

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**ANALISIS MULTIVARIABLE DE LA PERDIDA DEL
INJERTO EN EL TRASPLANTE HEPATICO
ORTOTOPICO DE ADULTOS**

DIEGO HERNANDEZ GARCIA-GALLARDO

MADRID, 1996

AUTOR: Diego Hernández García-Gallardo

TITULO:

**ANALISIS MULTIVARIABLE DE LA PERDIDA DEL
INJERTO EN EL TRASPLANTE HEPATICO
ORTOTOPICO DE ADULTOS**

DIRECTORES:

Prof. Dr. E. Moreno Gonzalez

Dr. C. Jimenez Romero

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGIA

1996

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

La Tesis Doctoral titulada: "Análisis multivariable de la pérdida del injerto en el trasplante hepático ortotópico de adultos", realizada por D. Diego Hernández García-Gallardo y dirigida por el Prof. E. Moreno González y Prof. C. Jiménez Romero, reúne la calidad científica para ser presentada y evaluada para la obtención del grado de Doctor.

Vº Bº
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis

Fdo: Prof. C. Jiménez Romero
DNI: 4.537.200
Prof. Asociado-Dpto. Cirugía

Fdo.: _____
(Fecha y firma)

Fdo: Prof. E. Moreno González
(Fecha y firma) Catedrático-Dpto. Ciruc

DNI

DNI 359.490

17-Junio-1996

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

La Tesis Doctoral "Análisis multivariable de la pérdida del injerto en el trasplante hepático ortotópico de adultos", realizada por D. Diego Hernández García-Gallardo, bajo la dirección del Prof. Enrique Moreno González, ha sido considerada por el Consejo del Departamento apta para ser presentada ante el Tribunal Calificador.

Fecha reunión
Consejo Departamento

1 de Julio 1996

El Director del Departamento



Fdo.: Prof. J.L. Balibrea Cantero
(Fecha y firma) 18-9-96

*A mi mujer, María Jesús,
lo más importante.*

*A nuestros hijos,
Gonzalo e Iñigo.*

*A mi padre,
profesor universitario.*

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

Quiero manifestar mi agradecimiento a todas las personas que han hecho posible, de una u otra forma, la realización de esta tesis doctoral, de forma especial:

Al Profesor D. Enrique Moreno González, Catedrático de Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Organos Abdominales del Hospital Universitario 12 de Octubre, como director de esta tesis, por proporcionarme la oportunidad de trabajar con lo mejor y por su ejemplo de trabajador incansable, por todas sus enseñanzas en los campos de la Cirugía y del Trasplante Hepático, por las oportunidades que nos brinda de formación continuada, tanto en sus cursos como en estancias en el extranjero, por la huella que ha dejado en mí, por haberme mantenido a su lado. Gracias.

Al Doctor D. Carlos Jiménez Romero, Profesor Asociado de Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid, Médico Adjunto del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Organos Abdominales del Hospital Universitario 12 de Octubre, como director de esta tesis, por su paciencia y ayuda, por sus enseñanzas constantes.

A los Doctores D. Fermín Palma Carazo, Médico Adjunto del Hospital de Marbella, Málaga; D. Carlos Moreno Sanz, Médico Adjunto del Hospital General La Mancha Centro, de Alcázar de San Juan, Ciudad Real; y Dña. Alicia López Labrador, Médico Especialista en Cirugía General y del Aparato Digestivo, por su importante colaboración en la recogida de datos necesarios para la realización de este estudio, a los tres por su amistad.

Al Doctor D. Javier de la Cruz Bértolo, Médico Adjunto de la Unidad de Epidemiología Clínica- Unidad de Investigación del Hospital Universitario 12 de Octubre, por su inestimable colaboración en el procesamiento y análisis de los datos de esta tesis doctoral.

Al Doctor D. Pedro Rico Selas, Profesor Asociado de Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid, Médico Adjunto del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Organos Abdominales del Hospital Universitario 12 de Octubre, por sus consejos de amigo y enseñanzas de maestro.

Quiero manifestar mi agradecimiento a todas las personas que me han ayudado, de alguna u otra forma, en mi formación como especialista en Cirugía General y Aparato Digestivo, de forma especial:

A los Doctores **D. Manuel Hidalgo Pascual**, Profesor Titular de la Universidad Complutense de Madrid, Jefe de Sección del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Organos Abdominales del Hospital Universitario 12 de Octubre; **D. Angel de la Calle Santiuste**, Profesor Titular de la Universidad Complutense de Madrid, Jefe de Sección del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Organos Abdominales del Hospital Universitario 12 de Octubre; y **D. Juan Ignacio García García**, Profesor Asociado de la Universidad Complutense de Madrid, Jefe de Sección del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Organos Abdominales del Hospital Universitario 12 de Octubre.

A todos los Médicos Adjuntos del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Organos Abdominales del Hospital Universitario 12 de Octubre, de forma especial a los Doctores **D. Arturo García Ocaña**, por sus enseñanzas quirúrgicas y no quirúrgicas; **D. Félix Escudero Benito**, por su ayuda siempre que le necesité; **D. Ignacio González-Pinto Arrillaga**, Profesor Asociado de la Universidad Complutense de Madrid, por su ayuda; **D. Ramón Gómez Sanz**, Profesor Asociado de la Universidad Complutense de Madrid, por su ayuda y compañerismo; **D. Carmelo Loinaz Seguro**, por su ayuda y comprensión, por su amistad, y **D. Ignacio Landa García**.

A los que fueron Médicos Adjuntos del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Organos Abdominales del Hospital Universitario 12 de Octubre, de forma especial a los Doctores **D. José Figueroa Andollo**, Jefe de Sección del Hospital de La Princesa de Madrid, **D. José Seoane González**, Jefe de Servicio del Hospital General La Mancha Centro de Alcázar de San Juan, de Ciudad Real.

A los que fueron Médicos Residentes del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Organos Abdominales del Hospital Universitario 12 de Octubre, de forma especial a los Doctores **D. Javier Ibáñez Aguirre**, Médico Adjunto del Hospital Comarcal de Zumárraga, de Guipúzcoa, por su amistad, sus consejos y su ayuda cuando le necesité; **D. Julio Bercedo Martínez**, Médico Adjunto del Hospital de Marbella, de Málaga, por iniciarme en los secretos de la Informática y por sus enseñanzas quirúrgicas; **D. Juan Carlos Palomo Sánchez**, Médico Adjunto del Hospital Nuestra Señora de La Luz, de Cuenca, por ser el primero que me enseñó en mi residencia, por su amistad, por su ejemplo. A los Doctores **D. Manuel Marcello Fernández**, Médico Adjunto del

Hospital General La Mancha Centro de Alcázar de San Juan, de Ciudad Real, por su amistad y colaboración en todo momento; D. Miguel Angel García Ureña, Médico Adjunto del Hospital de Puerto Real, de Cádiz, por su colaboración y amistad; D. Miguel Angel Corral Sánchez, Médico Adjunto del Hospital General La Mancha Centro de Alcázar de San Juan, de Ciudad Real, por su colaboración y amistad. Y al Doctor D. Vicente Vega Ruíz, Médico Adjunto del Hospital de Puerto Real, de Cádiz.

A los que fueron mis compañeros residentes y aún son Médicos Residentes del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Organos Abdominales del Hospital Universitario 12 de Octubre, a los Doctores D. Manuel Abradelo de Usera, D. Antonio González Chamorro, D. Camilo José Castellón Pavón, Dña. Marina Manzanera Díaz y Dña. Dolores Rodríguez Romano, por su colaboración y amistad, de todos he aprendido algo.

A los demás Médicos Residentes del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Organos Abdominales del Hospital Universitario 12 de Octubre, especialmente a los Doctores D. Federico Ochando Cerdán y D. Alberto Rodríguez Cañete.

Al resto de la gente que me ha ayudado en el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, que no se pueden mencionar porque sería una lista interminable.

A todos, muchas gracias.

INDICE

INDICE

AGRADECIMIENTOS	VI
INDICE	X
ABREVIATURAS	XXIII
INTRODUCCION	1
EL HIGADO	2
RECUERDO ANATOMO-FUNCIONAL	2
HEPATOPATIA	4
PROCESO DE ENVEJECIMIENTO DEL HIGADO	4
CAMBIOS ANATOMICOS	4
Cambios morfológicos	4
Cambios histológicos	4
Cambios ultraestructurales	4
CAMBIOS BIOQUIMICOS	4
Alteraciones en la síntesis de las proteínas	4
Pruebas funcionales	5
CAMBIOS FUNCIONALES	5
DISFUNCION HEPATICA	5
ICTERICIA	5
Metabolismo de la bilirrubina	5
Trastornos del metabolismo de la bilirrubina	6
Colestasis	6
HEPATOMEGALIA	6
ASCITIS	6
Peritonitis bacteriana primaria	7
ANORMALIDADES SISTEMICAS	7
HIPERTENSION PORTAL	8
HEMORRAGIA DIGESTIVA	8
ENFERMEDAD HEPATICA EN ESTADIO TERMINAL	9
<u>Sistema nervioso central</u>	9
ENCEFALOPATIA HEPATICA	9
<u>Sistema respiratorio</u>	10
SINDROME HEPATOPULMONAR	10
SINDROME DE <i>DISTRESS</i> RESPIRATORIO	10
<u>Sistema cardiovascular</u>	11
<u>Sistema hematológico</u>	11
<u>Coagulación</u>	12
<u>Sistema excretor</u>	12
SINDROME HEPATORRENAL	12
<u>Equilibrio hidroelectrolítico</u>	13
<u>Alteraciones de la piel</u>	14
<u>Alteraciones endocrinas</u>	14
EL TRASPLANTE HEPATICO	15

