

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL UNIVERSITARIO "12 DE OCTUBRE"
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

FACTORES RELACIONADOS CON LA ESTEATOSIS E INFLUENCIA
DE ÉSTA SOBRE LA FUNCIÓN DEL INJERTO EN EL
HOMOTRASPLANTE ORTOTÓPICO DE HÍGADO

por

Miguel Angel García Ureña

Tesis doctoral realizada bajo la dirección de:

Prof. Dr. Enrique Moreno González
Prof. Dr. Francisco Colina Ruizdelgado

Madrid, 1996



FACULTAD DE MEDICINA
CIUDAD UNIVERSITARIA
28040 MADRID

UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE DE MADRID

HOSPITAL CLINICO DE SAN CARLOS
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA

D. JOSE LUIS BALIBREA CANTERO, CATEDRATICO NUMERARIO DE LA FACULTAD DE
MEDICINA Y DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGIA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
DE MADRID,

C E R T I F I C A

Que el trabajo titulado "FACTORES RELACIONADOS CON LA ESTEATOSIS E INFLUENCIA
DE ESTA SOBRE LA FUNCION DEL INJERTO EN EL HOMOTRASPLANTE ORTOTÓPICO DE
HIGADO", bajo la dirección del Prof. Enrique Moreno González y del Prof.
Francisco Colina Ruizdelgado, posee el rigor científico y las condiciones
necesarias para ser admitida su lectura con el fin de obtener el Grado de
Doctor.

Y para que conste y obre los efectos oportunos, firma el presente certificado
en Madrid, a catorce de febrero de 1996.

EL DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO

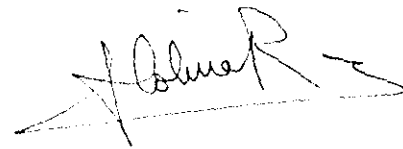
El Prof. Enrique Moreno González, Catedrático de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, y el Prof. Francisco Colina Ruizdelgado, Profesor Asociado del Departamento de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid,

CERTIFICAN:

Que D. Miguel Angel García Ureña ha realizado el trabajo “Factores relacionados con la esteatosis e influencia de ésta sobre la función del injerto en el homotrasplante ortotópico de hígado” bajo nuestra dirección en el Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital Universitario “12 de Octubre” de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. Consideramos que dicho trabajo aporta una importante contribución en la valoración de los donantes de hígado del trasplante hepático ortotópico, y ofrece la posibilidad de mejorar el curso clínico de los pacientes sometidos a trasplante hepático.

A nuestro juicio posee el rigor científico y las condiciones necesarias para optar al Grado de Doctor.


Prof. Enrique Moreno González



Prof. Francisco Colina Ruizdelgado

Madrid, a 15 de diciembre de 1995

A Rosa y Santiago
A nuestros padres y hermanos

ÍNDICE

ÍNDICE	III
AGRADECIMIENTOS	XIII
ABREVIATURAS	XIV
I. INTRODUCCIÓN	1
1. ESTRUCTURA MICROSCÓPICA NORMAL DEL HÍGADO	1
1. 1. La microcirculación hepática	1
1. 2. El acino hepático	2
1. 3. Las trabéculas hepatocitarias	2
1. 4. El hepatocito: anatomía microscópica y ultraestructural	3
1. 4. 1. Estudio del hepatocito al microscopio óptico	3
1. 4. 2. Estudio del hepatocito al microscopio electrónico	4
1. 4. 2. 1. El núcleo	4
1. 4. 2. 2. El citoplasma	4
1. 4. 2. 2. 1. Retículo endoplásmico	4
1. 4. 2. 2. 2. Aparato de Golgi	5
1. 4. 2. 2. 3. Mitocondria	5
1. 4. 2. 2. 4. Lisosomas	6
1. 4. 2. 2. 5. Peroxisomas	6
1. 4. 2. 2. 6. Citoesqueleto	6
1. 4. 2. 2. 7. Almacenamiento de lípidos y glucógeno	6
2. FISIOLÓGÍA DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS	7
2. 1. Lipoproteínas	8
2. 1. 1. Composición de las lipoproteínas	8
2. 1. 2. Función de las lipoproteínas	8
2. 1. 3. Transporte de los lípidos	8
2. 1. 3. 1. Vía exógena	8
2. 1. 3. 2. Vía endógena	9
2. 2. Metabolismo de los lípidos	10

2. 2. 1. Metabolismo de los ácidos grasos	10
2. 2. 2. Biosíntesis y secreción de las lipoproteínas	11
2. 2. 3. Metabolismo del tejido adiposo	11
2. 2. 4. Movilización de los lípidos	12
2. 2. 5. Captación de ácidos grasos	13
2. 2. 6. Metabolismo de los lípidos en situaciones de "stress"	14
2. 2. 6. 1. Metabolismo lipídico en el ejercicio	14
2. 2. 6. 2. Metabolismo lipídico en el trauma y la sepsis	14
3. ESTEATOSIS HEPÁTICA	15
3. 1. Recuerdo histórico	15
3. 2. Concepto de esteatosis hepática	15
3. 3. Clasificación de la esteatosis hepática	16
3. 3. 1. Esteatosis como lesión histológica predominante	17
3. 3. 1. 1. Esteatosis macrovesicular	17
3. 3. 1. 2. Esteatosis microvesicular	18
3. 3. 2. Cambio graso con almacenamiento de colesterol	19
3. 3. 3. Cambio graso con lesiones necroinflamatorias y cuerpos de Mallory	19
3. 3. 4. Almacenamiento de fosfolípidos o fosfolipidosis	20
3. 4. Fisiopatología	20
3. 4. 1. Aumento del aporte de ácidos grasos y de la síntesis de triglicéridos	21
3. 4. 2. Disminución de la síntesis y liberación de lipoproteínas	21
3. 5. Características morfológicas de la esteatosis	22
3. 6. Datos clínicos y analíticos	23
3. 7. Diagnóstico radiológico	24
3. 8. Esteatosis hepática y nutrición	24
3. 8. 1. Desnutrición	24
3. 8. 2. Malnutrición calórico-proteica	25
3. 8. 3. Nutrición parenteral total	25
4. ENFERMEDADES QUE CURSAN CON MICROESTEATOSIS HEPÁTICA	27
4. 1. Síndrome de Reye	27
4. 1. 1. Concepto	27
4. 1. 2. Patogenia	28

4. 1. 3. Etiología	30
4. 1. 4. Diagnóstico diferencial	30
4. 1. 5. Anatomía patológica	31
4. 1. 5. 1. Microscopio óptico	31
4. 1. 5. 2. Microscopio electrónico	31
4. 2. Esteatosis del embarazo	32
4. 2. 1. Concepto	32
4. 2. 2. Etiopatogenia	32
4. 3. Medicamentos	33
5. EL HÍGADO EN EL TRAUMA Y EN EL SHOCK	34
6. EL TRASPLANTE HEPÁTICO	36
6. 1. Recuerdo histórico	36
6. 2. Donantes	36
6. 2. 1. Muerte cerebral	37
6. 2. 2. Mantenimiento del donante	37
6. 2. 3. Criterios de selección	39
6. 2. 4. Extracción hepática	39
6. 3. Preservación del hígado	40
6. 4. Lesiones de isquemia-reperfusión. Mecanismos de las lesión de preservación ..	40
6. 4. 1. Isquemia	40
6. 4. 2. Reperfusión	42
6. 5. Solución de Wisconsin	44
6. 6. Valoración de la función del injerto	46
6. 6. 1. Disfunción inicial del injerto	47
6. 6. 2. Fallo primario del injerto	48
6. 6. 3. Factores predictores del funcionamiento del injerto	49
6. 6. 3. 1. Factores del donante	50
6. 6. 3. 1. 1. Tiempo de isquemia fría	50
6. 6. 3. 1. 2. Esteatosis del hígado donante	50
6. 6. 3. 1. 3. Edad del donante	51
6. 6. 3. 1. 4. Tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos	52
6. 6. 3. 1. 5. Bioquímica sanguínea	52

6. 6. 3. 1. 6. Empleo de vasopresores	52
6. 6. 3. 1. 7. Otros factores del donante	52
6. 6. 3. 2. Factores del receptor	53
6. 6. 3. 3. Factores perioperatorios	53
6. 6. 4. Pruebas predictoras del funcionamiento del injerto	54
6. 6. 4. 1. Citoquinas en el donante y en el receptor	54
6. 6. 4. 2. Prueba de MEGX	54
6. 6. 4. 3. Niveles de ATP en el hígado donante	55
6. 6. 4. 4. Potencial redox mitocondrial hepático	55
6. 6. 4. 5. Aclaramiento del verde de indocianina	55
6. 7. Aspectos nutricionales	55
6. 8. La biopsia hepática	56
6. 8. 1. Técnica	56
6. 8. 2. Protocolización	57
6. 8. 3. Características	57
6. 8. 4. Evaluación anatomopatológica del hígado donante	58
6. 8. 4. 1. Esteatosis del donante	58
6. 8. 4. 2. Degeneración hidrópica	58
6. 8. 4. 3. Hepatitis postquirúrgica o cambios atribuidos a la preservación	58
6. 8. 4. 4. Análisis ultraestructural	59
6. 8. 5. Categorías diagnósticas	60
6. 8. 5. 1. Rechazo agudo o celular	60
6. 8. 5. 2. Rechazo crónico o vascular	60
6. 8. 5. 3. Necrosis celular o alteración de la vascularización	60
6. 8. 5. 4. Patología biliar	61
6. 8. 5. 5. Infección viral	61
II. MATERIAL Y MÉTODOS	62
1. POBLACIÓN DE ESTUDIO Y MUESTRA	62
1. 1. Población de estudio	62
1. 2. Hipótesis de trabajo	62
1. 2. 1. Hipótesis conceptual	62

1. 2. 2. Hipótesis operativa	62
1. 3. Objetivos del estudio	62
1. 4. Muestra	63
2. METODOLOGÍA EN EL MANEJO DE LA MUESTRA	64
2. 1. Donantes: selección, características y evaluación macroscópica del hígado	64
2. 1. 1. Selección y características generales del donante	64
2. 1. 2. Evaluación macroscópica de la morfología del hígado	66
2. 2. Receptores: Selección y características	67
2. 2. 1. Selección y características generales del receptor	67
2. 2. 2. Clasificación de Child-Pugh	70
2. 2. 3. Compatibilidad sanguínea entre el donante y el receptor	70
2. 3. Extracción hepática	70
2. 4. Preparación del injerto en banco	71
2. 5. Intervención quirúrgica en el receptor	71
2. 5. 1. Técnica quirúrgica	71
2. 5. 2. Tiempos quirúrgicos	72
2. 5. 3. Necesidades de hemoderivados	74
2. 6. Material anatomopatológico	74
2. 6. 1. Obtención de las muestras	74
2. 6. 2. Métodos de tinción	75
2. 6. 2. 1. Tinción rápida con hematoxilina-eosina	75
2. 6. 2. 2. Técnica de Sudán III para lípidos	75
2. 6. 2. 3. Técnica de azul de toluidina para cortes en semifino	76
2. 6. 2. 4. Técnica de hematoxilina-eosina para cortes en parafina	76
2. 6. 3. Examen microscópico de las biopsias hepáticas	77
2. 6. 4. Determinación de las lesiones de preservación	78
2. 7. Seguimiento del paciente y del injerto	79
2. 7. 1. Manejo postoperatorio del paciente trasplantado	79
2. 7. 2. Inmunosupresión	80
2. 7. 3. Definiciones y parámetros implicados en la valoración de la función del injerto	80
2. 7. 3. 1. Función inicial del injerto	80

2. 7. 3. 1. 1. Disfunción inicial del injerto	80
2. 7. 3. 1. 2. Fallo primario del injerto	81
2. 7. 3. 1. 3. Otros parámetros de estudio de la función inicial	81
2. 7. 3. 2. Rechazo agudo del injerto	82
2. 7. 4. Seguimiento a largo plazo del paciente trasplantado	82
3. PLAN DE ANÁLISIS	83
3. 1. Selección de las variables de estudio	83
3. 1. 1. Variables relacionadas con el donante	83
3. 1. 2. Variables relacionadas con la extracción	84
3. 1. 2. 1. Variables relacionadas con la valoración macroscópica del hígado ..	84
3. 1. 2. 2. Variables relacionadas con la valoración de la perfusión	85
3. 1. 3. Variables relacionadas con el receptor	85
3. 1. 4. Variables relacionadas con la intervención quirúrgica	85
3. 1. 5. Variables relacionadas con la función del injerto	85
3. 1. 6. Variables relacionadas con las biopsias hepáticas	86
3. 2. Estudios comparativos	87
3. 2. 1. Estudios comparativos de las biopsias	88
3. 2. 2. Valoración del cirujano del hígado donante	89
3. 2. 3. Influencia de las variables relacionadas con el donante en la aparición de la esteatosis	89
3. 2. 4. Estudio de posibles factores de riesgo en la función del injerto	89
3. 2. 5. Estudio de la relación entre la esteatosis del hígado donante y la función en el receptor	90
3. 2. 6. Análisis de la supervivencia	90
III. RESULTADOS	91
1. ESTUDIO MICROSCÓPICO DESCRIPTIVO. PREVALENCIA DE LA ESTEATOSIS	91
1. 1. Resultados de las biopsias obtenidas durante la extracción	91
1. 2. Resultados de las biopsias obtenidas “en banco”	93
1. 3. Resultados de las biopsias obtenidas tras la reperusión del injerto	94
1. 4. Valoración microscópica de cada injerto	95

1. 4. 1. Grado de acuerdo entre los resultados obtenidos en las tres biopsias	95
1. 4. 2. Estudio descriptivo de cada injero	95
1. 5. Estudio de la prevalencia de la esteatosis	95
1. 5. 1. Grados de severidad	95
1. 5. 2. Prevalencia de hígados con esteatosis	97
1. 5. 3. Tipo de esteatosis según el tamaño de la vacuola grasa	97
1. 6. Estudio comparativo de las técnicas anatomopatológicas	99
2. EVALUACIÓN DEL CIRUJANO	100
2. 1. Estudio macroscópico del hígado donante	100
2. 2. Valoración del aspecto macroscópico del hígado donante	101
2. 2. 1. Color	101
2. 2. 2. Brillo y bordes	101
2. 2. 3. Palpación de la superficie y consistencia del órgano	102
2. 2. 4. Dibujo	102
2. 2. 5. Aspecto macroscópico sospechoso	102
2. 2. 6. Perfusión	103
2. 2. 7. Coloración amarilla al perfundirse el órgano	103
3. INFLUENCIA DE LAS VARIABLES DEL DONANTE EN LA APARICIÓN DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA	104
3. 1. Variables demográficas	104
3. 1. 1. Sexo	104
3. 1. 2. Edad	104
3. 1. 3. Peso y talla	105
3. 2. Variables relacionadas con los antecedentes personales	106
3. 3. Causa de muerte	106
3. 4. Evaluación de la calidad del donante	107
3. 5. Analíticas del donante	108
3. 6. Empleo de drogas vasoactivas en el donante	111
3. 7. Tiempo de estancia en la UCI	111
4. EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA DE RECEPTOR Y DEL INJERTO	112
4. 1. Tiempo de estancia en la UCI	112
4. 2. Rechazo	112

4. 3. Evolución postoperatoria	113
5. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LAS VARIABLES DEL DONANTE Y LA FUNCIÓN DEL INJERTO	114
5. 1. Edad	114
5. 2. Sexo	114
5. 3. Peso e IMC	115
5. 4. Causa de muerte	115
5. 5. Tiempo de estancia en la UCI	115
5. 6. Empleo de drogas vasoactivas	115
5. 7. Datos de la analítica del donante	116
6. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LAS VARIABLES INTRAOPERATORIAS Y LA FUNCIÓN DEL INJERTO	116
6. 1. Tiempos de intervención quirúrgica y función del injerto	116
6. 2. Transfusiones intraoperatorias y función del injerto.	117
6. 3. Perfusión y función del injerto	117
7. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LAS LESIONES HISTOLÓGICAS EN EL DONANTE Y LA FUNCIÓN DEL INJERTO	117
7. 1. Estudio de la asociación entre esteatosis y la función hepática	117
7. 1. 1. Esteatosis y consumo intraoperatorio de hemoderivados	117
7. 1. 2. Esteatosis y disfunción inicial	118
7. 1. 2. 1. Comparación con los resultados de las biopsias preextracción, en banco y postreperfusión	118
7. 1. 2. 2. Comparación con los resultados de los valores máximos y mínimos de las tres biopsias	119
7. 1. 2. 3. Comparación con el tipo de esteatosis: macroesteatosis y microesteatosis	121
7. 1. 3. Esteatosis, disfunción inicial y tiempos de isquemia fría	122
7. 1. 4. Esteatosis y fallo primario del injerto	123
7. 1. 5. Estudio de la influencia de la esteatosis en otros parámetros indicativos de la función del injerto: analítica postoperatoria	124
7. 1. 5. 1. Presencia de esteatosis y analítica postoperatoria	124
7. 1. 5. 2. Tipo de esteatosis y analítica postoperatoria	126

7. 1. 5. 3. Esteatosis moderada y analítica postoperatoria	128
7. 1. 5. 4. Esteatosis severa y analítica postoperatoria	128
7. 1. 6. Esteatosis y lesiones de preservación	129
7. 1. 7. Esteatosis y rechazo	129
7. 1. 8. Esteatosis y tiempos postquirúrgicos	129
7. 2. Estudio de la asociación entre lesiones de preservación y la función hepática ..	129
8. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LAS VARIABLES DEL RECEPTOR Y LA FUNCIÓN DEL INJERTO	130
8. 1. Edad	130
8. 2. Estadío de Child-Pugh	130
9. ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA	130
9. 1. Función y supervivencia	130
9. 2. Esteatosis y supervivencia	131
9. 2. 1. Presencia de esteatosis	131
9. 2. 2. Tipo de esteatosis	133
9. 3. Análisis de las causas de la pérdida del injerto	135
IV. DISCUSIÓN	136
1. TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA	136
2. ESTUDIO DE LA PREVALENCIA DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA	136
3. EVALUACIÓN MACROSCÓPICA DEL INJERTO	140
4. FACTORES ETIOPATOGÉNICOS DE LA ESTEATOSIS	141
5. FUNCIÓN DEL INJERTO	143
5. 1. Estudio de la función del injerto	143
5. 2. Factores que influyen en la función del injerto	143
5. 3. <i>Influencia de la esteatosis en la función del injerto</i>	145
6. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO Y DEL RECEPTOR	147
7. RELACIÓN ENTRE LA ESTEATOSIS Y LAS LESIONES DE PRESERVACIÓN	148
8. HIPÓTESIS PATOGÉNICAS DE LA RELACIÓN ENTRE ESTEATOSIS Y FUNCIÓN DEL INJERTO	148

V. CONCLUSIONES	150
VI. BIBLIOGRAFÍA	153
VII. LÁMINAS	189
VIII. ANEXOS	195
1. ANEXO 1: Variables de estudio	195
2. ANEXO 2: Estudio descriptivo de la prevalencia del tipo de esteatosis en los diferentes grados de severidad	197
3. ANEXO 3: Estudio de las biopsias de los hígados donantes	203
4. ANEXO 4: Estudio estadístico comparativo del aspecto macroscópico del hígado donante con la esteatosis	211
5. ANEXO 5: Estudio estadístico comparativo entre las variables del donante y la esteatosis	218
6. ANEXO 6: Estudio estadístico comparativo entre las variables de la calidad del donante y la esteatosis	226
7. ANEXO 7: Estudio estadístico comparativo entre las variables de la analítica del donante y la esteatosis	232
8. ANEXO 8: Estudio estadístico comparativo entre el empleo de fármacos en el donante y la esteatosis	243
9. ANEXO 9: Evolución postoperatoria de la bilirrubina, el tiempo de protrombina, la GOT y la GPT	249
10. ANEXO 10: Estudio estadístico comparativo de la relación de las variables del donante y las variables intraoperatorias con la función del injerto	251
11. ANEXO 11: Estudio estadístico comparativo de la relación de la presencia y tipo de esteatosis con la función del injerto	254
12. ANEXO 12: Influencia del tiempo de isquemia fría en la función del injerto con esteatosis y sin esteatosis	260
13. ANEXO 13: Análisis estadístico de la relación entre la esteatosis y los valores de la analítica correspondientes a la función del injerto	262
14. ANEXO 14: Análisis de la supervivencia	274

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis doctoral ha sido elaborada durante mi período de formación como especialista en cirugía en el Servicio de Cirugía General, Aparato de Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales, dirigido por el Prof. Dr. Enrique Moreno, perteneciente al Hospital Universitario “12 de Octubre” de la Universidad Complutense de Madrid.

Por este motivo debo un doble agradecimiento al Prof. Moreno, pues no sólo me prestó su eficaz apoyo en mi aprendizaje como cirujano, sino que se brindó amablemente a dirigir mi tesis doctoral cuando solicité su orientación y consejo. Quiero mostrar asimismo mi agradecimiento al Prof. Dr. Francisco Colina por su experta guía en el proceso de investigación y en la comprensión e interpretación de los fenómenos morfológicos de la hepatología.

Mi agradecimiento a los cirujanos y médicos residentes que forman parte del Servicio de Cirugía, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital “12 de Octubre” por su colaboración en la recogida de los datos de los donantes.

Quisiera agradecer también a las coordinadoras del programa de trasplante del Hospital “12 de Octubre” su inestimable ayuda como enlaces entre el Servicio de Cirugía y el de Anatomía Patológica, y su disponibilidad a la hora de completar los datos del estudio.

Quiero hacer extensivo este agradecimiento a todo el personal del Servicio de Cirugía, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales, formado por las secretarías, diplomados universitarios de enfermería y auxiliares.

También quiero expresar un agradecimiento muy especial al Servicio de Epidemiología Clínica del Hospital “12 de Octubre” por el asesoramiento en el diseño del estudio y en el análisis estadístico de los datos.

Aprovecho la ocasión para agradecer públicamente la colaboración de la Sociedad Española de Aparato Digestivo en la realización de este trabajo mediante la concesión de una beca de estancia en centro nacional, que permitió completar esta investigación.

Por último, quisiera agradecer el constante apoyo de los componentes del Servicio de Cirugía del Hospital Universitario de Puerto Real, dirigido por el Prof. Dr. Miguel Velasco, durante mi último año de labor investigadora.

ABREVIATURAS

- ACV: accidente vascular cerebral.
- AG: ácidos grasos.
- ATP: adenosín-trifosfato.
- AVMR: análisis de varianza de medidas repetidas.
- COL: colesterol.
- cm²: centímetros cuadrados.
- cm³: centímetros cúbicos.
- CMV: citomegalovirus.
- DII: *disfunción inicial del injerto*.
- DPI: *disfunción primaria del injerto*.
- ECOL: ésteres de colesterol.
- FMO: fallo multiorgánico.
- FPI: *fallo primario del injerto*.
- FL: fosfolípidos.
- g: gramos.
- IC: intervalo de confianza.
- Kcal: kilocalorías.
- Kg: kilogramo.
- l: litro.
- LGRE: lisosomas del aparato de Golgi y del retículo endoplásmico.
- MEGX: monoetilglicinexilidil.
- μ: micra.
- mg: miligramo.
- min: minuto.
- mm³: milímetros cúbicos.
- OR: "*odds ratio*".
- pag.: página.
- p.e.: por ejemplo.
- PGE: prostaglandina E.
- RA: rechazo agudo.

RER: retículo endoplásmico rugoso.

REL: retículo endoplásmico liso.

RR: riesgo relativo.

seg: segundos.

TAC: tomografía axial computarizada.

TCE: traumatismo craneoencefálico.

TG: triglicéridos.

TNF: factor de necrosis tumoral.

TP: tiempo de protrombina.

THO: trasplante hepático ortotópico.

UCI: unidad de cuidados intensivos.

U/I: unidades internacionales de medida.

UW: solución de la universidad de Wisconsin.

vs: versus.

I. INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. ESTRUCTURA MICROSCÓPICA NORMAL DEL HÍGADO.

El hígado constituye el 2,5% del peso del adulto. Su función exige una organización estructural muy compleja (10). Es un órgano con funciones exocrinas y metabólicas que se llevan a cabo en la misma célula. Presenta un sistema circulatorio doble, y la disposición celular permite que se pueda producir un intercambio metabólico eficaz entre la sangre y los hepatocitos. La función excretora se halla compartimentalizada en el sistema biliar.

1.1. LA MICROCIRCULACIÓN HEPÁTICA.

Dentro del hígado, la vena porta se divide en sucesivas generaciones de venas (interlobares, segmentarias e interlobulillares), hasta dar lugar a las venas portales preterminales, que forman el eje vascular del complejo acinar, y que vistas al microscopio aparecen en los tractos portales con una sección triangular, y a las venas portales terminales que nutren un acino, y aparecen con una sección circular al microscopio. Estas venas drenan directamente a los sinusoides.

Las ramas de la arteria hepática acompañan a las ramas portales en su trayecto intrahepático. En sus ramas de distribución se pueden distinguir: el plexo periportal, que desemboca en los sinusoides; el plexo peribiliar, que nutre los conductos biliares intrahepáticos, y que también va a parar a los sinusoides; y las arteriolas hepáticas, que se abren a los sinusoides periportales (75).

Desde los sinusoides la sangre circula hacia las vénulas hepáticas terminales (venas centrolobulillares), que se unen entre sí hasta formar las venas hepáticas. Éstas forman dos grupos: el superior, constituido por las venas hepáticas derecha, central e izquierda; y el inferior, que drena directamente en la vena cava.

La circulación hemática lobulillar se establece desde la vena porta y su pareja arterial hasta los sinusoides. La sangre, mientras se dirige hacia la vena centrolobulillar, intercambia metabolitos con los hepatocitos situados a ambos lados del sinusoides por el que está circulando. Sólo un endotelio de fino citoplasma fenestrado separa a los hematíes de los hepatocitos, pero el plasma en el que sobrenadan "baña" libremente el espacio situado entre las células endoteliales y los hepatocitos: el espacio de Disse. Esto permite un contacto directo del polo vascular de la célula hepática con el plasma, al que vierte muchos productos de su elaboración, y del que toma los elementos que utiliza para sus funciones secretoras.

1.2. EL ACINO HEPÁTICO

El concepto del lobulillo hepático que propuso Kiernan se representa tradicionalmente como un hexágono. En su centro se localiza la vena central (rama terminal), y en los vértices se sitúan los espacios porta (144). Entre ellos se dispone la masa de hepatocitos en forma de empalizadas. Los estudios sobre la microcirculación hepática que realizó Rappaport (241), ayudaron a definir la unidad funcional del parénquima hepático: el acino (242).

El acino simple consiste en una masa parenquimatosa irregular que rodea a una vena terminal portal, y a su arteriola y ducto acompañantes. Se encuentra entre dos o más vénulas hepáticas que constituyen el drenaje venoso de esta unidad funcional. Ocupa únicamente parte de dos lobulillos de Kiernan. El complejo acinar está constituido por al menos tres acinos y la zona de parénquima que envuelve las ramas portales preterminales. El conjunto o aglomerado acinar se compone, a su vez, de tres o cuatro complejos acinares y de la zona de parénquima que envuelve la rama portal. Dentro de la estructura del acino podemos hacer una división en zonas 1, 2 y 3, según la proximidad de los hepatocitos al espacio porta. De esta forma el hepatocito de la zona 1 recibe una sangre más oxigenada y rica en nutrientes que el de la zona 3, que será más susceptible a la lesión isquémica. Existen, por tanto, entre estas zonas tisulares, diferencias morfológicas (número de mitocondrias y retículo endoplásmico liso), diferencias metabólicas (distribución enzimática), y variaciones en la producción de bilis. A esto, es a lo que se ha denominado heterogenicidad funcional del acino hepático (102).

1.3. LAS TRABÉCULAS HEPATOCITARIAS.

Los hepatocitos, células cuboideas que integran el abundante transfondo de población epitelial, corresponden al 60% de las células del hígado, y al 80% del volumen del parénquima hepático (11). Están arquitecturalmente dispuestos en hileras, orientadas desde los espacios porta hasta las venas centrolobulillares, formando las trabéculas hepatocitarias (*"the hepatic muralium"*). Entre trabécula y trabécula existe un espacio o hendidura revestido por endotelio y monocitos kupfferianos; se trata de un espacio vascular desprovisto de membrana basal (a diferencia de los capilares): el sinusoides. La superficie sinusoidal se encuentra cubierta de abundantes microvilli con funciones de absorción y secreción.

Para la liberación de su producción exocrina el hepatocito posee una fina luz extracelular que forma "a medias" con uno de sus hepatocitos vecinos: el canaliculo biliar. La cara de la membrana celular adosada al hepatocito contiguo es funcionalmente el polo biliar. El canaliculo no

tiene pared propiamente dicha, sino que es un espacio intercelular, cubierto siempre de microvilli. El conducto se aísla del resto de la superficie celular por uniones intercelulares. El canaliculo que se forma entre dos células vecinas confluye con otros para formar una red canalicular que drena en el colangiolo (ductulillo o conducto de Hering). Los colangiolos se sitúan en la interfase entre los hepatocitos y el mesénquima del espacio porta. Atraviesan esa interfase y se abren al ducto biliar portal, que conduce la bilis, segregada por las células hepáticas, en sentido opuesto al de la corriente sanguínea. Por los espacios porta, que albergan también las ramas de la vena porta y de la arteria hepática, la bilis es conducida hacia el ducto biliar portal, que confluye con sus ductos más próximos, también albergados en el mesénquima del tracto portal, en dirección hiliar, contribuyendo a formar el árbol biliar macroscópico. La otra superficie del hepatocito corresponde a la lateral, y está especializada en el contacto y la unión intercelular.

Un corte anatómico del hígado muestra, macroscópicamente, una superficie de sección surcada por septos fibrovasculares que se bifurcan dentro de un parénquima "sólido". El parénquima presenta un aspecto jaspeado debido al dibujo lobulillar visible a simple vista. La fina loncha obtenida en una sección histológica, teñida con las técnicas apropiadas, permite visualizar microscópicamente la configuración de ese lobulillo. La descripción que hemos hecho merece dos comentarios. El primero es señalar que el corte histológico reduce a dos dimensiones la arquitectura tisular, y por tanto el volumen (la tercera dimensión espacial) debe ser "elaborado" intelectualmente al interpretar una preparación histológica de parénquima hepático. El segundo comentario es que el estudio histológico nos descubre un órgano "sólido" extraordinariamente "hueco y esponjoso", lo que refleja la gran capacidad que tiene para modificar la cantidad de contenido líquido extracelular que fluye por sus espacios vasculares y biliares. Asimismo, es oportuno recordar que los tractos portales son ramas de un "arbol fibrovascular" que entronca en el hilio hepático, y que las trabéculas hepatocitarias son tabiques organizadamente dispuestos.

1.4. EL HEPATOCITO: ANATOMÍA MICROSCÓPICA Y ULTRAESTRUCTURAL

1.4.1. ESTUDIO DEL HEPATOCITO AL MICROSCOPIO ÓPTICO.

El hepatocito es una célula poligonal de 20-30 micras de diámetro, con unos márgenes celulares bien definidos y un núcleo prominente.

El núcleo es redondeado, contiene cromatina fina y un nucleolo grande. Algunas veces los hepatocitos son binucleados o tienen un núcleo poliploide. Esto es más frecuente en los casos de regeneración hepática, y aumenta su proporción conforme avanza la edad del sujeto. En ocasiones

se observan vacuolas intranucleares; se trata de invaginaciones citoplásmicas que contienen glucógeno, y corresponden al retículo endoplásmico liso (REL).

El citoplasma es eosinofílico, aunque puede mostrar un punteado basófilo correspondiente al RNA del retículo endoplásmico rugoso (RER). Las mitocondrias pueden observarse como diminutos puntos o como estructuras alargadas de tinción eosinófila. Los hepatocitos perivenulares contienen a menudo lipofuchina, que se tiñe como un gránulo irregular de color parduzco. Dichos gránulos aparecen en el hígado normal, aunque se ha descrito un acúmulo de los mismos en algunas enfermedades.

El citoesqueleto celular corresponde a los microtúbulos, microfilamentos y a los filamentos intermediarios o citoqueratinas.

1.4.2. ESTUDIO DEL HEPATOCITO AL MICROSCOPIO ELECTRÓNICO.

1.4.2.1. EL NÚCLEO.

El núcleo está separado del citoplasma por una doble membrana. El espacio comprendido entre las dos hojas de la membrana nuclear puede contener RER. La capa externa presenta en su superficie los ribosomas. La interna es lisa, y contiene filamentos intermediarios que contribuyen a la estabilidad estructural de la membrana. A ciertos intervalos las dos membranas se unen, formando los poros nucleares.

En el nucleoplasma la mayor parte de la cromatina corresponde a eucromatina. El nucleolo es redondeado, esponjoso y no tiene membrana limitante. La única inclusión nuclear frecuente es el glucógeno, que forma partículas aisladas, a diferencia de las rosetas grandes e irregulares que se forman en el citoplasma. En ocasiones, se pueden observar pequeñas gotuelas grasas, que corresponden a invaginaciones citoplasmáticas. Se ha observado su existencia en animales de edad avanzada o en algunas patologías.

1.4.2.2. EL CITOPLASMA.

1.2.2.2.1. Retículo endoplásmico (RE).

El retículo endoplásmico rugoso (RER) corresponde al 25% del RE, y se compone de cisternas aplanadas situadas alrededor del núcleo, las mitocondrias y los márgenes del borde sinusoidal. Los ribosomas se disponen de forma arrosariada a lo largo de las cisternas. También pueden verse ribosomas libres en el citoplasma, bien aislados, bien formando una cadena en espiral que constituye los polisomas.

El retículo endoplásmico liso (REL) supone el 75% del RE y se distribuye de forma uniforme por todo el citoplasma, como pequeñas vesículas asociadas al glucógeno. El glucógeno adopta formas estrelladas o en rosetas de 10-20 nm. Se pueden distinguir dos clases morfológicas: el REL tipo I, que se compone de vesículas finas que dejan cavidades en forma de panal de abeja, y el REL tipo II, con membranas más densas. El REL está encargado de la síntesis de triglicéridos, y participa en el metabolismo de las lipoproteínas, en la detoxificación de fármacos, y en la producción de colesterol y posiblemente de ácidos biliares (75).

1.4.2.2.2. Aparato de Golgi.

El aparato de Golgi es un área especializada del REL situada en la vecindad del canaliculo biliar. Forma sáculos aplanados, vacuolas y pequeñas vesículas. Los cuerpos multivesiculares y los lisosomas se asocian al aparato de Golgi. Una parte especializada de la célula hepática, de gran importancia en el metabolismo lipídico (ver más adelante), corresponde al término GERL (“*Golgi, Endoplasmic Reticulum, Lysosomes*”) (207). Se trata de unas zonas del aparato de Golgi y del RE encargadas de la formación de lisosomas. Como veremos, el aparato de Golgi participa en el ensamblaje, formación y secreción de las lipoproteínas.

1.4.2.2.3. Mitocondria.

Las mitocondrias constituyen el 23% del volumen citoplasmático (unas 2000 por hepatocito) (11). Se pueden encontrar diferencias entre ellas según la zona del acino. Son más delgadas, alargadas y numerosas en la zona perivenular que en la periportal (167). La mitocondria presenta una doble membrana. La externa se encuentra muy asociada al RER, y la interna se pliega en múltiples invaginaciones formando las crestas. Actualmente se sabe que muchas de las alteraciones mitocondriales observadas al microscopio electrónico corresponden a artefactos de la técnica (39). Las mitocondrias gigantes pueden llegar a medir 5 μ , y contienen filamentos dispuestos de forma ordenada, que representan a las proteínas y a los fosfolípidos. Antes se pensaba que estas mitocondrias correspondían a hallazgos patológicos, sin embargo, se ha reconocido que pueden encontrarse en un hígado normal. La mitocondria gigante se observa frecuentemente en el hígado esteatósico (189). Habitualmente estas mitocondrias se distribuyen de forma heterogénea, pudiendo encontrarse acúmulos en algunos hepatocitos, y de esta forma pueden pasar desapercibidas o bien sobreestimarse al microscopio electrónico.

1.4.2.2.4. Lisosomas.

Los lisosomas corresponden a organelas residuales, formadas por partículas con una sola membrana y pueden contener diversas inclusiones. Dentro de este grupo se incluyen las vacuolas autofágicas, los cuerpos multivesiculares, los gránulos de ferritina y los gránulos de lipofuchina. La lipofuchina es un pigmento de desgaste, que adopta formas lobuladas irregulares y contiene zonas electrolucentes. Parece que, preferentemente, se localizan en la zona perivenular. Su reconocimiento al microscopio óptico con tinción de Sudán es importante para distinguirlo de las vacuolas grasas. Otra variedad morfológica y funcional de los lisosomas son las vacuolas autofágicas, capaces de sacrificar partes del citoplasma hepatocitario para afrontar determinados requerimientos metabólicos (75).

1.4.2.2.5. Peroxisomas.

Los peroxisomas son orgánulos con una membrana única que se acumulan en forma de racimos cercanos al REL y a los depósitos de glucógeno, sobre todo en la zona perivenular. Se piensa que se originan como dilataciones saculares del REL que posteriormente se independizan. Su función está muy relacionada con el metabolismo de las lipoproteínas (β -oxidación y síntesis de ácidos biliares). Participan en la respiración, el catabolismo de las purinas y en la gluconeogénesis.

1.4.2.2.6. Citoesqueleto.

Los microfilamentos, compuestos por actina globular y filamentosa, se encuentran repartidos por todo el citoplasma, sobre todo en las zonas periféricas, alrededor de los microvilli y de los canaliculos biliares. Están implicados en los mecanismos de secreción biliar, puesto que su disfunción se ha visto relacionada con colestasis. Los filamentos intermediarios y los microtúbulos están repartidos de forma más difusa.

1.4.2.2.7. Almacenamiento de lípidos y glucógeno.

En condiciones normales es fácil encontrar vacuolas con contenido lipídico en el hepatocito. Pueden corresponder al 0,37% del volumen del hepatocito en la rata, al 0,14% en el perro y al 0,3-2,1% en el hombre (253).

El glucógeno aparece como gránulos densos repartidos por todo el citoplasma. Hay dos tipos de gránulos: partículas α (tipo I), que se acumulan en rosetas, y partículas β (tipo II), que son de 15-30 nm. Las inclusiones intranuclerales son partículas β .

2. FISIOLOGÍA DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS.

El 5% del peso del hígado normal corresponde a los lípidos, incluyendo triglicéridos (TG), ácidos grasos (AG), fosfolípidos (FL), colesterol (COL) y ésteres de colesterol (ECOL). Sin embargo, cuando se acumulan los lípidos, el contenido puede llegar a ser el 40-50% de su peso. Los lípidos tienen misiones funcionales y estructurales que son esenciales para el organismo. Son una fuente de energía fácilmente almacenable (9 kcal/kg). Su metabolismo es extraordinariamente complejo, y es fácil deducir que cualquier alteración dentro de sus mecanismos reguladores pueda producir un desequilibrio. Si se afecta el constante intercambio de AG entre el hígado y los tejidos periféricos se almacenarán éstos en el hepatocito. Este almacenamiento de AG ha recibido diversos términos en la literatura: "hígado graso", "degeneración grasa", "metamorfosis grasa" y "esteatosis".

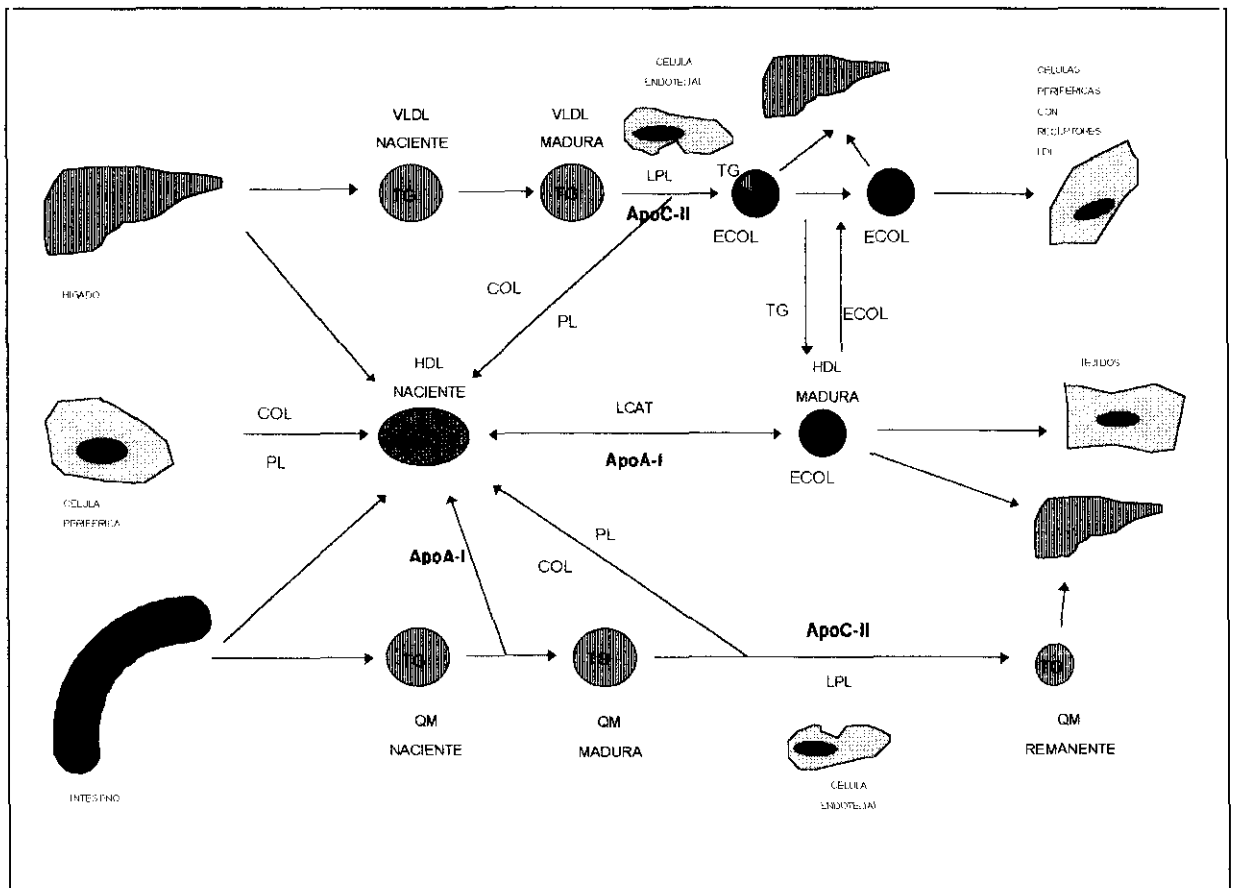


FIGURA 1: Metabolismo de las lipoproteínas.

Modificado de Glickman, 1994 (90).

2.1. LIPOPROTEÍNAS

Las lipoproteínas (LP) son unas partículas macromoleculares encargadas del transporte de los lípidos no polares en el plasma.

2.1.1. COMPOSICIÓN DE LAS LIPOPROTEÍNAS.

Cada partícula lipoproteica presenta un núcleo no polar englobando la gota oleosa hidrófoba, constituida por TG y ECOL. El núcleo está rodeado de una envoltura superficial polar de FL que estabiliza la molécula, haciéndola soluble en plasma. En esta capa también se transporta el COL sin esterificar. Sobre la superficie se localizan las apoproteínas, que son unas proteínas específicas que se unen a enzimas o a proteínas de transporte, que conducen las partículas hacia su destino.

2.1.2. FUNCIÓN DE LAS LIPOPROTEÍNAS.

Actualmente se reconocen tres funciones principales de las LP: el transporte de TG desde sus lugares de biosíntesis (intestino e hígado) hasta los tejidos periféricos; el transporte del colesterol desde el hígado a los tejidos; y por último, el transporte del exceso de colesterol de los tejidos al hígado. En la figura 1 se exponen estas funciones de forma esquemática.

2.1.3. TRANSPORTE DE LOS LÍPIDOS.

2.1.3.1. TRANSPORTE: VÍA EXÓGENA.

Los TG y el COL de la dieta son transportados desde el epitelio intestinal en forma de una LP voluminosa denominada quilomicrón (QM). Éstos pasan a la circulación, donde se adhieren mediante receptores al endotelio vascular de los territorios próximos al músculo y al tejido adiposo. Allí actúa una enzima, la lipoproteín-lipasa, que es activada gracias a la apoproteína C-II presente en los QM. Los AG y los monoglicéridos liberados por la hidrólisis enzimática atraviesan el endotelio, incorporándose a los tejidos donde son esterificados u oxidados. La partícula remanente del QM, pobre ahora en TG y rica en ECOL intercambia apoproteínas (apoE y apoB₄₈) con otras LP (HDL). Estas partículas resultantes son captadas por el hígado por endocitosis mediante receptores de apoE. El colesterol que ha llegado al hígado es metabolizado a ácidos biliares, o bien es eliminado directamente a la bilis. Otra parte será transportada a los tejidos periféricos. La apoB juega un papel muy importante en la secreción de QM y VLDL, puesto que su deficiencia, ya sea congénita (aβlipoproteinemia), o por la ingestión de medicamentos o de tóxicos que inhiban su

síntesis (tetraciclinas, tetracloruro de carbono), se asocia con una disminución de su secreción y con el acúmulo intrahepático de TG (59,105); aunque no hay evidencia de que la apoB sea la encargada de dirigir la producción y secreción de estas LP (108).

La lipoproteín-lipasa es un enzima clave en el metabolismo lipídico. Las enfermedades que cursan con su deficiencia, o con la deficiencia de apoC-II, acumulan QM y VLDL, produciéndose hipertrigliceridemia. Otra enzima importante es la lipasa hepática producida por los hepatocitos. Ésta se acopla al endotelio donde interviene en el intercambio entre las LP mediante la hidrólisis de los FL. La administración de heparina produce una liberación de estas dos enzimas del endotelio al plasma acompañándose de un aumento de los AG (41).

2.1.3.2. TRANSPORTE: VÍA ENDÓGENA.

Aparte de los TG de la dieta, el hígado produce TG transformando los hidratos de carbono en AG, y captando los AG de la circulación. Éstos son esterificados con glicerol formando TG y secretados mediante las LP de muy baja densidad (VLDL). Éstas disponen de la apoproteína B₁₀₀, y son transportadas a los capilares tisulares donde sufren la acción de la lipoproteín-lipasa, de forma similar a los QM. Las partículas residuales desprovistas de TG se denominan IDL (LP de densidad intermedia). La partícula IDL sufre una conversión eliminándose todas las apoproteínas a excepción de la B₁₀₀, y dando lugar a una molécula rica en ECOL: la LDL o LP de baja densidad. Las LDL se constituyen así en las encargadas de llevar el colesterol a las células parenquimatosas extrahepáticas que las captan por endocitosis mediada por receptor ante la presencia de apoB₁₀₀. El ECOL es hidrolizado por la colesterol-esterasa lisosómica (lipasa ácida) para el posterior empleo del COL en la formación de membranas celulares y en la síntesis hormonal. El hígado también posee receptores de LDL, empleando el COL para la producción de ácidos biliares, o bien eliminándolo por la secreción biliar. Cuando la concentración de LDL es elevada, el sistema mononuclear-fagocítico hepático puede degradar las LDL. Las HDL son LP de alta densidad secretadas por el hígado o el intestino, o bien procedentes de remanentes de QM y VLDL. Estas macromoléculas, que en un principio contienen apoE, se rellenan de colesterol libre, producto del catabolismo de QM y VLDL. Para Eisenberg, este paso es de extraordinaria importancia en el metabolismo lipoproteico (77). Las HDL recién formadas sufren la acción de la lecitín-acil transferasa (LCAT), que esterifica el colesterol. Las apoproteínas se intercambian con las IDL y las LDL para formar la HDL madura rica en colesterol. El colesterol sin esterificar es transportado en la superficie de la macromolécula y es esterificado por la LCAT para ser transferido a las LDL. De esta forma "se establece un ciclo

mediante el cual las partículas de LDL transportan el colesterol a las células extrahepáticas y éste regresa de nuevo desde las células extrahepáticas a las LDL a través de las partículas HDL" (Brown, 1991), (33). La mayor parte del colesterol liberado de los tejidos extrahepáticos es transportado hacia el hígado para su eliminación biliar. La síntesis y secreción hepatocitaria de la LCAT es importantísima para la regulación del metabolismo lipídico (90).

2.2. METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS.

Para una mejor comprensión de la fisiopatología de la esteatosis hepática es necesario recordar los mecanismos que regulan los procesos bioquímicos responsables de la síntesis y movilización de los lípidos.

2.2.1. METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS GRASOS.

En el hígado graso la mayor parte del contenido lipídico está constituido por AG y TG. Los PL, el COL y los ECOL sólo aumentan de una forma limitada. Los ácidos grasos procedentes de la dieta pueden emplearse como energía en el tejido muscular, almacenarse esterificándose en los adipocitos, o bien ser transportados al hígado para ser metabolizados. En ayunas, los ácidos grasos se derivan de la lipólisis de TG en los adipocitos. En el periodo postprandial se forman de la hidrólisis de los TG exógenos por la acción de la lipoprotein-lipasa endotelial, o de los TG contenidos en los QM remanentes que son captados por el hígado. Una vez en el hígado pueden sufrir oxidación, transformación en FL y en ECOL, o bien servir para la síntesis de nuevos TG (34). Éstos serán lanzados a la circulación en forma de VLDL. En estudios experimentales se ha observado que el factor de necrosis tumoral (TNF), que está implicado en la fisiopatología de ciertos estados de shock, es capaz de estimular la lipogénesis hepática (81).

La oxidación de AG se produce fundamentalmente en la mitocondria, aunque también puede darse en los peroxisomas (41). El AG es transportado en asociación con la carnitina a la mitocondria, donde se realiza la β -oxidación. Las moléculas de acetil-CoA, así formadas, son catabolizadas en el ciclo del ácido cítrico para completar su oxidación. También la carnitina puede "descargar" a la mitocondria del exceso de acetil-CoA. Los estados congénitos con deficiencia de carnitina o de carnitina-acil-transferasa dan lugar a depósitos de grasa en el músculo y en el hígado (45). El acetil-CoA formado en exceso puede emplearse en la síntesis de cuerpos cetónicos, o bien devolverse al citosol celular en forma de ésteres de carnitina de cadena corta. En los casos en los que la lipólisis está activada (desnutrición, falta de aporte de glucosa) se incrementa la síntesis de

cuerpos cetónicos. Éstos pasan la membrana mitocondrial sin el concurso de la carnitina y pueden emplearse como fuente de energía. El hígado además no compite por ellos para ningún uso.

Los ácidos grasos de cadena media difieren de los de cadena larga en su absorción y metabolismo. Los AG de cadena media no necesitan de los QM para su transporte ni tampoco de la presencia de carnitina para poder ser catabolizados en la mitocondria.

2.2.2. BIOSÍNTESIS Y SECRECIÓN DE LAS LIPOPROTEÍNAS.

En el hígado los AG pueden seguir varios caminos: pueden ser reesterificados para la síntesis de TG, ser usados en la formación de FL y COL, o ser oxidados. Estos lípidos sintetizados en el hígado pasarán a la sangre en forma de VLDL. La síntesis de apoproteínas se realiza en los ribosomas bajo la dirección del RNA mensajero. Dichos ribosomas se hallan acoplados al RER, donde se ensamblan las moléculas lipídicas (TG, PL, ECOL) que se han sintetizado en el REL. El acoplamiento final (concentración, ensamblaje, glicosilación) entre las apoproteínas y el componente lipídico se produce en el aparato de Golgi (189,208). Las VLDL nacientes son transportadas desde el aparato de Golgi al citosol en forma de vesículas de pared lisa. Éstas serán secretadas finalmente al espacio de Disse por exocitosis. Se conoce que la colchicina y otros alcaloides son inhibidores de la secreción de VLDL. Parece que los microtúbulos pueden ser los responsables de que las VLDL nacientes sean transportadas hacia el exterior celular (189,219,261). Los microtúbulos podrían ser alterados por la colchicina. Se ha implicado a otras organelas en la síntesis de VLDL. Se trata de los lisosomas del Golgi y del retículo endoplásmico (LGRE), y serían responsables de una acción catabólica de las LP, puesto que se ha observado una marcada distensión del LGRE durante la recuperación experimental de un hígado graso (206,208).

2.2.3. METABOLISMO DEL TEJIDO ADIPOSO.

En ayunas, la mayor parte de los AG utilizados en la síntesis hepática de TG provienen de la hidrólisis de TG en los tejidos periféricos. El glicerol que se produce en los adipocitos o miocitos no lo pueden emplear ellos, puesto que carecen de glicerol-quinasa. La cantidad de glicerol liberado puede ser un índice fiel de la hidrólisis de TG. En el período postprandial, los QM nutren de AG al hígado. Los AG sobrantes son esterificados y almacenados en el hígado o en los adipocitos.

La glucosa es esencial para la formación de TG: 1) sirve para la síntesis de glicerol, 2) los AG pueden sintetizarse directamente a partir de la glucosa mediante acetil-CoA, y 3) mediante el ciclo de las pentosas, genera el NADPH que estimula la síntesis de AG. De esta manera, la insulina

regula la síntesis de TG. La formación e hidrólisis de TG en el adipocito constituye el ciclo de la glucosa y los AG descrito por Randle (239). La insulina estimula la incorporación de glucosa al adipocito e inhibe la formación del AMPc, activador de la lipasa. Así, la respuesta del páncreas a las variaciones de la glucemia regula la síntesis lipídica. La falta de insulina en los pacientes diabéticos mal controlados es la responsable de la esteatosis que aparece en estos casos. Es posible que tanto en el embarazo como el síndrome de Reye exista una lipólisis excesiva en el tejido adiposo, produciéndose una llegada masiva de AG al hígado.

2.2.4. MOVILIZACIÓN DE LOS LÍPIDOS.

La lipasa sensible al influjo hormonal del adipocito es la enzima clave en la hidrólisis de los TG. Esta enzima se ve influenciada por múltiples estímulos. La insulina la inhibe, mientras que la adrenalina, la noradrenalina, la adrenocorticotropina (ACTH), la hormona estimulante del tiroides (TSH), la tiroxina, y el glucagón activan al AMPc que la estimula. Al estimularse dicha enzima se produce una liberación masiva de AG, que se emplearán como fuente de energía. En la tabla 1 se pueden observar algunos de los múltiples factores que influyen en la movilización de los AG.

FACTORES	MOVILIZACIÓN AUMENTADA	MOVILIZACIÓN DISMINUIDA
<i>NUTRICIONALES</i>	Glucemia baja	Glucemia alta
<i>HORMONALES</i>	ACTH TSH GH Corticoides Tiroxina Glucagón	Insulina
<i>SISTEMA NERVIOSO</i>	Estimulación simpática	Cordotomía Bloqueadores Hipofisectomía Adrenalectomía
<i>QUÍMICOS</i>	Adrenalina Noradrenalina	Prostaglandinas Nucleótidos Acido nicotínico Salicilatos Propanolol Benzodiazepinas ATP

TABLA 1: Factores que influyen en la movilización de las grasas.

La adrenalina tiene potentes efectos lipolíticos. La concentración necesaria para que se produzcan sus efectos de lipólisis es menor que la que se libera tras el ejercicio, el “stress” quirúrgico o el infarto de miocardio (89). Las hormonas tiroideas sensibilizan al adipocito al efecto de la adrenalina. Los corticoides incrementan la lipólisis inhibiendo el metabolismo de los hidratos de carbono.

Como hemos comentado anteriormente, los niveles bajos de glucosa estimulan la lipólisis, y también hacen desaparecer el efecto inhibitorio de la insulina sobre la lipólisis. La sobrecarga de glucosa inhibe la lipólisis, y experimentalmente estimula la producción de AG en el hígado.

El sistema nervioso autónomo estimula la movilización de grasas mediante la liberación de adrenalina, regulando la glicólisis hepatocitaria, disminuyendo la utilización periférica de la glucosa, y suprimiendo la liberación de insulina. Es interesante observar que las prostaglandinas inhiben la movilización de grasas activada por medio de las catecolaminas.

2.2.5. CAPTACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS.

Los AG liberados desde el tejido adiposo son transportados con la albúmina hasta el hígado, el tejido musculoesquelético y otros tejidos como el miocardio. La captación de AG por el hígado depende fundamentalmente de la cantidad de AG que le son presentados. Los mecanismos de regulación no se conocen bien. Cuantitativamente la mayor parte de los AG captados son secretados en forma de VLDL. Otras fuentes de AG son la síntesis “de novo” a partir de los hidratos de carbono y amino-ácidos, y los PL almacenados en el hígado. Éstas contribuyen de forma mínima al aporte de AG en condiciones basales normales. Sin embargo, bajo ciertas condiciones experimentales y clínicas pueden adquirir una mayor importancia. Tres son los destinos posibles de los AG captados por el hígado:

1. Síntesis de TG: esta esterificación depende también de la insulina y de la glucosa disponible, como ocurría en el tejido adiposo. La insulina inhibe la liberación de glucosa y regula su empleo en el hepatocito regulando su fosforilización (glucoquinasa), la síntesis “de novo” de AG a partir de la glucosa, y la síntesis de TG.
2. Oxidación: ya comentada previamente.
3. Incorporación de AG: a fosfolípidos y a otros lípidos formadores de membranas.

El almacenamiento de TG se regula con la secreción de las moléculas de VLDL. En casos de sobrecarga en el aporte de AG, bien a partir de la dieta, bien por un aumento en la movilización

de las grasas, la síntesis de TG se activa y pueden llegar a acumularse en el hepatocito. Si bien el hígado puede responder a esta sobrecarga aumentando la secreción de lipoproteínas y produciendo cuerpos cetónicos, hay un umbral que no puede superar, almacenándose la grasa en dicho órgano. A pesar de que parte de los lípidos se almacenan en el hígado graso en forma de PL o ECOL, el lípido predominante es el TG, dando lugar a la esteatosis hepática.

Aunque muchos agentes químicos, farmacológicos, hormonales y nutricionales pueden producir un hígado graso, la acumulación de TG en el hepatocito es un aspecto morfológico que expresa una alteración metabólica mucho más importante que puede llegar a producir necrosis hepatocitaria. De hecho, "la severidad de las manifestaciones clínicas ocasionadas por una disfunción hepática dependen más de la severidad de la lesión hepatocelular que del acúmulo de grasa" (Alpers,1987), (7).

2.2.6. METABOLISMO DE LÍPIDOS EN SITUACIONES DE "STRESS".

2.2.6.1. METABOLISMO LIPÍDICO EN EL EJERCICIO.

Tiene interés el conocimiento del cambio sufrido por el metabolismo de las grasas durante el ejercicio, puesto que reproduce ciertas situaciones de "stress" como son el traumatismo, la lesión tisular o la sepsis. Los AG son movilizados rápidamente desde el tejido adiposo para ser empleados por el músculo. La sobreproducción de AG y su mayor captación hace que éstos sean la mayor fuente de energía durante el ejercicio prolongado. Una dieta pobre en hidratos de carbono y rica en grasas, después de un período de adaptación metabólica, permite preservar la capacidad para realizar un ejercicio prolongado (228).

2.2.6.2. METABOLISMO LIPÍDICO EN EL TRAUMA Y LA SEPSIS.

Los lípidos endógenos suponen el 80% de las fuentes de energía en el paciente traumatizado porque las reservas de carbohidratos son limitadas (314). En el trauma y la sepsis suceden unas alteraciones metabólicas que conducen a la hiperglicemia, con resistencia insulínica, mayor producción de glucosa por parte del hígado, e incremento de la gluconeogénesis, dando lugar a un cuadroseudodiabético. También existe un aumento de la movilización de los lípidos de sus lugares de almacenamiento que no se inhibe ante la infusión de glucosa como ocurre en la malnutrición o en el ejercicio (la liberación de catecolaminas y glucagón supera el efecto inhibitorio de la insulina). Se ha observado que la administración exógena de glucosa aumenta los niveles de catecolaminas y es incapaz de reducir el nivel elevado de glucagón. En estos casos "parece que los

niveles de insulina no son suficientes para superar la situación hormonal lipolítica desencadenada por el trauma y la sepsis” (Nordenstrom, 1983), (209). El recambio y la captación de lípidos por el hígado también se encuentran elevados. Por tanto, la lipogénesis supera la capacidad del hígado de catabolizar o transportar los lípidos, induciendo la esteatosis y la colestasis. Además, se ha demostrado a nivel experimental el estímulo de la lipogénesis por parte del factor de necrosis tumoral (TNF) en respuesta a la endotoxina (81). Sin embargo, la β -oxidación no se halla aumentada tanto como la movilización de AG (209). Como la formación de cuerpos cetónicos requiere la β -oxidación previa, durante el “*stress*” no se producen cuerpos cetónicos. El camino que les queda a los AG acumulados es su esterificación a TG y su secreción con LP, con el consiguiente retorno a los tejidos periféricos. El exceso es almacenado en los hepatocitos. Actualmente se están llevando a cabo estudios con el empleo de otros nutrientes para mejorar el empleo metabólico de estos ácidos grasos (271).

3. ESTEATOSIS HEPÁTICA.

3.1. RECUERDO HISTÓRICO.

La degeneración grasa fue descrita por los anatomopatólogos en los hígados de las necropsias. Hacia el año 1836 ya se había demostrado una relación con la ingesta de alcohol. Posteriormente, Virchow distinguió entre “degeneración grasa” e “infiltración grasa”. El primer término corresponde al hígado con hepatocitos que contienen algunas vacuolas con lípidos y el segundo término al hígado que presenta vacuolas enormes que ocupan todo el citoplasma. La posibilidad de realizar las biopsias hepáticas percutáneas permitió un mejor conocimiento clínico de la esteatosis y su relación con múltiples enfermedades. Los estudios nutricionales y la investigación del metabolismo lipídico han conseguido un acercamiento hacia los mecanismos patogénicos implicados en la aparición de la esteatosis.

3.2. CONCEPTO DE ESTEATOSIS HEPÁTICA.

El hígado graso pertenece al grupo de enfermedades de almacenamiento hepatocelular, que se caracterizan por el depósito de diversas sustancias, tanto en las células (hepatocitos, macrófagos, células de Ito), como en los canaliculos biliares.

La esteatosis hepática es uno de los hallazgos morfológicos más frecuentes en las biopsias hepáticas (124) y en las autopsias (114). El “cambio” o “metamorfosis” grasa puede descubrirse

siendo la lesión predominante, o bien formando parte de otras muchas alteraciones correspondientes a una enfermedad determinada (153).

La incidencia real de esteatosis en la población general es muy difícil de determinar, puesto que esta lesión hepática puede carecer de manifestaciones analíticas o clínicas que sugieran su existencia (30,153). Como también veremos, su hallazgo depende de la evolución de la enfermedad causante. Además, los trabajos publicados basados en las necropsias de pacientes fallecidos en accidente de tráfico no son valorables, puesto que la esteatosis podría desarrollarse como consecuencia del trauma o de los tratamientos previos al fallecimiento (51,210,267,269,306). En una revisión, en la que se descartaron aquellos pacientes fallecidos después de 24 horas de producido el accidente, la prevalencia de esteatosis fue del 24%, encontrándose una correlación positiva entre la edad y la frecuencia de esteatosis (114). Aparte, en este trabajo no se emplearon técnicas específicas para la tinción de grasas en el análisis de las muestras, con lo cual han podido pasar desapercibidos algunos casos. Algunos autores concluyen que la esteatosis es un hallazgo normal en los pacientes mayores. Otras series publican entre un 5 y un 21% de prevalencia de esteatosis hepática en la población general (316).

3.3. CLASIFICACIÓN DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA.

La mayor parte del depósito graso consiste en un acúmulo de triglicéridos, aunque también se pueden encontrar menores cantidades de PL, ECOL y COL (119). Los lípidos se almacenan en vacuolas citoplasmáticas. Su tamaño sirve para clasificar la esteatosis en dos grupos principales: la macroesteatosis o esteatosis macrovesicular, cuando las vacuolas son de enorme tamaño y desplazan el núcleo, y la microesteatosis o esteatosis microvesicular, cuando el acúmulo es en pequeñas vesículas que incluso pueden escapar al examen con microscopio óptico. Por ello, es necesario para diagnosticarla el empleo de tinciones adecuadas en cortes congelados (Sudán III, IV, "oil red-O"), técnicas que se analizarán y discutirán más adelante. La distribución del material lipídico en el hígado puede ser difuso, zonal (según la región acinar afectada), o focal (170).

La clasificación morfológica en macroesteatosis y microesteatosis es discutida por Alpers (7). Este autor defiende que la formación de vesículas grandes depende de la severidad y la duración del mecanismo patogénico. Otros autores opinan que el aspecto morfológico nos habla de diferentes mecanismos fisiopatológicos, y creen que se deben diferenciar estos subtipos (56,116). Incluso se defiende la creación de un subgrupo aparte, de esteatosis macro-microvesicular, cuando predominan ambos componentes (170).

Seguindo a Ishack (124), podemos clasificar la esteatosis en 4 grupos: esteatosis como lesión histológica predominante, esteatosis con acúmulo de colesterol, esteatohepatitis y fosfolipidosis.

3.3.1. ESTEATOSIS COMO LESIÓN HISTOPATOLÓGICA PREDOMINANTE.

3.3.1.1. ESTEATOSIS MACROVESICULAR.

Las gotas intracelulares de lípidos deforman el hepatocito. En ocasiones, la gota de grasa se rompe al espacio extracelular, dando lugar a un lipogranuloma, donde los linfocitos y macrófagos tratan de digerir la grasa (116).

1.-ESTEATOSIS MACROVESICULAR O MACRO-MICROVESICULAR	2.- MICROESTEATOSIS	
<ul style="list-style-type: none"> - Alcohol - Esteatosis no alcohólica - Lipodistrofia total - Kwashiorkor - Exposición crónica a disolventes orgánicos. - Fármacos: <ul style="list-style-type: none"> - corticoides - asparaginasa - minociclina - Metabolopatías congénitas: <ul style="list-style-type: none"> - intolerancia a la fructosa - enfermedades del ciclo de la urea - homocistinuria - αlipoproteinemia - deficiencia primaria de carnitina - enfermedad de Refsum - hepatoesteatosis familiar 	<ul style="list-style-type: none"> - Degeneración espumosa alcohólica - Embarazo - Fármacos: <ul style="list-style-type: none"> - tetraciclinas - salicilatos - ácido valproico - S. de Reye - Golpe de calor - Shock endotóxico y fallo multiorgánico - Muerte súbita del lactante - Infección por virus delta - Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media y corta - E. del vómito de Jamaica - Intoxicación: <ul style="list-style-type: none"> - aflatoxina - aceite de margosa - alcanfor... - Acido 4-pentenoico 	
3.- ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA	4.- ACÚMULO DE COLESTEROL	5.- FOSFOLIPIDOSIS
<ul style="list-style-type: none"> - Obesidad - Diabetes del adulto - Cirugía de la obesidad - Resección intestinal - Fármacos: <ul style="list-style-type: none"> - amiodarona - naproxeno - metotrexate... - Hepatitis crónica activa - Nutrición parenteral total - E. de Weber-Christian - Malabsorción - Malnutrición - Enfermedades pancreáticas - αlipoproteinemia 	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad de Wolman 	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad de Niemann-Pick - Fármacos: amiodarona

TABLA 2: Enfermedades relacionadas con la esteatosis hepática.

La enfermedad que más característicamente cursa con esta lesión es la hepatopatía alcohólica (67,68,71,160,205). Otras enfermedades que pueden cursar con esta lesión son: la obesidad (53), la diabetes mellitus (119), la lipodistrofia total, el kwashiorkor (312), algunas lesiones por fármacos (corticoides) (116), la toxicidad por cocaína (323), tóxicos industriales (146,244) y las enfermedades con defectos congénitos del metabolismo (tabla 2). Algunas diferencias morfológicas leves pueden sugerir una u otra patología. Así, por ejemplo, en la diabetes es frecuente observar núcleos repletos de glucógeno en la zona periportal, y en la intoxicación por tetracloruro de carbono (Cl₄C) es típica la necrosis hepatocitaria de la zona 3 acinar.

3.3.1.2. ESTEATOSIS MICROVESICULAR.

Los lípidos se acumulan en pequeñas vacuolas o gotuelas microscópicas (*"droplets"*), y habitualmente su distribución es panacinar (110). El análisis ultraestructural revela que éstas carecen de membrana. El núcleo no se desplaza por la presencia de los lípidos. Ocasionalmente, las vacuolas son tan diminutas que no se observan con el microscopio óptico (124).

LESIÓN	FRECUENCIA
2',3'- dideoxiinosina	+
Acido valproico	+++
Amineptina	+
Ketoprofeno	+
Minociclina	+
Piroprofeno	+
Salicilatos (intoxicación)	+
Tetraciclina, oxitetraciclina, clortetraciclina (dosis altas)	+
Warfarina (intoxicación)	+

TABLA 3: Fármacos relacionados con la microesteatosis hepática.

Fréneaux, 1993 (87).

Estos hallazgos se han detectado en patología alcohólica (degeneración espumosa alcohólica); en el embarazo (42,119,254,275); el síndrome de Reye (28,109,245); en la intoxicación por fármacos como las tetraciclinas (87,335), el ácido valproico (23,216,157) y los salicilatos (230); en la intoxicación por aflatoxinas, aceite de margosa y alcanfor; y en otras menos comunes

como la enfermedad del vómito de Jamaica (276), el golpe de calor (256), la muerte súbita del lactante (25), la picadura de avispon (324), la infección por virus delta (154), algunas deficiencias metabólicas (264,309), el síndrome del shock endotóxico (endotoxemia) y el fallo multiorgánico (58,180,248). Como ya comentaremos, en el trasplante hepático se ha observado que su presencia en el hígado donante sin patologías previas está relacionada con la mala función del injerto (155,234,274,306). En las tablas 2 y 3 se proporciona un listado completo de estas enfermedades.

Existen ciertas diferencias morfológicas típicas entre algunas de estas enfermedades. Así, en la intoxicación por ácido valproico y en el embarazo es frecuente observar necrosis en la zona 3 acinar, mientras que en el síndrome de Reye y en alguna intoxicación por fosforados la necrosis se produce en la zona 1. Además, en algunas de ellas es frecuente observar alteraciones mitocondriales o dilataciones de las cisternas del REL.

La esteatosis microvesicular, aislada o asociada a otros factores, puede ser responsable de una insuficiencia hepática severa, tal como se ha observado en algunos defectos congénitos del metabolismo (309).

3.3.2. CAMBIO GRASO CON ALMACENAMIENTO DE COLESTEROL.

Esta morfología es característica de la enfermedad de Wolman y de las enfermedades de almacenamiento de ésteres de colesterol. En los exámenes microscópicos rutinarios se observan vacuolas de pequeño y mediano tamaño, y en el examen con inmersión pueden observarse las hendiduras donde se localizan los cristales de colesterol. Con tinciones especiales (Schultz) pueden verse los cristales de colesterol.

3.3.3. CAMBIO GRASO CON LESIONES NECROINFLAMATORIAS Y CUERPOS DE MALLORY.

Este tipo de lesión, denominada esteatohepatitis, es típica de personas con un consumo excesivo de alcohol (73). Sin embargo, algunas personas que niegan consumo de alcohol presentan lesiones hepáticas muy similares. Se la conoce como esteatohepatitis no alcohólica, esteatonecrosis no alcohólica, hepatitis con hígado graso o hepatitis diabética. Se caracteriza por una macro o macro-microesteatosis asociada a infiltrados inflamatorios lobulillares. En ocasiones se añade una colestasis. Se ha descrito la progresión de esta lesión hepática hasta llegar a la formación de fibrosis y cirrosis (2). Es frecuente encontrarla en la obesidad (53) y en la diabetes del adulto (171). Otras enfermedades que pueden cursar con esteatohepatitis son: la enfermedad de Weber-Christian, el

bypass yeyunoileal (26), algunas enfermedades gastrointestinales y pancreáticas (19,225,244,311) y la toxicidad por determinados fármacos (tabla 2).

En un estudio comparativo con la lesión hepática alcohólica (72) no se pudieron establecer diferencias clínicas ni histológicas relevantes que distinguieran estas enfermedades.

3.3.4. ALMACENAMIENTO DE FOSFOLÍPIDOS O FOSFOLIPIDOSIS.

La esfingomielina en la enfermedad de Niemann-Pick se almacena en los hepatocitos y las células de Kupffer, dando un aspecto espumoso de estas células al microscopio. Algunos fármacos pueden producir una entidad morfológica similar. El más representativo de ellos es la amiodarona (88,333).

3.4. FISIOPATOLOGÍA.

Se han propuesto numerosas teorías para explicar la patogenia de la esteatosis. Del breve repaso a la fisiología que dimos anteriormente se puede deducir que la esteatosis se debe a una combinación de los siguientes factores: 1) aumento del aporte de AG al hígado, 2) aumento de la síntesis hepática de AG, 3) disminución del catabolismo de AG (β -oxidación) y 4) disminución de la liberación hepatocitaria de AG en forma de VLDL (119,153). En la figura 2 se resumen las posibles causas implicadas en la generación de un hígado graso, que comentaremos a continuación:

A. Aumento del aporte de AG al hígado y de la síntesis de TG:

1. Mayor liberación de AG desde el tejido adiposo o aumento de la ingesta de grasas.
2. Síntesis aumentada de TG.
3. Disminución del catabolismo de AG.

B. Disminución de la síntesis y liberación de lipoproteínas:

4. Inhibición de la síntesis de apoproteínas.
5. Inhibición del transporte de las VLDL nacientes desde el REL al Golgi.
6. Alteración en la glicosilación de las LP en el Golgi.
7. Trastornos en la migración intracelular (disfunción de los microtúbulos).
8. Trastornos en el proceso de exocitosis.

El desequilibrio entre A y B proporciona un acúmulo de TG en el hepatocito.

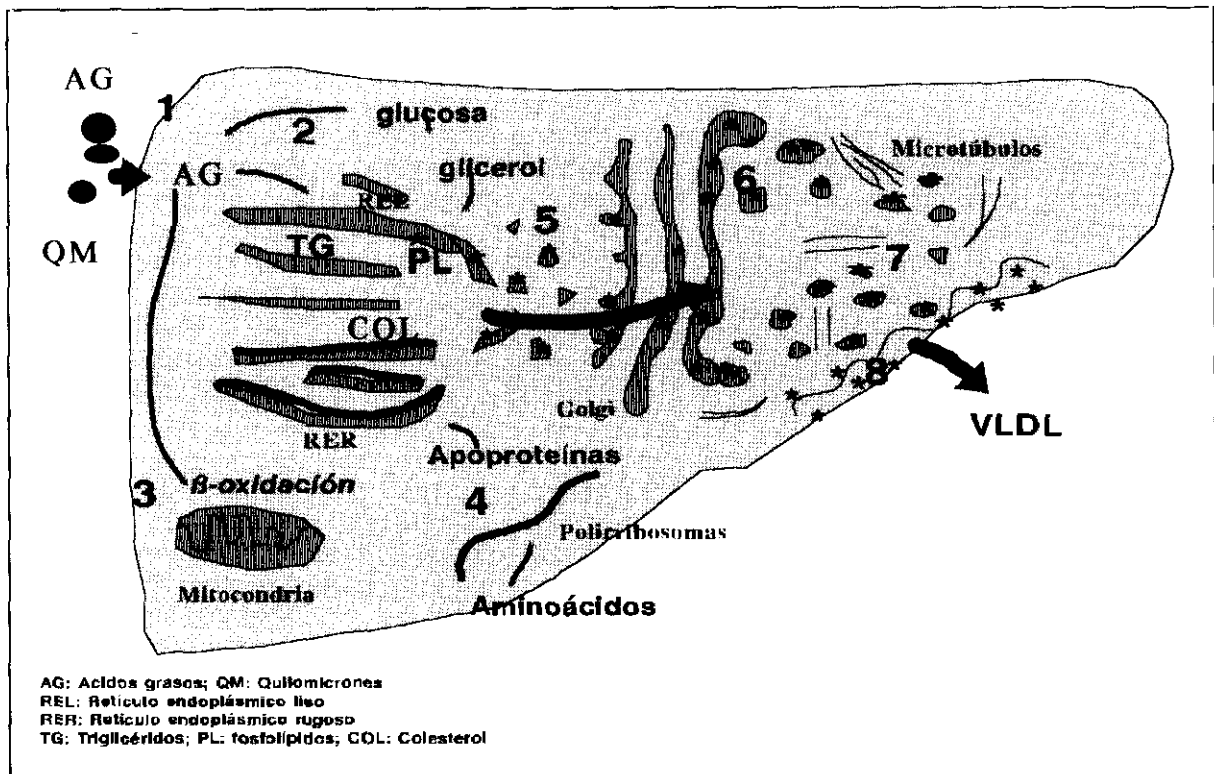


FIGURA 2: Patogenia de la esteatosis hepática (explicación en el texto).

Modificada de Hoyumpa, 1975 (119) y Alpers, 1987 (7).

3.4.1. AUMENTO DEL APORTE DE ÁCIDOS GRASOS Y DE LA SÍNTESIS DE TRIGLICÉRIDOS.

En aquellas situaciones en las que existe un mayor aporte de AG libres procedentes del tejido adiposo o de la dieta, es probable que la esteatosis se desarrolle por un desequilibrio entre la capacidad de la síntesis de TG y la secreción de VLDL. Se puede incluso observar que las VLDL formadas son más pobres en apoproteínas y contienen partículas más enriquecidas en TG.

En un reciente estudio por espectroscopia (H-NMR) de la composición de los lípidos acumulados en la esteatosis no alcohólica, Polesello deduce que los lípidos almacenados corresponden en su mayor parte a cadenas de ácidos grasos sintetizados "de novo", en lugar de proceder de la ingesta (232).

3.4.2. DISMINUCIÓN DE LA SÍNTESIS Y LIBERACIÓN DE LIPOPROTEÍNAS.

Entre los modelos experimentales de degeneración grasa están los producidos por inhibidores de la síntesis proteica. Éstos impedirían la secreción de las apoproteínas necesarias para

la formación de las VLDL (figura 2). Sin embargo, la mayor parte de ellos (etionina, galactosamina, puromicina) necesitan de un estímulo concomitante de liberación de AG hacia el hígado para producir el hígado graso. Kawata y cols han descubierto una probable alteración en la regulación del gen responsable de la síntesis de apoB en un modelo de degeneración grasa experimental (140).

Otro posible mecanismo etiopatogénico en la esteatosis es el marcado por el modelo experimental del ácido orótico, que produce una alteración de la glicosilación de las moléculas componentes de las VLDL. El alcohol y diversos alcaloides (tetracloruro de carbono, dicloroetano, tetracloroetano) producen una disfunción en la glicosilación al disminuir la concentración de dolicol en el aparato de Golgi y en los peroxisomas (14). El dolicol es necesario para el transporte de los grupos glicosilos en la biosíntesis de LP. El dolicol disminuye por disfunción cuando existe una peroxidación de lípidos.

En un estudio clínico se ha relacionado el funcionamiento anómalo de los microtúbulos con el desarrollo de la esteatosis hepática. Se trataba de un niño con un síndrome de disquinesia ciliar primaria. La falta de dineína produce una alteración en diversas funciones dependientes de los microtúbulos. En el examen ultraestructural se descubrió un acúmulo de material lipídico en el REL y en el aparato de Golgi (219).

Posteriormente repasaremos los mecanismos etiopatogénicos responsables de la microesteatosis que observamos en aquellas enfermedades cuyas lesiones más se parecen morfológicamente a las que hemos visto en el hígado de los donantes. Entre éstas citaremos el síndrome de Reye, el hígado del embarazo, la intoxicación por tetraciclinas y el golpe de calor.

3.5. CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DE LA ESTEATOSIS

Como hemos visto, los TG en la macroesteatosis se pueden acumular formando grandes vacuolas que desplazan los núcleos. En ocasiones se rompen al espacio intercelular produciendo lipogranulomas. En la microesteatosis se acumulan en pequeñas gotas que se reparten por el citoplasma celular, no desplazan al núcleo, pudiendo adoptar una distribución peculiar dentro del acino. Para el diagnóstico al microscopio óptico es interesante tener presentes dos puntualizaciones.

Primeramente, que las vacuolas pueden ser muy difíciles de observar en cortes de parafina, puesto que la grasa se disuelve en la preparación (25), observándose el "negativo" de la grasa como una vacuola vacía, o bien la célula espumosa. Por tanto, son necesarias tinciones especiales para grasas procesadas en muestras congeladas (Sudán, "Oil-red O") para establecer un diagnóstico más preciso.

Por otra parte, se ha de tener presente que no toda gota vacía en el citoplasma corresponde a lípidos. Se puede observar microvesiculización como consecuencia de otros factores, como la dilatación de las cisternas del retículo endoplásmico o la degeneración mitocondrial (124).

Al microscopio electrónico se ven las gotas de grasa repartidas en el citoplasma y parece que carecen de membrana celular. El análisis ultraestructural del hígado esteatósico puede revelar alguna pista respecto al mecanismo etiopatogénico, y depende de la enfermedad relacionada con la esteatosis. En el síndrome de Reye existen unas anomalías mitocondriales que incluyen pleomorfismo, aumento de tamaño, alteraciones en la matriz y pérdida de las crestas (28). En el hígado graso alcohólico pueden observarse inicialmente aumento del tamaño del aparato de Golgi y secreción activa de VLDL (68). En cambio, en la intoxicación por tetraciclinas, que inhiben la síntesis de apoproteínas, se acumulan los TG en el aparato de Golgi pero no se observa secreción de VLDL (335). En el modelo de hígado graso inducido por ácido orótico se observa una distensión del aparato de Golgi, que presenta unas vesículas en su interior cargadas de TG (260), situación que corresponde a la inhibición de la secreción de VLDL. La colchicina inhibe la formación de microtúbulos, y en el hígado graso que produce se observa un acúmulo de VLDL, que no pueden ser transportadas y secretadas, con una ausencia de microtúbulos (289).

3.6. DATOS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS

Las manifestaciones clínicas de la degeneración grasa son diversas, y dependen de las enfermedades causantes. Mientras que algunas de ellas, como el síndrome de Reye y el hígado graso del embarazo, tienen una evolución aguda, casi fulminante, el resto de las esteatosis presentan una clínica muy inespecífica que no guarda relación con la histopatología (72). Cuando ocurren, suelen ser un rasgo más dentro de la enfermedad, como sucede en el alcoholismo. Leevy en una revisión de 270 pacientes con esteatosis observó que sólo el 18% presentaba molestias sobre el hipocondrio derecho, que se atribuyen a la distensión de la cápsula de Glisson (1,153). El signo clínico más frecuente es la hepatomegalia que estaba presente en el 75% de los pacientes. En otra larga revisión clínica de 81 pacientes con esteatosis, pero sin signos de necrosis, fibrosis o cirrosis, Bradus et al no hallaron ninguna correlación entre el grado de severidad de la esteatosis y las alteraciones funcionales y analíticas (30). La esteatosis no produce unas alteraciones analíticas llamativas en la mayor parte de los enfermos (116,119). Sin embargo, la función hepática se halla alterada, y así se pone de manifiesto con la prueba del aclaramiento de sulfaleína, que es patológica en el 75% de los pacientes. La bilirrubina se eleva sólo en el 30% de los pacientes, y de una forma

muy discreta (<2,5 mg/dl). La GOT se eleva más frecuentemente que la GPT (39% vs 9,5%). La fosfatasa alcalina se halla levemente alterada en el 49% de los pacientes. En una reciente revisión se constató que en aquellos enfermos con esteatosis que niegan consumo de alcohol los parámetros bioquímicos se alteran menos frecuentemente que en los enfermos bebedores de alcohol (72).

3.7. DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

La degeneración grasa del hígado puede observarse con ultrasonidos (74,104), correlacionándose la mayor o menor ecogenicidad con la cantidad de depósito de grasa en el hepatocito (43,143). En el análisis por tomografía axial computarizada de diversas enfermedades es frecuente observar cambios grasos en el hígado (78), y es muy útil en el diagnóstico diferencial con procesos neoplásicos (9,203). La resonancia nuclear magnética permite hacer una aproximación diagnóstica más eficaz que el TAC (156,192). Se ha detectado una sensibilidad de un 100%, una especificidad del 83% y una exactitud del 86% en el diagnóstico de "hígado graso" comparándolo con los datos histológicos (50). Además puede hacerse en poco tiempo (7 minutos) y está exenta de radiaciones ionizantes.

Se han comenzado a aplicar estos métodos en el diagnóstico de algunas enfermedades con microesteatosis (55), y su aplicación en la práctica clínica puede ser muy prometedora.

3.8. ESTEATOSIS HEPÁTICA Y NUTRICIÓN

Como comentamos anteriormente, los factores nutricionales pueden influir en la génesis del hígado graso. Existen algunas entidades nosológicas que cursan con depósito de lípidos en los hepatocitos como consecuencia de alteraciones nutricionales. Una mejor comprensión de los mecanismos patogénicos en estas enfermedades pueden ayudarnos en el estudio de la esteatosis aparecida en los hígados donantes. Además, las recientes aportaciones a la literatura médica, en las que se relacionan factores nutricionales del donante con la supervivencia del injerto hepático (12,27,198,225), nos sugieren la existencia de unas relaciones patogénicas entre nutrición, esteatosis y función hepática postransplante.

3.8.1. DESNUTRICIÓN

Durante el ayuno prolongado existe una mayor liberación de ácidos grasos libres por el tejido adiposo, que van a depositarse en el hígado. La falta de disponibilidad de glucosa, la secreción de hormona del crecimiento y la activación del sistema nervioso autónomo están

implicados en liberación de estos ácidos grasos (7).

3.8.2. MALNUTRICIÓN CALÓRICO-PROTEICA.

La esteatosis hepática es la característica principal del kwashiorkor. Esta enfermedad se produce por un déficit del aporte proteico, acompañado de un aporte calórico de hidratos de carbono y grasa suficiente (202). En esta enfermedad se genera un exceso de lípidos procedente de la lipogénesis de los hidratos de carbono y de los tejidos adiposos. Además, existe una disminución de la liberación de TG en forma de VLDL por déficit de apoproteínas (119,312). Algunos autores han encontrado una alteración en los peroxisomas (75). Los hallazgos patológicos consisten en una degeneración grasa hepatocelular, que comienza en las zonas periféricas de lobulillo, y posteriormente se generaliza por todas las zonas. Habitualmente es macrovesicular, y rara vez se encuentra microesteatosis.

El marasmo está producido por una reducción del aporte global de principios inmediatos. En esta entidad los hepatocitos presentan una esteatosis leve, puesto que a pesar de que está disminuida la capacidad de liberar LP, existe una falta de lípidos universal (202). La diferencia entre ambos estados carenciales es más didáctica que real, puesto que la mayor parte corresponden a formas clinicopatológicas mixtas (199).

3.8.3. NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL.

Frecuentemente se observan anomalías hepáticas en los pacientes sometidos a nutrición parenteral total. Es habitual encontrar una elevación de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina. En la biopsia hepática se demuestran habitualmente dos lesiones predominantes: la esteatosis y la colestasis (199,263). La esteatosis es la más común y aparece precozmente (41). Clínicamente, al igual que otras esteatosis, suele ser asintomática, aunque en ocasiones los enfermos refieren molestias sobre el hipocondrio derecho. Al examen histológico se observa una esteatosis que aparece primero en la región periportal, y posteriormente se hace panlobulillar. Se hace presente a la semana de instaurar la nutrición parenteral total. A las 3 semanas ya se pueden encontrar unas lesiones de colestasis de localización centrolobulillar y una proliferación ductal.

El desarrollo de la esteatosis se debe fundamentalmente a un aporte calórico excesivo en forma de hidratos de carbono y a una disfunción en la liberación de triglicéridos (237). Por estudios experimentales y clínicos se ha observado que la patogenia probablemente sea de origen multifactorial. La sobrecarga intravenosa de glucosa estimula la liberación de insulina, y ésta

promueve la lipogénesis e inhibe la oxidación de ácidos grasos (181). Además el desequilibrio en el balance proteico-calórico puede disminuir la producción de lipoproteínas. Algunos estudios han observado que el mayor aporte de lípidos a la nutrición parenteral y la reducción del contenido de glucosa disminuye la frecuencia de la esteatosis. Li et al demostraron que añadiendo glucagón, que inhibe la síntesis de ácidos grasos y estimula su liberación, se previene la aparición de esteatosis en ratas (158). Según los últimos trabajos experimentales, parece que una elevación en el cociente insulina/glucagón es el principal estímulo en la patogénesis de la esteatosis, y cualquier tratamiento que consiga una disminución de esta fracción disminuye la infiltración grasa hepática (211).

También se postuló que una deficiencia en el aporte de ácidos grasos esenciales podría alterar la síntesis de LP, aunque este hecho no se ha confirmado. Posteriormente, en otros estudios algunos autores han observado que el aporte exógeno de lecitina aumenta los niveles séricos de colina, que se encuentran disminuidos en los pacientes que reciben nutrición parenteral total (35) y en la malnutrición calórico-proteica (47). Asimismo, está descrito en la literatura el desarrollo de hígado graso en niños nutridos con lípidos en forma de TG de cadena media en el contexto de un tratamiento anticonvulsivante (21).

Se ha implicado también a la carnitina, que como ya vimos es un elemento esencial en la oxidación de los ácidos grasos, en la patogenia de la esteatosis. El "stress" y los estados de sepsis reducen la síntesis de la misma (202). Sin embargo, en otros estudios el aporte de carnitina no ha evitado la aparición de la esteatosis (29).

La suplementación enteral con algunos amino-ácidos durante la nutrición parenteral total puede inhibir la formación de esteatosis. La L-glutamina previene la atrofia intestinal y disminuye la esteatosis (13,97,112). Además, parece que la glutamina estimula la síntesis de glucagón (159). Otro de los beneficios de la glutamina consistiría en mantener la integridad inmunológica a nivel de la mucosa intestinal. Esto podría estar en relación con un factor "protector" hidrosoluble, componente de la dieta enteral normal (326). También coincide con la hipótesis de Barber, que demuestra que la adición de glutamina mantiene la integridad de la mucosa intestinal en ensayos experimentales (13).

Aplicando los conocimientos actuales acerca de la importancia de la integridad de la mucosa intestinal a los estudios sobre el fallo multiorgánico, algunos investigadores han relacionado la endotoxemia y la liberación de TNF con la patogenia de la esteatosis hepática originada durante la nutrición parenteral. Así, Pappo et al demostraron que la adición de Polimixina B, que reduce la flora bacteriana cecal y el TNF circulante por su acción antiendotoxina, disminuye la incidencia de

esteatosis en su modelo experimental (220).

Resumiendo, podemos decir que la esteatosis producida como consecuencia de la nutrición parenteral es un proceso reversible y benigno, que está relacionado con un aporte hidrocarbonado excesivo. Algunos estudios experimentales sobre el tema aportan ciertas pistas para la comprensión de los fenómenos patogénicos multifactoriales que influyen en la aparición del hígado graso.

4. ENFERMEDADES QUE CURSAN CON MICROESTEATOSIS HEPÁTICA

Dentro del grupo de enfermedades que cursan con microesteatosis hepática se incluyen el síndrome de Reye, la insuficiencia hepática aguda del embarazo, la enfermedad del vómito jamaicano, la hepatotoxicidad por ácido valproico, la toxicidad por tetraciclinas y los defectos congénitos del ciclo de la urea. Todas estas enfermedades se caracterizan por una lesión hepática idéntica que consiste en un acúmulo de lípidos en pequeñas vacuolas con casi total ausencia de necrosis hepatocitaria (275). La reacción inflamatoria es mínima. Las técnicas especiales para tinción de lípidos son necesarias para diagnosticar los casos más leves. La microscopía electrónica revela unas alteraciones características en las mitocondrias y en los ribosomas de estos hepatocitos.

Los cuadros sintomáticos y la evolución de estas enfermedades se explican por un daño metabólico severo. La reducción de los enzimas mitocondriales que intervienen en el ciclo de Krebs produce una elevación del amonio en sangre. Existen niveles elevados de glutamina, alanina y lisina. La hipoglucemia siempre está presente, y se explica por alteraciones enzimáticas mitocondriales y ribosomales. El acúmulo de triglicéridos se debe a una disminución de la síntesis de VLDL y de la β -oxidación. Se ha observado que algunos ácidos grasos libres de cadena larga activados ejercen efectos inhibidores sobre la función mitocondrial.

Al ser este grupo de enfermedades característico de personas jóvenes nos sugiere la hipótesis de que estas enfermedades se produzcan en pacientes con un defecto en el metabolismo enzimático de los ácidos grasos (109). La forma de desencadenarse sería muy variable y hasta el momento se han postulado tres tipos de factores: víricos (influenza B, varicela), tóxicos (ácido acetisalicílico, insecticidas, tetraciclinas, hipoglicina A) y nutricionales.

4.1. SÍNDROME DE REYE.

4.1.1. CONCEPTO.

El síndrome de Reye fue descrito por primera vez en 1963 como una encefalopatía que cursaba con "degeneración grasa de las vísceras" (245). La lesión hepática es muy similar a la que

encontramos en algunos donantes de hígado, por lo que una mejor comprensión de esta entidad nos ayudará a investigar los posibles mecanismos patogénicos comunes. Afecta a niños de cualquier edad después de haber padecido una enfermedad viral, aunque se ha descrito algún caso en adultos (44,225). La alteración hepática es transitoria y el pronóstico depende fundamentalmente de la lesión neurológica (113). La incidencia de la enfermedad ha disminuido de forma universal, y los factores que parece que han influido en ello son: la precaución en la toma de salicilatos, el control de las epidemias de influenza y el mejor diagnóstico diferencial con los errores congénitos del metabolismo (182,204).

La enfermedad se desarrolla típicamente en un niño después de pasar una infección viral leve. De dos a cinco días después se presenta una encefalopatía progresiva con vómitos persistentes. La disfunción hepática no se sospecha hasta que se realizan las pruebas de laboratorio que indican hipertransaminasemia, hipoglucemia, coagulopatía y aumento de los niveles de amonio. El diagnóstico se confirma al realizar una biopsia hepática. La encefalopatía se produce como consecuencia de un insulto neuronal directo, con alteración en la neurotransmisión, lesión vascular, edema cerebral, lesión neuronal hipóxica y, en ocasiones, desmielinización (32). La base del tratamiento consiste en el control de la presión intracraneal con mantenimiento del riego cerebral, la corrección de la acidosis, la hipoglucemia y los trastornos hidroelectrolíticos. A pesar de medidas intensivas correctas, la mortalidad oscila entre un 30 y un 40%, con lesiones neurológicas permanentes en algunos supervivientes. Como hemos comentado, la lesión funcional y estructural mitocondrial se recupera en un intervalo de tiempo corto, entre dos y seis días.

4.1.2. PATOGENIA.

Se han postulado dos hipótesis: 1) una lesión primaria mitocondrial en muchos órganos, incluidos el hígado, el músculo y el cerebro; y, 2) una lesión originaria hepática cuyas consecuencias metabólicas dan lugar a la encefalopatía de forma secundaria. Ambas son posibles y no excluyentes. Como veremos más adelante, la lesión morfológica mitocondrial es patognomónica (28,222), y revela un desequilibrio funcional. La β -oxidación está comprometida y se acumulan los ácidos grasos en el hepatocito. Para compensarlo, los ácidos grasos son catabolizados parcialmente en los peroxisomas. Se pueden constatar cifras elevadas de ácidos dicarboxílicos en la orina de estos niños (113).

Existe un aumento periférico de ácidos grasos libres por el incremento en la lipólisis y por la disminución de su liberación en forma de VLDL y de su oxidación. Ciertos ácidos grasos de

diversos tamaños de cadena son capaces de desacoplar la fosforilación oxidativa e inhibir la oxidación en mitocondrias aisladas. Los ácidos grasos no esterificados también son capaces de producir lesiones mitocondriales “in vivo”, y de reducir las funciones del transporte mitocondrial y del transporte celular (113).

