D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Stratta RJ, Belzer FO. Combined liver and pancreas procurement with Belzer-UW solution. *Surgery* 1989; 106:685-690.
340. Starzl TE, Bilheimer DW, Bahnson HT, et al. Heart-liver transplantation in a patient with familial hypercholesterolemia. *Lancet* 1984; 1:1382-1383.

341. Starzl TE, Demetris AJ. Liver transplantation. A 31 years perspective. Year Book Medical Publishers Inc., 1991.
342. Starzl TE, Demetris AJ, Van Thiel DH. Liver transplantation (First of two parts). N Engl J Med 1989; 321:1014-1021.
343. Starzl TE, Demetris AJ, Van Thiel DH. Liver transplantation (Second of two parts). N Engl J Med 1989; 321:1092-1099.
344. Starzl TE, Esquivel CO, Gordon RD, Todo S. Pediatric liver transplantation. Transplant Proc 1987; 19:3230-3235.
345. Starzl TE, Hakala TR, Shaw BWJr, et al. A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. Surg Gynecol Obstet 1984; 158:223-230.
346. Starzl TE, Iwatsuki S, Esquivel CO, et al. Refinements in the surgical technique of liver transplantation. Semin Liver Dis 1985; 5:349-356.
347. Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw BWJr, et al. Orthotopic liver transplantation in 1984. Transplant Proc 1985; 17:250-258.

348. Starzl TE, Miller CM, Broznick B, Makowka L. An improved technique for multiple organ harvesting. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 165:343-348.
349. Starzl TE, Porter KA, Putman CW, et al. . Orthotopic liver transplantation in 93 patients. *Surg Gynecol Obstet* 1976; 142:487-505.
350. Starzl TE, Reyes J, Tzakis AG, Miele L, Todo S, Gordon RD. Liver transplantation for polycystic liver disease. *Arch Surg* 1990; 125:575-577.
351. Starzl TE, Rowe MI, Todo S, et al. . Transplantation of multiple abdominal viscera. *JAMA* 1989; 261:1449-1457.
352. Starzl TE, Todo S, Gordon RD, et al. . Liver transplantation in older livers. *N Engl J Med* 1987; 316:484-485.
353. Starzl TE, Todo S, Tzakis AG. Abdominal organ cluster transplantation for the treatment of upper abdominal malignancies. *Ann Surg* 1989; 210:374-386.
354. Steininger R, Függer R, Hackl W, et al. Immediate graft function after orthotopic liver transplantation clears endotoxins. *Transplant Proc* 1990; 22:1544-1546.

355. Steininger R, Muhlbacher F, Rauhs R, Roth E, Bursch W. Protective effect of PGI₂ and diltiazem on liver ischemia and reperfusion in pigs. *Transplant Proc* 1988; 20:999-1002.
356. Steininger R, Roth E, Fugger R, et al. Transhepatic metabolism of TNF-alpha, IL-6, and endotoxin in the early hepatic reperfusion period after human liver transplantation. *Transplantation* 1994; 58:179-183.
357. Steltzer H, Hiesmayr M, Tuchy G, Zimpfer M. Anesthesia-relevant changes in metabolic parameters with different circulatory and liver functions. *Anaesthesist* 1992; 41:457-462.
358. Steltzer H, Hiesmayr M, Tuchy G, Zimpfer M. Perioperative liver graft function: the role of oxygen transport and utilization. *Anesth Analg* 1993; 76:574-579.
359. Steltzer H, Tuchy G, Hiesmayr M, Muller C, Germann P, Zimpfer M. Peri-operative liver graft function: monitoring using the relationship between blood glucose and oxygen consumption during anaesthesia. *Anaesthesia* 1992; 47:955-958.
360. Stieber AC, Ambrosino G, Van Thiel DH, Iwatsuki S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation for fulminant and subacute hepatic failure. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17:157-165.

361. Stock PG, Estrin JA, Fryd DS, et al. Prognostic perioperative factors predicting the outcome of liver transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19:2427-2428.
362. Stock PG, Payne WD. Liver transplantation. *Crit Care Clin* 1990; 6:911-926.
363. Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP, Hertl M. Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20:829-838.
364. Stratta RJ, Shaeffer MS, Cushing KA, et al. . Successful prophylaxis of cytomegalovirus disease after primary CMV expose in liver transplant recipients. *Transplantation* 1991; 51:90-97.
365. Stratta RJ, Wood RP, Langnas AN, et al. The impact of extended preservation on clinical liver transplantation. *Transplantation* 1990; 50:438-443.
366. Sugimoto T, Yahata K, Kinoshita Y, Yoshioka T, Onishi S. Clinical and pathological changes in the liver of brain dead patients maintained with vasopressin and catecholamine infusion. *Clin Transplant* 1993; 7:263-268.
367. Sundberg R, A'Rajab A, Ahren B. Improved liver preservation with UW solution by chlorpromacine donor pretreatment. *Transplant Proc* 1990; 22:508.