DONANTES	17
RECONOCIMIENTO DE LOS DONANTES	17
CAUSAS DE MUERTE DE LOS DONANTES	17
FISIOPATOLOGIA DE LA MUERTE CEREBRAL	17
DIAGNOSTICO DE MUERTE CEREBRAL	18
EVALUACION DEL DONANTE	18
ESTUDIOS DE LABORATORIO EN EL DONANTE	19
CRITERIOS DE EXCLUSION DEL HIGADO DONANTE	20
MANTENIMIENTO DEL DONANTE	21
APARATO RESPIRATORIO	21
APARATO CARDIOCIRCULATORIO	22
Hipotensión	22
Trastornos del ritmo y del ECG	23
DIABETES INSIPIDA	23
EQUILIBRIO HIDROELECTROLITICO	23
HIPOTERMIA	24
INFECCION	24
ANEMIA	24
COAGULACION	24
SISTEMA ENDOCRINO	24
EXTRACCION, TRANSPORTE Y PRESERVACION	26
MANEJO INTRAOPERATORIO DEL DONANTE	26
TECNICAS DE EXTRACCION DEL HIGADO DONANTE	26
EXTRACCION ESTANDAR	27
EXTRACCION RAPIDA	28
EXTRACCION COMBINADA	28
SOLUCIONES DE PRESERVACION HEPATICA	29
SOLUCION DE COLLINS	29
Composición	29
SOLUCION DE BELZER (UW -UNIVERSIDAD DE WISCONSIN-)	30
Bases fisiopatológicas	30
Estudios clínicos	31
Composición	32
MODIFICACIONES DE LA SOLUCION DE BELZER	32
TRANSPORTE DEL INJERTO HEPATICO	33
LESIONES DE ISQUEMIA Y PRESERVACION	33
Mecanismo de producción	34
Prevención	34
RECEPTORES	35
MOMENTO IDONEO DEL TRASPLANTE	35
Clasificación de Child-Pugh	35
INDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPATICO	37
1. <u>Insuficiencia hepática aguda grave</u>	37
FALLO HEPATICO FULMINANTE Y SUBAGUDO	37
1.1. <u>Hepatitis vírica</u>	39
Virus de la hepatitis A	39
Virus de la hepatitis B	39
Virus de la hepatitis C	39
Virus de la hepatitis delta	40
Virus de la hepatitis E	40
Citomegalovirus	40
Virus del Herpes	40

1.2. <u>Hepatitis tóxica</u>	40
Medicamentos	40
Anestésicos	41
Tóxicos	41
Hongos	41
Otros	41
1.3. <u>Hepatitis isquémica</u>	41
Shock	41
Insuficiencia cardíaca	41
Síndrome de Budd-Chiari	41
Enfermedad venooclusiva	41
Trombosis de la arteria hepática	41
1.4. <u>Esteatosis masiva</u>	42
Embarazo	42
Síndrome de Reye	42
Drogas	42
1.5. <u>Hepatitis neonatal</u>	43
1.6. <u>Enfermedades metabólicas hepáticas</u>	43
1.7. <u>Fallo agudo de TH previo</u>	43
1.8. <u>Otras causas</u>	43
Cirugía hepática	43
Neoplasias	43
By-pass yeyunal	44
Hipertermia	44
1.9. <u>Causas indeterminadas</u>	44
2. <u>Insuficiencia hepática crónica grave</u>	44
2.1. <u>Enfermedades colestásicas</u>	45
Cirrosis biliar primaria	45
Cirrosis biliar secundaria	46
Colangitis esclerosante primaria	47
Atresia biliar	48
Síndromes colestásicos familiares	49
Ictericia colestásica con linfedema hereditario	49
Displasia arteriohepática o Síndrome de Alagille	49
Colestasis con acumulación de microfilamentos de actina	49
Colestasis familiar progresiva	49
2.2 <u>Enfermedades hepatocelulares</u>	49
HEPATITIS CRÓNICA	49
FIBROSIS	50
CIRROSIS	51
Cirrosis alcohólica	51
Cirrosis vírica o postnecrótica	53
Virus de la hepatitis A	53
Virus de la hepatitis B	53
Virus de la hepatitis C	54
Virus de la hepatitis delta	55
Virus de la hepatitis E	55
Otros virus menos frecuentes	55
Cirrosis tóxica	55
Hepatitis crónica y cirrosis autoinmune	56
Fibrosis hepática congénita	56
Enfermedad poliquística	56

2.3. <u>Enfermedades vasculares</u>	57
Síndrome de Budd-Chiari	57
Enfermedad veno-oclusiva	57
3. <u>Tumores hepáticos</u>	58
Hepatocarcinoma	58
Hepatoblastoma	59
Hemangioendotelioma epiteliode	59
Tumor de vía biliar, colangiocarcinoma	60
Sarcomas	60
Tumor metastásico	60
Histiocitosis X	61
4. <u>Hepatopatías metabólicas</u>	61
Déficit de alfa-1-antitripsina	62
Enfermedad de Wilson	62
Galactosemia	63
Tirosinemia	63
Síndrome de Crigler-Najjar tipo I	63
Hemocromatosis	64
Glucogenosis tipo I	64
Glucogenosis tipo IV	64
Hipercolesterolemia familiar homocigota	64
Porfiria eritrohepática o protoporfiria eritropoyética	65
Porfiria cutánea tarda	65
Porfiria eritropoyética congénita o enfermedad de Gunter	65
Hemofilia A y hemofilia B	66
Déficit de proteína C	66
Déficit de la enzima del ciclo de la urea	66
Otras	66
5. <u>Fracaso de un TH previo</u>	67
5.1. <u>Rechazo del injerto</u>	67
RECHAZO CRONICO	67
RECHAZO AGUDO INTRATABLE	67
5.2. <u>Fallo primario del injerto</u>	67
5.3. <u>Errores técnicos</u>	68
6. <u>Otras causas</u>	68
TRAUMATISMO HEPÁTICO MASIVO	68
LESIONES BENIGNAS SOBRE LA VIA BILIAR	69
Hidatidosis hepática	69
Equinococosis alveolar hepática	69
Yatrogenia	69
CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPATICO	70
CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS	70
Incapacidad para entender, aceptar y colaborar en el trasplante	70
Sepsis activa de origen extra-hepatobiliar	71
Cáncer irresecable extra-hepatobiliar	71
Enfermedad cardiopulmonar grave	71
Adicción activa a drogas	71
Infección activa por virus de la hepatitis B	71
SIDA	72
CONTRAINDICACIONES RELATIVAS	72
Edad superior a 60 años	72
Sepsis activa de origen hepatobiliar	72
Infección activa de órganos extra-hepatobiliares	72
Colangiocarcinoma	72
Úlcera péptica activa	72
Diabetes mellitus insulín dependiente	73

Insuficiencia renal crónica grave	73
Desnutrición intensa	73
Trombosis de la vena porta	73
Anastomosis portocava previa	73
Cirugía hepatobiliar mayor previa	74
TECNICA QUIRURGICA DEL TRASPLANTE HEPATICO	74
TRASPLANTE HEPATICO ORTOTOPICO TOTAL	74
Hepatectomía en el receptor	74
Implantación del hígado	75
TRASPLANTE HEPATICO ORTOTOPICO CON PRESERVACION DE LA CAVA (PIGGYBACK)	76
TRASPLANTE HEPATICO ORTOTOPICO PARCIAL	76
Trasplante hepático reducido	77
Trasplante hepático dividido ("split liver")	77
Trasplante hepático de donante vivo	78
TRASPLANTE DE ORGANOS ABDOMINALES EN RACIMO ("CLUSTER")	78
TRASPLANTE VISCERAL ABDOMINAL MULTIPLE	78
COMPATIBILIDAD DONANTE-RECEPTOR	79
COMPATIBILIDAD ABO	79
HISTOCOMPATIBILIDAD HLA	80
TRANSFUSION EN EL TRASPLANTE HEPATICO	81
HEMORRAGIA Y HEMOSTASIA	81
TRANSFUSION	81
Transfusión masiva	81
Transfusión en el trasplante	81
INMUNOSUPRESION	82
FARMACOS INMUNOSUPRESORES	82
Corticoides	82
Azatioprina	83
Ciclosporina A	84
Globulinas antilinfocíticas	85
OKT ₃	86
FK 506	87
VALORACION DEL FUNCIONAMIENTO DEL HIGADO TRASPLANTADO	87
COLOR POSTREPERFUSION	88
PRODUCCION DE BILIS	88
ESTADO HEMODINAMICO	88
ALTERACIONES METABOLICAS	89
COAGULOPATIA INTRAOPERATORIA	89
PERDIDA SANGUINEA	89
ESTADO MENTAL	89
DATOS DEL LABORATORIO	90
Bilirrubina	90
Enzimas séricas	90
Estudios de coagulación	91
Albúmina	92
PERDIDA DEL INJERTO	93
CAUSAS INTRINSECAS Y EXTRINSECAS	93
PERDIDA PRECOZ DEL INJERTO	95
PERDIDA TARDIA DEL INJERTO	96
COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE HEPATICO	99
COMPLICACIONES RELACIONADAS CON EL INJERTO	99
FALLO PRIMARIO DEL INJERTO	99
Causas	99

Diagnóstico	100
Tratamiento	100
LESIONES DE PRESERVACION	101
Causas	101
Anatomía patológica	101
Parámetros clínicos y analíticos	102
<u>RECHAZO</u>	102
RECHAZO HIPERAGUDO	103
RECHAZO AGUDO	103
Clínica	103
Anatomía patológica	104
Resolución	104
RECHAZO AGUDO AGRESIVO	105
RECHAZO CRÓNICO	105
Anatomía patológica	106
Clínica	106
Tratamiento	107
COMPLICACIONES BILIARES	107
Incidencia	107
<u>Fístula biliar</u>	108
<u>Estenosis biliar</u>	109
<u>Litiasis biliar</u>	109
<u>Colangitis</u>	109
<u>Hemobilia</u>	110
COMPLICACIONES VASCULARES	110
<u>Trombosis arterial</u>	110
<u>Estenosis arterial</u>	111
<u>Rotura de la arteria hepática</u>	112
<u>Trombosis portal</u>	112
<u>Otras</u>	112
RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD	113
Hepatitis B	113
Hepatitis C	113
Carcinoma hepatocelular	114
Colangitis esclerosante primaria	114
Cirrosis biliar primaria	115
Síndrome de Budd-Chiari	115
ENFERMEDADES DE <i>NOVO</i> SOBRE EL INJERTO	115
Neoplasias de novo	115
Hepatitis víricas sobre el injerto	115
ENFERMEDAD DEL INJERTO CONTRA EL HUESPED	116
COMPLICACIONES DEL TH NO RELACIONADAS CON EL INJERTO	117
<u>INFECCIONES</u>	117
Incidencia	117
Factores de riesgo	118
INFECCIONES BACTERIANAS	118
INFECCIONES VIRICAS	118
Citomegalovirus	119
Virus de Epstein-Barr	119
Herpes simplex	120
Virus de la varicela-zóster	120
INFECCIONES FUNGICAS	120
<u>COMPLICACIONES QUIRURGICAS</u>	121
COMPLICACIONES INTRAABDOMINALES	121