Algunos modelos experimentales recientes postulan e intentan poner de manifiesto una relación entre el estado nutricional y el metabólico en la patogenia de la microesteatosis observada en el síndrome de Reye. Kang et al han investigado que, durante la convalecencia de una infección viral, los ácidos grasos son movilizados mejor en las ratas tratadas con aporte de glucosa (138). El estado de hiperinsulinemia produce un incremento en la lipólisis y en la síntesis de TG, por disminución de la actividad de la carnitín-palmitoil transferasa. Además las alteraciones mitocondriales observadas (similares a las del síndrome de Reye) se evidenciaron sólo en el grupo de ratas tratadas con glucosa. Todo ello parece indicar la gran influencia del estado metabólico en el desarrollo patogénico.

La relación entre la aspirina y el síndrome de Reye se ha reconocido durante muchos años (230). Algunos investigadores han demostrado que los salicilatos son capaces de desacoplar la respiración mitocondrial y la síntesis de ATP, y de inducir tumefacción mitocondrial.

Se han implicado otros factores adicionales en la patogenia del síndrome de Reye. Las influencias de la endotoxina, del interferón y del factor de necrosis tumoral (TNF) aún no se han demostrado con claridad.

Se puede admitir que existe una lesión mitocondrial primaria que provoca unas alteraciones metabólicas múltiples. Este desequilibrio metabólico por la lesión mitocondrial, junto con la influencia del estado nutricional (hiperinsulinemia) actuarían de forma sinérgica para dar lugar a la patofisiología del síndrome. La falta de un modelo experimental apropiado ha impedido de momento verificar las hipótesis patogénicas. Sin embargo, un estudio experimental con un inductor de radicales libres (“AAPH, 2,2'-azobis-2-amidionopropane dihydrochloride”) es capaz de producir una lesión idéntica a la observada en el síndrome de Reye (303), es decir, una lesión mitocondrial con microesteatosis panlobulillar sin necrosis hepatocitaria. Saibara et al han confirmado estos hallazgos y han propuesto el primer modelo experimental para el estudio del síndrome de Reye y la microesteatosis del embarazo (262). Los autores demuestran que los radicales libres producen una peroxidación mitocondrial y de las membranas microsomales. La gravedad de las lesiones morfológicas se ha correlacionado con las alteraciones analíticas (amonio, cuerpos cetónicos) y las pruebas de función mitocondrial (ATP mitocondrial y actividad

enzimática). La liberación de radicales libres se produciría por liberación de citoquinas por parte de los macrófagos y neutrófilos hepáticos ante ciertos estímulos. La microesteatosis se explicaría por la disminución los fenómenos de oxidación y liberación de VLDL.

4.1.3. ETIOLOGÍA.

Sigue sin conocerse con exactitud cuál es el agente causal de esta enfermedad. El antecedente de una infección viral, junto con los estudios epidemiológicos apuntan hacia la participación activa de un virus (120). Sin embargo, nada ha podido demostrarse con certeza.

Aunque el mismo Reye recogiera la posibilidad de un agente tóxico ambiental en su descripción del síndrome, otras investigaciones no han podido demostrarlo. Algunos tóxicos como los salicilatos (230), el ácido valproico (23,157), las picaduras de insectos (324), los aceites de margosa y alcanfor, la pirilozilina, el clordano, y la fruta inmadura del árbol *Blighia sapida* jamaicano (276) producen condiciones fenotípicas similares al síndrome de Reye, aunque existen diferencias morfológicas, clínicas y analíticas que las diferencian del Reye. Estas entidades se las conoce en la literatura anglosajona como "*Reye-like syndrome*".

La exposición a la aspirina participa de forma muy importante en el desarrollo de la enfermedad. Además, como ya hemos comentado la incidencia ha disminuido paralelamente con el menor empleo de aspirina en la población infantil. También se ha observado una mayor predisposición en aquellos pacientes con enfermedades del tejido conectivo que son tratados crónicamente con aspirina.

4.1.4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

Los avances en los métodos diagnósticos han permitido demostrar que algunos pacientes con clínica similar al síndrome de Reye padecen en realidad errores congénitos del metabolismo.

Las deficiencias de carnitina sistémica (45), carnitin-palmitoil transferasa (257,318), deshidrogenasas de cadena media y larga (278,309), enzimas del ciclo de la urea y otros defectos del metabolismo de lípidos (76,166,182) se caracterizan por ocasionar una evolución clínica similar, e incluso algunos de estos enfermos presentan episodios recurrentes de encefalopatía (48). Sin embargo, el examen ultraestructural demuestra unas lesiones mitocondriales diferentes a las del síndrome de Reye (264). Por ejemplo, en el defecto de ornitina transcarbamilasa se puede evidenciar una microesteatosis hepática idéntica a la del síndrome de Reye, pero la morfología mitocondrial es normal o estructuralmente diferente (22,332). Se han descrito casos de

encefalopatía con necrosis centrolobulillar como lesión predominante, y que no se engloban dentro de este síndrome de Reye (161).

Entre los hallazgos patológicos de la muerte súbita del lactante (“*sudden infant death syndrome*”) es frecuente observar una degeneración grasa del hígado (25,238). Sin embargo, es muy raro ver la microesteatosis panlobulillar típica del Reye (20). Algunos autores defienden que la causa de algunos episodios de muerte súbita pueden ser errores congénitos del metabolismo sin diagnosticar todavía, y ello explicaría la aparición de esteatosis hepática en la necropsia de estos lactantes (46,80,233). Entre éstos casos se encuentran los defectos de la fosforilación oxidativa (22). En estos pacientes se observa una esteatosis predominantemente microvesicular, con colestasis y proliferación ductulillar, en ausencia de necrosis hepatocitaria. Al microscopio electrónico también se ven las alteraciones mitocondriales propias del síndrome de Reye (189).

4.1.5. ANATOMÍA PATOLÓGICA.

4.1.5.1. MICROSCOPIO ÓPTICO.

Con la tinción de hematoxilina-eosina se puede llegar a observar un citoplasma vacuolado, sin los lagos o acúmulos de lípidos (“*fat lakes*”) que se forman por la coalescencia de vacuolas grasas. Es característica la ausencia de necrosis, aunque suele encontrarse mayor número de hepatocitos binucleados. Ocasionalmente se objetiva un infiltrado inflamatorio periportal (122), sobre todo en las biopsias más tardías. Las tinciones especiales para grasas nos revelan las vacuolas lipídicas con tamaño siempre inferior al del núcleo (145). Se ha evidenciado que la vacuolización grasa puede pasar desapercibida en tinciones tras el montaje en parafina (28).

4.1.5.2. MICROSCOPIO ELECTRÓNICO.

Los lípidos se almacenan en vacuolas de 2 a 7 nm. de diámetro. La cantidad de glucógeno que contiene el hepatocito es variable, aunque habitualmente se observa una reducción de la misma. Los peroxisomas están aumentados en número y frecuentemente están deformados, hinchados o presentan floculaciones. Dado el importante papel de los peroxisomas en el metabolismo lipídico, estas lesiones sugieren su probable participación en la patogenia de la enfermedad. Existe una proliferación del retículo endoplásmico liso y el aparato de Golgi se carga de lipoproteínas (22).

La mitocondria es la organela con la alteración morfológica más importante y característica. Se afectan exclusivamente las mitocondrias hepatocitarias, mientras que las de las células de Kupffer conservan su estructura normal (122). Estas alteraciones consisten en: 1) una ausencia casi

completa de gránulos densos; 2) una disminución en el número de crestas, con pérdida de su orientación, fragmentación e, incluso, desaparición; 3) una expansión de la matriz, que produce un aspecto de mitocondria "hinchada", llegando incluso a presentar formas ameboides o tamaños enormes (megamitocondrias); 4) una floculación de la matriz por alteración en la distribución proteica; y, 5) la presencia de estructuras vesiculares. Daugherty et al han realizado un estudio morfológico sobre 14 casos y han conseguido demostrar que, además de las alteraciones estructurales, existe una disminución del número de mitocondrias (66).

4.2. ESTEATOSIS DEL EMBARAZO.

4.2.1. CONCEPTO.

El síndrome del fallo hepático fulminante del embarazo (degeneración grasa del embarazo, insuficiencia hepática toxémica) es una entidad rara que se puede presentar en el tercer trimestre del embarazo (7,277). Cursa con náuseas, vómitos de repetición, dolor abdominal, y en ocasiones ictericia. En algunas pacientes existen antecedentes de hipertensión, edemas y proteinuria que sugieren preeclampsia (259). Posteriormente evolucionan hacia el coma, la insuficiencia renal y las hemorragias por coagulopatía (304). La analítica revela neutrofilia, trombocitopenia y plaquetas gigantes. La mortalidad materna por este síndrome ha disminuido desde un 80% hasta un 10% en las últimas series, como consecuencia de la inducción precoz del parto o la cesárea y de la inclusión de casos menos graves, que antes no se filiaban claramente. La mortalidad del recién nacido se encuentra entre el 14% y el 85% (38,254). Hasta hace poco se quedaban sin diagnosticar casos más leves, en los cuales las pacientes presentaban únicamente náuseas y vómitos persistentes durante el tercer trimestre, a los que no se les hacía una biopsia hepática. Otros métodos no invasivos como el TAC y la RNM serán muy útiles en el diagnóstico (55). La enfermedad debe ser tratada mediante la inducción del parto y manejo intensivo para corregir las alteraciones metabólicas. En alguna ocasión ha sido necesario el trasplante hepático (212). Habitualmente el pronóstico es bueno en lo que respecta a siguientes embarazos, puesto que es poco frecuente la recurrencia (15,246).

4.2.2. ETIOPATOGENIA.

Aunque en algunos casos se demostró una clara asociación con la ingesta de tetraciclinas, en el resto de las gestantes las causas no se conocen con certeza. De forma similar a lo que hemos comentado respecto al síndrome de Reye, aquí también se baraja la hipótesis multifactorial. Se ha demostrado que la insuficiencia hepática fulminante del embarazo es la forma más severa de la

preeclampsia, y que ambas pertenecen a la misma alteración (33). Minakami et al (191) observaron la misma lesión anatomopatológica en las 41 biopsias de 41 enfermas con preeclampsia. En algunos casos se ha podido descubrir un déficit enzimático de la oxidación de AG como responsable de la enfermedad (270,310). Los trabajos de Grimbert hablan de una disminución de la β -oxidación durante el embarazo en un modelo experimental en ratones (101). Es posible que algún agente externo (viral, tóxico) o interno (liberación de citoquinas) pudiera influir sobre un defecto enzimático preexistente, que se ve agravado por la peculiar situación metabólica del embarazo.

La lesión anatomopatológica no difiere de la observada dentro del grupo de enfermedades con microesteatosis hepática. El hígado aparece pequeño, pálido y amarillo. Existe una metamorfosis grasa con vacuolas de pequeño tamaño que afecta a los hepatocitos de forma difusa, respetando las células periportales (176). No suele observarse necrosis, y en el microscopio electrónico se pueden ver dilataciones del retículo endoplásmico rugoso, vacuolas autofágicas y cambios mitocondriales.

4.3. MEDICAMENTOS.

Existe una serie de medicamentos relacionados con la aparición de microesteatosis hepática que actúan con mecanismos patogénicos diferentes (tabla 2) (169). Entre éstos debemos citar: las ciclinas (226), el ácido valproico (87), la amiodarona (88), el tolmetín (273), y la amineptina (226). Mientras que algunos de los cuales se consideran hepatotoxinas intrínsecas porque producen una lesión dosis-dependiente (p.e.: tetraciclinas), otros son hepatotoxinas idiosincrásicas porque afectan a algunos individuos con susceptibilidad individual (p.e.: ácido valproico),(170,333).

La lesión, que es esencialmente la misma en todos los casos, se caracteriza por el acúmulo de vacuolas lipídicas en el citoplasma hepatocitario. La necrosis puede estar ausente, como en el caso de las tetraciclinas, o presente como en el del ácido valproico (87). A pesar de la ausencia de necrosis, en algunos enfermos se produce una insuficiencia hepática de muy difícil manejo clínico. Los enfermos suelen debutar con vómitos, astenia, náuseas y letargia. Posteriormente se desarrollan el coma y la muerte.

La patofisiología del acúmulo de lípidos se explica por un defecto de la síntesis de VLDL o por un fallo en el acoplamiento entre los TG y las apoproteínas que forman las VLDL. Además se puede producir una mayor movilización de ácidos grasos desde la periferia al hígado, junto con una disminución de su oxidación (23).

La toxicidad hepática por tetraciclina, oxi-tetraciclina y clor-tetraciclina se produce tras la

administración de dosis elevadas intravenosas (> 1.0 g/día), especialmente en mujeres embarazadas durante el tercer trimestre y en individuos con insuficiencia renal (226). Su patogenia se ha relacionado con la inhibición de la β -oxidación de los ácidos grasos, y con su conocida interferencia en la síntesis proteica que inhibiría la producción de VLDL.

El ácido valproico es responsable del aumento de transaminasas que se puede producir con el tratamiento anticonvulsivante, y puede ocasionar la muerte por insuficiencia hepática severa (334). Afecta más a sujetos menores de 20 años (277). Los efectores del daño hepático son los metabolitos del fármaco, derivados del ácido 4-pentanoico ("*4 pentanoic acid-like*"), y parece que su efecto tiene lugar dentro de un ambiente metabólico susceptible (8). Hay estudios experimentales que utilizando el ácido 4 pentanoico reproducen la microesteatosis. También la politerapia anticonvulsivante, que precisan muchos de estos pacientes, parece favorecer la aparición de microesteatosis (157).

5. EL HÍGADO EN EL TRAUMA Y EL SHOCK.

Desde hace tiempo se conoce la disfunción hepática asociada al traumatismo corporal severo y a los estados de shock (180,265,266). Hasta un 54% de los enfermos ingresados en una unidad de cuidados intensivos presenta alteraciones de la función hepática. Existen básicamente dos síndromes clínicos en este tipo de enfermos (111):

1.- La hepatitis isquémica que es debida a la disminución del flujo sanguíneo hepático como consecuencia del estado de shock, y al efecto vasopresor esplácnico de las catecolaminas endógenas o exógenas, en un intento de mantener el riego sanguíneo en los órganos vitales. Se caracteriza analíticamente por una gran elevación de los enzimas de citolisis. El hallazgo anatomopatológico más relevante es la presencia de necrosis centrolobulillar.

2.- La disfunción hepática del fallo multiorgánico (FMO) representa la insuficiencia hepática desarrollada en pacientes politraumatizados, sépticos y politransfundidos (322). Suele aparecer hiperbilirrubinemia y aumento de la fosfatasa alcalina. En las biopsias hepáticas lo frecuente es observar colestasis intrahepática, esteatosis difusa, hipertrofia de las células de Kupffer y necrosis focal. Mallory et al descubrieron el cambio graso en una serie de autopsias de pacientes con lesiones letales y shock. En el 87% de los pacientes que sobrevivieron más de 12 horas se encontró vacuolización grasa hepatocitaria (266).

Se han implicado diversos mecanismos patogénicos. La misma situación metabólica creada, tal como hemos comentado en otro capítulo, tiende a una mala utilización de los ácidos grasos

(81,209,314). Hasta este momento se ha demostrado en investigaciones clínicas que existe un déficit de la perfusión hepática después del trauma (210). Así también lo han observado otros autores en estudios experimentales (149,267). Es probable que el bajo gasto cardíaco después del trauma sea el responsable de la disminución del flujo esplácnico. Gottlieb y Wang han visto que existe una reducción del flujo hepático después del traumatismo, a pesar de que se mantenga la estabilidad hemodinámica (93). Además en las condiciones de "stress" asociadas al trauma es fácil suponer que el flujo sanguíneo se desvía hacia las zonas más vitales. De este modo, se produce un aumento de las resistencias vasculares y de la adhesión de los leucocitos a los sinusoides hepáticos (186,194). La hipoperfusión hepática inmediata al trauma persiste al menos durante dos días. Se desconocen cuáles son los mecanismos que sostienen esta situación a pesar de que se mantenga un adecuado perfil hemodinámico. Aunque disminuye el flujo sanguíneo, se mantiene el consumo de oxígeno esplácnico al incrementarse la capacidad de extracción. Hay dos factores adicionales que pueden contribuir a la disminución del flujo hepático, y que consisten en la lesión tisular y en los fármacos empleados.

La lesión tisular puede actuar a través de mediadores metabólicos, tal como demostró Schirmer en un elegante estudio experimental (269). Así, la excesiva liberación de mediadores (interleuquinas y hormonas) puede participar en el déficit de perfusión hepática. Una vez establecido el fallo multiorgánico, tanto los factores implicados en el desarrollo del mismo (endotoxina, TNF, interleukinas) como los efectos de la nutrición parenteral contribuyen a la disfunción hepática tardía que se observa en el contexto de este proceso.

Los fármacos empleados para mejorar la situación hemodinámica del paciente pueden agravar la hipoperfusión esplácnica. La arteria hepática contiene receptores α -adrenérgicos vasoconstrictores, β_2 -vasodilatadores y dopaminérgicos. La vena porta sólo tiene receptores α -adrenérgicos, aunque el flujo portal puede aumentar por efecto indirecto de agonistas dopaminérgicos que actúan sobre los vasos mesentéricos (248). La adrenalina y la noradrenalina a dosis superiores a 25 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ reducen el flujo hepático en un 50% en los modelos animales, a pesar de mantener la presión arterial. La dopamina a dosis bajas (4 $\text{mg}/\text{Kg}/\text{min}$) aumenta el flujo esplácnico, pero en ausencia de una reposición de fluidos adecuada lo disminuye (321). Algunos agentes vasoconstrictores mantienen la presión arterial a expensas de aumentar las resistencias periféricas, disminuyendo la perfusión de los órganos vitales. Lin et al han demostrado que se produce una alteración de la perfusión tisular hepática (medida por el estado redox mitocondrial) al emplear dopamina a altas dosis para conseguir una estabilidad hemodinámica después de la muerte

cerebral (163). De esta forma, se demuestra que los efectos secundarios de la dopamina no sólo se deben a disminución del flujo sanguíneo, sino también a alteraciones metabólicas (213). Por ello, se está estudiando dar un empleo más racional a algunos fármacos para mantener, óptimamente, aquellos pacientes con muerte cerebral en espera de la donación de sus órganos (200).

6. EL TRASPLANTE HEPÁTICO.

6.1. RECUERDO HISTÓRICO.

El desarrollo del trasplante hepático ha transformado la hepatología, y ofrece una opción terapéutica efectiva a muchos pacientes con enfermedad hepática intratable, en estadio terminal. Con la confirmación del trasplante hepático como modalidad terapéutica (National Institutes of Health Consensus Conference), este procedimiento dejó de ser una técnica experimental con aplicación ocasional en patología humana, para convertirse en el tratamiento de elección de determinadas patologías.

Tras los primeros intentos fallidos de trasplante hepático ortotópico en perros realizados por Cannon en 1956, Moore en 1959 publica los primeros trasplantes ortotópicos en perros con supervivencia (196). La experiencia acumulada, propia y de otros autores, lleva a Starzl a realizar en marzo de 1963 el primer trasplante hepático humano ortotópico, en Denver (287). Moore realiza el segundo en Boston. En 1968 comienza a funcionar el grupo de Calne en Cambridge. Desde entonces, la difusión de la técnica ha sido tan espectacular que el Registro Europeo de Trasplante Hepático de 1989 recoge la realización de 4972 trasplantes en 4436 pacientes, en 67 centros de 13 países europeos. Ello se debe a varias razones, entre las que destacan: las mejoras en la extracción y preservación de los órganos, los cuidados del receptor durante la intervención y en el periodo postoperatorio, el perfeccionamiento de la técnica quirúrgica y el tratamiento inmunosupresor.

En España, el primer trasplante hepático se realizó el 23 de febrero de 1984 en el Hospital de Bellvitge de Barcelona

6.2. DONANTES.

En general, se trata de individuos sanos que sufren de forma repentina una lesión cerebral irreversible. El hígado del donante potencial ha de ser sano y normofuncionante antes de que suceda la muerte cerebral. Idealmente, los donantes deberían mantener una estabilidad hemodinámica con el menor soporte inotrópico posible (213).

6.2.1. MUERTE CEREBRAL.

La muerte cerebral se define como el cese irreversible de todas las funciones del tronco cerebral, incluidos los hemisferios cerebrales (249). Para establecer el diagnóstico de muerte cerebral se deben satisfacer los siguientes criterios:

- 1.- Coma establecido e irreversible, en ausencia de posibles etiologías reversibles: intoxicación por drogas (hipnóticos, sedantes, barbitúricos, alcohol), desórdenes metabólicos, hipotermia, shock y uso de relajantes musculares.
- 2.- Ausencia de movimientos musculares espontáneos; aunque los arcos reflejos espinales se conservan, y pueden obtenerse reflejos como el rotuliano y el plantar.
- 3.- Ausencia de todos los reflejos integrados en el tronco cerebral: pupilas arreactivas con ausencia de los reflejos corneal, vestibulo-ocular, oculocefálico, audio-ocular, labial, nauseoso, deglutorio, maseterino y tusígeno por estimulación traqueal.
- 4.- Resistencia a la atropina, al no producirse un incremento de la frecuencia cardiaca mayor de 5 latidos/min tras la administración de 0,004 mg/Kg.
- 5.- Test de apnea positivo, es decir, ausencia de movimientos respiratorios espontáneos durante 3 minutos tras la desconexión del respirador.

El diagnóstico se confirma mediante electroencefalografía al comprobarse la existencia de un trazado isoelectrico (silencio eléctrico cerebral), con una amplificación de 12,5 microvoltios por milímetros durante 30 minutos. Otras exploraciones de confirmación son los potenciales evocados, la arteriografía y/o la gammagrafía cerebral. En España el diagnóstico de muerte cerebral se encuentra reflejado legalmente en la Ley 30/1979 sobre extracción y trasplante de órganos y, posteriormente, en el Real Decreto 426/1980 en el que se desarrolla la Ley 30/1979. Una vez reconocida la muerte se dispone del donante para la posible utilización de sus órganos (227).

6.2.2. MANTENIMIENTO DEL DONANTE.

El mantenimiento del donante tiene la finalidad de garantizar una adecuada perfusión de los órganos hasta el momento de su extracción (147). Su objetivo consiste en tratar los desórdenes producidos por la muerte cerebral (65):

- 1.- Hipotensión: la muerte cerebral conlleva la pérdida de los mecanismos reguladores centrales (313). Por lo general, el paro cardíaco sucede a las 48-72 horas de la muerte cerebral (173). Se produce el shock neurogénico por un defecto en el control del tono vasomotor, con disminución de las resistencias vasculares periféricas y almacenamiento de la sangre en el sistema

venoso. Además, se suele añadir una hipovolemia por la sumación de una serie de factores como son la deshidratación producida por los tratamientos para controlar el edema cerebral, la hemorragia y la diabetes insípida. Es necesario aportar el volumen perdido y, si es preciso, utilizar drogas vasoactivas para mantener una presión arterial sistólica superior a 100 mmHg (313), pero sin olvidar que una excesiva sobrecarga ventricular derecha podría producir una congestión vascular hepática.

2.- Trastornos del ritmo cardíaco: suelen existir alteraciones inespecíficas del segmento ST y de la onda T. Las arritmias de origen auricular o ventricular son frecuentes, y suelen ser la conclusión final de la muerte cerebral. En niños, la bradicardia extrema y la asistolia son los responsables habituales de las paradas cardíacas.

3.- Problemas respiratorios: se debe procurar mantener una presión parcial arterial de oxígeno superior a 100 mmHg, con una saturación por encima del 95% (164).

4.- Diabetes insípida: como consecuencia de la lesión cerebral se produce una falta de liberación de ADH (vasopresina), ocasionándose una diuresis masiva que provoca hiperosmolaridad, hipernatremia, hipomagnesemia, hipokalemia, hipofosfatemia e hipocalcemia (65). En caso necesario se debe administrar vasopresina o desmopresina, teniendo en cuenta los posibles efectos secundarios vasoconstrictores que puede tener sobre la perfusión de los órganos (247).

5.- Infección: el tratamiento correcto de las infecciones bacterianas sistémicas puede impedir que sean descartados órganos, por lo demás, válidos.

6.- Hipotermia: ocasionada por la pérdida del control hipotalámico (65). Se debe procurar mantener la temperatura por encima de 34°C para evitar la inestabilidad hemodinámica, las arritmias y la hipercoagulabilidad (298).

7.- Anemia: hay que tener presente la necesidad de mantener un transporte de oxígeno adecuado a los tejidos (133). Para ello se recurrirá a las transfusiones de concentrados de hematies si los hematocritos son inferiores a 30.

8.- Anormalidades endocrinas y manejo de otros trastornos metabólicos; como por ejemplo la interrupción del eje hipotalámico-hipofisario, que va a desencadenar un hipotiroidismo (240) y una insuficiencia suprarrenal añadida, que no ha sido confirmada en estudios recientes (96). En otro capítulo de la introducción hemos comentado las alteraciones metabólicas postraumáticas y sus posibles implicaciones terapéuticas.

6.2.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Una vez declarada la muerte cerebral se valorará al donante potencial realizando una historia y exploración física completas. Actualmente existen unos criterios de exclusión que contraindican la donación hepática. En casos de sepsis intraabdominal, lesión traumática hepática o antecedentes de alcoholismo se considera contraindicada la utilización del hígado (147,317). Asimismo, se deben intentar descartar enfermedades hepáticas en el donante que contraindiquen la donación (177).

De modo general, se prefiere a los donantes con menos de cinco días de intubación (317), aunque este punto debe considerarse individualmente, dependiendo de la urgencia del trasplante (65).

El grupo de THO de la Universidad de Pittsburgh ha estudiado detenidamente los parámetros de función hepática, gases arteriales y alteraciones hemodinámicas en el donante sin encontrar ningún factor pronóstico de mal funcionamiento del injerto (178). De igual forma, otros grupos han confirmado que los parámetros clínicos de los donantes no permiten predecir el funcionamiento del injerto (197,235). Se pueden aceptar donantes con cifras de bilirrubina total inferiores a 2 mg/100ml, puesto que podría haber cifras elevadas por otras causas diferentes a la enfermedad hepatobiliar. Lo mismo sucede con la elevación de las transaminasas (<400 U/l), que pueden alterarse después de periodos cortos de shock o asistolia (150). Tampoco la aparición de coagulación intravascular diseminada parece influir en el funcionamiento posterior del injerto (49).

Si se acepta la edad de 45 años como límite superior para la extracción del órgano se dispondría sólo de un 2% de todos los enfermos fallecidos en un hospital (donantes potenciales) (132). Sin embargo algunos estudios han demostrado que no existen diferencias estadísticamente significativas, en cuanto a resultados y supervivencia, entre donantes menores y mayores de 50 años (255,315). Mor et al han observado que no existen diferencias significativas con el empleo de donantes "marginales" (edad, estancia en UVI prolongada y empleo de drogas vasoactivas),(197).

6.2.4. EXTRACCIÓN HEPÁTICA.

Normalmente la extracción hepática forma parte de una extracción combinada de órganos (272). Después de realizar una incisión xifopubiana se debe valorar ante todo el aspecto macroscópico del hígado, para descartar alguna enfermedad hepatobiliar subyacente (177). El segundo paso consiste en la búsqueda de posibles variaciones anatómicas, con especial atención a las que puede presentar la arteria hepática.

La extracción hepática se puede llevar a cabo según diversas técnicas, que utilizan los más de 125 equipos de THO que operan en estos momentos en el mundo. Habitualmente se emplean modificaciones de la técnica descrita por Starzl et al (286).

6.3. PRESERVACIÓN DEL HÍGADO.

Teóricamente la mejor forma de preservar un órgano es la perfusión continua aeróbica a bajas temperaturas. Desde un punto de vista clínico, el método preferido para la preservación del hígado durante periodos cortos de tiempo es la conservación a bajas temperaturas (284). Desde que el grupo de Starzl desarrollase el primer sistema para preservar el hígado basándose en la hipotermia, han prosperado dos líneas principales de investigación en la preservación de órganos: la perfusión continua y la preservación simple hipotérmica (300). Los líquidos de preservación más utilizados hasta hace cinco años fueron la solución de Ringer, la solución de Schalm modificada por Wall y la solución de Collins. En 1988, Belzer y Southard, de la Universidad de Wisconsin, difundieron una solución de preservación que permitía tiempos de isquemia más largos (17), (tabla 5). Los autores basaron la composición de la solución de "Wisconsin" (solución UW) en un mejor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en las lesiones por isquemia-reperusión. El mismo grupo de esta universidad está estudiando la posibilidad del empleo de una bomba de perfusión continua para la conservación del órgano durante varios días (229).

6.4. LESIONES DE ISQUEMIA-REPERFUSIÓN. MECANISMOS DE LA LESIÓN DE PRESERVACIÓN.

Entendemos como lesión producida por isquemia a la que se produce debido a la falta de flujo sanguíneo en el órgano, mientras que la lesión de reperusión corresponde a aquella ocasionada como consecuencia del restablecimiento de la circulación de la sangre (251). Ambas se consideran lesiones de preservación.

6.4.1. ISQUEMIA.

La energía celular, que mantiene la integridad biológica, procede del sistema citocrómico mitocondrial, que es capaz de reducir el oxígeno hasta el agua. Esta energía se almacena en el ATP (adenosín-trifosfato) para su posterior empleo en la fosforilación oxidativa. Como consecuencia de la hipoxia, la célula no puede poner en funcionamiento la fosforilación oxidativa y consume el ATP almacenado. Todas las funciones homeostáticas celulares dependen del ATP. La hipotermia

disminuye las necesidades metabólicas celulares, pero también decrece la capacidad homeostática intracelular.

La bomba de sodio requiere energía en forma de ATP para mantener el gradiente eléctrico transmembrana, que es de importancia vital para la integridad celular. La falta de equilibrio iónico altera también el contenido intracelular de calcio, que en su papel de segundo mensajero es uno de los principales responsables de la regulación celular. Además, el calcio es capaz de activar a las fosfolipasas. Estas enzimas pueden separar los AG de las membranas, ocasionando un acúmulo de AG intracelular.

Ante la ausencia de oxígeno la célula es capaz de producir energía siguiendo las rutas de la glucólisis anaerobia y de la glucógenolisis, con el consiguiente acúmulo de hidrogeniones. La acidosis intracelular resultante produce inestabilidad lisosomal y altera la función mitocondrial. Como consecuencia de todo lo expuesto se produce la autólisis del hepatocito.

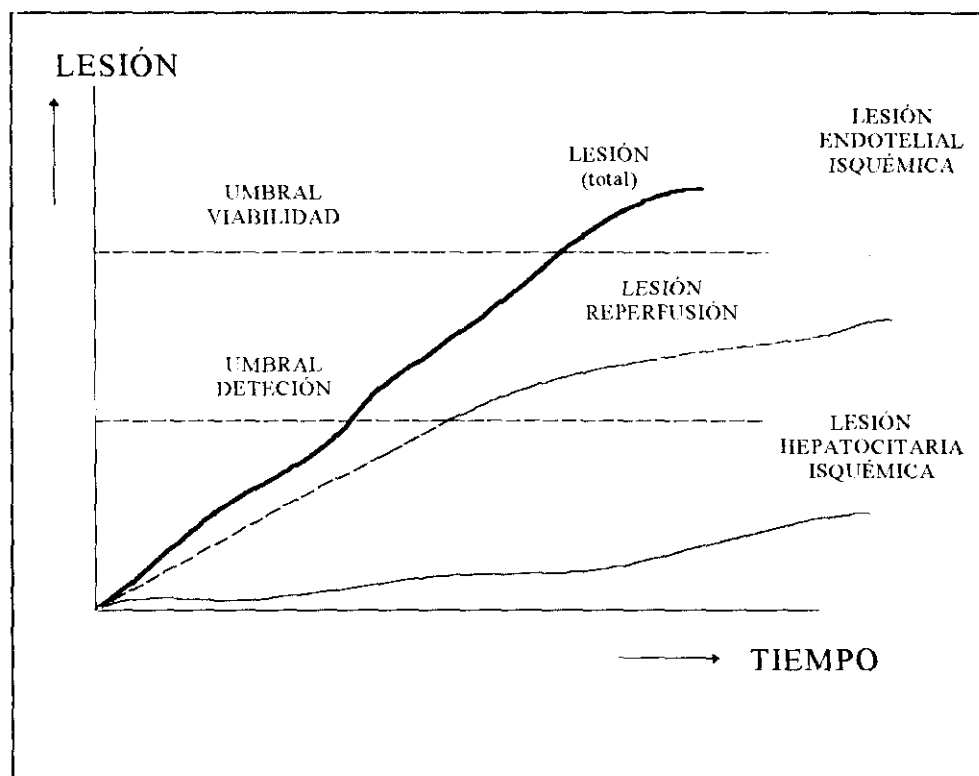


FIGURA 3: Lesiones de preservación. Participación de las lesiones endoteliales y hepatocitarias.

Sin embargo, la atención en la investigación clínica y experimental se está centrando sobre la célula endotelial y el sinusoides hepático. McKeown et al han observado que la lesión endotelial es la primera consecuencia derivada de la isquemia fría (188). Dicho daño consiste en cambios hidrópicos, con denudación parcial del sinusoides y alteraciones de las organelas intracelulares. Los cambios se agravan si se prolonga la isquemia fría, llegándose a la separación celular con alteraciones nucleares y a la denudación prácticamente completa del sinusoides. Aunque se ha implicado a los radicales libres en la patogenia de estas lesiones, existe algún estudio experimental que no ha confirmado esta hipótesis (117).

También se han observado diferencias morfológicas en cuanto al tipo de isquemia (123). Así, en la isquemia caliente se producen principalmente lesiones hepatocitarias, alterándose en menor medida los sinusoides. Durante la isquemia fría se ocasionan las mencionadas lesiones endoteliales, sin observarse cambios relevantes a nivel hepatocitario (117). En ambos tipos de isquemia se advierte una disminución de la actividad de las células de Kupffer (123). En la figura 3 se puede percibir la relación entre la duración de la isquemia y la lesión producida durante la isquemia fría.

6.4.2. REPERFUSIÓN.

El restablecimiento de la circulación sanguínea al órgano hipóxico supone dos beneficios: el aporte de energía y la liberación de los productos tóxicos resultantes del metabolismo celular. Sin embargo, también conlleva unos efectos negativos, tanto a nivel sistémico como a nivel local (31). A nivel sistémico se producen hiperkaliemia, acidosis metabólica y alteraciones hemodinámicas por la liberación de mediadores, que algunos grupos tratan de evitar desechando los primeros 500-600 cm³ de sangre reperfundidos (31). Paradójicamente, el órgano sufre una lesión adicional al reanudarse el flujo sanguíneo (165,251). Así, los estudios realizados hasta la fecha demuestran que los radicales libres, los neutrófilos y los factores endoteliales son los principales responsables de dicha lesión. Los radicales libres son unas moléculas inestables que contienen uno o más electrones libres. Estas moléculas producen peroxidación de lípidos, oxidación de grupos sulfhidrilos, inactivación de enzimas citocromales y alteración de las proteínas de transporte transmembrana (250). Por otro lado, son capaces de inducir la liberación de mediadores inflamatorios por parte de las células endoteliales, de aumentar la interacción endotelio-neutrófilo y de disminuir la producción de óxido nítrico. Estos hechos contribuyen al daño tisular producido en la microcirculación. Durante la isquemia se producen hierro, hipoxantina-oxidasa e hipoxantina que, al reaccionar con el

oxígeno de la reperfusión, liberan los radicales libres (187). Como terapia antioxidante, para disminuir la producción de los radicales se añaden diversas sustancias a la solución de preservación (92,201),(tablas 4 y 5). Además, está cobrando importancia el papel del estado nutricional del sujeto y su relación con las lesiones de preservación (27,319).

Saibara et al han estudiado recientemente un modelo experimental de insuficiencia hepática ocasionada mediante la infusión de un compuesto que produce la liberación de radicales libres. La hepatopatía resultante cursa con microesteatosis hepática y degeneración mitocondrial (262).

"Scavenger" de radicales libres Catalasa* Superóxido dismutasa* Nazafratom Manitol Dimetiltiourea Dimetilsulfóxido Mercaptopropionilglicina Histidina*	Captan superóxidos y peróxidos de hidrógeno Captan radicales hidroxilos Captan moléculas de oxígeno
Inhibidores de producción radicales libres Alopurinol Desferroxiamina	Inhibidor de xantino-oxidasa Quelante del hierro
Inhibidores de neutrófilos Adenosina* Factor de crecimiento (TGFb)* Anticuerpos monoclonales CD11-CD18 Antiproteasas	Modula la generación del anión superóxido Inhibe la actividad de la proteasa neutrófila
Antioxidantes Vitamina E* Propanolol Bloqueadores de canales del calcio Captopril Nazafratom	Interrumpen la peroxidación
Isquemia precondicionada	Receptores de adenosina Proteínas del shock de calor
Hipotermia	Disminuye el metabolismo

* Mecanismo endógeno

TABLA 4: Mecanismos endógenos y exógenos capaces de contrarrestar los efectos producidos por los radicales libres.

Los neutrófilos son activados por los radicales libres e interaccionan con el endotelio, liberándose mediadores inflamatorios. También son capaces de producir directamente la muerte celular. El tono contráctil de la microvascularización depende de la interacción de distintos mediadores como son: la prostaciclina, el tromboxano A_2 , el leucotrieno B_4 , el óxido nítrico y la endotelina (284). Otras sustancias como el factor de agregación plaquetario (PAF), el complemento y las citoquinas también están siendo investigadas por su probable participación en la producción de las lesiones de isquemia-reperfusión (283).

Se han encontrado diversas sustancias endógenas y ciertos fármacos que contrarrestan estos efectos actuando sobre alguno de los diversos procesos patogénicos anteriormente citados (tabla 4),(92). Algunos de ellos se emplean actualmente para mejorar la preservación del órgano, y otros son motivo de experimentación animal (281,308).

6.5. SOLUCIÓN DE WISCONSIN

En 1988 Folkert Belzer desarrolló en la Universidad de Wisconsin una nueva solución de conservación basada en los recientes avances en el conocimiento de las lesiones por preservación (17). Con ella se ha podido alargar el tiempo de isquemia fría necesario para la preservación del órgano (60,136,307). Utilizando esta solución original de Belzer (solución UW) se han conseguido con éxito tiempos de isquemia de 24-48 horas a nivel experimental (129). Parece que la solución UW retrasa la aparición de las lesiones producidas por la isquemia fría que, como hemos comentado antes, dañan la microcirculación hepática (188).

El mismo Belzer afirmó que "la solución de perfusión debe tener una composición que: 1) minimice la inflamación celular producida por la hipotermia, 2) prevenga la acidosis celular, 3) prevenga la expansión al espacio intersticial durante la perfusión, 4) dificulte las lesiones mediadas por los radicales libres, y 5) provea de los sustratos necesarios para la regeneración de los compuestos fosfato de alta energía durante la reperfusión" (17).

La composición de Belzer está basada en el lactobionato y la rafinosa como impermeabilizantes, que sustituyen a la glucosa y al manitol de la solución de Collins, suprimiendo la inflamación producida por la hipotermia (128). El fosfato que contiene actúa como mecanismo tampón o "buffer", previniendo la aparición de acidosis celular como consecuencia del catabolismo anaerobio (glucólisis y glucógenolisis), (127). El hidroxietil almidón es un coloide, no tóxico, que se añade para conseguir un soporte oncótico adecuado que evite el edema con el subsiguiente colapso vascular (24). El alopurinol impide la generación de radicales libres al inhibir la

hipoxantino-oxidasa (221). La administración de glutatión también es capaz de atrapar al oxígeno reactivo que puede lesionar las células endoteliales (125,282). Durante la reperfusión del órgano se precisa una rápida regeneración de energía en forma de ATP. Esto se consigue incluyendo en la solución adenosina o adenosina-ribosa (282). La dexametasona y el sulfato de magnesio se añaden por su efecto estabilizante de membranas; y la insulina por los beneficios demostrados en la preservación cardíaca (281). En la tabla 5 se describen los diferentes componentes de la solución de Belzer (24).

SUSTANCIA	CONCENTRACIÓN /l	FUNDAMENTO
Componentes básicos:		
Lactobionato-K	100 mmol	Barrera
PO ₄ NaKH ₂	25 mmol	Buffer
SO ₄ Mg	5 mmol	Estabilizador de membrana
Rafinosa	30 mmol	Soporte oncótico
Aditivos		
Almidón OH-etilo	50 g	Coloide
Alopurinol	1 mmol	Inhibidor XO
Glutatión	3 mmol	Scavenger
Adenosina	5 mmol	Precursor ATP
Insulina	100 UI	
Penicilina	40 UI	
Dexametasona	8 mg	

TABLA 5: Composición de la solución de Wisconsin.

Blankensteijn y Terpstra, 1991 (24).

Actualmente se están probando algunas modificaciones sobre la solución UW, basadas en la reducción del potasio y el incremento del sodio, disminuyendo el riesgo de hiperkaliemia en el receptor (193,296). Asimismo, tras observar el efecto beneficioso del tratamiento con prostaglandinas en los casos de fallo primario del injerto, su inclusión en la solución de preservación parece prometedor (121). Su acción podría estar relacionada con los macrófagos hepatocitarios (61), e impediría la agregación plaquetaria durante la reperfusión (115).

Al margen de estas posibles mejoras, debemos decir que la principal ventaja de la solución de UW es que ha permitido alargar los tiempos de isquemia hasta las 24 horas (63,137,217). El disponer de un mayor período de tiempo para realizar el trasplante conlleva varias ventajas, como son: "el realizar la intervención con carácter semi-electivo, el conseguir un mayor número de órganos, la posibilidad de intercambio entre distintos centros y la facilidad para trasplantar órganos

reducidos o divididos" (Jiménez, 1993), (130). De todas formas, se han publicado diferencias significativas en cuanto a los resultados finales obtenidos entre un grupo de órganos trasplantado con menos de 12 horas de isquemia y otro con más de 12 horas (3).

Los estudios clínicos que comparan la utilización de la solución de Collins y la solución de Belzer, con tiempos de isquemia más largos en los casos en los que se utilizó la solución UW, han mostrado resultados semejantes a corto y medio plazo (214,299,305), incluso con menor incidencia de trombosis arterial en aquellos órganos que se preservaron con solución UW (331).

6.6. VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN DEL INJERTO

El órgano del donante debe superar diversas agresiones, como son: la hipotensión y la hipoxia que sufre el donante, las lesiones producidas por los tiempos de isquemia fría y caliente, el empleo de drogas hepatotóxicas, la alimentación parenteral y la respuesta inmunológica del receptor. Por ello, no es extraño que una buena parte de los hígados sufran un período de disfunción en el postoperatorio inmediato, que se refleja en la elevación de las transaminasas, en el alargamiento del tiempo de protrombina y en la escasa producción de bilis (91,131). Incluso algunos de estos órganos no llegan a funcionar nunca, a pesar de proceder de un donante potencialmente sano. Se trata del fallo primario del injerto (FPI), que supone de un 2% a un 23% de los casos en los diferentes grupos de trasplante (243), y que obliga a un retrasplante.

Hasta el momento no se ha llegado a un consenso en la definición de ciertos conceptos referentes a la función inmediata del injerto. Ploeg ha englobado con el nombre de disfunción primaria del injerto ("*primary dysfunction*") a todos los órganos que funcionan mal en el postoperatorio inmediato, incluyendo el fallo primario del injerto ("*primary nonfunction*") y la mala función inicial o disfunción inicial del injerto ("*initial poor function*"), (231). Los hígados con FPI corresponden a aquellos cuya función no es capaz de mantener la vida del paciente, y necesitan ser sustituidos rápidamente por otro nuevo hígado (293). Sin embargo, los injertos con DII mantienen una función suficiente para la vida del paciente, y se recuperan tras el período de disfunción inicial. Su estudio y la posible relación de los factores causales relacionados con la DII y el FPI tienen gran importancia por sus implicaciones pronósticas. La DII y el FPI se han relacionado con una mayor incidencia de retrasplante y con peores supervivencias del injerto y del paciente dentro de los tres primeros meses después del trasplante (231). Las causas implicadas en la disfunción del injerto pueden estar relacionadas con el donante, la preservación, la intervención quirúrgica y el receptor (18,100).

6.6.1. DISFUNCIÓN INICIAL DEL INJERTO (DII)

Existen cinco estudios que relacionan la influencia de diversas variables en el desarrollo de la DII. En el trabajo de Makowka et al se definen 3 grados de función. La DII correspondería a aquellos injertos con la GOT mayor de 3500 o la GPT mayor de 2500 en el postoperatorio inmediato (178). El grupo de Howard habla de lesión de preservación severa si la GOT es mayor de 2000 (118). Mor et al también definen la DII como la GOT mayor de 2000 en el día 1 (197). Algunos investigadores incorporan otros parámetros en la valoración de la DII, aparte de las transaminasas: Ploeg et al proponen una gradación según la GOT, el tiempo de protrombina (TP) y los niveles de amonio (231); y Greig et al según la GOT, el tiempo de coagulación y la producción de bilis (99). Aunque los criterios de inclusión de los pacientes en la DII son diferentes para los autores citados, la prevalencia de DII, en sus respectivos estudios, es muy similar: entre un 13,2% y un 20%. Posteriormente, Strasberg et al ha redefinido la DII como unas GOT mayores de 1500 y unos TP mayores de 20 segundos, durante la primera semana del postoperatorio (293). En la tabla siguiente resumimos las definiciones de DII según los diferentes autores.

GRADACIÓN		CRITERIOS DE DII	%
Makowka (178):	Buena	GOT<1000 GPT<1500 PT>25seg	55,2
	Aceptable	1000<GOT<2000 1500<GPT<3500 PT>25seg	29,6
	Mala	GOT>2000 GPT>3500	15,0
Howard (118):	Buena	GOT<600	?
	Aceptable	600-2000	?
	Mala	GOT>2000	20,0
Greig (99):	Mala	GOT>2500	18,4
Ploeg (231):	Mala	GOT>2500 Mala producción bilis	16,4
Mor (197)	Mala	GOT>2000 día 1	13,2
Strasberg (293):	Mala	GOT>1500 y PT>20seg la primera semana	20,0

TABLA 6: Definiciones de disfunción inicial del injerto (DII)

Elaboración personal con datos de Makowka et al, 1987; Greig et al, 1990; Howard, 1990; Mor et al, 1992; Ploeg et al, 1993; y Strasberg et al, 1994.

Algunos estudios han relacionado la DII con una menor supervivencia del injerto y con una mayor incidencia de rechazo agudo (118,305). Carles et al, analizando las biopsias de pacientes con DII, y comparándolas con un grupo control, vieron que los enfermos con DII tenían unas lesiones anatomopatológicas características. Así, en este grupo de injertos (un total de 7 respecto a un control de 13) existe un mayor adhesión de células inflamatorias a la pared sinusoidal. Además, en algunas zonas con lesión endotelial, los neutrófilos y las plaquetas infiltran el espacio de Disse, y los hepatocitos se encuentran más dañados (40).

6.6.2. FALLO PRIMARIO DEL INJERTO (FPI)

El FPI es una complicación temible, relativamente frecuente, que conlleva una mortalidad del 80%-100% en los casos en los que el retrasplante no es posible. Su prevalencia se encuentra entre un 2%-17%, con un supervivencia del paciente al año de un 31% (243). Aunque tampoco existe una definición universalmente aceptada de FPI, el cuadro clínico se caracteriza por una insuficiencia hepática severa que se inicia en el postoperatorio inmediato, con escasísima producción de bilis, encefalopatía, elevación exagerada de las transaminasas y de la bilirrubina, coagulopatía incorregible e hipoglucemia. Después se produce hiperkaliemia, acidosis metabólica e insuficiencia renal (100). Si en el contexto de este cuadro el paciente no recibe otro trasplante fallece. Para confirmar el diagnóstico de FPI es necesario descartar otras patologías como son: la sepsis, la hemorragia, la trombosis arterial o venosa, la lesión cerebral, el infarto de miocardio, y, en ocasiones, el rechazo hiperagudo (168).

De todas formas, puede ser muy difícil el decidir, en algunos casos, si la muerte del paciente se debe a un FPI o a otra causa. Es posible que la trombosis de los grandes vasos no sea primaria, sino que pueda producirse como consecuencia del daño ocasionado en la microcirculación hepática, con la consiguiente disminución del flujo sanguíneo e hipercoagulabilidad (54). Se ha observado una disminución del flujo sanguíneo en la arteria hepática de los hígados con un FPI, si se les compara con los injertos normofuncionantes (224). Lo mismo sucede con las lesiones cerebrales y cardiológicas. Algunos autores dudan de la verdadera existencia del rechazo hiperagudo. Así, es posible que la verdadera incidencia de FPI pueda estar infravalorada (293).

La etiopatogenia de este proceso debe ser multifactorial. Aparte de las lesiones ocasionadas por la preservación, es posible que puedan participar en su origen algunas enfermedades preexistentes hepáticas, el manejo preoperatorio del donante y diversos factores del receptor. Hasta el momento, se piensa que la hipoxemia y el tiempo prolongado de isquemia fría son los principales

responsables del desarrollo del FPI (132). Como ya hemos dicho, Paulsen et al han encontrado un flujo hepático disminuido en la arteria hepática (medido por fluometría electromagnética) en un grupo de 11 pacientes con FPI, comparándolo con el flujo de otro grupo control (224). En un estudio reciente, se ha observado que, si la temperatura a la que se conserva el hígado antes de su implantación es demasiado fría (entre -1°C y -3°C), la incidencia de FPI es significativamente mayor que cuando se mantiene entre $+2^{\circ}\text{C}$ y $+6^{\circ}\text{C}$ (141,142).

Antes se definía el FPI como aquel fallo hepático irreversible que provocaba la muerte del paciente si no se retrasplantaba dentro de la primera semana después del trasplante. Strasberg ha ampliado a catorce días el tiempo en su nueva definición, y ha incluido en ella el concepto de disfunción primaria, quedando de la siguiente manera: "muerte o retrasplante durante las dos primeras semanas de un THO en cualquier paciente que haya desarrollado disfunción primaria del injerto" (293).

Greig et al han constatado mayor supervivencia en 10 pacientes con un FPI que han sido tratados con prostaglandinas (PGE_1), respecto a otro grupo de 6 pacientes con un FPI sin tratamiento con PGE_1 , como control histórico (100). La PGE_1 actúa aumentando el flujo de la arteria hepática, así como estabilizando y mejorando la lesión endotelial ocasionada por la preservación del órgano (61).

El grupo de Hannover presentó un estudio estadístico para distinguir aquellos órganos que podrían sobrevivir sin retrasplantarse, basado en los siguientes parámetros: niveles de GOT y GPT en el día 0, el incremento de GOT y LDH del día 0 al 1, el volumen de bilis del día 1, y el volumen de sangre y plaquetas requeridos durante los días 0 y 1 (103). En un análisis retrospectivo de 50 pacientes, Forster se encontró con seis casos de FPI, y observó que la producción de bilis, el nivel de GOT, el nivel de factor VIII y el tiempo de protrombina a las 4-6 horas de la reperusión predecían la aparición del FPI con una especificidad y una sensibilidad del 100%. (85). También el mismo grupo de Forster publicó un trabajo exponiendo la importancia de los factores de coagulación (factores V y VIII) como indicadores iniciales de la función del injerto postrasplante (86).

6.6.3. FACTORES PREDICTORES DEL FUNCIONAMIENTO DEL INJERTO.

En la tabla 7 mostramos un listado con los posibles factores de riesgo para un mal funcionamiento del injerto que han sido descritos en la literatura hasta este momento. Se pueden dividir en 3 categorías: factores del donante, factores perioperatorios y factores del receptor.

FACTORES DEL DONANTE	FACTORES PERIOPERATORIOS	FACTORES DEL RECEPTOR
<ul style="list-style-type: none"> - Edad - Sexo - Raza - Peso - Grupo ABO - Causa de muerte cerebral - Estancia en UCI - Insuficiencia respiratoria - Empleo de vasopresores - Bioquímica sanguínea - Tiempo de isquemia fría - Biopsia hepática - Esteatosis - Factores quirúrgicos 	<ul style="list-style-type: none"> - Tiempo de isquemia caliente - Hígado reducido - Empleo de hemoderivados 	<ul style="list-style-type: none"> - Edad - Estado clínico - Insuficiencia renal - Retrasplante - Empleo de vasopresores

TABLA 7: Factores de riesgo potenciales de mal funcionamiento del injerto después del trasplante hepático ortotópico.

Strasberg, 1994 (293).

6.6.3.1. FACTORES DEL DONANTE.

6.6.3.1.1. Tiempo de isquemia fría.

La lesión de preservación, producida en los sinusoides hepáticos, se ha relacionado de forma absoluta con el mal funcionamiento del injerto en los estudios en los cuales los tiempos de isquemia son largos, es decir, de más de 30 horas. Sin embargo, las investigaciones realizadas con tiempos de isquemia más breves no son comparables entre sí, porque algunos son estudios multivariados y otros son univariados. Incluso el concepto de tiempo de isquemia fría varía de unos autores a otros (3,99,190,197,231). No obstante, es evidente que cuanto más largo sea el tiempo de isquemia mayores son las probabilidades de DPI, sin poder establecerse cuál es el límite de horas aceptable para que no exista riesgo de disfunción (294). Según el trabajo de Adam, existía más probabilidad de aparición de una disfunción durante el primer mes, si los tiempos de isquemia habían sido mayores de 12 horas (3).

6.6.3.1.2. Esteatosis en el hígado donante.

El análisis anatomopatológico del hígado del donante antes de la extracción, durante su preparación en banco o, posteriormente, después de la reperfusión ha revelado la presencia de esteatosis en mayor o menor grado en algunos órganos. Portmann et al (234), del grupo de Cambridge, y Todo et al (306), del grupo de Pittsburg, presentaron los primeros trabajos en los que se demostraba una relación entre la presencia de esteatosis macrovesicular y el FPI. D'Alessandro

propuso una gradación de la intensidad de la esteatosis según la cantidad de parénquima lesionado en: severa, cuando más de dos tercios de los hepatocitos se encuentran afectados; moderada, cuando se afectan entre un tercio y dos tercios de los hepatocitos; y leve, cuando el número de hepatocitos dañados supone menos de la tercera parte. También correlacionó la cantidad de infiltración grasa con la severidad de la disfunción del injerto, y aconsejó no utilizar aquellos hígados que presenten una esteatosis severa (62). Algunos autores propugnan la realización de una biopsia en aquellos casos en los que se sospeche esteatosis por el aspecto macroscópico del hígado en el momento de la extracción o al reperfundir (134). En el estudio de Adam (390 donantes y con un diseño univariable) se puso de manifiesto la menor supervivencia del injerto y del paciente si los órganos presentaban una esteatosis de moderada a severa, respecto a un grupo de injertos no esteatósicos. Parece que la asociación de esteatosis moderada con otro factor de riesgo, como por ejemplo, los tiempos de isquemia largos, produce peores resultados (4).

La presencia de esteatosis es más frecuente en individuos de edad avanzada y en pacientes obesos. Todo postuló que la causa de FPI en un hígado esteatósico podría ser la liberación de la grasa a los sinusoides donde se produciría una obstrucción de la microcirculación, hemorragia focal y necrosis hepatocelular (82,306). Además, la liberación de triglicéridos y ácidos grasos es capaz de activar las fosfolipasas y peroxidasas lipídicas, con la consiguiente formación de radicales libres (84,250).

6.6.3.1.3. Edad del donante.

Se ha analizado la edad del donante como posible factor de riesgo para la aparición DPI empleando diversos métodos estadísticos. Se ha considerado que la edad es un factor de riesgo relativo, situando entre los 45 y los 50 años el límite superior. Greig observó que los hígados de donantes mayores de 30 años tenían más riesgo de DII y de FPI (99). Alexander y Vaughn pusieron de manifiesto una supervivencia menor en receptores con mal estado clínico que recibían hígados de donantes de edad avanzada (6). Ploeg si observó que la edad era una variable significativa, incluso si se sometía a un análisis multivariable (231). Wall presentó un estudio estricto, analizando diversos factores de riesgo y vió que no se encontraban diferencias respecto a la edad, aunque hay que tener en cuenta que los donantes estaban muy seleccionados en su estudio, y concluía que "los donantes no podían ser descartados únicamente por su edad avanzada" (320).

6.6.3.1.4. Tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Ploeg, en su estudio retrospectivo multivariable, observó que los donantes con una estancia prolongada en UCI tenían más riesgo de presentar DPI, utilizando el análisis univariable (231). Mor et al (197) y Greig et al (99) también comprobaron esta asociación. En el registro europeo de trasplante hepático se observó que los hígados con FPI procedían de un grupo de pacientes que había estado más tiempo en la UCI comparándolos con un grupo de control (236). Es lógico suponer que durante el tratamiento en la UCI el hígado está expuesto a numerosos efectos adversos. Igualmente, en este periodo de tiempo el donante suele estar malnutrido, como veremos más adelante.

6.6.3.1.5. Bioquímica sanguínea.

En cuanto a la bioquímica hepática, hay que señalar que los hígados de donantes con transaminasas muy elevadas son rechazados generalmente. Las distintas experiencias de los grupos de trasplante concluyen que se pueden aceptar donantes con cifras moderadamente elevadas sin que ello influya en el funcionamiento posterior del injerto. Esto parece lógico puesto que fisiopatológicamente la principal lesión hepática producida por la preservación se localiza a nivel de la microcirculación hepática y no en las células parenquimatosas (198).

Tampoco parece que la presencia de coagulación intravascular diseminada en el donante influya en la posterior función del injerto (49).

6.6.3.1.6. Empleo de vasopresores.

Como ya hemos comentado en otro punto de este trabajo, las drogas vasoactivas reducen el flujo hepático. Tanto en el estudio de Mimeault, que incluye 90 donantes, como en el de Mor, que incluye 365 donantes, se advierte un peor funcionamiento en aquellos órganos procedentes de donantes en los que se han empleado dosis mayores de 10 mg/Kg/min de dopamina, asociadas o no a otros vasopresores (190,197).

6.6.3.1.7. Otros factores del donante.

Mientras que Mimeault señaló que el traumatismo craneoencefálico como causa de muerte era un factor de riesgo importante para el desarrollo de DPI (190), Ploeg no lo confirmó en su estudio (231). Factores quirúrgicos, como la extracción hepática por parte del equipo local o las anomalías de la arteria hepática, no han sido confirmados como elementos de riesgo

(197,272,231). Tanto el grupo sanguíneo como el sexo, la raza y la insuficiencia respiratoria del donante no han influido en la función del injerto (197,231).

6.6.3.2. FACTORES DEL RECEPTOR

La realización de un trasplante supone un riesgo de aparición de disfunción primaria del injerto (231), alcanzando los sujetos trasplantados una supervivencia al año de un 48%. Los resultados a largo plazo del trasplante se ven influenciados enormemente por el estado clínico del receptor (6). Aunque Mimeault (190) y Ploeg (231) han advertido resultados contradictorios, otros estudios sí han observado que el mal estado clínico del receptor, asociado a otros factores de riesgo como la edad del donante y la presencia de esteatosis, se acompaña de una menor supervivencia al mes y al año (3,6).

La insuficiencia renal también aparece como factor de riesgo en la aparición de la disfunción primaria en el trabajo de Ploeg. Tanto la edad del receptor como el sexo, raza, etiología de la insuficiencia hepática, clasificación de Child-Pugh, estado nutricional y los niveles séricos de albúmina no se han confirmado como factores de riesgo en cuanto a la aparición de DPI (231).

6.6.3.3. FACTORES PERIOPERATORIOS.

El tiempo de isquemia caliente prolongado influye en el funcionamiento del injerto, tal y como recientemente lo ha descrito nuestro grupo de trasplante hepático del Hospital 12 de Octubre (52). También el grupo de Strasberg publica una experiencia similar (293). El efecto adverso más importante se produce cuando el hígado recobra la temperatura de 37°C, después de haber estado a 4°C. Recientemente Clavien et al también han comunicado el efecto negativo de tiempos de isquemia caliente mayores de 90 minutos (54).

Las transfusiones intraoperatorias de concentrados de hematíes, plasma, plaquetas o crioprecipitados dependen de otros muchos factores (experiencia quirúrgica, estado del receptor...) para considerarlas como un factor de riesgo en sí mismas (292). Sin embargo, Mimeault (190) sugirió una correlación con la DII que posteriormente Ploeg no ha confirmado (231).

Otros factores perioperatorios como la duración de la anestesia y de la intervención quirúrgica, el tiempo de anastomosis y la duración del "bypass" no han influido en el funcionamiento del injerto en el estudio que realizó Ploeg (231).

6.6.4. PRUEBAS PREDICTORAS DEL FUNCIONAMIENTO DEL INJERTO.

6.6.4.1. CITOQUINAS EN EL DONANTE Y EN EL RECEPTOR.

Las citoquinas son proteínas que ejercen una importante actividad hematológica, metabólica e inmune, y son secretadas por diversas poblaciones celulares en todo el organismo. Todas las citoquinas tienen un efecto inmunomodulador y la mayoría de sus acciones son sinérgicas. Se han descrito hasta ahora sus efectos beneficiosos ante la lesión o la infección. Sin embargo, su sobreproducción se está relacionando con la fisiopatología de diversas situaciones, como son el shock séptico o el fallo multiorgánico.

Durante la fase anhepática de la intervención se ha demostrado que se produce una liberación de endotoxinas que no pueden ser metabolizadas por el hígado (285). El significado pronóstico de la endotoxemia está aún por demostrar. Sin embargo, en estudios experimentales y clínicos la endotoxina es un potente inductor de citoquinas (TNF, interleuquina 1, interleuquina 6 e interferón- γ).

El TNF (factor de necrosis tumoral) es una citoquina secretada fundamentalmente por los macrófagos. Se han descrito recientemente niveles elevados de TNF durante la fase operatoria del trasplante hepático. Esta elevación se piensa que se debe a dos hechos fundamentales: a la endotoxemia de la fase anhepática, y a la producción de TNF como reacción temprana del huésped frente al injerto, mediada por la interleukina 2. Elevaciones de TNF se han detectado en episodios de rechazo en pacientes con trasplante renal y , recientemente, en el trasplante hepático y cardíaco.

Según el trabajo de Steininger, existe una relación entre la elevación del TNF en la reperusión y la aparición de disfunción inicial del injerto, lo que le da cierto valor predictivo a esta sustancia (290). Palombo et al han estudiado el probable valor pronóstico de la respuesta inflamatoria mediada por citoquinas en el donante. Estos autores concluyen que “aunque existe una lógica respuesta inflamatoria en el momento de la extracción no parece que influya en la función y calidad del órgano a trasplantar” (218).

6.6.4.2. PRUEBA DE MEGX

El MEGX (monoetilglicinexilidil) es un metabolito de la lidocaína que se produce mediante la acción del citocromo P-450 a su paso por el hígado. Niveles elevados de MEGX equivalen a una buena función hepática. El grupo de Hannover es el que más experiencia tiene con esta prueba, que consiste en la administración intravenosa de lidocaína al donante y la posterior determinación de los niveles de MEGX (36,37,151). Se han relacionado los niveles inferiores a 90 mg/l a los 15 minutos

de la inyección de lidocaína con un FPI y una peor supervivencia al mes y a los 3 meses. Actualmente se están recogiendo nuevos resultados para establecer la eficacia de este método de evaluación del hígado donante.

6.6.4.3. NIVELES DE ATP EN EL HÍGADO DONANTE.

Tanto a nivel experimental como a nivel clínico se ha observado una buena correlación entre los niveles de ATP, obtenidos en el tejido hepático mediante cromatografía líquida de alta resolución, y la función inmediata del hígado trasplantado (152,295). Sin embargo, todavía no se ha establecido una relación clara con la DII.

6.6.4.4. POTENCIAL REDOX MITOCONDRIAL HEPÁTICO (AKBR).

La proporción de cuerpos cetónicos en sangre arterial (acetoacetato/hidroxiacetato) se corresponde con el estado del intercambio energético mitocondrial. Yamaoka et al han observado el AKBR en 40 donantes cadáver y en 13 donantes vivos. Ninguno de los donantes vivos tenían niveles inferiores a 0,7. En cambio, en el grupo de donantes cadáveres aquellos que tenían un cociente bajo presentaban un riesgo elevado de FPI y menor supervivencia (62% vs 100%),(330).

6.6.4.5. ACLARAMIENTO DE VERDE DE INDOCIANINA.

El verde de indocianina es un colorante que es captado exclusivamente por los hepatocitos y excretado casi en su totalidad a través de la bilis, sin presentar circulación enterohepática. Su aclaramiento representa la capacidad de extracción del hepatocito y el estado del flujo sanguíneo hepático, y constituye una prueba clásica para determinar la función hepática. Diversos estudios la han empleado como marcador de la función hepática en el donante (36,325) y en el receptor (126). Aunque los estudios se han realizado en un número limitado de casos, los resultados son muy prometedores y de aplicación clínica práctica, especialmente con la simplificación de la técnica de determinación descrita por Wesslau et al (325).

6.7. ASPECTOS NUTRICIONALES

La mayor parte de los donantes permanecen en la UCI durante más de tres días, como media, hasta que el hígado es extraído. Durante este tiempo el posible donante recibe esencialmente sueroterapia intravenosa. Habitualmente estos sueros no contienen nutrientes ni vitaminas, e incluso carecen del suficiente aporte calórico. La glucosa se administra muy frecuentemente sin tener en

cuenta que el empleo metabólico del hidrato de carbono está alterado por los cambios hormonales que sufre el paciente. Se podría decir que "el estado nutricional del donante puede parecerse al estado de inanición" (Boudjema, 1990), (27). El hígado es un órgano muy sensible a las restricciones calóricas y nutricionales, y sus reservas de glucógeno, nucleótidos de adenina, proteínas y péptidos como el glutatión se agotan pronto (7). De esta forma, el hígado disminuye su capacidad de resistencia ante el "stress" adicional que supone la preservación hipotérmica y la posterior *reperfusión*, por la carencia de sustratos energéticos disponibles de forma inmediata. Por otra parte, también se depleciona de las sustancias antioxidantes naturales que evitan la formación de radicales libres (97).

Estas hipótesis han puesto las bases de la investigación experimental en modelos de trasplantes en ratas, conejos y cerdos. En ellos ha quedado demostrado que los hígados mal nutridos toleran peor tanto la preservación como la *reperfusión* (12,27,319). Parece que unas reservas suficientes de glucógeno son necesarias para la síntesis de ATP. Pattou et al obtuvieron mejores resultados funcionales con la infusión de fructosa, glucosa y glutamina antes de la realización de la extracción hepática a los cerdos, con objeto de restituir las reservas de glucógeno de dichos órganos (223). Aparte de los resultados funcionales, otros estudios han focalizado su atención sobre la viabilidad de las células endoteliales hepáticas que, como el grupo de Toronto ya ha demostrado, son las más sensibles a la isquemia fría (117). La lesión microvascular producida por la isquemia fría es mucho menor en las ratas que han recibido un suplemento de glucosa cuando se comparan con grupos de ratas que no recibieron este suplemento, según se ha observado analizando estudios morfológicos y parámetros funcionales (199). De estos estudios deducimos que un manejo nutricional adecuado del donante debería reducir la incidencia de disfunción hepática tras el trasplante.

6.8. LA BIOPSIA HEPÁTICA.

6.8.1. TÉCNICA.

Dentro del protocolo de trasplante hepático se incluye el estudio de las biopsias en cuña realizadas en "tiempo 0", esto es, durante la extracción o implantación, y las obtenidas como consecuencia de una reintervención. El resto de las biopsias necesarias, bien como parte del protocolo de seguimiento o como consecuencia de alguna alteración funcional, se realizan mediante punción-aspiración.

La biopsia quirúrgica, cuando es suficientemente profunda, de bordes finos y se fija

rápidamente, facilita el mejor examen histológico posible, ya que la alteración arquitectural es mínima (268). La cantidad de tejido que habitualmente se obtiene es de varios gramos de peso, y ello permite realizar diferentes técnicas de fijación y tinción con la misma muestra. Esto contrasta con los 10-100 mg de tejido que se obtienen con la punción-aspiración. El gran problema que puede presentarse al realizar la biopsia en cuña es la obtención de una muestra superficial, que contenga casi únicamente la cápsula. La biopsia con punción-aspiración con aguja fina es suficiente para el control postoperatorio del enfermo y para el diagnóstico de la disfunción del injerto (148).

6.8.2. PROTOCOLIZACIÓN.

El departamento de anatomía patológica ostenta un papel insustituible dentro del programa de trasplante hepático, pues interviene en el diagnóstico de la enfermedad original, en la evaluación del hígado donante, en la monitorización de la disfunción del órgano trasplantado y en la determinación de las causas de pérdida del injerto (70).

Aunque algunos grupos de trasplante emplean la biopsia únicamente como herramienta diagnóstica cuando acontece una disfunción hepática, otros grupos la emplean dentro de un protocolo establecido, que pretende alcanzar los siguientes objetivos: 1) identificación de condiciones asintomáticas, 2) obtención de material para poder establecer futuras comparaciones, y 3) estudiar protocolos de investigación (69). En la Clínica Mayo se obtienen biopsias de forma sistemática: antes de la extracción, al terminar la reperusión (día 0), a la semana, a las 3 semanas, a los 3, 6 y 12 meses, y después anualmente. Esta sistemática es propugnada por la escasa incidencia de complicaciones graves (2 de 550 biopsias), puesto que no se ha descrito la pérdida de ningún injerto ni receptor por la toma de biopsias (69).

6.8.3. CARACTERÍSTICAS.

Se pueden definir unas peculiaridades únicas de la biopsia hepática dentro del contexto de un trasplante hepático (57):

1. Urgencia, pues el procesamiento, estudio e informe deben ser prioritarios.
2. Vigencia limitada, puesto que la morfología puede cambiar con una rapidez inusitada, pudiendo perder su valor diagnóstico pasadas 48-72 horas.
3. Histopatología clínica, porque el diagnóstico debe realizarse con una colaboración estrecha entre el cirujano y el patólogo, con un seguimiento clínico minucioso del paciente (58).

4. Plurietiología, ya que no se debe olvidar que pueden obtenerse diferentes diagnósticos dentro de una misma muestra de tejido.

6.8.4. EVALUACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA DEL HÍGADO DONANTE.

En la mayor parte de los casos la biopsia de “tiempo 0” revela una arquitectura hepática normal. Ocasionalmente pueden observarse áreas subcapsulares o centrales de necrosis (258). Otras veces pueden descubrirse zonas con disociación de hepatocitos.

6.8.4.1. ESTEATOSIS DEL DONANTE.

El hallazgo más importante en la biopsia de “tiempo 0” es la aparición del "cambio graso" en diversos grados de severidad. Un grado severo de esteatosis hepática supone que más de dos tercios de los hepatocitos contienen gotas de grasa, el grado moderado cuando entre un tercio y los dos tercios de los hepatocitos contiene grasa, y el grado leve cuando menos de un tercio de los hepatocitos están afectados. El cambio graso se ha asociado, como ya hemos dicho, al FPI y a la DII (56,234,306). El hígado con esteatosis se hace más sensible a las lesiones de preservación (3). Después de varios días, el hígado se recupera satisfactoriamente de su alteración funcional. Cuando el grado de severidad es máximo, los trabajos publicados hasta este momento no aconsejan su implantación (62,134,183, 184,234,306). En los casos de esteatosis moderada, Strasberg preconiza su empleo siempre y cuando no se asocie con otros factores de riesgo conocidos, puesto que esta asociación parece relacionada con el desarrollo de DII (293).

6.8.4.2. DEGENERACIÓN HIDRÓPICA.

La degeneración hidrópica es otro de los cambios que pueden observarse en la biopsia de “tiempo 0”, y se asocia al FPI (62). Esta lesión se produce porque las células son incapaces de transportar fuera de la membrana el sodio que se incorpora pasivamente desde el espacio extracelular. Las lesiones de las mitocondrias y de la membrana celular parecen ser las responsables de este fenómeno. En algunos casos puede observarse una hepatitis crónica activa o persistente que no tenía traducción analítica ni macroscópica (84).

6.8.4.3. HEPATITIS QUIRÚRGICA O CAMBIOS ATRIBUIDOS A LA PRESERVACIÓN.

En la biopsia de “tiempo 0” que se realiza después de la reperusión del injerto es frecuente descubrir "la presencia de leucocitos neutrófilos en las interfases periportal y pericentral, algunas

necrosis monocelulares diseminadas en el lobulillo y la existencia de necrosis hemorrágica pericentral que permiten graduar en leve, moderado o severo el daño atribuido a la preservación" (Colina, 1993), (57). Sin embargo, no existe una correlación individual significativa entre estos grados y la funcionalidad del injerto en los primeros días (135). Se suele considerar esta alteración como una consecuencia de la preservación, manipulación quirúrgica y empleo de retractores (279). Sin embargo, cabe la posibilidad, aún no estudiada, de que represente una respuesta humoral temprana de un huésped sensibilizado (84).

Lo expuesto en los párrafos precedentes se refiere al análisis realizado con el microscopio óptico. A continuación nos ocuparemos del análisis ultraestructural al microscopio electrónico.

CÉLULA SINUSOIDAL	HEPATOCITO
<i>Antes de la implantación</i>	<i>Antes de la implantación</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Vacuolización celular • Separación del espacio intercelular con pérdida del espacio de Disse 	<ul style="list-style-type: none"> • Vacuolización grasa • Disminución de la matriz mitocondrial • Pérdida de las microvellosidades de la superficie endotelial • Pérdida de las microvellosidades de la superficie biliar • Glucógeno en cantidades detectables • Reticulo endoplásmico rugoso turgente
<i>Después de la implantación</i>	<i>Después de la implantación</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Aumentan restos celulares • Mayor separación intercelular • Células de Kupffer que contienen vacuolas • Acúmulo de células inflamatorias en lugares de lesión endotelial 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la vacuolización grasa • Separación de islotes citoplásmicos • Formación de material electrodensó • Mitocondrias hinchadas • Reticulo endoplásmico rugoso dilatado • Adhesión plaquetaria y de fibrina en pacientes con pruebas cruzadas positivas

TABLA 8: Alteraciones ultraestructurales en el trasplante hepático.

Elaboración personal con datos de Carles (40), Kakizoe (135), y Otto (215).

6.8.4.5. ANÁLISIS ULTRAESTRUCTURAL.

Se conoce que la lesión de preservación más importante radica en la célula sinusoidal, y dicha lesión consiste en hinchamiento celular, con separación intercelular y acúmulo de células inflamatorias (135). Es también característico observar signos de activación celular tanto en las células de Kupffer como en las células endoteliales (40). Al final de la reperfusión la lesión endotelial predomina sobre la hepatocitaria (215). Algunos hepatocitos se observan con signos de muerte celular. El edema celular del hepatocito y de la célula sinusoidal que se observaba tan

frecuentemente con la solución de Collins, se ve muy reducido con la de Wisconsin (297). En la tabla 8 se resumen los principales hallazgos observados al microscopio electrónico.

6.8.5. CATEGORIAS DIAGNÓSTICAS.

El espectro de los cuadros histopatológicos postrasplante es limitado y pueden agruparse en categorías diagnósticas (58,168). Así, cualquier biopsia después de un trasplante puede corresponder a una o más de las siguientes categorías:

6.8.5.1. RECHAZO AGUDO O CELULAR.

El rechazo agudo se caracteriza por un infiltrado portal mixto, compuesto frecuentemente por eosinófilos, acompañado de lesión ductal y/o endotelitis. Siguiendo a Snover, se clasifica en cuatro grados de severidad: compatible con rechazo, cuando se ve un infiltrado inflamatorio con escasa lesión ductal y sin endotelitis relevante; grado I, cuando se observa la triada morfológica (infiltrado, lesión ductal y endotelitis); grado II, presentación de la triada con afectación de más del 50% de los ductos interlobulillares; y, grado III, en el cual aparece también necrosis hepatocitaria (279,280).

6.8.5.2. RECHAZO CRÓNICO O VASCULAR.

El rechazo crónico es el motivo más frecuente de biopsia, junto a la hepatitis crónica, después de pasados cien días tras el trasplante (16). Se observan una endarteriopatía fibro-obliterativa, con o sin macrófagos espumosos, unas lesiones en los ductos (ductopenia del 50% y cambios epiteliales), con colestasis y atrofia centrolobulillar (69).

6.8.5.3. NECROSIS CELULAR O ALTERACIÓN EN LA VASCULARIZACIÓN.

Esta lesión se caracteriza por áreas de infarto focales o zonas de necrosis centrolobulillar (69). Cuando viene asociada a signos de rechazo agudo se considera como una isquemia dependiente de la endotelitis (57). La causa más frecuente de infarto hepático es la trombosis de uno de los grandes vasos. La hipoperfusión y el estado de shock pueden producirlo también sin que exista trombosis vascular (168). Puede observarse en donantes con bajo gasto cardiaco o cuando ha existido un intervalo largo entre la preservación y la vascularización del hígado. La desproporción entre el tamaño del hígado y el lecho hepático puede ocasionar infartos subcapsulares en zonas so-metidas a presión, circunstancia ésta que debe tenerse presente al

realizar el diagnóstico diferencial (84).

6.8.5.4. PATOLOGÍA BILIAR.

La obstrucción y la infección del árbol biliar pueden suceder en cualquier momento después de un trasplante. La irrigación especial de la vía biliar, dependiente de ramas de la arteria hepática, puede verse comprometida y producir el cuadro de colangiopatía isquémica. Éste se caracteriza por proliferación ductulillar periportal, con infiltrados neutrofilicos, acompañados de precipitados biliares y colestasis (58).

Dentro del apartado de patología biliar se encuentra la “colestasis funcional o inespecífica”, descrita por Williams (329). Los hallazgos microscópicos típicos son la colestasis centrolobulillar, intracelular y canalicular, con hepatocitos con cambio hidrópico. A veces se observan lisis hepatocitaria focal y proliferación ductal. El infiltrado inflamatorio no suele ser relevante. La lesión suele comenzar entre el quinto y el noveno día postrasplante, y dura aproximadamente de ocho a diez días, después de los cuales desaparece paulatinamente (5). Los enzimas de citolisis se elevan mucho durante los primeros cuatro días después del trasplante. La fosfatasa alcalina y la bilirrubina también se elevan cuando la lesión comienza a resolverse. La función sintética del hígado se encuentra preservada (*tiempo de protrombina normal y ausencia de encefalopatía*).

Williams et al han atribuido esta disfunción celular a la lesión mitocondrial producida por la isquemia y la preservación del injerto. Aunque tiende a aparecer más en hígados procedentes de donantes hemodinámicamente inestables y con tiempos de isquemia largos en solución de Collins, puede aparecer sobre un injerto que parecía poseer todas las garantías de éxito (328).

Característicamente esta alteración regresa completamente si no se sobreañade ninguna complicación. Su principal significado clínico consiste en la realización del diagnóstico diferencial con el rechazo agudo y en la evaluación de los cambios metabólicos que afectan a la farmacocinética de la ciclosporina A.

6.8.5.5. INFECCIÓN VIRAL.

La infección aguda por virus puede producir un cuadro muy similar al del rechazo agudo. Su diagnóstico diferencial es de gran importancia, puesto que el objetivo del tratamiento es completamente diferente (79). La reducción de la inmunosupresión está indicada en caso de infección viral, mientras que en el rechazo es necesario incrementarla. El virus más frecuentemente implicado es el CMV, aunque también se han descrito casos de Epstein-Barr y adenovirus (327).

II. MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

1. HIPÓTESIS DE TRABAJO. POBLACIÓN DE ESTUDIO Y MUESTRA.

1.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO.

El servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital 12 de Octubre comenzó el programa de trasplante hepático en el año 1985. Hasta el mes de diciembre de 1995, se habían realizado 450 trasplantes hepáticos ortotópicos. Desde que nuestro grupo observó una elevada prevalencia de esteatosis hepática en los injertos que presentaron un fallo primario del injerto (56), se está llevando a cabo un estudio de la prevalencia de la esteatosis en el hígado donante y de su posible influencia en el funcionamiento del injerto en el receptor.

1.2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.

1.2.1. HIPÓTESIS CONCEPTUAL.

La aparición de esteatosis hepática, en el examen anatomopatológico de un hígado donante previamente sano, está relacionada con un mal funcionamiento inmediato del injerto hepático en el receptor.

1.2.2. HIPÓTESIS OPERATIVA.

La esteatosis hepática de grado moderado o severo que aparece en las biopsias de “tiempo 0” se asocia con la disfunción inicial del injerto.

1.3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

1. Demostrar que la prevalencia de esteatosis hepática (micro y/o macroesteatosis) en los hígados procedentes de donantes previamente sanos es elevada, y mayor que la publicada en la literatura hasta este momento.

2. Valorar la utilidad y fiabilidad de diferentes métodos anatomopatológicos para detectar la esteatosis. Para ello, comparamos las técnicas convencionales de tinción con hematoxilina eosina, procesadas en congelación o en parafina, la técnica especial de detección de grasas (Sudán III) y la técnica de cortes en semifino incluidos en resina y teñidos con azul de toluidina.

3. Valorar los mecanismos etiopatogénicos que, actuando sobre el donante, pudieran ser los responsables de la aparición de la esteatosis hepática: enfermedades previas, tratamiento en la unidad de cuidados intensivos (medicación y aspectos nutricionales), trauma y causa de muerte cerebral.

4. Estudiar las relaciones existentes entre la esteatosis encontrada en el hígado donante, el funcionamiento inmediato en el receptor y las supervivencias del injerto y del receptor.

1.4. MUESTRA.

Durante un período de 18 meses, desde noviembre de 1993 hasta abril de 1995, se han realizado 96 extracciones hepáticas a posibles donantes. De éstos, 17 hígados se rechazaron por algún motivo y 79 se implantaron a un receptor.

Del estudio que nos proponíamos realizar hemos excluido aquellos hígados donantes de los que carecíamos del material anatomopatológico suficiente para la investigación, y que han supuesto 6 hígados de candidatos que fueron rechazados y 7 hígados que fueron trasplantados. Por tanto, nuestra muestra incluye un total de 83 órganos, de los cuales 11 corresponden a hígados donantes que se rechazaron y 72 a hígados que fueron implantados en un receptor, tal como se expone en la tabla 9.

Período: Noviembre 1993- Abril 1995	MATERIAL INSUFICIENTE*	MATERIAL SUFICIENTE
HÍGADOS RECHAZADOS n=17	6	11
Esteatosis n=11	1	10
Fibrosis-cirrosis n=3	3	0
Hepatitis crónica n=1	1	0
Isquemia n=2	1	1
HÍGADOS TRASPLANTADOS n=79	7	72
MUESTRA		83

* Material insuficiente: aquellos hígados de los que se pudo obtener material biopsico suficiente o adecuado para realizar al menos una técnica de tinción con Sudán y una técnica en semifino.

TABLA 9: Muestra de estudio.

2. METODOLOGÍA EN EL MANEJO DE LA MUESTRA.

A continuación exponemos el procedimiento de selección de donantes y receptores, las características de la extracción hepática y de la implantación del injerto en el receptor, el proceso de obtención de las biopsias y la descripción de las técnicas anatomopatológicas utilizadas.

2.1. DONANTES: SELECCIÓN, CARACTERÍSTICAS Y EVALUACIÓN MACROSCÓPICA DEL HÍGADO.

2.1.1. SELECCIÓN Y CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL DONANTE.

La selección de donantes se hizo de acuerdo con el protocolo de trasplante hepático del Hospital 12 de Octubre, elaborado por el Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales. Los donantes debieron seguir, aunque de una forma flexible, los siguientes criterios:

- Muerte cerebral, cumpliendo los requisitos legales previstos en nuestro país en el Real Decreto 426/1980, que desarrolla la Ley 30/1979
- Edad comprendida entre 6 meses y 60 años.
- Causa de muerte cerebral, comprendida principalmente entre:
 - a) Traumatismo craneoencefálico (TCE).
 - b) Accidente cerebro-vascular no producido por trauma (ACV).
 - c) Anoxia cerebral
 - d) Tumor cerebral primario.
- Criterios de función renal y estabilidad hemodinámica:
 - a) Presión arterial mayor de 100 mm Hg.
 - b) Presión venosa central mayor de 5 cm H₂O.
 - c) Presión parcial de oxígeno y saturación de Hb satisfactorias.
 - d) Diuresis mayor de 50 ml/h y creatinina sérica normal al ingreso; o bien, si existe alteración de estos parámetros, que responda a una hidratación agresiva.
 - e) Empleo de dopamina sin sobrepasar la dosis de 10 µg/kg/min.
 - f) En caso de que se requiriera vasopresina para tratar una diabetes insípida secundaria al TCE, este agente debió ser administrado con precaución, ya que puede disminuir el flujo esplácnico (247).

- Contraindicaciones:

- a) Enfermedad hepatobiliar primaria o secundaria preexistente.
- b) Traumatismo hepático y/o rotura visceral (deben valorarse), o infección intraabdominal.
- c) Intoxicación.
- d) Parada cardíaca (a valorar).
- e) Períodos prolongados de hipotensión o hipoxia previos a la muerte.
- f) Estancia en UCI superior a 7 días (a valorar).
- g) Aumento de la bilirrubina directa y/o transaminasas por encima de sus límites normales (a valorar).
- h) Cirugía abdominal o hepatobiliar previa (a valorar).

Cumpliendo estos criterios hemos estudiado las características de 83 donantes, de los cuales 11 se rechazaron y 72 se trasplantaron. La edad media fue de 37,66 años (0,2-72). El 12% (n=10) fueron donantes menores de 15 años y casi la cuarta parte (24,1%), menores de 20 años. En la figura 4 mostramos la distribución por grupos de edad.

La distribución según el sexo fue: 50 (60,2%) hombres y 33 (39,8%) mujeres. El peso medio de los donantes fue de 65,50 Kg (rango: 3-110); y si consideramos únicamente a los donantes adultos fue de 72,23 (rango: 40-110). Su índice de masa corporal (IMC) medio fue de 25,03 Kg/cm² (rango: 10,63-45,65); y de 25,89 Kg/cm² en el grupo de adultos (rango: 17,78-45,65). La talla media fue de 158,20 cm (rango: 53-184); y de 167,00 en el grupo de adultos (rango: 148-184).

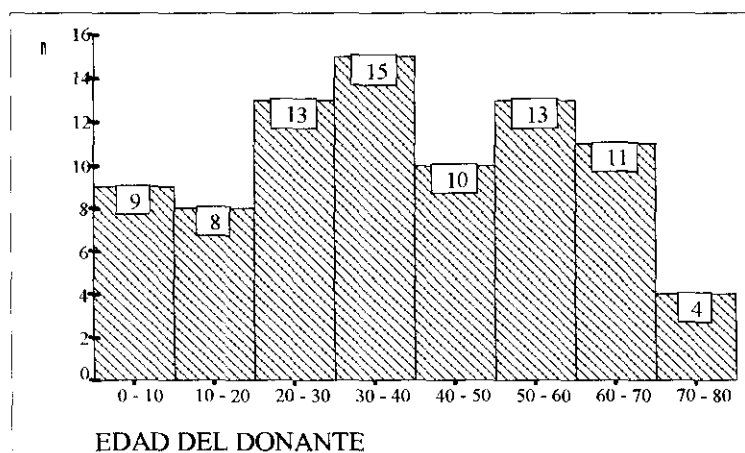


FIGURA 4 : Histograma de la edad de los donantes.

Pocos donantes tenían algún antecedente de interés: hipertensión arterial en 18 casos (21,7%), broncopatía crónica en 4 casos (4,8%), diabetes en 3 casos (3,6%) y cardiopatía en 1 caso (1,2%). Por el interrogatorio familiar sólo 4 donantes (4,8%) tenían historia de consumo excesivo de alcohol.

El tiempo medio de estancia en la unidad de cuidados intensivos fue de 63,24 horas (2,6 días), con un mínimo de 10 horas (0,4 días) y un máximo de 284 horas (11,8 días). La causa de muerte cerebral más frecuente fue el accidente cerebrovascular (n=43; 51,8%), seguida del traumatismo craneoencefálico (n=35; 42,2%). Otras causas fueron la parada cardio-respiratoria (n=3), una intervención quirúrgica en el sistema nervioso central (n=1) y la asfixia (n=1). En 41 casos (49,39%) las extracciones se realizaron dentro de la provincia de Madrid, y en 21 casos (25,30%) en nuestro Hospital 12 de Octubre.

El 40% de los donantes precisó transfusiones de sangre para mantener unas cifras de hematocrito superiores a 28-30.

2.1.2. EVALUACIÓN MACROSCÓPICA DE LA MORFOLOGÍA DEL HÍGADO.

La valoración macroscópica y posterior extracción hepática fueron realizadas por el equipo quirúrgico del Servicio de Cirugía del Hospital 12 de Octubre, formado por cinco cirujanos. Éstos han sido los encargados de evaluar el hígado del donante durante la extracción, excepto en cinco ocasiones en las que el hígado fue enviado desde el lugar de origen, y por tanto fue valorado inicialmente por un equipo quirúrgico diferente. Desde el comienzo de nuestro estudio en noviembre de 1993, el cirujano ha evaluado de una forma objetiva las diferentes características morfológicas del órgano:

- Color: amarillento y/o isquémico, o buena coloración.
- Tacto: duro o blando.
- Superficie: rugosa o lisa.
- Bordes: romos o afilados.
- Brillo: deslustrado o brillante.
- Dibujo: parcheado u homogéneo.

Esta valoración ha sido recogida de una forma global asignando una puntuación a cada una de las características morfológicas y sumando los diferentes valores (tabla 10). De esta forma hemos obtenido una nueva variable de estudio que denominaremos “aspecto macroscópico sospechoso”.

Igualmente el cirujano notificó si el hígado se había puesto amarillo al perfundirlo, y si la perfusión había sido satisfactoria o insatisfactoria.

1.-COLOR	Amarillento y/o Isquémico	Bueno
Puntos	1	2
2.-BRILLO	Deslustrado	Brillante
Puntos	1	2
3.-SUPERFICIE	Irregular	Lisa
Puntos	1	2
4.-TACTO	Duro	Blando
Puntos	1	2
5.-BORDES	Romos	Afilados
Puntos	1	2
6.-DIBUJO	Parcheado	Homogéneo
Puntos	1	2
ASPECTO MACROSCÓPICO	1+2+3+4+5+6	
PERFUSIÓN	Mala	Buena
Puntos	1	2

TABLA 10: Protocolo de valoración del aspecto macroscópico del hígado.

En caso de existir la sospecha de estar ante un hígado patológico por el resultado de la valoración macroscópica (hepatitis, isquemia o esteatosis), se esperaba al procesamiento de la muestra anatomopatológica obtenida antes de la extracción para tomar la decisión final sobre su implantación o no en el receptor.

2.2. RECEPTORES: SELECCIÓN Y CARACTERÍSTICAS

2.2.1. SELECCIÓN Y CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL RECEPTOR.

Habitualmente la selección de los receptores se realiza valorando la etiología de la enfermedad, los informes previos de los pacientes, la situación clínica actual y el pronóstico. Dicha selección se lleva a cabo de una forma conjunta por los Servicios de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales, Medicina del Aparato Digestivo y Gastroenterología Pediátrica. Una vez elegidos los posibles candidatos, se incluyen en el protocolo preoperatorio y son evaluados por los Servicios de Anestesiología, Cuidados Intensivos y Hematología. El protocolo de estudio preoperatorio del receptor incluye:

- Evaluación clínica general y por sistemas. Valoración de la historia previa y de las posibles complicaciones.
- Estudio del aparato respiratorio: exploración, pruebas de función respiratoria,

gasometría arterial basal y radiografía de tórax.

- Estudio cardio-circulatorio: exploración, electrocardiograma y consulta al Servicio de Cardiología.
- Estudio urogenital: ecografía y exploración ginecológica.
- Estudio neurológico: con consulta al Servicio de Oftalmología.
- Estudio maxilofacial: ortopantomografía y consulta al Servicio de Cirugía Maxilofacial.
- Estudio inmunológico: tipaje HLA.
- Estudio digestivo: endoscopia si lo precisa, ecografía-Doppler abdominal, angiografía abdominal en caso necesario, y TAC en determinados casos, imprescindible en enfermos con neoplasias.
- Estudio del aparato locomotor: exploración, radiografía de columna lumbo-sacra y manos.
- Estudios de laboratorio:
 - Hematología, incluyendo:
 - Análisis de sangre (H-6000).
 - Estudio de coagulación.
 - Bioquímica, incluyendo:
 - SMAC.
 - Alfa-fetoproteína
 - CEA (antígeno carcinoembrionario), en enfermos con neoplasia.
 - Amilasemia.
 - Mg, Cu y Zn en sangre y orina de 24 horas.
 - Proteinograma.
 - Colinesterasa.
 - Amoniacó.
 - Aclaramiento de creatinina.
 - Sistemático de orina.
 - Microbiología, incluyendo:
 - Serología de Hepatitis A, B, C, D.
 - Serología de sífilis: RPR y hemaglutinación.
 - Serología de CMV(citomegalovirus), virus Herpes (simple y varicela-

zóster), EBV (virus de Epstein-Barr) y Toxoplasma.

- HIV.

- Tuberculina.

- Hemocultivos, frotis faríngeo y cultivos de heces, orina y vagina.

- En pacientes tumorales se realizó también gammagrafía ósea y TAC cerebral.

En nuestro estudio se han incluido 72 trasplantes hepáticos ortotópicos realizados en 68 pacientes receptores, puesto que hubo 6 retrasplantes. Las causas de la insuficiencia hepática que hicieron necesario el trasplante en nuestros receptores se reflejan en la figura 5.

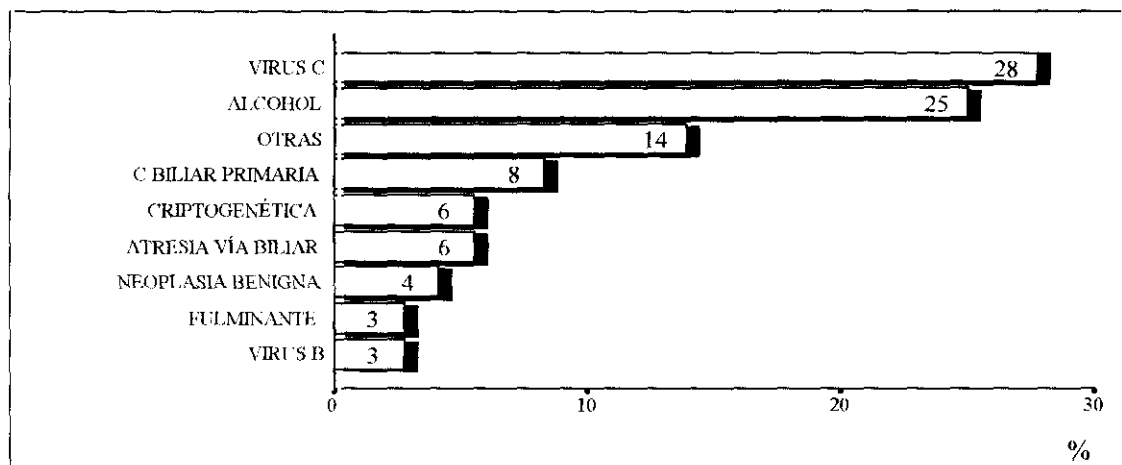


FIGURA 5: Principales causas de insuficiencia hepática terminal en los receptores.