368. Suzuki S, Nakamura S, Koizumi T, et al. The beneficial effect of a prostaglandin I2 analog on ischemic rat liver. *Transplantation* 1991; 52:978-983.
369. Svensson KL, Persson H, Henriksson BA, et al. Whole body gas exchange: amino acid and lactate clearance as indicators of initial and early allograft viability in liver transplantation. *Surgery* 1989; 105:472-480.
370. Takada Y, Ozawa K, Yamaoka Y, et al. Arterial ketone body ratio and glucose administration as an energy substrate in relation to changes in ketone body concentration after living related liver transplantation in children. *Transplantation* 1993; 55:1314-1319.
371. Takada Y, Shimahara Y, Manaka D, et al. Decrease in arterial ketone body ratio indicating graft dysfunction after liver transplantation. *Eur J Surg* 1992; 158:317-319.
372. Takahashi K, Yamamoto N, Egawa H, et al. Effect of prostaglandin E1 on preservation injury of canine liver grafts preserved in UW solution. *Transpl Int* 1993; 6:245-250.
373. Takaya S, Doyle H, Todo S, Irish WD, Fung JJ, Starzl TE. Reduction of primary nonfunction with prostaglandin E1 after clinical liver transplantation. *Transplant Proc* 1995; 27:1862-1867.

374. Takaya S, Nonami T, Selby R, et al. The relationship of systemic hemodynamics and oxygen consumption to early allograft failure after liver transplantation. *Transpl Int* 1993; 6:73-76.
375. Takei Y, Marzi I, Kauffman FC, Cowper K, Lemasters JJ, Thurman RG. Prevention of early graft failure by the calcium channel blocker nisoldipine: involvement of Kupffer cells. *Transplant Proc* 1990; 22:2202-2203.
376. Teramoto K, Bowers JL, Khettry U, Palombo JD, Clouse ME. A rat fatty liver transplant model. *Transplantation* 1993; 55:737-741.
377. Theilmann L, Otto G, Joachim A, Gmelin K, Stiehl A. Biliary secretion of bile acids, lipids, and bilirubin by the transplanted liver. *Transplantation* 1991; 52:1020-1023.
378. Thistlethwaite JR, Emond J, Woodle ES, et al. . Increased utilization of organ donors: transplantation of two recipients from single donor livers. *Transplant Proc* 1990; 22:1485-1486.
379. Thompson EN, Williams R. Effect of age in liver function with particular reference to bromosulphthalein excretion. *Gut* 1965; 6:266-269.
380. Tillery W, Demetris AJ, Watkins D, et al. Pathologic recognition of preservation injury in hepatic allografts with six months follow-up. *Transplant Proc* 1989; 21:1330-1331.

381. Tobimatsu M, Konomi K, Saito S, Tsugamari T. Protective effect of prostaglandin E1 on ischemia-induced acute renal failure in dogs. *Surgery* 1985; 98:45-52.
382. Todo S, Demetris AJ, Makowka L, et al. Primary nonfunction of hepatic allografts with preexisting fatty infiltration. *Transplantation* 1989; 47:903-905.
383. Todo S, Nery J, Yanaga K, Podesta L, Gordon RD, Starzl TE. Extended preservation of human liver grafts with UW solution. *JAMA* 1989; 261:711-714.
384. Trey C, Davidson V. The management of fulminant hepatic failure. En: Popper H, Schaffer F, eds. *Progress in liver disease*. New York: Grune and Stratton, 1970:292-298.
385. Tzakis AG, Todo S, Starzl TE. Venous jump grafts for liver transplantation in patients with portal vein thrombosis. *Transplantation* 1989; 48:530.
386. Ukah FO, Merhav H, Kramer D, et al. Early outcome of liver transplantation in patients with a history of spontaneous bacterial peritonitis. *Transplant Proc* 1993; 25:1113-1115.
387. Ukei T, Monden M, Umeshita K, et al. Electron-Spin-Resonance signals of nonheme iron as an indicator of ischemia-reperfusion injury of the liver. *Transplantation* 1994; 58:287-292.