Hemorragia intraperitoneal	121
Infección intraabdominal	122
COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES	122
Hemorragia gastrointestinal	122
Perforación de víscera hueca	123
Obstrucción intestinal	123
Pancreatitis	123
Infarto esplénico	124
OTRAS COMPLICACIONES QUIRURGICAS	124
Abdominales	124
Extraabdominales	124
COMPLICACIONES DE LA HERIDA QUIRURGICA	125
Infección de la herida	125
OTRAS COMPLICACIONES	125
Complicaciones cardiovasculares	125
Complicaciones pulmonares	125
Complicaciones neurológicas	126
Complicaciones renales	126
Complicaciones ortopédicas	126
Complicaciones intraabdominales no quirúrgicas	127
Otras complicaciones	127
MORTALIDAD	127
MORTALIDAD EN EL TIEMPO	127
Mortalidad intraoperatoria	127
Mortalidad postoperatoria	128
Mortalidad postoperatoria tardía	128
Mortalidad total	129
MORTALIDAD POR CATEGORIAS	129
MORTALIDAD POR CAUSAS	130
SUPERVIVENCIA Y CALIDAD DE VIDA	131
SUPERVIVENCIA	131
CALIDAD DE VIDA	132
RETRASPLANTE	132
Incidencia	132
Retrasplante urgente y diferido	132
Indicaciones	133
Técnica	134
Resultados	134
OBJETIVOS	137
MATERIAL Y METODOS	141
METODOLOGIA EN LA SELECCION DE LA MUESTRA Y GRUPOS DE ESTUDIO	142
MUESTRA	142
Criterios de exclusión	142
Características de la muestra	142
GRUPOS DE ESTUDIO	143
1) METODOLOGIA EN LA SELECCION DE DONANTES	144
PROTOCOLO DE SELECCION DE DONANTES	144

2) METODOLOGIA EN LA SELECCION DE LOS RECEPTORES	145
PROTOCOLO DE ESTUDIO EN LOS RECEPTORES	145
METODOLOGIA EN EL MANEJO DE LA MUESTRA Y GRUPOS DE ESTUDIO	147
1) CARACTERISTICAS DE LOS DONANTES. VARIABLES ESTUDIADAS	147
EDAD Y SEXO	148
CAUSAS DE MUERTE	148
ESTANCIA EN UCI	148
EVOLUCION CLINICA EN UCI	148
NECESIDADES FARMACOLOGICAS	148
ANALITICAS DEL DONANTE	149
2) CARACTERISTICAS DE LOS RECEPTORES. VARIABLES ESTUDIADAS	150
EDAD Y SEXO	150
INDICACIONES PARA EL TRASPLANTE HEPATICO	151
ANTECEDENTES GENERALES	152
ANTECEDENTES DE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA	153
SITUACION CLINICA	153
INFECCIONES PREVIAS	153
INTERVENCIONES PREVIAS	154
TRANSFUSIONES PREVIAS	154
ESTATUS UNOS	155
ANALITICAS DEL RECEPTOR	155
SEROLOGIAS	156
3) CARACTERISTICAS DEL PERIODO PERIOPERATORIO DEL TH. VARIABLES ESTUDIADAS	157
COMPATIBILIDAD DONANTE-RECEPTOR	157
EXTRACCION HEPATICA EN EL DONANTE	157
CALIDAD DE LOS INJERTOS	158
PREPARACION DEL INJERTO EN BANCO	160
PREPARACION DEL RECEPTOR	160
URGENCIA DEL TRASPLANTE	160
ANESTESIA Y ESTABILIDAD DEL RECEPTOR	160
INTERVENCION EN EL RECEPTOR	161
NECESIDADES TRANSFUSIONALES EN EL RECEPTOR	163
DURACION DEL TRASPLANTE	163
TIEMPOS DE ISQUEMIA	163
VALORACION DEL FUNCIONAMIENTO DEL INJERTO DURANTE EL TRASPLANTE	163
4) CARACTERISTICAS DEL PERIODO POSTOPERATORIO Y SEGUIMIENTO. VARIABLES ESTUDIADAS	164
VALORACION DEL FUNCIONAMIENTO DEL INJERTO TRASPLANTADO	164
Resultados analíticos	166
MANEJO POSTOPERATORIO	168
Unidad de Cuidados Intensivos	168
Unidad de Cuidados Intermedios y planta	169
PROFILAXIS INFECCIOSA	170
INMUNOSUPRESION	170
COMPLICACIONES	171
<u>Complicaciones relacionadas con el injerto</u>	172
Fallo primario y disfunción primaria	172
Rechazo agudo	172
Rechazo crónico	173
Complicaciones biliares	174
Complicaciones vasculares	174
Reinfección por virus B y C	174
Reurrencia de la enfermedad	174
Enfermedad de <i>novi</i> sobre el injerto	174
Lesiones anatomopatológicas	175
<u>Complicaciones no relacionadas con el injerto</u>	175
Infecciones	175
Otras complicaciones quirúrgicas	176
Complicaciones médicas	176

REINTERVENCIONES	177
REINGRESOS	177
PERDIDA DEL INJERTO	178
RETRASPLANTE	178
Anatomía patológica del injerto perdido	178
MORTALIDAD	178
AUTOPSIA	180
METODO ESTADISTICO	181
ESTADISTICA DESCRIPTIVA	181
VARIABLES CUANTITATIVAS	181
VARIABLES CUALITATIVAS	181
ANALISIS UNIVARIABLE	181
VARIABLE DEPENDIENTE	181
VARIABLES CUANTITATIVAS	181
VARIABLES CUALITATIVAS	182
ANALISIS MULTIVARIABLE	182
MODELO 1. FACTORES DEPENDIENTES DE LOS DONANTES	183
MODELO 2. FACTORES DEPENDIENTES DE LOS RECEPTORES	183
MODELO 3. FACTORES DEPENDIENTES DEL TRASPLANTE HEPATICO	184
MODELO 4. FACTORES DEPENDIENTES DEL POSTOPERATORIO Y SEGUIMIENTO	184
ANALISIS DE LA SUPERVIVENCIA	185
CALCULO DE LAS CURVAS DE SUPERVIVENCIA	185
RESULTADOS	186
ANALISIS UNIVARIABLE	187
FACTORES DEPENDIENTES DE LOS DONANTES	187
CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS DONANTES	187
EDAD	187
SEXO	187
CAUSA DE MUERTE	188
TIEMPO DE ESTANCIA EN U.C.I.	188
PARADA CARDIACA	188
FIEBRE	189
HEMOCULTIVOS POSITIVOS	189
TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS	189
HIPOTENSIÓN ARTERIAL	190
OLIGURIA	190
TRATAMIENTOS EN LOS DONANTES	191
ADMINISTRACION DE DOPAMINA	191
ADMINISTRACIÓN DE VASOPRESINA	191
ADMINISTRACIÓN DE CORTICOIDES	192
ADMINISTRACIÓN DE ANTIBIOTICOS	192
DATOS DE LABORATORIO DE LOS DONANTES	192
LEUCOCITOS	192
HEMOGLOBINA	192
PLAQUETAS	193
ACTIVIDAD DE PROTROMBINA	193
BILIRRUBINA TOTAL	193
GOT	193
GPT	193
GGT	193

FA	193
LDH	193
PROTEINAS TOTALES	193
ALBUMINA	195
GLUCOSA	195
CREATININA	195
PO2	195
FACTORES DEPENDIENTES DE LOS RECEPTORES	196
CARACTERISTICAS CLINICAS	196
EDAD	196
SEXO	196
ANTECEDENTES GENERALES	197
BEBEDOR	197
HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA	198
ASCITIS	198
ENCEFALOPATIA	199
MALNUTRICION	199
ESTADIO DE CHILD	200
INFECCION BILIO-HEPATICA PREVIA	200
INFECCION GENERAL PREVIA	201
INFECCION ACTUAL	201
INTERVENCIONES PREVIAS	201
TRANSFUSION PREVIA	203
ESTATUS U.N.O.S.	203
INDICACIONES DEL TRASPLANTE	204
CAUSA DEL TRASPLANTE	204
Cirrosis alcohólica	204
Cirrosis por virus B	204
Cirrosis por virus C	205
Otras cirrosis	205
Otros diagnósticos	205
Fallo del injerto previo	206
Hepatocarcinoma y otros tumores malignos	207
PRESENTACION DEL FALLO HEPATICO	207
NECROSIS HEPATICA	208
DATOS DE LABORATORIO DE LOS RECEPTORES, PREVIOS AL TH	209
LEUCOCITOS	209
HEMOGLOBINA	209
PLAQUETAS	209
ACTIVIDAD DE PROTROMBINA	210
BILIRRUBINA TOTAL	210
GOT	210
GPT	210
GGT	210
FA	210
LDH	210
PROTEINAS TOTALES	210
ALBUMINA	212
GLUCOSA	212
CREATININA	212
SEROLOGIAS	212
SEROLOGIA DE LA HEPATITIS B	212
Antígeno HBs	212
Anticuerpo anti-HBc	212
SEROLOGIA DE LA HEPATITIS C	213
FACTORES DEPENDIENTES DEL TRASPLANTE	214
HIGADO DEL DONANTE	214
COMPATIBILIDAD DONANTE-RECEPTOR	214