La infección por el virus de la hepatitis C y la hepatopatía alcohólica fueron el origen más frecuente de la insuficiencia hepática, seguidas de la cirrosis biliar primaria y la cirrosis criptogenética. Existe un grupo misceláneo de hepatopatías en el que se incluyen el hepatocarcinoma sobre hígado cirrótico (n=1), la porfiria cutánea tarda (n=1), la ductopenia idiopática del adulto (n=1), el síndrome de Alagille (n=1) y el síndrome de Kasabach-Merritt (n=1), entre otros. Otras indicaciones se produjeron por el fracaso de un THO previo como consecuencia de: la trombosis de la arteria hepática (n=1), el rechazo crónico (n=1), la colangiopatía isquémica (n=2), la colangiopatía infecciosa (n=1) y el fallo primario del injerto (n=1).

El 56,6% (n=47) de los receptores fueron hombres y el 30,1% (n=25) mujeres, con una edad media de 40,49 años (rango: 0,1-63). El peso medio y la talla media de los receptores fueron de 60,7 Kg y 150,7 cm, respectivamente.

2.2.2. CLASIFICACIÓN DE CHILD-PUGH

Esta clasificación de Child, modificada por Pugh, la utilizamos para valorar de modo general la función hepática de los receptores. Según la puntuación final obtenida, los enfermos se clasificaron por grados: 1) grado A: 5-6 puntos; 2) grado B: 7-9 puntos; 3) grado C: 10-15 puntos.

En nuestra serie, antes del trasplante hepático, los estadios de Child-Pugh en los que se encontraban los receptores fueron: en estadio A, el 9,2%; en estadio B, el 55,4%; y, en el estadio C, el 35,4%.

2.2.3. COMPATIBILIDAD SANGUÍNEA ENTRE EL DONANTE Y EL RECEPTOR.

De los 72 trasplantes estudiados, 64 (88,8%) se realizaron con injertos compatibles idénticos (isogrupo), mientras que 8 (12,2%) se efectuaron con injertos compatibles no idénticos. Por tanto, ningún trasplante se realizó con injertos incompatibles.

2.3. EXTRACCIÓN HEPÁTICA.

Las extracciones fueron realizadas por cinco cirujanos diferentes, con amplia experiencia en trasplante hepático, *excepto en cinco ocasiones (6%) en que los hígados los extrajo el equipo quirúrgico del hospital de origen, y fueron enviados a continuación a nuestro centro hospitalario.*

La técnica habitual utilizada fue la de extracción multiorgánica. La extracción hepática estándar requiere habitualmente unas 2 a 2,5 horas para su realización. Después de evaluar macroscópicamente el hígado donante, se procede a la toma de la primera biopsia hepática. Posteriormente, se inicia el abordaje del retroperitoneo, levantando el colon derecho y el intestino, hasta alcanzar la base del mesocolon, donde se disecciona y rodea con ligaduras el origen de la arteria mesentérica superior. Después, el tejido linfograso que rodea la aorta infrarrenal es seccionado, para cortar, entre ligaduras, la arteria mesentérica inferior. Se preparan entonces la aorta y la vena cava para su posterior canulación y perfusión. En el hilio hepático se secciona el colédoco lo más distalmente posible. A continuación se realiza un lavado de la vía biliar a través del fundus vesicular. La disección vascular hiliar se inicia con la ligadura y sección de los vasos pilóricos y de la arteria gastroduodenal. Siguiendo este plano horizontal nos situamos por debajo de la arteria hepática, llegando hasta el tronco celiaco donde se liga y secciona la arteria esplénica. Tractionando hacia arriba de la curvatura menor gástrica se ligan y seccionan los vasos gástricos izquierdos.

Inmediatamente después se identifica la aorta supraceliaca tras la sección del pilar derecho

del diafragma, y se pasa una ligadura fuerte a su alrededor. Posteriormente, se disecciona el tronco venoso porto-espleno-mesaraico seccionando transversalmente el páncreas. La vena esplénica es preparada para perfundir el sistema venoso hepático. En este momento se hepariniza al cadáver, y los extremos distales de la arteria aorta y la vena cava se ligan, junto con la aorta supraceliaca, la arteria mesentérica superior y la vena mesentérica superior. Comienza la perfusión a través de la aorta y la vena esplénica, recogiendo el contenido por el tubo de la vena cava. Durante la perfusión se completa la hepatectomía mediante la sección del diafragma, aurícula derecha, glándula suprarrenal derecha, aorta y cava por encima de los vasos renales.

En tres ocasiones fue necesario emplear una técnica de extracción rápida ante la inestabilidad hemodinámica del donante y el riesgo inminente de parada cardíaca. Ésta consiste en la ligadura y sección de la arteria mesentérica inferior, con canulación de la vena mesentérica inferior y de la aorta infrarrenal. Posteriormente, se liga la aorta supraceliaca, momento en el que ya se puede iniciar la perfusión. De esta forma es posible iniciar la perfusión en 15-20 minutos (288).

La perfusión siempre se realizó con solución de Wisconsin, con un volumen medio utilizado de 3800 ml (rango: 500-7000): 2100 en donantes pediátricos y 4100 en adultos. El tiempo que duró la perfusión con solución de Wisconsin en nuestros donantes fue de 28,75 min (rango: 15-100).

2.4. PREPARACIÓN DEL INJERTO EN BANCO.

Una vez en el hospital, si la extracción fue fuera del mismo, o bien en otro quirófano, si fue en el Hospital 12 de Octubre, se procedió a la disección minuciosa de las estructuras vasculobiliares, así como a la búsqueda de anomalías en las mismas para subsanarlas en caso de que fuera preciso. Todo este proceso lo realizó el mismo cirujano que hizo la extracción, y se lleva a cabo con el hígado sumergido en solución de Wisconsin entre 0°C y 4°C. En este tiempo se extrae la segunda muestra para el estudio anatomopatológico.

2.5. INTERVENCIÓN EN EL RECEPTOR.

2.5.1. TÉCNICA QUIRÚRGICA.

En todos los pacientes pudo llevarse a cabo la implantación del hígado donante en el receptor mediante la técnica de preservación de la vena cava o "*piggy-back*". Se utiliza una incisión subcostal bilateral con prolongación media en dirección craneal (en "Mercedes"). Se colocan valvas tractoras subcostales para la preparación del campo y, tras la exploración abdominal, se inicia la liberación del hilio hepático, aislando la vía biliar, la arteria hepática y la

vena porta. Las dos primeras se ligan y seccionan para permitir un acceso adecuado a la vena porta y facilitar posteriormente la hepatectomía. A continuación se libera la vena cava inferior infrahepática, retrohepática y suprahepática, y se finaliza con la preservación de la vena cava del receptor, mediante la sección entre ligaduras de los confluentes venosos del lóbulo caudado.

La colocación del injerto comienza por la vena cava suprahepática, utilizando sutura continua de polipropileno de 3/0, anastomosando la vena cava superior del injerto con la confluencia de las suprahepáticas del receptor en su vena cava suprahepática. Después se anastomosa la vena porta con 7/0.

Habitualmente después de terminar las anastomosis venosas se retiran los “clamps” vasculares, y comienza la reperfusión hepática. La reconstrucción de la arteria hepática se hace con hilo trenzado de 7/0 en puntos sueltos. Una vez finalizada ésta, se espera durante aproximadamente 60 minutos para realizar hemostasia y valorar la función del injerto, según la producción de bilis.

La reconstrucción de la vía biliar se hace fundamentalmente con dos técnicas: la colédoco-coledocostomía y la hepático-yeyunostomía. Se utilizaron puntos entrecortados de sutura reabsorbible de 5/0.

Se colocan 3 drenajes aspirativos de Jackson-Pratt: uno en el espacio subfrénico derecho, otro en el espacio subhepático derecho y otro en la celda esplénica.

2.5.2. TIEMPOS QUIRÚRGICOS

Hemos considerado como tiempo de isquemia total al tiempo que transcurre desde el momento en que se clampa la aorta en el donante hasta que se realiza la reperfusión hepática en el receptor, una vez que se concluye la anastomosis portal. Este tiempo se compone de los periodos de isquemia fría y de isquemia caliente. El tiempo de isquemia fría dura desde que se clampa la aorta en el donante y comienza la perfusión, hasta que se extrae el hígado de la inmersión en la solución de preservación para comenzar las anastomosis venosas. El tiempo de isquemia caliente corresponde al tiempo durante el cual el hígado permanece fuera de la inmersión en solución de preservación. Este último transcurre en el campo operatorio hasta que se concluyen las anastomosis venosas.

TIEMPOS	Media		Rango (Máximo-mínimo)	Desviación estándar
	min	horas		
Perfusión (Wisconsin)	28,75	0,47	85 (15-100)	14,54
Isquemia fría	363,81	6,06	734 (141-875)	144,48
Isquemia caliente	62,30	1,03	70 (45-115)	12,37
Isquemia total	426,12	7,10	725 (195-920)	146,53
Fase anhepática	81,90	1,36	125 (45-170)	23,71
Reperfusión porta-reperfusión arteria	67,56	1,12	175 (20-195)	25,11

TABLA 11: Tiempos quirúrgicos de la intervención en el receptor.

El tiempo de reperfusión porta-reperfusión arteria lo hemos considerado como los minutos que dura la realización de la anastomosis arterial, que marca el comienzo de la reperfusión arterial. La fase anhepática corresponde al tiempo transcurrido entre el momento de la extracción del órgano enfermo y el comienzo de la reperfusión sanguínea, cuando se completan las anastomosis venosas en el hígado. Los datos referentes a los tiempos quirúrgicos los hemos recogido en la tabla 11 y en la figura 6.

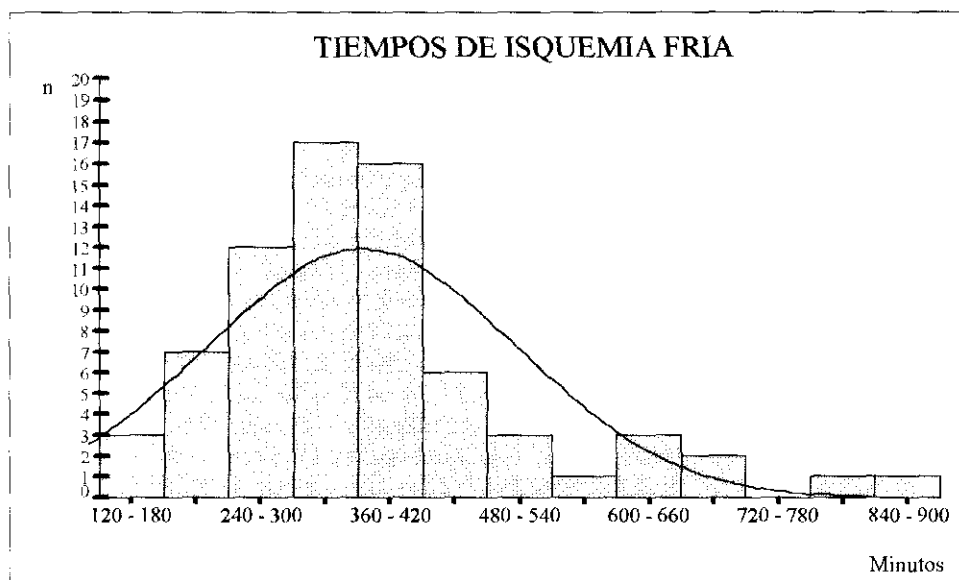


FIGURA 6: Histograma de los tiempos de isquemia fría (en minutos).

2.5.3. NECESIDADES DE HEMODERIVADOS.

Durante la intervención quirúrgica, y dependiendo del estado del receptor, se emplean concentrados de hematíes para restituir las pérdidas sanguíneas. Como consecuencia de estas pérdidas, de la coagulopatía de base del enfermo y de la mala función inicial del injerto se precisan también transfusiones de plasma, crioprecipitados y plaquetas. En la tabla 12 exponemos los requerimientos en la muestra de nuestro estudio.

HEMODERIVADOS	Media Unidades	Rango (Mínimo-máximo)	Desviación estándar
Concentrados de hematíes	11,51	115 (0-115)	14,68
Plasma	28,08	178 (2-180)	23,46
Plaquetas	9,00	76 (0-76)	10,94
Crioprecipitados	3,85	46 (0-46)	7,14

TABLA 12 : Necesidades intraoperatorias de hemoderivados.

2.6. MATERIAL ANATOMOPATOLÓGICO.

A continuación exponemos el método empleado para la obtención de las biopsias, el procesamiento de las mismas, las técnicas de tinción empleadas y la evaluación de la esteatosis realizada al microscopio óptico.

2.6.1. OBTENCIÓN DE LAS MUESTRAS.

Todas las biopsias incluidas en este estudio se obtuvieron con el mismo procedimiento, mediante resección en cuña del borde de uno de los dos lóbulos hepáticos. Dicha resección se realiza siempre con bisturí sin electro-cauterio para evitar la lesión tisular iatrogénica. La cantidad de tejido obtenida suele estar entre 1 y 2 cm³, aproximadamente. Las biopsias se realizaron en tres momentos diferentes del proceso:

1. Durante la intervención en el donante.
2. Durante la preparación del injerto "en banco".
3. Entre 120-180 minutos después de iniciada la reperusión del órgano en el receptor.

Evidentemente, las biopsias de los hígados que finalmente no fueron utilizados sólo han aportado al estudio la cuña extraída en la valoración de dicho órgano.

2.6.2. MÉTODOS DE TINCIÓN.

Todas las cuñas fueron remitidas en suero para su análisis microscópico y se procesaron en las primeras seis horas tras la toma biopsica. Se han empleado cuatro métodos diferentes para la cuantificación y clasificación de la esteatosis:

1. Cortes congelados obtenidos en criostato y teñidos con hematoxilina-eosina, que denominaremos técnica “en fresco” o “en congelación” para simplificar.
2. Cortes congelados teñidos con Sudán III para grasas, que llamaremos técnica de “Sudán”.
3. Cortes tras inclusión en parafina teñidos con hematoxilina-eosina, que denominaremos técnica de “parafina”.
4. Cortes semifinos (1 micra de grosor) obtenidos tras inclusión en resina, cortados con ultramicrotomo y teñidos con azul de toluidina, y que nombraremos como “técnica de cortes en semifino”.

Para ello, parte de la cuña hepática recogida en fresco se congeló y cortó en criostato. Los cortes se tiñeron a continuación con hematoxilina-eosina o con Sudán III. Otra parte de del fragmento en fresco se preparó para los cortes en semifino (fijación en glutaraldehído e inclusión en resina) y, por último, otra porción del tejido se fijó con formol.

2.6.2.1. TINCIÓN RÁPIDA CON HEMATOXILINA-EOSINA (Láminas 1-3).

La técnica de tinción rápida con hematoxilina-eosina que se utilizó en los cortes congelados consistió en los siguientes pasos consecutivos: congelación del tejido y cortes de 8 micras, lavado suave con agua corriente, tinción con hematoxilina de Carazzi a doble concentración durante 3 minutos, lavado en agua durante 10-20 segundos, tinción con eosina acuosa al 1% durante 10 segundos y nuevo lavado, con deshidratación, aclarado y montaje (291).

2.6.2.2. TÉCNICA DE SUDÁN III PARA LÍPIDOS (Láminas 4-6).

Parte del tejido congelado y cortado en criostato fue teñido con la técnica para grasas de Sudán. Secuencialmente el método empleado fue: lavado con alcohol al 50% durante unos segundos, tinción en Sudán III durante 10 minutos, lavado con agua destilada, nueva

inmersión en alcohol al 50%, tinción con hematoxilina, y lavado final con agua destilada. El montaje se elaboró con gelatina de glicerina y sellado con laca (162).

2.6.2.3. TÉCNICA DE CORTES EN SEMIFINO DE MUESTRAS INCLUIDAS EN RESINA Y TEÑIDAS CON AZUL DE TOLUIDINA (Láminas 7-9).

Seis mínimos fragmentos de la cuña hepática en fresco (aproximadamente de 1 mm³) se fijaron con paraformaldehído al 1%-glutaraldehído al 2,5%, en un tampón de cacodilato sódico 0,1 M durante 3 horas, se lavaron dos veces en tampón de cacodilato sódico 0,1 M, y posteriormente se volvieron a fijar en tetróxido de osmio con tampón de cacodilato durante 1 hora. Después se deshidrataron con etanol a concentraciones progresivas, se pasaron por óxido de propileno, y se incluyeron en resina "epon 812" (172). Las secciones semifinas en cortes de una micra se tiñieron con azul de toluidina. Normalmente se obtuvieron de dos a tres muestras de cada bloque para el estudio en semifino.

2.6.2.4. TÉCNICA DE HEMATOXILINA-EOSINA PARA CORTES EN PARAFINA (Láminas 10 y 11).

La sección tisular que fue incluida en parafina se procesó con un método convencional de tinción: lavado con xilol e hidratación en concentraciones decrecientes de alcohol, tinción con hematoxilina durante 10-20 minutos, lavado con agua corriente durante unos minutos, lavado en alcohol ácido al 1% (alcohol al 70% con CIH al 1%) durante 5-10 segundos, nuevo lavado en agua corriente, tinción con eosina al 1%, deshidratación en alcohol a concentraciones progresivas, aclaramiento en xilol y montaje final (291).

En resumen, se consiguieron cuatro métodos de análisis microscópico en tres momentos diferentes de la intervención. Por ello, de cada injerto trasplantado se obtuvieron hasta doce cortes para poder ser examinados al microscopio óptico. Bien a consecuencia de que el órgano no fue extraído por nuestro equipo quirúrgico, bien por una defectuosa conservación o procesamiento deficiente del tejido, no hemos podido realizar todas las técnicas en la totalidad de los injertos.

Además, como ya comentamos, hemos descartado del estudio los injertos utilizados (n=7) y los injertos rechazados (n=5) en los que no nos fue posible obtener al menos una muestra para la técnica de Sudán y otra para la técnica en semifino. En la tabla 13 exponemos el número de muestras obtenidas en cada momento.

MOMENTO DE LA INTERVENCIÓN	TÉCNICA	Nº BIOPSIAS	%
PREEXTRACCIÓN 83	En congelación	62	74,7
	Sudán	59	71,2
	Parafina	60	72,3
	Semifino	58	69,9
EN BANCO 72	En congelación	65	90,3
	Sudán	66	91,7
	Parafina	65	90,3
	Semifino	64	88,9
POSTREPERFUSIÓN 72	En congelación	65	90,3
	Sudán	67	93,1
	Parafina	64	88,9
	Semifino	66	91,7

TABLA 13: Proporción de muestras obtenidas en los diferentes momentos de la intervención.

2.6.3. EXAMEN MICROSCÓPICO DE LAS BIOPSIAS HEPÁTICAS.

La totalidad de los cortes microscópicos fueron observados por un anatomatólogo y un cirujano que ignoraban la evolución posterior del injerto en el receptor en el momento del estudio.

La evaluación de la presencia de lípidos dependió del tipo de corte observado. En los cortes teñidos con hematoxilina-eosina, tanto en congelación como en parafina, la presencia de grasa se determina por la existencia de vacuolas vacías dentro del citoplasma celular de los hepatocitos (láminas 1-3,10 y11). En el corte procesado con Sudán se observa la grasa teñida de una coloración característica roja-anaranjada, en vacuolas de diverso tamaño dentro del citoplasma (láminas 4-6). Es interesante diferenciar las vacuolas lipídicas redondeadas del pigmento lipofuchina que presenta una coloración más pálida y una morfología irregular (en grumos). En el corte semifino teñido con azul de toluidina se observa la grasa en vacuolas citoplasmáticas de color verdoso (láminas 8 y 9), aunque en ocasiones no se llegan a teñir ya que se disuelven los lípidos durante el procesamiento, distinguiéndose en estos casos las vacuolas vacías (lámina 8). Algunas veces también pueden verse con nitidez las células de Ito cargadas con vitamina A, y que se tiñen de forma semejante (lámina 7).

En la valoración de la observación microscópica, con cualquiera de los cuatro métodos empleados se tuvieron en cuenta el tipo de esteatosis, el número de hepatocitos afectados y la distribución zonal:

1. El tamaño de las vacuolas grasas, según el cual distinguimos tres tipos de esteatosis:
 1. Microesteatosis: cuando el diámetro de las vacuolas es de un tamaño inferior al del núcleo hepatocitario (láminas 1,4,8,10).
 2. Macroesteatosis: cuando las vacuolas son de un tamaño superior al núcleo (lámina 3).
 3. Micromacroesteatosis: cuando coexisten micro y macroesteatosis (láminas 2,6,9).
2. El número de hepatocitos con vacuolas grasas o cuantificación del grado de severidad de la esteatosis:
 1. Ninguno: cuando no se observan vacuolas grasas.
 2. Muy leve: cuando se observan algunos hepatocitos aislados con vacuolas lipídicas, afectando a menos del 10%.
 3. Leve: cuando entre el 10 y el 30% de los hepatocitos tiene infiltración grasa.
 4. Moderado: cuando entre el 30% y el 60% de los hepatocitos tiene infiltración grasa.
 5. Severo: cuando más del 60% de los hepatocitos tiene infiltración grasa.
3. La distribución en el acino o lobulillo hepático:
 1. Focal: cuando se observan grupos aislados de hepatocitos con infiltración grasa, sin distribución zonal.
 2. Central: cuando los hepatocitos afectados se encuentran alrededor de las venas centrolobulillares.
 3. Periportal: cuando los hepatocitos afectados se encuentran alrededor de los espacios porta.
 4. Difusa o panlobulillar: cuando se afectan hepatocitos por todo el lobulillo.

2.6.4. DETERMINACIÓN DE LAS LESIONES DE PRESERVACIÓN.

En las biopsias obtenidas tras la reperfusión se evaluaron los denominados cambios isquémicos de “recolección o preservación”, atendiendo a la presencia de leucocitos neutrófilos en las interfases periportal y pericentral, al número de necrosis acidófilas diseminadas por el lobulillo y a la existencia de necrosis hemorrágica pericentral. Esto permite graduar el daño atribuible a la preservación en: grado 0 o muy leve, grado 1 o leve, grado 2 o moderado y grado 3 o severo (135).

2.7. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE Y DEL INJERTO.

En este apartado exponemos el protocolo de los cuidados postoperatorios del receptor después del trasplante, incluyendo el seguimiento analítico y el tratamiento inmunosupresor.

2.7.1. MANEJO POSTOPERATORIO DEL PACIENTE TRASPLANTADO.

Generalmente, se lleva a cabo una monitorización del enfermo en la unidad de cuidados intensivos hasta que los criterios clínicos y analíticos permiten su traslado a la planta. Inicialmente los pacientes se mantienen con ventilación mecánica controlada y, tras recuperarse de la anestesia y la sedación, pasan a la ventilación mandatoria intermitente sincronizada. Cuando los criterios gasométricos, radiológicos y espirométricos lo permiten se extuba al paciente.

Los tres primeros días se tomaron muestras de sangre cada 8 horas y los siguientes, salvo complicaciones, cada 24 horas. Los parámetros controlados fueron: el hematocrito, la hemoglobina, el recuento celular y la fórmula leucocitaria, los iones, los electrolitos, la glucemia, las proteínas, la creatinina, las enzimas hepáticas (GOT, GPT, LDH, GGT, FA), la bilirrubina, los triglicéridos, el colesterol, el estudio de coagulación (tiempo de protrombina, de cefalina, plaquetas y fibrinógeno), y las gasometrías arterial y venosa mixta.

Se comienza con nutrición parenteral en las primeras 24 horas. En cuanto se resuelve el íleo paralítico postoperatorio se reanuda la alimentación oral.

La profilaxis de las infecciones se realiza mediante la administración intravenosa de antibióticos de amplio espectro y con la descontaminación oro-rino-gástrica, con una solución compuesta por nistatina (2.100.000 UI), polimixina (100 mg), vancomicina (100 mg) y gentamicina (80 mg), administrada el 50% por boca y fosas nasales, y el otro 50% por sonda nasogástrica cada 6 horas.

Para la realización del presente estudio, se registraron los valores obtenidos los días 0,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10 después del trasplante de los siguientes parámetros de laboratorio: hematocrito, plaquetas, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, actividad de protrombina (en %), tiempo de cefalina (en segundos), fibrinógeno, bilirrubina total, GOT, GPT, GGT, FA, LDH, creatinina, glucosa, proteínas y albúmina. Las medidas en las que se determinaron estos parámetros se encuentran precisados en la tabla 1 del anexo 1.

2.7.2. INMUNOSUPRESIÓN.

Se realizó siguiendo el protocolo de inmunosupresión de nuestro programa de trasplante hepático. Éste comienza con la administración intraoperatoria de 500 mg de metilprednisolona al principio de la intervención, seguidos de 500 mg tras la reperfusión y, a continuación de 250 mg cada 6 horas. Durante el primer día del postoperatorio se administran metilprednisolona, a la dosis de 1 mg/kg/12h, y azatioprina, a la dosis de 1-2 mg/kg/12h. Al segundo día se añade ciclosporina A a razón de 1 mg/kg/12h. A partir del tercer día se comienza el descenso de corticoides hasta alcanzar una dosis de 0,6 mg/kg/12h al séptimo u octavo día. Con el restablecimiento del tránsito intestinal y el pinzamiento del tubo de Kehr, en los casos en los que se colocó, la ciclosporina pasa a administrarse por vía oral.

Cuando se presenta un rechazo agudo se trata inicialmente con metilprednisolona en forma de bolos de 15 mg/kg/día durante tres días. Si este tratamiento resulta ineficaz, se utilizan anticuerpos monoclonales como el OKT₃. Siempre se intenta realizar una biopsia hepática para la confirmación del diagnóstico clínico.

Un grupo de los trasplantes que incluimos en nuestro estudio formaba parte de un protocolo de inmunosupresión con el nuevo fármaco FK-506, que sustituye a la ciclosporina A. El número total de enfermos que siguieron este protocolo fue de 12 (16,7%).

2.7.3. DEFINICIONES Y PARÁMETROS IMPLICADOS EN LA VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN DEL INJERTO.

Aquí queremos exponer cómo hemos evaluado la evolución del injerto durante el postoperatorio, según los criterios de la función del injerto y la aparición del rechazo agudo.

2.7.3.1. FUNCIÓN INICIAL DEL INJERTO.

Siguiendo los parámetros clínicos y la evolución analítica diaria hemos considerado en nuestro análisis las definiciones de disfunción inicial del injerto y fallo primario del injerto.

2.7.3.1.1. DISFUNCIÓN INICIAL DEL INJERTO (DII, "*initial poor function*").

En nuestro estudio, y siguiendo a Strasberg (293), hemos considerado que existe una disfunción inicial del injerto cuando se presentan, dentro de la primera semana del trasplante, cifras de GOT mayores de 1.500 o bien un tiempo de protrombina menor de un 45%.

2.7.3.1.2. FALLO PRIMARIO DEL INJERTO (FPI, “*primary non function*”).

Hemos diagnosticado un fallo primario del injerto cuando se han cumplido las siguientes condiciones:

- 1.- Existencia de un cuadro clínico caracterizado por una insuficiencia hepática severa en el postoperatorio inmediato, con escasísima producción de bilis, encefalopatía, acidosis metabólica e hipoglucemia, asociada a disfunción inicial.
- 2.- Realización de un diagnóstico diferencial, en el que se han descartado las siguientes patologías: sepsis, hemorragia, trombosis arterial o venosa, lesión cerebral e infarto de miocardio.
- 3.- Que suceda el fallecimiento del enfermo o sea necesario el retrasplante hepático durante las primeras dos semanas después del trasplante en un paciente que había tenido una disfunción inicial.

2.7.3.1.3. OTROS PARÁMETROS DE ESTUDIO DE LA FUNCIÓN INICIAL

Tal y como comentamos anteriormente, dentro de la valoración de la función del injerto incluimos las necesidades de transfusión de hemoderivados por su íntima relación con la *función inmediata del injerto*.

Igualmente hemos añadido el tiempo de intubación mecánica de los enfermos en el postoperatorio inmediato y el tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos como parámetros posiblemente relacionados con la función del injerto.

Otros parámetros valorados en el estudio de la función se han basado en los valores de la bioquímica sanguínea, que han sido empleados en la literatura como variables relacionadas con la función (tabla 2 del anexo 1):

1. Bilirrubina total en mg/dl; GOT (AST), GPT (ALT), GGT, fosfatasa alcalina (PA) y LDH en U/l; y tiempo de protrombina en %, de los días 0,1,2,3,4,5 después del trasplante (4,62,85,131,139,178,190,197).
2. El valor máximo y el medio de la bilirrubina total de los primeros 5 días en mg/dl (4).
3. Los valores máximo y medio de la GOT y la GPT de los primeros 5 días en U/l (4,85,131).
4. La diferencia de valor entre el día 1 y el 0 de la GOT y la GPT (103).
5. El cociente entre la GOT y la GPT del día 0, entre la GOT y la LDH de los días 0 y 1 (103).
6. Las fórmulas: GOT + GPT / LDH de los días 0 y 1 (103).

2.7.3.2. RECHAZO AGUDO DEL INJERTO.

El diagnóstico de rechazo agudo se basó en la sospecha clínica (dolor, molestias abdominales, fiebre, etc.) y/o analítica (leucocitosis, hiperbilirrubinemia, aumento de GOT, GPT, GGT, FA), y en su posterior confirmación histológica en la biopsia hepática (58,69).

Los criterios histológicos en los que fundamentamos el diagnóstico de rechazo agudo son la existencia en la muestra de un infiltrado inflamatorio portal mixto, lesiones ductales y endotelitis/flebitis, que juntos constituyen la tríada diagnóstica (280). La severidad del rechazo atendiendo a las lesiones histológicas se valora de la siguiente forma (57):

- Compatible con rechazo: cuando en la biopsia aparece el infiltrado inflamatorio portal, mixto o linfocitario, la endotelitis y menos del 50% de los ductos están afectados. Se interpreta clínicamente como rechazo si no existe otra causa de disfunción hepática.
- Grado I: tríada diagnóstica.
- Grado II: cuando, cumpliéndose la tríada anterior, se observan más del 50% de los ductos lesionados.
- Grado III: cualquiera de los grados anteriores a los que se suman arteritis o escasez de ductos o necrosis del confluente lobulillar.

Se incluyeron en este trabajo sólo los rechazos aparecidos durante los primeros treinta días después del trasplante.

2.7.4. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE TRASPLANTADO.

Dentro del programa que hicimos de seguimiento del paciente trasplantado, hemos valorado la mortalidad del injerto y del paciente a los 30 días de cada trasplante; además, hemos recogido la supervivencia del injerto y del receptor hasta junio de 1995, momento en el cual dimos por finalizada la recogida de datos de nuestro estudio. De esta forma se ha conseguido un seguimiento medio de los pacientes de 161,1 días (rango: 30-425), que equivalen a 5,3 meses, y de 158,1 días (rango: 30-425) de los injertos (5,2 meses).

3. PLAN DE ANÁLISIS.

A continuación exponemos las variables seleccionadas para realizar el estudio estadístico y los estudios comparativos efectuados.

3.1. SELECCIÓN DE VARIABLES DE ESTUDIO.

En nuestra investigación hemos incluido las variables relacionadas con el donante, con la extracción, con el receptor, con la intervención quirúrgica, con la función del injerto y con las biopsias hepáticas.

3.1.1. VARIABLES RELACIONADAS CON EL DONANTE

Para nuestro estudio sobre los factores del donante que pudieran influir en la aparición de esteatosis o en la función del injerto hemos seleccionado diversas variables, divididas en los siguientes grupos: factores demográficos, antecedentes, causa de muerte, calidad del donante, analíticas, estancia en UCI y fármacos utilizados. La etiqueta, naturaleza, escala y unidades empleadas se encuentran en la tabla 1 del anexo 1.

Dentro de la variables demográficas hemos incluido la edad, el sexo, la talla, el peso y el índice de masa corporal.

Hemos incluido la presencia o ausencia de antecedentes personales de interés, como son la hipertensión, la diabetes, la broncopatía crónica, el ser fumador de más de un paquete de cigarrillos al día, y si el donante había sido bebedor o no. Estos datos fueron recogidos por el equipo de coordinadores de trasplante en la entrevista con los familiares del donante o, cuando fue posible, de la historia del paciente.

La causa de muerte la hemos dividido en 4 categorías nominales: traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular no producido por trauma, asfixia y otros. El tiempo de estancia en UCI se ha medido en horas desde el ingreso hospitalario. En cuanto a la calidad del donante según los parámetros hemodinámicos tuvimos en cuenta la presencia de los siguientes diagnósticos:

- Hipoxia: si el donante mantuvo períodos de más de 5 minutos de hipoxia (PpO_2 menor de 60 mmHg).
- Hipotensión: si tuvo períodos de más de 30 minutos de tensión arterial sistólica menor de 80 mmHg
- Parada cardio-respiratoria: si sufrió algún episodio de parada cardio-respiratoria.

- Fiebre: si presentó episodios de más de 1 hora de temperatura mayor de 38°C.
- Oliguria: si mantuvo diuresis menores de 30 ml/h durante más de 1 hora.
- Hematocrito menor de 30: si en algún análisis de sangre se observaron cifras de hematocrito menores de 30.
- Número de leucocitos mayor de 15.000: si en algún análisis de sangre se observaron cifras mayores de $15.000 \cdot 10^3 / \mu\text{l}$.
- Hipotermia: si presentó episodios de más de 1 hora de temperatura menor de 35,5°C.
- Diabetes insípida: si presentaba diabetes insípida por la lesión cerebral.

Se consideró que un donante era de mala calidad si presentaba cuatro o más de las categorías diagnósticas anteriormente citadas. De esta forma quisimos recoger en una sola variable las diversas alteraciones metabólicas y hemodinámicas que podrían afectar al injerto.

Los datos de la analítica del donante fueron tomados del último análisis realizado al cadáver antes de comenzar la extracción del hígado.

En cuanto a los fármacos empleados en la UCI valoramos de forma categórica (aplicación del medicamento o no), la dopamina, la dobutamina, la noradrenalina, la vasopresina y los corticoides. La dopamina y dobutamina también se midieron de forma cuantitativa, según la dosis máxima empleada. Con la dopamina se tuvo además en cuenta a los donantes en los que se empleó este fármaco a dosis mayores de 10 $\mu\text{gr/Kg/min}$.

En la tabla 1 del anexo 1 se muestran la etiqueta, naturaleza, escala y unidades empleadas para cada variable del estudio.

3.1.2. VARIABLES RELACIONADAS CON LA EXTRACCIÓN.

En este apartado incluimos las variables correspondientes al aspecto macroscópico del hígado del donante en el momento de la extracción y las variables relacionadas con la perfusión de dicho órgano.

3.1.2.1. VARIABLES RELACIONADAS CON LA VALORACIÓN MACROSCÓPICA DEL HÍGADO.

Como comentamos previamente, hemos considerado en nuestro estudio del aspecto macroscópico del hígado las siguientes variables: color, brillo, superficie, tacto, bordes y dibujo como variables categóricas nominales, mientras que la variable “aspecto macroscópico” ha sido valorada de forma cuantitativa discontinua ordinal (tabla 1 del anexo 1).

Hablaremos de aspecto macroscópico sospechoso si la variable “aspecto macroscópico” es inferior o igual a 5 puntos.

3.1.2.2. VARIABLES RELACIONADAS CON LA VALORACIÓN DE LA PERFUSIÓN.

En la valoración de la perfusión del hígado donante se han tenido en cuenta el volumen de solución de Wisconsin perfundido en mililitros y el tiempo de duración de la perfusión en minutos, como variables cuantitativas continuas de escala razón. También hemos estudiado como variables categóricas si el hígado, a juicio del cirujano, se puso amarillo al perfundirse y si la perfusión fue óptima o deficiente.

3.1.3. VARIABLES RELACIONADAS CON EL RECEPTOR.

En cuanto a las variables relacionadas con el receptor hemos incluido la edad como variable cuantitativa continua de escala razón, y como variables categóricas el sexo y el estadio de Child-Pugh.

3.1.4. VARIABLES RELACIONADAS CON LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA.

Dentro de este grupo de variables hemos incluido los tiempos operatorios ya definidos anteriormente (véase pág. 72) como variables cuantitativas continuas de escala razón, medidas en minutos: tiempo de isquemia fría, tiempo de isquemia caliente, tiempo de isquemia total, tiempo de reperfusión de porta-arteria y tiempo de duración de la fase anhepática. Las transfusiones intraoperatorias de hemoderivados han sido tratadas de la misma forma, y se incluyen las necesidades de cada uno de los siguientes elementos aislados: sangre, plasma, plaquetas y crioprecipitados, medidas en unidades internacionales.

3.1.5. VARIABLES RELACIONADAS CON LA FUNCIÓN DEL INJERTO.

Hemos considerado los tiempos de estancia en UCI y el tiempo de intubación como variables cuantitativas continuas de escala razón, medidas en horas. El rechazo y la disfunción inicial del injerto se han tomado como variables categóricas.

Los parámetros analíticos y bioquímicos de la evolución diaria del injerto se han tratado como variables cuantitativas continuas, y se exponen en la tabla 2 del anexo 1.

3.1.6. VARIABLES RELACIONADAS CON LAS BIOPSIAS HEPÁTICAS.

Como ya explicamos detenidamente en otro punto de este capítulo de material y métodos (véase pág.74), de cada hígado donante se tomaron un total de tres biopsias: la primera de ellas, inmediatamente antes de la extracción del órgano; la segunda, durante su preparación en banco; y la tercera, tras la reperfusión del hígado. Asimismo explicamos que cada una de estas biopsias se procesó con cuatro métodos anatomopatológicos diferentes. Por ello, de cada órgano tenemos un total de doce preparaciones histológicas para examinar y valorar, aunque no de todos los hígados donantes se pudieron tomar todas ellas.

La valoración de las biopsias se traduce en tres variables, a saber:

- Grado de severidad de la esteatosis.
- Tipo de esteatosis según el tamaño de la vacuola grasa.
- Localización de la esteatosis.

De estas variables, las dos primeras han sido consideradas como variables categóricas de escala ordinal, y la tercera variable se ha considerado como categórica de escala nominal.

Al objeto de nuestro estudio, y para comprender mejor el papel que puede desempeñar la esteatosis en la función del injerto, hemos limitado los grados de severidad de la esteatosis en la biopsia a dos. El primero de ellos lo denominaremos “hígado normal o hígado con cambios mínimos”, y engloba a las biopsias sin esteatosis, con esteatosis muy leve y con esteatosis leve. El segundo grupo está integrado por las biopsias en las que se observaron esteatosis moderada y esteatosis severa, y hablaremos en lo sucesivo de “hígados con esteatosis o hígados esteatóticos” (tabla 14).

Asimismo, los tipos de esteatosis según el tamaño de la vacuola se han reducido a dos: el grupo de macroesteatosis, que incluye a la macroesteatosis y a la micro-macroesteatosis, y el grupo de la microesteatosis (tabla 14).

GRADO DE SEVERIDAD	HÍGADO	TIPO DE ESTEATOSIS	HÍGADO
No	Normal o con cambios mínimos	Microesteatosis	Microesteatosis
Muy Leve			
Leve			
Moderado	Esteatosis	Micro-macroesteatosis	Macroesteatosis
Severo		Macroesteatosis	

TABLA 14: Valoración del grado de severidad y del tipo de la esteatosis según el tamaño de la vacuola lipídica.

Para evaluar el grado de esteatosis de cada injerto y para cada técnica hemos empleado el valor máximo y el valor mínimo de los resultados obtenidos en las biopsias preextracción, en banco y postreperusión. Por ejemplo, en el caso de que un injerto presentara esteatosis en grado leve en la biopsia preextracción, en grado moderado en la biopsia en banco y en grado leve en la biopsia postreperusión, si tomamos el valor máximo de las tres biopsias se considera que el injerto presenta esteatosis en grado moderado, y es un órgano esteatósico. Si por el contrario tomamos el valor mínimo, entonces consideramos que es un injerto con esteatosis en grado leve, y se trata de un órgano normal o con cambios mínimos.

Para asignar el tipo de esteatosis según el tamaño de la vacuola grasa hemos considerado el tamaño más grande de los observados.

A la hora de realizar el análisis estadístico comparativo hemos empleado los resultados de las técnicas de Sudán y de cortes en semifino por las razones que exponemos a continuación. La técnica de semifino permite la observación múltiple de la biopsia en cortes histológicos más finos, y por tanto, pensamos que es el método diagnóstico más fidedigno de la presencia de esteatosis. Sin embargo, el procesamiento es muy complejo y requiere mucho tiempo, personal muy cualificado y material costoso. La técnica de Sudán, tal y como veremos en los resultados, ha sido la técnica más sensible para el diagnóstico de la esteatosis. Es un método de aplicación sencilla y rápida, que puede realizarse con la muestra en congelación, y que puede ser de gran utilidad para valorar la presencia de esteatosis antes de completar la extracción hepática en el receptor (162).

3.2. ESTUDIOS COMPARATIVOS.

El estudio comparativo estadístico comprende:

1. La comparación entre las biopsias hepáticas realizadas y las técnicas anatómo-patológicas utilizadas.
2. La comparación entre la valoración macroscópica del hígado donante por parte del cirujano y el resultado de las biopsias.
3. El estudio de los factores del donante que pudieran influir en la aparición de la esteatosis.
4. El estudio de los factores del donante, del receptor y de la intervención quirúrgica que pudieran influir en la función del injerto.
5. El estudio de la relación de la esteatosis del hígado donante con la función del injerto.

6. El estudio de la relación de la esteatosis del hígado donante con la supervivencia del injerto y del receptor.

En todos los estudios comparativos se analizó la esteatosis teniendo en cuenta:

1. El grado de severidad de la esteatosis: la presencia de esteatosis, que incluye la esteatosis en grado moderado y severo; o la ausencia de la misma, que incluye los órganos sin esteatosis o con esteatosis muy leve o leve (hígado normal o con cambios mínimos).
2. El tipo de esteatosis: la macroesteatosis y la microesteatosis en los órganos con esteatosis en cualquier grado de severidad (desde muy leve a severo), y la macroesteatosis y la microesteatosis en los órganos con esteatosis en grados moderado y severo.

3.2.1 ESTUDIOS COMPARATIVOS DE LAS BIOPSIAS.

Para comparar los resultados obtenidos en las tres momentos (preextracción, en banco y postreperfusión), se ha estimado el grado de acuerdo corregido por el azar entre las diferentes biopsias, calculando el índice Kappa (κ), (83). Se han considerado los siguientes grados de acuerdo según el índice κ : muy bueno, mayor de 0,81; bueno, entre 0,61 y 0,80; moderado, entre 0,41 y 0,60; mediocre, entre 0,21 y 0,40; y pobre, menor de 0,20 (83).

El estudio comparativo entre las diferentes técnicas anatomopatológicas se ha realizado calculando en tablas 2 x 2 los siguientes parámetros: la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de las técnicas en congelación, de Sudán y de parafina, comparándolas con los resultados obtenidos con la técnica de cortes en semifino (98). Como ya hemos dicho, pensamos que la técnica en semifino es la más fidedigna en la detección de la esteatosis y a ella nos hemos referido en la comprobación de los resultados de las otras tres técnicas. Esto se debe a dos razones: los cortes de tejidos obtenidos son más finos (menos de 1 μ), y la grasa no se pierde habitualmente durante su procesamiento. El sesgo de muestreo, como consecuencia de la poca cantidad de tejido que se puede examinar (menos de 1 mm²), lo hemos solventado tomando tres muestras diferentes de cada análisis realizado. Los grupos a comparar han sido los hígados esteatósicos (grados moderado y severo), y los hígados normales o con cambios mínimos (grados leve, muy leve y no esteatosis). Se ha calculado también el índice Kappa (κ) para estimar el grado de acuerdo corregido por el azar con las diferentes técnicas (83).

3.2.2. VALORACIÓN DEL CIRUJANO DEL HÍGADO DONANTE.

Para valorar la estimación que hace el cirujano sobre el aspecto macroscópico del hígado y su relación con la existencia de esteatosis, hemos realizado un estudio comparativo entre las variables relacionadas con el aspecto macroscópico (véase pág.66) y el resultado de las biopsias hepáticas que se tomaron. Se han aplicado tablas 2 x 2, calculando la sensibilidad y la especificidad de la valoración respecto de los resultados de la biopsia. También se han realizado el test de Mantel-Haenszel y el test exacto de Fisher, si la muestra era pequeña, calculando el "odds ratio" (OR) y su intervalo de confianza del 95% (IC). Se ha tomado el valor de $p < 0,05$ como significativo.

3.2.3. INFLUENCIA DE LAS VARIABLES RELACIONADAS CON EL DONANTE EN LA APARICIÓN DE LA ESTEATOSIS.

En este apartado se ha realizado un estudio comparativo de casos y controles entre la presencia y el tipo de esteatosis, y las diferentes variables del donante (epidemiológicas, causa de muerte, analíticas, etc.). Se han empleado el test de Mantel-Haenszel y el test exacto de Fisher para las variables categóricas, calculando el "odds ratio" (OR) y el intervalo de confianza del 95% (IC). Se ha tomado el valor de $p < 0,05$ como significativo. En la comparación de medias de variables continuas se han utilizado: el test de Student, si cumplían los criterios de una distribución normal; y la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney, si no los cumplían (83).

3.2.4. ESTUDIO DE POSIBLES FACTORES DE RIESGO EN LA FUNCIÓN DEL INJERTO

Se estableció un estudio de cohortes de la relación de factores de riesgo del donante (edad, sexo, peso, IMC, causa de muerte, tiempo de UCI, empleo de drogas vasoactivas y analítica), de la intervención (tiempos quirúrgicos, transfusiones y perfusión) y del receptor (edad y Child) con la función del injerto. Se han empleado el test de Mantel-Haenszel y el test exacto de Fisher para las variables categóricas, calculando el riesgo relativo (RR) y el intervalo de confianza del 95% (IC). En la comparación de medias de variables continuas se han utilizado: el test de Student, si cumplían los criterios de una distribución normal; y la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney, si no los cumplían (83).

3.2.5. ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE ESTEATOSIS DEL HÍGADO DONANTE Y LA FUNCIÓN EN EL RECEPTOR.

También se realizó un estudio de cohortes de la relación entre el grado de severidad y tipo de la esteatosis, y la función. Se han empleado el test de Mantel-Haenszel y el test exacto de Fisher para las variables categóricas, calculando el riesgo relativo (RR) y el intervalo de confianza del 95% (IC). En la comparación de medias de variables continuas se han utilizado: el test de Student, si cumplían los criterios de una distribución normal; y la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney, si no los cumplían (83). En el estudio comparativo de la evolución analítica postoperatoria se aplicó también el análisis de la varianza de medidas repetidas (AVMR).

3.2.6. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.

Se ha practicado el estudio de supervivencia por el método de Kaplan-Meier, tanto del injerto como de los pacientes. La comparación entre los grupos se ha realizado con el método de Log-Rank y χ^2 (42).

El análisis estadístico se ha realizado en los programas de estadística “SPSS” versión 6.01 para Windows[®] y EPI-INFO versión 6.01 para Dos[®], trabajando con ambos sobre una base de datos “dbf”.

III. RESULTADOS

RESULTADOS

1. ESTUDIO MICROSCÓPICO DESCRIPTIVO. PREVALENCIA DE LA ESTEATOSIS.

En este apartado presentamos los resultados que hemos observado en las biopsias obtenidas en los tres momentos diferentes del trasplante: al realizar la extracción, durante la preparación del injerto “en banco” y tras la reperfusión. Hemos valorado en cada una de ellas el grado de severidad, el tipo de esteatosis según el tamaño de la vacuola grasa y su distribución acinar. Posteriormente, se analiza el grado de acuerdo existente entre los resultados de las tres biopsias y se muestra la valoración conjunta de cada injerto, para su posterior análisis.

1.1. RESULTADOS DE LAS BIOPSIAS OBTENIDAS DURANTE LA EXTRACCIÓN.

La prevalencia de esteatosis hepática en las biopsias obtenidas durante la extracción del injerto (biopsias “preextracción”) se presenta en la siguiente tabla:

TÉCNICA	GRADO						NORMAL O C. MÍNIMOS	GRADO				GRUPO. ESTEAT.		
	NO		M. LEVE		LEVE			MODER.		SEVERO				
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
CONGELAC.	23	36,5	10	15,9	11	17,5	44	69,8	12	19,0	7	11,1	19	30,2
SUDÁN	11	18,3	10	16,7	11	18,3	32	53,3	14	23,3	14	23,3	28	46,6
PARAFINA	35	57,4	8	13,1	7	11,5	50	82,0	7	11,5	4	6,6	11	18,0
SEMIFINO	14	23,7	9	15,3	11	18,6	34	57,6	11	18,6	14	23,7	25	42,3

GRUPO NORMAL O C. MÍNIMOS: Grupo de hígados definido como hígados normales o con cambios mínimos (hígados sin esteatosis e hígados con esteatosis en grados muy leve o leve). Corresponde a la suma de las tres columnas previas.

GRUPO ESTEAT.: Grupo de hígados definido como hígados esteatóticos (hígados con esteatosis en grados moderado o severo). Corresponde a la suma de las dos columnas previas.

TABLA 15: Prevalencia de la esteatosis hepática en las biopsias preextracción.

Como podemos observar, con las técnicas de hematoxilina-eosina, tanto en congelación como en parafina, se estima una prevalencia de esteatosis entre el 18% y el 30%, mientras que con la técnica de Sudán y la técnica en semifino se aprecia una prevalencia mayor, entre un 42% y un 46%. La distribución del tipo de esteatosis en los diferentes grados de severidad, en las biopsias procesadas con las cuatro técnicas anatomopatológicas, se representa en las figuras 7-10. En todas ellas se ha constatado que la mayor parte de la esteatosis que se ha visto al microscopio corresponde al tipo de microesteatosis o al de micro-macroeatosis, y que en muy pocos casos se ha percibido una macroesteatosis aislada, esto es, sin microesteatosis.

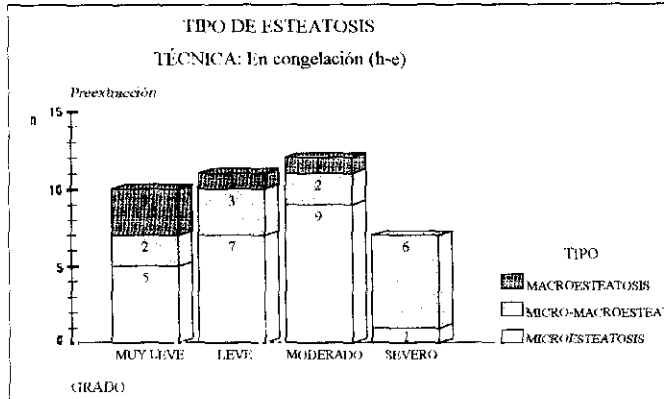


FIGURA 7: Tipo de esteatosis en los distintos grados de severidad observados en las biopsias en congelación.

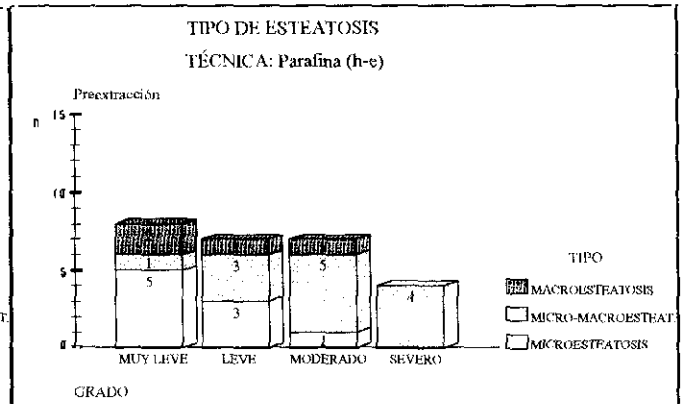


FIGURA 8: Tipo de esteatosis en los distintos grados de severidad observados en las biopsias en parafina.

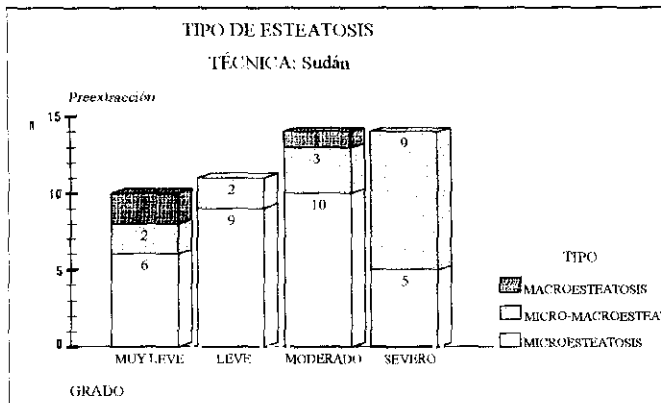


FIGURA 9: Tipo de esteatosis en los distintos grados de severidad observados en las biopsias con Sudán.

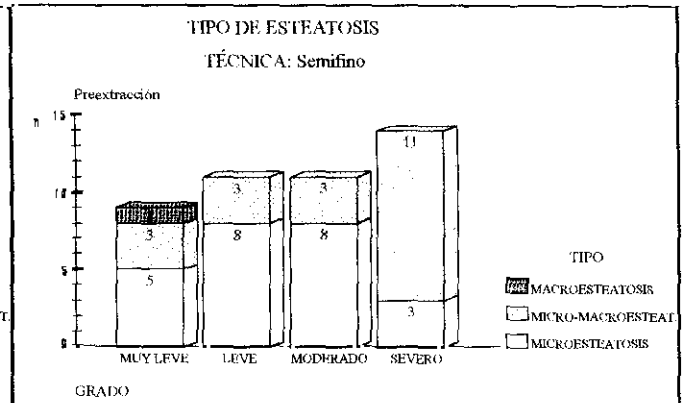


FIGURA 10: Tipo de esteatosis en los distintos grados de severidad observados en las biopsias en semifino.

Respecto a la distribución zonal se observó que la esteatosis se distribuía predominantemente de forma panlobulillar con la tinción de Sudán y la técnica de semifino, según se muestra en la tabla 16.

	CONGELACIÓN		PARAFINA		SUDÁN		SEMIFINO	
FOCAL	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
CENTRAL	17	42,5%	16	61,5%	14	28,6%	10	22,2%
PERIORTAL	1	2,5%	0	0%	1	2,0%	2	4,4%
PANLOBULILLAR	22	55,0%	10	38,5%	34	69,4%	33	73,3%

TABLA 16: Distribución zonal de la esteatosis en las biopsias obtenidas durante la extracción (biopsias preextracción).

1.2. RESULTADOS DE LAS BIOPSIAS OBTENIDAS “EN BANCO”.

La prevalencia de la esteatosis hepática en las biopsias obtenidas durante la preparación del injerto “en banco” se presenta en la tabla 17.

TÉCNICA	GRADO						NORMAL O C. MÍNIMOS	GRADO				GRUPO ESTEAT.		
	NO		M. LEVE		LEVE			MODER.		SEVERO				
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
CONGELAC.	24	36,9	14	21,5	11	16,7	49	75,4	15	23,1	1	1,5	16	24,5
SUDÁN	17	25,8	12	18,2	10	15,2	39	59,1	17	25,8	10	15,2	27	40,9
PARAFINA	41	63,1	10	15,4	8	12,3	59	90,8	7	9,2	0	0	7	9,2
SEMIFINO	20	31,3	12	18,8	9	14,1	41	64,1	14	21,9	9	14,1	24	35,9

GRUPO NORMAL O C. MÍNIMOS: Grupo de hígados definido como hígados normales o con cambios mínimos (hígados sin esteatosis e hígados con esteatosis en grados muy leve o leve). Corresponde a la suma de las tres columnas previas.
 GRUPO ESTEAT.: Grupo de hígados definido como hígados esteatóticos (hígados con esteatosis en grados moderado o severo). Corresponde a la suma de las dos columnas previas.

TABLA 17: Prevalencia de la esteatosis hepática en las biopsias “en banco”.

La prevalencia de esteatosis con las técnicas de hematoxilina-eosina, tanto con el procesamiento en congelación como en parafina, se mantuvo entre un 9% y un 25%. Las biopsias procesadas con las técnicas de Sudán y en semifino revelaron una prevalencia mayor, entre un 36% y un 41%. Las proporciones entre los diferentes grados de severidad fueron muy parecidos con las técnicas en congelación, Sudán y semifino. Con la técnica de hematoxilina-eosina en parafina no se apreciaron apenas biopsias con grados de severidad moderado o severo (un 9,2%). Como sucedía en las biopsias preextracción, se han observado muy pocos casos de macroesteatosis (figuras 1-4 del anexo 2), pues la mayor parte de las biopsias con esteatosis correspondían a microesteatosis y a macro-microesteatosis.

Respecto a la distribución zonal se observó que la esteatosis se distribuía predominantemente de forma panlobulillar, tanto con la técnica de Sudán como con la de cortes en semifino, según se muestra en la siguiente tabla:

	CONGELACIÓN		PARAFINA		SUDÁN		SEMIFINO	
FOCAL	1	2,4%	0	0%	1	2%	1	2,3%
CENTRAL	22	53,7%	15	62,5%	19	38,8%	11	25,0%
PERIORTAL	1	2,4%	0	0%	0	0%	1	2,3%
PANLOBULILLAR	17	41,5%	9	37,5%	29	59,2%	31	70,5%

TABLA 18: Distribución zonal de la esteatosis en las biopsias en banco.

1.3. RESULTADOS DE LAS BIOPSIAS OBTENIDAS TRAS LA REPERFUSIÓN DEL INJERTO.

La prevalencia de esteatosis hepática en las biopsias obtenidas después de la reperfusión del injerto (biopsia “postreperfusión”) se presenta en la tabla 19.

TÉCNICA	GRADO						NORMAL O C. MÍNIMOS	GRADO				GRUPO ESTEAT.		
	NO		M. LEVE		LEVE			MODER.		SEVERO				
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
CONGELAC.	25	38,5	12	18,5	7	10,8	44	67,7	17	26,2	4	6,2	21	22,3
SUDÁN	13	19,4	16	23,9	12	19,9	41	61,2	15	22,4	11	16,4	26	38,8
PARAFINA	39	60,2	12	18,8	6	9,4	57	89,1	5	7,8	2	3,1	7	10,9
SEMIFINO	23	34,8	13	19,7	7	10,6	43	65,2	14	21,2	9	13,6	23	35,8

GRUPO NORMAL O C. MÍNIMOS: Grupo de hígados definido como hígados normales o con cambios mínimos (hígados sin esteatosis e hígados con esteatosis en grados muy leve o leve). Corresponde a la suma de las tres columnas previas.

GRUPO ESTEAT.: Grupo de hígados definido como hígados esteatóticos (hígados con esteatosis en grados moderado o severo). Corresponde a la suma de las dos columnas previas.

TABLA 19: Prevalencia de la esteatosis hepática en las biopsias postreperfusión.

La prevalencia de esteatosis con las técnicas de hematoxilina-eosina se situó entre un 10% y un 23%. La biopsias procesadas con las técnicas de Sudán y en semifino revelaron una prevalencia mayor, entre un 35% y un 39%. Las proporciones entre los diferentes grados de severidad resultaron muy parecidos con las técnicas en congelación, Sudán y semifino. Con la técnica en parafina no se apreciaron apenas biopsias con grados de severidad moderado o severo (10,9%). También se ha visto una prevalencia muy escasa de macroesteatosis en las biopsias postreperfusión (figuras 5-8 del anexo 2).

En estas biopsias también se observó que la esteatosis se distribuía predominantemente de forma panlobulillar con las técnicas de Sudán y de semifino, según se muestra en la tabla 20.

	CONGELACIÓN		PARAFINA		SUDÁN		SEMIFINO	
FOCAL	1	2,5%	0	0%	1	1,9	1	2,3%
CENTRAL	20	50,0%	15	60%	19	35,2	10	23,3%
PERIORTAL	1	2,5%	0	0%	1	1,9	1	2,3%
PANLOBULILLAR	18	45,0%	10	40%	33	61,1	31	72,1%

TABLA 20: Distribución zonal de la esteatosis en las biopsias postreperfusión.

1.4. VALORACIÓN MICROSCÓPICA DE CADA INJERTO.

En este apartado analizamos el estudio comparativo de los resultados obtenidos en las tres biopsias, definimos la valoración que hemos aplicado para cada injerto a tenor de los resultados y, por último, mostramos la prevalencia de la esteatosis, con su distribución en grados de severidad, y la proporción del tipo de esteatosis según el tamaño de la vacuola.

1.4.1. GRADO DE ACUERDO ENTRE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LAS TRES BIOPSIAS.

El grado de acuerdo corregido por el azar de los resultados obtenidos con las técnicas de hematoxilina-eosina, tanto en congelación como en parafina, en los tres momentos diferentes del trasplante ha resultado bueno (índice κ mayor de 0,61), (tabla 1 del anexo 2).

El estudio comparativo realizado con los resultados de las técnicas de Sudán y en semifino ha mostrado grados de acuerdo bueno (índice κ mayor de 0,61) y muy bueno (índice κ mayor de 0,81), (tabla 1 del anexo 2).

Esto significa que no varía la histología hepática desde que se extrae el órgano hasta que se implanta o reperfunde, puesto que no se han observado diferencias en los exámenes microscópicos de las tres biopsias.

1.4.2. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE CADA INJERTO.

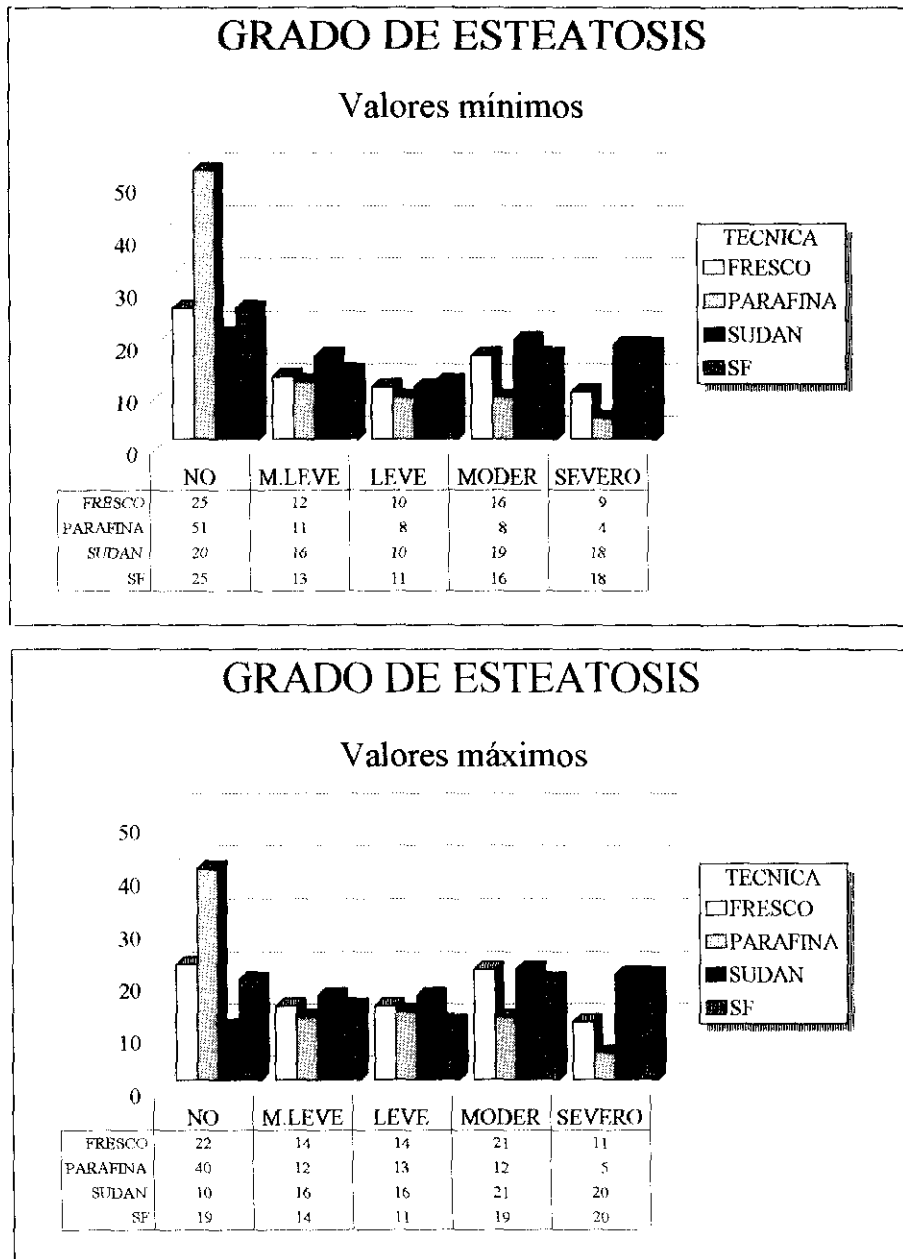
Hemos evaluado la presencia de la esteatosis en cada injerto con las diferentes técnicas de tinción de grasas; para ello, hemos escogido para cada técnica el valor máximo y el valor mínimo de los grados de severidad obtenidos en estas biopsias que se realizaron durante el trasplante, como ya explicamos en el apartado de material y métodos (pág. 87). En las tablas 1-4 del anexo 3 se exponen los resultados de la aplicación de las diferentes técnicas anatómo-patológicas a las biopsias de cada injerto.

1.5. ESTUDIO DE LA PREVALENCIA DE LA ESTEATOSIS.

1.5.1. GRADOS DE SEVERIDAD

La distribución de la esteatosis según sus grados de severidad se expone en las figuras 11 y 12. En nuestro estudio, las prevalencias de los grados sin esteatosis, muy leve o leve han sido muy parecidas al valorarlas con las técnicas de hematoxilina-eosina en fresco, de Sudán y en semifino. Sin embargo, se observa una proporción mucho mayor de hígados normales (o

con cambios mínimos) en los resultados de las biopsias teñidas con hematoxilina-eosina incluidas en parafina. Asimismo, la prevalencia de los grados de severidad moderado y severo ha sido muy similar con las técnicas de Sudán y semifino, y se diferencia considerablemente de los resultados obtenidos con las técnicas de hematoxilina-eosina, tanto en congelación como en parafina. Especial consideración merece la escasa proporción de injertos con esteatosis severa observada al utilizar la técnica de congelación (n=4 y n=5, en valores mínimos y máximos), comparándola con la observada con la técnica de cortes en semifino (n=18 y n=20, en valores mínimos y máximos).



FIGURAS 11 y 12: Distribución de los distintos grados de severidad de la esteatosis en cada una de las técnicas anatomopatológicas, utilizando los valores mínimos y los valores máximos de las tres biopsias de cada hígado.

1.5.2. PREVALENCIA DE HÍGADOS CON ESTEATOSIS.

Si tomamos los valores máximos del grado de la esteatosis de las tres biopsias, observamos la siguiente prevalencia de esteatosis hepática: un 39,0% en las biopsias en congelación teñidas con hematoxilina-eosina, un 20,7% en las biopsias incluidas en parafina y teñidas con hematoxilina-eosina, un 49,4% en las biopsias procesadas con la técnica de Sudán, y un 47,0% en las biopsias procesadas con cortes en semifino.

Si elegimos los valores mínimos del grado de la esteatosis de las tres biopsias obtenemos la siguiente prevalencia de esteatosis: un 30,5% en las biopsias en congelación teñidas con hematoxilina-eosina, un 14,6% en las biopsias incluidas en parafina y teñidas con hematoxilina-eosina, un 44,6% en las biopsias procesadas con la técnica de Sudán, y un 41,0% en las biopsias procesadas con cortes en semifino.

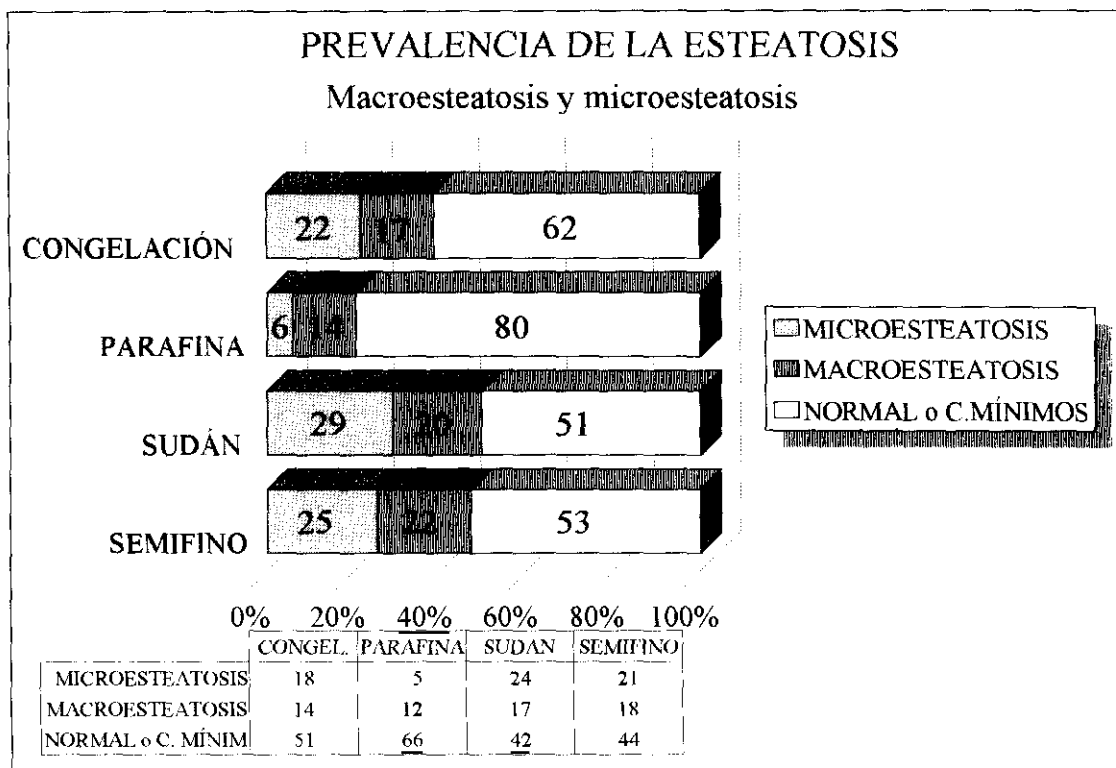
1.5.3. TIPO DE ESTEATOSIS SEGÚN EL TAMAÑO DE LA VACUOLA GRASA.

Tomando en cuenta a todos los injertos con esteatosis de cualquier grado de severidad (desde muy leve a severo), se ha obtenido una proporción de microesteatosis del 58,3% con la técnica rápida de hematoxilina-eosina, del 48,8% con la técnica de hematoxilina-eosina en parafina, del 63,0% con la técnica de Sudán y del 57,8% con la técnica de cortes en semifino. Como puede observarse en la tabla 21, el resto de las biopsias con esteatosis demostrada, y que englobamos en el estudio bajo la denominación de macroesteatosis, corresponde, prácticamente, a injertos que presentaban macro-microesteatosis, puesto que la presencia de macroesteatosis aislada ha sido muy escasa (1,6%-6%).

En las figuras 1-8 del anexo 2 se aprecia la distribución del tipo de la esteatosis en los injertos considerados como esteatóxicos (esteatosis de grado moderado o severo), y en los injertos considerados como normales o con cambios mínimos (sin esteatosis y esteatosis de grado muy leve o leve).

TAMAÑO \ TÉCNICA	CONGELAC.		PARAFINA		SUDÁN		SEMIFINO	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Microesteatosis (Esteatosis Microvesicular)	35	58,3	20	48,8	46	63,0	37	57,8
Macro-microesteatosis	19	31,7	16	39,0	24	32,9	26	40,6
Macroesteatosis	6	10,0	5	12,2	3	4,1	1	1,6
Esteatosis Macrovesicular	25	41,7	21	51,2	27	37,0	27	42,2

TABLA 21: Proporción de biopsias con macroesteatosis, macro-microesteatosis y microesteatosis entre los hígados donantes con esteatosis de cualquier grado de severidad (desde grado muy leve a severo).



Macroesteatosis: macroesteatosis y micro-macroesteatosis en los injertos con esteatosis en grado moderado o severo.
 Microesteatosis: microesteatosis en los injertos con esteatosis en grado moderado o severo.
 Normal o cambios mínimos: injertos sin esteatosis e injertos con esteatosis en grado muy leve o leve.

FIGURA 13: Prevalencia de la microesteatosis y de la macroesteatosis en los hígados donantes con las cuatro técnicas anatomopatológicas.

En la figura 13 mostramos las prevalencias de la macroesteatosis y de la microesteatosis en los injertos con esteatosis en grados moderado y severo, con las cuatro técnicas anatomopatológicas empleadas en nuestra serie. Con la técnica de hematoxilina-eosina para muestras procesadas en parafina, tanto la prevalencia de microesteatosis como la de macroesteatosis han sido mucho menores que con el resto de las técnicas. Por el contrario, la presencia de microesteatosis y macroesteatosis ha sido muy parecida en las biopsias procesadas con la técnica de Sudán y con la de cortes en semifino. Considerando los resultados obtenidos con estas dos técnicas, casi el 50% de los injertos presentaba esteatosis en grados moderado o severo, y de éstos, un poco más de la mitad corresponde a biopsias con microesteatosis. Así, con la técnica de Sudán la prevalencia de esteatosis ha sido del 49% y, desglosando, el 29% tenía esteatosis microvesicular y el 20% esteatosis macrovesicular. Con la técnica de cortes en semifino la prevalencia de esteatosis ha sido del 47%: el 25% presentaba esteatosis microvesicular y el 20% esteatosis macrovesicular.

1.6. ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS TÉCNICAS ANATOMOPATOLÓGICAS.

Si comparamos el resto de las técnicas de tinción con el método de cortes en semifino, podemos decir que las técnicas de hematoxilina-eosina, tanto en congelación como en parafina, han resultado ser menos sensibles que el Sudán para el diagnóstico de la esteatosis (figura 14). Sin embargo, las tres técnicas han mostrado una especificidad alta (igual o superior al 90%). Aunque se ha obtenido menos especificidad con la técnica de Sudán (90%), la sensibilidad de esta técnica ha sido mucho mayor, con lo que se reduce considerablemente la proporción de falsos positivos y falsos negativos. Con la técnica de hematoxilina-eosina procesada en congelación pueden pasar desapercibidos más casos de esteatosis que con la técnica de Sudán. Queda demostrada la ineficacia de las técnicas convencionales con hematoxilina-eosina en parafina por su baja sensibilidad (31%).

CONGELACIÓN		SUDÁN		PARAFINA				
SEMIFINO		SEMIFINO		SEMIFINO				
	+	-		+	-			
+	48	5	+	61	11	+	21	1
-	22	106	-	9	101	-	45	111
Sensibilidad	68,57%		Sensibilidad	87,14%		Sensibilidad	31,81%	
Especificidad	95,49%		Especificidad	90,17%		Especificidad	99,10%	
Valor predictivo +	90,56%		Valor predictivo +	84,72%		Valor predictivo +	95,45%	
Valor predictivo -	82,81%		Valor predictivo -	91,81%		Valor predictivo -	71,15%	

+ : hígado con esteatosis (esteatosis en grados moderado y severo).

- : hígado normal o con cambios mínimos (sin esteatosis o con esteatosis en grados muy leve o leve).

FIGURA 14: Especificidad y sensibilidad de las técnicas de tinción con hematoxilina-eosina en congelación, con Sudán y con hematoxilina-eosina en parafina respecto de la técnica de cortes en semifino.

El grado de acuerdo corregido por el azar (índice κ), tanto de la técnica en congelación con hematoxilina-eosina (0,73) como de la del Sudán (0,77), respecto de la técnica de cortes en semifino, ha resultado ser “bueno”. El índice κ de la parafina ha sido “mediocre” (0,36).

Por tanto, la técnica de Sudán es más sensible, y presenta un mayor grado de acuerdo con la técnica del semifino. Por este motivo hemos empleado las tinciones de Sudán y la de cortes en semifino en los estudios comparativos efectuados, que analizaremos a continuación.

2. EVALUACIÓN DEL CIRUJANO.

2.1 ESTUDIO MACROSCÓPICO DEL HÍGADO DONANTE.

El resultado de la evaluación del aspecto macroscópico del hígado donante por parte de los cirujanos fue el siguiente: el 22,8% (n=18) tenía un aspecto isquémico o esteatósico, el 21,5% (n=17) eran duros a la palpación manual, el 20,3% (n=16) tenía bordes romos, el 19,0% (n=15) presentaba un brillo deslustrado, el 12,7% (n=10) un dibujo heterogéneo, y únicamente el 8,9% (n=7) tenía una superficie irregular al tacto. La prevalencia de hígados sospechosos, por su morfología externa, fue de un 32,5% (n=27). En la tabla 22 ofrecemos la comparación del aspecto macroscópico entre los hígados aceptados y los rechazados.

ASPECTO MACROSCÓPICO	TRASPLANTADOS (72)		RECHAZADOS (11)	
	n	%	n	%
Color isquémico o esteatósico	7	10,3	11	100
Duros a la palpación	11	16,2	4	36,4
Bordes romos	15	22,1	1	9,1
Brillo deslustrado	11	16,2	4	36,4
Dibujo heterogéneo	6	8,8	4	36,4
Superficie irregular	4	5,9	3	27,3
Aspecto sospechoso	16	23,5	11	100

TABLA 22: Estudio de la morfología macroscópica del hígado en el momento de la extracción.

En el 93,6% de los injertos trasplantados la perfusión con solución UW fue satisfactoria. Únicamente en uno de los injertos aceptados se sospechó la presencia de esteatosis porque se puso amarillo al perfundirlo. Algunos injertos fueron rechazados tras ser perfundidos y extraídos (n=7). En todos estos órganos rechazados la perfusión fue subóptima y se pusieron de color amarillento al perfundirse.

2.2. VALORACIÓN DEL ASPECTO MACROSCÓPICO DEL HÍGADO DONANTE.

En el anexo 4 se muestran las tablas resultantes del estudio estadístico comparativo realizado sobre el aspecto macroscópico y la presencia y tipo de esteatosis. A continuación exponemos los resultados de la comparación de las características morfológicas del hígado con los datos anatomopatológicos.

2.2.1. COLOR.

La sensibilidad del color del hígado para detectar la esteatosis, en sus grados de intensidad moderado o severo, es baja (28-29%), (tablas 1 y 2 del anexo 4). Mientras que la sensibilidad y la especificidad del color son aceptables en la detección de los hígados donantes con macroesteatosis (53-60%), son muy bajas para el descubrimiento de los órganos con microesteatosis (8-10%).

Se ha observado una asociación entre el color amarillento del hígado y la macroesteatosis, tanto si lo comparamos con el grupo de hígados con esteatosis moderada y severa (OR: 9,16; IC: 2,62-32,01; p=0,005; en Sudán y OR:6,62; IC: 2,02-21,68; p=0,002; en semifino), como si la comparación se hace con el conjunto de órganos esteatósicos con cualquier grado de severidad (OR: 3,83; IC: 1,27-11,48; p=0,013 en Sudán y semifino). En cambio no se ha encontrado una asociación significativa entre la presencia de la esteatosis y el color del hígado (tabla 3 del anexo 4).

Por tanto, parece que mientras la microesteatosis no pone de coloración amarilla el órgano a simple vista, la macroesteatosis puede detectarse en casi dos terceras partes de los casos por el color del hígado.

2.2.2. BRILLO Y BORDES.

Ninguna de estas dos características se ha mostrado relacionada con la presencia de esteatosis, ni tampoco con el tamaño de la vacuola. La sensibilidad y los valores predictivos son muy pequeños (tablas 1 y 2 del anexo 4). Por tanto, ni los bordes romos y ni el brillo deslustrado del hígado donante son características morfológicas macroscópicas de la esteatosis (tablas 4 y 7 del anexo 4).

2.2.3. PALPACIÓN DE LA SUPERFICIE Y CONSISTENCIA DEL ÓRGANO.

No se ha observado ninguna asociación entre las características de la palpación de la superficie hepática y la presencia de esteatosis. Tampoco hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa entre la consistencia del órgano y la existencia de esteatosis. El escaso número de injertos que presentaba una superficie irregular (n=7) pone en duda la veracidad de la asociación significativa con la macroesteatosis observada según los resultados de las técnicas en semifino (ver tablas 5 y 6 del anexo 4). Tampoco podemos deducir que un injerto duro a la palpación sea sospechoso de macroesteatosis, ya que en este punto hemos obtenido resultados contradictorios.

2.2.4. DIBUJO.

No se ha encontrado ninguna asociación entre el dibujo existente sobre la superficie hepática y el grado de severidad de la esteatosis. En cambio, un dibujo irregular y heterogéneo, descrito por el cirujano, puede hacernos pensar en la posibilidad de que se trate de un órgano con macroesteatosis, incluso en grado moderado o severo. Esta asociación ha resultado significativa, tanto en las biopsias en las que se empleó la técnica en semifino como en las muestras en las que se utilizó el Sudán (tabla 8 del anexo 4). Con los resultados de la técnica de Sudán vemos que existe una asociación con la macroesteatosis en cualquier grado de severidad (OR: 6,61; IC:1,54-28,33; p=0,009), y con la macroesteatosis en sus grados moderado y severo (OR: 5,90; IC:1,44-22,14; p=0,018). Con los resultados de la técnica en semifino objetivamos una asociación con la macroesteatosis en cualquier grado de severidad (OR: 3,94; IC: 1,00-15,54; p=0,064), y con la macroesteatosis en sus grados moderado y severo (OR: 7,90; IC: 1,91-32,71; p=0,005). Esto significa que la macroesteatosis hepática, a diferencia de la microesteatosis, puede tener traducción morfológica en el aspecto de la superficie, aunque la sensibilidad no llega al 35%. (tablas 1 y 2 del anexo 4), .

2.2.5. ASPECTO MACROSCÓPICO SOSPECHOSO.

La valoración global del hígado la hemos recogido en la variable “aspecto sospechoso”, que suma las características morfológicas que acabamos de comentar. Con ella intentamos recoger de modo global la evaluación que ha hecho el cirujano. La sensibilidad para detectar la presencia de macroesteatosis en sus grados moderado o severo ha estado entre un 65% y un 73%.

No se ha visto asociación entre el aspecto sospechoso del hígado y la presencia de esteatosis. En la tabla 9 del anexo 4 se puede ver la asociación con la presencia de macroesteatosis. En las biopsias teñidas con la técnica de Sudán encontramos una asociación con la macroesteatosis en cualquier grado de severidad, con un OR de 3,09 (IC: 1,14-8,35; $p=0,023$), y con la macroesteatosis en sus grados moderado y severo, con un OR de 8,25 (IC: 2,30-29,57; $p=0,004$). En las biopsias procesadas con la técnica de cortes en semifino existe una asociación con la macroesteatosis en cualquier grado de severidad, con un OR de 3,09 (IC: 1,14-8,35; $p=0,023$), y con la macroesteatosis en sus grados moderado y severo, con un OR de 5,27 (IC: 1,67-16,57; $p=0,002$). Por tanto, la evaluación del hígado donante según los datos del aspecto macroscópico nos permite sospechar únicamente la presencia de macroesteatosis.

2.2.6. PERFUSIÓN.

Una perfusión irregular está asociada con la presencia de esteatosis, aunque el número de casos es pequeño ($n=10$). Esta asociación ha resultado ser significativa en las biopsias procesadas con la técnica de Sudán (OR: 6,75; $p=0,010$ y OR: 4,55; $p=0,044$), y no significativa con la técnica de cortes en semifino (tabla 10 del anexo 4). Respecto de la macroesteatosis, no ha aparecido asociación entre la perfusión irregular y la macroesteatosis considerando cualquier grado de severidad, aunque sí con respecto a la macroesteatosis en sus grados moderado y severo (OR: 9,94; IC: 2,39-41,23; $p=0,002$ en Sudán y OR: 7,46; IC: 1,87-29,67; $p=0,005$ en semifino). Por tanto, nos parece que la existencia de una perfusión irregular del hígado puede aportar más información a la valoración global de la esteatosis del hígado donante.

2.2.7. COLORACIÓN AMARILLA AL PERFUNDIRSE EL ÓRGANO:

Como cabría esperar, la aparición de una coloración amarilla, que ocurrió sólo en 9 casos, está asociada con la presencia de esteatosis moderada o severa en las biopsias procesadas mediante las técnicas de Sudán y semifino, así como con la existencia de macroesteatosis (tabla 11 del anexo 4).

En resumen, podemos deducir que la macroesteatosis y, mucho menos, la microesteatosis pueden sospecharse cuando se evalúa el hígado antes de extraerlo. El hecho de

que exista una superficie irregular, un dibujo heterogéneo o una perfusión deficiente puede ayudar al cirujano en la valoración final del injerto.

3 INFLUENCIA DE LAS VARIABLES DEL DONANTE EN LA APARICIÓN DE ESTEATOSIS HEPÁTICA.

3.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS.

3.1.1. SEXO.

No se ha encontrado asociación significativa entre el sexo del donante y la presencia de esteatosis (tabla 1 del anexo 5). Tampoco se ha encontrado relación entre el sexo y el tipo de esteatosis. Los donantes con esteatosis moderada o severa han sido con más frecuencia hombres que mujeres (entre un 56% y un 64% de hombres con las diferentes técnicas).

3.1.2. EDAD.

No se ha encontrado ninguna relación entre la edad del donante y la presencia de esteatosis hepática (tablas 2-4 del anexo 5). La edad media de los donantes de hígados con esteatosis macrovesicular en grados moderado o severo (48,2 y 47,8 en Sudán y semifino, respectivamente) ha sido mayor que la edad de los donantes de hígados que presentaban esteatosis microvesicular (34,0 y 28,3), y de aquellos órganos sin esteatosis (34,8 y 34,9). Esta diferencia ha resultado ser estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

El 15,7% (n=13) de los donantes fueron infantiles, es decir de una edad menor de 18 años, y no se ha inferido ninguna asociación significativa entre estos donantes y la presencia de esteatosis. Si desglosamos los donantes según la edad, podemos decir que el 38-46% de los donantes infantiles y el 47-51% de los donantes adultos presentaban esteatosis (tabla 3 del anexo 5). Aunque son pocos los donantes infantiles incluidos en nuestro estudio, las proporciones de macroesteatosis y microesteatosis han sido muy parecidas a las de donantes adultos. En cambio, no hemos observado en ningún hígado infantil macroesteatosis en grado leve o muy leve.

El 38,6% de los donantes (n=32) era mayor de 45 años. En este grupo de edad también se ha observado una prevalencia similar de esteatosis hepática (entre un 44% y un 59%), con las diferentes técnicas y en los distintos momentos de la toma de la biopsia, respecto a la observada en la población más joven. Entre los hígados considerados esteatósicos, el 57,9%

presentaba macroesteatosis con la técnica de Sudán y el 80,0% con la técnica de cortes en semifino, existiendo una asociación entre la edad mayor de 45 años y el tamaño grande de la vacuola grasa (OR: 4,08; IC: 1,24-13,40 en Sudán; OR: 3,17; IC: 1,00-10,05 en semifino), (figura 15). También existe una asociación entre estas dos variables cuando se analizan los hígados con cualquier grado de esteatosis.

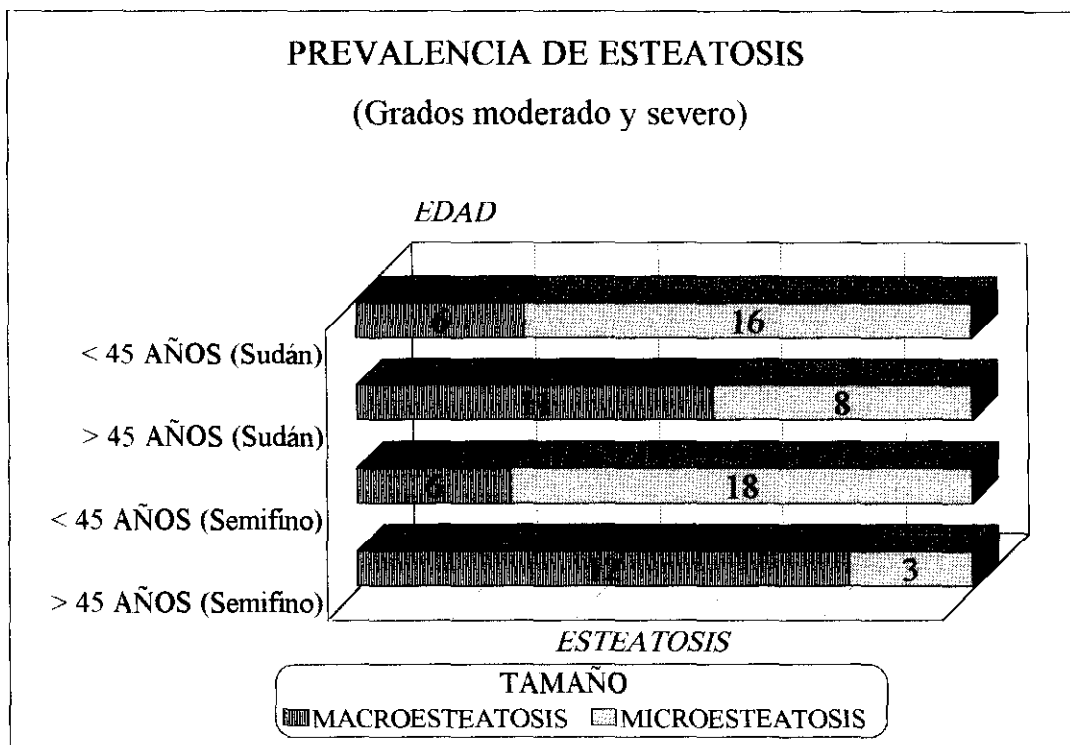


FIGURA 15: Prevalencia de los tipos de esteatosis según la edad del donante.

3.1.3. IMC, PESO Y TALLA.

En el 25,3% (n=21) de los donantes el índice de masa corporal era superior a 27. Entre el 20% y el 24%, según las técnicas, de los donantes con hígado esteatósico presentaba un IMC>27, y éste es un porcentaje similar al encontrado en los donantes con hígado no esteatósico (23%-29%). En la tablas 5 y 6 del anexo 5 se observa que no existe asociación significativa entre el IMC >27 y la presencia de esteatosis. En cambio, el IMC medio de los hígados con macroesteatosis moderada o severa (27,1 y 27,0 en Sudán y en semifino, respectivamente) ha resultado ser significativamente mayor que el IMC de los hígados considerados normales o con cambios mínimos (24,0 y 24,4). No se han visto diferencias en el grupo de hígados con microesteatosis moderada y severa (25,2 y 24,4).

Como puede observarse en las tablas 7 y 8 del anexo 5, no han aparecido diferencias en cuanto al peso y a la talla de los donantes, en los grupos de esteatosis según su grado de severidad o su tipo.

3.2. VARIABLES RELACIONADAS CON LOS ANTECEDENTES PERSONALES.

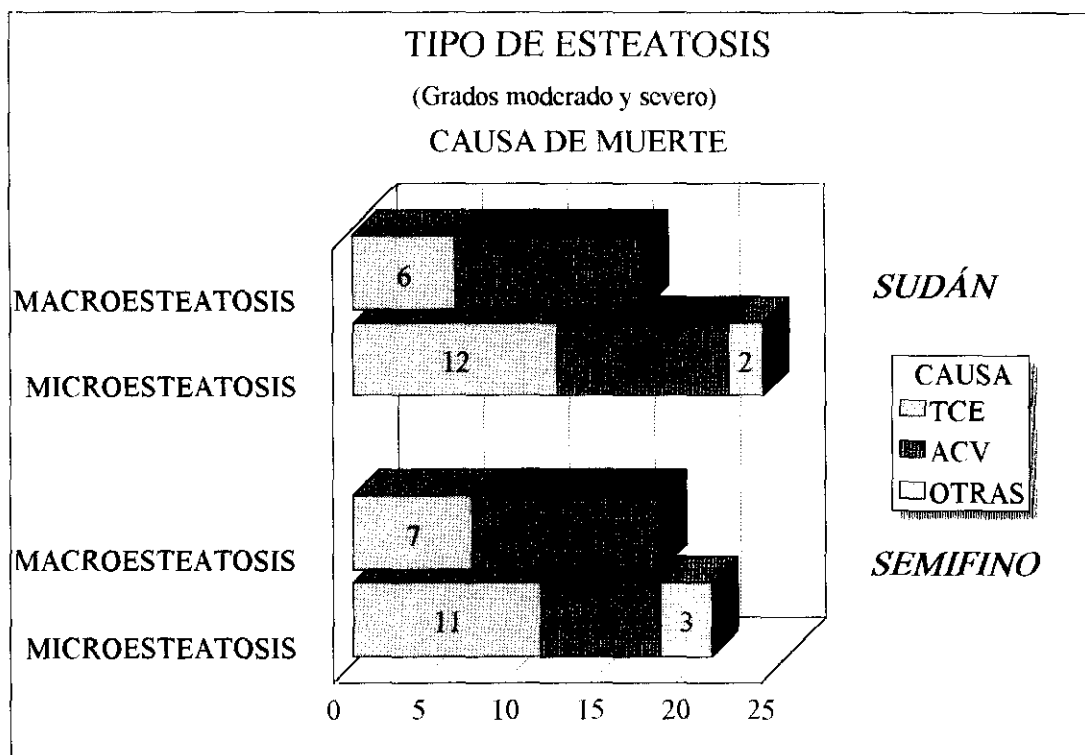
La hipertensión arterial ha sido un antecedente propio de los donantes cuya causa de muerte había sido el accidente cerebrovascular. El 88,9% de los hipertensos fallecieron por esta causa (16/18). No se han observado diferencias en cuanto a la presencia y tipo de esteatosis por la existencia del antecedente de hipertensión arterial (tabla 9 del anexo 5).

El número de donantes con otros antecedentes personales (diabetes, broncopatía, historia de alcoholismo o abuso de tabaco) ha sido pequeño. En las tablas 10,11,12 y 13 del anexo 5 se observa que no ha habido relaciones estadísticamente significativas entre la existencia de dichos antecedentes y la presencia de esteatosis.

3.3. CAUSA DE MUERTE.

La distribución de la causa de muerte entre los donantes con hígados esteatósicos fue la siguiente: 18 fallecieron por un traumatismo craneoencefálico (46%), 18 por un accidente cerebrovascular (46%) y 3 por otras causas (8%). En los hígados considerados normales o con cambios mínimos: 18 fallecieron por un TCE (41%), 24 por un ACV (54%) y 2 por otras causas (5%). En la figura 1 del anexo 5 se puede observar que casi las dos terceras partes de los donantes cuya causa de muerte ha sido el ACV tienen hígados normales, mientras que de aquellos donantes que fallecieron por un TCE la mitad presenta un hígado esteatósico. Sin embargo, cuando se analiza el riesgo de presentar esteatosis según la causa de muerte no se encuentra una asociación estadísticamente significativa (tablas 14 y 15 del anexo 5).

Tampoco se ha observado una asociación significativa entre el tamaño de la gotuela grasa y la causa de muerte cerebral, aunque existe un mayor número de casos con macroesteatosis entre los donantes fallecidos por un ACV (11/21 en Sudán y 11/18 en semifino), y de microesteatosis entre los donantes que sufrieron un TCE (12/18 en Sudán y 11/18 en semifino), como se demuestra en la figura 16.



TCE: Traumatismo craneoencefálico
 ACV: Accidente cerebro-vascular.

FIGURA 16: Causas de muerte en la macroesteatosis y en la microesteatosis.

3.4. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DEL DONANTE.

Los donantes presentaron las siguientes alteraciones hemodinámicas: 8 (9,8%) donantes tuvieron hipoxia, 42 (51%) hipotensión, 13 (15,9%) parada cardíaco-respiratoria, 25 (30,5%) fiebre, 20 (24,4%) oliguria, 17 (20,7%) hipotermia, y 37 (45,1%) diabetes insípida. La anemia (42,7%) fue un hallazgo frecuente en los donantes (42,7%), que obligó a transfundir sangre al 40%. El 50% presentaba una leucocitosis mayor de 15.000.