388. Van Thiel DH, Makowka L, Starzl TE. Liver transplantation: where it's been and where it's going. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17:1-18.
389. Vauthey J, Maddern GJ, Blumgart LH. Adult polycystic disease of the liver. *Br J Surg* 1991; 78:524-527.
390. Vierling JM. Epidemiology and clinical course of liver diseases: identification of candidates for hepatic transplantation. *Hepatology* 1984; 4:84s-94s.
391. Vreugdenhil PK, Marsh DC, Mack VE, Belzer FO, Southard JH. Effect of fasting on hepatocytes cold-stored in University of Wisconsin solution for 24 hours. *Transplantation* 1993; 56:1454-1459.
392. Wahlberg J, Eklund T, Hillered L. Comparison of energy metabolism in rat liver grafts during preservation in University of Wisconsin or Euro-Collins solutions. *Transplant Proc* 1995; 27:721-723.
393. Wall WJ, Grant DR, Duff JH, Kutt JL, Ghent CN, Bloch MS. Liver transplantation without venous bypass. *Transplantation* 1987; 43:56-61.
394. Wall WJ, Mimeault R, Grant DR, Bloch MS. The use of older donor livers for hepatic transplantation. *Transplantation* 1990; 49:377-381.

395. Wang KL, Chen CL. Biliary complications following orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1992; 24:1481-1482.
396. Wiesner RH, Grambsch PM, Dickson ER, et al. . Primary sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors and survival analysis. *Hepatology* 1989; 10:430-436.
397. Wiesner RH, Ludwig J, Krom RAF, Hay JE, Van Hoek B. Hepatic allograft rejection: new developments in terminology, diagnosis, prevention and treatment. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:69-79.
398. Wiesner RH, Paya C, Eid A, et al. Hepatic allograft rejection: incidence, timing and outcome of following first orthotopic liver transplants. *Hepatology* 1988; 8:1248.
399. Williams J, Vera S, Peters TG. Cholestatic jaundice after hepatic transplantation. A nonimmunologically mediated event. *Am J Surg* 1986; 151:65-70.
400. Williams R, Gimson AE. An assessment of orthotopic liver transplantation in acute liver failure. *Hepatology* 1984; 4:22s-24s.
401. Winkler M, Ringe B, Gerstenkorn C, et al. Use of FK506 for treatment of chronic rejection after liver transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23:2984-2986.

402. Wood RP, Shaw BWJr, Starzl TE. Extrahepatic complications of liver transplantation. *Semin Liver Dis* 1985; 5:377-384.
403. Xu H-S, Pilcher JA, Jones RS. Physiologic study of bile salt and lipid secretion in rats after liver transplantation. *Ann Surg* 1993; 217:404-412.
404. Xu H-S, Rosenlof LK, Pruett TL, Jones RS. Prostaglandin E1 increases survival with extended anhepatic phase during liver transplantation. *Ann Surg* 1994; 220:53-58.
405. Yacoub M, Festein P, Doyle P, et al. . The influence of HLA matching in cardiac allograft recipients receiving cyclosporine and azathioprine. *Transplant Proc* 1987; 19:2487-2489.
406. Yamaoka Y, Washida M, Manaka D, et al. Arterial ketone body ratio as a predictor of donor liver viability in human liver transplantation. *Transplantation* 1993; 55:92-95.
407. Yang SL, Smolinski S, Abrams J, Nathan H. Combined team effort in liver procurement and transplantation: 5-year experience of one organ procurement organization. *Transplant Proc* 1993; 25:2985-2987.
408. Yokoyama I, Todo S, Miyata T, Selby R, Tzakis AG, Starzl TE. Endotoxemia and human liver transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21:3833-3841.

409. Yu W, Coddington D, Bitter-Suermann H. Rat liver preservation: the components of UW solution that are essential for its success. *Transplantation* 1990; 49:1060-1066.
410. Zajko AB, Campbell WB, Bron KM, Schade RR, Koneru B, Van Thiel DH. Diagnostic and interventional radiology in liver transplantation. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17:105-143.
411. Zublke CE, Anthuber M, Pratschke E, Merkle R, Briegel J. Color flow Doppler imaging during epoprostenol (PGI₂) therapy of primary nonfunction following liver transplantation. *Transplant Proc* 1992; 24:1985-1986.