SOLUCION DE PRESERVACION	215
CALIDAD DEL INJERTO. ASPECTO VISUAL	215
ESTEATOSIS	216
LESIONES DE PRESERVACION	216
CONDICIONES DEL TRASPLANTE	217
TIPO DE TRASPLANTE	217
URGENCIA DEL TRASPLANTE	218
DURACION DEL TRASPLANTE	218
TIEMPO DE ISQUEMIA FRIA	219
TIEMPO DE ISQUEMIA CALIENTE	219
TIEMPO DE ISQUEMIA TOTAL	219
INTERVENCION QUIRURGICA	219
ESTABILIDAD HEMODINAMICA	219
ISQUEMIA CEREBRAL	220
BY-PASS VENO-VENOSO	221
TROMBOSIS PORTAL	221
LAVADO DEL INJERTO ANTES DE LA REPERFUSION	221
ARTERIA HEPATICA	222
VIA BILIAR	222
DESPROPORCION DONANTE-RECEPTOR	222
NECESIDADES TRANSFUSIONALES EN EL RECEPTOR	223
INJERTO EN EL RECEPTOR	224
PRODUCCION DE BILIS	224
COAGULOPATIA PERSISTENTE	224
FACTORES DEPENDIENTES DEL POSTOPERATORIO Y SEGUIMIENTO	225
ANALITICAS EN EL PRIMER DIA POSTRASPLANTE	225
ANALITICAS EN EL TERCER DIA POSTRASPLANTE	227
ANALITICAS EN EL SÉPTIMO DIA POSTRASPLANTE	230
MANEJO POSTOPERATORIO	232
ANTICOAGULACION	232
DIAS DE INTUBACION	233
TIEMPO DE ESTANCIA EN U.C.I.	233
TIEMPO DE ESTANCIA HOSPITALARIA	233
INMUNOSUPRESION	234
NUMERO DE BOLOS DE CORTICOIDES	234
ATG	234
AZATIOPRINA	234
OKT ₃	235
COMPLICACIONES	235
<u>COMPLICACIONES RELACIONADAS CON EL INJERTO</u>	235
FALLO PRIMARIO Y DISFUNCION PRIMARIA	235
RECHAZOS	236
Número de rechazos agudos	236
Rechazos agudos grado I	236
Rechazos agudos grado II	236
Rechazos agudos grado III	236
Rechazos agudos grado IV	237
Rechazos agudos corticorresistentes	237
Rechazo crónico	238
COMPLICACIONES BILIARES	238
Estenosis biliar	238
Fístula biliar	238
Peritonitis biliar	238
Colangitis	238
Colestasis	238
Hemobilia	239

COMPLICACIONES VASCULARES	240
Estenosis arterial	240
Trombosis arterial	240
Trombosis portal	241
INFECCION POR VIRUS B	241
INFECCION POR VIRUS C	242
RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD	243
ENFERMEDAD DE <i>NOVO</i>	243
HEPATITIS OPORTUNISTA	244
<u>COMPLICACIONES NO RELACIONADAS CON EL INJERTO</u>	244
INFECCIONES	244
Infecciones bacterianas	244
Infecciones víricas	244
Infecciones fúngicas	245
HEMOPERITONEO	245
INFECCION INTRAABDOMINAL O ABSCESO ABDOMINAL	246
COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES	246
COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES	246
COMPLICACIONES PULMONARES Y PLEURALES	246
COMPLICACIONES NEFROLOGICAS	246
COMPLICACIONES METABOLICAS	246
OTRAS COMPLICACIONES	247
REINTERVENCIONES	248
Número de reintervenciones	248
Causas de reintervención	248
REINGRESOS	249
Número de reingresos	249
<u>ANALISIS MULTIVARIABLE</u>	250
MODELO 1. FACTORES DEPENDIENTES DE LOS DONANTES	250
MODELO 2. FACTORES DEPENDIENTES DE LOS RECEPTORES	251
MODELO 3. FACTORES DEPENDIENTES DEL TRASPLANTE	252
MODELO 4. FACTORES DEPENDIENTES DE LA EVOLUCION	253
DISCUSION	254
CONCLUSIONES	272
BIBLIOGRAFIA	275

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

ACVA	<i>Accidente cerebrovascular agudo.</i>
AcAnti-HA	<i>Anticuerpo contra el virus de la hepatitis A.</i>
ADH	<i>Hormona antidiurética.</i>
ADN	<i>Acido desoxirribonucléico.</i>
AHC	<i>Arteria hepática común.</i>
ALAT	<i>Alanino transferasa.</i>
ALT	<i>Alanino transferasa.</i>
AMI	<i>Arteria mesentérica inferior.</i>
AMS	<i>Arteria mesentérica superior.</i>
ASAT	<i>Aspartato transferasa.</i>
AST	<i>Aspartato transferasa.</i>
ATG	<i>Globulina antitimocítica.</i>
ATP	<i>Adenosín trifosfato.</i>
Anti-HBc	<i>Anticuerpo contra el antígeno del núcleo del virus de la hepatitis B.</i>
Anti-HBe	<i>Anticuerpo contra el antígeno e del virus de la hepatitis B.</i>
Anti-HBs	<i>Anticuerpo contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.</i>
Anti-HCV	<i>Anticuerpo contra el virus de la hepatitis C.</i>
CBP	<i>Cirrosis biliar primaria.</i>
CBS	<i>Cirrosis biliar secundaria.</i>
CEA	<i>Antígeno carcinoembrionario.</i>
CEP	<i>Colangitis esclerosante primaria.</i>
CID	<i>Coagulación intravascular diseminada.</i>
CMV	<i>Citomegalovirus.</i>
CO ₂	<i>Anhídrido carbónico.</i>
CPRE	<i>Colangiografía retrógrada endoscópica.</i>
CT	<i>Tomografía axial computadorizada.</i>
CTPH	<i>Colangiografía transparietohepática.</i>
CyA	<i>Ciclosporina A.</i>
cols.	<i>Colaboradores.</i>
D.E.	<i>Desviación estándar.</i>

DMID	<i>Diabetes mellitus insulina-dependiente.</i>
DNA	<i>Acido desoxirribonucleico.</i>
DPH	<i>Disfunción primaria del hígado.</i>
EBV	<i>Virus de Epstein-Barr.</i>
ECG	<i>Electrocardiograma.</i>
EEG	<i>Electroencefalograma.</i>
EHET	<i>Enfermedad hepática en estadio terminal.</i>
FA	<i>Fosfatasa alcalina.</i>
FHF	<i>Fallo hepático fulminante.</i>
FK506	<i>Antibiótico macrólido inmunosupresor, llamado así.</i>
FMO	<i>Fallo multiorgánico.</i>
FPI	<i>Fallo primario del injerto.</i>
Fi O ₂	<i>Fracción inspirada de oxígeno.</i>
GAL	<i>Globulina antilinfocítica.</i>
GAT	<i>Globulina antitimocítica.</i>
GGT	<i>Gamma-glutamil transpeptidasa.</i>
GOT	<i>Aspartato transferasa.</i>
GPT	<i>Alanino transferasa.</i>
γGT	<i>Gamma-glutamil transpeptidasa.</i>
H ₂ O	<i>Agua.</i>
H ₂ O ₂	<i>Peróxido de hidrógeno.</i>
HAAg	<i>Antígeno viral de la hepatitis A.</i>
HAV	<i>Virus de la hepatitis A.</i>
HBcAg	<i>Antígeno del núcleo del virus de la hepatitis B.</i>
HBeAg	<i>Antígeno e del virus de la hepatitis B.</i>
HBsAg	<i>Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.</i>
HBsAg +	<i>Serología positiva para el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.</i>
HBsAg-	<i>Serología negativa para el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.</i>
HBV	<i>Virus de la hepatitis B.</i>
HC	<i>Hepatocarcinoma.</i>
HCA	<i>Hepatitis crónica activa.</i>
HCP	<i>Hepatitis crónica persistente.</i>
HCV	<i>Virus de la hepatitis C.</i>
HDA	<i>Hemorragia digestiva alta.</i>
HDV	<i>Virus de la hepatitis delta.</i>

HIV	<i>Virus de la inmunodeficiencia humana.</i>
HIV +	<i>Serología positiva para el HIV.</i>
HLA	<i>Antígenos leucocitarios humanos.</i>
HPLC	<i>Cromatografía líquida de alta resolución.</i>
HSI	<i>Herpes simplex tipo I.</i>
HSII	<i>Herpes simplex tipo II.</i>
HTA	<i>Hipertensión arterial.</i>
Hg	<i>Mercurio.</i>
h	<i>Hora.</i>
ICG	<i>Verde indocianina.</i>
IL-1	<i>Interleuquina 1.</i>
IL-2	<i>Interleuquina 2.</i>
IL-3	<i>Interleuquina 3.</i>
Ig A	<i>Inmunoglobulina A.</i>
Ig G	<i>Inmunoglobulina G.</i>
Ig M	<i>Inmunoglobulina M.</i>
i.m.	<i>Intramuscular.</i>
i.v.	<i>Intravenoso.</i>
LASER	<i>Amplificación de la luz por emisión estimulada de radiación.</i>
LDH	<i>Lactato deshidrogenasa.</i>
LDL	<i>Lipoproteínas de baja densidad.</i>
MEGX	<i>Monoetilglinaexilidida.</i>
MFI	<i>Mala función inicial.</i>
MMII	<i>Miembros inferiores.</i>
N.S.	<i>No significativo.</i>
N.V.	<i>No valorable.</i>
O ₂	<i>Oxígeno molecular.</i>
O ₂ ^{·-}	<i>Superóxido.</i>
-O ₂	<i>Radicales oxígeno.</i>
OH-	<i>Hidroxí-.</i>
OH [·]	<i>Radicales hidroxilo.</i>
OKT ₃	<i>Anticuerpo Ig G monoclonal murino contra CD₃ de los linfocitos T.</i>
O.R.	<i>Odds ratio.</i>
PCP	<i>Presión capilar pulmonar.</i>
PCR	<i>Reacción de cadena polimerasa.</i>