De acuerdo con nuestro criterio (ver material y métodos, pág. 83), el 35,4% de los donantes (n=29) fueron considerados de mala calidad o inciertos. No se ha observado ninguna asociación entre esta característica y la presencia de esteatosis (tabla 1 del anexo 6). En cambio, sí hemos descubierto que al tomar el conjunto de los hígados esteatósicos con cualquier grado de severidad, hay más donantes de mala calidad entre los hígados con microesteatosis (el 41,3% en Sudán y el 37,8% en semifino), que en aquellos con macroesteatosis (el 15,4% en Sudán y 23,1% en semifino). Esta asociación resultó no significativa con la técnica de semifino (p=0,21), y significativa con la de Sudán (p=0,02; OR: 3,87).

El número de donantes con antecedentes de hipoxia es pequeño (n=8), y la mayor

parte corresponde a hígados con microesteatosis (un 80%), aunque no hay asociación estadísticamente significativa. Tampoco se ha encontrado relación con la severidad de la esteatosis (tabla 1 del anexo 6). En las tablas 2 y 3 del mismo anexo, se contemplan los análogos resultados obtenidos con el antecedente de hipotensión. No hay diferencias significativas en cuanto a la presencia de esteatosis. En cambio, sí existe una tendencia a la microesteatosis entre los donantes con el antecedente de períodos hipotensivos (tabla 2 del anexo 6), que no ha resultado ser estadísticamente significativa ($p=0,18$ en Sudán y $p=0,42$ en semifino). En cinco de los donantes que presentaban el antecedente de parada cardio-respiratoria, el tipo de esteatosis ha sido microesteatosis, y en ninguno de ellos se encontró macroesteatosis ($p=0,07$ y $p=0,05$, respectivamente). Si no tenemos en cuenta el grado de severidad de la esteatosis y, por tanto, incluimos a los hígados con esteatosis en sus grados muy leve y leve, los diez donantes con el antecedente de parada cardio-respiratoria presentaron esteatosis microvesicular con la técnica de Sudán (el 21,7% del total de las microesteatosis, $p=0,010$); mientras que seis donantes de los nueve con este antecedente tenían una esteatosis microvesicular en las biopsias analizadas con la técnica de cortes en semifino (el 16,2% del total de las microesteatosis; $p=0,72$).

En las tablas 4-9 del anexo 6 se presentan los estudios estadísticos comparativos realizados con otros signos de inestabilidad del donante. La fiebre, la hipotermia, la oliguria, la diabetes insípida, la anemia ($Hto < 30$), y la leucocitosis (> 15.000) no se han relacionado con la aparición de esteatosis. La fiebre, la oliguria, la anemia y la hipotermia se han visto más en los donantes cuyas biopsias hepáticas presentaron microesteatosis que en los donantes con macroesteatosis, aunque sin que exista una asociación estadísticamente significativa.

3.5. ANALÍTICAS DEL DONANTE

No se han observado diferencias en cuanto al valor hematocrito del donante, al número de leucocitos y al porcentaje de polimorfonucleares entre los donantes con esteatosis y los donantes sin esteatosis. Tampoco ha habido diferencias respecto a estas variables entre los donantes con esteatosis macrovesicular y los que presentaban el tipo microvesicular (tablas 1 y 2 del anexo 7).

De las tablas 2-5 del anexo 7 se infiere que el perfil hepático (bilirrubina, GOT, GPT, GGT, PA y LDH) de los hígados esteatósicos ha sido similar al de los no esteatósicos. Sin embargo, los valores de la bilirrubina han sido más elevados ($1,3 \pm 1,0$), dentro de los límites

altos de la normalidad, en los hígados que presentaban esteatosis microvesicular (moderada y severa, y en cualquier grado), que en los hígados con esteatosis macrovesicular ($0,8 \pm 0,3$), y la diferencia ha resultado casi significativa ($p=0,06$ en Sudán y $p=0,08$ en semifino). Los valores de GOT, GPT y LDH han sido discretamente superiores en los hígados con microesteatosis, comparándolos con los valores de los órganos con macroesteatosis, aunque la diferencia no ha sido estadísticamente significativa. No se ha observado una asociación entre el tipo de esteatosis y los valores de la GGT y de la PA.

No se han observado relaciones estadísticamente significativas respecto de la presencia y el tipo de esteatosis según los valores de creatinina y albúmina (tablas 5-7 del anexo 7). En cambio, las proteínas totales han sido menores ($5,1-5,4$) en el grupo de hígados con esteatosis que en el grupo sin esteatosis ($5,6-5,9$). Las diferencias han sido significativas al comparar esta variable con los resultados de los valores mínimos obtenidos con la técnica del semifino. No hay diferencias entre los grupos con distinto tamaño de la vacuola grasa.

Los estudios de coagulación han resultado ser similares en los donantes de los hígados con esteatosis y sin esteatosis (tablas 7 y 8 del anexo 7). En cambio, sí se ha visto que los donantes de hígados con esteatosis microvesicular tienen peores tiempos de protrombina ($65,4\%$ en las biopsias analizadas con la técnica de Sudán y $64,5\%$ en las procesadas en semifino), que los hígados con macroesteatosis ($81,9\%$ con las técnicas de Sudán y semifino). Esta diferencia ha resultado ser estadísticamente significativa ($p=0,003$ en Sudán y $p=0,004$ en semifino), (figuras 17 y 18). En la tabla 7 del anexo 7 podemos contemplar que también hay diferencias significativas si se toman todos los hígados con cualquier grado de severidad de esteatosis.

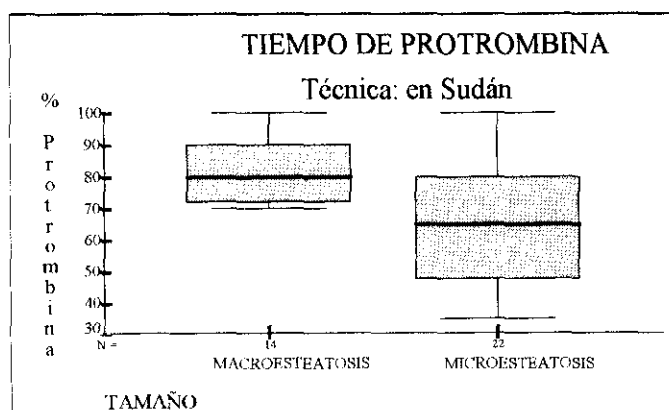


FIGURA 17: Diferencia en el tiempo de protrombina entre los donantes con macroesteatosis y con microesteatosis (técnica de Sudán).

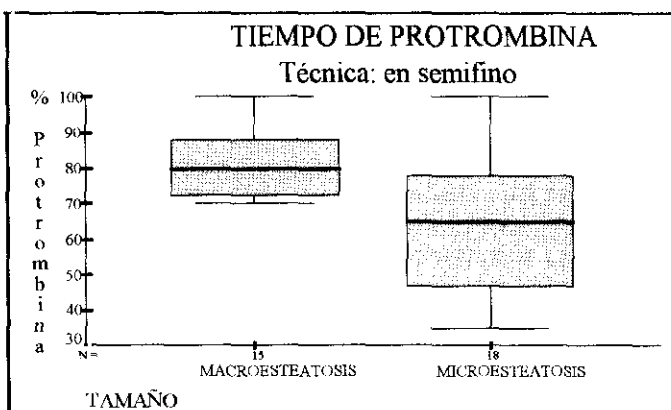


FIGURA 18: Diferencia en el tiempo de protrombina entre los donantes con macroesteatosis y con microesteatosis (técnica de semifino).

Los donantes de hígados con microesteatosis presentaron tiempos de cefalina más alargados (33,3 seg y 33,6 seg con las técnicas de Sudán y semifino, respectivamente), y valores de fibrinógeno más bajos (221 mg/dl y 272 mg/dl), que los donantes de hígados con macroesteatosis (28,6 seg y 33,1 seg; 363 mg/dl y 426 mg/dl), aunque se han considerado dentro de los límites de la normalidad, y el grado de significación estadística sólo se ha alcanzado con una de las técnicas. No se han encontrado diferencias en cuanto a las cifras de plaquetas.

Los donantes de hígados con esteatosis han presentado un valor de pH más bajo que los donantes de hígados no esteatóticos (pH=7,34 frente a pH=7,40), (tabla 9 del anexo 7). Esta diferencia ha sido significativa si comparamos los resultados de las biopsias procesadas con la técnica de semifino, tanto si tomamos los valores máximos (p=0,02), como los mínimos (p=0,01). No obstante, no se han encontrado diferencias respecto del exceso de bases. También se ha observado una presión parcial de oxígeno significativamente menor en los donantes de hígados esteatóticos, pero dentro de límites normales.

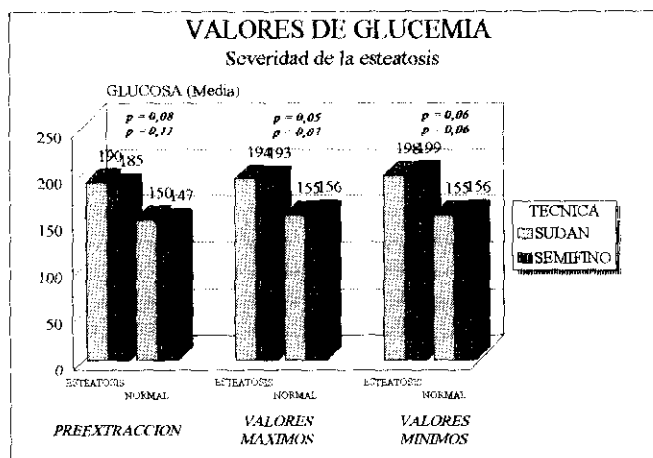


FIGURA 19: Diferencia en la glucemia entre los donantes con hígados esteatóticos y los donantes con hígados considerados normales.

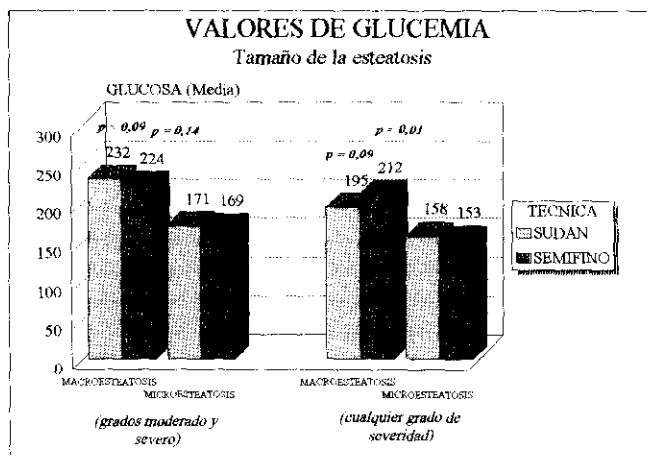


FIGURA 20: Diferencia en la glucemia entre los donantes de hígados con macroesteatosis y microesteatosis en grados moderado y severo, y con cualquier grado de severidad

Los donantes de hígados con esteatosis presentaron cifras de glucosa entre 185 mg/dl y 199 mg/dl, según la técnica de procesamiento de la biopsia (tabla 7 del anexo 7). Los donantes de hígados sin esteatosis entre 147 mg/dl y 156 mg/dl. La diferencia ha sido estadísticamente significativa cuando se compara con los resultados obtenidos con la técnica de Sudán (p=0,05 y p=0,03), y ha sido casi significativa en la comparación con los resultados del análisis de las

biopsias de cortes en semifino ($p=0,06$), (figura 19). También se han visto diferencias entre los donantes de hígados con macroesteatosis (224 mg/dl -232 mg/dl) y microesteatosis (169 mg/dl -171 mg/dl), (figura 20).

3.6. EMPLEO DE DROGAS VASOACTIVAS EN EL DONANTE.

No se han observado diferencias en el empleo de dopamina, dobutamina, vasopresina y noradrenalina entre los donantes de hígados con esteatosis y los de hígados considerados normales o con cambios mínimos. Tampoco entre los donantes de hígados con esteatosis macrovesicular y los de hígados con esteatosis microvesicular se han encontrado diferencias. En el anexo 8 se resumen los estudios estadísticos comparativos que hemos realizado. Asimismo no hay diferencias estadísticamente significativas cuando se compara una perfusión de dopamina mayor de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ con la presencia y el tipo de esteatosis, (tabla 2 del anexo 8). En la tabla 3 del mismo anexo se muestra la ausencia de asociación entre el uso de corticoides y la presencia de esteatosis.

Las medias de las dosis máximas de dopamina y dobutamina perfundidas a los donantes han sido de 6,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (rango:0-30) y de 1,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (rango:0-32), respectivamente. Éstas están consideradas dentro de los rangos terapéuticos exentos de efectos secundarios indeseables sobre el flujo hepático. No obstante, el grupo de donantes de hígados con esteatosis fueron perfundidos con dosis mayores de dobutamina (entre 2,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y 2,9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) que los de hígados normales o con cambios mínimos (entre 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y 0,8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Esta diferencia ha resultado ser significativa (tabla 5 del anexo 8). No se han encontrado diferencias significativas respecto de la media de las dosis máximas de dopamina.

3.7. ESTANCIA EN LA UCI.

El tiempo medio de estancia en la UCI de los donantes fue de 63,2 horas (2,6 días). Los donantes de hígados considerados normales o con cambios mínimos estuvieron entre 69 y 78 horas de media, y los de hígados esteatóticos permanecieron entre 46 y 50 horas (tabla 6 del anexo 8). Esta diferencia ha sido estadísticamente significativa en prácticamente todas las técnicas comparadas. Los donantes de hígados con esteatosis macrovesicular estuvieron menos tiempo (37-46 horas) que los de hígados con esteatosis microvesicular (53-54 horas), aunque esta diferencia no ha sido estadísticamente significativa.

4. EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA DEL RECEPTOR Y DEL INJERTO.

4.1. TIEMPO DE ESTANCIA EN LA UCI.

El tiempo medio de estancia en la UCI después de la intervención ha sido de $151,5 \pm 150,4$ horas (rango: 48-912 horas), que equivale a una media de 6,2 días. El tiempo medio de intubación postquirúrgica fue de $61,9 \pm 124,3$ horas (rango: 2-912 horas).

4.2. RECHAZO.

Un total de 42 pacientes (58,3%) sufrieron algún episodio de rechazo agudo durante los treinta primeros días después del trasplante. La mayoría de los rechazos agudos se produjeron en los primeros quince días, aunque únicamente hubo cuatro antes de los siete primeros días postrasplante (figura 21). La distribución en grados de severidad fue la siguiente: compatible con rechazo, n=3 (7,0%); grado 1, n=10 (23,3%); grado 2, n=27 (62,8%); y grado 3, n=3 (7,0%). El 83,7% de los episodios se pudo controlar con bolos de corticoides, mientras que en un 16,3% fue necesario el empleo de anticuerpos monoclonales.

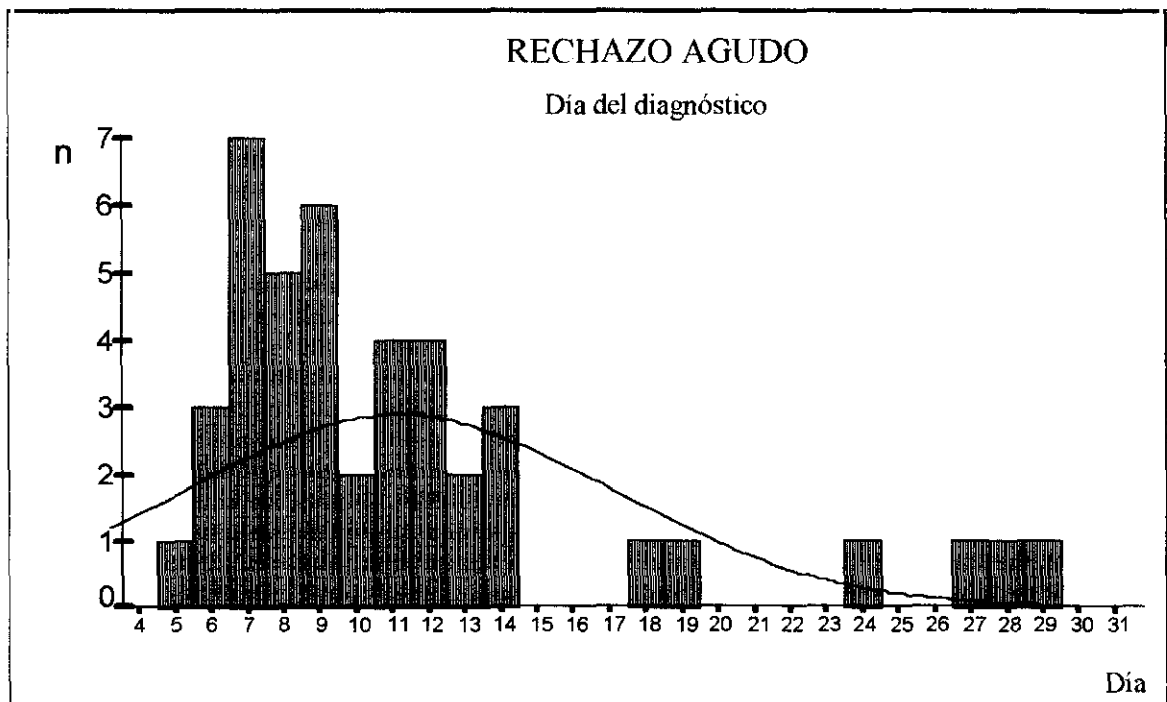


FIGURA 21: Episodios de rechazo durante la evolución postoperatoria.

4.3. EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA.

En nuestra serie ha habido 2 casos (2,8%) de fallo primario del injerto y 21 casos (29,2%) de disfunción inicial del injerto (“*initial poor function*”). El 68,1% de los pacientes mantuvieron unas cifras de transaminasas y el tiempo de protrombina dentro de límites aceptables. En el anexo 10 se muestra la evolución postoperatoria de los valores de bilirrubina, GOT, GPT y tiempo de protrombina.

30 DÍAS		6 MESES	
Paciente	Injerto	Paciente	Injerto
Encefalopatía metabólica (355)	Fallo primario (353)	Insuficiencia hepatorenal (351)	Disfunción inicial del injerto (351)
Insuficiencia respiratoria (357)	Encefalopatía metabólica (355)	Encefalopatía metabólica (353)	
	Insuficiencia respiratoria (357)		Colangiopatía isquémica (354)
Encefalopatía postanóxica (368)	Trombosis arteria hepática (365)	Sarcoma de Kaposi (359)	Sarcoma de Kaposi (359)
Neumonía aspirativa (394)	Encefalopatía postanóxica (368)	Pancreatitis (384)	Pancreatitis (384)
	Neumonía aspirativa (394)	Encefalopatía por Listeria (387)	Encefalopatía por Listeria (387)
Fallo primario (412)	Colangiopatía isquémica (410)		
Sepsis-Fallo multiorgánico (414)	Fallo primario (412)		
Aneurisma arteria esplénica (427)	Sepsis-Fallo multiorgánico (414)		
	Aneurisma arteria esplénica (427)		

(n): Número de trasplante hepático.

TABLA 23: Causas de la muerte del paciente y de la pérdida del injerto.

La mortalidad de los pacientes a los 30 días fue de un 10,2% (n=7), y la del injerto de un 13,8% (n=10). La mortalidad de los pacientes a los 6 meses fue de un 16,1% (n=11), y la del injerto de un 20,8% (n=15). En la tabla 23 se adjuntan las causas de muerte del paciente y del injerto.

Seis pacientes tuvieron que ser trasplantados durante nuestro estudio: dos de ellos por una colangiopatía isquémica, uno por fallo primario del injerto y otro por trombosis de la arteria hepática. Los otros dos pacientes fueron trasplantados por primera vez antes de comenzar nuestro trabajo, y se volvieron a trasplantar uno por rechazo crónico y otro por colangiopatía infecciosa.

En la figura 22 se presentan las curvas de supervivencia por el método de Kaplan-Meier.

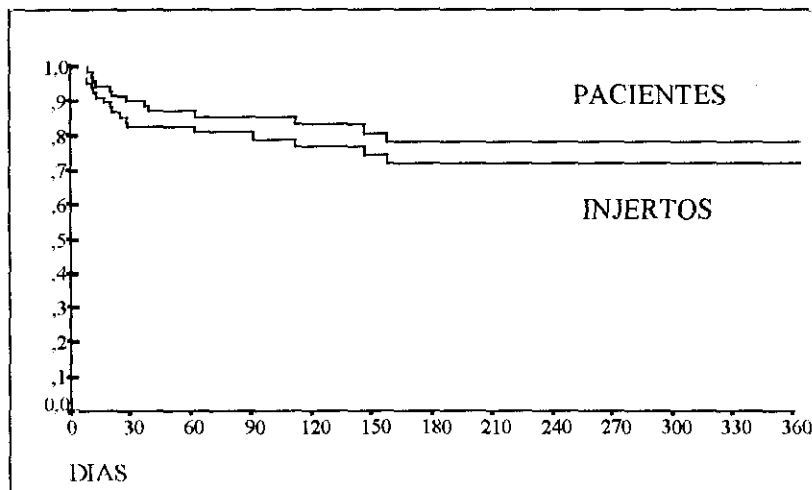


FIGURA 22: Curva de supervivencia de los pacientes y de los injertos trasplantados (método de Kaplan-Meier).

5. RESULTADOS DEL ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LAS VARIABLES DEL DONANTE Y LA FUNCIÓN DEL INJERTO.

En los apartados que siguen vamos a referirnos a los resultados del estudio comparativo que hemos realizado para valorar la importancia de las variables relacionadas con el donante en la función del hígado una vez implantado en su receptor.

5.1. EDAD.

No se ha observado ninguna relación entre la edad del donante y la función inmediata del injerto. Aunque hubo más donantes infantiles entre los hígados con disfunción inicial (21,7%; n=5) que entre los injertos con función normal (12,2%; n=6), esta diferencia no ha resultado ser estadísticamente significativa ($p=0,31$; RR: 1,54; IC: 0,53-7,36). Los donantes mayores de 45 años correspondieron al 34,8% (n=8) de los injertos con disfunción inicial y al 36,7% (n=18) de los injertos con función normal (ver tablas 1 y 5 del anexo 10).

5.2. SEXO.

El 60,9% (n=14) de los injertos con disfunción inicial y el 59,2%(n=29) de los injertos con función normal procedían de donantes varones. No se han observado diferencias entre los sexos.

5.3. PESO E ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC).

El peso medio de los donantes de quienes procedieron los injertos con disfunción inicial fue de 67,4 kg, y el de los donantes cuyos injertos desarrollaron una función normal fue de 65,8 kg. Tampoco se han observado diferencias en el IMC de ambos grupos, según se observa en la tabla 1 del anexo 10. El 30,4% de los donantes con disfunción inicial presentaba un IMC > 27, así como el 24,5% de los donantes con función normal. Esta diferencia no ha resultado ser estadísticamente significativa ($p=0,59$; RR:1,2; IC:0,5-2,4).

5.4. CAUSA DE MUERTE.

El accidente cerebrovascular ha sido la causa más frecuente de muerte, tanto de los donantes cuyos hígados presentaron una disfunción inicial en el receptor, como de los donantes cuyos órganos tuvieron una función normal. Esto supone el 59,1% y el 53,3%, respectivamente. El TCE ha sido el motivo de la muerte cerebral del 40,9% de los donantes cuyos hígados presentaron disfunción inicial, y del 46,7% de los que presentaron una función normal. Tras realizar el estudio comparativo vemos que las diferencias no han sido estadísticamente significativas (tabla 6 del anexo 10).

5.5. TIEMPO DE ESTANCIA EN LA UCI.

No hemos observado una relación entre el funcionamiento del hígado en el receptor y el tiempo pasado por el donante en la UCI. De esta manera, los injertos que presentaron una disfunción inicial procedían de donantes que estuvieron menos tiempo en la UCI (56 horas de media) que los que presentaron una función normal (72 horas); pero estas diferencias no han resultado ser estadísticamente significativas ($p=0,30$).

5.6. EMPLEO DE DROGAS VASOACTIVAS.

Tal como se observa en la tabla 1 del anexo 10, no se ha hallado una relación entre las dosis medias de dopamina y dobutamina que recibieron los donantes, y el funcionamiento posterior del hígado. Tampoco se han visto diferencias estadísticamente significativas en cuanto al empleo o no de dopamina, dobutamina, vasopresina y noradrenalina. El porcentaje de donantes en los que se emplearon dosis de dopamina mayores de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ha sido similar en ambos grupos de injertos (tabla 6 del anexo 10).

5.7. DATOS DE LA ANALÍTICA DEL DONANTE.

El grupo de injertos que desarrolló una disfunción inicial procedía de donantes que habían presentado valores de presión parcial de oxígeno (PpO_2) menores que los del grupo con función normal. Esta diferencia ha sido significativa (113 vs 182; $p=0,04$), pero ambas PpO_2 están dentro de límites fisiológicos (tabla 1 del anexo 10). Un hecho relevante ha sido que los injertos con disfunción inicial procedían de donantes que habían presentado un mayor consumo de bases ($Beb= -3,3$) que los injertos con función normal ($Beb= -1,2$), con diferencia estadísticamente significativa ($p=0,03$).

En la tabla 1 del anexo 10 queda reflejado que no se han observado diferencias estadísticamente significativas respecto a otros parámetros analíticos del donante, como son el perfil hepático, el hemograma y la bioquímica.

6. RESULTADOS DEL ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LAS VARIABLES INTRA-OPERATORIAS Y LA FUNCIÓN DEL INJERTO.

En este punto vamos a exponer los resultados obtenidos al comparar el funcionamiento del hígado en el receptor con las variables dependientes de la intervención quirúrgica.

6.1. TIEMPOS DE LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA Y FUNCIÓN DEL INJERTO.

El tiempo medio de isquemia fría ha sido discretamente superior en el grupo de injertos que desarrolló una disfunción inicial (394 ± 136), frente al tiempo medio del grupo de injertos con función normal ($349,4 \pm 147$), sin que la diferencia sea estadísticamente significativa ($p=0,22$). Como los tiempos de isquemia caliente han sido muy parecidos (tabla 2 del anexo 10), los tiempos de isquemia total también han sido mayores en los injertos con disfunción inicial. En las figuras 23 y 24 se muestra que no se han encontrado diferencias entre otros tiempos postquirúrgicos y la función del injerto.

Si separamos en dos grupos los injertos según el tiempo de isquemia, podemos comprobar que presentaban tiempos de isquemia fría mayores de 6 horas el 60,9% de los injertos con DII y sólo el 38,8% de los injertos con función normal. Esta diferencia sí ha resultado ser casi significativa ($p=0,08$; RR: 1,83; IC: 0,91-3,69).

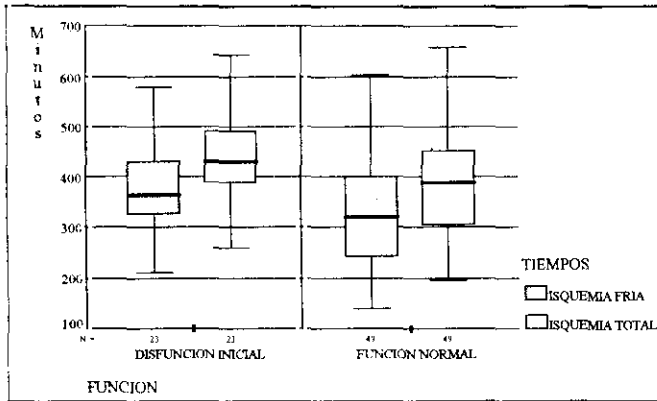


FIGURA 23: Tiempos de isquemia total e isquemia fría en los injertos con disfunción inicial y en los injertos con función normal.

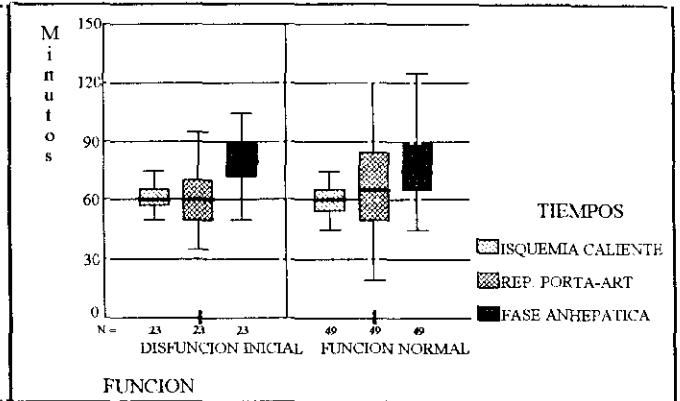


FIGURA 24: Tiempos de isquemia caliente, reper-fusión de porta-arteria y fase anhepática en los injertos con disfunción inicial y con función normal.

6.2. TRANSFUSIONES INTRAOPERATORIAS Y FUNCIÓN DEL INJERTO.

No se han observado diferencias significativas en cuanto al consumo intraoperatorio de hemoderivados y el funcionamiento posterior del injerto (tabla 3 del anexo 10).

6.3. PERFUSIÓN Y FUNCIÓN DEL INJERTO.

No hemos hallado una asociación del volumen de solución UW y el tiempo de perfusión en la extracción del órgano con la función del injerto (tabla 4 del anexo 10).

7. RESULTADOS DEL ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LAS LESIONES HISTOLÓGICAS EN EL DONANTE Y LA FUNCIÓN DEL INJERTO.

En este capítulo exponemos el estudio comparativo de la relación entre la función del injerto y la esteatosis hepática. A continuación se describe la relación entre la función del injerto y las lesiones de preservación.

7.1. RESULTADO DEL ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN ENTRE ESTEATOSIS Y FUNCIÓN HEPÁTICA.

7.1.1. ESTEATOSIS Y CONSUMO INTRAOPERATORIO DE HEMODERIVADOS.

En la tabla 24 se muestra que el empleo de hemoderivados fue mayor durante el trasplante de los hígados calificados como esteatósicos que durante el trasplante de los injertos considerados normales (o con cambios mínimos), aunque sin que estas diferencias hayan

resultado ser estadísticamente significativas. Tampoco se observan diferencias significativas si se compara el grupo con esteatosis severa con el resto de los injertos.

VALORES	ESTEATOSIS		HÍGADO NORMAL		p
	Media	Desv. estándar	Media	Desv. estándar	
SANGRE					
Sudán	13,6	± 20,1	9,7	± 7,4	0,27
Semifino	14,6	± 21,3	9,3	± 6,4	0,21
PLASMA					
Sudán	29,0	± 30,7	27,2	± 15,2	0,75
Semifino	28,5	± 31,9	27,7	± 15,4	0,88
PLAQUETAS					
Sudán	11,6	± 14,2	6,8	± 6,6	0,07
Semifino	11,1	± 14,9	7,5	± 6,7	0,18
CRIOPRECIPITADOS					
Sudán	5,4	± 9,3	2,5	± 4,3	0,12
Semifino	4,6	± 9,4	3,3	± 5,0	0,47

TABLA 24: Consumo intraoperatorio de hemoderivados.

7.1.2. ESTEATOSIS Y DISFUNCIÓN INICIAL.

En este apartado exponemos los resultados del estudio comparativo de la asociación entre la presencia de esteatosis y la disfunción inicial en el receptor. Para ello hemos analizado la prevalencia de esteatosis según el momento de la toma de biopsia en el grupo de hígados con función normal y en el grupo de injertos con disfunción inicial. También se ha realizado el análisis de prevalencia de la esteatosis tomando los valores máximos y mínimos de las tres biopsias. Posteriormente se exponen los resultados de la comparación entre el tipo de esteatosis, según el tamaño de la vacuola, y la disfunción inicial.

7.1.2.1. COMPARACIÓN CON LOS RESULTADOS DE LA BIOPSIAS PRE-EXTRACCIÓN, EN BANCO Y POSTREPERFUSIÓN.

Se ha observado una relación estadísticamente significativa entre la existencia de esteatosis, en cualquiera de los tres momentos de la biopsia, y la disfunción inicial del injerto. Estos resultados han salido significativos tanto si tomamos las muestras procesadas con la técnica de Sudán como si tomamos las que se procesaron con la técnica de cortes en semifino (figura 25). En la tabla 1 del anexo 11 se exponen todos estos resultados.

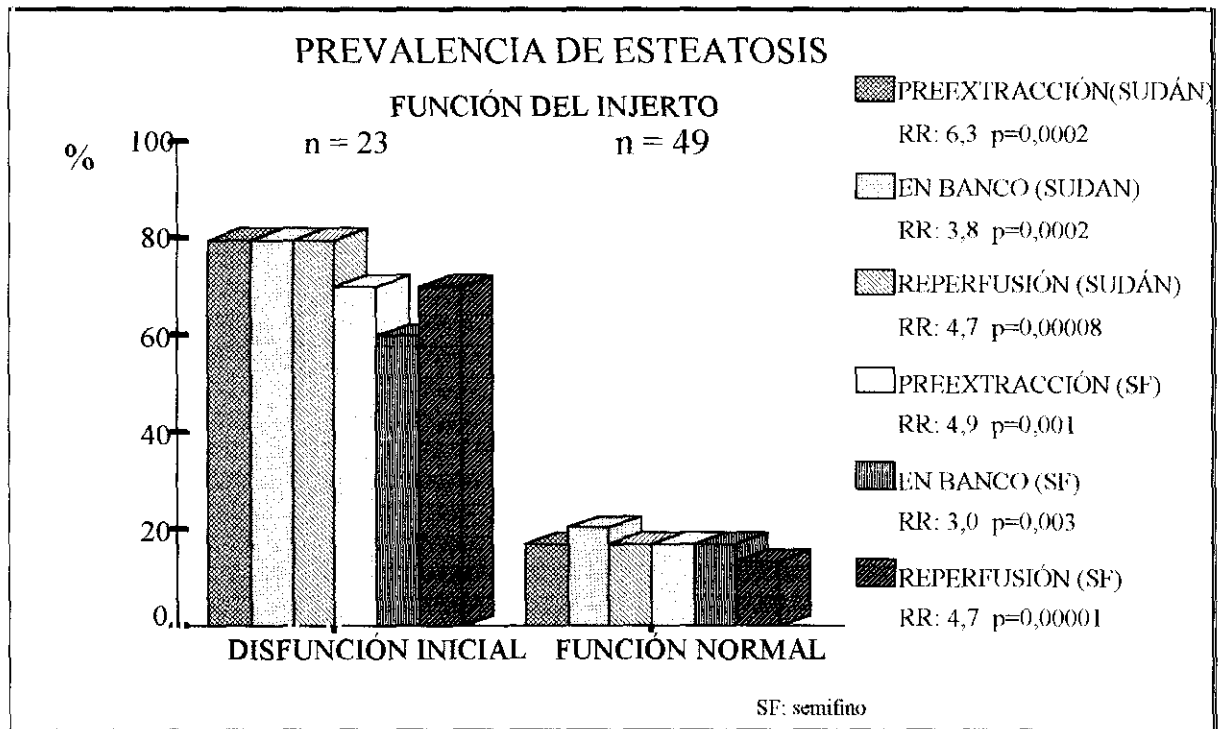


FIGURA 25: Prevalencia de la esteatosis en los injertos con disfunción inicial y función normal

7.1.2.2. COMPARACIÓN CON LOS RESULTADOS DE LOS VALORES MÁXIMOS Y MÍNIMOS DE LAS TRES BIOPSIAS.

Si tomamos los valores máximos obtenidos en las biopsias procesadas mediante la técnica de Sudán, tenían esteatosis el 73,9% de los hígados que presentaron una disfunción inicial y el 28,6% de los hígados con función normal. En el caso de que escojamos los valores mínimos, la prevalencia de esteatosis es de un 73,9% en los injertos con disfunción y de un 20,4% en los injertos con función normal. Estas diferencias han sido estadísticamente significativas (p=0,0003 y p=0,00001, respectivamente). El riesgo relativo de disfunción inicial en los injertos con esteatosis ha resultado estar entre un 3,7 y un 4,7 (figura 26).

Con la técnica de procesamiento de cortes en semifino, la prevalencia de esteatosis entre los injertos que presentaron disfunción inicial fue del 69,6% si tomamos los valores máximos, y del 65,2% si tomamos los valores mínimos. La prevalencia de esteatosis en los hígados que tuvieron una función normal fue del 26,5% para los valores máximos y del 18,4% para los valores mínimos. En ambos, las diferencias resultaron ser estadísticamente significativas (p=0,0005 y p=0,00009). El riesgo relativo de disfunción inicial en los injertos con esteatosis ha estado entre un 3,3 y un 3,7 (figura 27).

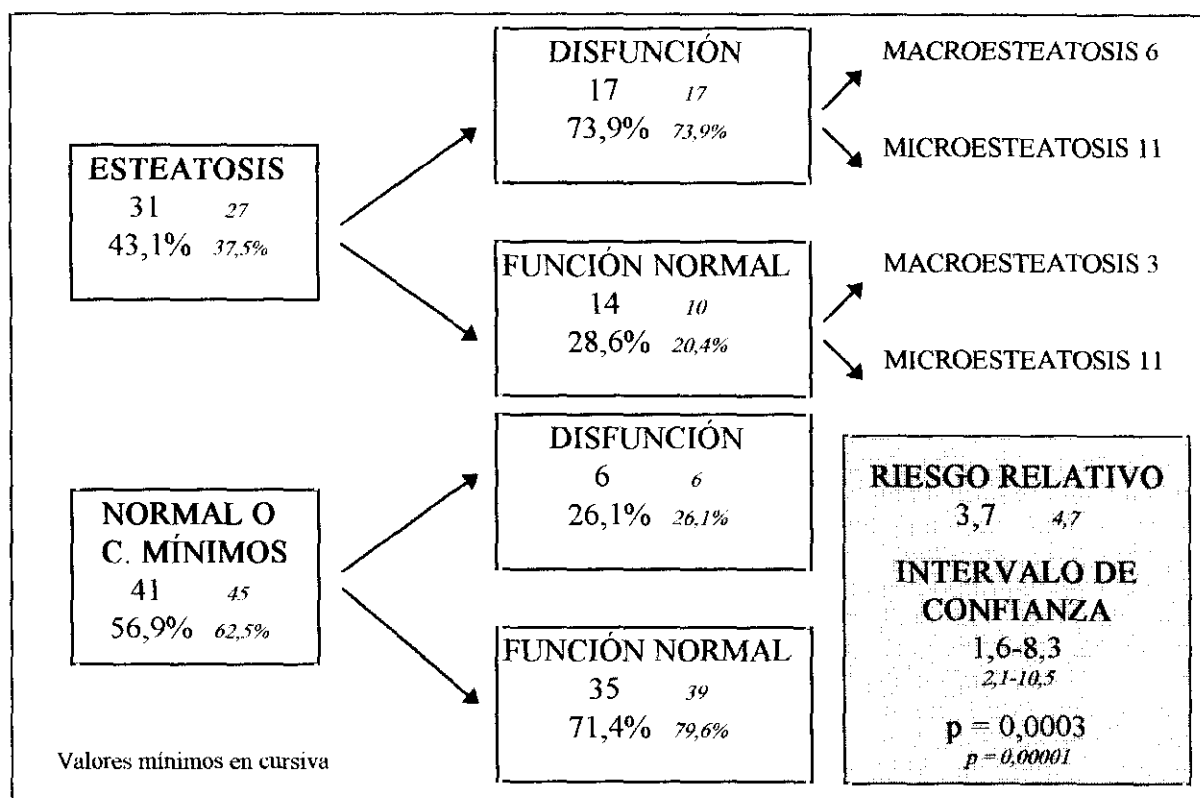


FIGURA 26: Estudio de la evolución funcional del injerto según la presencia de esteatosis. Técnica de Sudán (Valores máximos y mínimos).

En nuestra serie, las proporciones de los distintos tipos de esteatosis en los injertos esteatósicos que presentaron una disfunción inicial fueron similares a las de los injertos esteatósicos que tuvieron un funcionamiento normal, así: de los 17 injertos esteatósicos con disfunción inicial, 11 tenían microesteatosis y 6 macroesteatosis; de los 14 injertos esteatósicos con función normal, 11 tenían microesteatosis y 3 macroesteatosis (tabla 2 del anexo 11). De cualquier modo, es cierto que hubo más injertos con microesteatosis que con macroesteatosis, tanto en los que presentaron una disfunción inicial, como en los que presentaron una función normal (figuras 26 y 27).

Si comparamos como grupos independientes, por un lado a los injertos con esteatosis moderada, y por otro a los injertos con esteatosis severa se observa también una asociación significativa de ambos con la DII (tablas 8 y 9 del anexo 11).

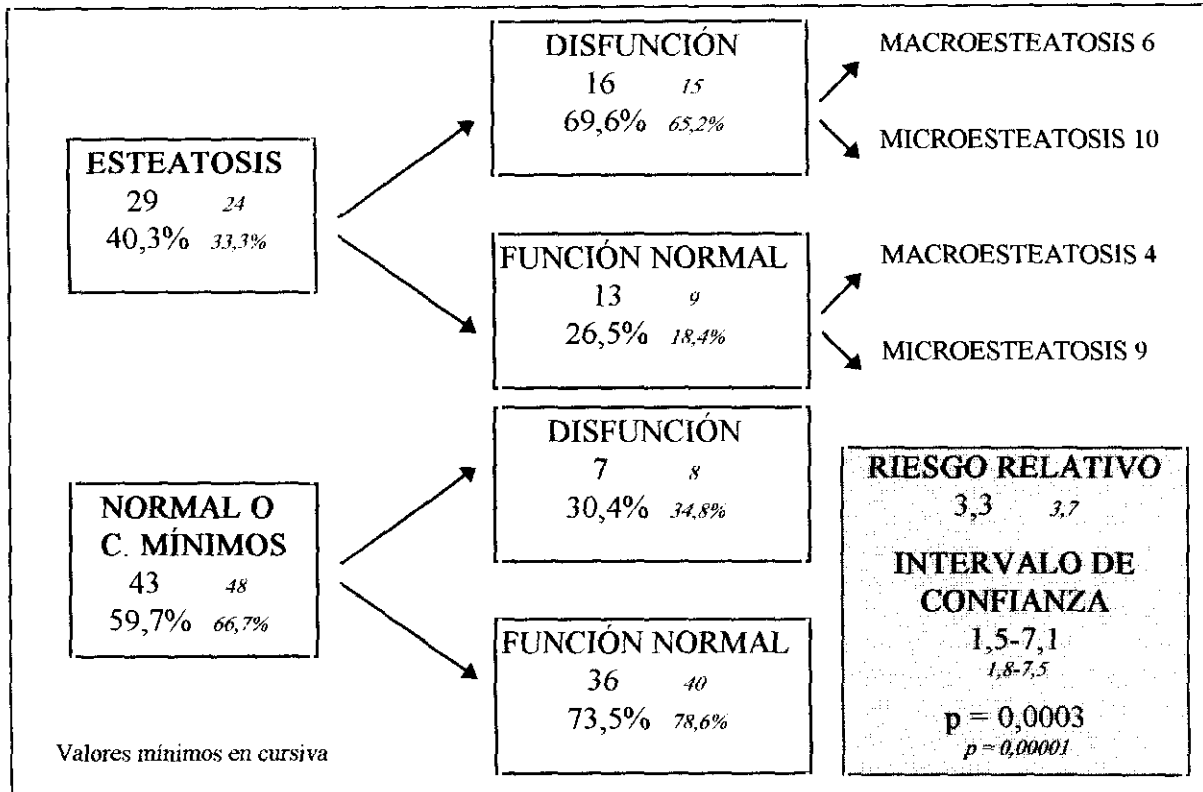


FIGURA 27: Estudio de la evolución funcional del injerto según la presencia de esteatosis. Técnica de cortes en semifino (Valores máximos y mínimos).

7.1.2.3. COMPARACIÓN CON EL TIPO DE ESTEATOSIS: MACROESTEATOSIS Y MICROESTEATOSIS.

Cuando se analizan como factores de riesgo independientes la macroesteatosis y la microesteatosis, en sus grados moderado o severo, se observa una relación estadísticamente significativa de ambas con la función del injerto (tablas 5 y 7 del anexo 11). Así, el riesgo relativo de que aparezca una disfunción inicial en los hígados con macroesteatosis (moderada o severa) es de 3,6 con la técnica de semifino (p=0,008) y de 4,5 con la técnica de Sudán (p=0,003). El riesgo relativo de la microesteatosis (moderada o severa) es de 3,2 con la técnica de semifino (p=0,003) y de 3,4 con la técnica de Sudán (p=0,002). Esto quiere decir que hay más probabilidades de que aparezca una disfunción inicial si el hígado presenta macroesteatosis que si presenta microesteatosis.

Si comparamos los tipos de esteatosis con cualquier grado de severidad no se deduce ninguna relación con la función del injerto (tablas 3,4 y 6 del anexo 11). Esto confirma la importancia de la intensidad de la esteatosis, macro o microesteatosis, en relación con la mejor

o peor función del injerto.

Si comparamos como grupo independiente a los injertos con esteatosis moderada (descartando del estudio la esteatosis severa), se observa también una asociación significativa con la DII (exceptuando con los valores máximos del semifino, que han resultado ser casi significativos: $p=0,09$). En las tablas 8 y 9 del anexo 11 se ve que el riesgo relativo se encuentra entre un 2,8 y un 3,7. En cambio, cuando se analiza el riesgo aislado atendiendo al tipo de esteatosis moderada, los resultados son contradictorios (tablas 12 y 13 del anexo 10), puesto que la macroesteatosis presenta un RR de 3,6 con los resultados del Sudán (pero no con los del semifino) y la microesteatosis un RR de 2,8 con el semifino (pero no con el Sudán).

La esteatosis severa ha resultado estar asociada a la DII, tanto en la comparación con los valores máximos como con los mínimos de las tres biopsias. Con las biopsias procesadas con la técnica de Sudán, los 3/4 injertos con macroesteatosis severa y 6/9 con microesteatosis severa presentaron DII. Esto ha resultado ser estadísticamente significativo, con un RR mayor en la macroesteatosis (RR=3,6; $p=0,04$) que en la microesteatosis (RR=2,4; $p=0,02$). Con la técnica de cortes en semifino, los 5 injertos con macroesteatosis y 4/6 con microesteatosis presentaron DII. La comparación fue significativa únicamente con la macroesteatosis (RR: 3,6; $p=0,001$), y casi significativa, con un IC > 1, con la microesteatosis (RR: 2,3; $p=0,07$), (tablas 14 y 15 del anexo 11).

7.1.3. ESTEATOSIS, DISFUNCIÓN INICIAL Y TIEMPO DE ISQUEMIA FRÍA.

En la tabla 1 del anexo 12 exponemos los resultados de la función de los injertos esteatósicos y de los normales, según el tiempo de isquemia fría. En la figura 28 se observa que, con tiempos de isquemia fría mayores de 6 horas, los injertos esteatósicos presentaron una prevalencia más elevada de disfunción inicial que los injertos no esteatósicos. Sin embargo, el test de interacción de variables cualitativas no ha sido significativo ($p=0,18$ y $p=0,11$, respectivamente).

Hemos observado una mayor predisposición para la aparición de DII en los órganos sin esteatosis que tuvieron tiempos de isquemia fría mayores de 6 horas: 5/6 (Sudán) y 6/7 (semifino) injertos sin esteatosis que desarrollaron DII habían sufrido tiempos de isquemia fría mayores de 6 horas. Estas diferencias han sido significativas para los resultados de las biopsias que se procesaron con la técnica de semifino ($p=0,03$), y casi significativas cuando escogemos los resultados obtenidos con la técnica de Sudán ($p=0,07$), (figura 1 del anexo 12).

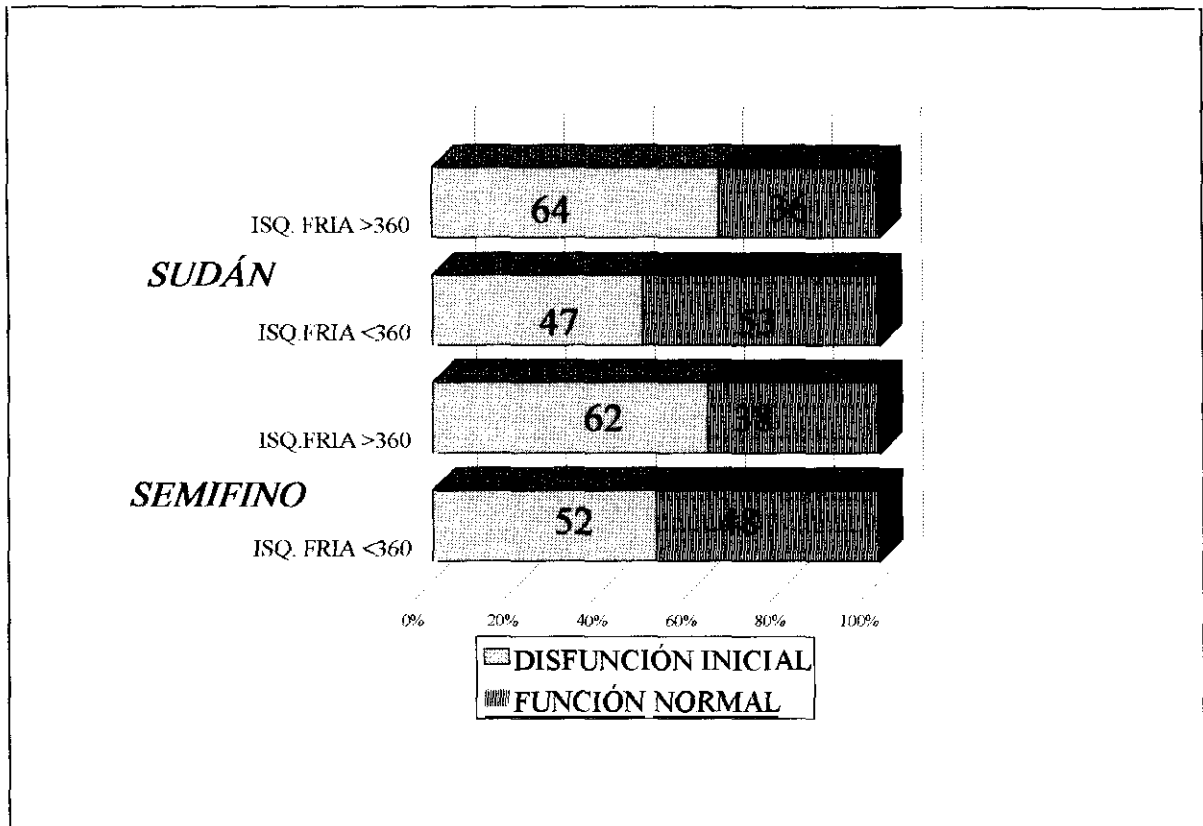


FIGURA 28: Disfunción inicial en los injertos con esteatosis. Influencia del tiempo de isquemia fría.

7.1.4. ESTEATOSIS Y FALLO PRIMARIO DEL INJERTO.

Los dos injertos trasplantados que desarrollaron un fallo primario del injerto en el postoperatorio inmediato fueron injertos que presentaban macroesteatosis moderada en las biopsias procesadas en congelación (hematoxilina-eosina), y macroesteatosis severa en las muestras procesadas con las técnicas de Sudán y de semifino. No hubo ningún caso de microesteatosis severa entre los fallos primarios del injerto. Estos dos casos corresponden en nuestra serie al 2,7% de todos los injertos trasplantados. La prevalencia de FPI entre los hígados esteatóticos diagnosticados con la técnica de Sudán se encuentra entre el 6,4 y el 7,4%, y entre el 6,9 y el 8,3% si tomamos los resultados de la técnica de semifino. La prevalencia entre los hígados con macroesteatosis (moderada o severa), según la técnica de Sudán es del 22,2%, y del 20,0% si se trata del semifino. Entre los hígados con macroesteatosis severa en la biopsia, la prevalencia de FPI es de un 50% en los resultados teñidos con Sudán y de un 40% en los procesados en semifino.

7.1.5. ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE LA ESTEATOSIS EN OTROS PARÁMETROS INDICATIVOS DE LA FUNCIÓN DEL INJERTO: ANALÍTICA POSTOPERATORIA.

A continuación veremos los resultados obtenidos al estudiar la relación entre la esteatosis y los parámetros de la analítica postoperatoria.

7.1.5.1. PRESENCIA DE ESTEATOSIS Y ANALÍTICA POSTOPERATORIA.

No se han encontrado diferencias entre los injertos esteatósicos y los normales (o con cambios mínimos) en la evolución postoperatoria de los valores de bilirrubina, con cifras parecidas en ambos grupos, tanto con los resultados obtenidos con la técnica de Sudán como con los del semifino (tablas 1-4 del anexo 13, figuras 1-4 del anexo 13). El análisis de la varianza de medidas repetidas (AVMR) tampoco ha resultado significativo ($p=0,83$ con Sudán y $p= 0,77$ en semifino).

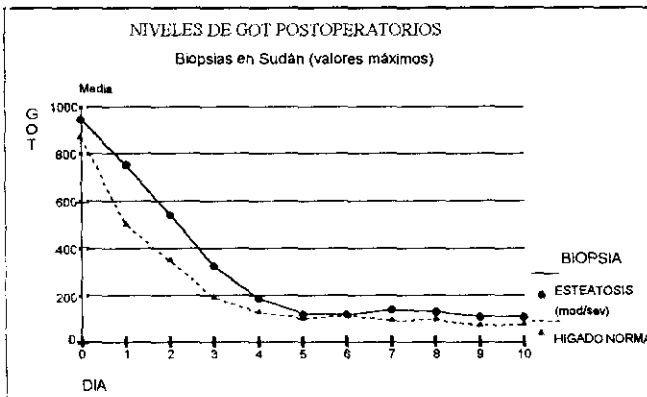


FIGURA 29: Niveles de GOT postoperatorios en los injertos con y sin esteatosis (técnica de Sudán).

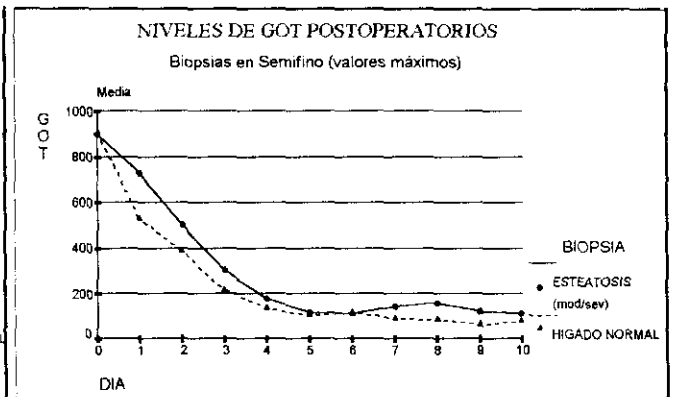


FIGURA 30: Niveles de GOT postoperatorios en los injertos con y sin esteatosis (técnica en semifino).

En cambio, los valores medios de la GOT y la GPT han sido superiores en los primeros cinco días postoperatorios en los pacientes con injertos esteatósicos (tablas 1-4 del anexo 13), aunque sin que las diferencias sean estadísticamente significativas en los test de comparación de medias, ni en el AVMR (GOT: $p=0,57$ con Sudán y $p=0,62$ en semifino; GPT: $p=0,11$ con Sudán y $p=0,28$ en semifino). En las figuras 29-32 podemos observar las diferentes curvas evolutivas (ver también figuras 5-8 del anexo 13).

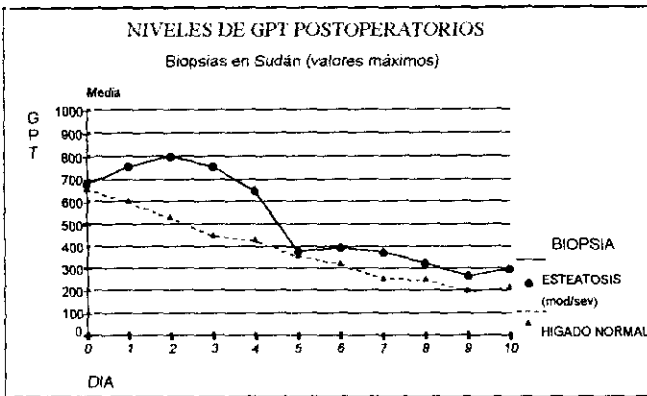


FIGURA 31: Niveles de GPT postoperatorios en los injertos con y sin esteatosis (técnica de Sudán).

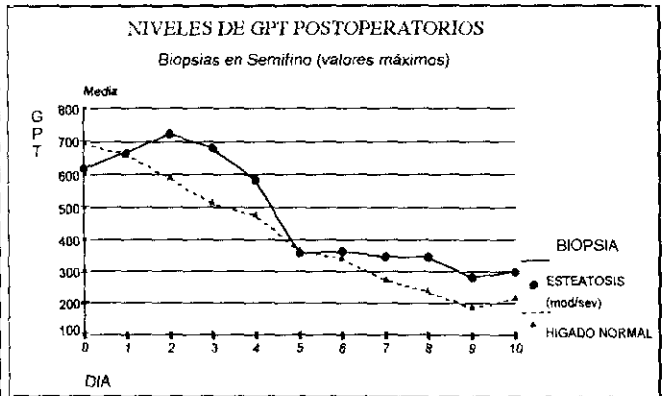


FIGURA 32: Niveles de GPT postoperatorios en los injertos con y sin esteatosis (técnica en semifino).

Si valoramos la función del injerto según los tiempos de protrombina postoperatorios, si hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas. En las figuras 33 y 34 puede contemplarse que los hígados esteatósicos presentaron unas medias de tiempos de protrombina en los primeros 5 días menores que los injertos normales o con cambios mínimos (tablas 1-4 del anexo 13). Esta diferencia ha sido significativa para los días 2 y 3 del postoperatorio, con los valores máximos de las biopsias procesadas con la técnica de Sudán, resultando una $p=0,03$ y una $p=0,04$, respectivamente (tabla 10 del anexo 13). También se han observado diferencias significativas en los días 0 y 2 del postoperatorio, con los valores mínimos de las biopsias en semifino, resultando una $p=0,05$ y una $p=0,02$ (ver figuras 9 y 10 del anexo 13). En cambio no se han visto diferencias en el AVMR ($p=0,30$ con Sudán y $p=0,56$ en semifino).

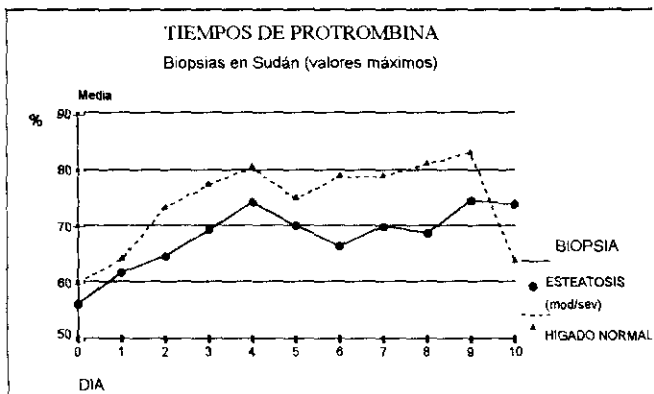


FIGURA 33: Niveles de los tiempos de protrombina postoperatorios en los injertos con y sin esteatosis (técnica de Sudán).

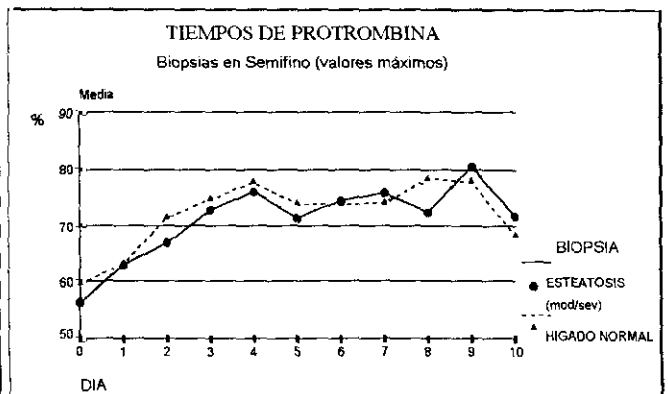


FIGURA 34: Niveles de los tiempos de protrombina postoperatorios en los injertos con y sin esteatosis (técnica en semifino).

En las tablas 1-4 del anexo 13 se puede apreciar que no se han encontrado diferencias en otros parámetros analíticos empleados en la literatura internacional para evaluar la función del injerto, incluidas la GGT y la PA. Únicamente, el tiempo de protrombina mínimo y el medio de los primeros 5 días fueron significativamente menores ($p=0,03$ y $p=0,05$) en el grupo de injertos esteatósicos, tomando los valores mínimos de las biopsias procesadas con la técnica de semifino.

7.1.5.2. TIPO DE ESTEATOSIS Y ANALÍTICA POSTOPERATORIA.

En las figuras 35 y 36 quedan representados gráficamente los niveles medios de bilirrubina en el postoperatorio inmediato. Como se deduce, los receptores de los hígados con macroesteatosis (moderada o severa) presentaron bilirrubinas más altas que los receptores de los hígados con microesteatosis (moderada o severa), y que la de los injertos considerados normales. Los resultados han sido similares en las biopsias procesadas con las técnicas de Sudán y en semifino. Al comparar el grupo de injertos con macroesteatosis con el resto de injertos, según el procesamiento con la técnica de Sudán, las diferencias han sido estadísticamente significativas para los valores de bilirrubina del día 0 ($p<0,05$). No se han encontrado diferencias en el AVMR ($p=0,51$ con Sudán y $p=0,39$ en semifino).

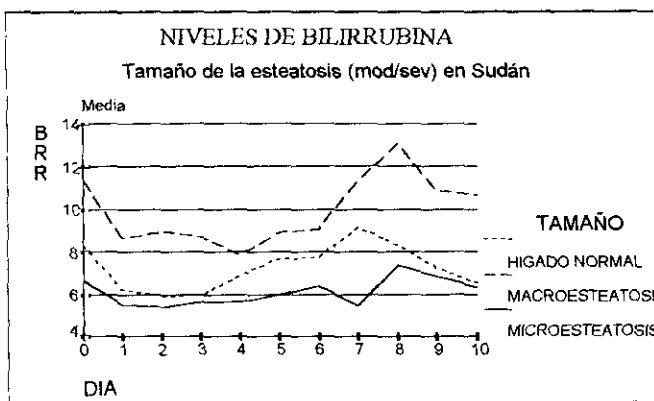


FIGURA 35: Niveles de bilirrubina postoperatorios en los injertos con macroesteatosis, microesteatosis e injertos normales (técnica de Sudán).

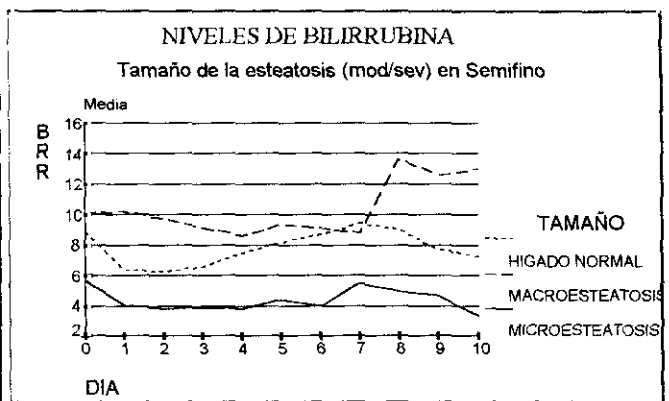


FIGURA 36: Niveles de bilirrubina postoperatorios en los injertos con macroesteatosis, microesteatosis e injertos normales (técnica en semifino).

Al comparar los niveles diarios de bilirrubina de los injertos con macroesteatosis y con microesteatosis, las diferencias han sido significativas para los valores del día 0, tanto con la

técnica de Sudán como con la técnica en semifino ($p=0,02$ y $p=0,01$).

En cambio, la citolisis, expresada por los niveles de la GOT y la GPT, ha sido mayor en los receptores de injertos con microesteatosis que en los de injertos con macroesteatosis, o que en los considerados normales (figuras 37-40). Al enfrentar el grupo de injertos con microesteatosis contra el resto de injertos se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los valores de la GOT de los días 7,8 y 9 (en Sudán), de la GOT de los días 8 y 9 (en semifino), y de la GPT de los días 7 y 9 (con Sudán). No obstante, no se han observado diferencias al utilizar el AVMR: GOT, $p=0,57$ con Sudán y $p=0,79$ en semifino; GPT, $p=0,51$ con Sudán y $p=0,36$ en semifino.

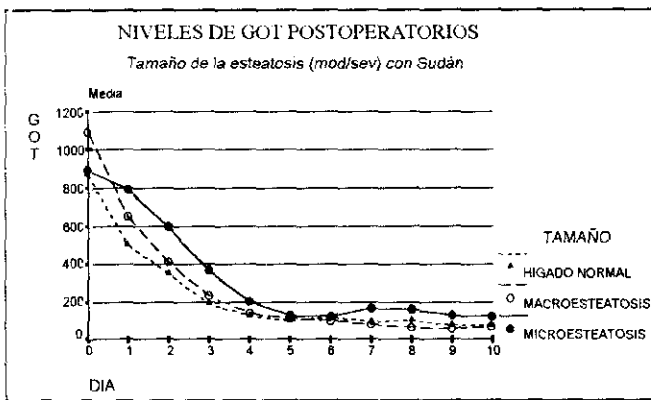


FIGURA 37: Niveles de GOT postoperatorios en los injertos con macroesteatosis, microesteatosis e injertos normales (técnica de Sudán).

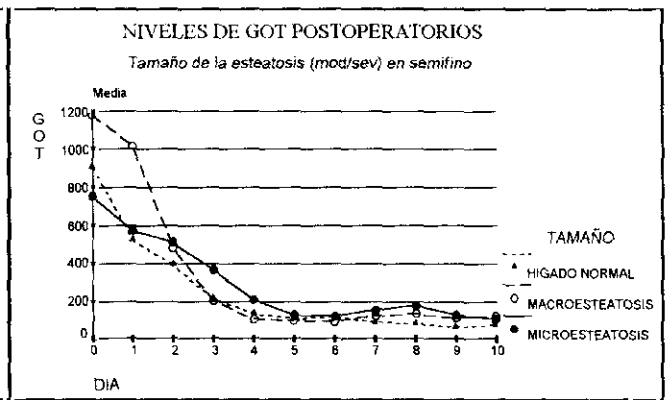


FIGURA 38: Niveles de GOT postoperatorios en los injertos con macroesteatosis, microesteatosis e injertos normales (técnica en semifino).

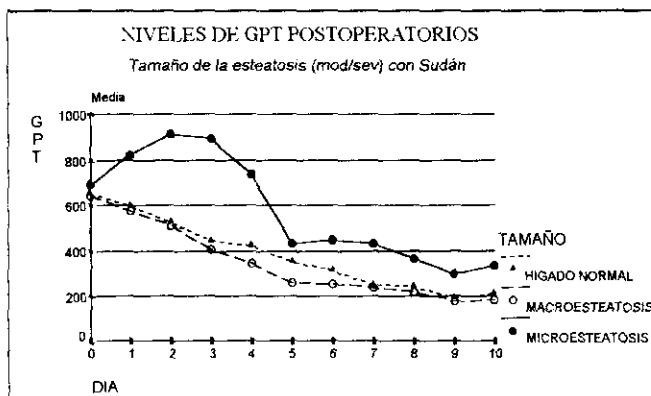


FIGURA 39: Niveles de GPT postoperatorios en los injertos con macroesteatosis, microesteatosis e injertos normales (técnica de Sudán).

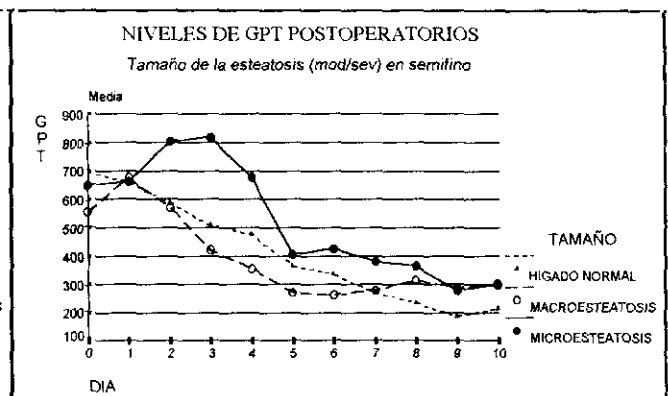


FIGURA 40: Niveles de GPT postoperatorios en los injertos con macroesteatosis, microesteatosis e injertos normales (técnica semifino).

Los tiempos de protrombina durante los dos primeros días han sido menores en los pacientes con hígados macroesteatósicos que en los pacientes con hígados microesteatósicos

(figuras 41 y 42). No obstante, no se han observado diferencias significativas en los pruebas de comparación de medias, ni en el AVMR entre ambos grupos, ni tampoco en la comparación entre estos grupos y el de los pacientes con injertos considerados normales o con cambios mínimos.

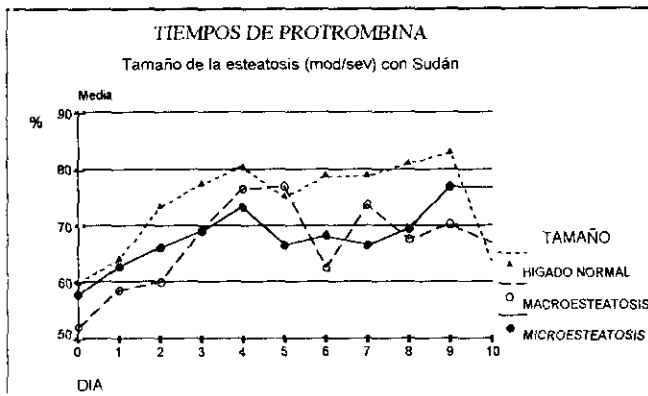


FIGURA 41: Niveles de los tiempos de protrombina postoperatorios en los injertos con macroesteatosis, microesteatosis e injertos normales (técnica de Sudán).

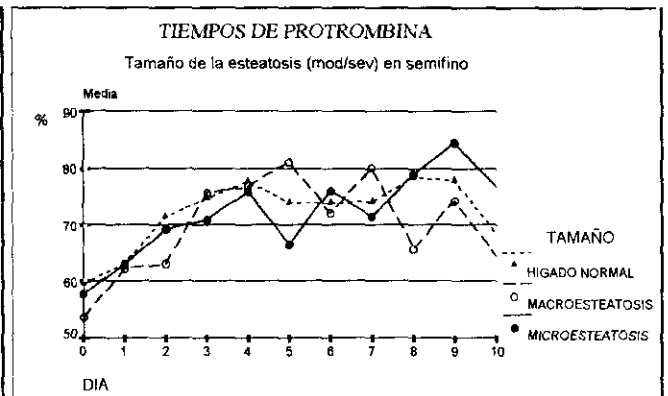


FIGURA 42: Niveles de los tiempos de protrombina postoperatorios en los injertos con macroesteatosis, microesteatosis e injertos normales (técnica en semifino).

7.1.5.3. ESTEATOSIS MODERADA Y ANALÍTICA POSTOPERATORIA.

Cuando se han comparado el grupo de pacientes portadores de injertos con esteatosis moderada y el grupo de pacientes con injertos considerados normales, se han observado diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de protrombina del día 6 (en Sudán), en los valores de la GOT de los días 3 y 6 (en Sudán), y de los días 8 y 9 (en semifino), y en los valores de la GPT de los días 4,6,7 y 8 (en Sudán).

7.1.5.4. ESTEATOSIS SEVERA Y ANALÍTICA POSTOPERATORIA.

Al comparar el grupo de pacientes portadores de injertos con esteatosis severa y el grupo de pacientes con injertos normales, se han descubierto diferencias estadísticamente significativas en los tiempos de protrombina del período postoperatorio inmediato, concretamente del día 0 (en Sudán) y de los días 1 y 2 (en semifino). También el tiempo mínimo de protrombina ha sido menor, con diferencia significativa, en los injertos con esteatosis severa. A esto se suma que el tiempo medio de protrombina de los primeros cinco días ha sido menor en los injertos con esteatosis severa (en semifino).

7.1.6. ESTEATOSIS Y LESIONES DE PRESERVACIÓN.

No hemos observado una asociación estadística entre los injertos con esteatosis y los injertos que presentaron las lesiones de preservación más severas. Esto ha sido comprobado en las biopsias procesadas con las técnicas de Sudán y de cortes en semifino, tanto para sus valores máximos como mínimos. Tampoco se ha encontrado una asociación al comparar el grupo de injertos con esteatosis severa con el resto de los injertos.

7.1.7. ESTEATOSIS Y RECHAZO.

No se ha deducido de nuestro estudio ninguna asociación entre la esteatosis y el rechazo en el postoperatorio. Se han comparado la aparición de rechazo en los primeros 30 días, el grado del rechazo y el rechazo corticorresistente. Esto ha sido comprobado en las biopsias procesadas con las técnicas de Sudán y de cortes en semifino, para sus valores máximos y mínimos. Tampoco se ha encontrado una asociación al comparar el grupo de injertos con esteatosis severa con el resto de los injertos.

7.1.8. ESTEATOSIS Y TIEMPOS POSTOPERATORIOS.

El tiempo medio de intubación postquirúrgica fue de 61,9 horas (rango: 2-910), y el de estancia en la UCI de 151,5 horas (rango:48-912), que equivale a 6 días. No hemos observado diferencias significativas en estos tiempos entre el grupo de pacientes con injertos esteatósicos y el de pacientes con injertos normales.

7.2. RESULTADO DEL ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN ENTRE LESIONES DE PRESERVACIÓN Y LA FUNCIÓN HEPÁTICA.

La afectación por los cambios de recolección en los injertos fue: grado 0, el 22,2% (n=16); grado 1, el 48,6% (n=35); grado 2, el 23,6% (n=17); y grado 3, el 5,6% (n=4). La proporción de pacientes con disfunción inicial fue: el 31,3% de los injertos con cambios de grado 0; el 37,1% de los de grado 1; el 11,8% de los de grado 2, y el 75% de los de grado 3. No se han establecido diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos en cuanto a la función del órgano en el receptor.

8. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LAS VARIABLES DEL RECEPTOR Y LA FUNCIÓN DEL INJERTO.

8.1. EDAD.

La edad media de los receptores con disfunción inicial fue de $36,1 \pm 18,8$ años, y la de los pacientes con función normal de $42,5 \pm 14,2$ años. Esta diferencia no ha sido estadísticamente significativa ($p=0,15$).

8.2. GRADO DE CHILD-PUGH.

De los 36 receptores en estadio B, el 36% presentó disfunción inicial. De los 23 receptores en estadio C, el 26% presentó disfunción. Por tanto, no se ha obtenido una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,42$).

9. ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA.

9.1. FUNCIÓN Y SUPERVIVENCIA.

Las supervivencias al mes, a los 3 meses y a los 6 meses en los injertos con disfunción inicial y en los injertos con función normal se muestran en la tabla 27:

MORTALIDAD	DISFUNCIÓN INICIAL		FUNCIÓN NORMAL		p	Riesgo Relativo	Intervalo de confianza (95%)
	n	%	n	%			
INJERTO							
<i>Al mes</i>	5	21,7	5	10,2	0,27	2,13	0,68-6,63
<i>A los 3 meses</i>	6	26,1	5	10,2	0,15	2,55	0,86-7,51
<i>A los 6 meses</i>	6	26,1	9	19,1	0,54	1,36	0,55-3,36
PACIENTE							
<i>Al mes</i>	4	17,4	3	6,1	0,19	2,84	0,69-11,66
<i>A los 3 meses</i>	6	26,1	4	8,2	0,06	3,19	0,99-10,23
<i>A los 6 meses</i>	6	26,1	7	14,9	0,32	1,75	0,66-4,61

TABLA 27: Estudio de la mortalidad de injertos y pacientes en los hígados con disfunción inicial y en los hígados con función normal. Comparación de χ^2 .

Se puede observar una mortalidad mayor, tanto de injertos como de pacientes, en los injertos que presentaron una disfunción inicial. Estas diferencias han sido casi significativas en

cuanto a la mortalidad del paciente a los 3 meses en la comparación de χ^2 ($p=0,06$). En las figuras 1 y 2 del anexo 14 se observan las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. No se han observado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con el método de “Log-Rank” ($p=0,17$ en pacientes y $p=0,33$ en injertos).

9.2. ESTEATOSIS Y SUPERVIVENCIA.

9.2.1. PRESENCIA DE ESTEATOSIS.

Teniendo en cuenta los datos de las biopsias teñidas con Sudán, las supervivencias de los pacientes al mes son muy parecidas en los dos grupos: un 89,8% si tenían un injerto normal (o con cambios mínimos), y un 90,0% si se trataba de un injerto esteatósico. Sin embargo, a los 3 meses la supervivencia de los pacientes con injertos esteatósicos fue menor (79,0%) que la de los pacientes con injertos normales (90,0%). Como se puede observar en la curva de Kaplan-Meier (figuras 3 y 4 del anexo 14), a largo plazo la supervivencia es muy similar. La supervivencia de los injertos al mes ha sido similar en ambos grupos (86,6% y 90,0%), existiendo a los 3 meses unas diferencias de supervivencia parecidas a las de los pacientes (79,5% y 87,5%). Ni en los pacientes ($p=0,32$), ni en los injertos ($p=0,67$) se han encontrado diferencias en la comparación de “Log-Rank” (logaritmo del rango), entre los injertos esteatósicos y los injertos considerados normales.

Si examinamos las biopsias en semifino, la supervivencia de los pacientes con injertos esteatósicos ha sido menor en los primeros meses: al mes, el 88,8% en los esteatósicos y el 93,0% en los normales; a los 3 meses, el 80,5% en los esteatósicos y el 88,3% en los normales; y a los 6 meses, el 80,5% en los esteatósicos y el 77,3% en los normales. Por tanto tampoco se han observado diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de los pacientes ($p=0,84$). La supervivencia de los injertos ha sido muy paralela a la de los pacientes en ambos grupos de injertos: al mes, el 81,4% de los esteatósicos y el 88,3% de los normales; a los 3 meses, el 77,1% de los esteatósicos y el 88,7% de los normales; y a los 6 meses, el 77,1% de los esteatósicos y el 74,1% de los normales. Las diferencias tampoco han resultado significativas ($p=0,71$). En las figuras 43 y 44 se representan estos resultados gráficamente.

No ha habido diferencias significativas entre la supervivencia del paciente y la del injerto al comparar el grupo con esteatosis de grado severo con el resto de los injertos, tanto con Sudán (“Log-Rank”: $p=0,93$ y $0,79$), como en semifino (“Log-Rank”: $p=0,96$ y $0,89$).

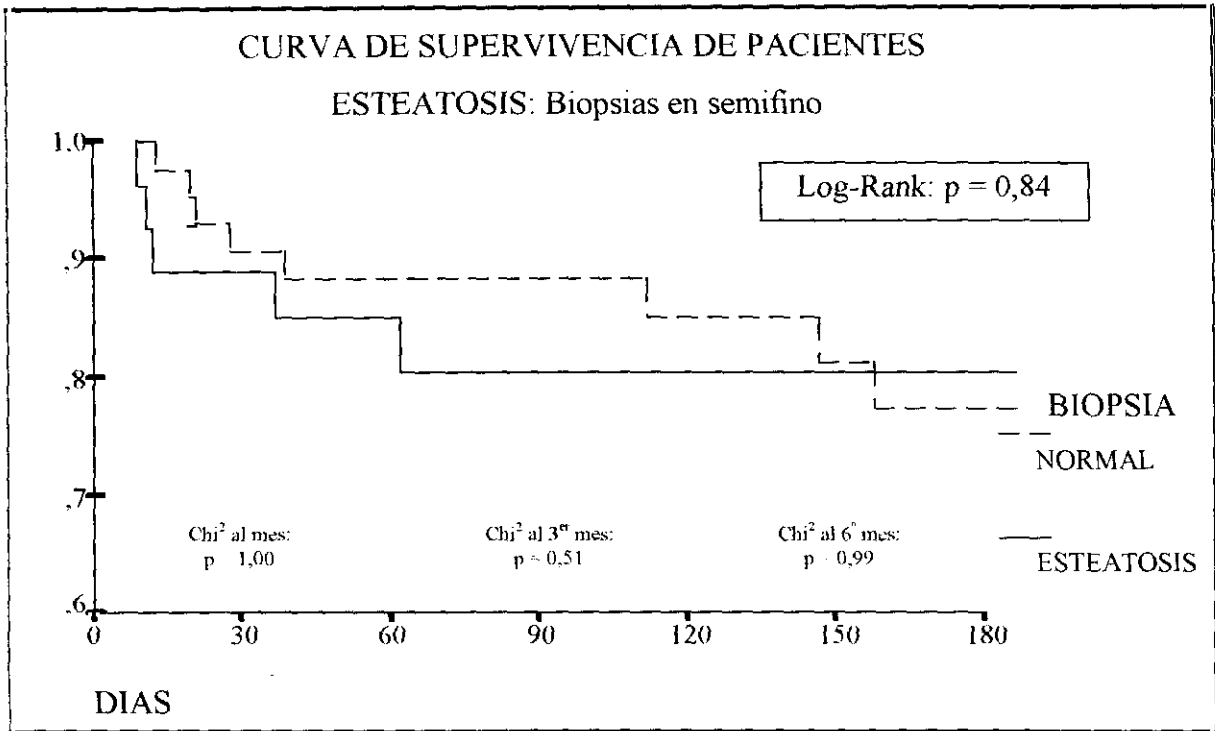


FIGURA 43: Curvas de supervivencia comparativas de los pacientes trasplantados con injertos con esteatosis y los pacientes trasplantados con injertos normales (técnica en semifino).

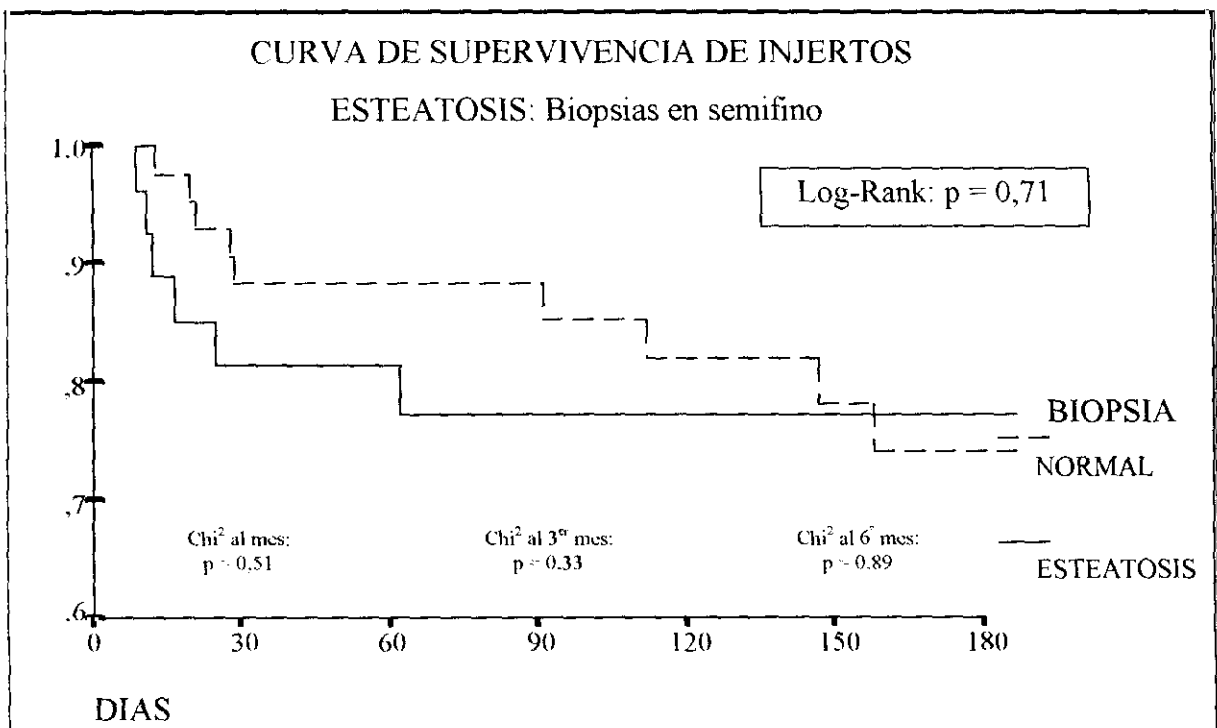


FIGURA 44: Curvas de supervivencia comparativas de los injertos con esteatosis y los injertos sin esteatosis (técnica en semifino).

9.2.2. TIPO DE ESTEATOSIS.

En cambio, si se han inferido diferencias en cuanto a la supervivencia según el tamaño de la vacuola grasa. En las tablas 1 y 2 del anexo 14 mostramos la supervivencia acumulada (de pacientes e injertos) de los hígados con macroesteatosis y microesteatosis. Los hígados con macroesteatosis han presentado supervivencias menores al mes, al tercer mes y al sexto mes de seguimiento, tanto si hablamos de injertos como de pacientes. Así, con las biopsias en semifino, las supervivencias de pacientes e injertos de los hígados con macroesteatosis han sido: al mes, del 80% y del 60%; a los tres meses, del 70% y del 60%; y a los seis meses, también del 70% y del 60%, respectivamente. Sin embargo, las supervivencias de los injertos con microesteatosis han sido mayores: al mes, del 94% y del 94%, a los tres meses y a los seis meses, del 87% y del 86%. En los injertos considerados normales o con cambios mínimos la supervivencia ha resultado ser: al mes, del 90% y del 88%; a los tres meses, del 88% y del 88%; y a los seis meses, del 77% y del 74%.

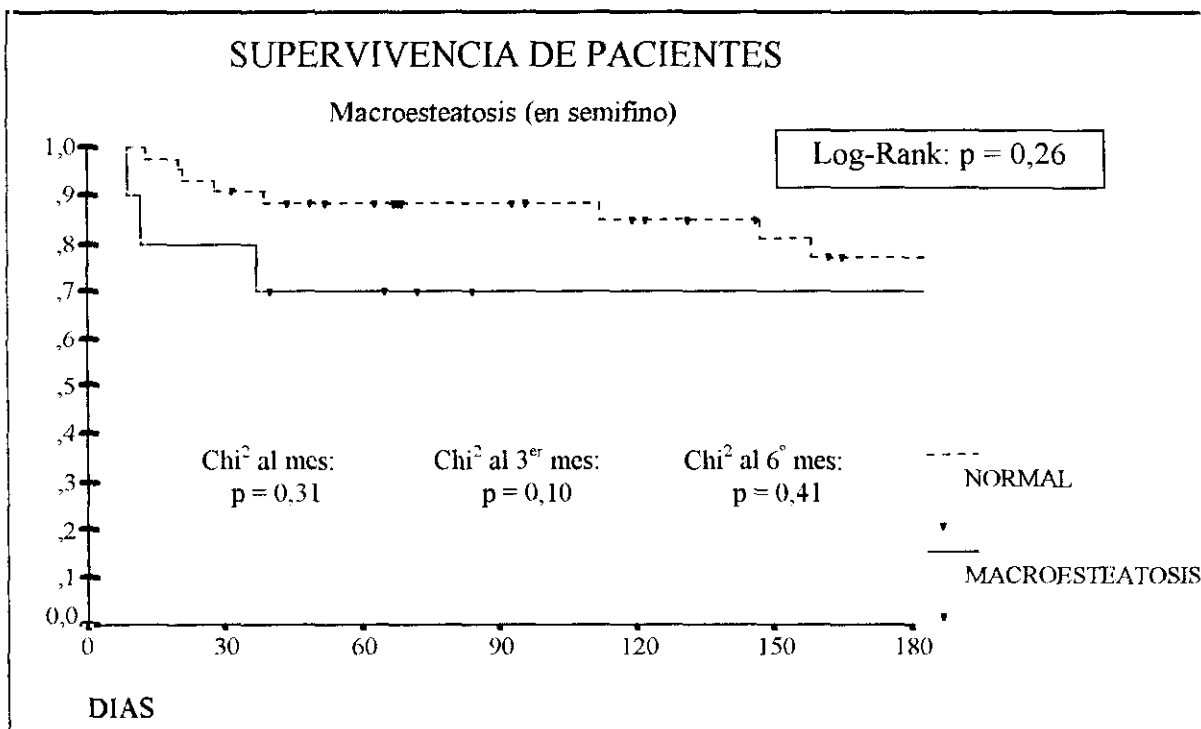


FIGURA 46: Curvas de supervivencia de los pacientes trasplantados con hígados con esteatosis macrovesicular y con hígados normales, según las biopsias en semifino (método de Kaplan-Meier).

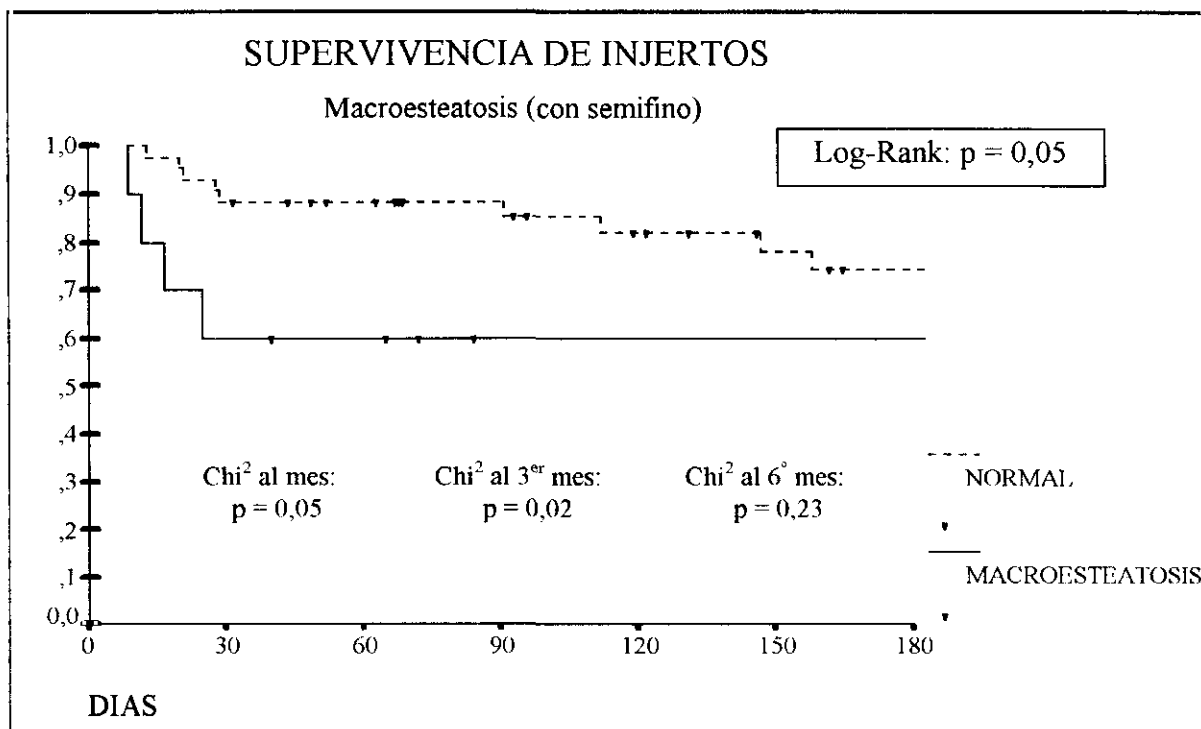


FIGURA 47: Curvas de supervivencia de los injertos con esteatosis macrovesicular y de los injertos considerados normales, según las biopsias en semifino (método de Kaplan-Meier).

En el análisis estadístico (“*Log-Rank*”), la supervivencia de los injertos con macroesteatosis ha sido menor (figuras 45 y 46):

- a) con la técnica de Sudán, las diferencias han sido significativas para los pacientes ($p=0,01$) y los injertos ($p=0,02$);
- b) con la técnica en semifino, las diferencias han sido significativas para los injertos ($p=0,05$), pero no para los pacientes ($p=0,26$).

En las figuras 5-10 del anexo 14 se exponen las curvas de supervivencia, según el método de Kaplan- Meier, tanto de los resultados del procesamiento con la técnica de Sudán como con la del semifino. En la tabla 3 del anexo 14 se expone todo el estudio estadístico comparativo que hemos realizado.

9.3. ANÁLISIS DE LAS CAUSAS DE LA PÉRDIDA DEL INJERTO.

Los resultados del estudio de las causas de la pérdida del injerto se muestran en la siguiente tabla 28:

BIOPSIA	MUERTE RELACIONADA CON EL INJERTO	MUERTE NO RELACIONADA CON EL INJERTO	TIEMPO DE VIDA
MACROESTEATOSIS	- FPI (DI) - FPI (DI)	- Rotura aneurisma arteria esplénica (DI)	19,3 (9-37) días
MICROESTEATOSIS	- Insuficiencia hepato-renal (DI)	- Encefalopatía post-anóxica (FN)	36,5 (11-67) días
NORMAL	- Encefalopatía metabólica (FN) - Fallo multiorgánico (DI) - Problema vía biliar (FN)	- Neumonía aspirativa (DI) - Insuficiencia respiratoria (FN) - Pancreatitis (FN) - Sarcoma de Kaposi (FN) - Encefalitis por Listeria (FN)	67,2 (13-158) días

FPI: Fallo primario del injerto; DI: Disfunción inicial; FN: Función normal

TABLA 28: Estudio de las causas de la pérdida del injerto en los hígados con macroesteatosis, microesteatosis e hígados normales.

Como se puede observar, los dos FPI se produjeron en injertos con macroesteatosis, y la pérdida del injerto se produjo antes que en el resto. Excepto en un caso, todos los injertos esteatósicos que se perdieron presentaron disfunción inicial.

IV. DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

1. TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA.

Tal y como está reconocido en la literatura (7,11,28,291), con la tinción con hematoxilina-eosina en las biopsias procesadas en parafina hemos observado una sensibilidad muy baja para detectar la presencia de esteatosis. Las biopsias procesadas en congelación y teñidas con hematoxilina-eosina, que se utilizan habitualmente en las biopsias de “tiempo 0” del trasplante hepático, ofrecen una mayor sensibilidad y especificidad. Sin embargo, son las biopsias procesadas con la técnica de Sudán para grasas las que han dado los mejores resultados de especificidad y sensibilidad. La comprobación de las tres técnicas se ha realizado con la técnica de cortes en semifino teñida con azul de toluidina. De esta manera hemos descartado la posibilidad de que con la técnica de Sudán se detectaran falsos positivos, que es lo que creía Markin que le sucedía en su estudio con la técnica de “*oil-red 0*” (183).

No hemos observado que la esteatosis progrese de las biopsias obtenidas durante la extracción a las biopsias obtenidas después de la reperusión, como Kakizoe había visto en su estudio (135).

2. ESTUDIO DE LA PREVALENCIA DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA.

Se acepta de una forma universal que el hígado del adulto sano contiene únicamente una pequeña cantidad de vacuolas grasas en su parénquima (51,135,153,174). Para Underwood el porcentaje de células con esteatosis debe ser menor del 5% (316). Este autor realizó un estudio de los hígados procedentes de 166 casos de autopsias de varones previamente sanos y muertos en accidentes (tráfico, aviación, ahogados...), empleando la tinción de “oil-red 0”. Observó una prevalencia de esteatosis entre el 15,6% y el 21,0% (315,316), sin que especificase el tamaño de la vacuola y sin comparar las diferencias entre los métodos de tinción que empleó. Otro estudio similar lo realizó Hilden analizando los hígados de 503 autopsias, sin emplear tinciones específicas para grasas (40). Su grupo observó una prevalencia de esteatosis del 24%, y vió que se relacionaba directamente con la edad y el peso del paciente. El grupo de hígados procedentes de personas mayores de 60 años presentaba una prevalencia de esteatosis del 39%. Únicamente el 6,7% presentaba esteatosis moderada, que es una proporción parecida a la de la macroesteatosis observada en nuestra serie con la tinción de hematoxilina-eosina en las muestras procesadas en parafina (8%).