PDF	<i>Productos de la degradación del fibrinógeno.</i>
PEEP	<i>Presión positiva al final de la espiración.</i>
PGE ₁	<i>Prostaglandina E₁.</i>
PVC	<i>Presión venosa central.</i>
pH	<i>Potencial hidrógeno.</i>
pO ₂	<i>Presión parcial de oxígeno.</i>
plq	<i>Plaquetas.</i>
p. ej.	<i>Por ejemplo.</i>
p _a CO ₂	<i>Presión arterial parcial de anhídrido carbónico.</i>
p _a O ₂	<i>Presión arterial parcial de oxígeno.</i>
RIA	<i>Radioinmunoensayo.</i>
RNA	<i>Acido ribonucleico.</i>
ReTx	<i>Retrasplante.</i>
RzA	<i>Rechazo agudo.</i>
RzC	<i>Rechazo crónico.</i>
SDRA	<i>Síndrome de distress respiratorio del adulto.</i>
SGOT	<i>Aspartato transferasa.</i>
SGPT	<i>Alanino transferasa.</i>
SHR	<i>Síndrome hepatorenal.</i>
SN	<i>Sistema nervioso.</i>
SNC	<i>Sistema nervioso central.</i>
SIDA	<i>Síndrome de inmunodeficiencia humana.</i>
T ₃	<i>Hormona tiroidea T₃.</i>
T ₄	<i>Hormona tiroidea T₄.</i>
TA	<i>Tensión arterial.</i>
TEP	<i>Tromboembolismo pulmonar.</i>
TH	<i>Trasplante hepático.</i>
UCI	<i>Unidad de cuidados intensivos.</i>
UCI-LS	<i>Unidad de cuidados intensivos-con soporte vital.</i>
U.C.I.	<i>Unidad de cuidados intensivos.</i>
UCLA	<i>University of California at Los Angeles.</i>
UNOS	<i>United Network for Organ Sharing.</i>
UW	<i>University of Wisconsin.</i>
VBDS	<i>Síndrome de desaparición de conductos biliares.</i>
VEB	<i>Virus de Epstein-Barr.</i>

VH	<i>Virus del grupo Herpes.</i>
VHA	<i>Virus de la hepatitis A.</i>
VHB	<i>Virus de la hepatitis B.</i>
VHC	<i>Virus de la hepatitis C.</i>
VHD	<i>Virus de la hepatitis delta.</i>
VHS	<i>Virus Herpes simplex.</i>
VVZ	<i>Virus Varicela-Zóster.</i>
VZV	<i>Virus Varicela-Zóster.</i>

INTRODUCCION

INTRODUCCION

EL HIGADO

RECUERDO ANATOMOFUNCIONAL

El hígado es el órgano más grande y metabólicamente más complejo del cuerpo. Consiste en miles de unidades funcionales, los acinos hepáticos. Tiene una gran capacidad de regeneración en respuesta a las lesiones, sin embargo, la regeneración incompleta por fibrosis se debe a necrosis confluyente entre acinos enteros o a un daño crónico más pronunciado, pero constante.^(110, 208)

El hígado recibe su riego de la vena porta y la arteria hepática; la primera proporciona aproximadamente el 75% del riego total de 1500 ml/min. En cada acino penetran en la triada portal (zona 1 de Rappaport) unas ramas pequeñas de cada vaso, la vénula porta terminal y la arteriola hepática terminal. La sangre reunida fluye por los sinusoides entre láminas de células del parénquima. Los nutrientes se intercambian a través de los espacios de Disse que separan las células del parénquima del revestimiento sinusoidal poroso. El flujo sinusoidal de acinos vecinos se mezcla en la vénula hepática terminal (vena central, zona 3). Estos vasos se unen y finalmente forman la vena suprahepática que transporta toda la sangre a la vena cava inferior. El hígado también drena a través de una rica red de vasos linfáticos.^(74, 268)

Las células del parénquima hepático forman el mayor volumen del órgano. Son poligonales y se encuentran cerca de los sinusoides llenos de sangre, dispuestas en láminas que irradian desde cada triada portal hacia las venas centrales. Llevan a cabo procesos metabólicos muy complejos. Sus funciones más importantes incluyen: formación y excreción de bilis, regulación de la homeostasia de los carbohidratos, síntesis de lípidos y secreción de lipoproteínas del plasma, control del metabolismo del colesterol, formación de urea, albúmina sérica, factores de coagulación, enzimas y muchas otras proteínas, y metabolismo o detoxificación de drogas y otras sustancias extrañas.⁽⁷⁴⁾

Las células de Kupffer recubren los sinusoides hepáticos y son parte importante del sistema reticuloendotelial del cuerpo. Son células fusiformes que filtran partículas extrañas diminutas y bacterias e intervienen en los procesos inmunológicos del hígado.⁽⁷⁴⁾

Los conductos biliares se inician como canalículos muy pequeños formados por células parenquimatosas vecinas. Estas estructuras recubiertas por microvellosidades se unen progresivamente para formar conductillos, conductos biliares interlobulillares y los conductos hepáticos mayores. Fuera del hilio hepático, el conducto hepático principal se une con el cístico proveniente de la vesícula biliar para formar el colédoco, que drena hacia el duodeno.⁽⁷⁴⁾

HEPATOPATIA

PROCESO DE ENVEJECIMIENTO DEL HIGADO

Con el paso de los años, puede haber cambios funcionales, con o sin repercusión clínica, en el hígado (funciones sintética, excretora y metabólica). A veces, es difícil separar estos cambios producidos por el envejecimiento de los acaecidos por enfermedad hepática.⁽¹¹⁰⁾

CAMBIOS ANATOMICOS

Cambios morfológicos

Se produce una atrofia hepática con la edad que se manifiesta con una disminución en el peso relativo del hígado, probablemente en relación con la dieta (menor cantidad de ingesta protéica) y de su volumen.^(110, 206, 258)

Cambios histológicos

En el curso del envejecimiento hepático, existen una serie de lesiones degenerativas citoplasmáticas: esteatosis parcelar, aclaramiento y balonización celular. También se producen cambios degenerativos nucleares (binucleolización), así como mesenquimales: fibrosis portal, infiltrado inflamatorio portal y periportal, e hiperplasia de las células de Kupffer. Eventualmente, puede verse una sobrecarga férrica parenquimatosa y mesenquimatosa moderada.⁽⁷⁴⁾

Probablemente, estos cambios obedezcan a una isquemia crónica, favorecida por la arterioesclerosis y por la disminución importante del flujo sanguíneo hepático en personas mayores.

Cambios ultraestructurales

Al envejecer, disminuye el número de los hepatocitos y aumenta el tamaño de las células y de diversas estructuras celulares (núcleo, ADN, mitocondrias, lisosomas). Estos cambios sugieren que los hepatocitos que sobreviven se encuentran en situación hiperfuncionante, adaptados a las nuevas condiciones metabólicas que impone la edad.^(74, 278)

CAMBIOS BIOQUIMICOS

Alteraciones en la síntesis de las proteínas

Con la edad, se forman determinadas proteínas alteradas en su estructura, con la consiguiente

pérdida o disminución de su actividad biológica. También se ve una reducción en el número total de proteínas fabricadas.⁽¹¹⁰⁾

Pruebas funcionales

No hay diferencias en cuanto a las determinaciones en sangre de bilirrubina, transaminasas y fosfatasa alcalina.⁽¹²⁷⁾ Es frecuente la hipoalbuminemia, probablemente por una disminución en su síntesis.⁽⁸⁶⁾ La protrombina está en valores normales, a pesar del déficit de vitamina K.⁽¹⁰¹⁾

La síntesis de colesterol es normal o está aumentada, mientras que el *pool* de los ácidos biliares está disminuido, por lo que la bilis está saturada de colesterol.⁽³⁰⁾

CAMBIOS FUNCIONALES

Se puede decir que, en las personas mayores sin evidencia de enfermedad hepática, la respuesta del hígado a una sobrecarga (enfermedad, demandas metabólicas aumentadas) puede ser inadecuada.⁽²⁶⁹⁾

Con la edad, entre otras cosas, disminuye la capacidad de almacenamiento hepático, disminuye la síntesis de proteínas casi un 40%, disminuye la síntesis de los factores de la coagulación, disminuye la actividad de numerosas enzimas de síntesis hepática, se deteriora la unión de los medicamentos a la albúmina, aumenta la incidencia de litiasis biliar por la saturación con colesterol de los ácidos biliares, etc.^(230, 261, 269)

DISFUNCION HEPATICA

Los síntomas y signos de disfunción hepática son muchos, algunos ocurren en las afecciones crónicas y otros en los trastornos agudos.

ICTERICIA

Es el color amarillo de la piel, escleróticas y otros tejidos por un exceso de bilirrubina circulante. Normalmente la bilirrubina sérica es menor de 1 mg/100ml, con una fracción conjugada o directa no mayor de 0.3 mg/100ml. La ictericia se presenta cuando las concentraciones exceden 2-2.5 mg/100ml.⁽²³³⁾

En los enfermos trasplantados, se ha visto que la bilirrubina total preoperatoria ha sido significativamente menor en los enfermos supervivientes (14.1 mg/100ml) que en los fallecidos

(25.8% mg/100ml).⁽⁶²⁾

Metabolismo de la bilirrubina

La bilirrubina es un producto insoluble, que debe ser transformado en hidrosoluble para excretarse. El catabolismo del grupo hem (hemoglobina de los glóbulos rojos en degeneración, precursores de los hematíes en la médula ósea, heme-proteínas del hígado y de otros tejidos) produce pigmentos biliares, biliverdina. El sistema reticuloendotelial la transforma en bilirrubina.⁽²³³⁾

La bilirrubina no conjugada o indirecta se transporta en el plasma unida a la albúmina y no puede atravesar otras membranas celulares que no sean las del hígado. La captación hepática de la bilirrubina es un proceso rápido y no incluye a la albúmina.

La bilirrubina libre es conjugada en el hígado con ácido glucurónico para formar la bilirrubina directa, que ya es hidrosoluble.

La bilirrubina conjugada es excretada hacia los canalículos biliares con otros componentes de la bilis. En el intestino, la flora bacteriana desconjuga y reduce el pigmento a diversos compuestos llamados estercobilinógenos, que en su mayor parte se eliminan con las heces y las confieren su color pardo, aunque se absorben cantidades importantes que cumplen la circulación enterohepática. Una parte pequeña llega a la orina como urobilinógeno.⁽²³³⁾

Trastornos del metabolismo de la bilirrubina

Las anormalidades en cualquiera de las etapas anteriores pueden causar ictericia. El aumento de formación, el trastorno de la captación hepática o la disminución de la conjugación causan hiperbilirrubinemia no conjugada. La alteración de la excreción biliar produce hiperbilirrubinemia conjugada. Sin embargo, las afecciones hepáticas y la obstrucción biliar originan defectos múltiples que dan por resultado una hiperbilirrubinemia mixta.⁽²³³⁾

Colestasis

Se presenta cuando se altera el flujo de la bilis. No siempre hay obstrucción mecánica. Se puede deber a causas intrahepáticas (hepatitis, drogas, hepatopatía alcohólica, CBP, colestasis del embarazo, carcinoma metastásico, etc.) o extrahepáticas (coledocolitiasis, carcinoma pancreático, colangitis esclerosante, etc.).⁽²³³⁾

HEPATOMEGALIA

El crecimiento del hígado indica afección hepática primaria o secundaria, pero la ausencia de hepatomegalia no excluye un trastorno grave. Es importante valorar el tamaño del hígado y sus

variaciones en el tiempo, que pueden orientar respecto al desarrollo de una enfermedad. También varía la consistencia y el carácter, que normalmente es liso, neto y blando.⁽⁶²⁾

ASCITIS

Es la presencia de líquido libre en la cavidad peritoneal. Indica un trastorno crónico o subagudo en las afecciones hepáticas. La causa más común es la cirrosis. Otras causas hepáticas de ascitis incluyen la hepatitis crónica activa, hepatitis alcohólica grave, obstrucción de venas suprahepáticas.⁽⁶²⁾

En la producción de la ascitis hepática probablemente influyen la presión oncótica baja por hipoalbuminemia y la presión venosa portal alta, que alteran las fuerzas de Starling que rigen el intercambio de líquido a través de la membrana peritoneal. El aumento de aldosterona, por menor producción y disminución de su metabolismo, junto con una disminución del volumen circulante "eficaz", contribuyen a la retención renal de sodio y al favorecimiento de la ascitis.⁽⁶²⁾

Si es masiva, puede causar molestia abdominal y disnea inespecíficas.

Peritonitis bacteriana primaria

La peritonitis bacteriana espontánea o primaria se define como la aparición de peritonitis, determinada por un número alto de neutrófilos (> 250000/ml) o cultivo bacteriano positivo en la paracentesis, en ausencia de algún foco localizado de infección. Es una complicación frecuente (10-15% de los casos de ascitis por cirrosis que ingresan en el hospital) y grave, que requiere tratamiento rápido y preciso.⁽¹⁶⁹⁾

Los enfermos, generalmente, comienzan con fiebre, dolor abdominal, vómitos y ruidos ausentes o disminuidos. Los gérmenes implicados con mayor frecuencia son los bacilos Gram negativos (65%) y los neumococos (25%), pero puede encontrarse también otros como *Staphylococcus epidermidis*.⁽¹⁶⁹⁾

Si no se reconoce con prontitud, el pronóstico de esta peritonitis es muy malo, con una mortalidad hospitalaria de 40-60% y debe ser tratada con antibióticos de amplio espectro.⁽¹⁶⁹⁾

ANORMALIDADES SISTEMICAS

En enfermedades hepáticas por disfunción del parénquima es frecuente que aparezcan anorexia, fatiga y debilidad. Puede haber fiebre (hepatitis viral y alcohólica), pero rara vez escalofríos (colangitis). Las náuseas intensas son frecuentes en las hepatitis.

El deterioro intenso del estado general y el desarrollo de un "hábito cirrótico", con extremidades

enflaquecidas y abdomen distendido hinchado suelen indicar cirrosis avanzada.

HIPERTENSION PORTAL

Es el aumento de presión en la vena porta por obstrucción extrahepática o aumento del riego sanguíneo que llega al hígado o de la resistencia a la que sale de este órgano. Su presión, producida y conservada por el volumen de llegada y la resistencia a la salida, normalmente es menor de 13 mm Hg. El flujo de llegada está controlado por el sistema nervioso simpático y responde a drogas vasoconstrictoras y hormonas.

La mayor parte de las consecuencias de la hipertensión portal dependen de la formación de anastomosis porto-sistémicas, que se desarrollan para regresar el flujo esplácnico al corazón. Estos vasos colaterales se encuentran a lo largo del ligamento falciforme y van a la vena renal izquierda por las venas esplénica, diafragmática o pancreática, donde el epitelio protector se une con el de absorción, como en el cardias del estómago, y los órganos abdominales entran en contacto con los tejidos retroperitoneales o se adhieren a la pared abdominal. En consecuencia, la sangre regresa al corazón a través del sistema ácigos-hemiácigos, la vena cava inferior o las venas pulmonares.

Los efectos metabólicos de esta circulación colateral incluyen el desarrollo de una encefalopatía porto-sistémica, hipersecreción de ácido gástrico, y disminución de la captación hepática de oxígeno, metabolitos y drogas.

Clínicamente, la hipertensión portal se presenta con esplenomegalia, ascitis, hemorragias digestivas y encefalopatía hepática.

HEMORRAGIA DIGESTIVA

Puede ocurrir por diversas causas: Sangrado por rotura de varices esofágicas o del fundus gástrico, formaciones varicosas debidas a la circulación colateral que en un momento dado se erosionan y se abren a la luz digestiva; lesiones agudas de la mucosa gástrica o gastritis erosiva, por distintas causas (estrés, aumento de la acidez gástrica); sangrado por úlcera péptica gástrica o duodenal, favorecido por el aumento de la secreción de ácido gástrico.

El tratamiento debe ser rápido y enérgico, ya que estos pacientes poseen una tasa elevada de morbi-mortalidad antes y después del TH. Actualmente, el tratamiento indicado para la hemorragia por varices esofágicas es la escleroterapia y, en algunos casos con estadio A de Child, la derivación esplenorrenal distal.⁽²³⁸⁾ La supervivencia a los 5 años en los enfermos con varices es superior en los trasplantados (grupo de mayor riesgo) que en los derivados (grupo de menor riesgo),⁽¹⁰⁷⁾ por

lo que, una vez estabilizados con escleroterapia, es mejor realizar un TH que una derivación portocava.

ENFERMEDAD HEPATICA EN ESTADIO TERMINAL

Los pacientes seleccionados para TH pueden ser divididos en dos grupos. Uno de ellos consiste en aquellos pacientes con tumores susceptibles de trasplante. Estos pacientes tienen una función hepática normal y presentan pocos síntomas debidos a su enfermedad.⁽⁶⁰⁾

Un grupo mucho mayor son aquellos pacientes que caen en la categoría de pacientes con enfermedad hepatocelular terminal (EHET). Estos presentan el espectro los problemas médicos comunes a los pacientes con una inadecuada función hepática.⁽⁶⁰⁾

Sistema nervioso central

Se puede apreciar edema cerebral en un 50% de los pacientes con hepatitis fulminante, variando el flujo cerebral desde bajo, normal o alto. La hepatitis fulminante se asocia con un 40% de herniación cerebral fatal.

En los pacientes con EHET, se ha observado una captación cerebral aumentada de las benzodiazepinas. Este incremento puede indicar una mayor densidad o afinidad de los receptores cerebrales de las benzodiazepinas. Por otra parte, esta captación aumentada pudiera ser debida a un incremento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Por eso, se debe valorar cuidadosamente el efecto de los fármacos en estos pacientes.

ENCEFALOPATIA HEPATICA

La encefalopatía hepática se asocia con un incremento en los niveles hemáticos de amoniaco, ácidos grasos de cadena corta, falsos neurotransmisores y ácido gamma amino butírico. El término "encefalopatía porto-sistémica" describe mejor su fisiopatología. Puede desencadenarse tanto por afecciones crónicas como agudas y también es consecutivo a la anastomosis portocava.

En pacientes con enfermedades hepáticas crónicas, la encefalopatía suele desencadenarse por agresiones específicas (hemorragias gastrointestinales, infecciones, desequilibrio hidroelectrolítico, exceso de alcohol, tranquilizantes, sedantes, analgésicos y diuréticos).

El grado de encefalopatía varía en cuatro grados (tabla I-1).⁽²⁶⁴⁾ Además, se pueden encontrar alteraciones no específicas en el electroencefalograma (EEG) y atrofia cerebral.

Tabla I-1. *Encefalopatía hepática. Clasificación de Trey.*

<u>Estadios clínicos de la encefalopatía hepática.</u>	
grado I.	Confusión leve, euforia o depresión, balbuceo, alteración del sueño, asterixis +/-, EEG normal.
grado II.	Confusión moderada, letargia pero responde a órdenes simples, asterixis +, EEG alterado.
grado III.	Confusión franca, lenguaje incomprensible, somnolencia y estupor, dormido pero despertable, asterixis +, EEG alterado.
grado IV.	Coma, inicialmente responde a estímulos nociceptivos, después no, asterixis -, EEG alterado.

Sistema respiratorio

SINDROME HEPATOPULMONAR

Los pacientes con EHET presentan habitualmente cierto grado de hipoxemia debido a cuatro causas:

(1) **Shunt derecha-izquierda intrapulmonar**, debido al incremento de las concentraciones de sustancias vasodilatadoras (glucagón, péptido intestinal vasoactivo, ferritina) que probablemente son responsables de la disminución de la vasoconstricción pulmonar hipóxica de estos pacientes.