Bonnell y Beckwith investigaron las biopsias hepáticas teñidas con “oil-red O” de 21 niños (edades entre 9 meses y 14 años) muertos accidentalmente, sin enfermedades preexistentes (25). Estos autores observaron la presencia de microesteatosis en diferentes grados de severidad en los 21 casos. Aproximadamente el 30% presentaba una esteatosis en grados de intensidad moderado o severo, y esto se corresponde con los resultados que hemos obtenido en nuestro estudio cuando hemos empleado la técnica de Sudán o la técnica de cortes en semifino. Atendiendo a la baja sensibilidad y especificidad encontradas en las biopsias procesadas con hematoxilina-eosina en nuestro trabajo, estamos de acuerdo con Bove en que las técnicas anatomopatológicas no específicas para grasas pueden hacer pasar inadvertido un órgano francamente esteatósico (28). Otro estudio que muestra hígados con microesteatosis en todos los casos, empleando técnicas para grasas, fue el realizado por Minakami en mujeres con preeclampsia (191).

Nagareda et al realizaron un estudio anatomopatológico con la tinción de Sudán de las lesiones hepáticas observadas en 22 pacientes con muerte cerebral mantenidos hemodinámicamente estables durante mucho tiempo (hasta 48 días). Todos presentaban esteatosis hepática (sin especificar el tipo) y el porcentaje de hepatocitos afectados estaba entre un 20% y un 40% (200).

El grupo de Villejuif (Francia) publicó una prevalencia de esteatosis del 17% en las biopsias postreperusión de 390 hígados trasplantados, sin especificar el método anatomopatológico ni la valoración del tamaño de la gota grasa empleados (4). Los mismos autores reconocieron que “la prevalencia en los donantes debe ser mucho más alta pues no se incluyeron en el estudio los órganos rechazados”.

En el estudio retrospectivo que realizó Ploeg sobre 323 trasplantes la prevalencia fue del 9%, considerando la esteatosis en sus grados moderado y severo (231). El grupo de la Universidad de Pittsburg estudió también la presencia de microesteatosis en las biopsias del órgano donante en los momentos de la preextracción y de la reperusión, encontrando mayor severidad de la esteatosis en la biopsia postreperusión (135). En nuestro estudio no hemos confirmado estos hallazgos. En la publicación de Kakizoe se observa una prevalencia del 32,3% de esteatosis en los injertos implantados que no fueron sospechosos y del 60% en los injertos que habían sido sospechosos (134). En nuestra pequeña serie de 11 injertos rechazados, 10 de ellos presentaban esteatosis moderada o severa.

Karayalcin et al estudiaron la prevalencia de esteatosis en 66 donantes con la técnica de

hematoxilina-eosina y con las técnicas de Sudán III y IV. Encontraron una prevalencia del 18% de hígados esteatósicos (grados moderado y severo), que es mucho menor que la que nosotros hemos visto en 83 donantes, y que se aproxima al 45%. En el citado trabajo no se comenta el tamaño de la gotuela grasa, ni si hubo diferencias en cuanto a la prevalencia de la esteatosis según las técnicas anatomopatológicas empleadas (139).

AUTOR	Nº Injertos	Tinción	Tamaño	Prevalencia	DII
Adam, 1991 (4)	390	?	?	17%	Sí
D'Alessandro, 1991 (62)	24 ^a	Congelación (HE)	?	17%	Sí
Ploeg, 1993 (231)	323	?	?	9%	Sí
Markin, 1993 (183)	385	Congelación (HE)	Macrovesicular	13,2%	Sí
	187	"oil-red O"	Microvesicular	0,7%	
			?	51,3%	?
Karayalcin, 1994 (139)	61	HE Sudán	?	18%	No
Monsour, 1994 (195)	20 ^b	Parafina (HE)	Macro-micro	20%	-
Nuestro estudio, 1995	83	Congelación (HE)	Macrovesicular*	22%	No
			Microvesicular	17%	Sí
		Parafina (HE)	Macrovesicular*	6%	Sí
			Microvesicular	14%	No
		Sudán	Macrovesicular*	29%	Sí
			Microvesicular	20%	Sí
		Semifino	Macrovesicular*	25%	Sí
			Microvesicular	22%	Sí

DII: Disfunción inicial; HE: Hematoxilina-eosina

?: Desconocido

a: datos del estudio prospectivo

b: donantes vivos

*: se incluyen los injertos con macroesteatosis y micromacroesteatosis

TABLA 29: Estudios publicados sobre la prevalencia de la esteatosis en grados moderado y severo en los hígados donantes del trasplante hepático ortotópico.

En la Universidad de Wisconsin se analizó una serie de 124 biopsias a hígados donantes en diferentes momentos de la intervención. No se emplearon técnicas para grasas ni se cuantificó el tamaño de la esteatosis. De este modo, se evidenció una prevalencia del 12,1% de esteatosis en grados moderado y severo con la técnica de hematoxilina-eosina para muestras con inclusión en parafina, aunque fue mayor en el grupo de biopsias estudiadas de forma prospectiva (62). Dentro del mismo estudio la prevalencia de esteatosis con muestras procesadas en congelación y teñidas con hematoxilina-eosina fue del 17,5%. Portmann y Wight ya describían en 1987 que “la esteatosis leve (con tinción de hematoxilina-eosina) era un hecho frecuente en la biopsia postreperfusión de los hígados trasplantados” (234).

En el reciente estudio de Markin et al, se describe una prevalencia de esteatosis del 13,25%, que es muy inferior a la de nuestro trabajo (183). En el análisis emplearon la tinción de hematoxilina-eosina en cortes en congelación, e incluyeron a los donantes rechazados y a los donantes aceptados. Únicamente observaron 4 casos de microesteatosis severa. Los autores reconocen haber empleado técnicas específicas para grasas, y con ellas descubrieron 96 biopsias con esteatosis de un total de 187 biopsias, lo que supone un 51,3%, cifra que coincide con la proporción que nosotros hemos observado con la técnica de Sudán III (44-49%). Rechazaron la técnica durante su estudio por la presencia de falsos positivos. En nuestra investigación hemos podido confirmar los hallazgos observados en las biopsias procesadas con la técnica de Sudán por los resultados obtenidos con la técnica de cortes en semifino (56). Ésta permite teñir de forma específica los lípidos, y además observa los hepatocitos con un grosor de corte mucho menor. De esta forma hemos comprobado una sensibilidad del 87,1% y una especificidad del 90,1% de las tinciones con Sudán.

Monsour et al estudiaron 20 hígados de donantes vivos para trasplante hepático (195). En estos donantes, que no estaban sometidos a los cambios metabólicos propios de la muerte cerebral ni al tratamiento en la UCI, se encontró una prevalencia del 20% (4 hígados de una serie de 20) de esteatosis moderada o severa (macro-microesteatosis), y fueron rechazados para su posible implantación. La técnica empleada para observar las muestras fue la de hematoxilina-eosina tras su inclusión en parafina. En nuestro trabajo hemos encontrado también una prevalencia similar, entre un 14-20%, con esta técnica anatomopatológica.

De nuestro estudio concluimos que hasta el momento la prevalencia de esteatosis se ha venido estudiando con métodos de procesamiento anatomopatológico que presentan poca sensibilidad y especificidad. Por este motivo, únicamente se evaluaba la existencia o no de

macroesteatosis. La dificultad en la detección de la microesteatosis puede hacer parecer menos intensos algunos grados de esteatosis macrovesicular, y también que se tomen como normales las biopsias de los injertos con microesteatosis en grados moderado o severo.

3. EVALUACIÓN MACROSCÓPICA DEL INJERTO.

Tal y como está universalmente reconocido, la evaluación macroscópica del injerto en el momento de la extracción es una de las tareas más difíciles de realizar en el trasplante hepático ortotópico (183). La decisión final de la implantación del órgano depende de muchos factores: de la urgencia o no del trasplante, de la calidad del receptor, de la disponibilidad de órganos y de los tiempos de isquemia, entre otros. Los autores reconocen que es necesario sospechar la presencia de esteatosis en grado severo para evitar un mal funcionamiento del injerto (84,306).

En el estudio de Adam et al, la presencia de esteatosis se sospechó macroscópicamente en función del color amarillento, los bordes romos y la hepatomegalia (4). El valor predictivo del cirujano fue del 76% para la esteatosis severa y del 46% para la esteatosis moderada. En el trabajo de Karayalcin el valor predictivo fue del 33% para la esteatosis severa y del 25% para la esteatosis moderada (139). En los trabajos publicados la mayor parte de los órganos rechazados por el aspecto macroscópico correspondían a hígados esteatósicos (4,134). Nuestro estudio del aspecto macroscópico del hígado es el primero en realizar una valoración del aspecto macroscópico según sus diferentes características: color, dureza, brillo, bordes, superficie y dibujo. Nosotros no hemos encontrado ninguna relación entre el aspecto de los bordes, el brillo, la superficie y la dureza, y la presencia de esteatosis. Sin embargo se ha evidenciado que los órganos con macroesteatosis en grados moderado y severo presentan una coloración amarillenta en casi dos terceras partes de los casos. Los órganos con microesteatosis, tal y como ya describió Bonnell (25), no suelen reflejar un color amarillo macroscópico. Únicamente de forma ocasional (en 1 caso en nuestra serie), se puede observar esta coloración cuando se perfunde el hígado (64). En nuestro estudio los cirujanos sospecharon el hígado esteatósico, incluyendo a los hígados con microesteatosis y macroesteatosis, con una sensibilidad del 40,5%, una especificidad del 71,4%, un valor predictivo positivo del 55,6% y un valor predictivo negativo del 57,7%. En general, parece que los hígados con esteatosis macrovesicular pueden presentar una coloración amarillenta antes o después de perfundirse, estar más duros a la palpación y mostrar una superficie

irregular con un dibujo heterogéneo. Sin embargo, los hígados con esteatosis microvesicular apenas tienen traducción morfológica macroscópica. La esteatosis no se traduce morfológicamente con alteraciones del brillo o de los bordes hepáticos. Atención especial merece la forma de perfundirse el órgano, puesto que puede advertir de la presencia de un hígado con esteatosis macrovesicular.

4. FACTORES ETIOPATOGÉNICOS DE LA ESTEATOSIS.

En los dos casos de FPI por esteatosis severa publicados por la Universidad de Pittsburgh, Todo propuso como posibles agentes causantes de la esteatosis a la obesidad, la ingesta crónica de alcohol, la diabetes, el estado nutricional del donante o la terapia con fármacos (306). Esto ha sido aceptado por otros autores, aunque no se ha confirmado en ningún estudio (62,64,139). Karayalcin et al no observaron diferencias en su serie con la prueba de aclaramiento de MEGX entre los hígados esteatósicos (18%) y los no esteatósicos (139).

Markin no encontró diferencias en las características de los donantes de los hígados excluidos y los aceptados según el resultado de la biopsia (183). De los 27 hígados excluidos 22 eran esteatósicos. Únicamente observaron que los donantes excluidos eran discretamente mayores (33 años de media vs 27 años) y presentaban cifras de bilirrubina más altas. Adam et al no observaron diferencias en cuanto a la causa de muerte cerebral de los donantes (4). En su estudio, los donantes esteatósicos eran de mayor peso y tenían cifras de GGT más altas. La única diferencia que encontró Monsour en los 4 hígados esteatósicos procedentes de donantes vivos fue que tenían unos IMC más altos (195).

En nuestro trabajo hemos observado una proporción ligeramente mayor de varones entre los donantes con esteatosis hepática. Aunque no se han observado diferencias estadísticamente significativas en la edad respecto de la intensidad de la esteatosis (incluyendo macroesteatosis y microesteatosis), hemos obtenido una edad media superior (47 años) en los donantes con esteatosis macrovesicular moderada o severa (47 años vs 34 años). En estos hígados también hemos confirmado que los donantes tenían un IMC más alto.(27 vs 24).

Adam advirtió que una pequeña proporción de donantes con esteatosis (10%) mostraba historia de ingesta alcohólica mayor que la de los pacientes con órganos no esteatósicos (1%), (4). En nuestro estudio de casos y controles no hemos observado ningún riesgo añadido por la historia de ingesta de alcohol, ni por ningún otro antecedente personal

del donante. Tampoco hemos descubierto una diferencia estadísticamente significativa entre la prevalencia de esteatosis según las causas de muerte del donante. No obstante, hay que decir que han sido mayores la proporción de donantes con macroesteatosis fallecidos por un accidente cerebrovascular y la proporción de donantes con microesteatosis fallecidos a causa de un traumatismo craneoencefálico.

Nosotros no hemos descubierto que exista una asociación entre la presencia de esteatosis y factores del donante como la hipoxia, hipotensión, fiebre, parada cardio-respiratoria, hipotermia, anemia, diabetes insípida y leucocitosis. Aunque pensamos que sería necesario realizar un estudio con mayor número de casos y controles, sí creemos que estos factores pueden influir en la aparición de microesteatosis en los donantes, según podemos deducir de alguna de nuestras observaciones, así los diez hígados de los donantes que presentaron el antecedente de una parada cardio-respiratoria tenían microesteatosis, en las biopsias procesadas con la técnica de Sudán. Tanto la valoración global de estos factores con la calificación de “donante incierto o de mala calidad”, como los periodos de hipotensión y de hipoxia han correspondido más a órganos con microesteatosis, aunque sin que estas diferencias hayan resultado ser estadísticamente significativas.

Como le ocurrió a Markin (183), nosotros hemos visto cifras de bilirrubina más elevadas en los donantes cuyos hígados tenían macroesteatosis (1,3 mg/dl vs 0,8 mg/dl). Greig et al encontraron cifras de bilirrubina más altas en los donantes cuyos órganos presentaron una DII en el postoperatorio (99). También hemos visto cifras de GOT discretamente mayores en el suero de los donantes con órganos microesteatósicos. De nuestros resultados hemos inferido que existe una alteración de la función hepática en los órganos con microesteatosis, pues los tiempos de protrombina en los donantes de estos hígados habían sido menores (64% vs 82%, $p=0,003$), con tiempos de cefalina más alargados y cifras menores de fibrinógeno (aunque dentro de rangos considerados normales).

También llama la atención la mayor hiperglucemia detectada en los donantes con macroesteatosis si la comparamos con los injertos normales (199 mg/dl vs 156 mg/dl) y con los injertos con microesteatosis (232 mg/dl vs 171 mg/dl). En un estudio anterior ya se observó que las hiperglucemias (>300 mg/dl) durante la reperusión inmediata se asociaban a disfunción del injerto (179). En modelos experimentales de microesteatosis hepática ha quedado de manifiesto que la hiperinsulinemia limita la oxidación de ácidos grasos y estimula la síntesis de triglicéridos, dando lugar al acúmulo de lípidos en el citoplasma del hepatocito

(138).

El uso de drogas vasoactivas no se ha asociado con la presencia de esteatosis. Únicamente la media de la dosis máxima de dobutamina empleada en los donantes se ha relacionado con la presencia de esteatosis (2,9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ vs 0,8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), y no parece que clínicamente esta diferencia de dosis sea importante. Curiosamente el tiempo de estancia en la UCI fue menor en los donantes con injertos esteatósicos (78 vs 50 horas).

5. FUNCIÓN DEL INJERTO.

5.1. FUNCIÓN DEL INJERTO

Se han empleado diversas definiciones de disfunción inicial del injerto (DII) en la literatura (99,118,197,231,293). La prevalencia de DII aceptada es aproximadamente un 20% (118,293). En las definiciones se han utilizado como parámetros los niveles postoperatorios de GOT, el tiempo de protrombina, la producción de bilis y los niveles de amonio en sangre. Strasberg intentó redefinir la disfunción inicial del injerto (DII) para adoptar un criterio universal, fundamentándose en su experiencia y en una extensa revisión literaria (293). Aceptó que presentaban una DII aquellos injertos con cifras de GOT mayores de 1500 y tiempos de protrombina mayores de 20 segundos en los primeros siete días del trasplante. Estos criterios únicamente los cumplían ocho pacientes en nuestra serie (11%). Por ello, para poder establecer estudios comparativos estadísticos, en nuestro estudio redefinimos la DII como aquellos injertos con GOT > 1500 o tiempos de protrombina < 45% en los primeros siete días después del trasplante. De esta forma, hemos observado 21 injertos con una DII (29%).

Respecto del fallo primario del injerto (FPI) hemos seguido los criterios establecidos por Strasberg, y de esta manera nuestra prevalencia de FPI (2,8%) es muy parecida a la observada por los diferentes grupos de THO: 2,7-6,9% (197,231,293).

5.2. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA FUNCIÓN DEL INJERTO.

Nosotros no hemos observado asociación entre la edad y la DII, tanto si tomamos la edad como variable continua o como categórica. Aunque algunos estudios han observado una asociación de la edad (mayores de 50 años) con la DII (3,99,190,231), otros no lo han confirmado (197,320). En nuestro protocolo del Hospital 12 de Octubre la edad del donante superior a 50 años no es criterio de exclusión, puesto que se han descrito supervivencias parecidas a las de los receptores con injertos procedentes de donantes más jóvenes (94,320).

Nosotros hemos apreciado más donantes infantiles entre los injertos con DII (21% vs 12%), sin que estas diferencias sean estadísticamente significativas. Estos datos coinciden con el estudio de Greig que vio más disfunción en los donantes jóvenes y en los de mayor edad (99).

Como en el estudio de Ploeg (231), tampoco nosotros hemos observado diferencias en cuanto al sexo de los donantes. El peso y el IMC no han sido factores de riesgo para la aparición de DII. Mimeault descubrió más riesgo de disfunción en los hígados procedentes de donantes muertos por traumatismo craneoencefálico (TCE), (190). Por otro lado, Ploeg encontró más riesgo en los donantes muertos por un accidente cerebrovascular (ACV), (231). En nuestro estudio no hemos observado diferencias significativas entre estas dos causas de muerte cerebral. A diferencia de los trabajos de Mor (197), Mimeault (190) y Lin (163,213) no hemos inferido una influencia negativa sobre la función del injerto en aquellos donantes que precisaron el empleo de fármacos vasopresores o dosis elevadas de dopamina o su combinación con otros fármacos.

Los estudios sobre la influencia de los valores de la analítica del donante en la función del injerto son contradictorios (99,152,197). Aunque el número de donantes en nuestro estudio es pequeño, hemos descubierto una relación entre el consumo de bases (acidosis metabólica) y la DII, que no había sido descrita en la literatura hasta este momento. Por otra parte creemos que los valores más inferiores de la presión parcial de oxígeno observados en nuestros donantes con DII carecen de relevancia clínica.

Algunos estudios han observado una función peor en los injertos procedentes de donantes con más tiempo de estancia en la UCI (99,190,197). Esta hipótesis está apoyada sobre estudios experimentales, en los que la depleción de glucógeno hepático como consecuencia de la malnutrición durante la estancia en la UCI se correlaciona con mayor disfunción del injerto (27,198,223). Nosotros no hemos observado diferencias entre el tiempo de estancia en la UCI del donante de los injertos con DII y el de los donantes cuyos injertos tuvieron función normal.

Se ha descrito en la literatura que los tiempos de isquemia largos (>12 horas) están relacionados con la disfunción del injerto (3,99,293). En nuestra serie, el tiempo medio de isquemia fría es muy corto (364 minutos), y únicamente ocho injertos tuvieron tiempos de isquemia mayores de 8 horas. Hecha esta precisión, diremos que el tiempo medio de isquemia fría fue mayor en los injertos con disfunción inicial, pero sin diferencias estadísticamente

significativas. Como en el estudio de Ploeg (99), nosotros tampoco hemos visto relación entre la duración de los tiempos quirúrgicos y la DII. El empleo de hemoderivados durante la intervención ha sido similar tanto en el grupo de injertos con DII como en el grupo con función normal.

Como en los estudios de Ploeg (99) y Alexander (6) nosotros no hemos observado relación entre la edad del receptor y la función del injerto. Tampoco el estadio de Child-Pugh previo al trasplante ha influido en la función del injerto en nuestra serie.

5.3. INFLUENCIA DE LA ESTEATOSIS EN LA FUNCIÓN DEL INJERTO.

Portmann y Wight (234) describieron en 1987 un caso de fallo primario del injerto (FPI) en un órgano con esteatosis severa en la biopsia postreperusión. Todo añadió a la literatura otros dos casos semejantes (306). En el estudio prospectivo de D'Alessandro, en una serie de 19 trasplantes hepáticos con biopsias antes de la perfusión, los tres hígados con esteatosis severa presentaron un FPI (64). En nuestra serie, los dos casos de FPI se produjeron en hígados con esteatosis macrovesicular severa, tanto con la técnica de Sudán como con la técnica de semifino. Con la técnica en semifino los dos FPI corresponden al 40% (2/5) de los injertos implantados con esteatosis macrovesicular severa. Los otros tres presentaron una DII, con recuperación final de la función del injerto. Por todo ello, estamos de acuerdo con el criterio aceptado en la literatura de que los hígados donantes con macroesteatosis vesicular no deben implantarse por ser ésta "un factor de riesgo absoluto para la aparición de un FPI" (Strasberg, 1994), (293).

La función del injerto hepático puede observarse por datos indirectos. Adam observó que los hígados esteatósicos requerían un mayor consumo intraoperatorio de sangre y plasma (4). *En nuestro estudio también hemos visto más consumo de hemoderivados en los injertos esteatósicos, aunque sin que las diferencias hayan sido estadísticamente significativas.*

Los resultados del estudio de la función inmediata de los injertos esteatósicos depende fundamentalmente de los criterios que los autores han establecido para definir la disfunción inicial. *En el estudio de Adam se valoró la función del injerto conforme a los parámetros analíticos postoperatorios (4). Sólo observó diferencias significativas en los injertos esteatósicos en cuanto al valor más alto de la GOT ("peak"). Los tiempos de protrombina fueron menores y los valores de bilirrubina más altos en los órganos con esteatosis, pero sin diferencias significativas. En el estudio prospectivo de Karayalcin sólo se encontró relación*

entre la esteatosis y los picos de bilirrubina, sin existir diferencias en cuanto a la función inmediata del injerto (139). En cambio, D'Alessandro si observó una relación con la media de los valores de GOT, GPT, LDH y amonio (62). Ploeg asumió la definición de DII como la presencia de unos niveles de GOT mayores de 2000, un tiempo de protrombina mayor de 16 seg y unos niveles de amonio mayores de 50 $\mu\text{mol/l}$. De esta forma, en su trabajo descubrió una relación estadísticamente significativa entre la esteatosis y la DII, tanto en el análisis univariable como en el multivariable. Markin (183) apreció una relación estadísticamente significativa de la esteatosis con el tiempo de protrombina (días 1,2 y 5), y con los valores de la GPT (días 2,3,4). Sin embargo, no vió diferencias respecto de la GOT, la bilirrubina o la GGT.

En nuestra muestra hemos encontrado una relación estadísticamente significativa entre la presencia de esteatosis y el tiempo de protrombina (días 2 y 3, con Sudán; días 0 y 2, en semifino), que nos parece que traduce la peor función sintética del injerto esteatósico. Como le sucedió a Markin (183), también hemos apreciado una mayor citolisis en los pacientes con injertos esteatósicos, sobre todo a expensas de la GPT, pero sin llegar a ser una diferencia estadísticamente significativa. Nosotros tampoco hemos obtenido diferencias en cuanto a la GGT, la LDH, la PA, la bilirrubina, ni a otros parámetros empleados en la literatura para definir la función del injerto (4,62,103,139,183). Los injertos con esteatosis severa se han caracterizado por presentar tiempos de protrombina muy bajos en el postoperatorio inmediato (días 0,1 y 2).

Recientemente, también se han descrito casos de insuficiencia hepática severa en hígados esteatósicos en el postoperatorio inmediato de pacientes sometidos a extracción del órgano y posterior reimplantación, para poder realizar una exéresis de un tumor hepático (106).

Existen trabajos experimentales en el modelo de trasplante hepático en rata que apoyan las investigaciones clínicas. De esta manera, se ha comprobado que los hígados esteatósicos presentan más alteraciones en la microcirculación, con sinusoides más estrechos, irregulares y con adhesión de células sanguíneas (302). Además, Teramoto et al observaron una mayor sensibilidad de los hígados esteatósicos a las lesiones por isquemia fría y caliente (301). Incluso se ha ensayado con éxito el tratamiento profiláctico con PGE para mejorar los resultados del trasplante con hígados grasos (121).

Aunque nuestra definición de DII es más amplia que la empleada en otros trabajos

como los de Ploeg (99) o Strasberg (293), nos ha servido para poder realizar un estudio estadístico valorable de comparación de las diferencias en la función inmediata entre los injertos esteatósicos y los considerados normales, y para evaluar el riesgo de DII. Además, en nuestra serie la mortalidad también ha sido mayor en los injertos que cumplían nuestra definición de DII. Así, hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de esteatosis y la DII. En nuestra muestra los hígados con esteatosis presentaron un riesgo relativo de disfunción inicial situado entre un 3,3 y un 4,7.

No existe en la literatura ninguna referencia sobre la comparación entre los hígados con macroesteatosis y con microesteatosis. En nuestra muestra hay riesgo de aparición de una DII tanto en los órganos con esteatosis macrovesicular (moderada o severa) como en los órganos con esteatosis microvesicular (moderada o severa), siendo mayor el riesgo para la macroesteatosis. En la comparación entre los injertos con macroesteatosis y con microesteatosis hemos visto una mayor citolisis, expresada por los niveles de GPT, en los pacientes con microesteatosis; y menores tiempos de protrombina en los pacientes con macroesteatosis. Los niveles de bilirrubina han sido mayores en los pacientes portadores de injertos con macroesteatosis.

Como ya hemos comentado antes, en nuestra serie los tiempos de isquemia son cortos, y muy pocos injertos han tenido tiempos de isquemia fría de más de 8 horas. Por este motivo creemos que, aunque hemos observado una mayor prevalencia de DII en los injertos esteatósicos con tiempos de isquemia fría más largos, las diferencias no han sido estadísticamente significativas. Los resultados de nuestra muestra apoyan los trabajos experimentales de Teramoto (301,302), y aprueban la hipótesis de Adam: "...los injertos esteatósicos parecen más sensibles a la preservación y podría ser apropiado evitar tiempos de isquemia largos en estos órganos" (4).

6. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO Y DEL RECEPTOR.

Mor observó una supervivencia menor a los tres meses en los injertos procedentes de donantes con más de 100 kg de peso (197). En el estudio de Adam se descubrió una mayor mortalidad al mes y una mayor prevalencia de retrasplante entre los injertos esteatósicos (4). No obstante, en el reciente estudio de Karayalcin no se encontraron diferencias en la supervivencia al mes de 11 injertos con esteatosis moderada o severa, comparándolas con las de 33 injertos normales (139). Markin no observó diferencias en la supervivencia a largo plazo

entre los injertos con o sin esteatosis (183). Como en el trabajo de Mor, en nuestra muestra los hígados esteatósicos presentaron peor supervivencia al tercer mes, sobre todo a expensas de los injertos con macroesteatosis (197). Cuando comparamos la supervivencia a largo plazo de los injertos, incluyendo a los hígados con macroesteatosis y con microesteatosis, hemos visto resultados similares en los hígados con y sin esteatosis, tal como le sucedió a Markin en su estudio. Sin embargo, la supervivencia a largo plazo de los injertos ha sido menor, con diferencias significativas, en los hígados con esteatosis macrovesicular, tanto a los tres meses como a los seis meses. Esto sugiere que el tipo de esteatosis puede influir en la supervivencia a medio y largo plazo de los injertos.

7. RELACIÓN ENTRE ESTEATOSIS Y LESIONES DE PRESERVACIÓN.

Karayalcin et al observaron en su muestra de estudio una relación entre la gravedad de las lesiones de preservación y el grado de esteatosis (139). Nosotros no hemos confirmado estos hallazgos en nuestro estudio.

8. HIPÓTESIS PATOGENICAS DE LA RELACIÓN ENTRE ESTEATOSIS Y FUNCIÓN DEL INJERTO.

El mecanismo fisiopatológico de la disfunción existente en los hígados esteatósicos que han aceptado la mayor parte de los autores es la hipótesis propuesta por Todo (306): “la lisis celular de los hepatocitos en un hígado con esteatosis severa produciría probablemente una liberación del contenido de las vacuolas grasas a la microcirculación hepática. Posiblemente, la coalescencia de estas gotas extracelulares provocaría una distorsión y rotura de la arquitectura sinusoidal, con congestión, hemorragia focal, necrosis hepatocelular, depósito de fibrina e infiltración de neutrófilos”. La presencia de grasa en el espacio intercelular rodeada de macrófagos y fibrosis se denomina lipopeliosis (82), (ver lámina 6). Por nuestra parte, pensamos que reducir únicamente a un proceso de origen mecánico en la microcirculación la complejidad del desarrollo de la DII y el FPI en los hígados grasos es algo arriesgado, puesto que puede que intervengan también otros factores como los metabólicos (56). Además en el modelo de trasplante experimental en rata no se ha observado la evolución de estos acontecimientos (301). Otra hipótesis patogénica ha sido descrita por D’Alessandro et al: “la solidificación de los TG durante la preservación en frío produciría la muerte celular. La liberación de TG y ácidos grasos libres activaría las fosfolipasas y la peroxidación de los

lípidos, con la formación de radicales libres, causando mayor lesión celular” (62). Los estudios experimentales sobre la patogenia del síndrome de Reye pueden ayudarnos a comprender los mecanismos de la disfunción del injerto con esteatosis. Se sabe que la alteración fundamental del síndrome de Reye es la lesión mitocondrial, y que la microesteatosis observada no parece ser más que una expresión morfológica de esa lesión (109). Saibara ha descubierto un modelo experimental de microesteatosis hepática con lesión mitocondrial e insuficiencia hepática inducidas por una sustancia liberadora de radicales libres (262). Existen también evidencias de que la reperfusión del injerto en el THO ocasiona una peroxidación lipídica mediada por radicales libres (250). Teramoto et al han observado una disminución del flujo sanguíneo en la microcirculación de los injertos esteatósicos (302). Es posible que en los injertos con esteatosis exista una lesión mitocondrial subyacente que sea la responsable de las alteraciones en la función hepática, que tanto otros autores como nosotros hemos comprobado. De lo observado en nuestro estudio y en trabajos epidemiológicos y clínicos (155,185,274) caben dos interpretaciones: 1) que la esteatosis hepática sea un proceso que aparece con la muerte cerebral; o bien, 2) existe una esteatosis latente que es agravada por la misma muerte cerebral o el manejo del donante en la UCI (malnutrición, sobrecarga de glucemia, empleo de drogas vasoactivas...). Los resultados de nuestra investigación sugieren que las patogenias de la microesteatosis y de la macroesteatosis pueden ser diferentes, aunque no podemos descartar que la segunda sea una forma más severa de la primera.

V. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

La posibilidad de predecir el funcionamiento del injerto después del trasplante hepático ha abierto un amplio campo de investigación. En este contexto, hemos llegado a las conclusiones que a continuación se exponen.

1.- Validación de las diversas técnicas histológicas e histoquímicas para la detección del acúmulo de lípidos en el hígado:

- 1.1. Las biopsias teñidas con la técnica convencional de hematoxilina-eosina para muestras incluidas en parafina presentan muy poca sensibilidad en la detección de esteatosis hepática (31%).
- 1.2. La técnica de Sudán, con una sensibilidad del 87%, permite realizar una detección más precisa de la presencia de esteatosis que la técnica de hematoxilina-eosina para muestras procesadas en congelación (sensibilidad del 68%), porque descubre más hígados esteatósicos y pone de manifiesto mayor grado de severidad. Por ello, puede ser más eficaz en la valoración inmediata del hígado del donante cuando se sospecha la presencia de esteatosis hepática.
- 1.3. La técnica de Sudán no ocasiona un sobrediagnóstico (falsos positivos), como queda demostrado en la comprobación realizada en nuestra serie con la técnica de cortes en semifino para muestras incluidas en resina.

2.- La prevalencia de la esteatosis ha sido previamente estudiada con métodos que presentan poca sensibilidad y especificidad. Por este motivo, hasta la fecha únicamente se ha evaluado la existencia o no de macroesteatosis. La dificultad en la detección de la microesteatosis puede hacer parecer menos intensos algunos grados de esteatosis macrovesicular, y también que se tomen como normales las biopsias de los injertos con microesteatosis en grados moderado o severo.

- 2.1. El estudio del tejido hepático ha mostrado que existe un acúmulo patológico de grasa en el 77% de 83 hígados donantes.
- 2.2. La prevalencia de la esteatosis según los grados de severidad ha sido: sin esteatosis, el 22%; esteatosis muy leve, el 16%; esteatosis leve, el 13%; esteatosis moderada, el 22%; y esteatosis severa, el 24%. Por tanto, la prevalencia de esteatosis en grados moderado o severo ha sido del 47%. La proporción de microesteatosis ha sido del 25% y de micro-macroesteatosis del 22%. El número de hígados que únicamente presentaban vacuolas grandes, esto es, macroesteatosis sin microesteatosis, ha sido muy escaso.
- 2.3. No se han observado diferencias de intensidad en los exámenes microscópicos de las tres biopsias obtenidas en los tres momentos del trasplante: durante la extracción, durante la preparación “en banco”, y después de la reperfusión. Esto significa que no varía la histología hepática desde que se extrae el órgano hasta que se implanta o reperfunde, y por tanto, parece que la esteatosis se desarrolla durante el período que transcurre hasta la extracción del órgano.

3.- El cirujano experto en trasplante de órganos abdominales puede sospechar la presencia de un hígado con macroesteatosis en las dos terceras partes de los casos. En general, los hígados con esteatosis macrovesicular pueden presentar una coloración amarilla antes o después de perfundirse y mostrar una superficie irregular con un dibujo heterogéneo. La microesteatosis apenas tiene traducción morfológica macroscópica.

4.- En relación con los factores estudiados en el donante:

- 4.1. Se ha comprobado que existe una relación de la macroesteatosis con la edad, el índice de masa corporal, y la hiperglucemia del donante.
- 4.2. Los donantes de hígados con microesteatosis presentaron tiempos de protrombina menores.

4.3. Aunque se necesitaría un estudio con más casos y controles, parece que ciertas condiciones de inestabilidad hemodinámica en el donante podrían estar en relación con la aparición de microesteatosis hepática.

5.- En relación con la función del injerto en el receptor:

5.1. La esteatosis, tanto la microvesicular como la macrovesicular, se ha asociado con una peor función inicial del injerto (RR=3,3; IC: 1,5-7,1; p=0,0003). El riesgo de disfunción inicial es mayor para la macroesteatosis (RR=3,6) que para la microesteatosis (RR=3,2). Los receptores con macroesteatosis han tenido valores de bilirrubina más elevados en el postoperatorio y peores tiempos de protrombina. Los receptores con microesteatosis han tenido mayor citolisis expresada en los niveles de GPT.

5.2. La micro-macroesteatosis en grado severo supone un alto riesgo de fallo primario. En nuestra serie los dos casos que presentaron fallo primario del injerto correspondieron a hígados con micro-macroesteatosis severa, esto supone el 40% (2 de 5) de las micro-macroesteatosis severas. Por el contrario, no hemos observado fallos primarios en los injertos con microesteatosis moderadas o severas.

6. En relación con la supervivencia de injertos y pacientes.

6.1. La supervivencia del injerto a largo plazo en los receptores de hígados con macroesteatosis ha sido menor, con diferencias estadísticamente significativas.

6.2. No se ha observado peor supervivencia del injerto y del paciente en los receptores de hígados con microesteatosis (p=0,61 y p=0,44).

VI. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 9-1991. A 61-year-old woman with recurrent bouts of abdominal pain and fever. *N Engl J Med* 1991; 324:613-623.
2. Achord JL. Not all fatty livers are benign. *Gastroenterology* 1990; 99:282-283.
3. Adam R, Bismuth H, Diamond T, et al. Effect of extended cold ischemia with UW solution on graft function after liver transplantation. *Lancet* 1992; 340:1373-1376.
4. Adam R, Reynes M, Johann M, et al. The outcome of steatotic grafts in liver transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23:1538-1540.
5. Adler M, Deprez C, Rickaert F, et al. Cholestatic syndrome due to preservation injury after liver transplantation. *Transplant Proc* 1988; 20:644-645.
6. Alexander JW, Vaughn WK. The use of "marginal" donors for organ transplantation. *Transplantation* 1991; 51:135-141.
7. Alpers DH, Sabesin SM. Fatty liver: biochemical and clinical aspects. En: Schiff L, Schiff ER, eds. *Diseases of the liver*. 6th ed. Philadelphia, J.B.Lippincott Co, 1987:949-978.
8. Appleton RE, Farrell K, Applegarth DA, et al. The high incidence of valproate hepatotoxicity in infants may relate to familial metabolic defects. *Can J Neurol Sci* 1990; 17:145-148.
9. Arai K, Matsui O, Takashima T, Ida M, et al. Focal spared areas in fatty liver caused by regional decreased portal flow. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 151:300-302.

10. Arias IM. Introduction: organizational principles. En: Arias IM, Popper H, Schachter D, Shafritz DA, eds. *The liver. Biology and pathobiology*. New York, Raven Press, 1982:23-25.
11. Arias IM. The cells. En: Arias IM, Popper H, Schachter D, Shafritz DA, eds. *The liver. Pathology and pathobiology*. New York, Raven Press, 1982:29-30.
12. Astarcioglu I, Adam R, Gigou M, et al. High levels of glycogen in the donor liver improve survival after liver transplantation in rats. *Transplant Proc* 1991; 23:2465-2466.
13. Barber AE, Jones WG, Minei JP, et al. Glutamine or fiber supplementation of a defined formula diet: impact on bacterial translocation, tissue composition, and response to endotoxin. *JPEN* 1990; 14:335-343.
14. Barisione G, Fontana L, Cottalasso D, et al. Changes in lipoglycoprotein metabolism in toxic fatty liver. *Minerva Gastroenterol Dietol* 1993; 39:101-112.
15. Barton JR, Sibai BM, Mabie WC, et al. Recurrent acute fatty liver of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:534-538.
16. Bäckman L, Gibbs J, Levy M, et al. Causes of late graft loss after liver transplantation. *Transplantation* 1991; 55:1078-1082.
17. Belzer FO, Southard JH. Principles of soli-organ preservation by cold storage. *Transplantation* 1988; 45:673-676.
18. Belzer FO, Southard JH, D'Alessandro AM, et al. Update on preservation of liver grafts. *Transplant Proc* 1993; 25:2010-2011.
19. Benett I, Salh B, Haboubi NY, et al. Sclerosing cholangitis with hepatic microvesicular steatosis in cystic fibrosis and chronic pancreatitis. *J Clin Pathol* 1989; 42:466-469.

20. Berry PJ. Pathological findings in SIDS. *J Clin Pathol* 1992; 45:11-16.
21. Beverley D, Arthur R. Fatty liver and medium chain triglyceride (MCT) diet. *Arch Dis Child* 1988; 63:840-842.
22. Bioulac Sage P, Parrot Roulaud F, Mazat JP, et al. Fatal neonatal liver failure and mitochondrial cytopathy (oxidative phosphorylation deficiency): a light and electron microscopic study of the liver. *Hepatology* 1993; 18:839-846.
23. Bjorge SM, Baillie TA. Studies on the beta-oxidation of valproic acid in rat liver mitochondrial preparations. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 1991; 19:823-829.
24. Blankensteijn JD, Terpstra OT. Liver preservation: the past and the future. *Hepatology* 1991; 13:1235-1250.
25. Bonnell HJ, Beckwith B. Fatty liver in sudden childhood death: implications for Reye's syndrome. *Am J Dis Child* 1986; 140:30-33.
26. Boon AP, Thompson H, Baddeley RM. Use of histological examination to assess ultrastructure of liver in patients with long standing jejunio-ileal bypass for morbid obesity. *J Clin Pathol* 1988; 41:1281-1287.
27. Boudjema K, Lindell SL, Southard JH, et al. The effects of fasting on the quality of liver preservation by simple cold storage. *Transplantation* 1990; 50:943-948.
28. Bove KE, McAdams AJ, Partin JC, et al. The hepatic lesion in Reye's syndrome. *Gastroenterology* 1975; 69:685-697.

29. Bowyer BA, Mile JM, Haymond MW, et al. L-Carnitine therapy in home parenteral nutrition patients with abnormal liver tests and low plasma carnitine concentrations. *Gastroenterology* 1988; 94:434-438.
30. Bradus S, Korn RJ, Chomet B, et al. Hepatic function and serum enzyme levels in association with fatty metamorphosis of the liver. *Am J Med Sci* 1963; 246:35-41.
31. Brems JJ, Takiff H, McHutchison J, et al. Systemic versus nonsystemic reperfusion of the transplanted liver. *Transplantation* 1993; 55:527-529.
32. Brown JK, Imam H. Interrelationships of liver and brain with special reference to Reye syndrome. *J Inherit Metab Dis* 1991; 14:436-458.
33. Brown MA, Passaris G, Carlton MA. Pregnancy-induced hypertension and acute fatty liver of pregnancy: atypical presentations. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:1154-1156.
34. Brown MS, Goldstein JL. Hiperlipoproteinemias y otros trastornos del metabolismo lipídico. En: Wilson JD, Braunwald E, et al, eds. *Harrison. Principios de medicina interna*. 12ª ed. Madrid, McGraw-Hill, 1991:2104-2107.
35. Buchman AL, Dubin M, Jenden D, et al. Lecithin increases plasma free choline and decreases hepatic steatosis in long-term total parenteral nutrition patients. *Gastroenterology* 1992; 102:1363-1370.
36. Burdelski M, Oellerich M, Lamesch P, et al. Evaluation of quantitative liver function tests in liver donors. *Transplant Proc* 1987; 19:3838-3839.
37. Burdelski M, Oellerich M, Raude E, et al. A novel approach to assessment of liver function in donors. *Transplant Proc* 1988; 20:591-593.

38. Bynum TE. Hepatic and gastrointestinal disorders in pregnancy. *Med Clin Nth Am* 1977; 61:129-138.
39. Candipan RC. An analysis of the contribution of the preparatory techniques to the appearance of condensed and orthodox conformations of liver mitochondria. *J Ultrastructure Res* 1984; 89:281-294.
40. Carles J, Fawaz R, Neaud V, et al. Ultrastructure of human liver grafts preserved with UW solution. Comparison between patients with low and high postoperative transaminases levels. *J Submicrosc Cytol Pathol* 1994; 26:67-73.
41. Carpentier YA, van Gossum A, Dubois DY, et al. Lipid metabolism in parenteral nutrition. En: Vars HM, Rhoads JE, eds. *Clinical nutrition: Parenteral nutrition*. 2nd ed. Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1993:35-74.
42. Carrasco JL. *El análisis estadístico de la supervivencia*. Madrid, CIBEST,S.L., 1990.
43. Caturelli E, Costarelli L, Giordano M, et al. Hypoechoic lesions in fatty liver. Quantitative study by histomorphometry. *Gastroenterology* 1991; 100:1678-1682.
44. Chan ED. Reye's syndrome in a young adult. *Mil Med* 1993; 158:65-68.
45. Chapoy PR, Angelini C, Brown WJ, et al. . Systemic carnitine deficiency. A treatable inherited lipid-storage disease presenting as Reye's syndrome. *N Eng J Med* 1980; 303:1389-1394.
46. Chaves-Carballo E, Montes JE, Nelson WB et al. Hemorrhagic shock and encephalopathy. Clinical definition of a catastrophic syndrome in infants. *Am J Dis Child* 1990; 144:1079-1082.
47. Chawla RK, Wolf DC, Kutner MH, et al. Choline may be an essential nutrient in malnourished patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1989; 97:1514-1520.

48. Chen CH, Chi CC, Shu NY. Recurrent acute encephalopathy due to fatty acid metabolic defect. Report of two cases. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih Taipei* 1991; 47:284-289.
49. Cheng SS, Pinson CW, López RR, et al. Effect of donor disseminated intravascular coagulation in liver transplantation. *Arch Surg* 1991; 126:1292-1296.
50. Choji T. Evaluation of fatty liver changes and fatty degeneration in liver tumors by ¹H-MRS. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1993; 53:1408-1414.
51. Christoffersen MHP, Juhl E, Dalgaard JB. Liver histology in a "normal" population. Examinations of 503 consecutive fatal traffic casualties. *Scand J Gastroent* 1977; 12:593-597.
52. Cisneros C, Guillén F, Gómez R, et al. Analysis of warm ischemia time for prediction of primary nonfunction of the hepatic graft. *Transplant Proc* 1991; 23:976.
53. Clain DJ, Lefkowitz JH. Fatty liver disease in morbid obesity. *Gastroenterol Clin Nth Am* 1987; 16:239-252.
54. Clavien PA, Camargo CAJ, Croxford R, et al. Definition and classification of negative outcomes in solid organ transplantation. Application in liver transplantation. *Ann Surg* 1994; 220:109-120.
55. Clements D, Young WT, Thornton JG, et al. Imaging in acute fatty liver of pregnancy. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:631-633.
56. Colina F, Lopez-Carreira M, Moreno E et al. A clinicopathologic review of 8 liver graft primary nonfunctions. *Hepato-Gastroenterol* 1995; 4:52-61.

57. Colina F, Mollejo M, Alberti N, et al. Histopatología y trasplante hepático. En: Riaño D, Dávila P, Jiménez C, Moreno E, eds. Manejo perioperatorio del trasplante hepático. Madrid, Editorial Libro del Año S.L., 1993:205-212.
58. Colina F, Mollejo M, Moreno E, et al. Effectiveness of histopathological diagnosis in dysfunction of hepatic transplantation. *Arch Path Lab Med* 1991; 115:998-1005.
59. Collins JC, Scheinberg IH, Giblin DR et al. Hepatic peroxisomal abnormalities in abetalipoproteinemia. *Gastroenterology* 1989; 97:766-770.
60. Cooper J, Rettke SR, Ludwig J, et al. UW solution improves duration and quality of clinical liver preservation. *Transplant Proc* 1990; 22:477-479.
61. Crafa F, Gugenheim J, Saint-Paul M-C, et al. Protective effects of prostaglandin E1 on normothermic liver ischemia. *Eur Surg Res* 1991; 23:278-284.
62. D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Sollinger HW, et al. The predictive value of donor liver biopsies for the development of primary non function after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1991; 51:157-163.
63. 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.
64. 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.
65. Darby JM, Stein K, Grenvik A, et al. Approach to management of the heartbeating "brain dead" organ donor. *JAMA* 1989; 261:2222-2228.

66. Daugherty CC, Gartside PS, Heubi JE, et al. A morphometric study of Reye's syndrome. Correlation of reduced mitochondrial numbers and increased mitochondrial size with clinical manifestations. *Am J Pathol* 1987; 129:313-326.
67. Day CP, James OF, Brown AS, et al. The activity of the metabolic form of hepatic phosphatidate phosphohydrolase correlates with the severity of alcoholic fatty liver in human beings. *Hepatology* 1993; 18:832-838.
68. De la Hall P. Alcoholic liver disease. En: MacSween RNM, Anthong PP, Scheuer PJ, eds. *Pathology of the liver*. London, Churchill Livingstone, 1987:281-309.
69. Demetris AJ, Kakizoe S, Oguma S. Pathology of liver transplantation. En: Williams JW, ed. *Hepatic transplantation*. Philadelphia, W.B.Saunders Co, 1990:61-111.
70. Demetris AJ, Sheahan DG. The role of the pathology department in a liver transplant program. *Gastroenterol Clin Nth Am* 1988; 17:93-104.
71. Diehl AM. Alcoholic liver disease. *Med Clin North Am* 1989; 73:815-830.
72. Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. Alcohollike liver disease in nonalcoholics. A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. *Gastroenterology* 1988; 95:1056-1062.
73. Diehl AM, Mitchell MC, Potter JJ. Changes in amino acids during sobriety in alcoholic patients with and without liver disease. *Am J Clin Nutr* 1986; 44:453-458.
74. Doherty JF, Adam EJ, Griffin GE, et al. Ultrasonographic assessment of the extent of hepatic steatosis in severe malnutrition. *Arch Dis Child* 1992; 67:1348-1352.
75. Doherty JF, Golden MH, Brooks SE. Peroxisomes and the fatty liver of malnutrition: an hypothesis. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:674-677.

76. Duran M, Bruinvis L, Ketting D, et al. Diagnosis of mitochondrial fatty acid oxidation defects. *Pediatr Padol* 1993; 28:19-25.
77. Eisenberg S. High density lipoprotein metabolism. *J Lipid Res* 1984; 25:1017.
78. El Hassan AY, Ibrahim EM, al Mulhim FA, et al. Fatty infiltration of the liver: analysis of prevalence, radiological and clinical features and influence on patient management. *Br J Radiol* 1992; 65:774-778.
79. Esquivel CO, Jaffe R, Gordon RD, et al. Liver rejection and its differentiation from other causes of graft dysfunction. *Seminars in liver disease* 1985; 5:369-374.
80. Fayon M, Lamireau T, Bioulac-Sage P, et al. Fatal neonatal liver failure and mitochondrial cytopathy: an observation with antenatal ascites. *Gastroenterology* 1992; 103:1332-1335.
81. Feingold KR, Grunfeld C. Tumor necrosis factor stimulates hepatic lipogenesis in the rat vivo. *J Clin Invest* 1987; 80:184-190.
82. Ferrell L, Bass N, Roberts J, Ascher N. Lipopeliosis: fat induced sinusoidal dilatation in transplanted liver mimicking peliosis hepatitis. *J Clin Pathol* 1992; 45:1109-1110.
83. Fleiss JL. *Statistical methods for rates and proportions*. 2nd ed. John Wiley, 1995:
84. Flinner RL, Hammond EH. Liver transplant pathology. En: Hammond EH, ed. *Solid organ transplantation pathology*. Philadelphia, W.B.Saunders.Co, 1994:186-214.
85. Forster J, Greig PD, Glynn MFX, et al. Predictors of graft function following liver transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21:3356-3357.

86. Forster J, Greig PD, Glynn MFX, et al. Coagulation factors as indicators of early graft function following liver transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21:2308-2310.
87. Fréneaux E, Pessayre D. Drug-induced steatosis, phospholipidosis and pseudo-alcoholic liver disorders. *Gastroenterol Clin Biol* 1993; 17:H36-H43.
88. Fromenty B, Fisch C, Labbe G, et al. Amiodarone inhibits the mitochondrial beta-oxidation of fatty acids and produces microvesicular steatosis of the liver in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 255:1371-1376.
89. Galster AD, Clutter WE, Cryer PE, et al. Epinephrine plasma thresholds for lipolytic effects in man. *J Clin Invest* 1981; 67:1729-1738.
90. Glickman RM, Sabesin SM. Lipoprotein metabolism. En: Arias IM, Popper H, Schachter D, Shafritz DA, eds. *The liver. Pathology and pathobiology*. New York, Raven Press, 1994:123-142.
91. González-Arévalo A, Gómez-Arnau J, Pensado A, et al. Bioquímica sérica en el postoperatorio inmediato del trasplante hepático. En: Riaño D, Dávila P, Jiménez C, Moreno E, eds. *Manejo perioperatorio del trasplante hepático*. Madrid, Editorial Libro del Año S.L., 1993:165-170.
92. Goode HF, Webster NR, Howdle PD, et al. Reperfusion injury, antioxidants and hemodynamics during orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1994; 19:354-359.
93. Gottlieb ME, Sarfeh IJ, Stratton H, et al. Hepatic perfusion and splanchnic oxygen consumption in patients postinjury. *J Trauma* 1983; 23:836-843.
94. Gómez R, Moreno E, García I, et al. Resultados del trasplante hepático utilizando donantes de más de 50 años. Comparación con otros grupos de edad. *Rev Esp Enf Dig* 1993; 83:355-362.

95. Grace PA. Ischemia-reperfusion injury. *Br J Surg* 1994; 81:637-647.
96. Gram HJ, Meinhold H, Bickel U, et al. Acute endocrine failure after brain death? *Transplantation* 1992; 54:851-857.
97. Grant J, Snyder P. Use of L-glutamine in TPN. *J Surg Res* 1988; 44:506-513.
98. Greenberg RS, Daniels SR, Flanders WD, et al. *Medical Epidemiology. Connecticut, Appleton & Lange, 1993:*
99. Greig PD, Forster J, Superina RA, et al. Donor-specific factors predict graft function following liver transplantation. *Transplant Proc* 1990; 22:2072-2073.
100. Greig PD, Woolf GM, Sinclair SB et al. Treatment of primary liver graft nonfunction with prostaglandin E1. *Transplantation* 1989; 48:447-453.
101. Grimbirt S, Fromenty B, Fisch C, et al. Decreased mitochondrial oxidation of fatty acids in pregnant mice: possible relevance to development of acute fatty liver of pregnancy. *Hepatology* 1993; 17:628-637.
102. Grumucio JJ. Functional and anatomic heterogeneity in the liver acinus: impact on transport. *Am J Physiology* 1983; 244:G578-G582.
103. Gubernatis G, Tusch G, Ringe B, et al. Score-aided decision making in patients with severe liver damage after hepatic transplantation. *World J Surg* 1989; 13:259-265.
104. Guzelian PS. 1,1,1-trichloroethane and the liver. *Arch Intern Med* 1991; 151:2321-2, 2325.
105. Hagve TA, Myrseth LE, Schrupf E, et al. Liver steatosis in hypobetalipoproteinemia. A case report. *J Hepatol* 1991; 13:104-111.

106. Hamazaki K, Yagi T, Inagaki M, et al. Hepatectomy under extracorporeal circulation. *Surgery* 1995; 118:98-102.
107. Hansen RJ, Walzem RL. Avian fatty liver hemorrhagic syndrome: a comparative review. *Adv Vet Sci Comp Med* 1993; 37:451-468.
108. Harry DS, McIntyre N. Plasma lipoproteins and the liver. En: Millward-Sadler GH, Wright R, Arthur MJP, eds. *Wright's liver and biliary disease*. 3rd ed. London, W.B. Saunders Co., 1992:61-78.
109. Hautekeete ML, Degott C, Benhamou JP. Microvesicular steatosis of the liver. *Acta Clin Belg* 1990; 45:311-326.
110. Hautekeete ML, Geerts A, Seynaeve C, et al. Contributions of light and transmission electron microscopy to the study of the human fat-storing cell. *Eur J Morphol* 1993; 31:72-76.
111. Hawker F. Liver dysfunction in critical illness. *Anaesth Intens Care* 1991; 19:165-181.
112. Helton WS, Smith RJ, Rounds J, et al. Glutamine prevents pancreatic atrophy and fatty liver during elemental feeding. *J Surg Res* 1990; 48:297-303.
113. Heubi JE, Partin JC, Partin JS, et al. Reye's syndrome: current concepts. *Hepatology* 1987; 7:155-164.
114. Hilden M, Christoffersen P, Juhl E, et al. Liver histology in a "normal" population. Examinations of 503 consecutive fatal traffic casualties. *Scand J Gastroent* 1977; 12:593-597.
115. Himmelreich G, Hundt K, Neuhaus P et al. Evidence that intraoperative prostaglandin E1 infusion reduces impaired platelet aggregation after reperfusion in orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1993; 55:819-826.

116. Holdstock G, Iredale J, Millward-Sadler GH, et al. Hepatic changes in systemic diseases. Fatty Changes. En: Millward-Sadler GH, Wright R, Arthur MJP, eds. Wright's liver and biliary disease. 3rd ed. London, W.B. Saunders Co., 1992:997-998.
117. Holloway CMB, Harvey PRC, Mullen JBM, et al. Evidence that cold preservation-induced microcirculatory injury in liver allografts is not mediate by oxygen-free radicals or cell swelling in the rat. Transplantation 1989; 48:179-188.
118. Howard TK, Klintmalm GB, Cofer JB, et al. The influence of preservation injury on rejection in the hepatic transplant recipient. Transplantation 1990; 49:103-107.
119. Hoyumpa AM, Greene HL, Dunn GD, et al. Fatty liver: biochemical and clinical considerations. Dig Dis 1975; 20:1142-1170.
120. Hukin J, Junker AK, Thomas EE, et al. Reye syndrome associated with subclinical varicella zoster virus and influenza A infection. Pediatr Neurol 1993; 9:134-136.
121. Husberg BS, Genyk YS, Klintmalm GB. A new rat model for studies of the ischemic injury after transplantation of fatty livers: improvement after postoperative administration of prostaglandin. Transplantation 1994; 57:457-458.
122. Iancu TC, Mason WH, Neustein HB. Ultrastructural abnormalities of liver cells in Reye's syndrome. Human Pathol 1977; 8:421-431.
123. Ikeda T, Yanaga K, Kshikawa K, et al. Ischemic injury in liver transplantation: difference in injury sites between warm and cold ischemia in rats. Hepatology 1992; 16:454-461.
124. Ishak KG. New developments in diagnostic liver pathology. En: Farber E, Phillips MJ, Kaufman N, eds. Pathogenesis of liver diseases. Baltimore, Williams & Wilkins, 1987:223-276.

125. Jaeschke H. The therapeutic potential of glutathione in hepatic ischemia-reperfusion injury. *Transplantation* 1993; 56:256-257.
126. Jalan R, Plevris JN, Jalan AR, et al. A pilot study of indocyanine green clearance as an early predictor of graft function. *Transplantation* 1994; 58:196-200.
127. Jamieson NV, Lindell SL, Sundberg R, et al. An analysis of the components in UW solution using the isolated perfused rabbit liver. *Transplantation* 1988; 46:512-516.
128. Jamieson NV, Sundberg R, Lindell SL, et al. Preservation of the canine liver for 24-48 hours using simple cold storage with UW solution. *Transplantation* 1988; 46:517-522.
129. 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.
130. Jiménez C, Moreno E, Gómez R, et al. Soluciones de preservación hepática. En: Riaño D, Dávila P, Jiménez C, Moreno E, eds. *Manejo perioperatorio del trasplante hepático*. Madrid, Editorial Libro del Año,S.L., 1993:47-50.
131. Jiménez C, Moreno E, Hernández D, et al. Valoración del funcionamiento del hígado trasplantado. En: Riaño D, Dávila P, Jiménez C, Moreno E, eds. *Manejo perioperatorio del trasplante hepático*. Madrid, Editorial Libro del Año S.L., 1993:159-164.
132. Jiménez C, Moreno E, Loinaz C, et al. Criterios de aceptación del hígado 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 S.L., 1993:43-46.
133. Jordan CA, Snyder JV. Intensive care and intraoperative management of the brain-dead organ donor. *Transplant Proc* 1987; 19(suppl 3):21-25.

134. Kakizoe S, Yanaga K, Starzl TE, et al. 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.
135. Kakizoe S, Yanaga K, Starzl TE, et al. Frozen section of liver biopsy for the evaluation of liver allografts. *Transplant Proc* 1990; 22:416-417.
136. Kalayoglu M, Sollinger HW, Stratta RJ, et al. Extended preservation of the liver for clinical transplantation. *Lancet* 1988; 1:617-619.
137. Kalayoglu M, Stratta RJ, Sollinger HW, et al. Clinical results in liver transplantation using UW solution for extended preservation. *Transplant Proc* 1989; 21:1342-1343.
138. Kang ES, Galloway MS, Ellis J, et al. Hepatic steatosis during convalescence from influenza B infection in ferrets with postprandial hyperinsulinemia. *J Lab Clin Med* 1990; 116:335-344.
139. Karayalcin K, Mirza DF, Harrison RF, et al. The role of dynamic and morphological studies in the assesment of potential liver donors. *Transplantation* 1994; 57:1323-1327.
140. Kawata S, Fukuda K, Inui Y, et al. Molecular biology in development of fatty liver. Regulation of apolipoprotein B synthesis. *Nippon Rinsho* 1993; 51:414-422.
141. Kennedy EM, Chapin JW, Newland MC. A comparison of flush solutions used during orthotopic liver transplantation. *Clin Res* 1987; 35:819-823.
142. Kennedy EM, Wood RP, Shaw BW. Primary nonfunction. Is there a contribution from the back table bath ? *Transplantation* 1990; 49:739-743.

143. Khoo BC, McQueen MP, Sandle WJ. Use of texture analysis to discriminate between normal livers and livers with steatosis. *J Biomed Eng* 1991; 13:489-494.
144. Kiernan F. The anatomy and physiology of the liver. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B* 1833; 123:711-770.
145. Kimura S, Kobayashi T, Tanaka Y, et al. Liver histopathology in clinical Reye syndrome. *Brain Dev* 1991; 13:95-100.
146. Kitmacher P, Hahn C, Saviuc P, et al. A rare cause of liver steatosis. *Industrial toxic substances. Presse Med* 1991; 20:426.
147. Klintmalm GB. The liver donor: special considerations. *Transplant Proc* 1988; 20:9-11.
148. Kubota K, Ericzon BG, Reinholt FP. Comparison of fine-needle aspiration biopsy and histology in human liver transplants. *Transplantation* 1991; 51:1010-1013.
149. Lalonde C, Knox J, Youn YK, et al. Relationship between hepatic blood flow and tissue lipid peroxidation in the early postburn period. *Crit Care Med* 1992; 20:789-796.
150. Lamesch P, Ringe B, Neuhaus P, et al. Qualitative assessment of liver function after hypovolemic, hypoxemic, and ischemic shock in a transplantation model. *Transplant Proc* 1988; 20:994-995.
151. 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.
152. Lanir A, Jenkins RL, Caldwell C, et al. Hepatic transplantation survival: correlation with adeniene nucleotide level in donor liver. *Hepatology* 1988; 8:471-475.

153. Leevy CM. Fatty liver: a study of 270 patients with biopsy proven fatty liver and review of the literature. *Medicine* 1962; 41:249-276.
154. Lefkowitz JH, Goldstein H, Yatto R, et al. Cytopathic liver injury in acute delta virus hepatitis. *Gastroenterology* 1987; 92:1262-1266.
155. Leitao RMC, Mies S, Fernández A, et al. Liver biopsy for transplantation: criteria of use and histopathological aspects. *Hepatology* 1995; 22:141A.(abstract)
156. Levenson H, Greensite F, Hoefs J, et al. Fatty infiltration of the liver: quantification with phase-contrast MR imaging at 1.5 T vs biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 156:307-312.
157. Levy RH, Rettenmeier AW, Anderson GD, et al. Effects of polytherapy with phenytoin, carbamazepine, and stiripentol on formation of 4-ene-valproate, a hepatotoxic metabolite of valproic acid. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48:225-235.
158. Li SJ, Nussbaum MS, McFadden DW, et al. Addition of glucagon to total parenteral nutrition (TPN) prevents hepatic steatosis in rats. *Surgery* 1988; 104:350-357.
159. Li SJ, Nussbaum MS, McFadden DW, et al. Addition of L-glutamine to total parenteral nutrition and its effects on portal insulin and glucagon and the development of hepatic steatosis in rats. *J Surg Res* 1990; 48:421-426.
160. Lieber CS, Guadagnini KS. The spectrum of alcoholic liver disease. *Hosp Pract Off Ed* 1990; 25:51-5, 59.
161. Lii YP, Chi SC, Mak SC. Acute encephalopathy associated with centrilobular necrosis of liver mimicking Reye's syndrome--report of two cases. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih Taipei* 1993; 51:154-157.

162. Lillie RD. Histopathologic technic and practical histochemistry. 3rd ed. New York, McGraw-Hill Inc, 1965:454-459.
163. Lin H, Yamamoto Y, Okamoto R, et al. Hepatic functional difference between brain death hypotension and hypovolemic hypotension in liver donation. *Transplant Proc* 1989; 21:2389-2391.
164. Lindop MJ. Basic principles of donor management for multiorgan removal. *Transplant Proc* 1991; 23:2463-2464.
165. Liu PT, Symons AM, Howarth JA, et al. Studies in surgical trauma: oxidative stress in ischaemia-reperfusion of rat liver. *Clin Sci Colch* 1994; 86:453-460.
166. Losty HC, Lee P, Alfaham M, et al. Fatty infiltration in the liver in medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency. *Arch Dis Child* 1991; 66:727-728.
167. Loud AV. A quantitative stereological description of the ultrastructure of normal rat liver parenchymal cells. *J Cell Biol* 1968; 37:27-46.
168. Ludwig J. Histopathology of the liver following liver transplantation. En: Maddrey WC, ed. *Transplantation of the liver*. New York, Elsevier Science Publishing Co, 1988:191-218.
169. Ludwig J, Axelsen R. Drug effects on the liver: an updated tabular compilation of drugs and drug-related diseases. *Dig Dis Sci* 1983; 28:651-666.
170. Ludwig J, Batts KP. Fatty changes. En: Rogers P, ed. *Practical liver biopsy interpretation: diagnostic algorithms*. Chicago, ASCP Press, 1992:55-67.
171. Ludwig J, Batts KP. Steatohepatitis. En: Rogers P, ed. *Practical liver biopsy interpretation: diagnostic algorithms*. Chicago, ASCP Press, 1992:69-78.

172. Luft JH. Improvements in epoxy resin embedding methods. *J Byophys Biochem Cytol* 1961; 9:409-414.
173. Mackersie RC, Bronsther OL, Shackford SR. Organ procurement in patients with fatal head injuries. *Ann Surg* 1991; 213:143-150.
174. MacSween RMN. Developmental anatomy and normal structure. En: MacSween RNM, Anthong PP, Scheuer PJ, eds. *Pathology of the liver*. London, Churchill Livingstone, 1987:10-45.
175. MacSween RN. *Sclerosing cholangitis and hepatic microvesicular steatosis in cystic fibrosis and chronic pancreatitis*. *J Clin Pathol* 1990; 43:173.
176. MacSween RNM. Liver pathology associated with diseases of other organs. En: MacSween RNM, Anthong PP, Scheuer PJ, eds. *Pathology of the liver*. London, Churchill Livingstone, 1987:646-663.
177. Makisalo H, Chaib E, Krokos N, et al. *Hepatic arterial variations and liver-related diseases of 100 consecutive donors*. *Transpl Int* 1993; 6:325-329.
178. 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.
179. Mallet SV, Kang Y, Freeman JA, et al. Prognostic significance of reperfusion hyperglycemia during liver transplantation. *Anesth Analg* 1989; 68:182-185.
180. Mallory TB, Sullivan ER, Burnett CH, et al. The general pathology of traumatic shock. *Surgery* 1950; 27:629-644.
181. Manji S, Shikora S, McMahan M, et al. Peritoneal dialysis for acute renal failure: overfeeding resulting from dextrose absorbed during dialysis. *Crit Care Med* 1990; 18:29-31.

182. Marandian MH, Soltanabadi A, Rakchan M, et al. Acute encephalopathy and recurrent hepatic steatosis with normal long and medium chain fatty acyl-CoA-dehydrogenase activity. *Arch Fr Pediatr* 1987; 44:369-371.
183. Markin RS, Wisecarver JL, Radio SJ, et al. Frozen section evaluation of donor livers before transplantation. *Transplantation* 1993; 56:1403-1409.
184. Markin RS, Wood RP, Stratta RJ, et al. Predictive value of intraoperative liver biopsies of donor organs in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1990; 22:418-419.
185. Marsman WA, Rodríguez L, Kohli V, et al. *The outcome of liver allografts with a fat content up to 30% in liver transplantation.* *Hepatology* 1995; 22:205A.(abstract)
186. Marzi I, Bauer C, Hower R, et al. Leukocyte-endothelial cell interactions in the liver after hemorrhagic shock in the rat. *Circ Shock* 1993; 40:105-114.
187. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Eng J Med* 1985; 312:159-164.
188. McKeown CMB, Edwards V, Phillips MJ, et al. Sinusoidal lining cell damage: the critical injury in cold preservation of liver allografts in the rat. *Transplantation* 1988; 46:178-191.
189. Millward-Sadler GH, Jezequel A-M. Normal histology and ultrastructure. En: Millward-Sadler GH, Wright R, Arthur MJP, eds. *Wright's liver and biliary disease*. 3rd ed. London, W.B.Saunders Co, 1992:11-42.
190. Mimeault R, Grant D, Ghent C, et al. Analysis of donor and recipient variables and early graft function after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21:3355.

191. Minakami H, Oka N, Sato T, et al. Preeclampsia: a microvesicular fat disease of the liver? *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:1043-1047.
192. Mitchell DG. Focal manifestations of diffuse liver disease at MR imaging. *Radiology* 1992; 185:1-11.
193. Moen J, Claesson K, Pienaar BL, et al. Preservation of dog liver, kidney, and pancreas using the Belzer-UW solution with a high-sodium and low-potassium content. *Transplantation* 1989; 47:940-945.
194. Molad I, Berliner S, Arber N, et al. Increased leukocyte adhesiveness/aggregation and tissue leukostasis following surgical trauma. *Int Surg* 1993; 78:20-24.
195. Monsour HPJ, Wood RP, Ozaki C, et al. Utility of preoperative liver biopsy in live-related donor patients for liver transplantation. *Transplant Proc* 1994; 26:138-139.
196. Moore FS, Smith LL, Burnap TK. One stage homotransplantation of the liver following hepatectomy in dogs. *Transplant Bull* 1959; 6:103.
197. Mor E, Klintmalm GB, Gonwa TA, et al. The use of marginal donors for liver transplantation. *Transplantation* 1992; 53:383-386.
198. 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.
199. Morgan MY. Nutrition and the liver. En: Millward-Sadler GH, Wright R, Arthur MJP, eds. *Wright's liver and biliary disease*. 3rd ed. Londres, W.B. Saunders Co., 1992:107-173.

200. Nagareda T, Kinoshita Y, Tanaka A, et al. Clinicopathological study of livers from brain-dead patients treated with a combination of vasopressin and epinephrine. *Transplantation* 1989; 47:792-797.
201. Nauta RJ, Tsimoyiannis E, Uribe M, et al. Oxygen-derived free radicals in hepatic ischemia and reperfusion injury in the rat. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 171:120-125.
202. Nayak NC. Nutritional liver disease. En: MacSween RNM, Anthong PP, Scheuer PJ, eds. *Pathology of the liver*. London, Churchill Livingstone, 1987:265-280.
203. Newman JS, Oates E, Arora S, et al. Focal spared area in fatty liver simulating a mass. Scintigraphic evaluation. *Dig Dis Sci* 1991; 36:1019-1022.
204. Newton L, Hall SM. Reye's syndrome in the British Isles: report for 1990/91 and the first decade of surveillance. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1993; 3:R11-R16.
205. Niemela O, Juvonen T, Parkkila S. Immunohistochemical demonstration of acetaldehyde-modified epitopes in human liver after alcohol consumption. *J Clin Invest* 1991; 87:1367-1374.
206. Novikoff PM. Production and prevention of fatty liver in rats fed clofibrate and orotic acid diets containing sucrose. *Lab Invest* 1974; 30:732.
207. Novikoff PM. The endoplasmic reticulum. A cytochemist's view. *Proc Nat Ac Sci* 1976; 73:2781-2787.
208. Novikoff PM. Intracellular organelles and lipoprotein metabolism in normal and fatty livers. En: Arias IM, Popper H, Schachter D, Shafritz DA, eds. *The liver. Pathology and pathobiology*. New York, Raven Press, 1982:143-167.

209. Nördenstrom J, Carpentier YA, Askanazi J, et al. Free fatty acid mobilization and oxidation during total parenteral nutrition in trauma and infection. *Ann Surg* 1983; 198:725-735.
210. Nunes G, Blaisdell FW, Margaretten W. Mechanism of hepatic dysfunction following shock and trauma. *Arch Surg* 1970; 100:546-556.
211. Nussbaum MS, Fischer JE. Pathogenesis of hepatic steatosis during total parenteral nutrition. *Surg Ann* 1991; 23:1-11.
212. Ockner SA, Brunt EM, Cohn SM, et al. Fulminant hepatic failure caused by acute fatty liver of pregnancy treated by orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1990; 11:59-64.
213. Okamoto R, Yamamoto Y, Lin H, et al. Influence of dopamine on the liver assessed by changes in arterial ketone body ratio in brain-dead dogs. *Surgery* 1990; 107:36-42.
214. 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.
215. Otto G, Wolff H, David H. Preservation damage in liver transplantation: electron-microscopy findings. *Transplant Proc* 1984; 16:1247-1248.
216. Ozawa Y, Inagaki Y, Yonei Y, et al. An adult case of Reye like syndrome and acute pancreatitis associated with sodium valproate. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1992; 89:1467-1470.
217. Padbury RTA, Attard A, Mirza DF, et al. Extended preservation of the liver with UW solution. Is it justifiable? *Transplantation* 1994; 57:1490-1493.

218. Palombo JD, Burke PA, Moldawer LL et al. Assessment of the cytokine response in liver donors at the time of organ procurement and association with allograft function after orthotopic transplantation. *J Am Coll Surg* 1994; 179:209-219.
219. Paolucci F, Cinti S, Cangiotti A, et al. Steatosis associated with immobile cilia syndrome: an unrecognized relationship ? *J Hepatol* 1992; 14:317-324.
220. Pappo I, Becovier H, Berry EM, et al. Plymyxin B reduces cecal flora, TNF production and hepatic steatosis during total parenteral nutrition in the rat. *J Surg Res* 1991; 51:106-112.
221. Parks DA, Granger DN. Isquemia-reperfusion injury: a radical view. *Hepatology* 1988; 8:680-682.
222. Partin JC, Schubert WK, Partin JS. Mitochondrial ultrastructure in Reye's syndrome (encephelopathy and fatty degeneration of the viscera). *N Eng J Med* 1971; 285:1339-1343.
223. Pattou F, Boudjema K, Kerr-Conte J, et al. Rapid restoration of hepatic glycogen in donors before harvesting improves outcome of the pig liver graft. *Transplant Proc* 1994; 26:223-224.
224. Paulsen AW, Brajtbord D, Klintmalm GB, et al. Intraoperative measurements related to subsequent hepatic graft failure. *Transplant Proc* 1989; 21:2337-2338.
225. Peraf F, Kovacs T, Jothy S. Reye's syndrome in adults. *Gastroenterol Clin Biol* 1992; 16:483-485.
226. Pessayre D. Physiopathology of drug-induced hepatopathies. *Gastroenterol Clin Biol* 1993; 17:H3-17.

227. Peters TG, Vaughn WK, Spees EK. The multiple organ donor: prospective multicenter analysis of outcome in the United States of America. *Transplant Proc* 1989; 21:1218-1220.
228. Phinney SD, Bistrrian BR, Wolfe RR, et al. The human metabolic response to chronic ketosis without caloric restriction. Preservation of submaximal exercise capability with reduce carbohydrate oxidation. *Metabolism* 1983; 32:769-776.
229. Pienaar BH, Lindell SL, van Gulik TM, et al. Seventy-two-hour preservation of the canine liver by machine perfusion. *Transplantation* 1990; 49:258-260.
230. Pinsky PF, Hurwitz ES, Schonberger LB, et al. Reye's syndrome and aspirin. Evidence for dose-response effect. *JAMA* 1988; 260:657-661.
231. 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.
232. Pollesello P, Masutti F, Croce LS, et al. ¹H NMR spectroscopic studies of lipid extracts from human fatty liver. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 192:1217-1222.
233. Pollitt RJ. Defects in mitochondrial fatty acid oxidation: clinical presentations and their role in sudden infant death. *Pediatr Padol* 1993; 28:13-17.
234. Portmann B, Wight DGD. Pathology of liver transplantation (excluding rejection). En: Calne RY, ed. *Liver transplantation*. 2nd ed. London, Grune & Stratton, 1987:437-470.
235. Pruijm J, Hesselink J, de Vos R, et al. The validity of clinical parameters for the selection of liver donors. *Transplant Proc* 1988; 20:973.

236. 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.
237. Quigley EM, Marsh MN, Shaffer JL, et al. Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1993; 104:286-301.
238. Randall B. Fatty liver and sudden death. *Human Pathol* 1980; 11:147-154.
239. Randell PJ, Hales CN, Garland PB, et al. The glucose fatty-acid cycle. *Lancet* 1963; 1:785-789.
240. Randell TT, Höckerstedt KA. Triiodothyronine treatment in brain-dead multiorgan donors. A controlled study. *Transplantation* 1992; 54:736-738.
241. Rappaport AM. The microcirculatory acinar concept of normal and pathological hepatic structure. *Beiträge zu Pathologie* 1976; 157:215-243.
242. Rappaport AM, Borowny ZJ, Lougheed WM, et al. Subdivision of hexagonal liver lobules into a structural and functional unit; role in hepatic physiology and pathology. *Anatomical Record* 1954; 119:11-34.
243. Reding R, Feyaerts A, de Goyet JV, et al. Early graft loss after liver transplantation: etiology, chronology, and prognosis. *Transplant Proc* 1991; 23:1487-1488.
244. Redlich CA, West AB, Fleming L, et al. Clinical and pathological characteristics of hepatotoxicity associated with occupational exposure to dimethylformamide. *Gastroenterology* 1990; 99:748-757.

245. Reye RDK, Morgan GR, Baral J. Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera. A disease entity in childhood. *Lancet* 1963; 2:749-752.
246. Reyes H, Sandoval L, Wainstein A, et al. Acute fatty liver of pregnancy: a clinical study of 12 episodes in 11 patients. *Gut* 1994; 35:101-106.
247. Richardson DW, Robinson AG. Desmopressin. *Ann Intern Med* 1985; 103:228-239.
248. Richardson PDI, Withrington PG. Liver blood flow, II. Effect of drugs and hormones on liver blood flow. *Gastroenterology* 1981; 81:356-375.
249. Riesgo M, 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 S.L., 1993:35-38.
250. Risby TH, Maley W, Raymond PW, et al. Evidence for free radical-mediated lipid peroxidation at reperfusion of human orthotopic liver transplants. *Surgery* 1994; 115:94-101.
251. Rodríguez AA, LaMorte WW, Hanrahan LM, et al. Liver viability after ischemia-reperfusion. *Arch Surg* 1991; 126:767-772.
252. Rogers DW, Lee CH, Pound DC, et al. Hepatitis C virus does not cause nonalcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 1992; 37:1644-1647.
253. Rohr HP, Luthy J, Gudat F, et al. Stereology of liver biopsies from healthy volunteers. *Virchows Archiv Abteilung A* 1976; 371:251-263.
254. Rolfes DB, Ishak KG. Acute fatty liver of pregnancy: a clinicopathologic study of 35 cases. *Hepatology* 1985; 5:1149-1158.

255. Rose AG, Novitzky D, Cooper DKC. Myocardial and pulmonary histopathologic changes. *Transplant Proc* 1988; 20(suppl7):29-32.
256. Rubel LR, Ishak KG. The liver in fatal exertional heatstroke. *Liver* 1983; 3:249-260.
257. Rufini S, Bragetti P, Brunelli B, et al. Non-ketotic hypoglycemia caused by carnitine palmitoyl transferase I deficiency. *Pediatr Med Chir* 1993; 15:63-66.
258. Russo PA, Yunis EJ. Subcapsular hepatic necrosis in orthotopic liver allografts. *Hepatology* 1986; 6:708-713.
259. Rustgi VK. Liver disease in pregnancy. *Med Clin North Am* 1989; 73:1041-1046.
260. Sabesin SM. Accumulation of nascent lipoproteins in rat hepatic Golgi during induction of fatty liver by orotic acid. *Lab Invest* 1977; 37:127.
261. Sabesin SM. Microtubules: biological machines at the molecular level. *Gastroenterology* 1981; 81:810.
262. Saibara T, Himeno H, Ueda H, et al. Acute hepatic failure with swollen mitochondria and microvesicular fatty degeneration of hepatocytes triggered by free radical initiator. *Lab Invest* 1994; 70:517-524.
263. Salas-Martínez J, Moran JMP, Macia EB, et al. Parenteral nutrition-associated cholestasis: the effect of diets free of taurine and its metabolic precursors on bile composition and liver structure. *Nutr Hosp* 1994; 9:44-53.
264. Santer R, Schmidt Sommerfeld E, Leung YK, et al. Medium-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency: electron microscopic differentiation from Reye syndrome. *Eur J Pediatr* 1990; 150:111-114.

265. Sarfeh IJ, Balint JA. Hepatic functional and morphological changes following trauma. *Gastroenterology* 1975; 69:862.
266. Sarfeh IJ, Balint JA. The clinical significance of hyperbilirubinemia following trauma. *J Trauma* 1978; 18:58-62.
267. Sarfeh J, Balint JA. Hepatic dysfunction following trauma: experimental studies. *J Surg Res* 1977; 2f2:370-375.
268. Schaffner F. Liver biopsy. En: MacSween RNM, Anthong PP, Scheuer PJ, eds. *Pathology of the liver*. London, Churchill Livingstone, 1987:689-699.
269. Schirmer WJ, Townsen MC, Fry DE. Femur fracture with associated soft-tissue injury produces hepatic ischemia. Possible cause of hepatic dysfunction. *Arch Surg* 1988; 123:412-415.
270. Schoeman MN, Batey RG, Wilcken B. Recurrent acute fatty liver of pregnancy associated with a fatty-acid oxidation defect in the offspring. *Gastroenterology* 1991; 100:544-548.
271. Schricker T, Gross G, von der Emde J, et al. Effect of intravenous glucose versus glucose-xylose (1:1) administration on carbohydrate and lipid metabolism after trauma and during infection. *Infusionsther Transfusionsmed* 1994; 21:7-13.
272. Shaw Jr JW, Rosenthal JT, Griffith BP, et al. Early function of heart, liver, and kidney allografts following combined procurement. *Transplant Proc* 1984; 16:238-241.
273. Shaw GR, Anderson WR. Multisystem failure and hepatic microvesicular fatty metamorphosis associated with tolmetin ingestion. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115:818-821.
274. Sheiner P, Emre S, Cubukcu O, et al. Use of donor livers with moderate-to-severe microvesicular fat. *Hepatology* 1995; 22:205A.(abstract)

275. Sherlock S. Acute fatty liver of pregnancy and the microvesicular fat diseases. *Gut* 1983; 24:265-269.
276. Sherrat HSA. Hypoglycin, the famous toxin of the unripe Jamaican ackee fruit. *Trends Pharmacol Sci* 1986; 7:186-191.
277. Sjogren MH. Hepatic emergencies in pregnancy. *Med Clin North Am* 1993; 77:1115-1127.
278. Smith ETJ, Davis GJ. Medium-chain acylcoenzyme-A dehydrogenase deficiency. Not just another Reye syndrome. *Am J Forensic Med Pathol* 1993; 14:313-318.
279. Snover DC, Freese DK, Sharp HL, et al. Liver allograft rejection: an analysis of the use of biopsy in determining outcome of rejection. *Am J Surg Pathol* 1987; 11:1-10.
280. Snover DC, Sibley RK, Freese DK, et al. Orthotopic liver transplantation: a pathological study of 63 serial liver biopsies from 17 patients with special reference to the diagnostic features and natural history of rejection. *Hepatology* 1984; 4:1212-1222.
281. Southard JH. Advances in organ preservation. *Transplant Proc* 1989; 21:1195-1196.
282. Southard JH, van Gulik TM, Ametani MS, et al. Important components of the UW solution. *Transplantation* 1990; 49:251-257.
283. Standsby G, Fuller B, Jeremy J, et al. Endothelin release. A facet of reperfusion injury in clinical liver transplantation? *Transplantation* 1993; 56:239-240.
284. Starzl TE, Demetris AJ. Liver transplantation: a 31-year perspective. Part I. *Curr Prob Surg* 1990; 27:93-116.

285. Starzl TE, Demetris AJ. Liver transplantation: a 31-year perspective. Part II. *Curr Prob Surg* 1990; 28:150-178.
286. Starzl TE, Hakala TR, Shaw Jr JW, et al. A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158:223-230.
287. Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaula KN, et al. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117:659-676.
288. Starzl TE, Miller C, Broznick B, et al. An improved technique for multiple organ harvesting. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 165:343-348.
289. Stein O. Cochicine-induced inhibition of lipoprotein and protein secretion into the serum and lack of interference with secretion of biliary phospholipids and cholesterol by rat liver in vivo. *J Cell Biol* 1974; 62:90.
290. 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.
291. Stevens A. *Theory and Practice of Histological Techniques*. Edinburgh, Churchill-Livingstone, 1977:85-94.
292. Stock PG, Estrin JA, Fryd DS, et al. Prognostic perioperative factors predicting the outcome of liver transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19:2427-2428.
293. Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP, et al. Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20:829-838.

294. Stratta RJ, Wood RP, Langnas AN, et al. The impact of extended preservation on clinical liver transplantation. *Transplantation* 1990; 50:438-443.
295. Sumimoto K, Inagaki K, Yamada K, et al. Reliable indices for the determination of viability of grafted liver immediately after orthotopic transplantation. *Transplantation* 1988; 46:506-509.
296. Sumimoto R, Jamieson NV, Wake K, et al. 24-hour rat liver preservation using UW solution and some simplified variants. *Transplantation* 1989; 48:1-5.
297. Sundberg R, Alumets J, Ar'Rajab , et al. Ultrastructure in liver preservation with eurocollins and UW solutions. *Transplant Proc* 1990; 22:176-179.
298. Swain JA. Hypothermia and blood pH. A review. *Arch Intern Med* 1988; 148:1643-1646.
299. Takaoka F, Brown MR, Ramsay MA, et al. Intraoperative evaluation of eurocollins and university of wisconsin preservation solutions in patients undergoing hepatic transplantation. *Transplantation* 1990; 49:544-547.
300. Taylor JM. Sub-zero preservation and the prospect of long-term storage of multicellular tissues and organs. En: Calne RY, ed. *Transplantation Immunology*. 1984:360-390.
301. Teramoto K, Bowers JL, Khettry U, et al. A rat fatty liver transplant model. *Transplantation* 1993; 55:737-741.
302. Teramoto K, Bowers JL, Kruskal JB, et al. Hepatic microcirculatory changes after reperfusion in fatty and normal liver transplantation in the rat. *Transplantation* 1993; 56:1076-1082.

303. Terao K, Niki E. Damage to biological tissues induced by radical initiator 2,2'-azobis-(2-amidinopropane) dihydrochloride and its inhibition by chain-breaking antioxidants. *J Free Radicals Biol Med* 1986; 8:254-258.
304. Thaler H. Liver steatosis: recent advances. *Recenti Prog Med* 1990; 81:420-425.
305. Tillery W, Demetris J, Watkins D, et al. Pathologic recognition of preservation injury in hepatic allografts with six months follow-up. *Transplant Proc* 1989; 21:1330-1331.
306. Todo S, Demetris AJ, Makowka L, et al. Primary nonfunction of hepatic allografts with preexisting fatty infiltration. *Transplantation* 1989; 47:903-905.
307. Todo S, Nery J, Yanaga K, Podesta L, et al. Extended preservation of human liver grafts with UW solution. *JAMA* 1989; 261:711-714.
308. Toledo-Pereyra TH. Liver preservation: experimental and clinical observations. *Transplant Proc* 1988; 20:965-968.
309. Touma EH, Charpentier C. Medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Arch Dis Child* 1992; 67:142-145.
310. Treem WR, Rinaldo P, Hale DE, et al. Acute fatty liver of pregnancy and long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Hepatology* 1994; 19:339-345.
311. Treem WR, Stanley CA. Massive hepatomegaly, steatosis, and secondary plasma carnitine deficiency in an infant with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1989; 83:993-997.
312. Truswell AS, Miller JC. Pathogenesis of the fatty liver in protein-energy malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1993; 57:695-696.

313. Turcotte JG. Conventional management of the brain-dead potential multi-organ donor. *Transplant Proc* 1988; 20:5-8.
314. Turner WWJ. Postoperative nutritional support of patients with abdominal trauma. *Surg Clin North Am* 1990; 70:703-714.
315. Underwood GKE. Liver pathology in aircrew. *Aviat Space Environ Med* 1982; 53:14-18.
316. Underwood GKE. Prevalence of fatty liver in healthy male adults accidentally killed. *Aviat Space Environ Med* 1984; 55:59.
317. Van Thiel DH, Schade RR, Hakala TR, et al. Liver procurement for orthotopic transplantation: an analysis of the Pittsburgh experience. *Hepatology* 1984; 4:66S-71S.
318. Vianey Saban C, Mousson B, Bertrand C, et al. Carnitine palmitoyl transferase I deficiency presenting as a Reye-like syndrome without hypoglycaemia. *Eur J Pediatr* 1993; 152:334-338.
319. Vreugdenhil PK, Marsh DC, Mack VE, et al. Effect of fasting on hepatocytes cold stored in University of Wisconsin solution for 24 hours. *Transplantation* 1993; 56:1454-1459.
320. Wall WJ, Mimeault R, Grant DR, et al. The use of older donor livers for hepatic transplantation. *Transplantation* 1990; 49:377-381.
321. Walvatne C, Cerra FB. Hepatic dysfunction in multiple organ failure. En: Deitch EA, ed. *Multiple organ failure: pathophysiology and basic concepts of therapy*. New York, Georg Thieme Verlag, 1990:241-260.
322. Wang P, Hauptman JG, Chaudry IH. Hepatocellular dysfunction occurs early after hemorrhage and persists despite fluid resuscitation. *J Surg Res* 1990; 48:464-470.

323. Wanless IR, Dore S, Gopinath N, et al. Histopathology of cocaine hepatotoxicity. Report of four patients. *Gastroenterology* 1990; 98:497-501.
324. Weitzman Z, Mussafi H, Isahy JS, et al. Multiple hornet stings with features of Reye's syndrome. *Gastroenterology* 1985; 89:1407-1410.
325. Wesslau C, Krüger R, May G. Clinical investigations using indocyanine green clearance for evaluation of liver function in organ donors. *Transplantology* 1994; 5:1-3.
326. Whalen GF, Shamberger RC, Perez-Atayde A, et al. A proposed cause for the hepatic dysfunction associated with parenteral nutrition. *J Pediatr Surg* 1990; 25:622-626.
327. Williams JW. Post-transplant hepatic dysfunction. En: Williams JW, ed. *Hepatic transplantation*. Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1990:47-58.
328. Williams JW. Clinical correlation of hepatic allograft histopathology. En: Williams JW, ed. *Hepatic transplantation*. Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1990:115-134.
329. Williams JW, Vera S, Peters TG, et al. Cholestatic jaundice after hepatic transplantation. A nonimmunologically mediated event. *Am J Surg* 1986; 151:65-70.
330. 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.
331. Yanaga K, Shimada M, Makowka L, et al. The effect of preservation fluid on the blood flow of pediatric liver allografts. *Transplantation* 1989; 48:358-359.
332. Zimmerman A, Bachmann C, Colombo JP. Ultrastructural pathology in congenital defects the urea cycle: ornithine transcarbamylase and carbamyl phosphate sythetase deficiency. *Virchows Arch* 1981; 393:321-331.

333. Zimmerman HJ. Hepatotoxicity. *Dis Mon* 1993; 39:675-787.

334. Zimmerman HJ, Ishak KG. Valproate-induced hepatic injury: analyses of 23 fatal cases. *Hepatology* 1982; 2:591-597.

335. Zimmerman HJ, Ishak KG. Hepatic injury due to drugs and toxins. En: MacSween RNM, Anthong PP, Scheuer PJ, eds. *Pathology of the liver*. London, Churchill Livingstone, 1987:503-573.

VII. LÁMINAS

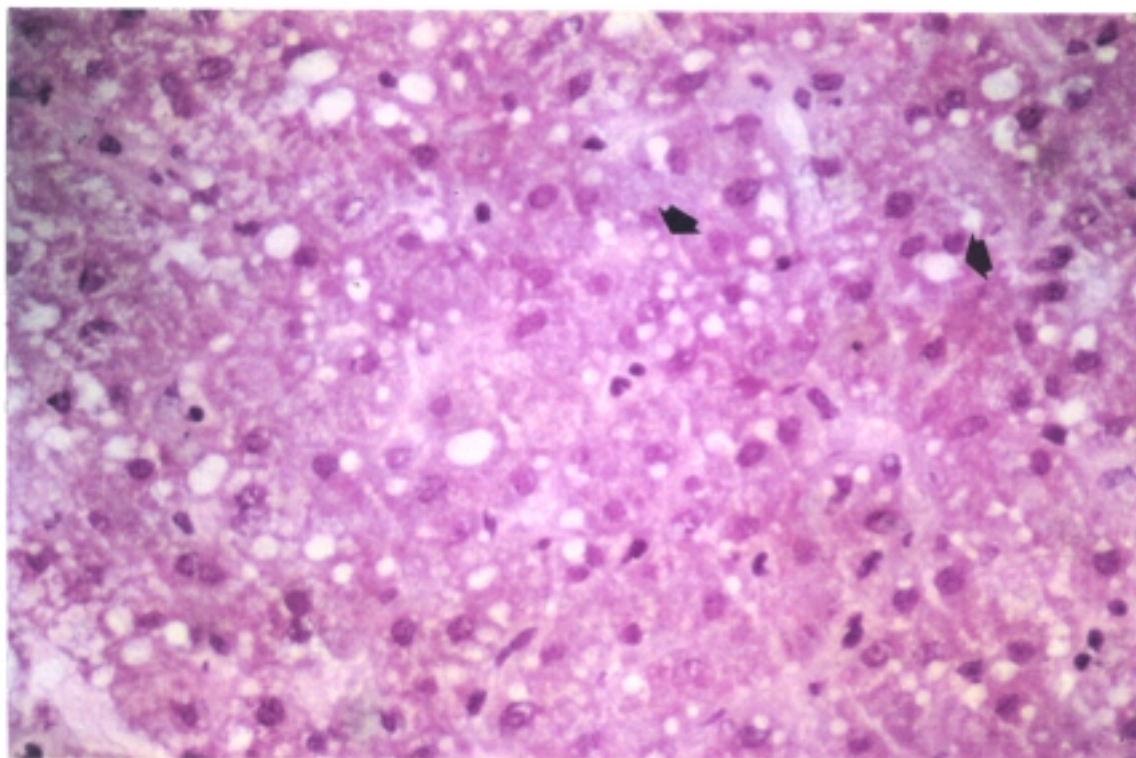


LÁMINA 1: Microsteatosis moderada. Tinción con hematoxilina-eosina de muestra procesada en congelación (200x).

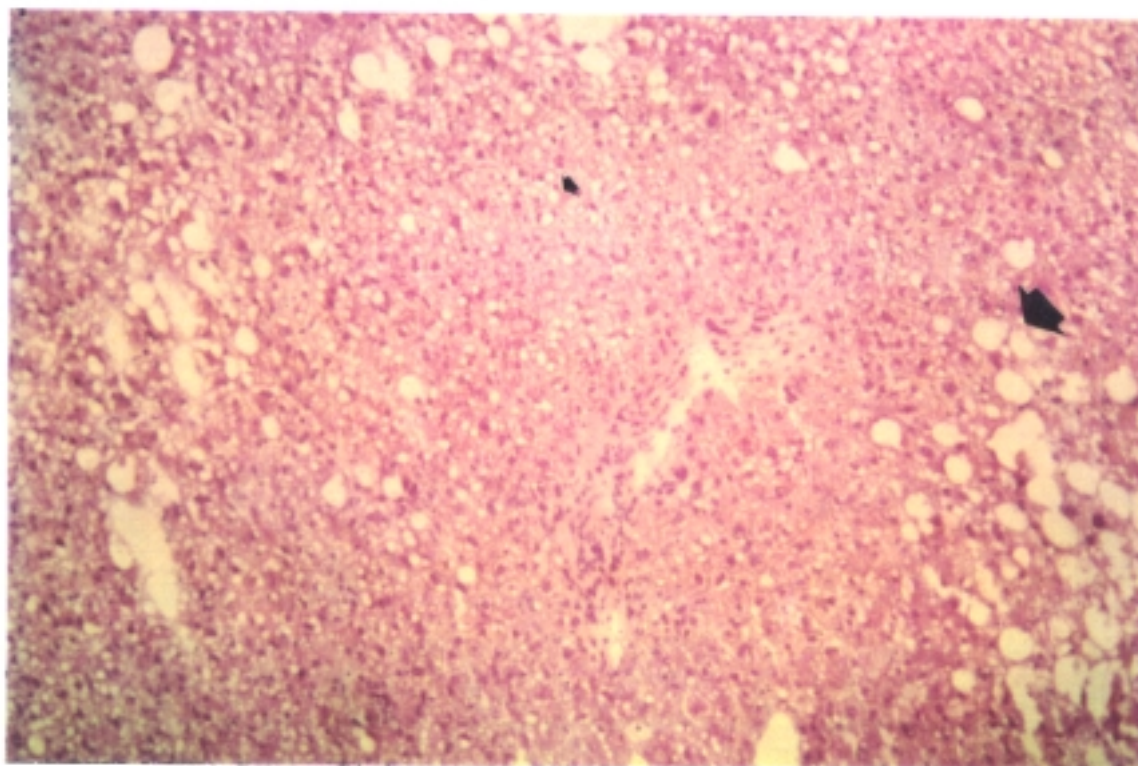


LÁMINA 2: Macro-microsteatosis moderada. Tinción con hematoxilina-eosina de muestra procesada en congelación (40x).