(2) **Hipoventilación debida a la ascitis**, si ésta es importante, los enfermos tienen incrementado el volumen pulmonar de cierre incluso por encima de su capacidad residual funcional. Esto les conduce a un atrapamiento de aire en las bases pulmonares con disminución de índice ventilación/perfusión e hipoxemia. Además, frecuentemente presentan derrame pleural, lo que empeora el cuadro pulmonar.

(3) **Disminución de la capacidad de difusión de la membrana alveolo-capilar**, debido al exceso de líquido en el espacio intersticial.

(4) **Desviación hacia la derecha de la curva de disociación de la oxihemoglobina**, debida a un incremento del contenido de 2,3-difosfoglicerato de los hematíes.

Por todos estos factores, los pacientes presentan una taquipnea compensadora que les conduce a una alcalosis respiratoria. Todo este cuadro, llamado síndrome hepatopulmonar, mejora o cura con el TH.

SINDROME DE *DISTRESS* RESPIRATORIO

En los pacientes con fallo hepático fulminante o con fallo primario del injerto, se puede desarrollar un síndrome de distress respiratorio que cura con TH o con el reTH.

Sistema cardiovascular

La función del sistema cardiovascular en los pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal se caracteriza por un estado hiperdinámico que incluye:

(1) **Resistencias vasculares sistémicas disminuidas**, debido a fístulas arteriovenosas, comunicaciones mediastino-pulmonares y paraesofágico-pulmonares, y vasodilatadores endógenos (glucagón, péptido intestinal vasoactivo y ferritina).

(2) **Gasto cardíaco elevado**, con aumento del volumen sistólico y taquicardia. El volumen plasmático puede estar aumentado, aunque las presiones de llenado suelen ser normales.

Habitualmente, son normales las funciones ventriculares en reposo, encontrándose elevada la fracción de eyección de ambos ventrículos.

Los pacientes con cirrosis de Laennec, enfermedad de Wilson y hemocromatosis pueden presentar una contractilidad miocárdica disminuida.

El estado hiperdinámico en que se encuentran estos pacientes puede conducirlos a una insuficiencia mitral o tricuspídea. Es infrecuente la aparición de cardiopatía isquémica en estos pacientes. En algunas ocasiones, se puede desarrollar una hipertensión pulmonar debido a embolismos pulmonares, volumen plasmático aumentado y liberación de sustancias vasoconstrictoras. Estos pacientes con hipertensión pulmonar pueden desarrollar un síndrome de Eisenmenger durante la reperfusión del injerto.

Los pacientes con ascitis pueden desarrollar un derrame pericárdico. La presión arterial suele encontrarse dentro de la normalidad. El hecho de que estos pacientes habitualmente presenten un volumen plasmático aumentado hace que el flujo sanguíneo periférico sea superior al necesario para los requerimientos metabólicos. Por lo tanto, la presión parcial de oxígeno y la saturación de oxígeno en la sangre venosa periférica y venosa mixta central suelen estar aumentadas, mientras que la diferencia arterio-venosa de oxígeno está disminuida.

Sistema hematológico

En los pacientes con EHET es frecuente observar una anemia microcítica, debida al elevado volumen plasmático, pérdidas gastrointestinales por sangrado de varices esofágicas y ulcus péptico. También se puede apreciar una anemia megaloblástica por malabsorción, debida al déficit nutricional de vitamina B₁₂ y ácido fólico, especialmente en los pacientes con antecedentes de alcoholismo. Un incremento de la hemólisis, que es proporcional al tamaño del bazo, contribuye a la anemia.

La leucopenia y la trombocitopenia habitualmente se asocian con el hiperesplenismo por hipertensión portal y la depresión de la médula ósea inducida por el etanol. En colangitis, tumores y hepatitis fulminante hay leucocitosis.

Coagulación

Los pacientes con obstrucción del árbol biliar o con escasa producción de bilis desarrollan un déficit de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X). La mayoría de los pacientes con cirrosis hepática presentan anomalías de la coagulación. Lo más frecuente es una disminución de los factores VII, IX, X y II (protrombina); la concentración del factor I (fibrinógeno) a menudo está disminuida. Aunque sólo rara vez se aprecian en el estudio de coagulación productos de degradación del fibrinógeno, existe un incremento en el consumo de fibrinógeno, apreciándose éste estructuralmente anormal.

El factor VIII, que no depende del hígado para su síntesis, puede estar incrementado en estos pacientes.

Con frecuencia, están alterados los diferentes parámetros de la coagulación, tales como la disminución en la actividad de protrombina, plaquetas y fibrinógeno, y aumento del tiempo de cefalina, PDF y tiempo de trombina.

La trombocitopenia, la disfibrinogenemia y la coagulación intravascular diseminada también contribuyen a las alteraciones de la coagulación en muchos pacientes.

Sistema excretor

Cierto grado de disfunción renal y alteraciones en el equilibrio hidroelectrolítico acompañan sistemáticamente a los pacientes con EHET, bien por la evolución de su enfermedad, bien por la azotemia debida al tratamiento con diuréticos.

Estos pacientes excretan una orina que está virtualmente libre de sodio, debido a un hiperaldosteronismo secundario de origen mal entendido, que conduce a un acúmulo de los fluidos extracelulares que lleva a la producción de ascitis y edema y, con menos frecuencia, a derrame pleural y miocárdico.

SINDROME HEPATORRENAL

El síndrome hepatorenal (SHR) se desarrolla en pacientes con EHET y presencia de hipertensión

portal y ascitis. Estos pacientes mantienen un gasto urinario normal, aunque pudiera estar disminuido. Su orina está casi libre de sodio y la creatinina sérica se incrementa progresivamente. Las características de la orina de los pacientes con SHR son similares a las de los pacientes con hipovolemia, con una concentración de sodio urinario inferior a 10 meq/l, una relación de creatinina urinaria/plasmática mayor de 30/1 y una osmolaridad urinaria 100 mosmol mayor que la del plasma. Aparentemente, el daño renal causado por el SHR es reversible: riñones trasplantados de donantes con SHR pueden recuperar su función normal en el receptor.

La patogenia del SHR no ha sido establecida claramente, pero la vasoconstricción renal con la subsecuente disminución del flujo sanguíneo se cree que es la causa primariamente responsable del desarrollo de este síndrome.

Debido a que el SHR parece desarrollarse con más frecuencia cuando los pacientes son ingresados en el hospital, algunos estudios han sugerido que este síndrome se produce por disminución del volumen plasmático: tratamiento diurético demasiado enérgico, hemorragia gastrointestinal o paracentesis. La mayoría de los pacientes que llegan a presentar SHR y no son trasplantados mueren. Sin embargo, un TH con éxito revierte la situación renal a la normalidad.

En resumen, el SHR se asocia con hiperaldosteronismo secundario, aumento del tono simpático, actividad antidiurética, incremento de los niveles de bilirrubina conjugada y alteraciones en la actividad de las prostaglandinas, del sistema renina-angiotensina y de la cascada caliceína-quinina.

Equilibrio hidroelectrolítico

Los pacientes con EHET presentan habitualmente un volumen intravascular incrementado en un 10-20%, aunque puede haber casos de franca deshidratación por la terapia diurética. Una dieta baja en sodio, junto con una actividad hormonal antidiurética incrementada y una escasa capacidad de eliminar agua libre, conducen a hiponatremia.

La hipokaliemia se ve con cierta frecuencia debido a escasa ingesta, terapia diurética y pérdidas gastrointestinales (vómitos y diarrea). La hiperkaliemia puede observarse en pacientes con una insuficiencia renal sobreañadida.

El calcio iónico habitualmente está dentro de la normalidad o disminuido.

Es frecuente observar hiperfosfatemia e hipomagnesemia debido al hiperaldosteronismo.

La alcalosis metabólica está habitualmente presente por causa del hiperaldosteronismo, los vómitos y la diarrea. La acidosis metabólica sólo se observa en los pacientes más severamente enfermos y su pronóstico es muy malo.

Alteraciones de la piel

Los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas pueden desarrollar varias anomalías cutáneas: Nevos en araña (arañas vasculares), eritema palmar, crecimiento de la glándula parótida y contracturas de Dupuytren (cirrosis alcohólica), color gris pizarra (hemocromatosis), pigmentación cutánea sucia, excoriaciones por rascado por prurito crónico y depósitos cutáneos de lípidos (xantelasma o xantomas) por colestasis crónica.

Alteraciones endocrinas

Los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas pueden desarrollar varias anomalías endocrinas: ginecomastia, atrofia testicular, impotencia, amenorrea y otras alteraciones menstruales. Hay trastornos complejos en el metabolismo de las hormonas sexuales. En varones cirróticos, las concentraciones de estrógenos suelen ser altas y las de testosterona bajas.

En la cirrosis son frecuentes la intolerancia a la glucosa, hiperinsulinismo, resistencia a la insulina e hiperglucagonemia.

Hay un trastorno de la metabolización de las hormonas tiroideas por el hígado.