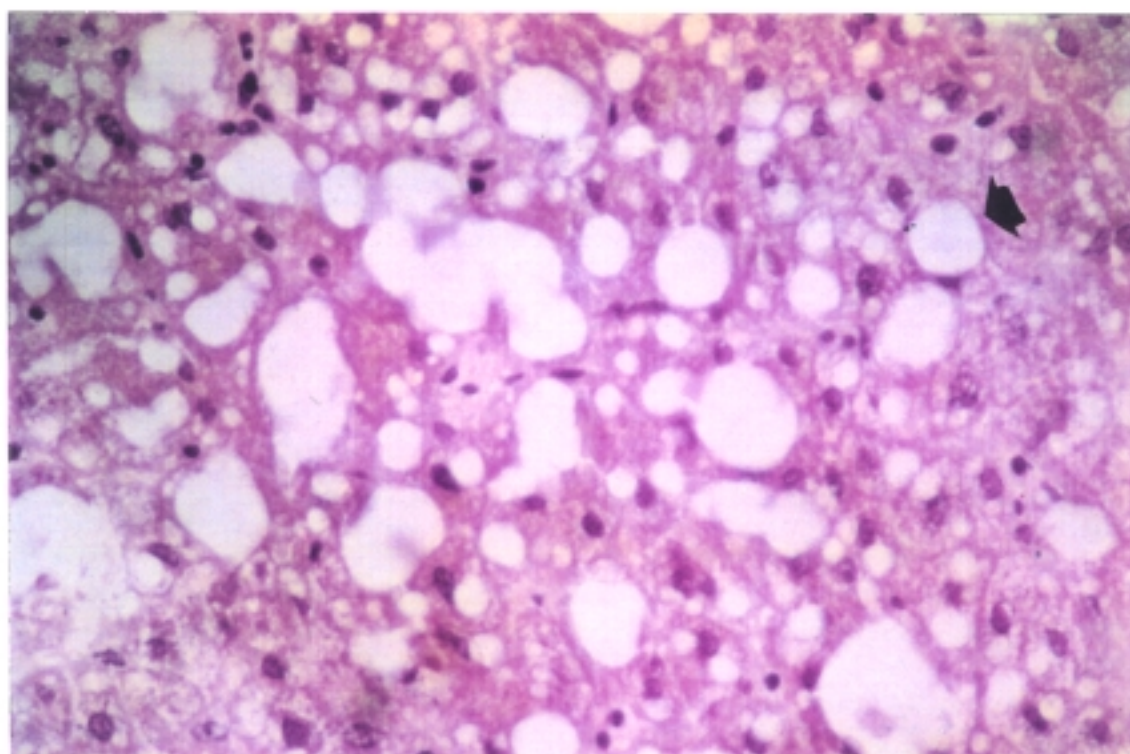


LÁMINA 3: Macrosteatosis severa. Tinción con hematoxilina-eosina de muestra procesada en congelación (400x).

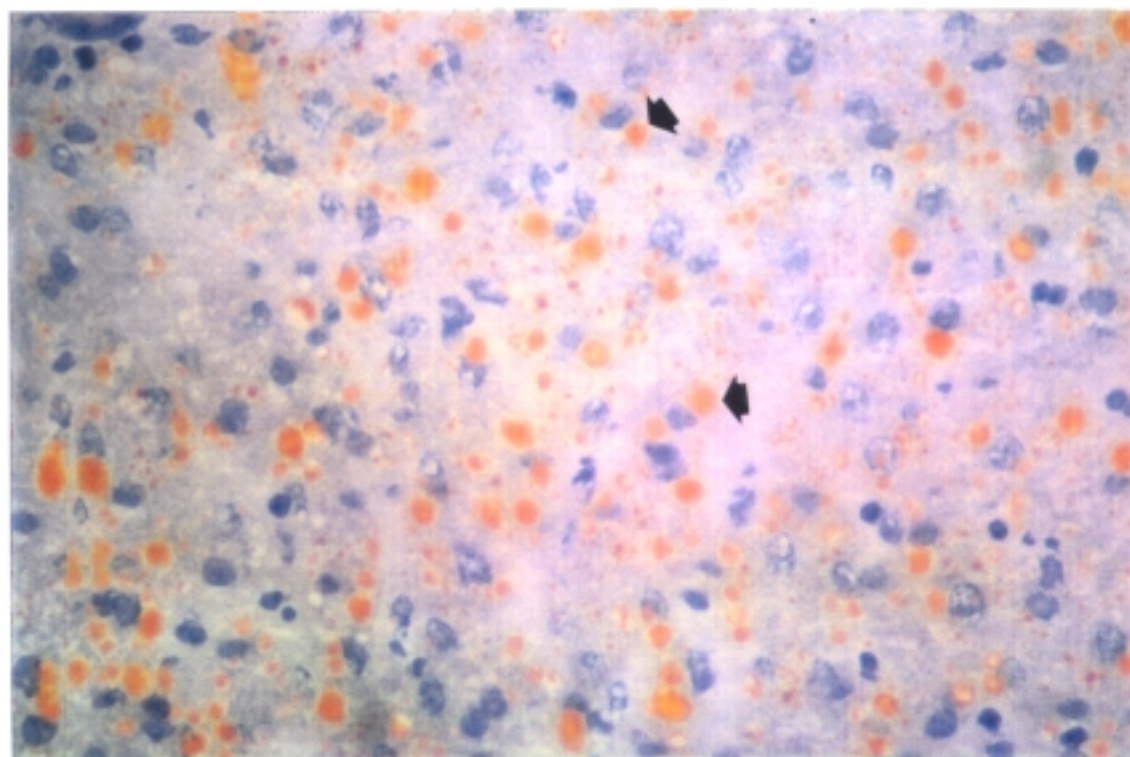


LÁMINA 4: Microsteatosis moderada. Tinción con Sudán de muestra procesada en congelación (200x).

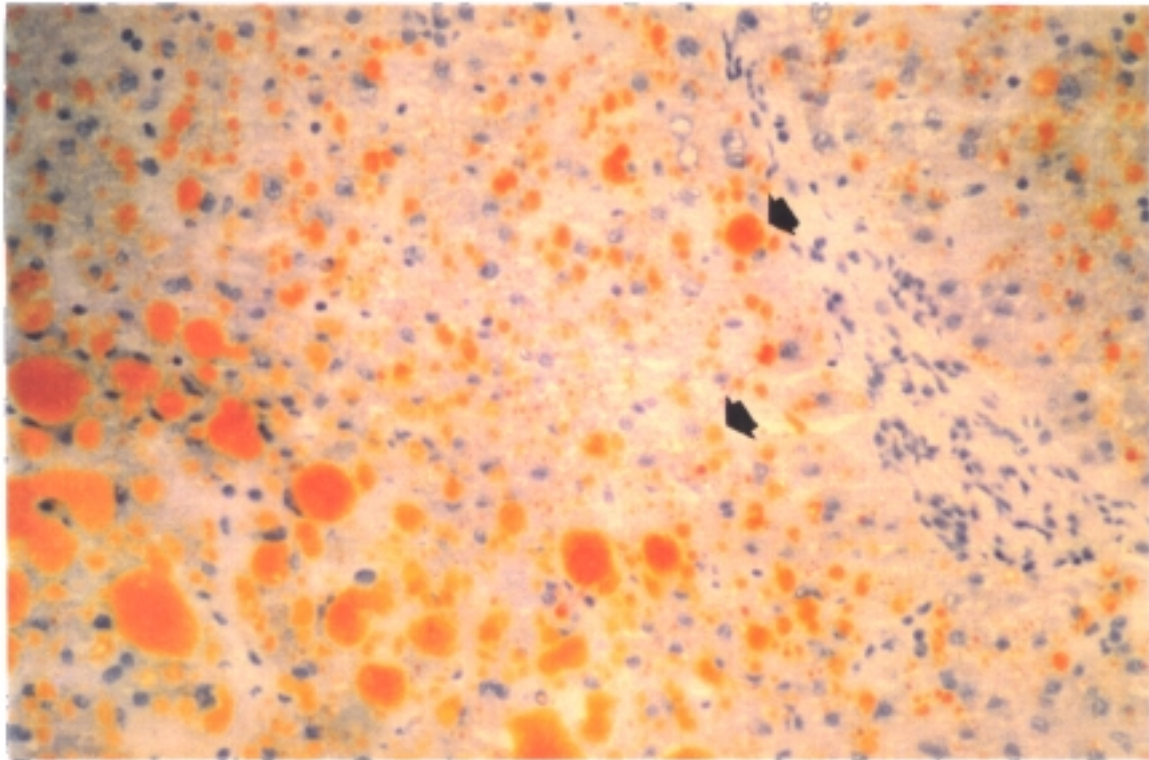


LÁMINA 5: Macro-microsteatosis severa. Tinción con Sudán de muestra procesada en congelación (100x).

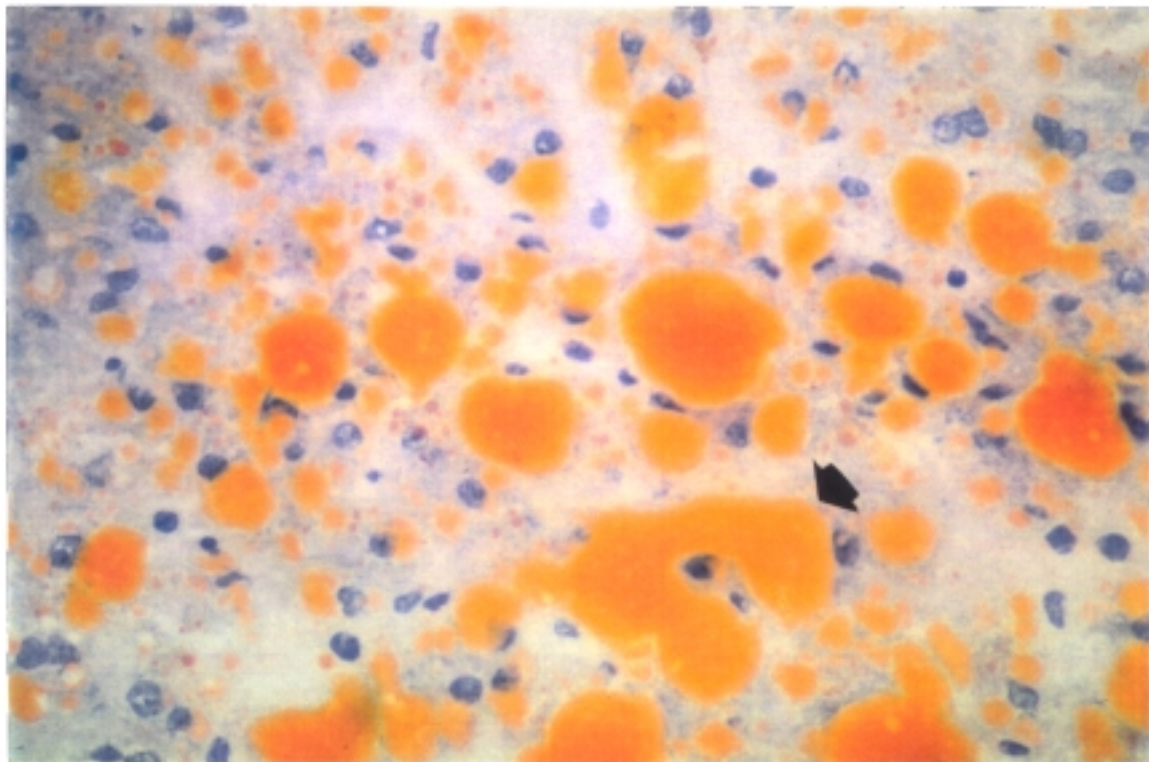


LÁMINA 6: Macro-microsteatosis severa. Tinción con Sudán de muestra procesada en congelación. Acercamiento de la lámina 5 (400x).

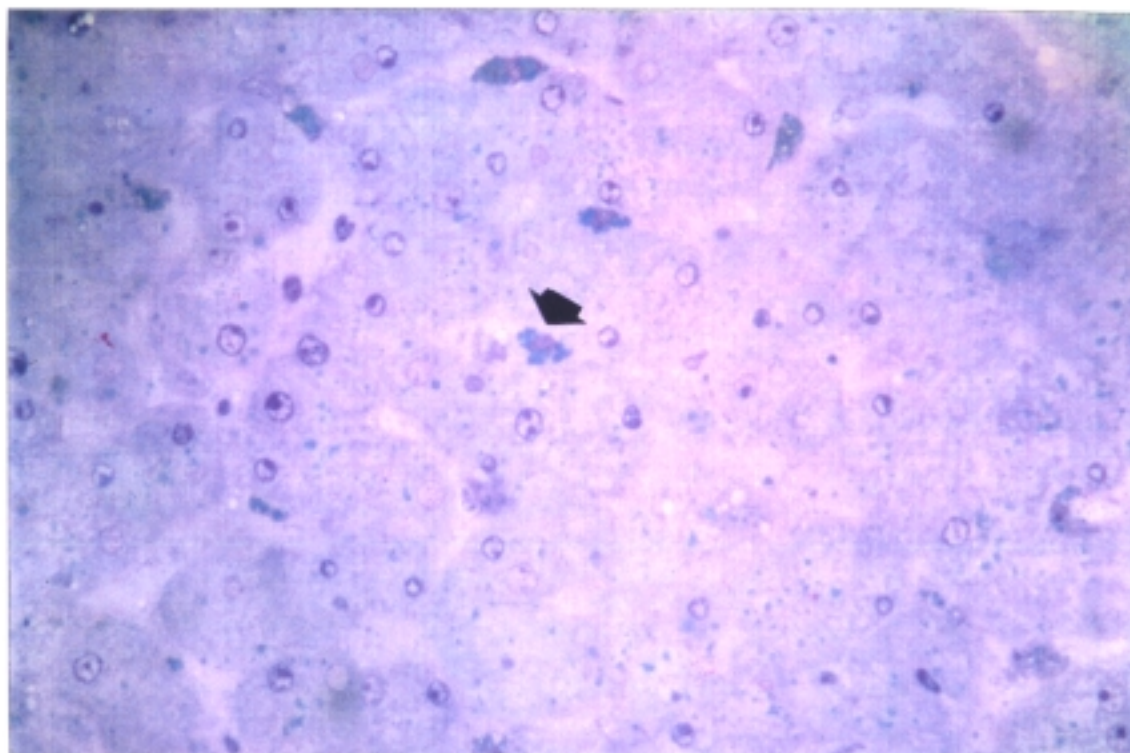


LÁMINA 7: Hígado con cambios mínimos. Células de Ito almacenando en su citoplasma vitamina A. Muestra procesada en resina con cortes en semifino (200x).

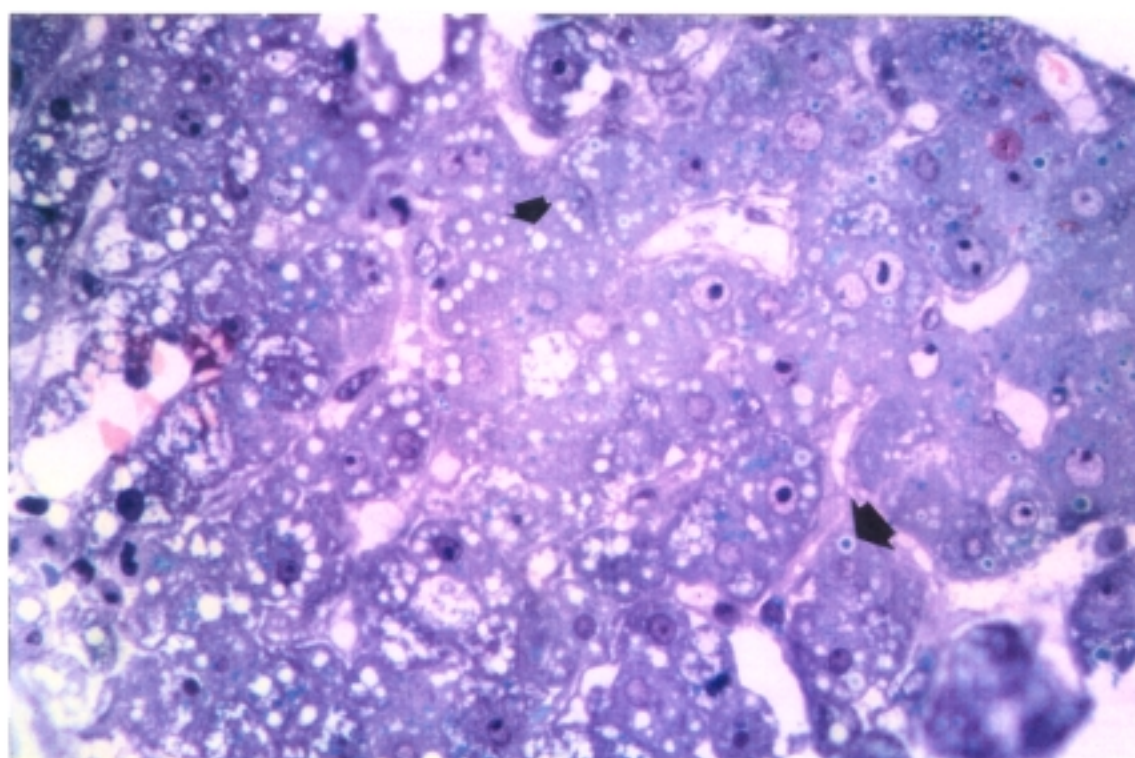


LÁMINA 8: Microesteatosis severa. Se observan vacuolas vacías de pequeño tamaño, algunas parcialmente teñidas. Tinción con azul de toluidina de muestra procesada en resina con cortes en semifino (400x).

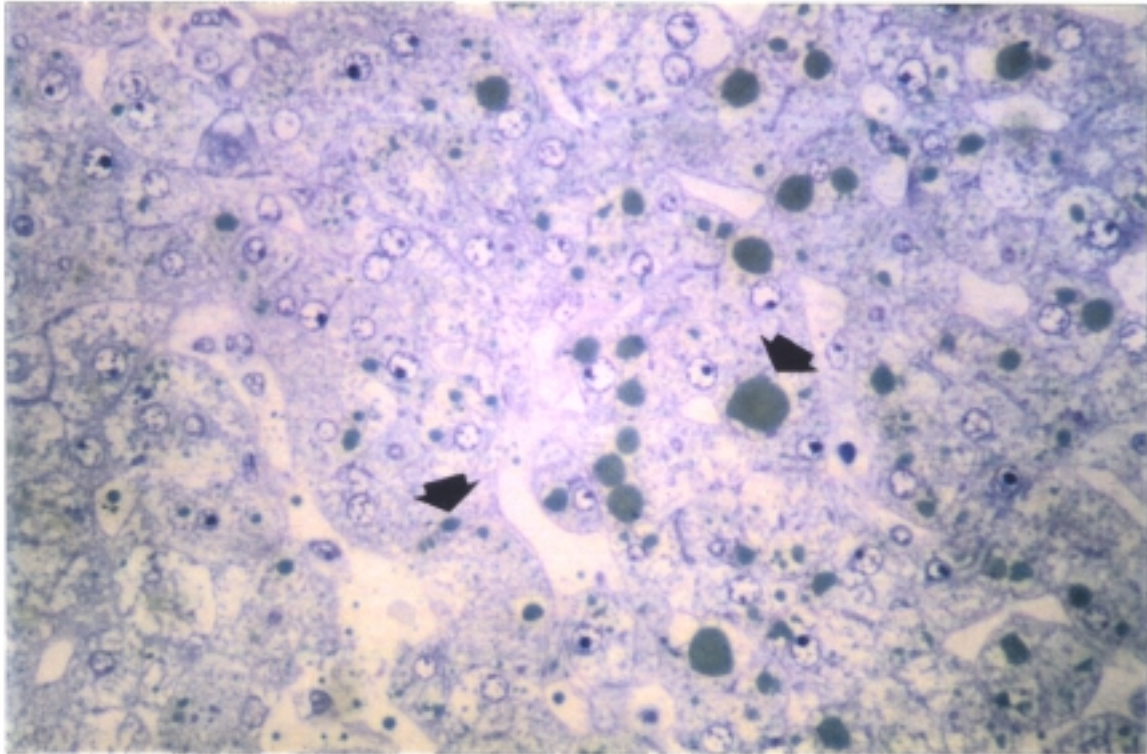


LÁMINA 9: Macro-microsteatosis moderada. Se observan las vacuolas de grasa teñidas de color verde. Tinción con azul de toluidina de muestra procesada en resina con cortes en semifino (200x).

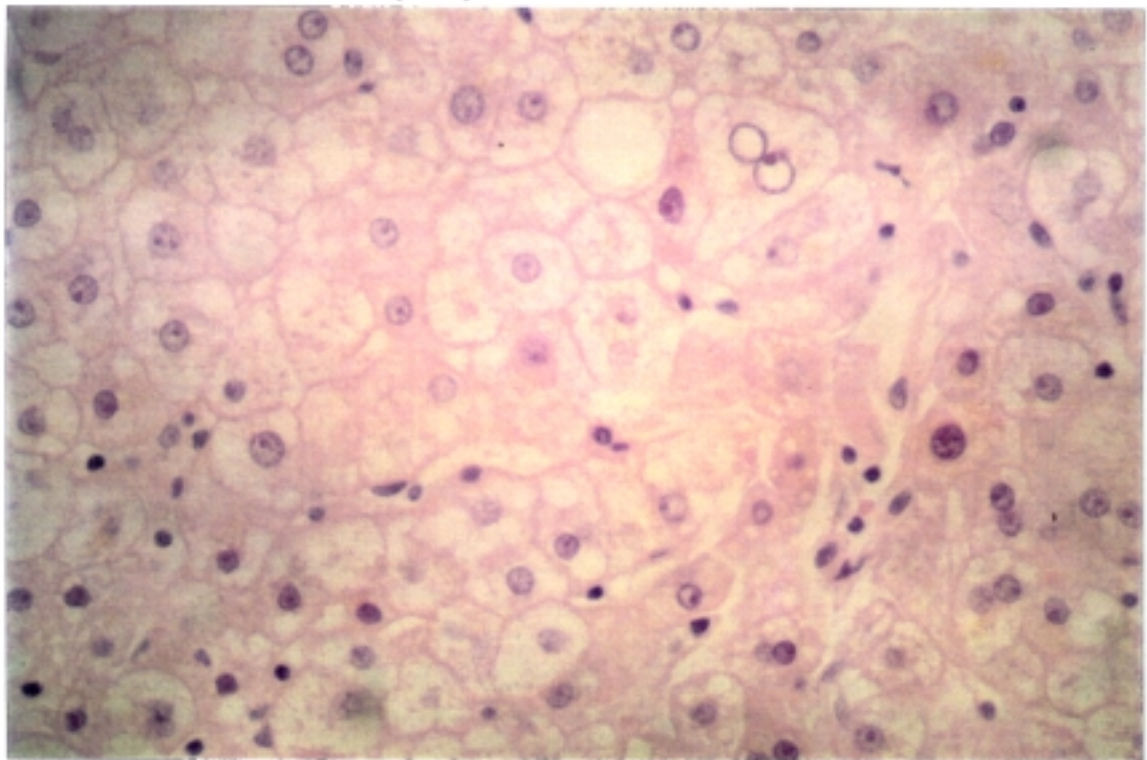


LÁMINA 10: Hígado con cambios mínimos. Tinción con hematoxilina-eosina de muestra procesada en parafina (200x). Tejido hepático de la misma muestra que lámina 9.

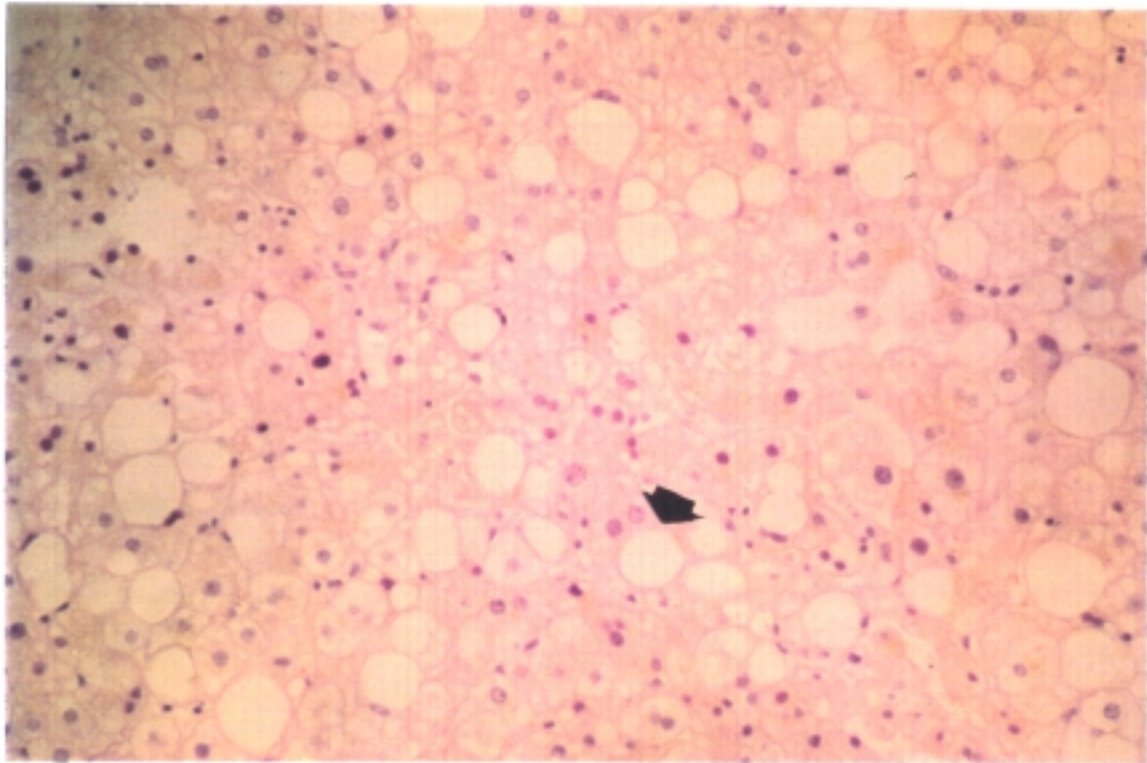


LÁMINA 11: Macrosteatosis severa. Tinción con hematoxilina-eosina de muestra procesada en parafina (100x).

VIII. ANEXOS

ANEXO 1: VARIABLES DE ESTUDIO.

TABLA 1: Definición de las variables de estudio: etiqueta, naturaleza, escala y unidades.

GRUPO	ETIQUETA	NATURALEZA	ESCALA	UNIDADES	
DEMOGRÁFICAS	EDAD	Cuantitativa continua	Razón	Años	
	EDAD < 18 años	Categoría	Nominal		
	SEXO	Categoría	Nominal		
	TALLA	Cuantitativa continua	Razón	Cm	
	PESO	Cuantitativa continua	Razón	Kg	
	IMC	Cuantitativa continua	Razón	Kg/cm ²	
ANTECEDENTES	HIPERTENSIÓN	Categoría	Nominal		
	DIABETES	Categoría	Nominal		
	EPOC	Categoría	Nominal		
	FUMADOR	Categoría	Nominal		
	BEBEDOR	Categoría	Nominal		
CAUSA	CAUSA	Categoría	Nominal		
CALIDAD	HIPOXIA	Categoría	Nominal		
	HIPO TENSION	Categoría	Nominal		
	PARADA	Categoría	Nominal		
	PIEBRE	Categoría	Nominal		
	OLIGURIA	Categoría	Nominal		
	HFO < 30	Categoría	Nominal		
	LEUC > 15000	Categoría	Nominal		
	HIPOTERMIA	Categoría	Nominal		
	DIAB. INSPIDA	Categoría	Nominal		
	INESTABILIDAD	Cuantitativa discontinua	Ordinal		
ANALÍTICAS	LEUCOCITOS	Cuantitativa continua	Razón	10 ³ / μ l	
	NEUTRÓFILOS	Cuantitativa continua	Razón	%	
	LINFOCITOS	Cuantitativa continua	Razón	%	
	HEMATOCRITO	Cuantitativa continua	Razón	%	
	BILIRRUBINA	Cuantitativa continua	Razón	mg/dl	
	GOT	Cuantitativa continua	Razón	U/l	
	GPT	Cuantitativa continua	Razón	U/l	
	GGT	Cuantitativa continua	Razón	U/l	
	PA	Cuantitativa continua	Razón	U/l	
	LDH	Cuantitativa continua	Razón	U/l	
	CREATININA	Cuantitativa continua	Razón	mg/dl	
	PROTEINAS T.	Cuantitativa continua	Razón	g/dl	
	ALBUMINA	Cuantitativa continua	Razón	g/dl	
	PROTROMBINA	Cuantitativa continua	Razón	%	
	CEFALINA	Cuantitativa continua	Razón	segundos	
	FIBRINOGENO	Cuantitativa continua	Razón	mg/dl	
	PLAQUETAS	Cuantitativa continua	Razón	10 ³ / μ l	
	GLUCOSA	Cuantitativa continua	Razón	mg/dl	
	SODIO	Cuantitativa continua	Razón	meq/l	
	POTASIO	Cuantitativa continua	Razón	meq/l	
	pH	Cuantitativa continua	Razón		
	PpO ₂	Cuantitativa continua	Razón	mmHg	
	Beb	Cuantitativa continua	Razón		
	ESTANCIA EN UCI	DIAS	Cuantitativa continua	Razón	horas
	FÁRMACOS	DOPAMINA	Cuantitativa continua	Razón	μ gr/Kg/min
		USO DE DOPA	Categoría	Nominal	
		USO DE DOPA > 10	Categoría	Nominal	
DOBUTAMINA		Cuantitativa continua	Razón	μ gr/Kg/min	
USO DE DOBUT.		Categoría	Nominal		
NORADRENALINA		Categoría	Nominal		
VASOPRESINA		Categoría	Nominal		
CORTICOIDES		Categoría	Nominal		

TABLA 2: Parámetros analíticos de la función del injerto:

BRR1	GOT1	GPT1	GGT1	LDH1	PA1	%Pr1
BRR2	GOT2	GPT2	GGT2	LDH2	PA2	%Pr2
BRR3	GOT3	GPT3	GGT3	LDH3	PA3	%Pr3
BRR4	GOT4	GPT4	GGT4	LDH4	PA4	%Pr4
BRR5	GOT5	GPT5	GGT5	LDH5	PA5	%Pr5
BRRMAX	GOTMAX	GPTMAX		LDH0-1		%PrMIN
BRRMED	GOTMED	GPTMED				
	GOT0-1	GPT0-1				
	GOT0/GPT0					
	GOT1/GPT1					
	GOT0+GPT0/LDH0					
	GOT1+GPT1/LDH1					
	GOT0/LDH0					
	GOT1/LDH1					

BRRn: bilirubina del día n en mg/dl.

BRRMAX: valor más alto de bilirubina.

BRRMED: valor medio de bilirubina en los primeros 5 días.

GOTn: GOT del día n en UI

GOTMAX: valor más alto de GOT.

GOTMED: valor medio de GOT en los primeros 5 días.

GOT0-GOT1: el incremento del valor de GOT entre el día 0 y el día 1.

GPTn: GPT del día n en UI

GPTMAX: valor más alto de GPT.

GPTMED: valor medio de GPT en los primeros 5 días.

GOT0-GOT1: el incremento del valor de GOT entre el día 0 y el día 1.

GGTn: GGT del día n en UI

LDHn: LDH del día n.

LDH0-1: el incremento del valor de LDH entre el día 0 y el día 1.

PAn: Fosfatasa alcalina del día n en UI

PAMAX: valor más alto de PA.

PAMED: valor medio de PA en los primeros 5 días.

%Prn: tiempo de protrombina medido en % del día n

%PrMIN: el menor tiempo de protrombina de los primeros 5 días.

ANEXO 2: ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA PREVALENCIA DEL TIPO DE ESTEATOSIS EN LOS DIFERENTES GRADOS DE SEVERIDAD.

TABLA 1: Estudio comparativo del grado de acuerdo (índice κ) de los resultados obtenidos en las tres biopsias, preextracción, en banco y postreperusión.

TÉCNICA	Preextracción- En banco	Preextracción- Postreperusión	En banco- Postreperusión
Hematoxilina-eosina en congelación	0,62	0,69	0,65
Hematoxilina-eosina en parafina	0,75	0,71	0,65
Sudán	0,86	0,65	0,71
Semifino	0,82	0,67	0,76

$\kappa = 0,61-0,80$: grado de acuerdo bueno.

$\kappa = 0,81-1,00$: grado de acuerdo muy bueno.

FIGURA 1: Distribución de los tipos de esteatosis en los distintos grados de severidad observados en las biopsias “en banco”, procesadas con la técnica de hematoxilina-eosina en congelación (en fresco).

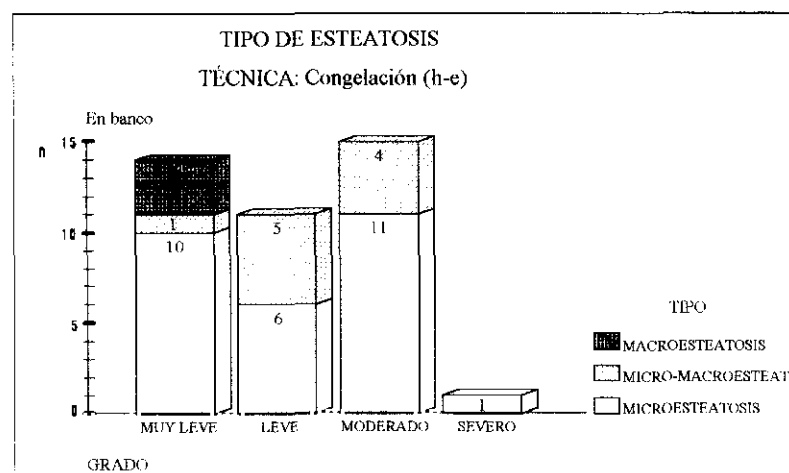


FIGURA 2: Distribución de los tipos de esteatosis en los distintos grados de severidad observado en las biopsias “en banco”, procesadas con la técnica de hematoxilina-eosina en parafina.

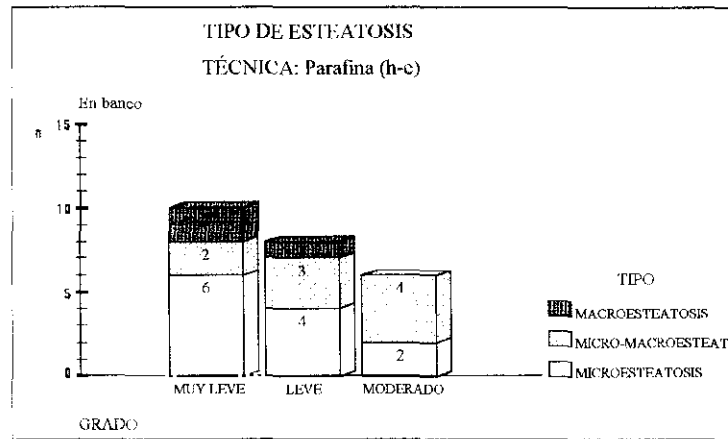


FIGURA 3: Distribución de los tipos de esteatosis en los distintos grados de severidad observados en las biopsias “en banco”, procesadas con la técnica de Sudán.

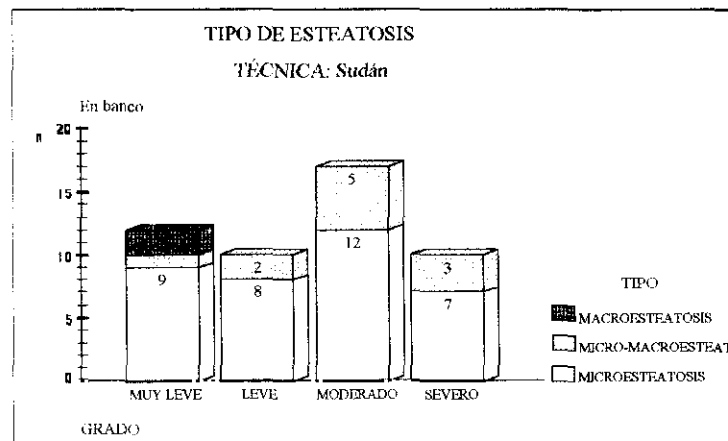


FIGURA 4: Distribución de los tipos de esteatosis en los distintos grados de severidad observados en las biopsias “en banco”, procesadas con la técnica de cortes en semifino.

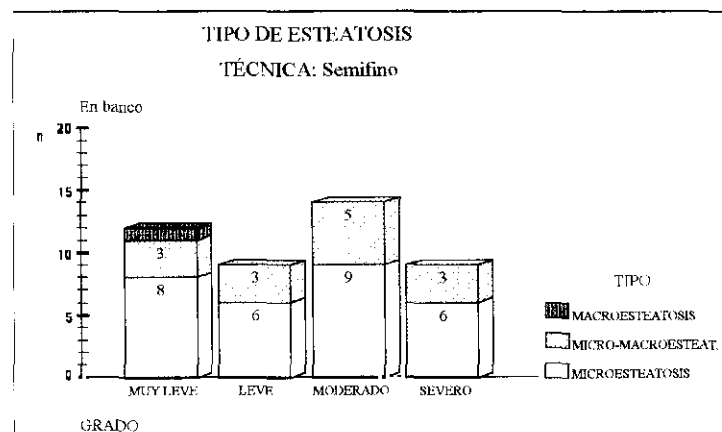


FIGURA 5: Distribución de los tipos de esteatosis en los distintos grados de severidad observados en las biopsias postreperfusión, con la técnica de hematoxilina-eosina en congelación (en fresco).

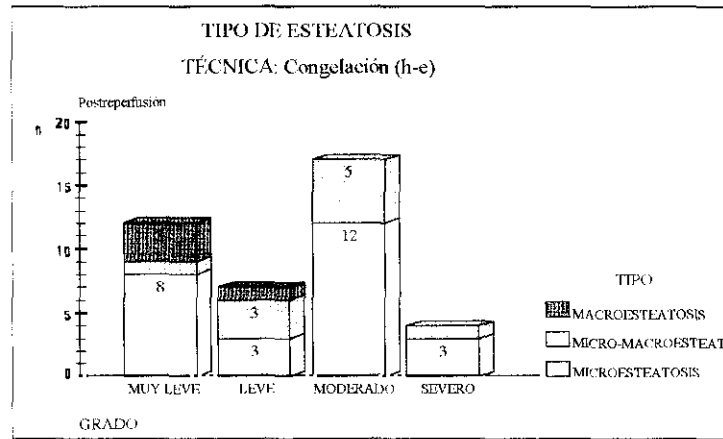


FIGURA 6: Distribución de los tipos de esteatosis en los distintos grados de severidad observados en las biopsias postreperfusión, procesadas con la técnica de hematoxilina-eosina en parafina.

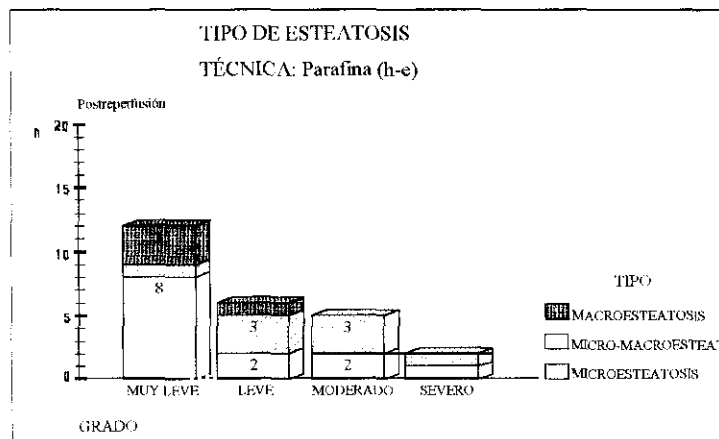


FIGURA 7: Distribución de los tipos de esteatosis en los distintos grados de severidad observados en las biopsias postreperfusión, procesadas con la técnica de Sudán.

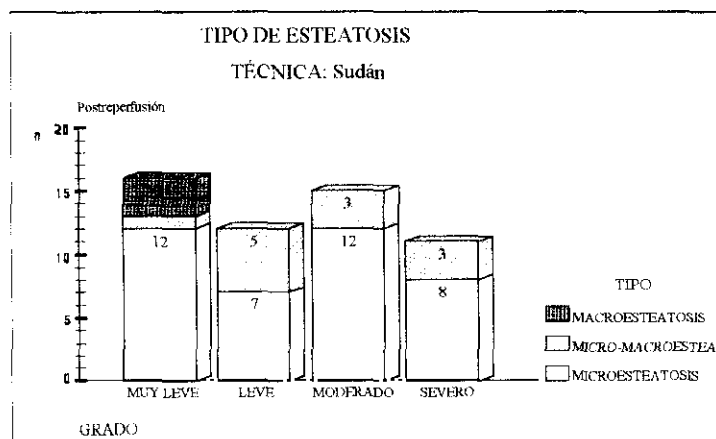


FIGURA 8: Distribución de los tipos de esteatosis en los distintos grados de severidad observados en las biopsias postreperfusion, procesadas con la técnica de cortes en semifino.

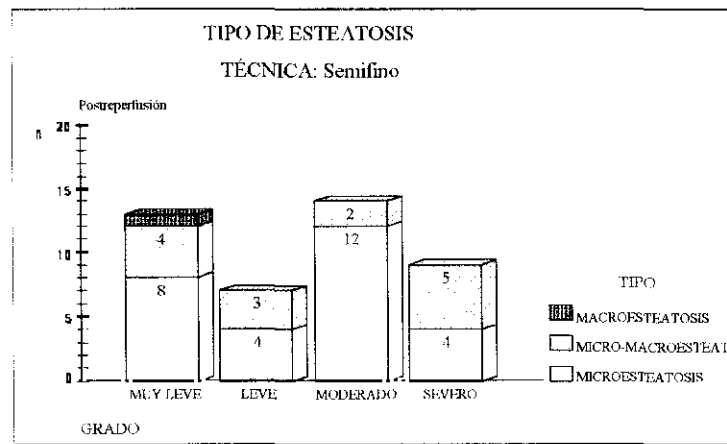


FIGURA 9: Tipo de esteatosis empleando los valores máximos de las tres biopsias procesadas con la técnica de hematoxilina-eosina en congelación (en fresco).

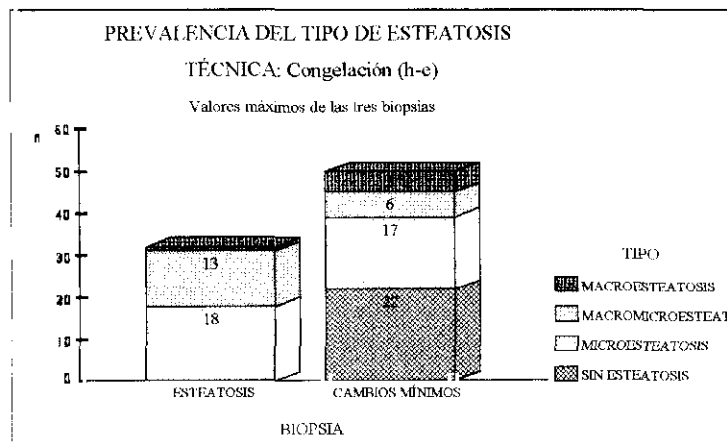


FIGURA 10: Tipo de esteatosis empleando los valores mínimos de las tres biopsias procesadas con la técnica de hematoxilina-eosina en congelación (en fresco).

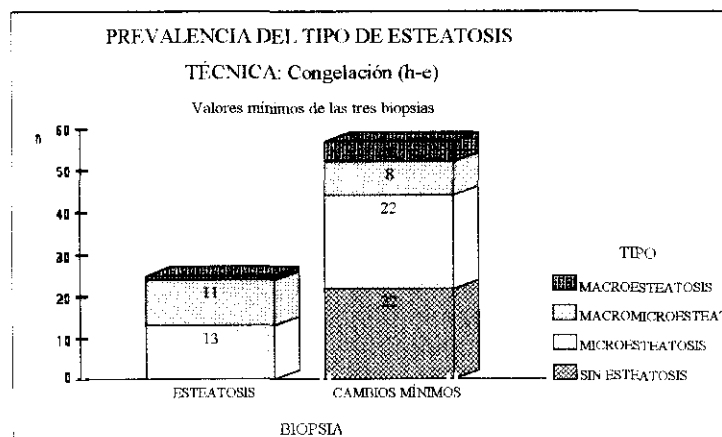


FIGURA 11: Tipo de esteatosis empleando los valores máximos de las tres biopsias procesadas con la técnica de hematoxilina-eosina en parafina.

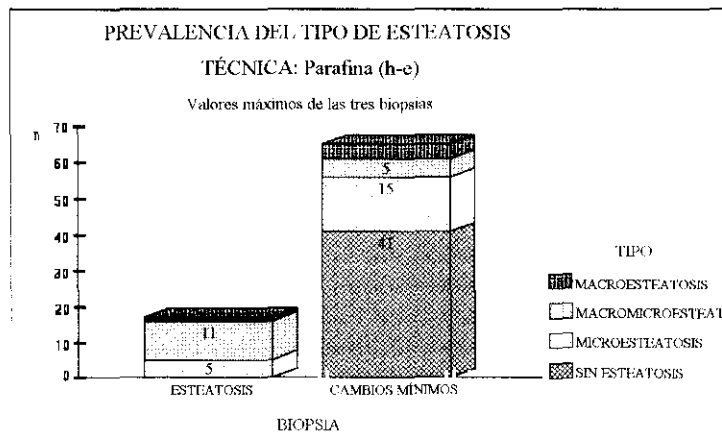


FIGURA 12: Tipo de esteatosis empleando los valores mínimos de las tres biopsias procesadas con la técnica de hematoxilina-eosina en parafina.

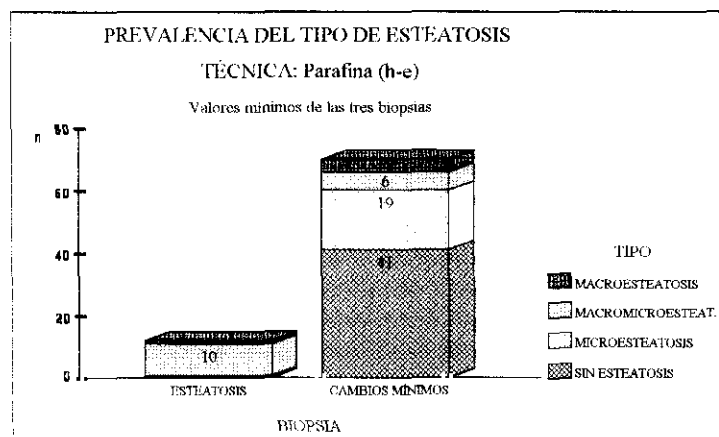


FIGURA 13: Tipo de esteatosis empleando los valores máximos de las tres biopsias procesadas con la técnica de Sudán.

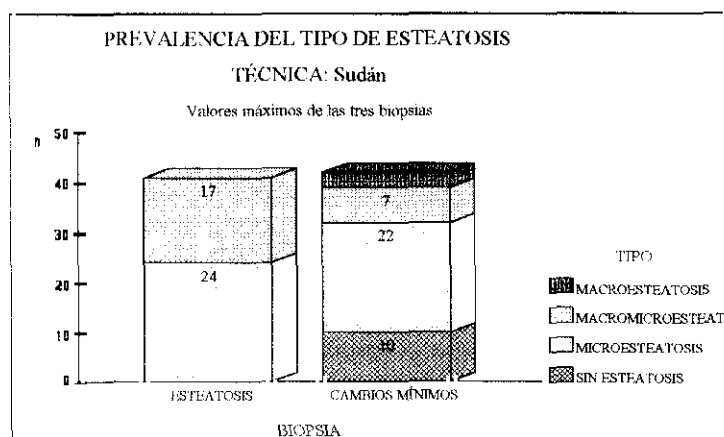


FIGURA 14: Tipo de esteatosis empleando los valores mínimos de las tres biopsias procesadas con la técnica de Sudán.

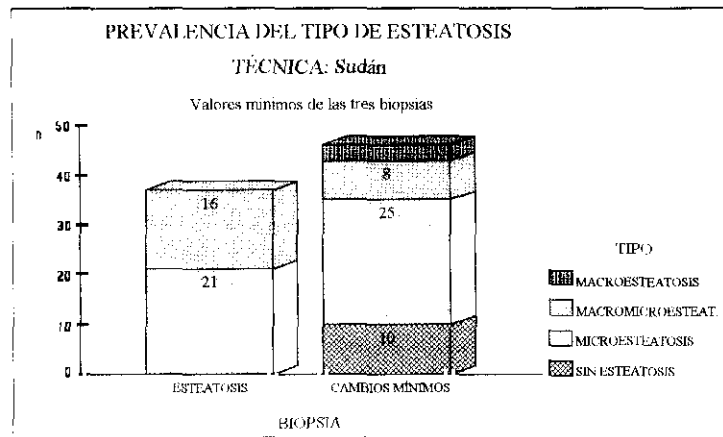


FIGURA 15: Tipo de esteatosis empleando los valores máximos de las tres biopsias procesadas con la técnica de cortes en semifino.

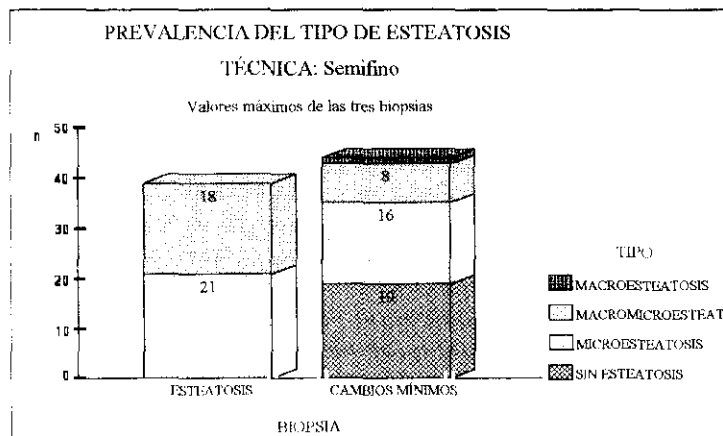
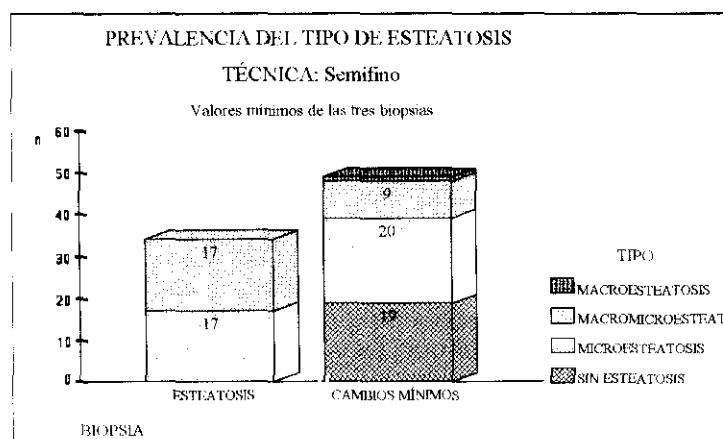


FIGURA 16: Tipo de esteatosis empleando los valores mínimos de las tres biopsias procesadas con la técnica de cortes en semifino.



ANEXO 3: ESTUDIO DE LAS BIOPSIAS DE LOS HÍGADOS DONANTES.

TABLA 1: Resultados de las biopsias en congelación con la técnica de hematoxilina-eosina.

NTX	PREXTRACCION		EN BANCO		POSTREPERFUS.		MIN	MED	MAX	TAMAÑO
	GRADO	TAMAÑO	GRADO	TAMAÑO	GRADO	TAMAÑO	GRADO	GRADO	GRADO	GOTA
351	LEVE	m	LEVE	m	LEVE	m	LEVE	LEVE	LEVE	m
352	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
353	MODER	Mm	MODER	Mm	MODER	Mm	MODER	MODER	MODER	Mm
354	M LEVE	m	M LEVE	m	NO		NO	M LEVE	M LEVE	m
355			M LEVE	m	M LEVE	m	M LEVE	M LEVE	M LEVE	m
356					NO		NO	NO	NO	
357	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
358	M LEVE	m	LEVE	m	M LEVE	m	M LEVE	M LEVE	LEVE	m
359	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
360	NO		LEVE	m	LEVE	m	NO	M LEVE	LEVE	m
361	LEVE	M	M LEVE	M	LEVE	M	M LEVE	LEVE	LEVE	M
362			NO		NO		NO	NO	NO	
363	MODER	m	MODER	m	SEVERO	m	MODER	MODER	SEVERO	m
364	NO		NO		SEVERO	m	NO	M LEVE	SEVERO	m
365	LEVE	Mm	LEVE	Mm	MODER	Mm	LEVE	LEVE	MODER	Mm
366	M LEVE	M	M LEVE	M	M LEVE	M	M LEVE	M LEVE	M LEVE	M
368	M LEVE	m	M LEVE	m	M LEVE	m	M LEVE	M LEVE	M LEVE	m
369			NO		NO		NO	NO	NO	
370	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
371	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
372	M LEVE	Mm	NO		M LEVE	Mm	NO	M LEVE	M LEVE	Mm
373	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
374	M LEVE	M	LEVE	Mm	NO		NO	M LEVE	LEVE	M
375	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
376	MODER	m	M LEVE	m	MODER	m	M LEVE	LEVE	MODER	m
377	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
378	M LEVE	M	M LEVE	M	M LEVE	M	M LEVE	M LEVE	M LEVE	M
379	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
380			MODER	m	MODER	m	MODER	MODER	MODER	m
382	LEVE	m	LEVE	m	LEVE	m	LEVE	LEVE	LEVE	m
383	MODER	m	MODER	m	MODER	m	MODER	MODER	MODER	m
384	M LEVE	Mm	NO		LEVE	Mm	NO	M LEVE	LEVE	Mm
385	NO		M LEVE	Mm			NO	M LEVE	M LEVE	Mm
386	NO		LEVE	m	MODER	Mm	NO	LEVE	MODER	Mm
387	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
388										
392	LEVE	m			MODER	m	LEVE	LEVE	MODER	m
393	MODER	m	MODER	m	MODER	m	MODER	MODER	MODER	m
394	LEVE	m	M LEVE	m			M LEVE	M LEVE	LEVE	m
395			NO		NO		NO	NO	NO	
396	NO		NO		NO		NO	NO	NO	

397	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
398	MODER	m	MODER	m	MODER	m	MODER	MODER	MODER	m
399			MODER	Mm	MODER	Mm	MODER	MODER	MODER	Mm
400	NO		MODER	m	MODER	m	NO	LEVE	MODER	m
401			MODER	m			MODER	MODER	MODER	m
402			MODER	m	MODER	m	MODER	MODER	MODER	m
403			M LEVE	m	M LEVE	m	M LEVE	M LEVE	M LEVE	m
404			LEVE	m	MODER	m	LEVE	LEVE	MODER	m
405	LEVE	m			M LEVE	m	M LEVE	M LEVE	LEVE	m
406	MODER	m	MODER	m	MODER	m	MODER	MODER	MODER	m
407	NO		M LEVE	m	NO		NO	NO	M LEVE	m
408			NO		NO		NO	NO	NO	
409	MODER	m	MODER	m	MODER	m	MODER	MODER	MODER	m
410			NO		M LEVE	m	NO	NO	M LEVE	m
411	MODER	m	MODER	m	MODER	m	MODER	MODER	MODER	m
412	MODER	Mm	MODER	Mm	MODER	Mm	MODER	MODER	MODER	Mm
413			NO		NO		NO	NO	NO	
414	LEVE	Mm	LEVE	Mm	LEVE	Mm	LEVE	LEVE	LEVE	Mm
415	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
416			LEVE	Mm	LEVE	Mm	LEVE	LEVE	LEVE	Mm
417	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
418	NO				M LEVE	M	NO	NO	M LEVE	M
419	M LEVE	m	M LEVE	m	M LEVE	m	M LEVE	M LEVE	M LEVE	m
420	LEVE	Mm	LEVE	Mm			LEVE	LEVE	LEVE	Mm
421	M LEVE	m	M LEVE	m	M LEVE	m	M LEVE	M LEVE	M LEVE	m
422			SEVERO	m	SEVERO	m	SEVERO	SEVERO	SEVERO	m
425	NO		M LEVE	m	NO		NO	NO	M LEVE	m
426	LEVE	m					LEVE	LEVE	LEVE	m
427			MODER	Mm			MODER	MODER	MODER	Mm
428			NO		NO		NO	NO	NO	
429					SEVERO	Mm	SEVERO	SEVERO	SEVERO	Mm
1'	NO						NO	NO	NO	
2'	SEVERO	Mm					SEVERO	SEVERO	SEVERO	Mm
3'	SEVERO	Mm					SEVERO	SEVERO	SEVERO	Mm
4'	SEVERO	m					SEVERO	SEVERO	SEVERO	m
5'	SEVERO	Mm					SEVERO	SEVERO	SEVERO	Mm
6'	MODER	m					MODER	MODER	MODER	m
7'	LEVE	m					LEVE	LEVE	LEVE	m
8'	SEVERO	Mm					SEVERO	SEVERO	SEVERO	Mm
9'	MODER	M					MODER	MODER	MODER	M
10'	SEVERO	Mm					SEVERO	SEVERO	SEVERO	Mm
11'	SEVERO	Mm					SEVERO	SEVERO	SEVERO	Mm

POSTREPERFUS.: Postreperfusión
 NTX: Número de trasplante
 NTX, n': Número de órgano rechazado
 MIN: valor mínimo de las 3 biopsias
 MED: valor medio de las 3 biopsias
 MAX: valor máximo de las 3 biopsias

SEVERO: Severo
 MODER: Moderado
 M LEVE: Muy leve
 M: Macrosteatosis
 Mm: Macromicrosteatosis
 m: Microsteatosis

TABLA 2: Resultados de las biopsias con la técnica de Sudán.

NTX	PREEXTRACCION		EN BANCO		POSTREPERFUS.		MIN	MED	MAX	GOTA
	GRADO	TAMAÑO	GRADO	TAMAÑO	GRADO	TAMAÑO	GRADO	GRADO	GRADO	TAMAÑO
351	MODER	m	MODER	m	MODER	m	MODER	MODER	MODER	m
352	LEVE	m	LEVE	m	LEVE	m	LEVE	LEVE	LEVE	m
353	SEVERO	Mm	SEVERO	Mm	SEVERO	Mm	SEVERO	SEVERO	SEVERO	Mm
354	M LEVE	m	M LEVE	m	M LEVE	m	M LEVE	M LEVE	M LEVE	m
355			M LEVE	m	M LEVE	m	M LEVE	M LEVE	M LEVE	m
356					M LEVE	m	M LEVE	M LEVE	M LEVE	m
357	NO		NO		M LEVE	m	NO	NO	M LEVE	m
358	M LEVE	m	MODER	m	M LEVE	m	M LEVE	LEVE	MODER	m
359	LEVE	m	LEVE	m	MODER	m	LEVE	LEVE	MODER	m
360			SEVERO	m	SEVERO	m	SEVERO	SEVERO	SEVERO	m
361	LEVE	Mm	LEVE	Mm	LEVE	Mm	LEVE	LEVE	LEVE	Mm
362			NO		NO		NO	NO	NO	
363	SEVERO	m	SEVERO	m	SEVERO	m	SEVERO	SEVERO	SEVERO	m
364	SEVERO	m	SEVERO	m	SEVERO	m	SEVERO	SEVERO	SEVERO	m
365	LEVE	Mm	LEVE	Mm	LEVE	Mm	LEVE	LEVE	LEVE	Mm
366	M LEVE	M	M LEVE	M	M LEVE	M	M LEVE	M LEVE	M LEVE	M
368	NO		NO		LEVE	m	NO	M LEVE	LEVE	m
369			NO		NO		NO	NO	NO	
370	M LEVE	Mm	NO		NO		NO	NO	M LEVE	Mm
371	MODER	m	MODER	m	MODER	m	MODER	MODER	MODER	m
372	LEVE	m	LEVE	m	LEVE	Mm	LEVE	LEVE	LEVE	Mm
373	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
374	MODER	Mm	MODER	Mm	NO		NO	LEVE	MODER	Mm
375	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
376	MODER	m	MODER	m	MODER	m	MODER	MODER	MODER	m
377	NO		NO		M LEVE	m	NO	NO	M LEVE	m
378	M LEVE	M	M LEVE	M	M LEVE	M	M LEVE	M LEVE	M LEVE	M
379	NO		NO		LEVE	m	NO	M LEVE	LEVE	m
380			MODER	m	MODER	m	MODER	MODER	MODER	m
382	LEVE	m	LEVE	m	LEVE	m	LEVE	LEVE	LEVE	m
383	SEVERO	m	SEVERO	m	SEVERO	m	SEVERO	SEVERO	SEVERO	m
384	M LEVE	Mm	M LEVE	m	LEVE	Mm	M LEVE	M LEVE	LEVE	Mm
385	NO		M LEVE	Mm	M LEVE	Mm	NO	M LEVE	M LEVE	Mm
386			LEVE	m	LEVE	Mm	LEVE	LEVE	LEVE	Mm
387			NO		NO		NO	NO	NO	
388	LEVE	m	LEVE	m	LEVE	m	LEVE	LEVE	LEVE	m
392	MODER	m			MODER	m	MODER	MODER	MODER	m
393	MODER	m	MODER	m	MODER	m	MODER	MODER	MODER	m
394			M LEVE	m			M LEVE	M LEVE	M LEVE	m
395			NO		NO		NO	NO	NO	
396	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
397	LEVE	m	NO		NO		NO	M LEVE	LEVE	m

398	SEVERO	m	SEVERO	m	SEVERO	m	SEVERO	SEVERO	SEVERO	m
399			MODER	Mm	MODER	Mm	MODER	MODER	MODER	Mm
400	MODER	m	MODER	m	MODER	m	MODER	MODER	MODER	m
401			SEVERO	m			SEVERO	SEVERO	SEVERO	m
402			MODER	m	MODER	m	MODER	MODER	MODER	m
403			LEVE	m	M LEVE	m	M LEVE	M LEVE	LEVE	m
404			MODER	m	SEVERO	m	MODER	MODER	SEVERO	m
405	LEVE	m			M LEVE	m	M LEVE	M LEVE	LEVE	m
406	MODER	m	MODER	m	SEVERO	m	MODER	MODER	SEVERO	m
407	LEVE	m	LEVE	m	LEVE	m	LEVE	LEVE	LEVE	m
408			M LEVE	m	M LEVE	m	M LEVE	M LEVE	M LEVE	m
409	MODER	m	MODER	m	MODER	m	MODER	MODER	MODER	m
410			M LEVE	m	MODER	m	M LEVE	LEVE	MODER	m
411	MODER	m	MODER	m	MODER	m	MODER	MODER	MODER	m
412	SEVERO	Mm	SEVERO	Mm	SEVERO	Mm	SEVERO	SEVERO	SEVERO	Mm
413			NO		NO		NO	NO	NO	
414	MODER	Mm	MODER	Mm	MODER	Mm	MODER	MODER	MODER	Mm
415	M LEVE	m	NO		M LEVE	m	NO	M LEVE	M LEVE	m
416			MODER	Mm	MODER	Mm	MODER	MODER	MODER	Mm
417	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
418	NO				M LEVE	M	NO	NO	M LEVE	M
419	M LEVE	m	M LEVE	m	M LEVE	m	M LEVE	M LEVE	M LEVE	m
420	SEVERO	Mm	SEVERO	Mm			SEVERO	SEVERO	SEVERO	Mm
421	M LEVE	m	M LEVE	m	M LEVE	m	M LEVE	M LEVE	M LEVE	m
422			SEVERO	m	SEVERO	m	SEVERO	SEVERO	SEVERO	m
425	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
426	LEVE	m					LEVE	LEVE	LEVE	m
427			MODER	Mm			MODER	MODER	MODER	Mm
428			M LEVE	m	LEVE	m	M LEVE	M LEVE	LEVE	m
429					SEVERO	Mm	SEVERO	SEVERO	SEVERO	Mm
1°	MODER	Mm					MODER	MODER	MODER	Mm
2°	SEVERO	Mm					SEVERO	SEVERO	SEVERO	Mm
3°	SEVERO	Mm					SEVERO	SEVERO	SEVERO	Mm
4°	SEVERO	m					SEVERO	SEVERO	SEVERO	m
5°	SEVERO	Mm					SEVERO	SEVERO	SEVERO	Mm
6°	MODER	m					MODER	MODER	MODER	m
7°	M LEVE	m					M LEVE	M LEVE	M LEVE	m
8°	SEVERO	Mm					SEVERO	SEVERO	SEVERO	Mm
9°	MODER	Mm					MODER	MODER	MODER	Mm
10°	SEVERO	Mm					SEVERO	SEVERO	SEVERO	Mm
11°	SEVERO	Mm					SEVERO	SEVERO	SEVERO	Mm

POSTREPERFUS.: Postreperfusión

NTX: Número de trasplante

NTX, n°: Número de órgano rechazado

MIN: valor mínimo de las 3 biopsias

MED: valor medio de las 3 biopsias

MAX: valor máximo de las 3 biopsias

SEVERO: Severo

MODER: Moderado

M LEVE: Muy leve

M: Macrosteatosis

Mm: Macromicrosteatosis

m: Microsteatosis

TABLA 3: Resultados de las biopsias en parafina con la técnica de hematoxilina-eosina.

NTX	PREEXTRACCION		EN BANCO		POSTREPERFUS.		MIN	MED	MAX	TAMAÑO
	GRADO	TAMAÑO	GRADO	TAMAÑO	GRADO	TAMAÑO	GRADO	GRADO	GRADO	
351	LEVE	m					LEVE	LEVE	LEVE	m
352	NO						NO	NO	NO	
353	MODER	Mm	MODER	Mm	MODER	Mm	MODER	MODER	MODER	Mm
354	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
355			NO		NO		NO	NO	NO	
356	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
357	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
358	NO		M LEVE	m	M LEVE	m	NO	M LEVE	M LEVE	m
359	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
360			LEVE	m	NO		NO	M LEVE	LEVE	m
361	LEVE	M	LEVE	M	LEVE	M	LEVE	LEVE	LEVE	M
362			NO		NO		NO	NO	NO	
363	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
364	NO		NO		LEVE	m	NO	M LEVE	LEVE	m
365	LEVE	Mm	M LEVE	Mm	M LEVE	Mm	M LEVE	M LEVE	LEVE	Mm
366	M LEVE	M	M LEVE	M	M LEVE	M	M LEVE	M LEVE	M LEVE	M
368	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
369			NO		M LEVE	m	NO	NO	M LEVE	m
370	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
371	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
372	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
373	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
374	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
375	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
376	LEVE	m	LEVE	m	LEVE	m	LEVE	LEVE	LEVE	m
377	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
378	M LEVE	M	M LEVE	M	M LEVE	M	M LEVE	M LEVE	M LEVE	M
379	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
380			NO		NO		NO	NO	NO	
382	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
383	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
384	NO		NO		M LEVE	M	NO	NO	M LEVE	M
385	M LEVE	Mm	M LEVE	Mm	MODER	Mm	M LEVE	LEVE	MODER	Mm
386			NO		NO		NO	NO	NO	
387			NO		NO		NO	NO	NO	
388										
392	NO				MODER	m	NO	M LEVE	MODER	m
393	M LEVE	m	M LEVE	m	M LEVE	m	M LEVE	M LEVE	M LEVE	m
394	M LEVE	m	NO				NO	NO	M LEVE	m
395			M LEVE	m	NO		NO	NO	M LEVE	m
396	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
397	NO		NO		NO		NO	NO	NO	

398	MODER	m	NO				NO	M LEVE	MODER	m
399			LEVE	Mm	LEVE	Mm	LEVE	LEVE	LEVE	Mm
400	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
401			NO				NO	NO	NO	
402			LEVE	m	M LEVE	m	M LEVE	M LEVE	LEVE	m
403			NO		NO		NO	NO	NO	
404			MODER	m	M LEVE	m	M LEVE	LEVE	MODER	m
405	NO				NO		NO	NO	NO	
406	M LEVE	m	LEVE	m	MODER	m	M LEVE	LEVE	MODER	m
407	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
408			NO		NO		NO	NO	NO	
409	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
410			NO		M LEVE	m	NO	NO	M LEVE	m
411	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
412	MODER	Mm	MODER	Mm	MODER	Mm	MODER	MODER	MODER	Mm
413			NO		NO		NO	NO	NO	
414	LEVE	Mm	LEVE	Mm	LEVE	Mm	LEVE	LEVE	LEVE	Mm
415	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
416			LEVE	Mm	LEVE	Mm	LEVE	LEVE	LEVE	Mm
417	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
418	NO				NO		NO	NO	NO	
419	M LEVE	m	M LEVE	m	M LEVE	m	M LEVE	M LEVE	M LEVE	m
420	MODER	Mm	MODER	Mm			MODER	MODER	MODER	Mm
421	M LEVE	m	M LEVE	m	M LEVE	m	M LEVE	M LEVE	M LEVE	m
422			MODER	m	SEVERO	m	MODER	MODER	SEVERO	m
425	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
426	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
427			MODER	Mm			MODER	MODER	MODER	Mm
428	NO		M LEVE	m	NO		NO	NO	M LEVE	m
429	SEVERO	Mm			SEVERO	Mm	SEVERO	SEVERO	SEVERO	Mm
1'	NO						NO	NO	NO	
2'	SEVERO	Mm					SEVERO	SEVERO	SEVERO	Mm
3'	LEVE	Mm					LEVE	LEVE	LEVE	Mm
4'	LEVE	m					LEVE	LEVE	LEVE	m
5'	MODER	Mm					MODER	MODER	MODER	Mm
6'	LEVE	m					LEVE	LEVE	LEVE	m
7'	NO						NO	NO	NO	
8'	MODER	Mm					MODER	MODER	MODER	Mm
9'	MODER	M					MODER	MODER	MODER	M
10'	SEVERO	Mm					SEVERO	SEVERO	SEVERO	Mm
11'	SEVERO	Mm					SEVERO	SEVERO	SEVERO	Mm

POSTREPERFUS.: Postreperfusión

NTX: Número de trasplante

NTX, n': Número de órgano rechazado

MIN: valor mínimo de las 3 biopsias

MED: valor medio de las 3 biopsias

MAX: valor máximo de las 3 biopsias

SEVERO: Severo

MODER: Moderado

M LEVE: Muy leve

M: Macroesteatosis

Mm: Macromicroesteatosis

m: Microesteatosis

TABLA 4: Resultados de las biopsias de cortes en semifino teñidas con azul de toluidina.

NTX	PREEXTRACCION		EN BANCO		POSTREPERFFUS.		MIN	MED	MAX	GOTA
	GRADO	TAMAÑO	GRADO	TAMAÑO	GRADO	TAMAÑO	GRADO	GRADO	GRADO	TAMAÑO
351	MODER	m	MODER	m	MODER	m	MODER	MODER	MODER	m
352	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
353	SEVERO	Mm	SEVERO	Mm	SEVERO	Mm	SEVERO	SEVERO	SEVERO	Mm
354					M LEVE	m	M LEVE	M LEVE	M LEVE	m
355			M LEVE	m	M LEVE	m	M LEVE	M LEVE	M LEVE	m
356	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
357	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
358	M LEVE	m	M LEVE	m	M LEVE	m	M LEVE	M LEVE	M LEVE	m
359	M LEVE	m	NO		NO		NO	NO	M LEVE	m
360			SEVERO	m	MODER	m	MODER	MODER	SEVERO	m
361	MODER	Mm	MODER	Mm	LEVE	Mm	LEVE	MODER	MODER	Mm
362			NO		NO		NO	NO	NO	
363	MODER	m	MODER	m	MODER	m	MODER	MODER	MODER	m
364	SEVERO	m	SEVERO	m	SEVERO	m	SEVERO	SEVERO	SEVERO	m
365	MODER	Mm	MODER	Mm	MODER	Mm	MODER	MODER	MODER	Mm
366	M LEVE	M	M LEVE	M	M LEVE	M	M LEVE	M LEVE	M LEVE	M
368	LEVE	m	LEVE	m	MODER	m	LEVE	LEVE	MODER	m
369			NO		NO		NO	NO	NO	
370	M LEVE	Mm	NO		NO		NO	NO	M LEVE	Mm
371	MODER	m	MODER	m	LEVE	m	LEVE	MODER	MODER	m
372	LEVE	m	LEVE	m	LEVE	m	LEVE	LEVE	LEVE	m
373	LEVE	Mm	LEVE	Mm	LEVE	Mm	LEVE	LEVE	LEVE	Mm
374	LEVE	Mm	LEVE	Mm	NO		NO	M LEVE	LEVE	Mm
375	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
376	SEVERO	Mm			SEVERO	Mm	SEVERO	SEVERO	SEVERO	Mm
377	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
378	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
379	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
380			SEVERO	m	MODER	m	MODER	MODER	SEVERO	m
382	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
383	MODER	m	LEVE	m	MODER	m	LEVE	MODER	MODER	m
384	LEVE	Mm	LEVE	Mm	LEVE	Mm	LEVE	LEVE	LEVE	Mm
385					NO		NO	NO	NO	
386			LEVE	m	M LEVE	m	M LEVE	M LEVE	LEVE	m
387			NO		NO		NO	NO	NO	
388	LEVE	m	M LEVE	m	M LEVE	Mm	M LEVE	M LEVE	LEVE	Mm
392	LEVE	m			MODER	m	LEVE	LEVE	MODER	m
393	MODER	m	MODER	m	MODER	m	MODER	MODER	MODER	m
394	LEVE	m	LEVE	m			LEVE	LEVE	LEVE	m
395			NO		NO		NO	NO	NO	
396	M LEVE	m	NO		NO		NO	NO	M LEVE	m
397	NO		NO		NO		NO	NO	NO	

398			SEVERO	m	SEVERO	m	SEVERO	SEVERO	SEVERO	m
399			MODER	Mm	MODER	Mm	MODER	MODER	MODER	Mm
400	MODER	m					MODER	MODER	MODER	m
401			MODER	m			MODER	MODER	MODER	m
402			MODER	m	MODER	m	MODER	MODER	MODER	m
403			M LEVE	Mm	M LEVE	Mm	M LEVE	M LEVE	M LEVE	Mm
404			MODER	m	MODER	m	MODER	MODER	MODER	m
405			MODER	m	MODER	m	MODER	MODER	MODER	m
406	SEVERO	m	SEVERO	m	SEVERO	m	SEVERO	SEVERO	SEVERO	m
407	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
408			M LEVE	m	M LEVE	m	M LEVE	M LEVE	M LEVE	m
409	MODER	m	MODER	m	MODER	m	MODER	MODER	MODER	m
410			M LEVE	m	LEVE	m	M LEVE	M LEVE	LEVE	m
411	LEVE	m	LEVE	m	LEVE	m	LEVE	LEVE	LEVE	m
412	SEVERO	Mm	SEVERO	Mm	SEVERO	Mm	SEVERO	SEVERO	SEVERO	Mm
413			NO		M LEVE	m	NO	NO	M LEVE	m
414	M LEVE	Mm	M LEVE	Mm	M LEVE	Mm	M LEVE	M LEVE	M LEVE	Mm
415	M LEVE	m	M LEVE	m	M LEVE	m	M LEVE	M LEVE	M LEVE	m
416			SEVERO	Mm	SEVERO	Mm	SEVERO	SEVERO	SEVERO	Mm
417	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
418	NO				NO		NO	NO	NO	
419	M LEVE	m	M LEVE	m	NO		NO	M LEVE	M LEVE	m
420	MODER	Mm	MODER	Mm			MODER	MODER	MODER	Mm
421	M LEVE	Mm	M LEVE	Mm	M LEVE	Mm	M LEVE	M LEVE	M LEVE	Mm
422			SEVERO	m	SEVERO	m	SEVERO	SEVERO	SEVERO	m
425	NO		NO		NO		NO	NO	NO	
426	LEVE	m					LEVE	LEVE	LEVE	m
427			MODER	Mm			MODER	MODER	MODER	Mm
428	LEVE	m	M LEVE	m	M LEVE	m	M LEVE	M LEVE	LEVE	m
429					SEVERO	Mm	SEVERO	SEVERO	SEVERO	Mm
1'	SEVERO	Mm					SEVERO	SEVERO	SEVERO	Mm
2'	SEVERO	Mm					SEVERO	SEVERO	SEVERO	Mm
3'	SEVERO	Mm					SEVERO	SEVERO	SEVERO	Mm
4'	MODER	m					MODER	MODER	MODER	m
5'	SEVERO	Mm					SEVERO	SEVERO	SEVERO	Mm
6'	SEVERO	m					SEVERO	SEVERO	SEVERO	m
7'	NO						NO	NO	NO	
8'	SEVERO	Mm					SEVERO	SEVERO	SEVERO	Mm
9'			SEVERO	Mm			SEVERO	SEVERO	SEVERO	Mm
10'	SEVERO	Mm					SEVERO	SEVERO	SEVERO	Mm
11'	SEVERO	Mm					SEVERO	SEVERO	SEVERO	Mm

POSTREPERFUS.: Postreperfusión

NTX: Número de trasplante

NTX, n': Número de órgano rechazado

MIN: valor mínimo de las 3 biopsias

MED: valor medio de las 3 biopsias

MAX: valor máximo de las 3 biopsias

SEVERO: Severo

MODER: Moderado

M LEVE: Muy leve

M: Macrosteatosis

Mm: Macromicrosteatosis

m: Microsteatosis

ANEXO 4: ESTUDIO COMPARATIVO DEL ASPECTO MACROSCÓPICO DEL HÍGADO DONANTE CON LA PRESENCIA DE ESTEATOSIS.

TABLA 1: Estudio de la sensibilidad y especificidad de la valoración macroscópica del cirujano respecto de la esteatosis diagnosticada en las biopsias procesadas con la técnica de cortes en semifino.

INTENSIDAD DE LA ESTEATOSIS (moderada o severa)				
	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VP +	VP -
AMARILLO	29,7	83,3	61,1	57,4
BRILLO	21,6	83,3	53,3	54,7
SUPERFICIE	10,8	92,9	57,1	54,2
TACTO	21,6	78,6	47,1	53,2
BORDES	16,2	76,2	37,5	50,8
DIBUJO	18,9	92,9	70,0	56,5
SOSPECHOSO	40,5	71,4	55,6	57,7
PERFUSIÓN	23,5	92,9	72,7	60,0
MACROESTEATOSIS (moderada o severa)				
	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VP +	VP -
AMARILLO	52,9	85,5	50,0	86,9
BRILLO	29,4	83,9	33,3	81,3
SUPERFICIE	23,5	95,2	57,1	81,9
TACTO	35,3	82,3	35,3	82,3
BORDES	17,6	79,0	18,8	77,8
DIBUJO	35,3	93,5	60,0	84,1
SOSPECHOSO	64,7	74,2	40,7	88,5
PERFUSIÓN	40,0	91,8	54,5	86,2
MICROESTEATOSIS (moderada o severa)				
	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VP +	VP -
AMARILLO	10,0	72,9	11,1	70,5
BRILLO	15,0	79,7	20,0	73,4
SUPERFICIE	0	88,1	0	72,2
TACTO	10,0	74,6	11,8	71,0
BORDES	15,0	78,0	18,8	73,0
DIBUJO	5,0	84,7	10,0	72,5
SOSPECHOSO	20,0	61,0	14,8	69,2
PERFUSIÓN	10,5	84,2	18,2	73,8

Amarillo: coloración amarilla del órgano.

Brillo: aspecto deslustrado del órgano.

Superficie: superficie irregular a la palpación.

Tacto: dureza del órgano al tacto manual.

Bordes: bordes romos.

Dibujo: dibujo heterogéneo.

Sospechoso: valoración global del hígado antes de perfudir.

Perfusión: perfusión inadecuada del órgano.

VP+/-: valor predictivo positivo/negativo.

TABLA 2: Estudio de la sensibilidad y especificidad de la valoración macroscópica del cirujano respecto de la esteatosis diagnosticada en las biopsias procesadas con técnica de Sudán.

INTENSIDAD DE LA ESTEATOSIS (moderada o severa)				
	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VP +	VP -
AMARILLO	28,9	82,9	61,1	55,7
BRILLO	18,4	80,5	46,7	51,6
SUPERFICIE	10,5	92,7	57,1	52,8
TACTO	23,7	80,5	52,9	53,2
BORDES	18,4	78,0	43,8	50,8
DIBUJO	15,8	90,2	60,0	53,6
SOSPECHOSO	42,1	73,2	59,3	57,7
PERFUSIÓN	25,7	95,1	81,8	60,0
MACROESTEATOSIS (moderada o severa)				
	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VP +	VP -
AMARILLO	60,0	85,9	50,0	90,2
BRILLO	26,7	82,8	26,7	82,8
SUPERFICIE	20,0	93,8	42,9	83,3
TACTO	46,7	84,4	41,2	87,1
BORDES	20,0	79,7	18,8	81,0
DIBUJO	33,3	92,2	50,0	85,5
SOSPECHOSO	73,3	75,0	40,7	92,3
PERFUSIÓN	46,2	92,1	54,5	89,2
MICROESTEATOSIS (moderada o severa)				
	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VP +	VP -
AMARILLO	8,7	71,4	11,1	65,6
BRILLO	13,0	78,6	20,0	68,8
SUPERFICIE	4,3	89,3	14,3	69,4
TACTO	8,7	73,2	11,8	66,1
BORDES	17,4	78,6	25,0	69,8
DIBUJO	4,3	83,9	10,0	68,1
SOSPECHOSO	21,7	60,7	18,5	65,4
PERFUSIÓN	13,6	85,2	27,3	70,8

Amarillo: coloración amarilla del órgano.

Brillo: aspecto deslustrado del órgano.

Superficie: superficie irregular a la palpación.

Tacto: dureza del órgano al tacto manual.

Bordes: bordes romos.

Dibujo: dibujo heterogéneo.

Sospechoso: valoración global del hígado antes de perfundir.

Perfusión: perfusión inadecuada del órgano.

VP+/-: valor predictivo positivo/negativo.

TABLA 3: Estudio comparativo de la asociación de la variable “color amarillento y/o isquémico” con la presencia y el tipo de esteatosis.

COLOR AMARILLENTO Y/O ISQUÉMICO	ESTEATOSIS	HIGADO NORMAL	p	Odds Ratio	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)
SUDÁN MÁXIMO	11	7	0,21	1,97	0,67-5,79
SUDÁN MÍNIMO	11	7	0,10	2,42	0,82-7,11
SEMIFINO MÁXIMO	11	7	0,16	2,11	0,72-6,19
SEMIFINO MÍNIMO	11	7	0,044	2,99	1,01-8,85
	MACROESTEAT	NO MACR			
SUDÁN	10	8	0,013	3,83	1,27-11,48
SEMIFINO	10	8	0,013	3,83	1,27-11,48
	MAC. MOD/SEV	NO MACROES			
SUDÁN	9	9	0,005	9,16	2,62-32,01
SEMIFINO	9	9	0,002	6,62	2,02-21,68
	MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV			
SUDÁN	9	2	0,001	15,75	2,65-93,45
SEMIFINO	9	2	0,004	10,12	1,77-57,91

MACROESTEAT: Presencia de macroesteatosis (grado muy leve, leve, moderado o severo)

NO MACR: Ausencia de macroesteatosis (grado muy leve, leve, moderado o severo)

MAC. MOD/SEV: Presencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

NO MACROES: Ausencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

mic. MOD/SEV: Presencia de microesteatosis (grado moderado o severo)

TABLA 4: Estudio comparativo de la asociación de la variable “brillo” con la presencia y el tipo de esteatosis.

BRILLO DESLUSTRADO	ESTEATOSIS	HIGADO NORMAL	p	Odds Ratio	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)
SUDÁN MÁXIMO	7	8	0,90	0,93	0,30-2,87
SUDÁN MÍNIMO	6	9	0,71	0,80	0,25-2,52
SEMIFINO MÁXIMO	8	7	0,57	1,37	0,44-4,25
SEMIFINO MÍNIMO	6	9	0,96	0,97	0,30-3,06
	MACROESTEAT	NO MACR			
SUDÁN	5	10	1,00	1,10	0,33-3,63
SEMIFINO	6	9	0,53	1,57	0,49-5,05
	MAC. MOD/SEV	NO MACROES			
SUDÁN	4	11	0,46	1,75	0,47-6,53
SEMIFINO	5	10	0,29	2,16	0,62-7,51
	MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV			
SUDÁN	4	3	0,40	2,42	0,45-12,85
SEMIFINO	5	3	0,42	2,36	0,47-11,82

MACROESTEAT: Presencia de macroesteatosis (grado muy leve, leve, moderado o severo)

NO MACR: Ausencia de macroesteatosis (grado muy leve, leve, moderado o severo)

MAC. MOD/SEV: Presencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

NO MACROES: Ausencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

mic. MOD/SEV: Presencia de microesteatosis (grado moderado o severo)

TABLA 5: Estudio comparativo de la asociación de la variable “superficie” con la presencia y el tipo de esteatosis.

SUPERFICIE IRREGULAR	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	Odds Ratio	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)
SUDÁN MÁXIMO	4	3	0,70	1,49	3,11-7,14
SUDÁN MÍNIMO	3	4	1,00	0,93	0,19-4,49
SEMIFINO MÁXIMO	4	3	0,69	1,57	0,32-7,55
SEMIFINO MÍNIMO	4	3	0,43	2,09	0,43-10,07
	MACROESTEAT	NO MACR			
SUDÁN	3	4	0,12	3,75	0,74-18,95
SEMIFINO	4	3	0,035	6,05	1,20-30,36
	MAC. MOD/SEV	NO MACROES			
SUDÁN	4	3	0,19	3,23	0,66-15,73
SEMIFINO	4	3	0,19	3,23	0,66-15,73
	MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV			
SUDÁN	3	1	0,28	5,50	0,51-58,83
SEMIFINO	4	0	0,036		

MACROESTEAT: Presencia de macroesteatosis (grado muy leve, leve, moderado o severo)

NO MACR: Ausencia de macroesteatosis (grado muy leve, leve, moderado o severo)

MAC. MOD/SEV: Presencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

NO MACROES: Ausencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

mic. MOD/SEV: Presencia de microesteatosis (grado moderado o severo)

TABLA 6: Estudio comparativo de la asociación de la variable “tacto” con la presencia y el tipo de esteatosis.

DUREZA AL TACTO	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	Odds Ratio	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)
SUDÁN MÁXIMO	9	8	0,65	1,28	0,43-3,75
SUDÁN MÍNIMO	9	8	0,42	1,55	0,53-4,57
SEMIFINO MÁXIMO	8	9	0,98	1,01	0,34-2,96
SEMIFINO MÍNIMO	8	9	0,53	1,40	0,47-4,14
	MACROESTEAT	NO MACR			
SUDÁN	7	10	0,34	1,71	0,56-5,19
SEMIFINO	9	8	0,034	3,23	1,06-9,80
	MAC. MOD/SEV	NO MACROES			
SUDÁN	7	10	0,014	4,72	1,39-15,97
SEMIFINO	6	11	0,17	2,52	0,77-8,30
	MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV			
SUDÁN	7	2	0,015	9,18	1,56-53,93
SEMIFINO	6	2	0,10	4,90	0,83-28,74

MACROESTEAT: Presencia de macroesteatosis (grado muy leve, leve, moderado o severo)

NO MACR: Ausencia de macroesteatosis (grado muy leve, leve, moderado o severo)

MAC. MOD/SEV: Presencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

NO MACROES: Ausencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

mic. MOD/SEV: Presencia de microesteatosis (grado moderado o severo)

TABLA 7: Estudio comparativo de la asociación de la variable “bordes” con la presencia y el tipo de esteatosis.

BORDES ROMOS	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	Odds Ratio	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)
SUDÁN MÁXIMO	7	9	0,69	0,80	0,26-2,42
SUDÁN MÍNIMO	6	10	0,54	0,70	0,22-2,17
SEMIFINO MÁXIMO	6	10	0,40	0,61	0,20-1,91
SEMIFINO MÍNIMO	6	10	0,78	0,85	0,27-2,64
	MACROESTEAT	NO MACR			
SUDÁN	7	9	0,24	1,94	0,62-6,01
SEMIFINO	5	11	0,96	0,97	0,29-3,18
	MAC. MOD/SEV	NO MACROES			
SUDÁN	3	13	1,00	0,98	0,24-3,99
SEMIFINO	3	13	1,00	0,80	0,20-3,23
	MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV			
SUDÁN	3	4	1,00	1,18	0,22-6,25
SEMIFINO	3	3	1,00	1,21	0,21-6,98

MACROESTEAT: Presencia de macroesteatosis (grado muy leve, leve, moderado o severo)

NO MACR: Ausencia de macroesteatosis (grado muy leve, leve, moderado o severo)

MAC. MOD/SEV: Presencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

NO MACROES: Ausencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

mic. MOD/SEV: Presencia de microesteatosis (grado moderado o severo)

TABLA 8: Estudio comparativo de la asociación de la variable “dibujo” con la presencia y el tipo de esteatosis.

DIBUJO IRREGULAR	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	Odds Ratio	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)
SUDÁN MÁXIMO	6	4	0,50	1,73	0,44-6,69
SUDÁN MÍNIMO	6	4	0,32	2,06	0,53-8,00
SEMIFINO MÁXIMO	7	3	0,17	3,03	0,72-12,72
SEMIFINO MÍNIMO	6	4	0,30	2,48	0,63-9,62
	MACROESTEAT	NO MACR			
SUDÁN	7	3	0,009	6,61	1,54-28,33
SEMIFINO	6	4	0,064	3,94	1,00-15,54
	MAC. MOD/SEV	NO MACROES			
SUDÁN	5	5	0,018	5,90	1,44-24,14
SEMIFINO	6	4	0,005	7,90	1,91-32,71
	MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV			
SUDÁN	5	1	0,026	11,00	1,13-106,83
SEMIFINO	6	1	0,033	10,36	1,09-97,68

MACROESTEAT: Presencia de macroesteatosis (grado muy leve, leve, moderado o severo)

NO MACR: Ausencia de macroesteatosis (grado muy leve, leve, moderado o severo)

MAC. MOD/SEV: Presencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

NO MACROES: Ausencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

mic. MOD/SEV: Presencia de microesteatosis (grado moderado o severo)

TABLA 9: Estudio comparativo de la asociación de la variable “aspecto macroscópico” con la presencia y el tipo de esteatosis.

ASPECTO SOSPECHOSO	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	Odds Ratio	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)
SUDÁN MÁXIMO	16	11	0,15	1,98	0,77-5,10
SUDÁN MÍNIMO	15	12	0,14	2,00	0,77-5,13
SEMIFINO MÁXIMO	15	12	0,26	1,70	0,66-4,35
SEMIFINO MÍNIMO	14	13	0,14	2,03	0,78-5,24
	MACROESTEAT	NO MACR			
SUDÁN	13	14	0,023	3,09	1,14-8,35
SEMIFINO	13	14	0,023	3,09	1,14-8,35
	MAC. MOD/SEV	NO MACROES			
SUDÁN	11	16	0,004	8,25	2,30-29,57
SEMIFINO	11	16	0,002	5,27	1,67-16,57
	MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV			
SUDÁN	11	5	0,001	9,90	2,17-44,98
SEMIFINO	11	4	0,006	7,33	1,66-32,20

MACROESTEAT: Presencia de macroesteatosis (grado muy leve, leve, moderado o severo)

NO MACR: Ausencia de macroesteatosis (grado muy leve, leve, moderado o severo)

MAC. MOD/SEV: Presencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

NO MACROES: Ausencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

mic. MOD/SEV: Presencia de microesteatosis (grado moderado o severo)

TABLA 10: Estudio comparativo de la asociación de la variable “perfusión” con la presencia y el tipo de esteatosis.

PERFUSIÓN DEFICIENTE	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	Odds Ratio	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)
SUDÁN MÁXIMO	9	2	0,010	6,75	1,34-33,78
SUDÁN MÍNIMO	8	3	0,044	4,55	1,10-18,83
SEMIFINO MÁXIMO	8	3	0,054	4,00	0,97-16,49
SEMIFINO MÍNIMO	7	4	0,09	3,42	0,90-12,95
	MACROESTEAT	NO MACR			
SUDÁN	6	5	0,07	3,38	0,91-12,54
SEMIFINO	6	5	0,07	3,38	0,91-12,54
	MAC. MOD/SEV	NO MACROES			
SUDÁN	6	5	0,002	9,94	2,39-41,23
SEMIFINO	6	5	0,005	7,46	1,87-29,67
	MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV			
SUDÁN	6	3	0,050	5,42	1,05-27,83
SEMIFINO	6	2	0,10	5,66	0,94-34,03

MACROESTEAT: Presencia de macroesteatosis (grado muy leve, leve, moderado o severo)

NO MACR: Ausencia de macroesteatosis (grado muy leve, leve, moderado o severo)

MAC. MOD/SEV: Presencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

NO MACROES: Ausencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

mic. MOD/SEV: Presencia de microesteatosis (grado moderado o severo)

TABLA 11: Estudio comparativo de la asociación de la variable “color amarillo al perfundir” con la presencia y el tipo de esteatosis.

AMARILLO AL PERFUNDIR	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	Odds Ratio	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)
SUDÁN MÁXIMO	8	1	0,009	11,85	1,40-100,27
SUDÁN MÍNIMO	8	1	0,003	14,33	1,68-121,58
SEMIFINO MÁXIMO	8	1	0,008	12,61	1,49-106,81
SEMIFINO MÍNIMO	7	2	0,021	7,15	1,37-37,35
	MACROESTEAT	NO MACR			
SUDÁN	6	3	0,019	5,88	1,32-26,13
SEMIFINO	6	3	0,019	5,88	1,32-26,13
	MAC. MOD/SEV	NO MACROES			
SUDÁN	6	3	0,0005	17,14	3,48-84,20
SEMIFINO	6	3	0,001	12,88	2,72-60,94
	MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV			
SUDÁN	6	2	0,032	8,57	1,39-52,74
SEMIFINO	6	2	0,10	5,66	0,94-34,03

MACROESTEAT: Presencia de macroesteatosis (grado muy leve, leve, moderado o severo)

NO MACR: Ausencia de macroesteatosis (grado muy leve, leve, moderado o severo)

MAC. MOD/SEV: Presencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

NO MACROES: Ausencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

mic. MOD/SEV: Presencia de microesteatosis (grado moderado o severo)

ANEXO 5: ESTUDIO ESTADÍSTICO COMPARATIVO ENTRE LAS VARIABLES DEL DONANTE Y LA ESTEATOSIS HEPÁTICA

TABLA 1: Estudio comparativo de la asociación del sexo con la presencia y el tipo de esteatosis.

SEXO VARÓN	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	Odds Ratio	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)
SUDÁN MÁXIMO	23 (56,1%)	27 (64,3%)	0,49	0,44	0,70-1,71
SUDÁN MÍNIMO	21 (56,8%)	29 (63,0%)	0,56	0,76	0,31-1,86
SEMIFINO MÁXIMO	23 (59,0%)	27 (61,4%)	0,82	0,90	0,37-2,18
SEMIFINO MÍNIMO	20 (58,8%)	30 (61,2%)	0,82	0,90	0,37-2,20
	MAC. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	9 (52,9%)	27 (64,3%)	0,42	0,71	0,32-1,59
SEMIFINO	11 (61,1%)	27 (61,4%)	0,98	0,99	0,44-2,20
	MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV			
SUDÁN	9 (52,9%)	14 (58,3%)	0,73	0,80	0,22-2,80
SEMIFINO	11 (61,1%)	12 (57,1%)	0,80	1,17	0,32-4,24
	mic. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	14 (58,3%)	27 (64,3%)	0,63	0,85	0,44-2,20
SEMIFINO	12 (57,1%)	27 (61,4%)	0,74	0,88	0,43-1,80

MAC. MOD/SEV: Presencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

NO MACROES: Ausencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

mic. MOD/SEV: Presencia de microesteatosis (grado moderado o severo)

TABLA 2: Estudio comparativo de la media de edad con la presencia de esteatosis y el tipo de esteatosis.

EDAD (años) (media ± desv. estándar)	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p
SUDÁN MÁXIMO	39,9 ± 20,5	35,4 ± 20,0	0,31
SUDÁN MÍNIMO	37,6 ± 20,0	37,6 ± 20,6	0,99
SEMIFINO MÁXIMO	37,3 ± 19,8	37,9 ± 20,8	0,89
SEMIFINO MÍNIMO	37,8 ± 20,0	37,5 ± 20,6	0,94
	MAC. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL	
SUDÁN	48,2 ± 19,7	35,4 ± 20,0	0,029
SEMIFINO	47,8 ± 18,4	37,9 ± 20,8	0,086
	MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV	
SUDÁN	48,2 ± 19,7	34,0 ± 19,3	0,027
SEMIFINO	47,8 ± 18,4	28,3 ± 16,7	0,001
	mic. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL	
SUDÁN	34,0 ± 19,3	35,4 ± 20,0	0,78
SEMIFINO	28,3 ± 16,7	37,9 ± 20,8	0,07

TABLA 3: Estudio comparativo de la asociación de donantes infantiles con la presencia y el tipo de esteatosis.

EDAD < 18 AÑOS	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	Odds Ratio	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)
SUDÁN MÁXIMO	5 (12,2%)	8 (19,0%)	0,39	0,59	0,17-1,98
SUDÁN MÍNIMO	5 (13,5%)	8 (17,4%)	0,63	0,74	0,22-2,49
SEMIFINO MÁXIMO	6 (15,4%)	7 (15,9%)	0,94	0,96	0,29-3,14
SEMIFINO MÍNIMO	5 (14,7%)	8 (16,3%)	0,84	0,88	0,26-2,97
	MAC. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	2 (11,8%)	8 (19,0%)	0,70	0,56	0,10-2,99
SEMIFINO	2 (11,1%)	7 (15,9%)	1,00	0,66	0,12-3,53
	MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV			
SUDÁN	2 (11,8%)	3 (12,5%)	1,00	0,93	0,13-6,28
SEMIFINO	2 (11,1%)	4 (19,0%)	0,66	0,53	0,08-3,31
	mic. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	3 (12,5%)	8 (19,0%)	0,73	0,60	0,14-2,54
SEMIFINO	4 (19,0%)	7 (15,9%)	0,73	1,24	0,32-4,82

MAC. MOD/SEV: Presencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)
 NO MACROES: Ausencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)
 mic. MOD/SEV: Presencia de microesteatosis (grado moderado o severo)

TABLA 4: Estudio comparativo de la asociación de “donantes mayores de 45 años” con la presencia y el tipo de esteatosis.

EDAD > 45 AÑOS	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	Odds Ratio	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)
SUDÁN MÁXIMO	19 (46,3%)	13 (31,0%)	0,15	1,92	0,78-4,72
SUDÁN MÍNIMO	15 (40,5%)	17 (37,0%)	0,74	1,16	0,47-2,82
SEMIFINO MÁXIMO	15 (38,5%)	17 (38,6%)	0,98	0,99	0,49-2,95
SEMIFINO MÍNIMO	14 (41,2%)	18 (36,7%)	0,68	1,20	0,49-2,45
	MAC. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	11 (64,7%)	13 (31,0%)	0,017	4,08	1,24-13,4
SEMIFINO	12 (66,7%)	17 (38,6)	0,046	3,17	1,00-10,05
	MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV			
SUDÁN	11 (64,7%)	8 (33,3%)	0,049	3,66	0,99-13,55
SEMIFINO	12 (66,7%)	3 (14,3%)	0,009	12,0	2,50-57,48
	mic. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	8 (33,3%)	13 (31,0%)	0,84	1,11	0,38-3,25
SEMIFINO	3 (14,3%)	17 (38,6)	0,048	0,26	0,06-1,03

MAC. MOD/SEV: Presencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)
 NO MACROES: Ausencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)
 mic. MOD/SEV: Presencia de microesteatosis (grado moderado o severo)

TABLA 5: Estudio comparativo de la asociación de “índice de masa corporal (IMC) mayor de 27” con la presencia y el tipo de esteatosis.

IMC > 27	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	Odds Ratio	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)
SUDÁN MÁXIMO	9 (22,0%)	12 (28,6%)	0,49	0,70	0,25-1,90
SUDÁN MÍNIMO	8 (21,6%)	13 (28,3%)	0,49	0,70	0,25-1,92
SEMIFINO MÁXIMO	8 (20,5%)	13 (29,5%)	0,34	0,61	0,22-1,69
SEMIFINO MÍNIMO	8 (23,5%)	13 (26,5%)	0,75	0,85	0,30-2,35
	MAC. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	5 (29,4%)	12 (28,6%)	1,00	1,04	0,30-3,59
SEMIFINO	5 (27,8%)	13 (29,5%)	0,89	0,91	0,27-3,09
	MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV			
SUDÁN	5 (29,4%)	4 (16,7%)	0,45	2,08	0,46-9,30
SEMIFINO	5 (27,8%)	3 (14,3%)	0,43	2,30	0,46-11,42
	mic. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	4 (16,7%)	12 (28,6%)	0,28	0,50	0,14-1,77
SEMIFINO	3 (14,3%)	13 (29,5%)	0,18	0,39	0,09-1,58

MAC. MOD/SEV: Presencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

NO MACROES: Ausencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

mic. MOD/SEV: Presencia de microesteatosis (grado moderado o severo)

TABLA 6: Estudio comparativo de la media del IMC (índice de masa corporal) con la presencia y el tipo de esteatosis.

IMC (media ± desv. estándar)	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p
SUDÁN MÁXIMO	26,0 ± 4,5	24,0 ± 4,3	0,97
SUDÁN MÍNIMO	25,8 ± 4,3	24,4 ± 4,5	0,15
SEMIFINO MÁXIMO	25,6 ± 4,2	24,4 ± 4,7	0,22
SEMIFINO MÍNIMO	25,9 ± 4,4	24,4 ± 4,4	0,14
	MAC. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL	
SUDÁN	27,1 ± 5,6	24,0 ± 4,3	0,023
SEMIFINO	27,0 ± 5,3	24,4 ± 4,7	0,066
	MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV	
SUDÁN	27,1 ± 5,6	25,2 ± 3,4	0,18
SEMIFINO	27,0 ± 5,3	24,4 ± 2,4	0,06
	mic. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL	
SUDÁN	25,2 ± 3,4	24,0 ± 4,3	0,23
SEMIFINO	24,4 ± 2,4	24,4 ± 4,7	0,98

MAC. MOD/SEV: Presencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

NO MACROES: Ausencia de macroesteatosis

mic. MOD/SEV: Presencia de microesteatosis (grado moderado o severo)

TABLA 7: Estudio comparativo de la media del peso del donante con la presencia y el tipo de esteatosis.

PESO (Kg) (media ± desv. estándar)	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p
SUDÁN MÁXIMO	68,3 ± 17,5	62,7 ± 23,6	0,22
SUDÁN MÍNIMO	67,7 ± 17,8	63,6 ± 23,1	0,37
SEMIFINO MÁXIMO	67,7 ± 17,3	63,5 ± 23,6	0,36
SEMIFINO MÍNIMO	69,5 ± 15,9	62,7 ± 23,5	0,14
	MAC. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL	
SUDÁN	71,5 ± 18,4	62,7 ± 23,6	0,17
SEMIFINO	71,7 ± 17,7	63,5 ± 23,6	0,19
	MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV	
SUDÁN	71,5 ± 18,4	66,0 ± 16,8	0,32
SEMIFINO	71,7 ± 17,7	64,3 ± 16,6	0,18
	mic. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL	
SUDÁN	66,0 ± 16,8	62,7 ± 23,6	0,54
SEMIFINO	64,3 ± 16,6	63,5 ± 23,6	0,88

MAC. MOD/SEV: Presencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

NO MACROES: Ausencia de macroesteatosis

mic. MOD/SEV: Presencia de microesteatosis (grado moderado o severo)

TABLA 8: Estudio comparativo de la media de la talla del donante con la presencia de esteatosis y el tipo de esteatosis.

TALLA (cm) (media ± desv. estándar)	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p
SUDÁN MÁXIMO	160,5 ± 19,9	155,9 ± 31,7	0,43
SUDÁN MÍNIMO	160,4 ± 20,9	156,3 ± 30,3	0,49
SEMIFINO MÁXIMO	160,9 ± 20,5	155,7 ± 30,8	0,37
SEMIFINO MÍNIMO	162,7 ± 16,1	155,0 ± 31,5	0,14
	MAC. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL	
SUDÁN	161,1 ± 17,5	155,9 ± 31,7	0,52
SEMIFINO	161,8 ± 17,2	155,7 ± 30,8	0,43
	MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV	
SUDÁN	161,1 ± 17,5	160,0 ± 21,8	0,86
SEMIFINO	161,8 ± 17,2	160,1 ± 23,3	0,80
	mic. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL	
SUDÁN	160,0 ± 21,8	155,9 ± 31,7	0,54
SEMIFINO	160,1 ± 23,3	155,7 ± 30,8	0,56

MAC. MOD/SEV: Presencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

NO MACROES: Ausencia de macroesteatosis

mic. MOD/SEV: Presencia de microesteatosis (grado moderado o severo)

TABLA 9: Estudio comparativo de la asociación del antecedente personal “hipertensión arterial” con la presencia y el tipo de esteatosis.

HIPERTENSIÓN	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	Odds Ratio	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)
SUDÁN MÁXIMO	13 (31,7%)	5 (11,9%)	0,029	3,43	1,09-10,76
SUDÁN MÍNIMO	10 (27,0%)	8 (17,4%)	0,29	1,75	0,61-5,03
SEMIFINO MAXIMO	9 (23,1%)	9 (20,5%)	0,77	1,16	0,41-3,31
SEMIFINO MÍNIMO	9 (26,5%)	9 (18,4%)	0,38	1,60	0,55-4,57
	MAC. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	5 (29,4%)	5 (11,9%)	0,13	3,08	0,76-12,50
SEMIFINO	6 (33,3%)	9 (20,5%)	0,33	1,94	0,57-6,60
	MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV			
SUDÁN	5 (29,4%)	8 (33,3%)	0,79	0,83	0,21-3,19
SEMIFINO	6 (33,3%)	3 (14,3%)	0,25	3,00	0,62-14,37
	mic. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	8 (33,3%)	5 (11,9%)	0,05	3,70	1,04-13,06
SEMIFINO	3 (14,3%)	9 (20,5%)	0,73	0,64	0,15-2,69

MAC. MOD/SEV: Presencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

NO MACROES: Ausencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

mic. MOD/SEV: Presencia de microesteatosis (grado moderado o severo)

TABLA 10: Estudio comparativo de la asociación del antecedente personal “diabetes mellitus” con la presencia y el tipo de esteatosis.

DIABETES	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	Odds Ratio	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)
SUDÁN MÁXIMO	2 (4,9%)	1 (2,4%)	0,61	2,10	0,18-24,12
SUDÁN MÍNIMO	1 (2,7%)	2 (4,3%)	1,00	0,61	0,05-7,01
SEMIFINO MAXIMO	1 (2,6%)	2 (4,5%)	1,00	0,55	0,04-6,34
SEMIFINO MÍNIMO	1 (2,9%)	2 (4,1%)	1,00	0,71	0,06-8,18
	MAC. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	2 (11,8%)	1 (2,4%)	0,19	5,46	0,46-64,77
SEMIFINO	1 (5,6%)	2 (4,5%)	1,00	1,23	0,10-14,54
	MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV			
SUDÁN	2 (11,8%)	0	0,16		
SEMIFINO	1 (5,6%)	0	0,46		
	mic. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	0	1 (2,4%)	1,00		
SEMIFINO	0	2 (4,5%)	1,00		

MAC. MOD/SEV: Presencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

NO MACROES: Ausencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

mic. MOD/SEV: Presencia de microesteatosis (grado moderado o severo)

TABLA 11: Estudio comparativo de la asociación del antecedente personal “ingesta de alcohol” con la presencia y el tipo de esteatosis.

ALCOHOL	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	Odds Ratio	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)
SUDÁN MÁXIMO	3 (7,3%)	1 (2,4%)	0,35	3,23	0,32-32,47
SUDÁN MÍNIMO	3 (8,1%)	1 (2,2%)	0,31	3,97	0,39-39,86
SEMIFINO MÁXIMO	3 (7,7%)	1 (2,3%)	0,33	3,58	0,35-35,95
SEMIFINO MÍNIMO	3 (8,8%)	1 (2,0%)	0,30	4,64	0,46-46,69
	MAC. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	2 (11,8%)	1 (2,4%)	0,19	5,46	0,46-64,77
SEMIFINO	2 (11,1%)	1 (2,3%)	0,19	5,37	0,45-63,42
	MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV			
SUDÁN	2 (11,8%)	1 (4,2%)	0,55	3,06	0,25-36,87
SEMIFINO	2 (11,1%)	1 (4,8%)	0,58	2,5	0,20-30,11
	mic. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	1 (4,2%)	1 (2,4%)	1,00	1,78	0,10-29,86
SEMIFINO	1 (4,8%)	1 (2,3%)	0,54	2,15	0,12-36,14

MAC. MOD/SEV: Presencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

NO MACROES: Ausencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

mic. MOD/SEV: Presencia de microesteatosis (grado moderado o severo)

TABLA 12: Estudio comparativo de la asociación del antecedente personal “fumador” con la presencia y el tipo de esteatosis.

FUMADOR	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	Odds Ratio	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)
SUDÁN MÁXIMO	3 (7,3%)	8 (19,0%)	0,11	0,33	0,08-1,36
SUDÁN MÍNIMO	2 (5,4%)	9 (19,6%)	0,10	0,23	0,04-1,16
SEMIFINO MÁXIMO	2 (5,1%)	9 (20,5%)	0,04	0,21	0,04-1,04
SEMIFINO MÍNIMO	1 (2,9%)	10 (20,4%)	0,02	0,11	0,01-0,97
	MAC. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	1 (5,9%)	8 (19,0%)	0,26	0,26	0,03-2,30
SEMIFINO	1 (5,6%)	9 (20,5%)	0,25	0,22	0,02-1,95
	MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV			
SUDÁN	1 (5,9%)	2 (8,3%)	1,00	0,68	0,05-8,25
SEMIFINO	1 (5,6%)	1 (4,8%)	1,00	1,17	0,06-20,26
	mic. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	2 (8,3%)	8 (19,0%)	0,30	0,38	0,07-1,99
SEMIFINO	1 (4,8%)	9 (20,5%)	0,14	0,19	0,02-1,64

MAC. MOD/SEV: Presencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

NO MACROES: Ausencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

mic. MOD/SEV: Presencia de microesteatosis (grado moderado o severo)

TABLA 13: Estudio comparativo de la asociación del antecedente personal “broncopatía crónica” con la presencia y el tipo de esteatosis.

BRONCOPATÍA CRÓNICA	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	Odds Ratio	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)
SUDÁN MÁXIMO	1 (2,4%)	3 (7,1%)	0,61	0,32	0,03-3,26
SUDÁN MÍNIMO	1 (2,7%)	3 (6,5%)	0,62	0,39	0,03-3,99
SEMIFINO MÁXIMO	1 (2,6%)	3 (6,8%)	0,61	0,35	0,03-3,60
SEMIFINO MÍNIMO	0 (0%)	4 (8,2%)	0,14		
	MAC. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	0	3 (7,1%)	0,54		
SEMIFINO	0	3 (6,8%)	0,54		
	MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV			
SUDÁN	0	1 (4,2%)	1,00		
SEMIFINO	0	1 (4,8%)	1,00		
	mic. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	1 (4,2%)	3 (7,1%)	1,00	0,56	0,05-5,75
SEMIFINO	1 (4,8%)	3 (6,8%)	1,00	0,68	0,06-6,99

MAC. MOD/SEV: Presencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

NO MACROES: Ausencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

mic. MOD/SEV: Presencia de microesteatosis (grado moderado o severo)

TABLA 14: Estudio comparativo de la asociación de muerte por traumatismo craneoencefálico (TCE) con la presencia y el tipo de esteatosis..

TCE	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	Odds Ratio	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)
SUDÁN MÁXIMO	18 (43,9%)	17 (40,5%)	0,75	1,15	0,48-2,75
SUDÁN MÍNIMO	17 (45,9%)	18 (39,1%)	0,53	1,32	0,55-3,17
SEMIFINO MÁXIMO	18 (46,2%)	17 (38,6%)	0,49	1,36	0,56-3,26
SEMIFINO MÍNIMO	17 (50,0%)	18 (36,7%)	0,23	1,72	0,70-4,18
	MAC. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	6 (35,3%)	17 (40,5%)	0,71	0,80	0,24-2,58
SEMIFINO	7 (38,9%)	17 (38,6%)	0,98	1,01	0,32-3,11
	MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV			
SUDÁN	6 (35,3%)	12 (50,0%)	0,35	0,54	0,15-1,95
SEMIFINO	7 (38,9%)	11 (52,4%)	0,40	0,57	0,16-2,07
	mic. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	12 (50,0%)	17 (40,5%)	0,45	1,47	0,53-4,03
SEMIFINO	11 (52,4%)	17 (38,6%)	0,29	1,74	0,61-4,99

MAC. MOD/SEV: Presencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

NO MACROES: Ausencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

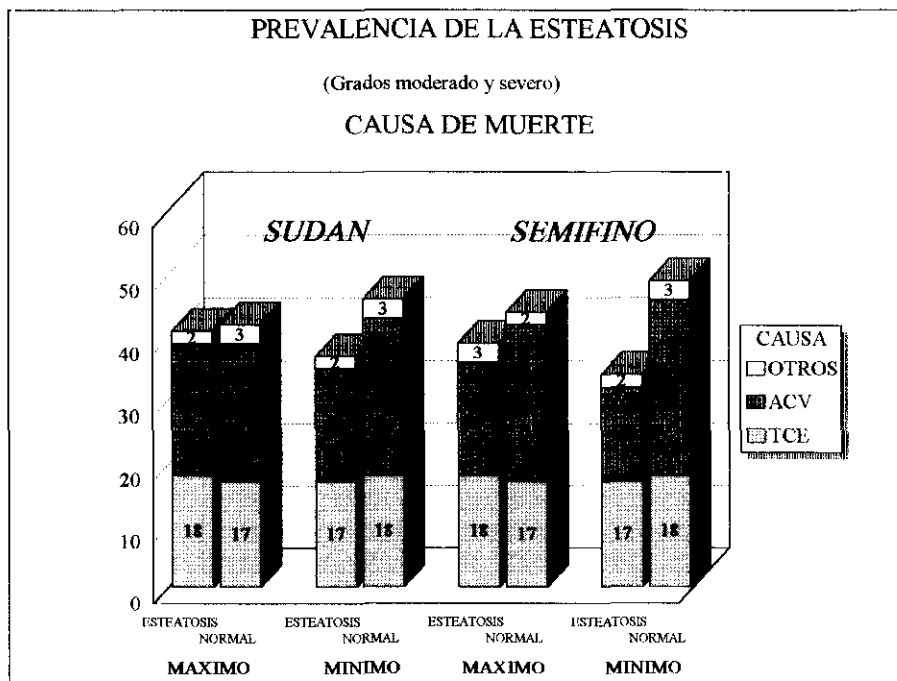
mic. MOD/SEV: Presencia de microesteatosis (grado moderado o severo)

TABLA 15: Estudio comparativo de la asociación de muerte por accidente cerebrovascular (ACV) con la presencia y el tipo de esteatosis.

ACV	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	Odds Ratio	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)
SUDÁN MÁXIMO	21 (51,2%)	22 (52,4%)	0,91	0,95	0,40-2,25
SUDÁN MÍNIMO	18 (48,6%)	25 (54,3%)	0,60	0,79	0,33-1,89
SEMIFINO MÁXIMO	18 (46,2%)	25 (56,8%)	0,33	0,65	0,27-1,55
SEMIFINO MÍNIMO	15 (44,1%)	28 (57,1%)	0,24	0,59	0,24-1,43
	MAC. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	11 (64,7%)	22 (52,4%)	0,39	1,66	0,52-5,34
SEMIFINO	11 (61,1%)	25 (56,8%)	0,75	1,19	0,38-3,65
	MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV			
SUDÁN	11 (64,7%)	10 ()	0,15	2,56	0,71-9,26
SEMIFINO	11 (61,1%)	7	0,08	3,14	0,84-11,67
	mic. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	10 (41,7%)	22 (52,4%)	0,40	0,64	0,23-1,78
SEMIFINO	7 (73,3%)	25 (56,8%)	0,07	0,38	0,12-1,12

MAC. MOD/SEV: Presencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)
 NO MACROES: Ausencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)
 mic. MOD/SEV: Presencia de microesteatosis (grado moderado o severo)

FIGURA 1: Causas de muerte en los donantes con hígados esteatósicos y en los donantes con hígados normales (o con cambios mínimos).



ANEXO 6: ESTUDIO ESTADÍSTICO COMPARATIVO ENTRE LAS VARIABLES DE LA CALIDAD DEL DONANTE Y LA ESTEATOSIS HEPÁTICA.

TABLA 1: Estudio comparativo de la asociación de la hipoxia con la presencia y el tipo de esteatosis.

HIPOXIA	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	Odds Ratio	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)
SUDÁN MÁXIMO	4 (10,0%)	4 (9,5%)	1,00	1,05	0,24-4,54
SUDÁN MÍNIMO	4 (11,1%)	4 (8,7%)	0,72	1,31	0,30-5,65
SEMIFINO MÁXIMO	5 (13,2%)	3 (6,8%)	0,46	2,07	0,46-9,30
SEMIFINO MÍNIMO	5 (15,2%)	3 (6,1%)	0,25	2,73	0,60-12,35
	MACROEST (grado mod/sev)	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	1 (6,3%)	4 (9,5%)	1,00	0,63	0,06-6,13
SEMIFINO	1 (5,9%)	3 (6,8%)	1,00	0,85	0,08-8,82
	MACROEST (grado mod/sev)	MICROEST (grado mod/sev)			
SUDÁN	1 (6,3%)	3 (12,5%)	0,63	0,46	0,04-4,93
SEMIFINO	1 (5,9%)	4 (19,0%)	0,35	0,26	0,02-2,63
	MICROEST (cualquier grado)	MACROEST (cualquier grado)			
SUDÁN	6 (13,0%)	1 (3,8%)	0,40	3,7	0,42-33,01
SEMIFINO	5 (13,5%)	1 (3,8%)	0,38	3,9	0,42-35,60
	MICROEST (grado mod/sev)	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	3 (12,5%)	4 (9,5%)	0,69	1,35	0,27-6,64
SEMIFINO	4 (19,0%)	3 (6,8%)	0,20	3,21	0,64-15,92

ABREVIATURAS EMPLEADAS EN LAS TABLAS DE ESTE ANEXO:

MACROEST (grado mod/sev): Presencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

MICROEST (grado mod/sev): Presencia de microesteatosis (grado moderado o severo)

MICROEST (Cualquier grado): Presencia de microesteatosis (grado muy leve, leve, moderado o severo)

MACROEST (Cualquier grado): Presencia de macroesteatosis (grado muy leve, leve, moderado o severo)

TABLA 2: Estudio comparativo de la asociación de la hipotensión con la presencia y el tipo de esteatosis.

HIPOTENSIÓN	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	Odds Ratio	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)
SUDÁN MÁXIMO	23 (57,5%)	19 (45,2%)	0,26	1,63	0,68-3,92
SUDÁN MÍNIMO	21 (58,3%)	21 (45,7%)	0,25	1,66	0,69-4,02
SEMIFINO MÁXIMO	21 (55,3%)	21 (47,7%)	0,49	1,35	0,56-3,23
SEMIFINO MÍNIMO	18 (54,5%)	24 (49,0%)	0,64	1,25	0,51-3,02
	MACROEST (grado mod/sev)	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	8 (50,0%)	19 (45,2%)	0,74	1,21	0,38-3,83
SEMIFINO	9 (52,9%)	21 (47,7%)	0,71	1,23	0,40-3,78
	MACROEST (grado mod/sev)	MICROEST (grado mod/sev)			
SUDÁN	8 (50,0%)	15 (62,5%)	0,43	0,60	0,16-2,16
SEMIFINO	9 (52,9%)	12 (57,1%)	0,79	0,84	0,23-3,05
	MICROEST (cualquier grado)	MACROEST (cualquier grado)			
SUDÁN	26 (56,5%)	10 (38,5%)	0,14	2,08	0,77-5,55
SEMIFINO	20 (54,1%)	10 (38,5%)	0,22	1,88	0,67-5,22
	MICROEST (grado mod/sev)	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	15 (62,5%)	19 (45,2%)	0,18	2,01	0,72-5,62
SEMIFINO	12 (57,1%)	21 (47,7%)	0,48	1,46	0,51-4,16

TABLA 3: Estudio comparativo de la asociación del antecedente de episodio de parada cardíaco-respiratoria (parada) con la presencia y el tipo de esteatosis.

PARADA	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	Odds Ratio	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)
SUDÁN MÁXIMO	5 (12,5%)	8 (19,0%)	0,41	0,60	0,18-2,04
SUDÁN MÍNIMO	5 (13,9%)	8 (17,4%)	0,66	0,76	0,22-2,57
SEMIFINO MÁXIMO	5 (13,2%)	8 (17,2%)	0,53	0,68	0,20-2,29
SEMIFINO MÍNIMO	4 (12,1%)	9 (18,4%)	0,45	0,61	0,17-2,18
	MACROEST (grado mod/sev)	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	0 (0%)	8 (19,0%)	0,061		
SEMIFINO	0 (0%)	13 (18,2%)	0,092		
	MACROEST (grado mod/sev)	MICROEST (grado mod/sev)			
SUDÁN	0 (0%)	5 (20,8%)	0,071		
SEMIFINO	0 (0%)	5 (23,8%)	0,052		
	MICROEST (cualquier grado)	MACROEST (cualquier grado)			
SUDÁN	10 (21,7%)	0 (0%)	0,010		
SEMIFINO	6 (16,2%)	3 (11,5%)	0,72	1,48	0,33-6,56
	MICROEST (grado mod/sev)	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	5 (20,8%)	8 (19,0%)	1,00	1,11	0,32-3,90
SEMIFINO	5 (23,8%)	13 (18,2%)	0,74	1,40	0,39-4,97

TABLA 4: Estudio comparativo de la asociación de la fiebre con la presencia y el tipo de esteatosis.

FIEBRE	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	Odds Ratio	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)
SUDÁN MÁXIMO	14 (35,0%)	11 (26,2%)	0,38	1,51	0,58-3,90
SUDÁN MÍNIMO	13 (36,1%)	12 (26,1%)	0,33	1,60	0,62-4,12
SEMIFINO MÁXIMO	13 (34,2%)	12 (27,3%)	0,49	1,38	0,54-3,56
SEMIFINO MÍNIMO	12 (36,4%)	13 (26,5%)	0,34	1,58	0,61-4,09
	MACROEST (grado mod/sev)	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	5 (31,3%)	11 (26,2%)	0,74	1,28	0,36-4,52
SEMIFINO	5 (29,4%)	12 (27,3%)	1,00	1,11	0,32-3,82
	MACROEST (grado mod/sev)	MICROEST (grado mod/sev)			
SUDÁN	5 (31,3%)	9 (37,5%)	0,68	0,75	0,19-2,89
SEMIFINO	5 (29,4%)	8 (38,1%)	0,57	0,67	0,17-2,65
	MICROEST (cualquier grado)	MACROEST (cualquier grado)			
SUDÁN	16 (34,8%)	6 (23,1%)	0,30	1,77	0,59-5,31
SEMIFINO	13 (35,1%)	8 (30,8%)	0,71	1,21	0,41-3,56
	MICROEST (grado mod/sev)	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	9 (37,5%)	11 (26,2%)	0,33	1,69	0,57-4,95
SEMIFINO	8 (38,1%)	12 (27,3%)	0,38	1,64	0,54-4,94

TABLA 5: Estudio comparativo de la asociación de la oliguria con la presencia y el tipo de esteatosis.

OLIGURIA	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	Odds Ratio	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)
SUDÁN MÁXIMO	10 (25,0%)	10 (23,8%)	0,90	1,06	0,38-2,92
SUDÁN MÍNIMO	9 (25,0%)	11 (23,9%)	0,90	1,06	0,38-2,92
SEMIFINO MÁXIMO	9 (23,7%)	11 (25,0%)	0,89	0,93	0,33-2,56
SEMIFINO MÍNIMO	9 (27,3%)	11 (22,4%)	0,62	1,29	0,46-3,58
	MACROEST (grado mod/sev)	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	3 (18,8%)	10 (23,8%)	1,00	0,73	0,17-3,12
SEMIFINO	4 (23,5%)	11 (25,0%)	1,00	0,92	0,24-3,42
	MACROEST (grado mod/sev)	MICROEST (grado mod/sev)			
SUDÁN	3 (18,8%)	7 (29,2%)	0,71	0,56	0,12-2,59
SEMIFINO	4 (23,5%)	5 (23,8%)	1,00	0,98	0,21-4,43
	MICROEST (cualquier grado)	MACROEST (cualquier grado)			
SUDÁN	14 (30,4%)	4 (15,4%)	0,15	2,40	0,69-8,28
SEMIFINO	10 (27,0%)	7 (26,9%)	0,99	1,00	0,32-3,11
	MICROEST (grado mod/sev)	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	7 (29,2%)	10 (23,8%)	0,63	1,31	0,42-4,08
SEMIFINO	5 (23,8%)	11 (25,0%)	0,91	0,93	0,27-3,15

TABLA 6: Estudio comparativo de la asociación de la anemia (hematocrito menor de 30) con la presencia y el tipo de esteatosis.

HTO<30	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	Odds Ratio	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)
SUDÁN MÁXIMO	15 (37,5%)	20 (47,6%)	0,35	0,66	0,27-1,59
SUDÁN MÍNIMO	14 (38,9%)	21 (45,7%)	0,54	0,75	0,31-1,83
SEMIFINO MÁXIMO	15 (39,5%)	20 (45,5%)	0,58	0,78	0,32-1,88
SEMIFINO MÍNIMO	14 (42,4%)	21 (42,9%)	0,96	0,98	0,40-2,39
	MACROEST (grado mod/sev)	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	5 (31,3%)	20 (47,6%)	0,26	0,50	0,14-1,69
SEMIFINO	6 (35,3%)	20 (45,5%)	0,47	0,65	0,20-2,08
	MACROEST (grado mod/sev)	MICROEST (grado mod/sev)			
SUDÁN	5 (31,3%)	10 (41,7%)	0,51	0,63	0,16-2,41
SEMIFINO	6 (35,3%)	9 (42,9%)	0,63	0,72	0,19-2,71
	MICROEST (cualquier grado)	MACROEST (cualquier grado)			
SUDÁN	19 (41,3%)	8 (30,8%)	0,37	1,58	0,57-4,38
SEMIFINO	15 (40,5%)	8 (30,8%)	0,43	1,53	0,53-4,42
	MICROEST (grado mod/sev)	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	10 (41,7%)	20 (47,6%)	0,64	0,78	0,28-2,16
SEMIFINO	9 (42,9%)	20 (45,5%)	0,84	0,90	0,31-2,56

TABLA 7: Estudio comparativo de la asociación de la leucocitosis con la presencia y el tipo de esteatosis.

LEUCOCITOSIS	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	Odds Ratio	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)
SUDÁN MÁXIMO	18 (45,0%)	23 (54,8%)	0,37	0,67	0,28-1,61
SUDÁN MÍNIMO	16 (44,4%)	25 (54,3%)	0,37	0,67	0,27-1,61
SEMIFINO MÁXIMO	18 (47,4%)	23 (54,3%)	0,65	0,82	0,34-1,95
SEMIFINO MÍNIMO	14 (42,4%)	27 (55,1%)	0,26	0,60	0,24-1,46
	MACROEST (grado mod/sev)	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	6 (37,5%)	23 (54,8%)	0,24	0,49	0,15-1,61
SEMIFINO	9 (52,9%)	23 (52,3%)	0,96	1,02	0,33-3,15
	MACROEST (grado mod/sev)	MICROEST (grado mod/sev)			
SUDÁN	6 (37,5%)	12 (50,0%)	0,44	0,60	0,16-2,18
SEMIFINO	9 (52,9%)	9 (42,9%)	0,54	1,50	0,41-5,42
	MICROEST (cualquier grado)	MACROEST (cualquier grado)			
SUDÁN	21 (45,7%)	12 (46,2%)	0,96	0,98	0,37-2,57
SEMIFINO	15 (40,5%)	13 (50,0%)	0,46	0,68	0,24-1,87
	MICROEST (grado mod/sev)	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	12 (50,0%)	23 (54,8%)	0,71	0,82	0,30-2,25
SEMIFINO	9 (42,9%)	23 (52,3%)	0,48	0,68	0,24-1,95

TABLA 8: Estudio comparativo de la asociación de la hipotermia con la presencia y el tipo de esteatosis.

HIPOTERMIA	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	Odds Ratio	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)
SUDÁN MÁXIMO	6 (15,0%)	11 (26,2%)	0,21	0,49	0,16-1,50
SUDÁN MÍNIMO	5 (13,9%)	12 (26,1%)	0,17	0,45	0,14-1,45
SEMIFINO MÁXIMO	6 (15,8%)	11 (25,0%)	0,30	0,56	0,18-1,70
SEMIFINO MÍNIMO	6 (18,2%)	11 (22,4%)	0,64	0,76	0,25-2,33
	MACROEST (grado mod/sev)	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	0 (0%)	11 (26,2%)	0,025		
SEMIFINO	1 (5,9%)	11 (25,0%)	0,15	0,18	0,02-1,58
	MACROEST (grado mod/sev)	MICROEST (grado mod/sev)			
SUDÁN	0 (0%)	6 (25,0%)	0,06		
SEMIFINO	1 (5,9%)	5 (23,8%)	0,19	0,20	0,02-1,90
	MICROEST (cualquier grado)	MACROEST (cualquier grado)			
SUDÁN	11 (23,9%)	2 (7,7%)	0,11	3,77	0,76-18,86
SEMIFINO	7 (18,9%)	1 (3,8%)	0,12	5,83	0,67-50,65
	MICROEST (grado mod/sev)	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	6 (25,0%)	11 (26,2%)	0,91	0,93	0,29-2,97
SEMIFINO	5 (23,8%)	11 (25,0%)	0,91	0,93	0,27-3,15

TABLA 9: Estudio comparativo de la asociación de la diabetes insípida con la presencia y el tipo de esteatosis.

DIABETES INSÍPIDA	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	Odds Ratio	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)
SUDÁN MÁXIMO	20 (50,0%)	17 (40,5%)	0,38	1,47	0,61-3,52
SUDÁN MÍNIMO	19 (52,8%)	18 (39,1%)	0,22	1,73	0,71-4,20
SEMIFINO MÁXIMO	20 (52,6%)	17 (38,6%)	0,20	1,76	0,73-4,25
SEMIFINO MÍNIMO	17 (51,5%)	20 (40,8%)	0,34	1,54	0,63-3,74
	MACROEST (grado mod/sev)	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	8 (50,0%)	17 (40,5%)	0,51	1,47	0,46-4,67
SEMIFINO	9 (52,9%)	17 (34,6%)	0,31	1,78	0,57-5,52
	MACROEST (grado mod/sev)	MICROEST (grado mod/sev)			
SUDÁN	8 (50,0%)	12 (50,0%)	1,00	1,00	0,8-3,54
SEMIFINO	9 (52,9%)	11 (52,4%)	0,97	1,02	0,28-3,68
	MICROEST (cualquier grado)	MACROEST (cualquier grado)			
SUDÁN	19 (41,3%)	12 (46,2%)	0,69	0,82	0,31-2,16
SEMIFINO	16 (43,2%)	12 (46,2%)	0,82	0,88	0,32-2,43
	MICROEST (grado mod/sev)	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	12 (50,0%)	17 (40,5%)	0,45	1,47	0,53-4,03
SEMIFINO	11 (52,4%)	17 (34,6%)	0,29	1,74	0,61-4,99

TABLA 10: Estudio comparativo de la asociación de la variable “donante de mala calidad o donante incierto” con la presencia y el tipo de esteatosis.

DONANTE INCIERTO	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	Odds Ratio	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)
SUDÁN MÁXIMO	14 (35,0%)	15 (35,7%)	0,94	0,96	0,39-2,39
SUDÁN MÍNIMO	13 (36,1%)	16 (34,8%)	0,90	1,05	0,42-2,63
SEMIFINO MÁXIMO	13 (34,2%)	14 (36,4%)	0,83	0,91	0,36-2,25
SEMIFINO MÍNIMO	12 (36,4%)	17 (34,7%)	0,87	1,07	0,42-2,70
	MACROEST (grado mod/sev)	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	3 (18,8%)	15 (35,7%)	0,34	0,41	0,10-1,69
SEMIFINO	4 (23,5%)	16 (36,4%)	0,34	0,53	0,15-1,93
	MACROEST (grado mod/sev)	MICROEST (grado mod/sev)			
SUDÁN	3 (18,8%)	11 (45,8%)	0,08	0,27	0,06-1,21
SEMIFINO	4 (23,5%)	9 (42,9%)	0,21	0,41	0,09-1,68
	MICROEST (cualquier grado)	MACROEST. (cualquier grado)			
SUDÁN	19 (41,3%)	4 (15,4%)	0,024	3,87	1,14-13,06
SEMIFINO	14 (37,8%)	6 (23,1%)	0,21	2,02	0,65-6,27
	MICROEST (grado mod/sev)	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	11 (45,8%)	15 (35,7%)	0,42	1,52	0,54-4,22
SEMIFINO	9 (42,9%)	16 (36,4%)	0,61	1,31	0,45-3,78

ANEXO 7 ESTUDIO ESTADÍSTICO COMPARATIVO ENTRE LAS VARIABLES DE DE LA ANALÍTICA DEL DONANTE Y LA ESTEATOSIS HEPÁTICA.

TABLA 1: Estudio comparativo del hematocrito y los leucocitos del donante con la presencia y el tipo de esteatosis.

Hto (media ± desv.estándar)	TÉCNICA	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p
TOTAL	SUDÁN MÁXIMO	34,1 ± 6,2	33,0 ± 7,9	0,51
33,5 ± 7,2	SUDÁN MÍNIMO	33,9 ± 6,3	33,2 ± 7,8	0,66
RANGO	SEMIFINO MÁXIMO	33,5 ± 6,4	33,6 ± 7,7	0,94
16,7 - 47,6	SEMIFINO MÍNIMO	32,8 ± 6,3	34,0 ± 7,7	0,47
		MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV	
	SUDÁN	36,1 ± 5,9	32,8 ± 6,2	0,12
	SEMIFINO	34,5 ± 6,7	32,7 ± 6,2	0,43
		MAC. MLEVE/SEV	mic. MLEVE/SEV	
	SUDÁN	34,3 ± 6,7	33,3 ± 7,5	0,58
	SEMIFINO	35,3 ± 6,8	33,7 ± 6,1	0,32
		MAC. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL	
	SUDÁN	36,1 ± 5,9	33,0 ± 7,9	0,18
	SEMIFINO	34,5 ± 6,7	33,6 ± 7,7	0,67
		mic. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL	
	SUDÁN	32,8 ± 6,2	33,0 ± 7,9	0,92
	SEMIFINO	32,7 ± 6,2	33,6 ± 7,7	0,66
LEUCOCITOS (media ± desv.estándar)	TÉCNICA	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p
TOTAL	SUDÁN MÁXIMO	10876 ± 4560	12538 ± 6124	0,18
11760 ± 5478	SUDÁN MÍNIMO	10639 ± 4634	12563 ± 5929	0,12
RANGO	SEMIFINO MÁXIMO	11021 ± 5145	12347 ± 5718	0,28
2500 - 30000	SEMIFINO MÍNIMO	10296 ± 4677	12656 ± 5777	0,06
		MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV	
	SUDÁN	10947 ± 5392	10837 ± 4167	0,94
	SEMIFINO	11920 ± 5417	10421 ± 4999	0,40
		MAC. MLEVE/SEV	mic. MLEVE/SEV	
	SUDÁN	12612 ± 6208	11714 ± 5187	0,52
	SEMIFINO	12076 ± 5658	10843 ± 4530	0,35
		MAC. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL	
	SUDÁN	10947 ± 5392	12538 ± 6124	0,40
	SEMIFINO	11920 ± 5417	12347 ± 5718	0,80
		mic. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL	
	SUDÁN	10837 ± 4167	12538 ± 6124	0,23
	SEMIFINO	10421 ± 4999	12347 ± 5718	0,19

MAC. MOD/SEV: Presencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

mic. MOD/SEV: Presencia de microesteatosis (grado moderado o severo)

MAC. MLEVE/SEV: Presencia de macroesteatosis (cualquier grado de severidad)

mic. MLEVE/SEV: Presencia de microesteatosis (cualquier grado de severidad)

TABLA 2: Estudio comparativo de los polimorfonucleares y la bilirrubina del donante con la presencia y el tipo de esteatosis.

PMN (media ± desv.estándar)	TÉCNICA	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	
TOTAL 79,9 ± 13,0 RANGO 8 - 95	SUDÁN MÁXIMO	80,8 ± 9,5	79,0 ± 15,4	0,59	
	SUDÁN MÍNIMO	80,0 ± 10,0	79,8 ± 14,8	0,96	
	SEMIFINO MÁXIMO	76,8 ± 17,4	82,1 ± 8,2	0,11	
	SEMIFINO MÍNIMO	79,1 ± 10,1	80,2 ± 14,4	0,76	
		MAC. MOD/SEV		mic. MOD/SEV	
	SUDÁN	77,8 ± 13,3	82,3 ± 7,0	0,37	
	SEMIFINO	78,6 ± 13,1	75,7 ± 20,0	0,69	
		MAC. MLEVE/SEV		mic. MLEVE/SEV	
	SUDÁN	81,0 ± 11,3	78,7 ± 14,7	0,55	
	SEMIFINO	80,4 ± 11,0	77,7 ± 15,7	0,54	
		MAC. MOD/SEV		HÍGADO NORMAL	
	SUDÁN	77,8 ± 13,3	79,0 ± 15,4	0,83	
	SEMIFINO	78,6 ± 13,1	82,1 ± 8,2	0,30	
		mic. MOD/SEV		HÍGADO NORMAL	
	SUDÁN	82,3 ± 7,0	79,0 ± 15,4	0,39	
	SEMIFINO	75,7 ± 20,0	82,1 ± 8,2	0,10	
Bilirrubina (media ± desv.estándar)	TÉCNICA	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	
TOTAL 1,30 ± 2,55 RANGO 0,1 - 21,4	SUDÁN MÁXIMO	1,1 ± 0,8	1,4 ± 3,4	0,53	
	SUDÁN MÍNIMO	1,0 ± 0,8	1,4 ± 3,3	0,47	
	SEMIFINO MÁXIMO	1,0 ± 0,7	1,5 ± 3,3	0,42	
	SEMIFINO MÍNIMO	0,9 ± 0,5	1,5 ± 3,2	0,32	
		MAC. MOD/SEV		mic. MOD/SEV	
	SUDÁN	0,8 ± 0,3	1,3 ± 1,0	0,068	
	SEMIFINO	0,8 ± 0,2	1,2 ± 1,0	0,088	
		MAC. MLEVE/SEV		mic. MLEVE/SEV	
	SUDÁN	0,8 ± 0,3	1,2 ± 1,2	0,054	
	SEMIFINO	1,0 ± 1,1	1,7 ± 3,7	0,36	
		MAC. MOD/SEV		HÍGADO NORMAL	
	SUDÁN	0,8 ± 0,3	1,4 ± 3,4	0,46	
	SEMIFINO	0,8 ± 0,2	1,5 ± 3,3	0,39	
		mic. MOD/SEV		HÍGADO NORMAL	
	SUDÁN	1,3 ± 1,0	1,4 ± 3,4	0,83	
	SEMIFINO	1,2 ± 1,0	1,5 ± 3,3	0,75	

MAC. MOD/SEV: Presencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

mic. MOD/SEV: Presencia de microesteatosis (grado moderado o severo)

MAC. MLEVE/SEV: Presencia de macroesteatosis (cualquier grado de severidad)

mic. MLEVE/SEV: Presencia de microesteatosis (cualquier grado de severidad)

TABLA 3: Estudio comparativo de la GOT y la GPT del donante con la presencia y el tipo de esteatosis.

GOT (media ± desv. estándar)	TÉCNICA	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	
TOTAL 78,1 ± 105,1 RANGO 12 - 632	SUDÁN MÁXIMO	56,5 ± 44,7	97,6 ± 136,3	0,07	
	SUDÁN MÍNIMO	58,4 ± 46,4	92,5 ± 131,4	0,11	
	SEMIFINO MÁXIMO	69,1 ± 97,3	85,4 ± 11,7	0,49	
	SEMIFINO MÍNIMO	73,9 ± 103,9	80,7 ± 106,9	0,78	
		MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV		
	SUDÁN	52,5 ± 50,9	59,0 ± 41,6	0,67	
	SEMIFINO	49,6 ± 49,9	83,8 ± 120,7	0,31	
		MAC. MLEVE/SEV	mic. MLEVE/SEV		
	SUDÁN	45,5 ± 44,0	78,5 ± 94,7	0,053	
	SEMIFINO	69,3 ± 84,0	75,6 ± 94,8	0,79	
		MAC. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL		
	SUDÁN	52,5 ± 50,9	97,6 ± 136,6	0,23	
	SEMIFINO	49,6 ± 49,9	85,4 ± 111,7	0,23	
		mic. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL		
SUDÁN	59,0 ± 41,6	97,6 ± 136,6	0,10		
SEMIFINO	83,8 ± 120,7	85,4 ± 111,7	0,95		
GPT (media ± desv. estándar)	TÉCNICA	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	
TOTAL 57,9 ± 102,2 RANGO 4 - 757	SUDÁN MÁXIMO	41,2 ± 43,7	72,9 ± 133,7	0,17	
	SUDÁN MÍNIMO	41,2 ± 43,6	70,7 ± 129,8	0,20	
	SEMIFINO MÁXIMO	49,4 ± 81,8	65,1 ± 117,4	0,50	
	SEMIFINO MÍNIMO	53,8 ± 87,4	60,6 ± 111,6	0,77	
		MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV		
	SUDÁN	39,0 ± 55,5	42,5 ± 37,1	0,81	
	SEMIFINO	38,0 ± 51,3	57,6 ± 98,5	0,48	
		MAC. MLEVE/SEV	mic. MLEVE/SEV		
	SUDÁN	36,8 ± 44,3	55,2 ± 74,8	0,28	
	SEMIFINO	44,3 ± 54,6	54,1 ± 78,9	0,60	
		MAC. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL		
	SUDÁN	39,0 ± 55,5	72,9 ± 133,7	0,38	
	SEMIFINO	38,0 ± 51,3	65,1 ± 117,4	0,39	
		mic. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL		
SUDÁN	42,5 ± 37,1	72,9 ± 133,7	0,28		
SEMIFINO	57,6 ± 98,5	65,1 ± 117,4	0,80		

MAC. MOD/SEV : Presencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

mic. MOD/SEV : Presencia de microesteatosis (grado moderado o severo)

MAC. MLEVE/SEV : Presencia de macroesteatosis (cualquier grado de severidad)

mic. MLEVE/SEV : Presencia de microesteatosis (cualquier grado de severidad)

TABLA 4: Estudio comparativo de la GGT y la PA del donante con la presencia y el tipo de esteatosis.

GGT (media ± desv.estándar)	TÉCNICA	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p
TOTAL 32,9 ± 38,3 RANGO 2 - 189	SUDÁN MÁXIMO	29,9 ± 36,2	35,9 ± 40,8	0,56
	SUDÁN MÍNIMO	30,4 ± 38,2	35,0 ± 38,9	0,66
	SEMIFINO MÁXIMO	29,9 ± 38,5	35,5 ± 38,6	0,59
	SEMIFINO MÍNIMO	29,4 ± 39,6	35,3 ± 37,8	0,57
		MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV	
	SUDÁN	36,2 ± 49,6	25,1 ± 22,2	0,43
	SEMIFINO	38,6 ± 49,1	21,3 ± 22,9	0,26
		MAC. MLEVE/SEV	mic. MLEVE/SEV	
	SUDÁN	42,3 ± 49,6	27,2 ± 23,3	0,15
	SEMIFINO	37,8 ± 44,0	29,7 ± 33,5	0,49
		MAC. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL	
	SUDÁN	36,2 ± 49,6	35,9 ± 40,8	0,98
	SEMIFINO	38,6 ± 49,1	35,5 ± 38,6	0,82
		mic. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL	
	SUDÁN	25,1 ± 22,2	35,9 ± 40,8	0,26
	SEMIFINO	21,3 ± 22,9	35,5 ± 38,6	0,22
PA (media ± desv.estándar)	TÉCNICA	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p
TOTAL 122,5 ± 76,1 RANGO 19 - 360	SUDÁN MÁXIMO	115,3 ± 58,2	128,5 ± 89,0	0,50
	SUDÁN MÍNIMO	117,3 ± 60,1	126,3 ± 86,8	0,65
	SEMIFINO MÁXIMO	108,7 ± 57,8	133,4 ± 87,3	0,21
	SEMIFINO MÍNIMO	110,1 ± 53,6	129,4 ± 86,1	0,34
		MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV	
	SUDÁN	112,3 ± 52,9	117,9 ± 64,3	0,80
	SEMIFINO	106,6 ± 53,8	110,7 ± 63,2	0,86
		MAC. MLEVE/SEV	mic. MLEVE/SEV	
	SUDÁN	121,3 ± 73,7	122,1 ± 67,8	0,96
	SEMIFINO	113,8 ± 52,9	115,1 ± 73,9	0,94
		MAC. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL	
	SUDÁN	112,3 ± 52,9	128,5 ± 89,0	0,54
	SEMIFINO	106,6 ± 53,8	133,4 ± 87,3	0,31
		mic. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL	
	SUDÁN	117,9 ± 64,3	128,5 ± 89,0	0,68
	SEMIFINO	110,7 ± 63,2	133,4 ± 87,3	0,38

MAC. MOD/SEV: Presencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

mic. MOD/SEV: Presencia de microesteatosis (grado moderado o severo)

MAC. MLEVE/SEV: Presencia de macroesteatosis (cualquier grado de severidad)

mic. MLEVE/SEV: Presencia de microesteatosis (cualquier grado de severidad)

TABLA 5: Estudio comparativo de la LDH y la creatinina del donante con la presencia y el tipo de esteatosis.

LDH (media \pm desv.estándar)	TÉCNICA	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p
TOTAL 487,0 \pm 403,7 RANGO 34 - 2490	SUDÁN MÁXIMO	484,5 \pm 318,7	489,2 \pm 468,5	0,96
	SUDÁN MÍNIMO	492,9 \pm 330,2	483,1 \pm 451,1	0,93
	SEMIFINO MÁXIMO	475,6 \pm 324,7	495,9 \pm 460,9	0,85
	SEMIFINO MÍNIMO	519,4 \pm 349,0	470,0 \pm 433,6	0,67
		MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV	
	SUDÁN	391,9 \pm 131,7	546,2 \pm 390,8	0,17
	SEMIFINO	392,4 \pm 136,7	546,0 \pm 418,0	0,23
		MAC. MLEVE/SEV	mic. MLEVE/SEV	
	SUDÁN	415,7 \pm 205,8	521,2 \pm 486,5	0,37
	SEMIFINO	526,0 \pm 509,0	432,9 \pm 348,5	0,48
		MAC. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL	
	SUDÁN	391,9 \pm 131,7	489,2 \pm 468,5	0,52
	SEMIFINO	392,4 \pm 136,7	495,9 \pm 460,9	0,47
		mic. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL	
SUDÁN	546,2 \pm 390,8	489,2 \pm 468,5	0,68	
SEMIFINO	546,0 \pm 418,0	495,9 \pm 460,9	0,73	
CREATININA (media \pm desv.estándar)	TÉCNICA	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p
TOTAL 1,08 \pm 0,45 RANGO 0,3 - 3,0	SUDÁN MÁXIMO	1,1 \pm 0,5	1,0 \pm 0,3	0,29
	SUDÁN MÍNIMO	1,1 \pm 0,5	1,0 \pm 0,3	0,36
	SEMIFINO MÁXIMO	1,1 \pm 0,5	1,0 \pm 0,3	0,17
	SEMIFINO MÍNIMO	1,2 \pm 0,5	0,9 \pm 0,3	0,058
		MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV	
	SUDÁN	1,0 \pm 0,6	1,1 \pm 0,4	0,69
	SEMIFINO	1,1 \pm 0,6	1,1 \pm 0,5	0,79
		MAC. MLEVE/SEV	mic. MLEVE/SEV	
	SUDÁN	1,0 \pm 0,5	1,0 \pm 0,4	0,90
	SEMIFINO	1,0 \pm 0,5	1,1 \pm 0,4	0,70
		MAC. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL	
	SUDÁN	1,0 \pm 0,6	1,0 \pm 0,3	0,72
	SEMIFINO	1,1 \pm 0,6	1,0 \pm 0,3	0,49
		mic. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL	
SUDÁN	1,1 \pm 0,4	1,0 \pm 0,3	0,19	
SEMIFINO	1,1 \pm 0,5	1,0 \pm 0,3	0,12	

MAC. MOD/SEV: Presencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

mic. MOD/SEV: Presencia de microesteatosis (grado moderado o severo)

MAC. MLEVE/SEV: Presencia de macroesteatosis (cualquier grado de severidad)

mic. MLEVE/SEV: Presencia de microesteatosis (cualquier grado de severidad)

TABLA 6: Estudio comparativo de las proteínas totales y la albúmina del donante con la presencia y el tipo de esteatosis.

PROTEÍNAS (media ± desv.estándar)	TÉCNICA	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p
TOTAL 5,55 ± 1,04 RANGO 3,2 - 8,2	SUDÁN MÁXIMO	5,4 ± 0,9	5,6 ± 1,1	0,65
	SUDÁN MÍNIMO	5,4 ± 0,9	5,6 ± 1,1	0,38
	SEMIFINO MÁXIMO	5,2 ± 1,0	5,7 ± 1,0	0,08
	SEMIFINO MÍNIMO	5,1 ± 0,8	5,7 ± 1,0	0,040
		MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV	
	SUDÁN	5,7 ± 0,8	5,2 ± 1,0	0,29
	SEMIFINO	5,3 ± 1,0	5,2 ± 1,0	0,88
		MAC. MLEVE/SEV	mic. MLEVE/SEV	
	SUDÁN	5,4 ± 0,8	5,5 ± 1,1	0,75
	SEMIFINO	5,5 ± 0,9	5,4 ± 1,0	0,88
		MAC. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL	
	SUDÁN	5,7 ± 0,8	5,6 ± 1,1	0,80
	SEMIFINO	5,3 ± 1,0	5,7 ± 1,0	0,21
		mic. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL	
	SUDÁN	5,2 ± 1,0	5,6 ± 1,1	0,38
	SEMIFINO	5,2 ± 1,0	5,7 ± 1,0	0,14
ALBÚMINA (media ± desv.estándar)	TÉCNICA	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p
TOTAL 3,18 ± 0,88 RANGO 1,4 - 5,4	SUDÁN MÁXIMO	3,2 ± 0,9	3,1 ± 0,8	0,82
	SUDÁN MÍNIMO	3,2 ± 0,9	3,1 ± 0,8	0,86
	SEMIFINO MÁXIMO	3,2 ± 0,9	3,1 ± 0,8	0,68
	SEMIFINO MÍNIMO	3,0 ± 0,7	3,2 ± 0,9	0,48
		MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV	
	SUDÁN	2,9 ± 0,5	3,4 ± 1,2	0,36
	SEMIFINO	3,0 ± 0,5	3,4 ± 1,2	0,37
		MAC. MLEVE/SEV	mic. MLEVE/SEV	
	SUDÁN	2,9 ± 0,5	3,5 ± 0,9	0,08
	SEMIFINO	3,0 ± 0,6	3,3 ± 1,0	0,32
		MAC. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL	
	SUDÁN	2,9 ± 0,5	3,1 ± 0,8	0,62
	SEMIFINO	3,0 ± 0,5	3,1 ± 0,8	0,72
		mic. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL	
	SUDÁN	3,4 ± 1,2	3,1 ± 0,8	0,49
	SEMIFINO	3,4 ± 1,2	3,1 ± 0,8	0,40

MAC. MOD/SEV: Presencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

mic. MOD/SEV: Presencia de microesteatosis (grado moderado o severo)

MAC. MLEVE/SEV: Presencia de macroesteatosis (cualquier grado de severidad)

mic. MLEVE/SEV: Presencia de microesteatosis (cualquier grado de severidad)

TABLA 7: Estudio comparativo del estudio de coagulación (tiempo de protrombina y cefalina) del donante con la presencia y el tipo de esteatosis.

PROTROMBINA (media ± desv. estándar)	TÉCNICA	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p
TOTAL 71,4% ± 17,1% RANGO 29% - 100%	SUDÁN MÁXIMO	71,8 ± 18,8	71,1 ± 15,6	0,86
	SUDÁN MÍNIMO	72,8 ± 19,3	70,3 ± 15,4	0,54
	SEMIFINO MÁXIMO	72,4 ± 18,7	70,6 ± 16,0	0,66
	SEMIFINO MÍNIMO	71,8 ± 19,9	71,2 ± 15,4	0,89
		MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV	
	SUDÁN	81,9 ± 10,9	65,4 ± 20,1	0,003
	SEMIFINO	81,9 ± 10,8	64,5 ± 20,3	0,004
		MAC. MLEVE/SEV	mic. MLEVE/SEV	
	SUDÁN	79,5 ± 13,6	67,5 ± 17,9	0,008
	SEMIFINO	80,1 ± 14,8	66,3 ± 18,2	0,004
		MAC. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL	
	SUDÁN	81,9 ± 10,9	71,1 ± 15,6	0,02
	SEMIFINO	81,9 ± 10,8	70,6 ± 16,0	0,01
		mic. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL	
	SUDÁN	65,4 ± 20,1	71,1 ± 15,6	0,23
	SEMIFINO	64,5 ± 20,3	70,6 ± 16,0	0,22
CEFALINA (media ± desv. estándar)	TÉCNICA	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p
TOTAL 31,2 ± 8,9 segundos RANGO 14 - 59 segundos	SUDÁN MÁXIMO	31,6 ± 6,8	30,8 ± 10,7	0,72
	SUDÁN MÍNIMO	31,9 ± 7,1	30,6 ± 10,2	0,60
	SEMIFINO MÁXIMO	33,0 ± 7,8	29,8 ± 9,6	0,18
	SEMIFINO MÍNIMO	33,7 ± 8,1	29,7 ± 9,2	0,10
		MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV	
	SUDÁN	28,6 ± 3,2	33,3 ± 7,7	0,034
	SEMIFINO	31,3 ± 7,7	33,6 ± 8,1	0,57
		MAC. MLEVE/SEV	mic. MLEVE/SEV	
	SUDÁN	28,4 ± 7,8	33,0 ± 9,3	0,10
	SEMIFINO	30,0 ± 10,6	32,0 ± 8,8	0,51
		MAC. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL	
	SUDÁN	28,6 ± 3,2	30,8 ± 10,6	0,52
	SEMIFINO	31,3 ± 7,7	29,8 ± 9,6	0,58
		mic. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL	
	SUDÁN	33,3 ± 7,7	30,8 ± 10,6	0,38
	SEMIFINO	33,6 ± 8,1	29,8 ± 9,6	0,17

MAC. MOD/SEV: Presencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

mic. MOD/SEV: Presencia de microesteatosis (grado moderado o severo)

MAC. MLEVE/SEV: Presencia de macroesteatosis (cualquier grado de severidad)

mic. MLEVE/SEV: Presencia de microesteatosis (cualquier grado de severidad)

TABLA 8: Estudio comparativo del estudio de coagulación (fibrinógeno y plaquetas) del donante con la presencia y el tipo de esteatosis.

FIBRINÓGENO (media ± desv. estándar)	TÉCNICA	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p
TOTAL 328 ± 170 RANGO 76 - 846	SUDÁN MÁXIMO	301,4 ± 153,3	348,8 ± 183,1	0,33
	SUDÁN MÍNIMO	275,1 ± 124,0	357,4 ± 187,1	0,10
	SEMIFINO MÁXIMO	293,5 ± 162,4	350,9 ± 175,0	0,23
	SEMIFINO MÍNIMO	273,8 ± 124,5	353,3 ± 184,5	0,07
		MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV	
	SUDÁN	363,2 ± 135,5	272,5 ± 156,7	0,20
	SEMIFINO	426,4 ± 203,4	221,9 ± 72,4	0,038
		MAC. MLEVE/SEV	mic. MLEVE/SEV	
	SUDÁN	385,8 ± 173,0	306,8 ± 169,9	0,15
	SEMIFINO	371,4 ± 198,4	293,2 ± 144,9	0,17
		MAC. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL	
	SUDÁN	363,2 ± 135,5	348,8 ± 183,1	0,84
	SEMIFINO	426,4 ± 203,4	350,9 ± 175,0	0,32
		mic. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL	
	SUDÁN	272,5 ± 156,7	348,8 ± 183,1	0,17
	SEMIFINO	221,9 ± 72,4	350,9 ± 175,0	0,001
PLAQUETAS (media ± desv. estándar)	TÉCNICA	ESTEATOSIS x 10 ³	HÍGADO NORMAL x 10 ³	p
TOTAL X10³ 162,6 ± 77,2 RANGO 30 - 393	SUDÁN MÁXIMO	157,1 ± 71,2	168,3 ± 83,5	0,54
	SUDÁN MÍNIMO	153,7 ± 70,6	170,0 ± 82,3	0,37
	SEMIFINO MÁXIMO	148,3 ± 71,8	175,1 ± 80,4	0,14
	SEMIFINO MÍNIMO	144,3 ± 67,4	174,7 ± 81,4	0,10
		MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV	
	SUDÁN	161,9 ± 70,1	154,3 ± 73,2	0,75
	SEMIFINO	147,0 ± 70,5	149,4 ± 74,6	0,92
		MAC. MLEVE/SEV	mic. MLEVE/SEV	
	SUDÁN	168,2 ± 70,5	166,5 ± 83,6	0,93
	SEMIFINO	153,6 ± 69,1	166,3 ± 82,0	0,55
		MAC. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL	
	SUDÁN	161,9 ± 70,1	168,3 ± 83,5	0,80
	SEMIFINO	147,0 ± 70,5	175,1 ± 80,4	0,23
		mic. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL	
	SUDÁN	154,3 ± 73,2	168,3 ± 83,5	0,51
	SEMIFINO	149,4 ± 74,6	175,1 ± 80,4	0,24

MAC. MOD/SEV: Presencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

mic. MOD/SEV: Presencia de microesteatosis (grado moderado o severo)

MAC. MLEVE/SEV: Presencia de macroesteatosis (cualquier grado de severidad)

mic. MLEVE/SEV: Presencia de microesteatosis (cualquier grado de severidad)

TABLA 9: Estudio comparativo del pH y la presión parcial de oxígeno del donante con la presencia y el tipo de esteatosis.

pH (media ± desv. estándar)	TÉCNICA	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	
TOTAL 7,38 ± 0,10 RANGO 6,90 - 7,66	SUDÁN MÁXIMO	7,38 ± 0,09	7,38 ± 0,11	0,97	
	SUDÁN MÍNIMO	7,36 ± 0,07	7,39 ± 0,11	0,21	
	SEMIFINO MÁXIMO	7,35 ± 0,11	7,40 ± 0,08	0,020	
	SEMIFINO MÍNIMO	7,34 ± 0,12	7,40 ± 0,08	0,019	
		MAC. MOD/SEV		mic. MOD/SEV	
	SUDÁN	7,34 ± 0,09	7,40 ± 0,08	0,08	
	SEMIFINO	7,34 ± 0,09	7,35 ± 0,13	0,68	
		MAC. MLEVE/SEV		mic. MLEVE/SEV	
	SUDÁN	7,36 ± 0,09	7,38 ± 0,11	0,33	
	SEMIFINO	7,36 ± 0,08	7,38 ± 0,12	0,52	
		MAC. MOD/SEV		HÍGADO NORMAL	
	SUDÁN	7,34 ± 0,09	7,38 ± 0,11	0,28	
	SEMIFINO	7,34 ± 0,09	7,40 ± 0,08	0,02	
		mic. MOD/SEV		HÍGADO NORMAL	
SUDÁN	7,40 ± 0,08	7,38 ± 0,11	0,49		
SEMIFINO	7,35 ± 0,13	7,40 ± 0,08	0,08		
PpO₂ (media ± desv. estándar)	TÉCNICA	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	
TOTAL 161 ± 104 RANGO 54 - 515	SUDÁN MÁXIMO	145 ± 77	175 ± 121	0,22	
	SUDÁN MÍNIMO	133 ± 67	180 ± 120	0,038	
	SEMIFINO MÁXIMO	134 ± 65	181 ± 122	0,037	
	SEMIFINO MÍNIMO	134 ± 70	177 ± 117	0,052	
		MAC. MOD/SEV		mic. MOD/SEV	
	SUDÁN	125 ± 45	156 ± 90	0,27	
	SEMIFINO	125 ± 38	141 ± 79	0,50	
		MAC. MLEVE/SEV		mic. MLEVE/SEV	
	SUDÁN	135 ± 68	159 ± 101	0,33	
	SEMIFINO	141 ± 56	169 ± 110	0,23	
		MAC. MOD/SEV		HÍGADO NORMAL	
	SUDÁN	125 ± 45	175,2 ± 121,4	0,03	
	SEMIFINO	125 ± 38	181,9 ± 122,7	0,01	
		mic. MOD/SEV		HÍGADO NORMAL	
SUDÁN	156 ± 90	175,2 ± 121,4	0,52		
SEMIFINO	141 ± 79	181,9 ± 122,7	0,19		

MAC. MOD/SEV: Presencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

mic. MOD/SEV: Presencia de microesteatosis (grado moderado o severo)

MAC. MLEVE/SEV: Presencia de macroesteatosis (cualquier grado de severidad)

mic. MLEVE/SEV: Presencia de microesteatosis (cualquier grado de severidad)

TABLA 10: Estudio comparativo del exceso de bases (Beb) y la glucemia del donante con la presencia y el tipo de esteatosis.

Beb (media ± desv. estándar)	TÉCNICA	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p
TOTAL - 1,7 ± 3,2 RANGO -8,9 - 6,9	SUDÁN MÁXIMO	-1,9 ± 3,5	-1,6 ± 3,5	0,72
	SUDÁN MÍNIMO	-1,8 ± 3,5	-1,7 ± 3,1	0,90
	SEMIFINO MÁXIMO	-1,9 ± 3,4	-1,6 ± 3,1	0,72
	SEMIFINO MÍNIMO	-2,0 ± 2,7	-1,6 ± 3,5	0,64
		MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV	
	SUDÁN	-0,9 ± 2,9	-2,6 ± 3,8	0,24
	SEMIFINO	-1,2 ± 2,6	-2,6 ± 3,9	0,35
		MAC. MLEVE/SEV	mic. MLEVE/SEV	
	SUDÁN	-1,2 ± 3,7	-2,3 ± 3,2	0,24
	SEMIFINO	-0,9 ± 2,7	-2,6 ± 3,5	0,09
		MAC. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL	
	SUDÁN	-0,9 ± 2,9	-1,64 ± 3,0	0,52
	SEMIFINO	-1,2 ± 2,6	-1,65 ± 3,1	0,70
		mic. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL	
SUDÁN	-2,6 ± 3,8	-1,64 ± 3,0	0,07	
SEMIFINO	-2,6 ± 3,9	-1,65 ± 3,1	0,39	
GLUCOSA (media ± desv. estándar)	TÉCNICA	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p
TOTAL 173,4 ± 86,7 RANGO 67 - 650	SUDÁN MÁXIMO	194 ± 105	155 ± 62	0,052
	SUDÁN MÍNIMO	198 ± 107	155 ± 62	0,032
	SEMIFINO MÁXIMO	193 ± 106	156 ± 63	0,063
	SEMIFINO MÍNIMO	199 ± 112	156 ± 61	0,068
		MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV	
	SUDÁN	232 ± 141	171 ± 70	0,09
	SEMIFINO	224 ± 133	169 ± 73	0,14
		MAC. MLEVE/SEV	mic. MLEVE/SEV	
	SUDÁN	195 ± 115	158 ± 65	0,09
	SEMIFINO	212 ± 113	153 ± 68	0,016
		MAC. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL	
	SUDÁN	232 ± 141	155,2 ± 62,5	0,07
	SEMIFINO	224 ± 133	156,4 ± 63,2	0,01
		mic. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL	
SUDÁN	171 ± 70	155,2 ± 62,5	0,35	
SEMIFINO	169 ± 73	156,4 ± 63,2	0,46	

MAC. MOD/SEV: Presencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

mic. MOD/SEV: Presencia de microesteatosis (grado moderado o severo)

MAC. MLEVE/SEV: Presencia de macroesteatosis (cualquier grado de severidad)

mic. MLEVE/SEV: Presencia de microesteatosis (cualquier grado de severidad)

TABLA 11: Estudio comparativo del sodio y el potasio del donante con la presencia y el tipo de esteatosis.

SODIO (media ± desv. estándar)	TÉCNICA	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	
TOTAL 148 ± 12,6 RANGO 113 - 188	SUDÁN MÁXIMO	148 ± 13	148 ± 11	0,91	
	SUDÁN MÍNIMO	149 ± 13	147 ± 11	0,49	
	SEMIFINO MÁXIMO	149 ± 13	147 ± 11	0,48	
	SEMIFINO MÍNIMO	149 ± 14	148 ± 11	0,69	
		MAC. MOD/SEV		mic. MOD/SEV	
	SUDÁN	152 ± 14	146 ± 13	0,21	
	SEMIFINO	152 ± 13	148 ± 13	0,40	
		MAC. MLEVE/SEV		mic. MLEVE/SEV	
	SUDÁN	151 ± 11	147 ± 13	0,25	
	SEMIFINO	152 ± 11	147 ± 12	0,21	
		MAC. MOD/SEV		HÍGADO NORMAL	
	SUDÁN	152 ± 14	148,6 ± 11,5	0,34	
	SEMIFINO	152 ± 13	147,5 ± 11,9	0,25	
		mic. MOD/SEV		HÍGADO NORMAL	
SUDÁN	146 ± 13	148,6 ± 11,5	0,47		
SEMIFINO	148 ± 13	147,5 ± 11,9	0,87		
POTASIO (media ± desv. estándar)	TÉCNICA	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	
TOTAL 3,8 ± 0,7 RANGO 2,2 - 6,6	SUDÁN MÁXIMO	3,9 ± 0,7	3,8 ± 0,8	0,36	
	SUDÁN MÍNIMO	4,0 ± 0,7	3,7 ± 0,8	0,07	
	SEMIFINO MÁXIMO	4,0 ± 0,7	3,7 ± 0,8	0,19	
	SEMIFINO MÍNIMO	4,0 ± 0,7	3,7 ± 0,7	0,14	
		MAC. MOD/SEV		mic. MOD/SEV	
	SUDÁN	4,0 ± 0,4	3,9 ± 0,8	0,83	
	SEMIFINO	3,9 ± 0,4	4,0 ± 0,8	0,80	
		MAC. MLEVE/SEV		mic. MLEVE/SEV	
	SUDÁN	3,8 ± 0,4	3,7 ± 0,7	0,56	
	SEMIFINO	3,9 ± 0,4	3,8 ± 0,9	0,93	
		MAC. MOD/SEV		HÍGADO NORMAL	
	SUDÁN	4,0 ± 0,4	3,8 ± 0,8	0,43	
	SEMIFINO	3,9 ± 0,4	3,7 ± 0,8	0,43	
		mic. MOD/SEV		HÍGADO NORMAL	
SUDÁN	3,9 ± 0,8	3,8 ± 0,8	0,48		
SEMIFINO	4,0 ± 0,8	3,7 ± 0,8	0,23		

MAC. MOD/SEV: Presencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

mic. MOD/SEV: Presencia de microesteatosis (grado moderado o severo)

MAC. MLEVE/SEV: Presencia de macroesteatosis (cualquier grado de severidad)

mic. MLEVE/SEV: Presencia de microesteatosis (cualquier grado de severidad)

ANEXO 8: ESTUDIO ESTADÍSTICO COMPARATIVO ENTRE EL EMPLEO DE FÁRMACOS EN EL DONANTE Y LA ESTEATOSIS.

TABLA 1: Estudio comparativo del empleo de dopamina y dobutamina con la presencia y el tipo de esteatosis.

DOPAMINA	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	Odds Ratio	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)
SUDÁN MÁXIMO	28 (70,0%)	27 (64,3%)	0,58	1,29	0,51-3,26
SUDÁN MÍNIMO	24 (66,7%)	31 (67,4%)	0,94	0,96	0,38-2,44
SEMIFINO MÁXIMO	26 (68,4%)	29 (65,9%)	0,81	1,12	0,44-2,82
SEMIFINO MÍNIMO	22 (66,7%)	33 (67,3%)	0,94	0,96	0,37-2,47
	MACROEST (grado mod/sev)	MICROEST (grado mod/sev)			
SUDÁN	11 (68,8%)	17 (70,8%)	1,00	0,90	0,22-3,58
SEMIFINO	11 (64,7%)	15 (71,4%)	0,66	0,73	0,18-2,89
	MICROEST (cualquier grado)	MACROEST (cualquier grado)			
SUDÁN	32 (69,6%)	16 (61,5%)	0,49	1,42	0,52-3,91
SEMIFINO	28 (75,7%)	17 (65,4%)	0,37	1,64	0,54-4,96
	MACROEST (grado mod/sev)	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	11 (68,8%)	27 (64,3%)	0,75	1,22	0,35-4,18
SEMIFINO	11 (64,7%)	29 (65,9%)	0,66	0,73	0,18-2,89
	MICROEST (grado mod/sev)	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	17 (70,8%)	27 (64,3%)	0,59	1,34	0,45-3,98
SEMIFINO	15 (71,4%)	29 (65,9%)	0,65	1,29	0,41-4,01
DOBUTAMINA	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	Odds Ratio	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)
SUDÁN MÁXIMO	8 (20,0%)	7 (16,7%)	0,69	1,25	0,40-3,83
SUDÁN MÍNIMO	8 (22,2%)	7 (15,2%)	0,41	1,59	0,51-4,90
SEMIFINO MÁXIMO	9 (23,7%)	6 (13,6%)	0,24	1,96	0,62-6,14
SEMIFINO MÍNIMO	7 (21,2%)	8 (16,3%)	0,57	1,37	0,44-4,25
	MACROEST (grado mod/sev)	MICROEST (grado mod/sev)			
SUDÁN	2 (12,5%)	6 (20,0%)	0,43	0,42	0,07-2,45
SEMIFINO	3 (17,6%)	6 (28,6%)	0,47	0,53	0,11-2,56
	MICROEST (cualquier grado)	MACROEST (cualquier grado)			
SUDÁN	9 (19,6%)	4 (15,4%)	0,75	1,33	0,36-4,86
SEMIFINO	9 (24,6%)	4 (15,4%)	0,39	1,76	0,48-6,50
	MACROEST (grado mod/sev)	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	2 (12,5%)	7 (16,7%)	1,00	0,71	0,13-3,86
SEMIFINO	3 (17,6%)	6 (13,6%)	0,69	1,35	0,29-6,17
	MICROEST (grado mod/sev)	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	6 (20,0%)	7 (16,7%)	0,52	1,66	0,48-5,70
SEMIFINO	6 (28,6%)	6 (13,6%)	0,17	2,53	0,70-9,10

MACROEST (grado mod/sev): Presencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

MICROEST (grado mod/sev): Presencia de microesteatosis (grado moderado o severo)

MICROEST (Cualquier grado): Presencia de microesteatosis (grado muy leve, leve, moderado o severo)

MACROEST (Cualquier grado): Presencia de macroesteatosis (grado muy leve, leve, moderado o severo)

TABLA 2: Estudio comparativo del empleo de dopamina a dosis mayores de 10 µgr/kg/min y el uso de dobuta y/o noradrenalina, con la presencia y el tipo de esteatosis.

DOPAMINA > 10µgr/kg/min	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	Odds Ratio	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)
SUDÁN MÁXIMO	10 (25,0%)	14 (33,3%)	0,40	0,66	0,25-1,74
SUDÁN MÍNIMO	9 (25,0%)	15 (32,6%)	0,45	0,68	0,26-1,82
SEMIFINO MÁXIMO	11 (28,9%)	13 (29,5%)	0,95	0,97	0,37-2,52
SEMIFINO MÍNIMO	8 (24,2%)	16 (32,7%)	0,41	0,66	0,24-1,78
	MACROEST. (grado mod/sev)	MICROEST. (grado mod/sev)			
SUDÁN	4 (25,0%)	6 (25,0%)	1,00	1,00	0,23-4,30
SEMIFINO	5 (29,4%)	6 (28,6%)	1,00	1,04	0,25-4,26
	MICROEST (cualquier grado)	MACROEST (grado mod/sev)			
SUDÁN	15 (32,6%)	7 (26,9%)	0,61	1,31	0,45-3,80
SEMIFINO	13 (35,1%)	6 (23,1%)	0,30	1,80	0,58-5,61
	MACROEST. (grado mod/sev)	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	4 (25,0%)	14 (33,3%)	0,75	0,66	0,18-2,44
SEMIFINO	5 (29,4%)	13 (29,5%)	0,99	0,99	0,29-3,39
	MICROEST. (grado mod/sev)	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	6 (25,0%)	14 (33,3%)	0,48	0,66	0,21-2,05
SEMIFINO	6 (28,6%)	13 (29,5%)	0,93	0,95	0,30-3,00
DOBUTAMINA y/o NORADRENALINA	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	Odds Ratio	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)
SUDÁN MÁXIMO	9 (22,5%)	10 (23,8%)	0,88	0,92	0,33-2,59
SUDÁN MÍNIMO	9 (25,0%)	10 (21,7%)	0,72	1,20	0,42-3,35
SEMIFINO MÁXIMO	10 (26,3%)	9 (20,5%)	0,53	1,38	0,49-3,88
SEMIFINO MÍNIMO	8 (24,2%)	11 (22,4%)	0,85	1,10	0,39-3,13
	MACROEST. (grado mod/sev)	MICROEST. (grado mod/sev)			
SUDÁN	3 (18,8%)	6 (25,0%)	0,71	0,69	0,14-3,29
SEMIFINO	4 (23,5%)	6 (28,6%)	1,00	0,76	0,17-3,33
	MICROEST (cualquier grado)	MACROEST (grado mod/sev)			
SUDÁN	10 (21,7%)	6 (23,1%)	0,89	0,92	0,29-2,92
SEMIFINO	10 (27,0%)	5 (19,2%)	0,47	1,55	0,46-5,24
	MACROEST. (grado mod/sev)	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	3 (18,8%)	10 (23,8%)	1,00	0,73	0,17-3,12
SEMIFINO	4 (23,5%)	9 (20,5%)	1,00	1,19	0,31-4,56
	MICROEST. (grado mod/sev)	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	6 (25,0%)	10 (23,8%)	0,91	1,06	0,33-3,42
SEMIFINO	6 (28,6%)	9 (20,5%)	0,53	1,55	0,46-5,14

MACROEST (grado mod/sev): Presencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

MICROEST (grado mod/sev): Presencia de microesteatosis (grado moderado o severo)

MICROEST (Cualquier grado): Presencia de microesteatosis (grado muy leve, leve, moderado o severo)

MACROEST (Cualquier grado): Presencia de macroesteatosis (grado muy leve, leve, moderado o severo)

TABLA 3: Estudio comparativo del empleo de vasopresina y corticoides con la presencia y el tipo de esteatosis.

VASOPRESINA		ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	Odds Ratio	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)
SUDÁN MÁXIMO		18 (45,0%)	18 (42,9%)	0,84	1,09	0,45-2,61
SUDÁN MÍNIMO		16 (44,4%)	20 (43,5%)	0,93	1,04	0,43-2,50
SEMIFINO MÁXIMO		18 (47,4%)	18 (40,9%)	0,55	1,30	0,54-3,12
SEMIFINO MÍNIMO		16 (48,5%)	20 (40,8%)	0,49	1,36	0,56-3,32
		MACROEST (grado mod/sev)	MICROEST. (grado mod/sev)			
SUDÁN		6 (37,5%)	12 (50,0%)	0,44	0,60	0,16-2,18
SEMIFINO		7 (41,2%)	11 (52,4%)	0,49	0,63	0,17-2,31
		MICROEST (cualquier grado)	MACROEST (cualquier grado)			
SUDÁN		20 (43,5%)	11 (42,3%)	0,92	1,04	0,39-2,77
SEMIFINO		17 (45,9%)	11 (42,3%)	0,77	1,15	0,42-3,18
		MACROEST (grado mod/sev)	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN		6 (37,5%)	18 (42,9%)	0,71	0,80	0,24-2,60
SEMIFINO		7 (41,2%)	18 (40,9%)	0,98	1,01	0,32-3,15
		MICROEST. (grado mod/sev)	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN		12 (50,0%)	18 (42,9%)	0,57	1,33	0,48-3,64
SEMIFINO		11 (52,4%)	18 (40,9%)	0,38	1,58	0,55-4,52
CORTICOIDES		ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	Odds Ratio	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)
PREEXTRACCIÓN SUDÁN		9 (32,1%)	6 (18,8%)	0,23	2,05	0,62-6,74
PREEXTRACCIÓN SEMIFINO		8 (32,0%)	6 (18,6%)	0,20	2,19	0,64-7,42
SUDÁN MÁXIMO		10 (25,6%)	8 (19,0%)	0,47	1,46	0,51-4,20
SUDÁN MÍNIMO		10 (28,6%)	8 (17,4%)	0,23	1,90	0,65-5,47
SEMIFINO MÁXIMO		10 (27,0%)	8 (18,2%)	0,34	1,66	0,58-4,78
SEMIFINO MÍNIMO		8 (25,0%)	10 (20,4%)	0,62	1,30	0,45-3,75
		MACROEST (grado mod/sev)	MICROEST. (grado mod/sev)			
SUDÁN		3 (20,0%)	7 (29,2%)	0,52	0,60	0,13-2,83
SEMIFINO		2 (12,5%)	8 (38,1%)	0,13	0,23	0,04-1,30
		MICROEST (cualquier grado)	MACROEST (cualquier grado)			
SUDÁN		11 (23,9%)	5 (20,0%)	0,70	1,25	0,38-4,13
SEMIFINO		10 (27,0%)	5 (20,0%)	0,52	1,48	0,43-5,01
		MACROEST (grado mod/sev)	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN		3 (20,0%)	8 (19,0%)	1,00	1,06	0,24-4,67
SEMIFINO		2 (12,5%)	8 (18,2%)	0,71	0,64	0,12-3,40
		MICROEST. (grado mod/sev)	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN		7 (29,2%)	8 (19,0%)	0,34	1,75	0,54-5,63
SEMIFINO		8 (38,1%)	8 (18,2%)	0,08	2,76	0,86-8,89

MACROEST (grado mod/sev): Presencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

MICROEST (grado mod/sev): Presencia de microesteatosis (grado moderado o severo)

MICROEST (Cualquier grado): Presencia de microesteatosis (grado muy leve, leve, moderado o severo)

MACROEST (Cualquier grado): Presencia de macroesteatosis (grado muy leve, leve, moderado o severo)

TABLA 4: Estudio comparativo entre el empleo de noradrenalina y la presencia y el tipo de esteatosis.

NORADRENALINA	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	Odds Ratio	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)
PREEXTRACCIÓN SUDÁN	1 (3,6%)	3 (9,4%)	0,61	0,35	0,03-3,65
PREEXTRACCIÓN SEMIFINO	1 (4,0%)	1 (2,9%)	1,00	1,37	0,08-23,09
SUDÁN MÁXIMO	3 (7,7%)	4 (9,5%)	1,00	0,79	0,16-3,78
SUDÁN MÍNIMO	3 (8,6%)	4 (8,7%)	1,00	0,98	0,20-4,71
SEMIFINO MÁXIMO	3 (8,1%)	4 (9,1%)	1,00	0,88	0,18-4,22
SEMIFINO MÍNIMO	3 (9,4%)	4 (8,2%)	1,00	1,16	0,24-5,58
	MACROEST (grado mod/sev)	MICROEST (grado mod/sev)			
SUDÁN	1 (6,7%)	2 (8,3%)	1,00	0,78	0,06-9,49
SEMIFINO	1 (6,3%)	2 (9,5%)	1,00	0,63	0,05-7,67
	MICROEST (cualquier grado)	MACROEST (cualquier grado)			
SUDÁN	4 (8,7%)	2 (8,0%)	1,00	1,09	0,18-6,44
SEMIFINO	3 (8,1%)	1 (4,0%)	0,64	2,11	0,20-21,60
	MACROEST (grado mod/sev)	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	1 (6,7%)	4 (9,5%)	1,00	0,67	0,06-6,60
SEMIFINO	1 (6,3%)	4 (9,1%)	1,00	0,66	0,06-6,45
	MICROEST (grado mod/sev)	HÍGADO NORMAL			
SUDÁN	2 (8,3%)	4 (9,5%)	1,00	0,86	0,14-5,10
SEMIFINO	2 (9,5%)	4 (9,1%)	1,00	1,05	0,17-6,26

MACROEST (grado mod/sev): Presencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

MICROEST (grado mod/sev): Presencia de microesteatosis (grado moderado o severo)

MICROEST (Cualquier grado): Presencia de microesteatosis (grado muy leve, leve, moderado o severo)

MACROEST (Cualquier grado): Presencia de macroesteatosis (grado muy leve, leve, moderado o severo)

TABLA 5: Estudio comparativo de las dosis máximas de dopamina y dobutamina con la presencia y el tipo de esteatosis.

DOPAMINA (media ± desv. estánd.)		TÉCNICA	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p
TOTAL (µg/kg/min) 6,32 ± 6,92 RANGO (µg/kg/min) 0 - 30		PREEXTRAC. SUDÁN	6,34 ± 6,78	6,34 ± 6,96	0,99
		PREEXTRAC. SEMIFINO	5,98 ± 6,45	6,14 ± 6,80	0,92
		SUDÁN MÁXIMO	6,31 ± 6,91	6,33 ± 7,01	0,99
		SUDÁN MÍNIMO	6,26 ± 7,25	6,36 ± 6,73	0,94
		SEMIFINO MÁXIMO	6,54 ± 7,13	6,13 ± 6,81	0,79
		SEMIFINO MÍNIMO	6,23 ± 7,32	6,38 ± 6,71	0,92
			MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV	
		SUDÁN	7,03 ± 8,86	5,84 ± 5,39	0,60
		SEMIFINO	6,91 ± 8,77	6,24 ± 5,68	0,78
			MAC. MLEVE/SEV	mic. MLEVE/SEV	
		SUDÁN	6,20 ± 8,05	6,88 ± 6,75	0,70
		SEMIFINO	5,78 ± 7,44	7,94 ± 7,26	0,25
			MAC. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL	
		SUDÁN	7,03 ± 8,86	6,3 ± 7,0	0,80
		SEMIFINO	6,91 ± 8,77	6,1 ± 6,8	0,94
			mic. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL	
		SUDÁN	5,84 ± 5,39	6,3 ± 7,0	0,92
		SEMIFINO	6,24 ± 5,68	6,1 ± 6,8	0,71
DOBUTAMINA (media ± desv. estánd.)		TÉCNICA	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p
TOTAL (µg/kg/min) 1,41 ± 4,48 RANGO (µg/kg/min) 0 - 32		PREEXTRAC. SUDÁN	2,28 ± 1,24	0,65 ± 2,02	0,21
		PREEXTRAC. SEMIFINO	2,96 ± 7,07	0,39 ± 1,11	0,08
		SUDÁN MÁXIMO	2,21 ± 6,08	0,65 ± 1,82	0,12
		SUDÁN MÍNIMO	2,46 ± 6,37	0,59 ± 1,75	0,09
		SEMIFINO MÁXIMO	2,59 ± 6,33	0,39 ± 1,05	0,041
		SEMIFINO MÍNIMO	2,32 ± 6,32	0,80 ± 2,35	0,20
			MAC. MOD/SEV	mic. MOD/SEV	
		SUDÁN	0,91 ± 2,63	3,08 ± 7,50	0,20
		SEMIFINO	1,44 ± 3,36	3,52 ± 7,94	0,32
			MAC. MLEVE/SEV	mic. MLEVE/SEV	
		SUDÁN	1,06 ± 2,80	1,83 ± 5,59	0,51
		SEMIFINO	1,06 ± 2,80	2,21 ± 6,15	0,37
			MAC. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL	
		SUDÁN	0,91 ± 2,63	0,65 ± 1,82	0,80
		SEMIFINO	1,44 ± 3,36	0,39 ± 1,05	0,54
			mic. MOD/SEV	HÍGADO NORMAL	
		SUDÁN	3,08 ± 7,50	0,65 ± 1,82	0,28
		SEMIFINO	3,52 ± 7,94	0,39 ± 1,05	0,08

MAC. MOD/SEV: Presencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

mic. MOD/SEV: Presencia de microesteatosis (grado moderado o severo)

MAC. MLEVE/SEV: Presencia de macroesteatosis (cualquier grado de severidad)

mic. MLEVE/SEV: Presencia de microesteatosis (cualquier grado de severidad)

TABLA 6: Estudio comparativo del tiempo de estancia en la UCI (en horas) con la presencia y el tipo de esteatosis.

TIEMPO UCI (media ± desv.estánd.)	TÉCNICA	ESTEATOSIS	HÍGADO NORMAL	p	
TOTAL (horas) 63,2 ± 55,3 RANGO (horas) 10 - 284	PREEXTR. SUDÁN	46,1 ± 43,3	76,8 ± 69,4	0,043	
	PREEXTR. SEMIFINO	48,9 ± 42,9	69,2 ± 67,2	0,16	
	SUDÁN MÁXIMO	47,4 ± 38,0	78,2 ± 64,8	0,010	
	SUDÁN MÍNIMO	47,4 ± 38,8	75,6 ± 63,1	0,015	
	SEMIFINO MÁXIMO	50,1 ± 41,2	74,5 ± 63,5	0,040	
	SEMIFINO MÍNIMO	45,5 ± 33,7	75,1 ± 63,6	0,008	
		MAC. MOD/SEV		mic. MOD/SEV	
	SUDÁN	37,6 ± 21,8	54,0 ± 45,0	0,13	
	SEMIFINO	46,4 ± 33,6	53,1 ± 47,0	0,62	
		MAC. MLEVE/SEV		mic. MLEVE/SEV	
	SUDÁN	58,3 ± 58,4	62,5 ± 54,7	0,76	
	SEMIFINO	48,8 ± 34,6	66,9 ± 56,5	0,12	

MAC. MOD/SEV: Presencia de macroesteatosis (grado moderado o severo)

mic. MOD/SEV: Presencia de microesteatosis (grado moderado o severo)

MAC. MLEVE/SEV: Presencia de macroesteatosis (cualquier grado de severidad)

mic. MLEVE/SEV: Presencia de microesteatosis (cualquier grado de severidad)

ANEXO 9: EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA DE LA BILIRRUBINA, LA PROTROMBINA, LA GOT Y LA GPT.

FIGURA 1: Evolución diaria de los valores de bilirrubina (en mg/dl) después del trasplante.

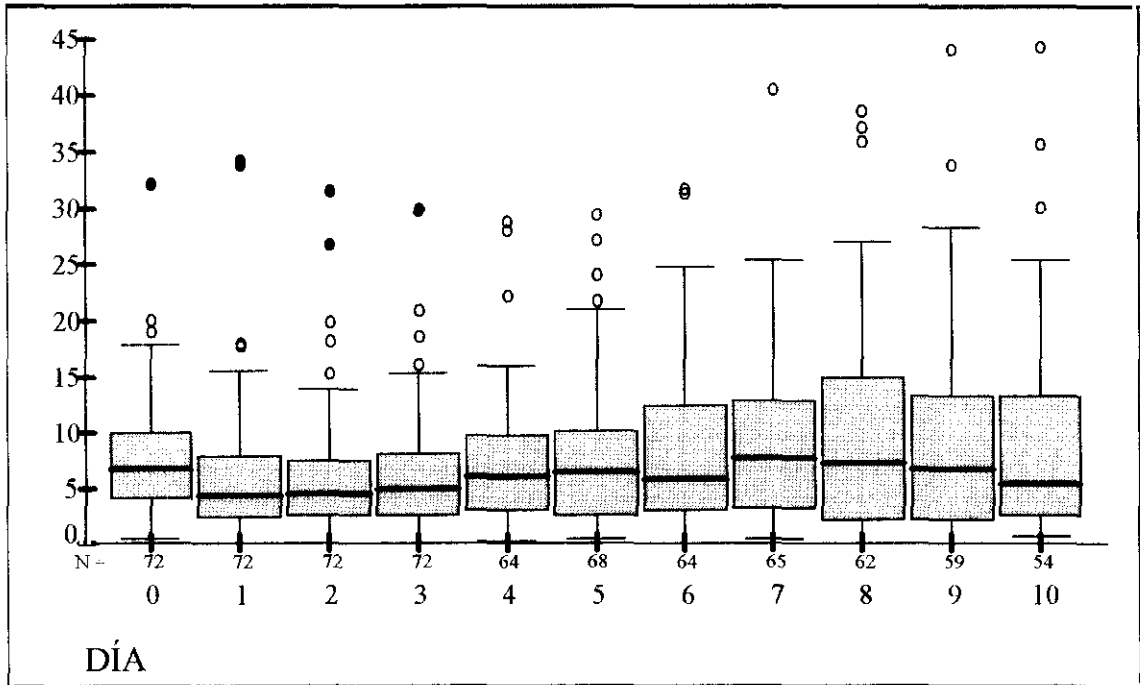


FIGURA 2: Evolución diaria de los valores del tiempo de protrombina (en %) después del trasplante.

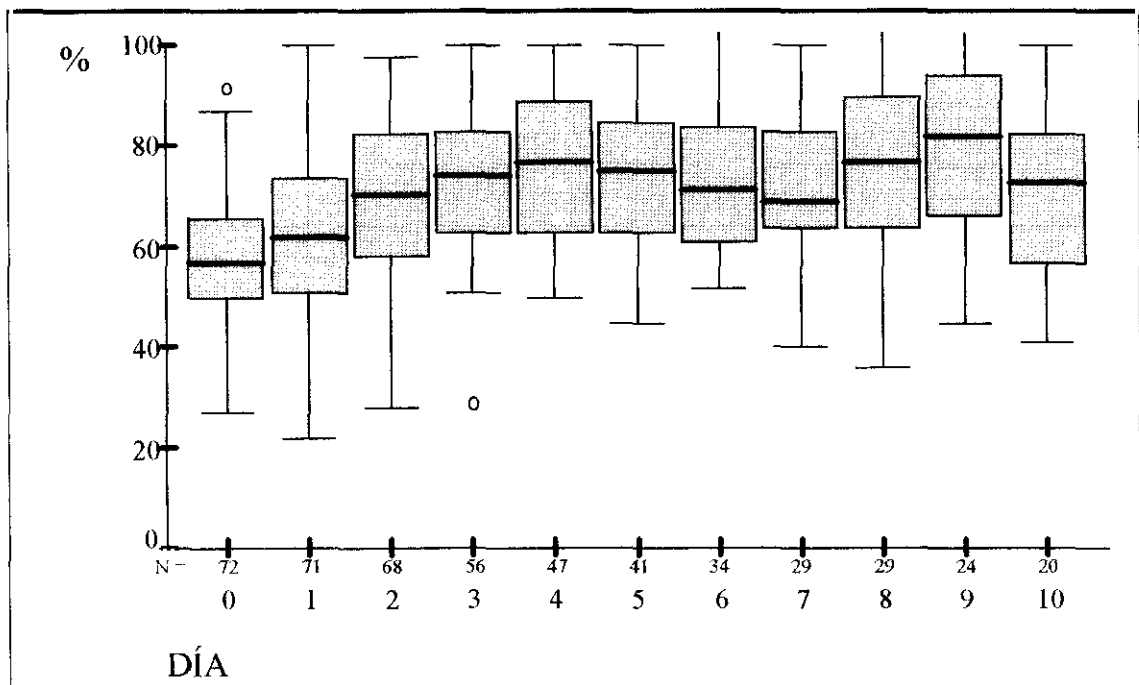


FIGURA 3: Evolución diaria de los valores de la GOT (en UI) después del trasplante.

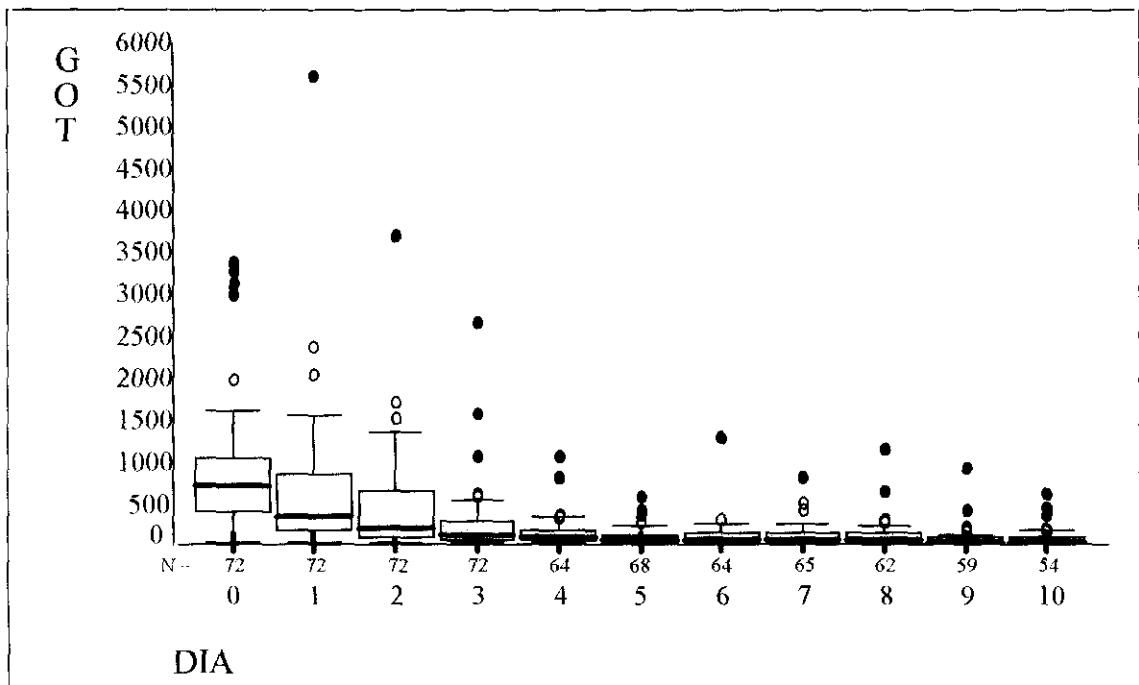
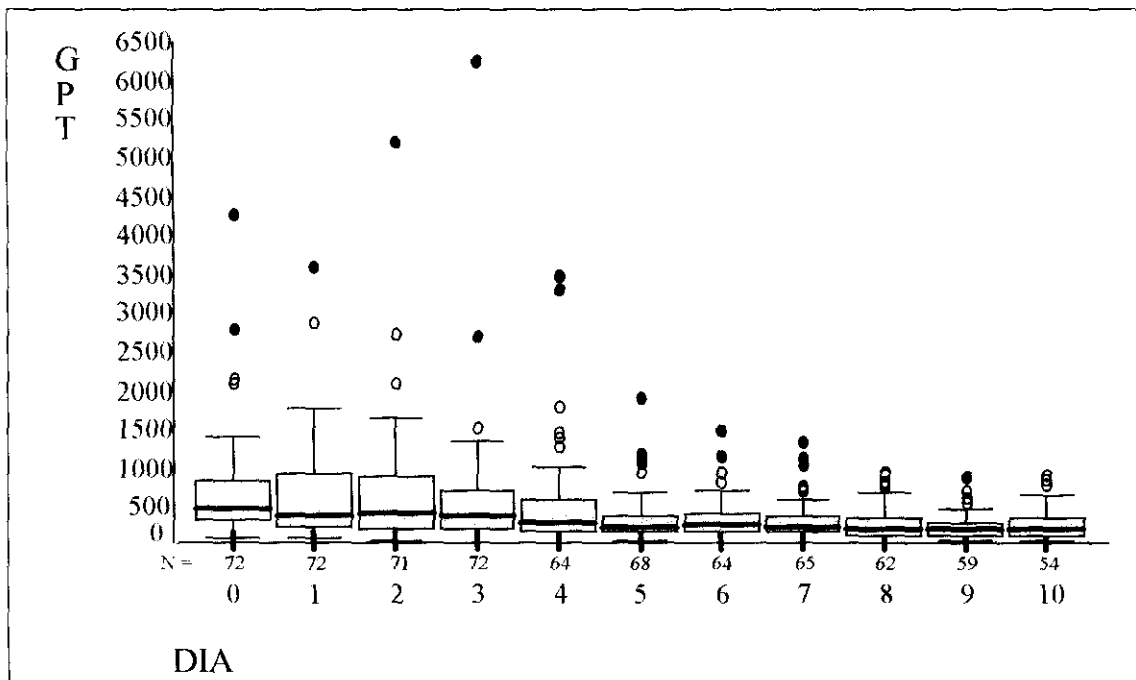


FIGURA 4: Evolución diaria de los valores de la GPT (en UI) después del trasplante.



ANEXO 10: ESTUDIO ESTADÍSTICO DE LA RELACIÓN DE VARIABLES DEL DONANTE Y VARIABLES INTRAOPERATORIAS CON LA FUNCIÓN DEL INJERTO.

TABLA 1: Estudio de la asociación entre las variables del donante y la función del injerto.

VARIABLES DEL DONANTE	DISFUNCIÓN INICIAL		FUNCIÓN NORMAL		p
	Media	Desv. estándar	Media	Desv. estándar	
EDAD	35,5	± 22,4	37,9	± 19,3	0,64
PESO	67,4	± 22,6	65,8	± 19,7	0,76
IMC	26,1	± 5,4	24,5	± 4,2	0,15
TIEMPO DE UCI	56,8	± 46,7	72,0	± 62,0	0,30
DOSIS DOPAMINA	4,6	± 5,0	6,5	± 7,3	0,27
DOSIS DOBUTAMINA	1,7	± 4,3	0,7	± 1,9	0,33
LEUCOCITOS	12347	± 6375	12026	± 5025	0,82
BILIRRUBINA	1,2	± 1,3	1,4	± 3,1	0,74
GOT	48,4	± 36,1	90,6	± 127,5	0,040
GPT	41,1	± 31,0	67,6	± 126,7	0,33
GGT	33,4	± 48,1	34,3	± 36,9	0,93
PA	135,7	± 84,9	116,6	± 873,9	0,40
LDH	479,7	± 249,4	461,9	± 427,4	0,88
CREATININA	1,2	± 0,5	1,0	± 0,3	0,10
PROTEINAS	5,7	± 1,0	5,5	± 1,0	0,69
ALBÚMINA	3,2	± 1,6	3,2	± 0,6	0,94
% DE PROTROMBINA	71,2	± 20,1	70,8	± 16,4	0,93
CEFALINA	31,2	± 7,5	31,0	± 10,3	0,96
FIBRINOGENO	270,5	± 125,2	363,0	± 191,5	0,06
PLAQUETAS	184,0	± 83,0	163,4	± 76,3	0,33
pH	7,36	± 0,05	7,39	± 0,11	0,33
PpO2	113,7	± 28,0	182,1	± 117,4	0,000
EXCESO DE BASES	-3,3	± 3,0	-1,2	± 3,2	0,039
GLUCEMIA	182,6	± 78,5	161,3	± 64,8	0,25
SODIO	149,8	± 15,7	146,7	± 9,9	0,43
POTASIO	3,9	± 0,8	3,8	± 0,7	0,93

TABLA 2: Estudio de la asociación entre las variables de los tiempos quirúrgicos y la función del injerto.

TIEMPOS	DISFUNCIÓN INICIAL	FUNCIÓN NORMAL	p
ISQUEMIA FRÍA	394,3 ± 136,0	349,4 ± 147,4	0,22
ISQUEMIA CALIENTE	61,3 ± 8,1	62,7 ± 13,9	0,64
ISQUEMIA TOTAL	455,6 ± 136,6	412,2 ± 150,2	0,24
REP. PORTA-ARTERIA	61,9 ± 16,9	70,2 ± 27,9	0,19
FASE ANHEPATICA	81,7 ± 18,6	81,9 ± 25,9	0,96

TABLA 3: Estudio de la asociación entre las transfusiones intraoperatorias y la función del injerto.

TRANSFUSIONES	DISFUNCIÓN INICIAL	FUNCIÓN NORMAL	p
SANGRE	10,2 ± 7,6	12,1 ± 17,2	0,60
PLASMA	23,3 ± 15,3	30,5 ± 26,5	0,23
PLAQUETAS	9,3 ± 8,7	8,8 ± 12,0	0,87
CRIOPRECIPITADOS	3,7 ± 6,0	3,8 ± 7,7	0,95

TABLA 4: Estudio de la asociación entre la reperfusión y la función del injerto.

PERFUSIÓN	DISFUNCIÓN INICIAL	FUNCIÓN NORMAL	p
VOL. DE PERFUSIÓN	3657 ± 1017	3948 ± 1016	0,27
TIEMPO PERFUSIÓN	31,6 ± 21,5	27,5 ± 10,5	0,29

TABLA 5: Estudio de la asociación entre la edad del receptor y la función del injerto.

	DISFUNCIÓN INICIAL	FUNCIÓN NORMAL	p
EDAD DEL RECEPTOR	36,1 ± 18,8	42,5 ± 14,2	0,15

TABLA 6: Estudio de la asociación entre las variables cualitativas y la función del injerto.

VARIABLE	DISFUNCIÓN INICIAL		FUNCIÓN NORMAL		p	Riesgo Relativo	Intervalo de confianza (95%)
	n	%	n	%			
SEXO (VARÓN)	14	60,9	29	59,2	0,89	1,04	0,52-2,09
EDAD < 18	5	21,7	6	12,2	0,31	1,54	0,72-3,27
EDAD > 45	8	34,8	18	36,7	0,87	0,94	0,32-1,92
IMC > 27	7	30,4	12	24,5	0,59	1,22	0,59-2,49
CAUSA(TCE)	9	40,9	21	46,7	0,65	0,85	0,42-1,71
INCIERTO	6	27,3	19	38,8	0,35	0,69	0,30-1,53
DOPAMINA	13	59,1	32	65,3	0,61	0,83	0,41-1,67
DOPA < 10 µg/kg/min	4	18,2	15	30,6	0,27	0,60	0,23-1,56
DOBUTAMINA	4	18,2	9	18,4	1,00	0,99	0,40-2,44
DOBT.Y/O NORA.	7	31,8	10	20,4	0,30	1,48	0,72-3,02
NORADRENAL.	3	14,3	4	8,2	0,42	1,5	0,58-3,84
VASOPRESINA	8	36,4	21	42,9	0,60	0,82	0,39-1,71

DOPAMINA: Empleo de dopamina

DOBUTAMINA: Empleo de dobutamina

DOBT.Y/O NORA: Empleo de dobutamina y/o noradrenalina

NORADRENAL.: Empleo de noradrenalina

VASOPRESINA: Empleo de vasopresina

ANEXO 11: ESTUDIO COMPARATIVO DE LA RELACIÓN DEL GRADO DE SEVERIDAD Y EL TIPO DE ESTEATOSIS CON LA FUNCIÓN DEL INJERTO

TABLA 1: Estudio de cohortes de la relación entre la presencia de esteatosis en los tres momentos de la biopsia y la función del injerto.

ESTEATOSIS	DISFUNCIÓN INICIAL		FUNCIÓN NORMAL		p	Riesgo Relativo	Intervalo de confianza (95%)
	n	%	n	%			
PREXTRACCIÓN							
SUDÁN	11	78,6	7	20,0	0,00014	6,31	2,02-19,68
SEMIFINO	9	69,2	6	17,1	0,00115	4,95	1,80-13,55
EN BANCO							
SUDÁN	16	72,7	11	25,0	0,00023	3,85	1,73-8,57
SEMIFINO	12	63,2	11	24,4	0,00343	3,05	1,40-6,66
POSTREPERFUSIÓN							
SUDÁN	15	75	11	23,4	0,00008	4,73	1,95-11,46
SEMIFINO	13	68,4	10	21,3	0,00030	4,05	1,77-9,23

TABLA 2: Estudio de cohortes de la relación entre el tamaño de la esteatosis moderada o severa y la función del injerto.

ESTEATOSIS	DISFUNCIÓN INICIAL		FUNCIÓN NORMAL		p	Riesgo Relativo	Intervalo de confianza (95%)
	n	%	n	%			
ESTEATOSIS MODERADA O SEVERA							
Macroest. (Sudán)	6	35,3	3	21,4	0,45	1,33	0,71-2,48
Microest. (Sudán)	11	64,7	11	78,6			
Macroest. (semif.)	6	37,5	4	30,8	1,00	1,14	0,58-2,20
Microest. (semif.)	10	62,5	9	69,2			

TABLA 3: Estudio de cohortes de la relación del tipo de esteatosis, en cualquier grado de severidad, con la función del injerto.

ESTEATOSIS	DISFUNCIÓN INICIAL		FUNCIÓN NORMAL		p	Riesgo Relativo	Intervalo de confianza (95%)
	n	%	n	%			
ESTEATOSIS MUY LEVE, LEVE, MODERADA O SEVERA							
Macroest. (Sudán)	8	36,4	11	27,5	0,47	0,77	0,39-1,52
Microest. (Sudán)	14	63,6	29	72,5			
Macroest. (semif.)	8	42,1	11	31,4	0,43	0,74	0,36-1,53
Microest. (semif.)	11	57,9	24	68,6			

TABLA 4: Estudio de cohortes de la relación entre la macroesteatosis (en cualquier grado de severidad) y la función del injerto.

ESTEATOSIS	DISFUNCIÓN INICIAL		FUNCIÓN NORMAL		p	Riesgo Relativo	Intervalo de confianza (95%)
	n	%	n	%			
MACROESTEATOSIS MUY LEVE, LEVE, MODERADA O SEVERA							
Macroest. (Sudán)	8	34,8	11	22,4	0,27	1,48	0,75-2,93
No macroest. (Sudán)	15	65,2	38	77,6			
Macroest. (semif.)	8	34,8	11	22,4	0,27	1,48	0,75-2,93
No macroest. (semif.)	15	65,2	38	77,6			

TABLA 5: Estudio de cohortes de la relación entre la macroesteatosis, en grados moderado o severo, y la función del injerto. Se analiza la macroesteatosis como factor de riesgo independiente.

ESTEATOSIS	DISFUNCIÓN INICIAL		FUNCIÓN NORMAL		p	Riesgo Relativo	Intervalo de confianza (95%)
	n	%	n	%			
MACROESTEATOSIS MODERADA O SEVERA							
Macroest. (Sudán)	6	50,0	3	7,9	0,003	4,55	1,90-10,89
Normal (Sudán)	6	50,0	35	92,1			
Macroest. (semif.)	6	46,2	4	10,0	0,008	3,68	1,58-8,58
Normal (semif.)	7	53,8	36	90,0			

TABLA 6: Estudio de cohortes de la relación entre la microesteatosis, en cualquier grado de severidad, y la función del injerto.

ESTEATOSIS	DISFUNCION INICIAL		FUNCION NORMAL		p	Riesgo Relativo	Intervalo de confianza (95%)
	n	%	n	%			
MICROESTEATOSIS MUY LEVE, LEVE, MODERADA O SEVERA							
Microest. (Sudán)	14	60,9	29	59,2	0,89	1,04	0,52-2,09
No microest. (Sudán)	9	39,1	20	40,8			
Microest. (semif.)	11	47,8	24	49,0	0,92	0,96	0,49-1,90
No microest. (semif.)	12	52,2	25	51,0			

TABLA 7: Estudio de cohortes de la relación entre la microesteatosis, en grados moderado o severo, y la función del injerto. Se analiza la microesteatosis como factor de riesgo independiente.

ESTEATOSIS	DISFUNCION INICIAL		FUNCION NORMAL		p	Riesgo Relativo	Intervalo de confianza (95%)
	n	%	n	%			
MICROESTEATOSIS MODERADA O SEVERA							
Microest. (Sudán)	11	64,7	11	23,9	0,002	3,41	1,46-7,98
Normal (Sudán)	6	35,3	35	76,1			
Microest. (semif.)	10	58,8	9	20,0	0,003	3,23	1,45-7,20
Normal (semif.)	7	41,2	36	80,0			

TABLA 8: Estudio de cohortes de la relación entre la esteatosis moderada (como factor de riesgo independiente) y la función del injerto. Esto es, se descartan los injertos con esteatosis severa. Se toman los valores máximos de las 3 biopsias.

ESTEATOSIS	DISFUNCION INICIAL		FUNCION NORMAL		p	Riesgo Relativo	Intervalo de confianza (95%)
	n	%	n	%			
ESTEATOSIS MODERADA							
Moderada (Sudán)	8	57,1	10	22,2	0,02	3,03	1,23-7,48
No (Sudán)	6	42,9	35	77,8			
Moderada (semif.)	7	50,0	11	23,4	0,09	2,38	0,97-5,82
No. (semif.)	7	50,0	36	76,6			

TABLA 9: Estudio de cohortes de la relación entre la esteatosis moderada (como factor de riesgo independiente) y la función del injerto. Se descartan los injertos con esteatosis severa. Se toman los valores mínimos de las 3 biopsias.

ESTEATOSIS	DISFUNCIÓN INICIAL		FUNCIÓN NORMAL		p	Riesgo Relativo	Intervalo de confianza (95%)
	n	%	n	%			
ESTEATOSIS MODERADA							
Moderada (Sudán)	8	57,1	8	17,0	0,005	3,75	1,53-9,14
No (Sudán)	6	42,9	39	83,0			
Moderada (semif.)	7	46,7	8	16,7	0,033	2,80	1,21-6,43
No. (semif.)	8	53,3	40	83,3			

TABLA 10: Estudio de cohortes de la relación entre la esteatosis severa (como factor de riesgo independiente) y la función del injerto. Se toman los valores máximos de las 3 biopsias.

ESTEATOSIS	DISFUNCIÓN INICIAL		FUNCIÓN NORMAL		p	Riesgo Relativo	Intervalo de confianza (95%)
	n	%	n	%			
ESTEATOSIS SEVERA							
Severa (Sudán)	9	39,1	4	8,2	0,002	2,91	1,62-5,22
No (Sudán)	14	60,9	45	91,8			
Severa (semif.)	9	39,1	2	4,1	0,0003	3,56	2,08-6,10
No. (semif.)	14	60,9	47	95,9			

TABLA 11: Estudio de cohortes de la relación entre la esteatosis severa (como factor de riesgo independiente) y la función del injerto. Se toman los valores mínimos de las 3 biopsias.

ESTEATOSIS	DISFUNCIÓN INICIAL		FUNCIÓN NORMAL		p	Riesgo Relativo	Intervalo de confianza (95%)
	n	%	n	%			
ESTEATOSIS SEVERA							
Severa (Sudán)	9	39,1	2	4,1	0,0003	3,56	2,08-6,10
No (Sudán)	14	60,9	47	95,9			
Severa (semif.)	8	34,8	1	2,0	0,0002	3,73	2,26-6,14
No. (semif.)	15	65,2	48	98,0			

TABLA 12: Estudio de cohortes de la relación entre la macroesteatosis en grado moderado y la función del injerto, comparada con la de los hígados normales. Se toman los valores máximos de las 3 biopsias. Se descartan los injertos con esteatosis severa y con microesteatosis moderada.

ESTEATOSIS	DISFUNCIÓN INICIAL		FUNCIÓN NORMAL		p	Riesgo Relativo	Intervalo de confianza (95%)
	n	%	n	%			
MACROESTEATOSIS MODERADA							
Severa (Sudán)	3	30,0	2	5,4	0,057	3,60	1,34-9,63
No (Sudán)	7	70,0	35	94,6			
Severa (semif.)	1	12,5	4	10,0	1,00	1,22	0,18-8,04
No. (semif.)	7	87,5	36	90,0			

TABLA 13: Estudio de cohortes de la relación entre la microesteatosis en grado moderado y la función del injerto, comparada con la de los hígados normales. Se toman los valores máximos de las 3 biopsias. Se descartan los injertos con esteatosis severa y con macroesteatosis moderada.

ESTEATOSIS	DISFUNCIÓN INICIAL		FUNCIÓN NORMAL		p	Riesgo Relativo	Intervalo de confianza (95%)
	n	%	n	%			
MICROESTEATOSIS MODERADA							
Severa (Sudán)	5	41,7	8	18,6	0,12	2,30	0,87-6,05
No (Sudán)	7	53,8	36	83,7			
Severa (semif.)	6	46,2	7	16,3	0,054	2,83	1,15-6,95
No. (semif.)	7	53,8	36	83,7			

TABLA 14: Estudio de cohortes de la relación entre la macroesteatosis en grado severo y la función del injerto, comparada con la de los hígados normales. Se toman los valores máximos de las 3 biopsias. Se descartan los injertos microesteatosis severa.

ESTEATOSIS	DISFUNCIÓN INICIAL		FUNCIÓN NORMAL		p	Riesgo Relativo	Intervalo de confianza (95%)
	n	%	n	%			
MACROESTEATOSIS SEVERA							
Severa (Sudán)	3	21,4	1	2,3	0,040	3,68	1,69-7,97
No (Sudán)	11	78,6	43	97,7			
Severa (semifino)	5	27,8	0	0	0,001	4,30	2,67-6,93
No. (semifino)	13	72,2	43	100			

TABLA 15: Estudio de cohortes de la relación entre la esteatosis severa microvesicular y la función del injerto, comparada con la de los hígados normales. Se toman los valores máximos de las 3 biopsias. Se descartan los injertos macroesteatosis severa.

ESTEATOSIS	DISFUNCIÓN INICIAL		FUNCIÓN NORMAL		p	Riesgo Relativo	Intervalo de confianza (95%)
	n	%	n	%			
MICROESTEATOSIS SEVERA							
Severa (Sudán)	6	26,1	3	6,1	0,025	2,4	1,33-4,57
No (Sudán)	17	73,9	46	93,9			
Severa (semifino)	4	17,4	2	4,1	0,077	2,31	1,17-4,57
No. (semifino)	19	82,6	47	95,9			

ANEXO 12: ESTUDIO DE LA FUNCIÓN DEL INJERTO. INFLUENCIA DEL TIEMPO DE ISQUEMIA FRÍA EN LA FUNCIÓN DEL INJERTO CON ESTEATOSIS Y SIN ESTEATOSIS.

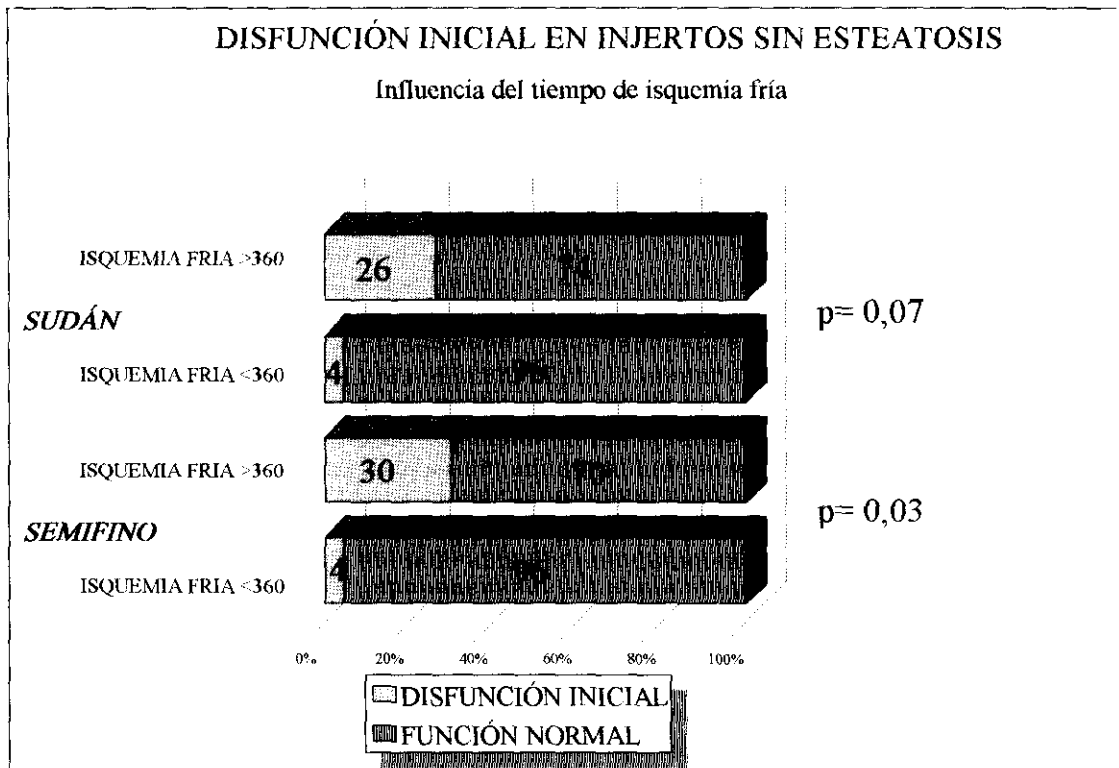
TABLA 1: Estudio de cohortes de la relación entre el tiempo de isquemia fría y la función de los injertos con esteatosis y sin esteatosis.

	DISFUNCIÓN INICIAL		FUNCIÓN NORMAL		p	Riesgo Relativo	Intervalo de confianza (95%)
	n	%	n	%			
TIEMPOS DE ISQUEMIA FRÍA >360 MIN							
ESTEATOSIS (Sudán)	9	64,3	5	35,7	0,031	2,44	1,04-5,70
NORMAL (Sudán)	5	35,7	14	73,7			
ESTEATOSIS(semifino)	8	61,5	5	38,5	0,54	1,23	0,64-2,33
NORMAL (semifino)	8	50,0	8	61,5			
TIEMPOS DE ISQUEMIA FRÍA < 360 MIN							
ESTEATOSIS (Sudán)	8	88,9	9	30,0	0,004	10,35	1,42-74,99
NORMAL (Sudán)	1	11,1	21	70,0			
ESTEATOSIS(semifino)	6	85,7	14	38,9	0,037	6,90	0,90-52,55
NORMAL (semifino)	1	14,3	22	61,1			
ESTEATOSIS MODERADA O SEVERA							
T.isq.fría >360 (Sudán)	9	52,9	5	35,7	0,34	1,36	0,72-2,58
T.isq.fría <360 (Sudán)	8	47,1	9	64,3			
T.isq.fría >360 (semifino)	8	57,1	5	26,3	0,07	2,05	0,92-4,54
T.isq.fría <360 (semifino)	6	42,9	14	73,7			
HÍGADO NORMAL							
T.isq.fría >360 (Sudán)	5	26,3	14	73,7	0,07	5,78	0,73-45,30
T.isq.fría <360 (Sudán)	1	4,5	21	95,5			
T.isq.fría >360 (semifino)	6	30,0	14	70,0	0,03	6,9	0,90-52,55
T.isq.fría <360 (semifino)	1	4,3	22	95,7			

Interacción, tiempo de isquemia en esteatosis-función con técnica de Sudán: $p= 0,18$

Interacción, tiempo de isquemia en esteatosis-función con técnica de semifino: $p= 0,11$

FIGURA 1: Influencia del tiempo de isquemia fría en la función de los injertos normales o con cambios mínimos (sin esteatosis, o con esteatosis en grado muy leve o leve).



ANEXO 13: ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA RELACIÓN ENTRE LA ESTEATOSIS Y LOS VALORES DE LA ANALÍTICA CORRESPONDIENTES A LA FUNCIÓN DEL INJERTO.

TABLA 1: Estudio comparativo entre los resultados obtenidos con los valores máximos de las biopsias procesadas con la técnica de Sudán y la analítica postoperatoria.

VALORES	ESTEATOSIS		HÍGADO NORMAL		p
	Media	Desv. estándar	Media	Desv. estándar	
Día 0					
Bilirrubina	8,0 ± 4,9		8,3 ± 6,1		0,84
GOT	951 ± 827		867 ± 785		0,66
GPT	679 ± 498		652 ± 750		0,85
GGT	64,4 ± 60,7		73 ± 57		0,52
PA	122 ± 104°		129 ± 76		0,72
LDH	835 ± 556		766 ± 538		0,62
% PROTROM.	56,1 ± 13,1		59,9 ± 14,3		0,25
Día 1					
Bilirrubina	6,4 ± 6,5		6,2 ± 6,3		0,90
GOT	754 ± 1037		500 ± 466		0,16
GPT	753 ± 641		595 ± 634		0,30
GGT	67 ± 57		69 ± 50		0,88
PA	115 ± 48		121 ± 53		0,61
LDH	620 ± 708		509 ± 428		0,44
% PROTROM.	61 ± 15		64 ± 16		0,55
Día 2					
Bilirrubina	6,4 ± 6,2		5,9 ± 5,4		0,71
GOT	547 ± 725		351 ± 358		0,17
GPT	799 ± 966		523 ± 507		0,15
GGT	97 ± 92		103 ± 83		0,77
PA	153 ± 91		136 ± 60		0,38
LDH	470 ± 378		371 ± 377		0,22
% PROTROM.	64,5 ± 17,7		73,1 ± 15,4		0,038
Día 3					
Bilirrubina	6,5 ± 5,9		5,9 ± 4,6		0,64
GOT	328 ± 521		194 ± 210		0,18
GPT	754 ± 1154		445 ± 349		0,15
GGT	170 ± 130		174 ± 148		0,91
PA	181 ± 106		169 ± 88		0,58
LDH	357 ± 320		278 ± 85		0,22
% PROTROM.	69,0 ± 14,1		77,3 ± 14,7		0,04
Día 4					
Bilirrubina	6,3 ± 6,0		6,9 ± 6,1		0,67
GOT	189 ± 239		126 ± 93		0,21
GPT	647 ± 857		426 ± 435		0,23
GGT	226 ± 142		271 ± 233		0,34
PA	189 ± 92		195 ± 114		0,83
LDH	352 ± 254		268 ± 79		0,15
% PROTROM.	74,2 ± 15,6		80,2 ± 15,1		0,18

TABLA 1 bis: Estudio comparativo entre los resultados obtenidos con los valores máximos de las biopsias procesadas con la técnica de Sudán y la analítica postoperatoria.

Día 5	Media	Desv. estándar	Media	Desv. estándar	p
Bilirrubina	6,8 ± 6,3		7,6 ± 6,8		0,60
GOT	122 ± 99		121 ± 97		0,37
GPT	379 ± 359		350 ± 330		0,73
GGT	261 ± 150		285 ± 208		0,61
PA	197 ± 114		188 ± 94		0,72
LDH	310 ± 213		262 ± 122		0,32
% PROTROM.	70,0 ± 16,9		74,8 ± 14,7		0,35
Otros	Media	Desv. estándar	Media	Desv. estándar	p
BRR. MAX	9,9 ± 6,4		10,9 ± 7,2		0,56
BRR. MED	6,7 ± 5,5		6,8 ± 5,1		0,95
GOT MAX.	1242 ± 1212		911 ± 777		0,16
GOT MED.	486 ± 410		358 ± 255		0,13
GOT0-GOT1	196 ± 804		366 ± 626		0,31
GOT0/GPT0	1,46 ± 0,84		2,05 ± 2,88		0,27
GOT1/GPT1	0,99 ± 0,72		0,96 ± 0,57		0,87
GOT0+GPT0/LDH0	1,79 ± 0,72		2,00 ± 1,66		0,54
GOT1+GPT1/LDH1	2,13 ± 0,95		2,13 ± 1,09		0,99
GOT0/LDH0	0,99 ± 0,26		1,19 ± 1,46		0,49
GOT1/LDH1	0,94 ± 0,46		0,92 ± 0,53		0,87
GPT MAX.	1129 ± 1264		786 ± 761		0,15
GPT MED.	666 ± 605		500 ± 425		0,17
GPT0-GPT1	-74 ± 528		56 ± 225		0,20
LDH0-LDH1	215 ± 586		271 ± 338		0,63
%PROT. MIN.	50,7 ± 12,5		55,8 ± 12,7		0,09

BRRMAX: valor más alto de la bilirrubina.

BRRMED: valor medio de la bilirrubina en los primeros 5 días.

GOTMAX: valor más alto de la GOT.

GOTMED: valor medio de la GOT en los primeros 5 días.

GOT0-GOT1: el incremento del valor de la GOT entre el día 0 y el día 1.

GPTMAX: valor más alto de la GPT.

GPTMED: valor medio de la GPT en los primeros 5 días.

GOT0-GOT1: el incremento del valor de la GOT entre el día 0 y el día 1.

LDH0-1: el incremento del valor de la LDH entre el día 0 y el día 1.

%PrMIN: el menor tiempo de protrombina de los primeros 5 días.

a / b: cociente entre a y b.

TABLA 2: Estudio comparativo entre los resultados obtenidos con los valores mínimos de las biopsias procesadas con la técnica de Sudán y la analítica postoperatoria.

VALORES	ESTEATOSIS		HÍGADO NORMAL		p
	Media	Desv. estándar	Media	Desv. estándar	
Día 0					
Bilirrubina	7,4 ± 4,6		8,6 ± 6,1		0,36
GOT	967 ± 883		865 ± 751		0,60
GPT	665 ± 514		663 ± 724		0,99
GGT	74 ± 63		72 ± 56		0,59
PA	109 ± 43		136 ± 105		0,13
LDH	859 ± 593		759 ± 516		0,48
% PROTROM.	56,1 ± 14,0		59,5 ± 13,8		0,31
Día 1					
Bilirrubina	6,3 ± 6,9		6,3 ± 6,0		0,97
GOT	792 ± 1103		500 ± 453		0,20
GPT	708 ± 648		636 ± 637		0,64
GGT	69 ± 61		67 ± 49		0,87
PA	114 ± 49		121 ± 52		0,60
LDH	608 ± 747		527 ± 431		0,63
% PROTROM.	61,4 ± 13,8		64,0 ± 13,4		0,51
Día 2					
Bilirrubina	6,3 ± 6,6		6,0 ± 5,2		0,82
GOT	549 ± 766		368 ± 362		0,25
GPT	771 ± 1015		765 ± 526		0,33
GGT	100 ± 97		101 ± 80		0,97
PA	153 ± 95		138 ± 60		0,45
LDH	471 ± 399		380 ± 219		0,32
% PROTROM.	65,5 ± 17,3		72,0 ± 16,2		0,12
Día 3					
Bilirrubina	6,2 ± 6,3		6,2 ± 4,5		0,97
GOT	344 ± 557		196 ± 202		0,19
GPT	721 ± 1220		493 ± 397		0,35
GGT	168 ± 134		175 ± 144		0,84
PA	177 ± 110		172 ± 87		0,84
LDH	376 ± 344		276 ± 82		0,18
% PROTROM.	69,4 ± 15,0		76,4 ± 14,4		0,09
Día 4					
Bilirrubina	5,8 ± 6,3		7,1 ± 5,9		0,36
GOT	204 ± 257		125 ± 89		0,17
GPT	627 ± 919		457 ± 441		0,42
GGT	218 ± 142		241 ± 225		0,25
PA	190 ± 96		194 ± 111		0,87
LDH	372 ± 278		277 ± 75		0,13
% PROTROM.	75,4 ± 15,7		78,3 ± 15,5		0,52
Día 5					
Bilirrubina	6,6 ± 6,3		7,7 ± 6,7		0,51
GOT	129 ± 103		98 ± 94		0,21
GPT	374 ± 377		355 ± 321		0,82
GGT	259 ± 146		285 ± 207		0,58
PA	198 ± 116		187 ± 94		0,67
LDH	322 ± 225		260 ± 118		0,25
% PROTROM.	70,5 ± 17,7		74,2 ± 14,5		0,48

TABLA 2 bis: Estudio comparativo entre los resultados obtenidos con los valores mínimos de las biopsias procesadas con la técnica de Sudán y la analítica postoperatoria.

Otros	Media	Desv. estándar	Media	Desv. estándar	p
BRR. MAX	9,2 ± 6,5		11,2 ± 7,0		0,23
BRR. MED	6,4 ± 5,8		7,0 ± 4,9		0,66
GOT. MAX	1293 ± 1291		910 ± 743		0,16
GOT. MED	499 ± 435		362 ± 247		0,14
GOT0-GOT1	175 ± 860		364 ± 599		0,27
GOT0/GPT0	1,49 ± 0,88		1,99 ± 2,76		0,36
GOT1/GPT1	1,05 ± 0,75		0,92 ± 0,56		0,39
GOT0+GPT0/LDH0	1,66 ± 0,47		2,05 ± 1,63		0,27
GOT1+GPT1/LDH1	2,05 ± 0,80		2,18 ± 1,14		0,60
GOT0/LDH0	0,93 ± 0,39		1,20 ± 1,39		0,37
GOT1/LDH1	0,94 ± 0,44		0,92 ± 0,53		0,84
GPT MAX.	1129 ± 1341		817 ± 749		0,27
GPT MED.	636 ± 621		533 ± 439		0,41
GPT0-GPT1	-43,5 ± 552		26,5 ± 247		0,46
LDH0-LDH1	250 ± 623		244 ± 337		0,95
%PROT. MIN.	50,9 ± 13,0		55,2 ± 12,6		0,16

BRRMAX: valor más alto de la bilirrubina.

BRRMED: valor medio de la bilirrubina en los primeros 5 días.

GOTMAX: valor más alto de la GOT.

GOTMED: valor medio de la GOT en los primeros 5 días.

GOT0-GOT1: el incremento del valor de la GOT entre el día 0 y el día 1.

GPTMAX: valor más alto de la GPT.

GPTMED: valor medio de la GPT en los primeros 5 días.

GOT0-GOT1: el incremento del valor de la GOT entre el día 0 y el día 1.

LDH0-1: el incremento del valor de la LDH entre el día 0 y el día 1.

%PrMIN: el menor tiempo de protrombina de los primeros 5 días.

a / b: cociente entre a y b.

TABLA 3: Estudio comparativo entre los resultados obtenidos con los valores máximos de las biopsias procesadas con la técnica de cortes en semifino y la analítica postoperatoria.

VALORES	ESTEATOSIS		HÍGADO NORMAL		p
	Media	Desv. estándar	Media	Desv. estándar	
Día 0					
Bilirrubina	7.2 ± 4.1		8.8 ± 6.3		0,17
GOT	900 ± 859		905 ± 766		0,97
GPT	618 ± 519		694 ± 729		0,62
GGT	63 ± 61		73 ± 57		0,50
PA	105 ± 43		140 ± 106		0,05
LDH	836 ± 560		767 ± 536		0,62
% PROTROM.	56.4 ± 15,0		59.5 ± 13,1		0,35
Día 1					
Bilirrubina	6.1 ± 6.6		6.4 ± 6.2		0,87
GOT	730 ± 1075		529 ± 463		0,35
GPT	667 ± 639		661 ± 644		0,96
GGT	69 ± 59		67 ± 49		0,89
PA	109 ± 43		125 ± 55		0,19
LDH	585 ± 710		537 ± 442		0,76
% PROTROM.	62.8 ± 16,9		63.1 ± 15,7		0,93
Día 2					
Bilirrubina	5.8 ± 6.3		6.3 ± 5.4		0,74
GOT	503 ± 748		390 ± 369		0,45
GPT	725 ± 991		587 ± 530		0,49
GGT	107 ± 111		96 ± 66		0,63
PA	147 ± 92		141 ± 61		0,75
LDH	453 ± 383		386 ± 222		0,42
% PROTROM.	67.0 ± 17.5		71.1 ± 16.2		0,29
Día 3					
Bilirrubina	5.7 ± 5.8		6.5 ± 4.8		0,50
GOT	308 ± 541		213 ± 212		0,37
GPT	682 ± 1185		508 ± 398		0,45
GGT	185 ± 176		163 ± 110		0,55
PA	173 ± 108		175 ± 88		0,91
LDH	362 ± 328		277 ± 76		0,20
% PROTROM.	72.8 ± 16,8		74.6 ± 13,7		0,65
Día 4					
Bilirrubina	5.4 ± 5.8		7.4 ± 6.1		0,16
GOT	180 ± 248		135 ± 97		0,40
GPT	585 ± 889		474 ± 445		0,57
GGT	254 ± 236		252 ± 179		0,97
PA	190 ± 100		194 ± 109		0,90
LDH	356 ± 264		268 ± 68		0,15
% PROTROM.	76.0 ± 16,5		77.8 ± 14,9		0,71
Día 5					
Bilirrubina	6.1 ± 5.7		8.1 ± 7.0		0,20
GOT	119 ± 100		103 ± 97		0,51
GPT	357 ± 369		365 ± 324		0,92
GGT	284 ± 186		269 ± 188		0,75
PA	201 ± 117		185 ± 92		0,54
LDH	314 ± 215		260 ± 119		0,27
% PROTROM.	71,4 ± 18,2		73,7 ± 14,5		0,66

TABLA 3 bis: Estudio comparativo entre los resultados obtenidos con los valores máximos de las biopsias procesadas con la técnica de cortes en semifino y la analítica postoperatoria.

Otros	Media	Desv. estándar	Media	Desv. estándar	p
BRR. MAX	9,0	± 6,0	11,5	± 7,2	0,12
BRR. MED	6,0	± 5,4	7,3	± 5,1	0,34
GOT. MAX	1203	± 1269	952	± 755	0,34
GOT. MED	459	± 429	383	± 253	0,39
GOT0-GOT1	170	± 828	376	± 611	0,22
GOT0/GPT0	1,92	± 2,50	1,72	± 2,10	0,71
GOT1/GPT1	1,04	± 0,74	0,92	± 0,56	0,43
GOT0+GPT0/LDH0	1,59	± 0,50	2,13	± 1,67	0,07
GOT1+GPT1/LDH1	2,05	± 0,84	2,19	± 1,15	0,58
GOT0/LDH0	0,91	± 0,39	1,24	± 1,44	0,26
GOT1/LDH1	0,93	± 0,43	0,92	± 0,54	0,95
GPT. MAX.	1065	± 1314	845	± 755	0,37
GPT. MED.	599	± 613	553	± 440	0,71
GPT0-GPT1	-48	± 533	33	± 249	0,38
LDH0-LDH1	251	± 590	243	± 345	0,95
%PROT. MIN.	52,0	± 14,4	54,7	± 11,7	0,37

BRRMAX: valor más alto de la bilirrubina.

BRRMED: valor medio de la bilirrubina en los primeros 5 días.

GOTMAX: valor más alto de la GOT.

GOTMED: valor medio de la GOT en los primeros 5 días.

GOT0-GOT1: el incremento del valor de la GOT entre el día 0 y el día 1.

GPTMAX: valor más alto de la GPT.

GPTMED: valor medio de la GPT en los primeros 5 días.

GOT0-GOT1: el incremento del valor de la GOT entre el día 0 y el día 1.

LDH0-1: el incremento del valor de la LDH entre el día 0 y el día 1.

%PrMIN: el menor tiempo de protrombina de los primeros 5 días

a / b: cociente entre a y b.

TABLA 4: Estudio comparativo entre los resultados obtenidos con los valores mínimos de las biopsias procesadas con la técnica de cortes en semifino y la analítica postoperatoria.

VALORES	ESTEATOSIS		HÍGADO NORMAL		p
	Media	Desv. estándar	Media	Desv. estándar	
Día 0					
Bilirrubina	7.5 ± 4.4		8.5 ± 6.1		0.45
GOT	870 ± 805		920 ± 803		0.80
GPT	598 ± 294		696 ± 769		0.43
GGT	62 ± 61		73 ± 57		0.45
PA	112 ± 43		133 ± 102		0.21
LDH	875 ± 602		753 ± 511		0.40
% PROTROM.	54.0 ± 12.6		60.4 ± 14.1		0.06
Día 1					
Bilirrubina	6.4 ± 7.1		6.2 ± 5.9		0.88
GOT	796 ± 1162		516 ± 455		0.26
GPT	702 ± 648		644 ± 639		0.71
GGT	66 ± 57		69 ± 51		0.82
PA	112 ± 45		121 ± 53		0.47
LDH	610 ± 767		528 ± 423		0.64
% PROTROM.	59.1 ± 15.1		65.0 ± 16.4		0.14
Día 2					
Bilirrubina	6.5 ± 6.7		5.9 ± 5.2		0.70
GOT	570 ± 807		369 ± 357		0.25
GPT	810 ± 1068		558 ± 513		0.28
GGT	94 ± 91		104 ± 84		0.65
PA	153 ± 98		139 ± 60		0.53
LDH	472 ± 412		382 ± 214		0.34
% PROTROM.	63.0 ± 16.0		72.7 ± 16.4		0.027
Día 3					
Bilirrubina	6.3 ± 6.2		6.1 ± 4.7		0.93
GOT	545 ± 590		205 ± 202		0.26
GPT	764 ± 1290		485 ± 386		0.31
GGT	150 ± 127		183 ± 146		0.35
PA	171 ± 116		176 ± 85		0.84
LDH	373 ± 354		279 ± 79		0.23
% PROTROM.	68.8 ± 15.2		76.3 ± 14.4		0.08
Día 4					
Bilirrubina	5.7 ± 6.3		7.1 ± 5.9		0.37
GOT	197 ± 275		133 ± 95		0.33
GPT	671 ± 985		450 ± 426		0.35
GGT	201 ± 121		274 ± 224		0.09
PA	179 ± 99		198 ± 108		0.50
LDH	364 ± 292		274 ± 73		0.22
% PROTROM.	74.2 ± 16.0		78.6 ± 15.2		0.36
Día 5					
Bilirrubina	6.4 ± 6.1		7.7 ± 6.8		0.44
GOT	130 ± 107		100 ± 92		0.24
GPT	391 ± 399		348 ± 312		0.62
GGT	257 ± 132		284 ± 208		0.52
PA	199 ± 121		188 ± 93		0.65
LDH	326 ± 229		259 ± 118		0.23
% PROTROM.	72.0 ± 19.0		73.4 ± 14.3		0.79

TABLA 4 bis: Estudio comparativo entre los resultados obtenidos con los valores mínimos de las biopsias procesadas con la técnica de cortes en semifino y la analítica postoperatoria.

Otros	Media	Desv. estándar	Media	Desv. estándar	p
BRR. MAX	9,1 ±	6,6	11,2 ±	6,9	0,22
BRR. MED	6,5 ±	5,8	6,9 ±	5,00	0,72
GOT. MAX	1236 ±	1307	962 ±	794	0,35
GOT. MED	487 ±	453	377 ±	253	0,27
GOT0-GOT1	73 ±	821	403 ±	625	0,06
GOT0/GPT0	1,43 ±	0,90	1,99 ±	2,68	0,32
GOT1/GPT1	1,04 ±	0,79	0,94 ±	0,54	0,54
GOT0+GPT0/LDH0	1,67 ±	0,47	2,04 ±	1,62	0,30
GOT1+GPT1/LDH1	2,20 ±	0,78	2,09 ±	1,14	0,64
GOT0/LDH0	0,92 ±	0,39	1,20 ±	1,37	0,36
GOT1/LDH1	0,99 ±	0,42	0,89 ±	0,53	0,42
GPT. MAX.	1116 ±	1367	842 ±	785	0,28
GPT. MED.	645 ±	650	535 ±	432	0,39
GPT0-GPT1	-104 ±	523	52 ±	292	0,10
LDH0-LDH1	264 ±	638	237 ±	332	0,82
PROT. MIN.	49,0 ±	11,5	55,9 ±	12,9	0,031

BRRMAX: valor más alto de la bilirrubina.

BRRMED: valor medio de la bilirrubina en los primeros 5 días.

GOTMAX: valor más alto de la GOT.

GOTMED: valor medio de la GOT en los primeros 5 días.

GOT0-GOT1: el incremento del valor de la GOT entre el día 0 y el día 1.

GPTMAX: valor más alto de la GPT.

GPTMED: valor medio de la GPT en los primeros 5 días.

GOT0-GOT1: el incremento del valor de la GOT entre el día 0 y el día 1.

LDH0-1: el incremento del valor de la LDH entre el día 0 y el día 1.

%PrMIN: el menor tiempo de protrombina de los primeros 5 días.

a / b: cociente entre a y b.

FIGURA 1: Niveles postoperatorios de bilirrubina de los injertos con esteatosis y sin esteatosis, tomando los valores máximos de las tres biopsias procesadas con la técnica de Sudán.

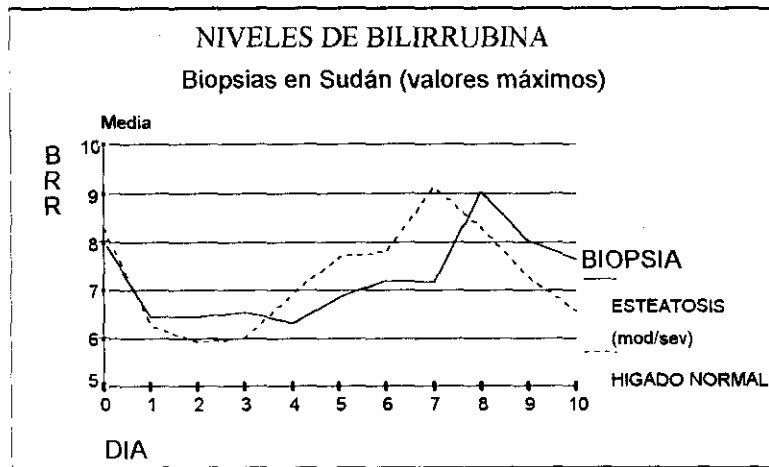


FIGURA 2: Niveles postoperatorios de bilirrubina de los injertos con esteatosis y sin esteatosis, tomando los valores mínimos de las tres biopsias procesadas con la técnica de Sudán.

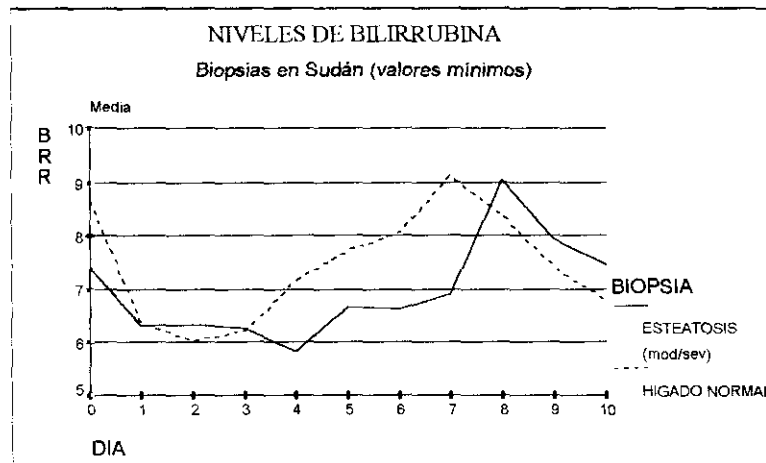


FIGURA 3: Niveles postoperatorios de bilirrubina de los injertos con esteatosis y sin esteatosis, tomando los valores máximos de las tres biopsias procesadas con la técnica de cortes en semifino.

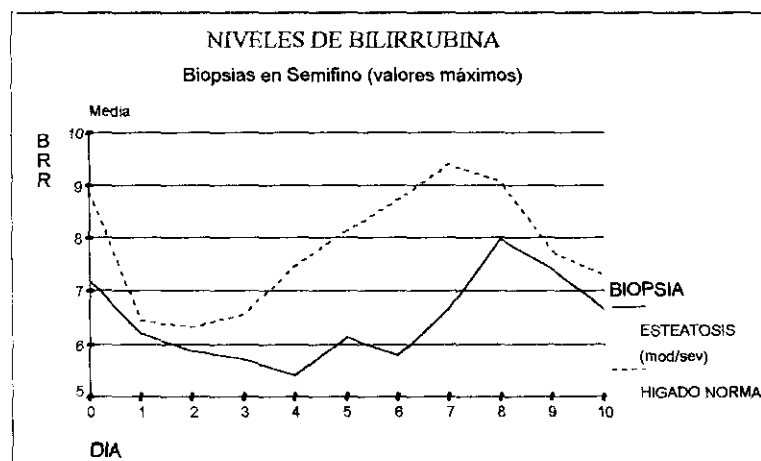


FIGURA 4: Niveles postoperatorios de bilirrubina de los injertos con esteatosis y sin esteatosis, tomando los valores mínimos de las tres biopsias procesadas con la técnica de cortes en semifino.

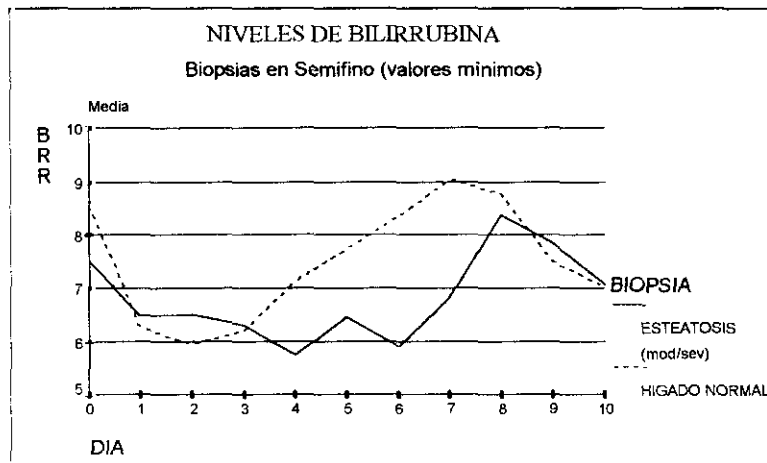


FIGURA 5: Niveles postoperatorios de GOT en los injertos con esteatosis y sin esteatosis, tomando los valores mínimos de las tres biopsias procesadas con la técnica de Sudán.

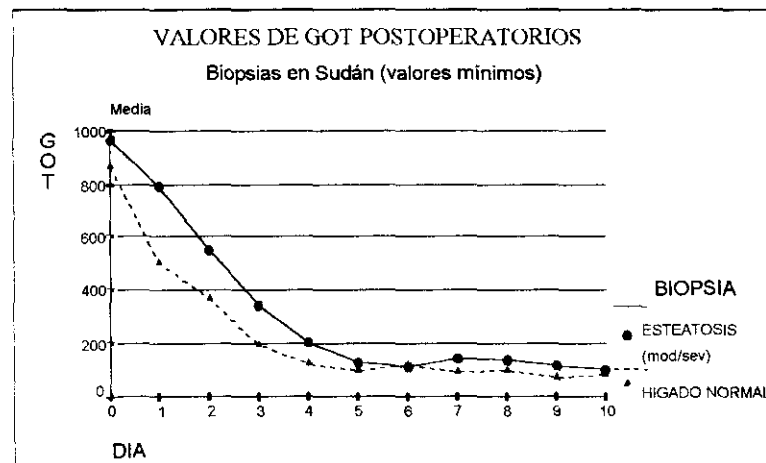


FIGURA 6: Niveles postoperatorios de GOT en los injertos con esteatosis y sin esteatosis, tomando los valores mínimos de las tres biopsias procesadas con la técnica de cortes en semifino.

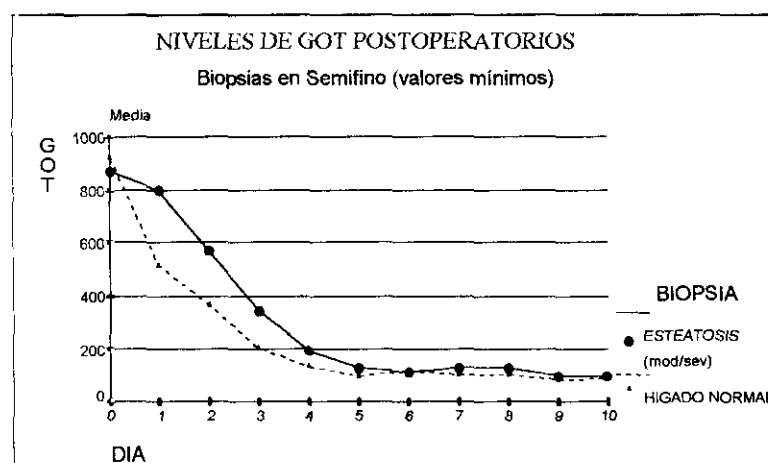


FIGURA 7: Niveles postoperatorios de GPT en los injertos con esteatosis y sin esteatosis, tomando los valores mínimos de las tres biopsias procesadas con la técnica de Sudán.

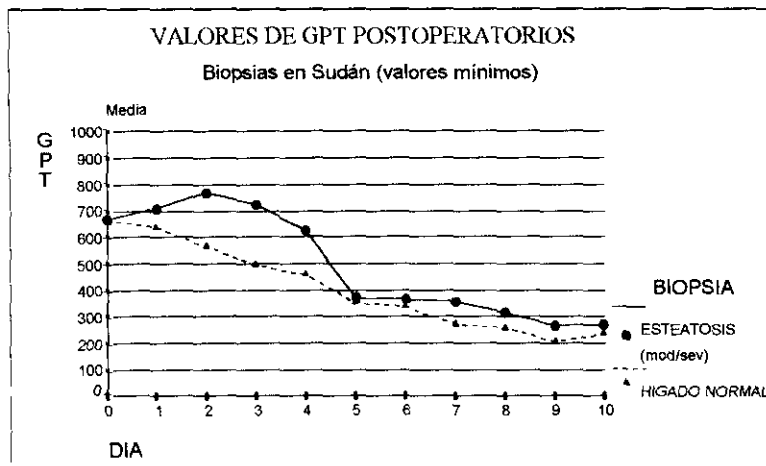


FIGURA 8: Niveles postoperatorios de GPT en los injertos con esteatosis y sin esteatosis, tomando los valores mínimos de las tres biopsias procesadas con la técnica de cortes en semifino.

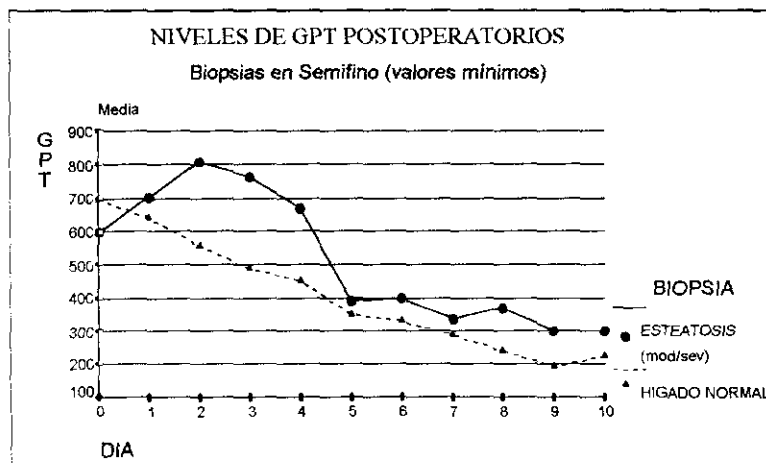


FIGURA 9: Niveles postoperatorios del tiempo de protrombina en los injertos con esteatosis y sin esteatosis, tomando los valores mínimos de las tres biopsias con la técnica de Sudán.

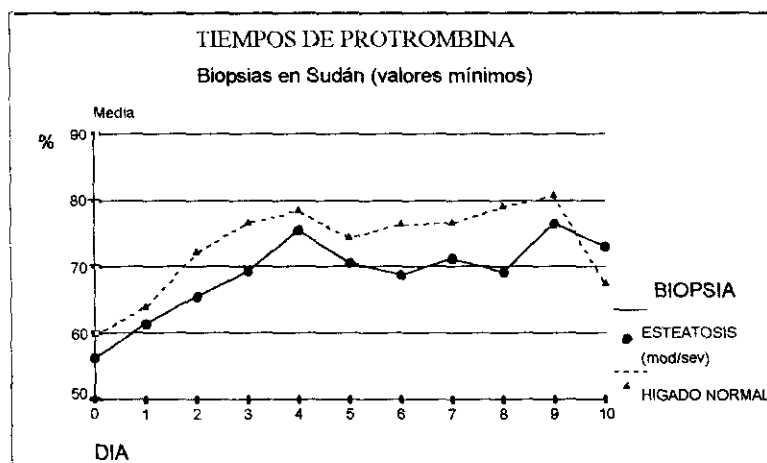
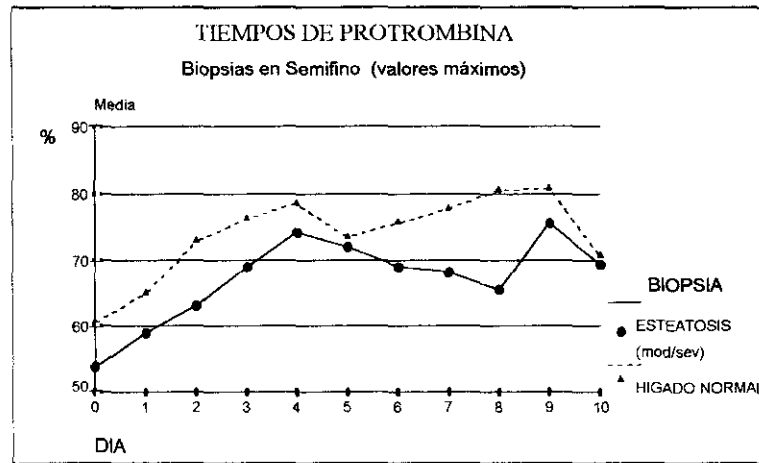


FIGURA 10: Niveles postoperatorios del tiempo de protrombina en los injertos con esteatosis y sin esteatosis, tomando los valores mínimos de las tres biopsias con la técnica de cortes en semifino.



ANEXO 14: ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.

FIGURA 1: Curva de supervivencia de los pacientes trasplantados según la función del injerto (método de Kaplan-Meier).

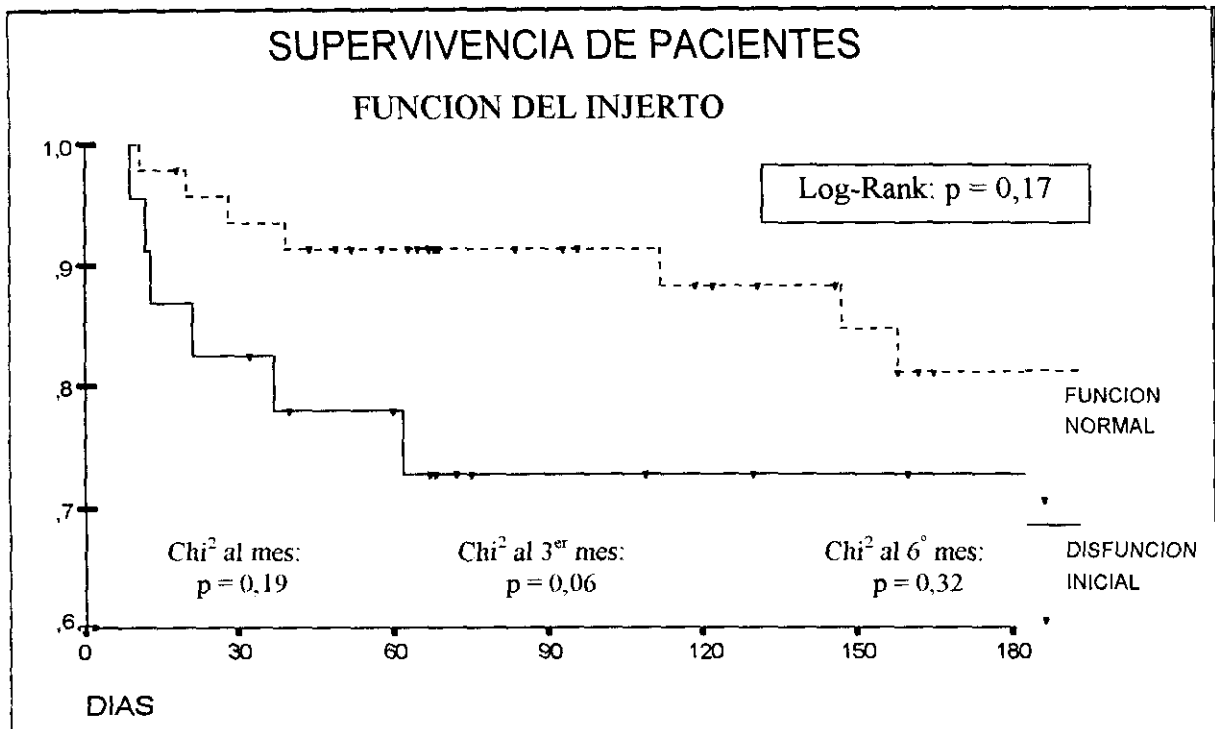


FIGURA 2: Curva de supervivencia de los injertos trasplantados según la función del injerto (método de Kaplan-Meier).

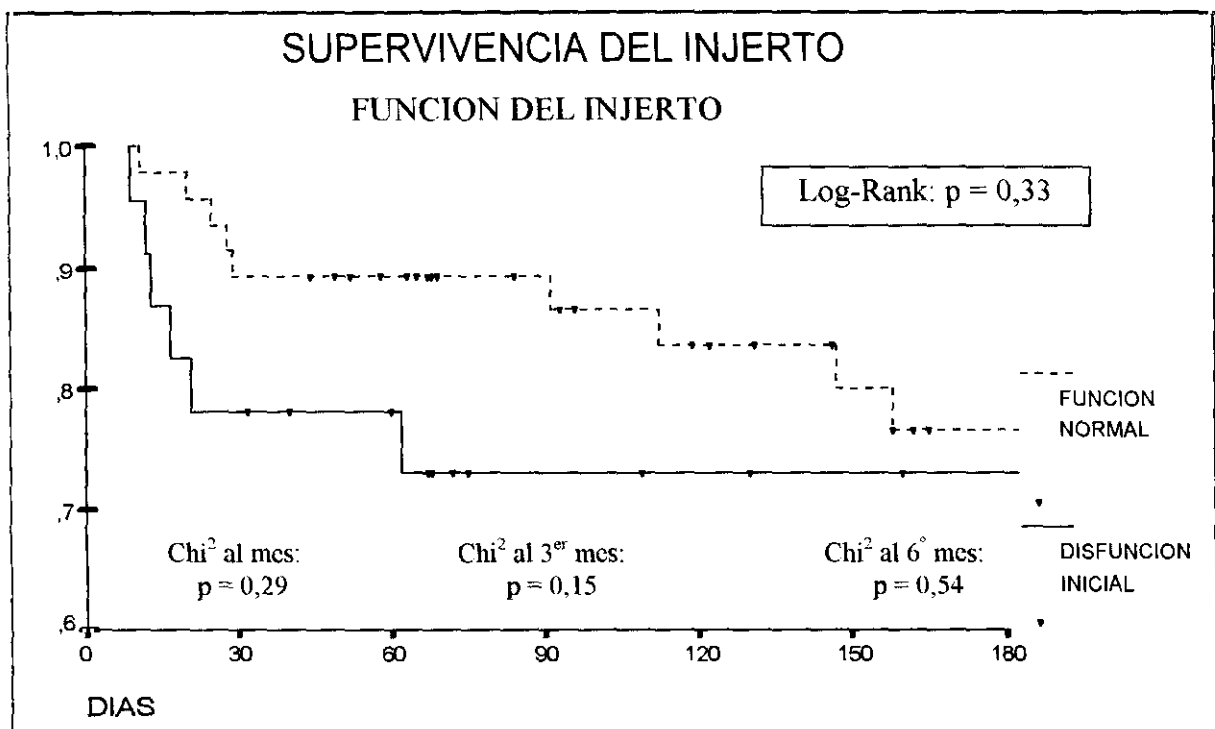


FIGURA 3. Curva de supervivencia de los pacientes trasplantados según la presencia o no de esteatosis en la biopsia del injerto con Sudán (método de Kaplan-Meier).

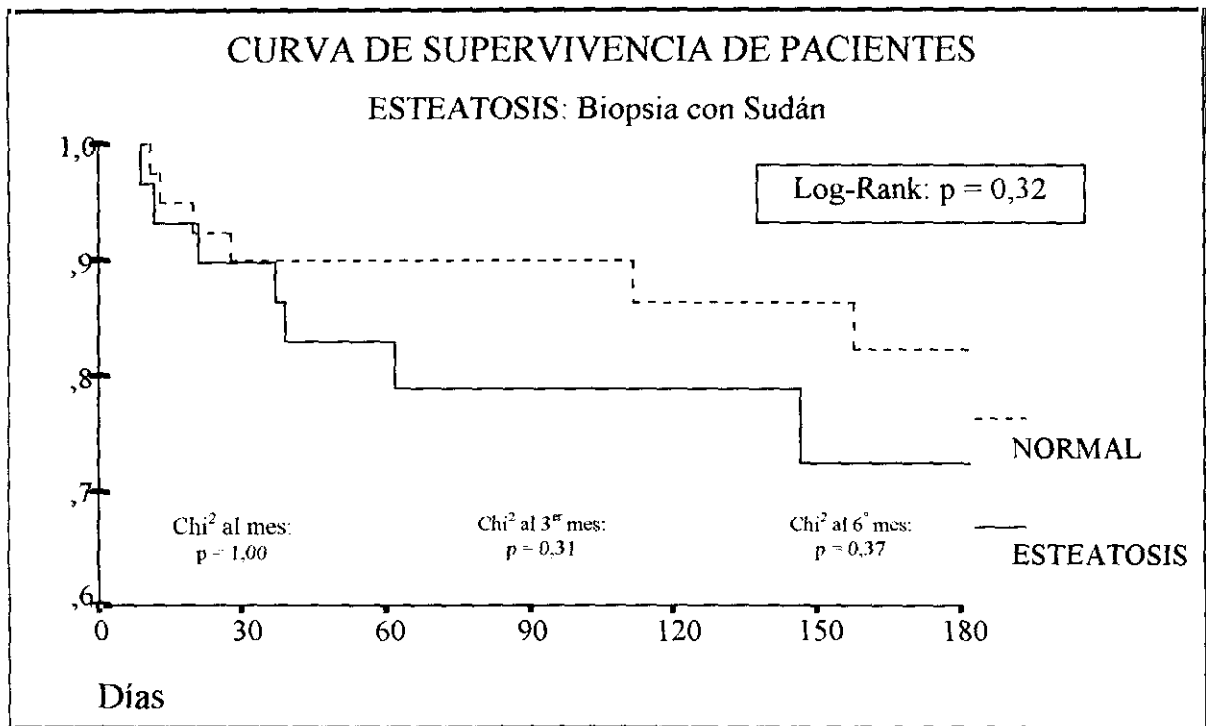


FIGURA 4: Curva de supervivencia de los injertos según la presencia o no de esteatosis en la biopsia con Sudán (método de Kaplan-Meier).

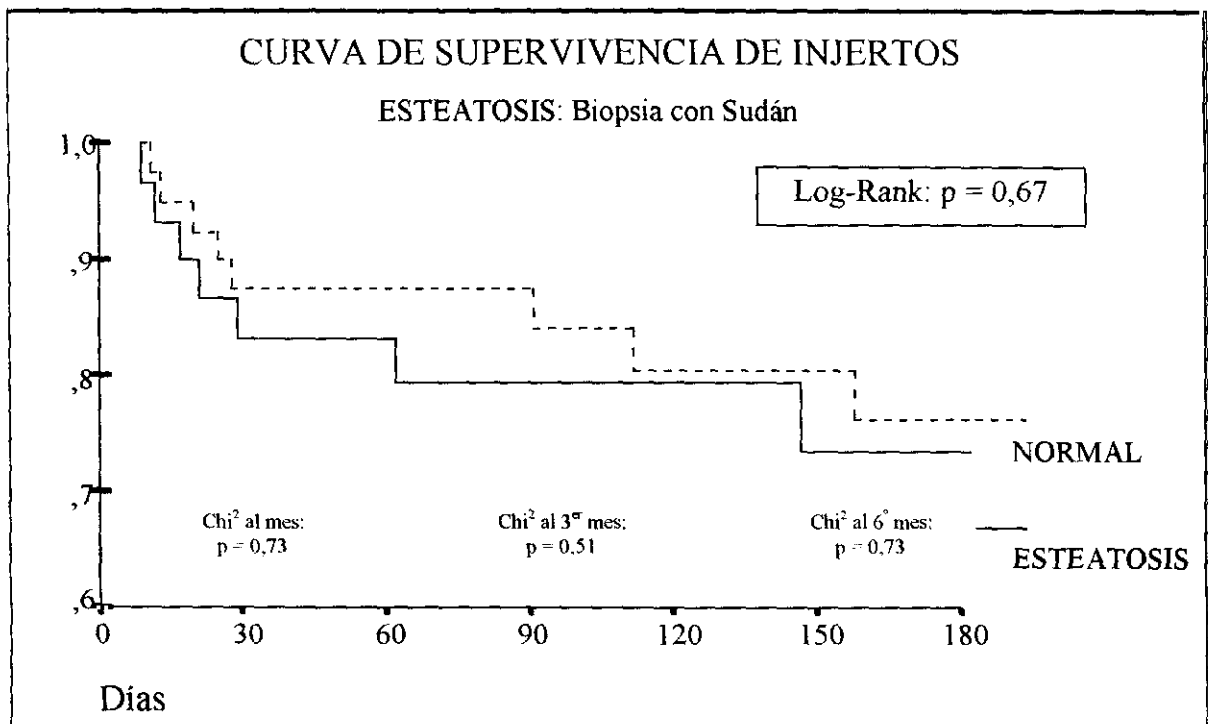


TABLA 1: Análisis de la supervivencia al mes, a los 3 meses y a los 6 meses del injerto y paciente en los injertos con esteatosis macrovesicular en grados moderado y severo.

SUDÁN	MACROESTEATOSIS (MODERADA Y SEVERA) n=9 n %		NORMAL n=40 n %		p χ^2	Riesgo Relativo	Intervalo de confianza (95%)
INJERTO							
<i>Al mes</i>	4	55,5	5	87,5	0,04	3,64	1,21-10,93
<i>A los 3 meses</i>	4	55,5	5	87,5	0,02	4,62	1,52-13,99
<i>A los 6 meses</i>	4	55,5	8	76,2	0,19	2,22	0,85-5,79
PACIENTE							
<i>Al mes</i>	3	66,6	4	90,0	0,09	3,41	0,92-12,68
<i>A los 3 meses</i>	4	55,5	4	90,0	0,01	5,77	1,75-19,02
<i>A los 6 meses</i>	4	55,5	6	82,2	0,06	2,96	1,04-8,36
SEMIFINO	MACROESTEATOSIS (MODERADA Y SEVERA) n=10 n %		NORMAL n=43 n %		p χ^2	Riesgo Relativo	Intervalo de confianza (95%)
INJERTO							
<i>Al mes</i>	4	60,0	5	88,3	0,05	3,44	1,12-10,54
<i>A los 3 meses</i>	4	60,0	5	88,3	0,02	4,32	1,39-13,35
<i>A los 6 meses</i>	4	60,0	9	74,2	0,23	1,91	0,73-4,97
PACIENTE							
<i>Al mes</i>	2	80,0	4	90,7	0,31	2,15	0,45-10,14
<i>A los 3 meses</i>	3	70,0	5	88,3	0,10	3,24	0,91-11,44
<i>A los 6 meses</i>	3	70,0	8	77,3	0,41	1,61	0,51-5,01

n: número de casos fallecidos

%: supervivencia acumulada

TABLA 2: Análisis de la supervivencia al mes, a los 3 meses y a los 6 meses del injerto y paciente en los injertos con esteatosis microvesicular en grados moderado y severo.

SUDÁN	MICROESTEATOSIS (MODERADA Y SEVERA) n=21		NORMAL n=40		p χ^2	Riesgo Relativo	Intervalo de confianza (95%)
	n	%	n	%			
INJERTO							
<i>Al mes</i>	1	95,2	5	87,5	0,65	0,37	0,04-2,99
<i>A los 3 meses</i>	2	89,9	5	87,5	1,00	0,94	0,19-4,50
<i>A los 6 meses</i>	3	82,4	8	76,2	0,73	0,71	0,21-2,41
PACIENTE							
<i>Al mes</i>	0	100	4	90,0	0,28		
<i>A los 3 meses</i>	2	89,4	4	90,0	1,00	1,18	0,23-5,98
<i>A los 6 meses</i>	3	81,2	6	82,2	1,00	0,95	0,26-3,42
SEMIFINO	MICROESTEATOSIS (MODERADA Y SEVERA) n=17		NORMAL n=43		p χ^2	Riesgo Relativo	Intervalo de confianza (95%)
	n	%	n	%			
INJERTO							
<i>Al mes</i>	1	94,1	5	88,3	0,65	0,45	0,05-3,61
<i>A los 3 meses</i>	2	87,3	5	88,3	1,00	1,13	0,24-5,37
<i>A los 6 meses</i>	2	87,3	9	74,2	0,71	0,56	0,13-2,33
PACIENTE							
<i>Al mes</i>	1	94,1	4	90,7	1,00	0,56	0,06-4,73
<i>A los 3 meses</i>	2	86,8	5	88,3	1,00	1,13	0,24-5,37
<i>A los 6 meses</i>	2	86,8	8	77,3	0,70	0,63	0,14-2,68

n: número de casos fallecidos

%: supervivencia acumulada

TABLA 3: Estudio estadístico de las distribuciones de supervivencia según el tamaño de la vacuola grasa

SUDÁN	MACROESTEAT.	MACROESTEAT.	MICROESTEAT.	MACROESTEAT.
Grupos a comparar	HÍGADO NORMAL	MICROESTEAT.	HÍGADO NORMAL	MICROESTEAT. HÍGADO NORMAL
PACIENTES				
Log-Rank	0,01	0,02	0,93	0,04
Breslow	0,01	0,01	0,81	0,03
Tarone-Ware	0,01	0,01	0,87	0,03
INJERTOS				
Log-Rank	0,02	0,01	0,52	0,02
Breslow	0,01	0,009	0,45	0,009
Tarone-Ware	0,01	0,01	0,48	0,01
SEMIFINO	MACROESTEAT.	MACROESTEAT.	MICROESTEAT.	MACROESTEAT.
Grupos a comparar	HÍGADO NORMAL	MICROESTEAT.	HÍGADO NORMAL	MICROESTEAT. HÍGADO NORMAL
PACIENTES				
Log-Rank	0,26	0,23	0,61	0,39
Breslow	0,15	0,20	0,73	0,28
Tarone-Ware	0,20	0,21	0,67	0,32
INJERTOS				
Log-Rank	0,05	0,07	0,44	0,07
Breslow	0,02	0,06	0,56	0,03
Tarone-Ware	0,03	0,07	0,50	0,05

FIGURA 5: Curvas de supervivencia de los pacientes portadores de hígados con esteatosis macrovesicular y de hígados normales, según las biopsias con la técnica de Sudán (método de Kaplan-Meier).

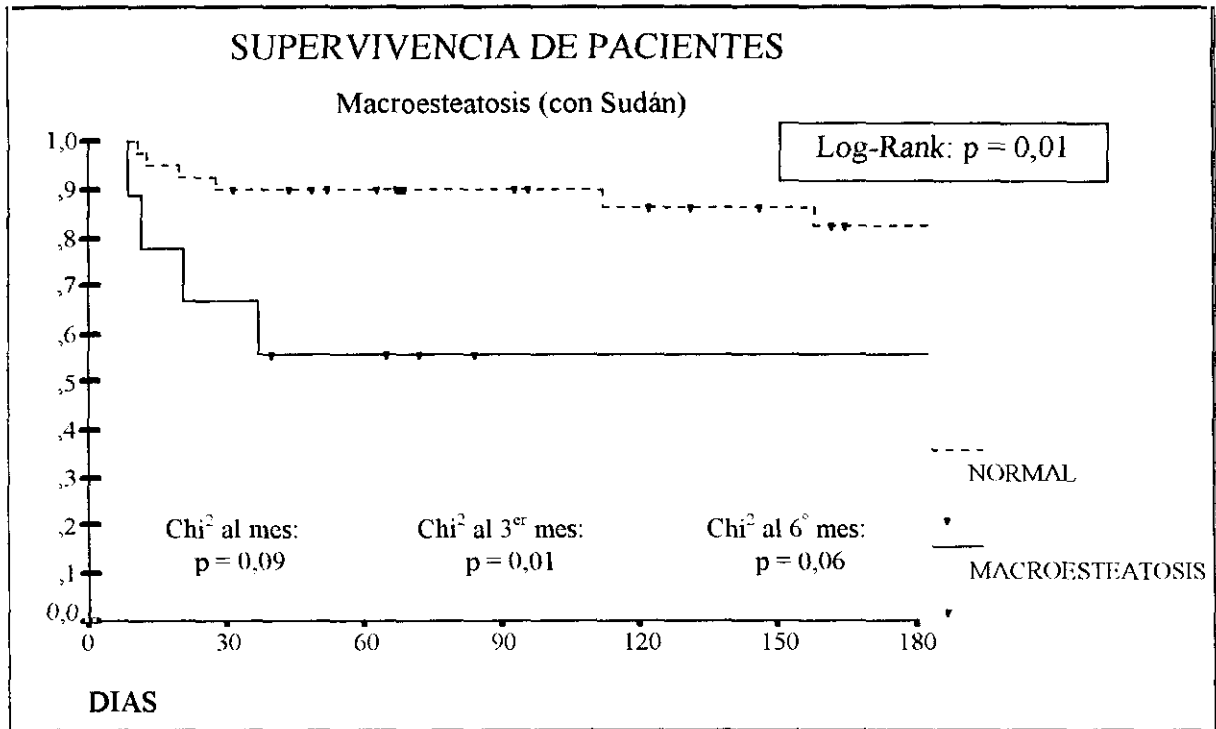


FIGURA 6: Curvas de supervivencia de los injertos con esteatosis macrovesicular y de los injertos considerados normales, según las biopsias con la técnica de Sudán (método de Kaplan-Meier).

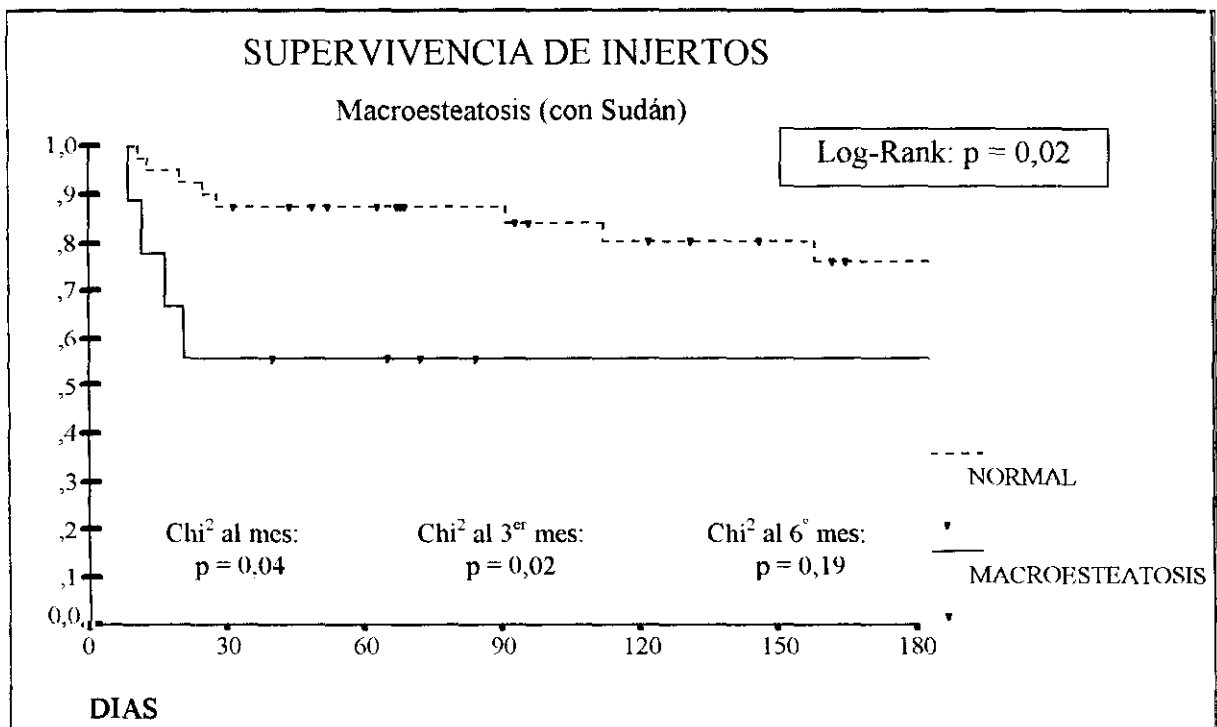


FIGURA 7: Curvas de supervivencia de los pacientes portadores de hígados con esteatosis microvesicular y de hígados normales, según las biopsias con la técnica de Sudán (método de Kaplan-Meier).

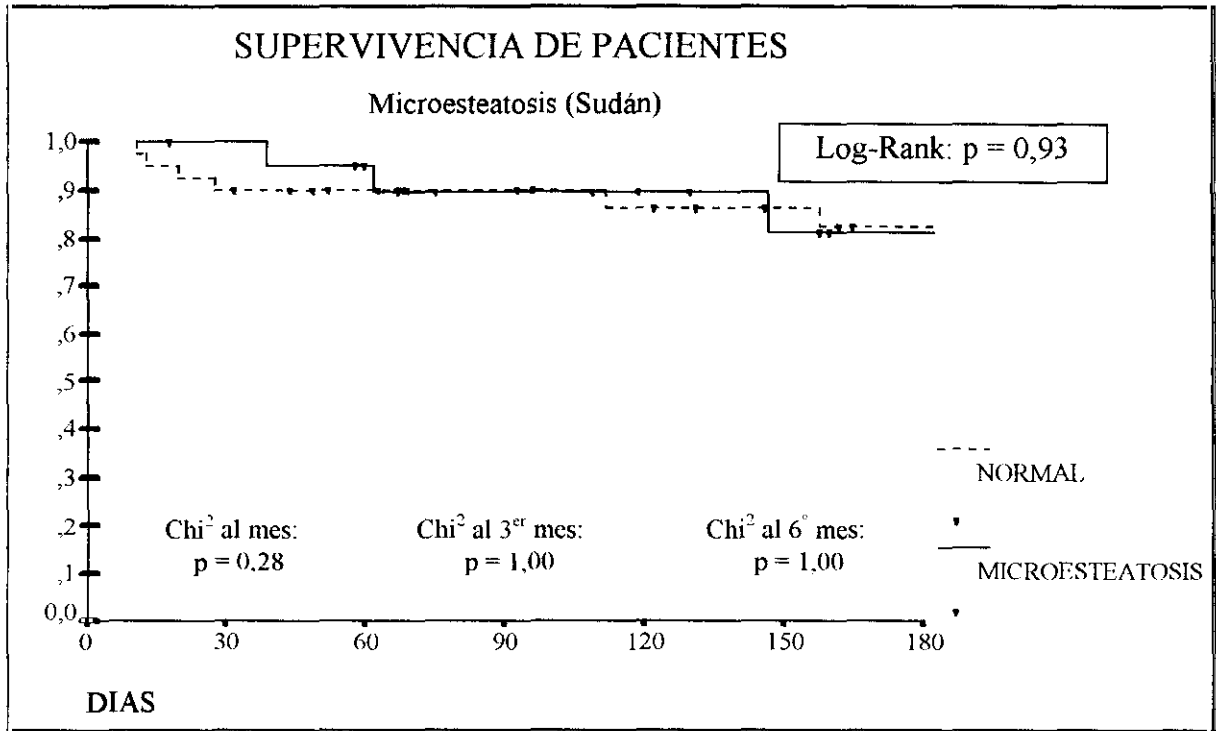


FIGURA 8: Curvas de supervivencia de los injertos con esteatosis microvesicular y de los injertos considerados normales, según las biopsias con la técnica de Sudán (método de Kaplan-Meier).

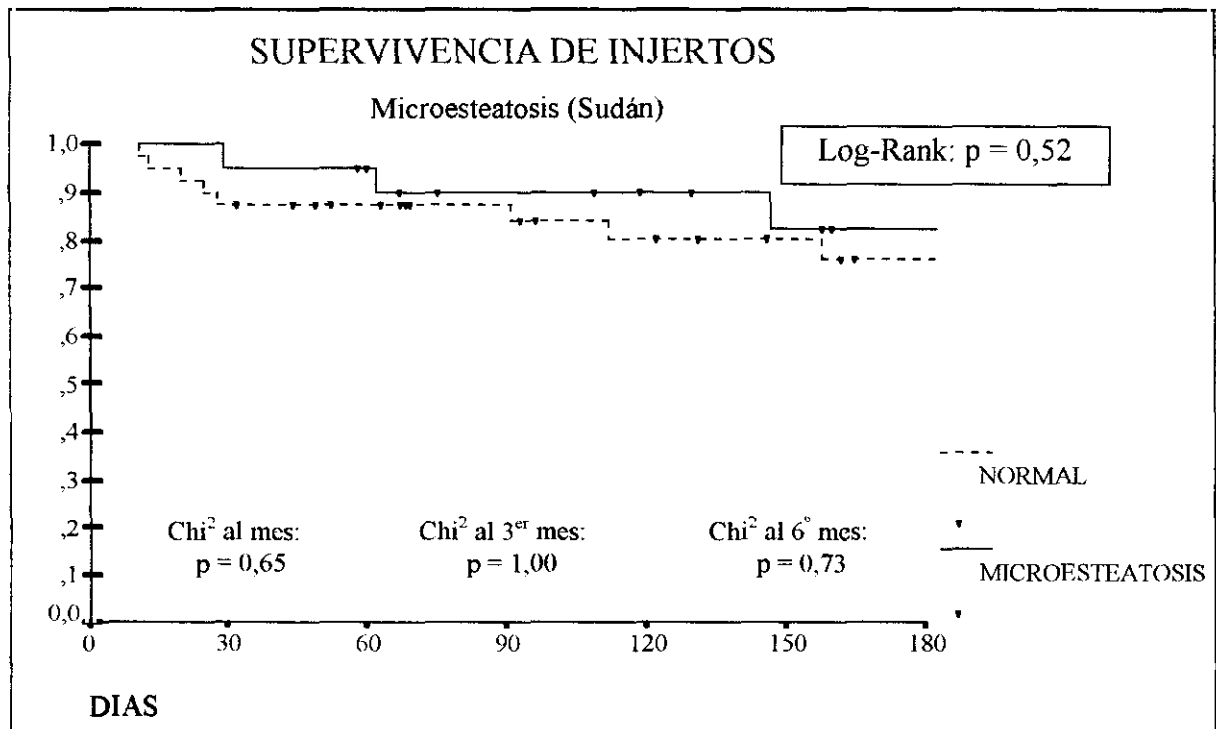


FIGURA 9: Curvas de supervivencia de los pacientes portadores de hígados con esteatosis microvesicular y de hígados normales, según las biopsias con la técnica en semifino (método de Kaplan-Meier).

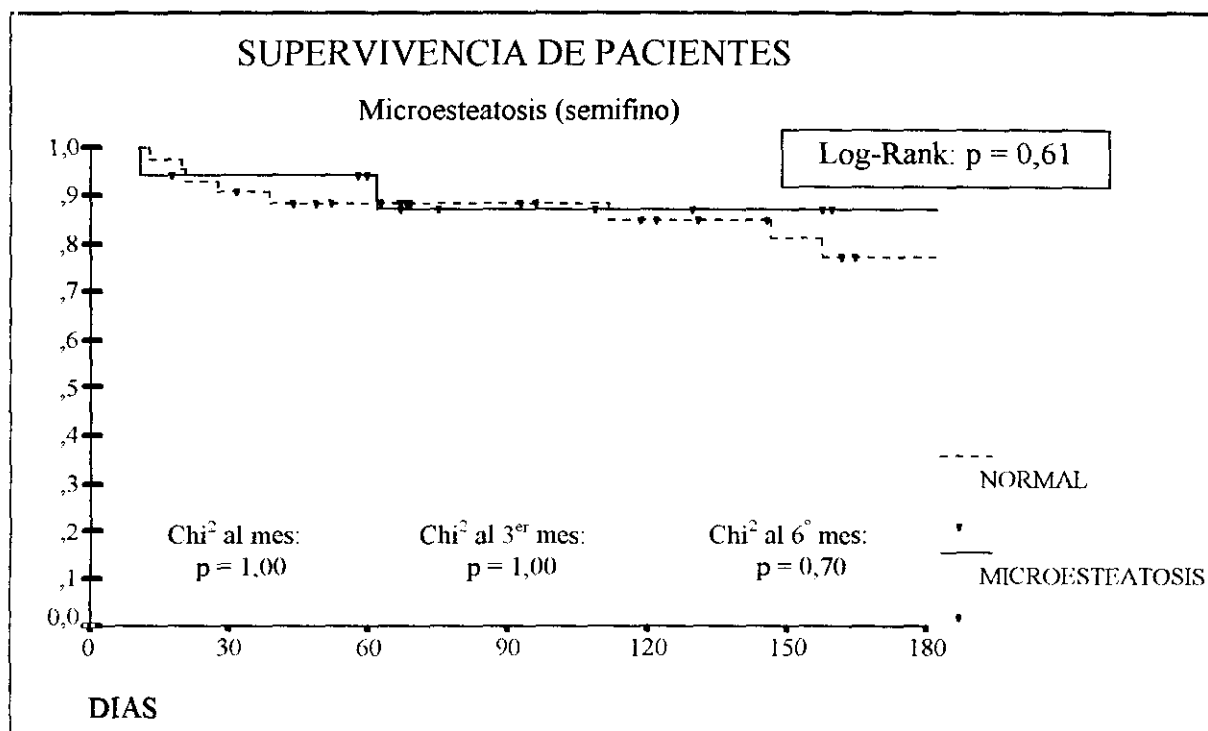


FIGURA 10: Curvas de supervivencia de los injertos con esteatosis microvesicular y de los injertos considerados normales, según las biopsias con la técnica en semifino (método de Kaplan-Meier).