EL TRASPLANTE HEPATICO

Teniendo en cuenta que un solo grupo, el de Pittsburg, ya había realizado en 1990 más de 1000 trasplantes de hígado, no se puede considerar este tipo de tratamiento como experimental. Se debe contemplar como una actividad clínica rutinaria capaz de producir un alto porcentaje de buenos resultados, contando con la colaboración de las diferentes especialidades. El trasplante de hígado representa, hoy en día, la única posibilidad terapéutica para los pacientes afectados de hepatopatías agudas y crónicas que han sobrepasado la posibilidad de ser tratadas mediante terapéuticas convencionales, médicas y quirúrgicas. Los objetivos del TH son prolongar la vida y mejorar la calidad de vida de los pacientes.^(60, 180)

El desarrollo del trasplante experimental de hígado se inicia con la descripción de C. Stewart Welch en 1955 (trasplante heterotópico auxiliar sobre el canal parietocólico derecho en el perro) y con el trabajo de J. Cannon (UCLA) exponiendo la que parece ser la primera referencia sobre el trasplante ortotópico.^(181, 237)

En marzo de 1963, Starzl realizó en Denver (Universidad de Colorado) el primer trasplante de hígado en el hombre.^(60, 180, 181, 240) Casi simultáneamente, realizaron TH en Harvard (Boston) y en París. Hasta 1967 no se alcanzó la primera supervivencia superior al año.^(60, 181, 243) En Europa, el primer TH realizado con éxito fue en Cambridge por R. Y. Calne en 1968.⁽¹⁸¹⁾ A partir de 1983, es significativo el aumento de estas intervenciones, especialmente desde 1986.⁽¹⁸¹⁾

En España, el programa de trasplante hepático se inició en el Hospital de Belvitge, de Barcelona, el 23 de febrero de 1984. El primer trasplante de hígado realizado en el Hospital 12 de Octubre, de Madrid, fue el 23 de abril de 1986.⁽¹⁸⁰⁾

Partiendo de 1967, la supervivencia a un año tras el TH fue de un 32% en los siguientes 17 años.^(60, 243) La ciclosporina se introdujo en 1979, asociándose con un gran incremento de la supervivencia hasta un 65% anual.^(60, 243) Al inicio de los 80, la supervivencia al año mejoró al 60-70% y alcanzó a finales de los 80 el 70-80%. Actualmente, algunos centros tienen una supervivencia al año cercana al 90%.^(60, 243)

Además de la ciclosporina, otros factores han contribuido decisivamente a la mejora en la supervivencia de los pacientes trasplantados de hígado, como son el refinamiento en la técnica quirúrgica, la mejora en la selección de los candidatos, la preparación de los equipos de anestesia y cuidados intensivos, el cuidadoso mantenimiento de los donantes, el perfeccionamiento de la técnica de extracción de órganos, la introducción de mejores soluciones de preservación, el desarrollo de nuevos y mejores agentes inmunosupresores, etc.⁽⁶⁰⁾

Estamos llegando a cifras límites en cuanto a la oferta de órganos, obligando, en el caso de que

la demanda de TH continúe en aumento, a la puesta en práctica de recursos menos frecuentes, como la utilización de un hígado para dos receptores (trasplantando a cada uno de ellos un lóbulo hepático), la implantación de hepatocitos aislados, la iniciación de programas de heterotrasplante y la utilización de donantes vivos (parientes) para el trasplante parcial.⁽¹⁸¹⁾

DONANTES

RECONOCIMIENTO DE LOS DONANTES

El donante de órganos es un individuo que se encuentra en muerte cerebral, conectado a un respirador en una unidad de cuidados intensivos o en una reanimación quirúrgica.⁽¹¹⁸⁾

En España, todo lo referente a la donación de órganos y los trasplantes quedó regulado por la ley 30/79 que se desarrolló en 1980 con un reglamento. Tras el diagnóstico clínico de muerte cerebral, han de realizarse dos EEG separados por 6 horas, que no deben mostrar actividad de origen cerebral. Si existen drogas depresoras del SNC o hipotermia primaria, no sirve como diagnóstico de muerte cerebral el EEG y hay que recurrir a pruebas del tipo de perfusión cerebral, como la arteriografía o la gammagrafía.⁽¹¹⁸⁾

La escasez de donantes es una de las trabas que existen para el desarrollo completo del trasplante de órganos en la actualidad. Se estima que sólo se pueden extraer aproximadamente entre 15 y 20% de los candidatos disponibles.⁽²⁶³⁾ Las causas que influyen en esta pérdida de órganos son amplias: el manejo inadecuado de los donantes potenciales, la falta de celeridad en el reconocimiento del donante, diagnóstico de muerte cerebral, coordinación de centros de trasplante, procedimientos burocráticos y trámites legales, la negativa a la donación por parte de la familia, la donación "aislada" de algunos órganos, la parada cardiorrespiratoria irreversible del donante admitido, etc. Hay que recordar que lo que impulsa a la donación de órganos es el buen resultado del trasplante, la demostración de que se ha conseguido que la donación tenga utilidad al permitir mantener la vida en un enfermo.^(118, 263)

Las contraindicaciones absolutas para la donación de órganos son: neoplasia maligna, infección por HIV, sepsis no controlada y fracaso multiorgánico.⁽¹¹⁸⁾

CAUSAS DE MUERTE DE LOS DONANTES

El traumatismo craneoencefálico, cerrado o abierto, es la causa de muerte de entre el 46-75% de los donantes, la hemorragia subaracnoidea, entre el 12-40%, el aneurisma cerebral roto 4.5%, los tumores cerebrales, 2.3%, y otras menos frecuentes.^(159, 194, 276)

FISIOPATOLOGIA DE LA MUERTE CEREBRAL

La muerte cerebral es el cese irreversible de las funciones cerebrales. En la clínica, se traduce por la presencia de coma profundo, no respuesta a estímulos nocivos y ausencia de funciones del tronco cerebral (incapacidad para respirar de modo espontáneo) después de un período de

observación y tratamiento, con causa bien definida e irreversible, habiendo excluido causas que puedan simular la muerte (hipotermia- menos de 32°C-, intoxicación por medicamentos -hipnóticos, sedantes, barbitúricos, alcohol-, encefalopatía metabólica, relajantes musculares y shock). El período de observación es variable según la edad, siendo aconsejable 48 horas en niños de menos de 2 meses hasta un mínimo de 6 horas en el adulto.⁽¹¹⁸⁾

DIAGNOSTICO DE MUERTE CEREBRAL

El diagnóstico ha de hacerse según los siguientes criterios:⁽¹¹⁸⁾

1. Coma establecido e irreversible en ausencia de posibles etiologías reversibles.
2. Ausencia de movimientos musculares espontáneos. Los arcos reflejos espinales se conservan y pueden verse reflejos como el rotuliano y el plantar.
3. Ausencia de reflejos en los pares craneales. Pupilas arreactivas, ausencia de reflejo corneal, vestibulo-ocular, óculo-cefálico. Las pupilas pueden estar intermedias o dilatadas, pero hay que asegurarse de que no se han administrado drogas bloqueadoras de la respuesta pupilar (atropina).
4. Ausencia de reflejo tusígeno con estímulos endotraqueales.
5. Resistencia a la atropina, al fracasar un incremento de la frecuencia cardíaca mayor de 5 latidos/minuto tras la administración de 0.04 mg/kg de atropina.
6. Test de apnea positivo. Ausencia de movimientos respiratorios espontáneos en 3 minutos tras la desconexión del respirador, con el paciente preoxigenado durante unos minutos con oxígeno al 100% y consiguiendo una concentración de CO₂ mayor de 50-60 mm Hg, umbral de estímulo respiratorio en pacientes comatosos.
7. Electroencefalograma plano (deseable) o pruebas de perfusión sin flujo cerebral.

EVALUACION DEL DONANTE

Los donantes, en general, son individuos sanos que sufren de forma abrupta una lesión cerebral irreversible. Los órganos de los potenciales donantes han de ser sanos y normofuncionantes previamente y no encontrarse lesionados o potencialmente lesionados como consecuencia del mecanismo productor de la lesión cerebral irreversible. Se ha visto que los órganos procedentes de donantes muertos por traumatismo cerebral (tráfico o arma de fuego) tienen peor funcionamiento.⁽⁹²⁾

ESTUDIOS DE LABORATORIO EN EL DONANTE

Una vez declarada la muerte cerebral se valorará al donante potencial realizando una historia y exploración física completas, además de las pruebas analíticas pertinentes, según se muestra en la tabla 1-2.⁽¹¹⁸⁾

Tabla. 1-2. *Recogida de datos de un posible donante de órganos.*

A. <u>Características personales.</u>	Edad Peso Talla
B. <u>Antecedentes personales.</u>	Hipertensión arterial Diabetes Cardiopatía Neoplasia Hepatopatía Alcoholismo, drogadicción
C. <u>Historia clínica.</u>	Datos que puedan contraindicar la donación: Infecciones, hemocultivos, fiebre Traumatismo de algún órgano Evolución hemodinámica: Drogas vasoactivas utilizadas, dosis Períodos de hipotensión, oliguria, paradas Transfusiones
D. <u>Datos analíticos.</u>	
1.	Función renal (creatinina, iones, sedimento, proteinuria)
2.	Perfil hepático (transaminasas, bilirrubina, albúmina)
3.	Estudio de coagulación
4.	Hemograma
5.	Gasometría arterial
6.	Electrocardiograma, CPK, (ecocardiograma)
7.	Grupo sanguíneo
8.	Radiografía de tórax
9.	Serologías (VDRL, hepatitis B y C, HIV, CMV)
10.	HLA
11.	Test de embarazo (para descartar coriocarcinoma en mujeres)
12.	Cultivos de sangre, orina, esputo y tición Gram

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DEL HIGADO DONANTE

Existen una serie de condiciones que, hoy en día, son motivo para rechazar el hígado del posible donante, según se ve en la tabla I-3.⁽¹¹⁸⁾

Tabla I-3. Criterios de exclusión del hígado donante.

1.	Infección	Septicemia no tratada Sepsis intraabdominal SIDA Hepatitis viral Encefalitis viral Síndrome de Guillain-Barré Tuberculosis activa
2.	Drogadicción intravenosa Antecedentes de alcoholismo	
3.	Enfermedad hepatobiliar Lesión traumática hepática	
4.	Enfermedad tumoral, excepto tumor cerebral	

De modo general, se prefiere a los donantes que han estado intubados menos de 5 días, ya que un tiempo superior indica un gran riesgo de infección pulmonar. Este criterio debe valorarse de modo individual. Se ha encontrado que la incidencia de disfunción o de fallo primario del injerto (FPI) es mayor en el grupo de donantes con mayor estancia hospitalaria.⁽⁹²⁾

Los parámetros de función hepática (salvo la bilirrubina),⁽⁹²⁾ gases arteriales e hipotensión mantenida no han demostrado servir como factores pronósticos en el funcionamiento del injerto trasplantado.⁽¹¹⁸⁾

Se aceptan los donantes con cifras de bilirrubina total menor de 2 mg/100ml, en ausencia de enfermedad hepatobiliar, ya que puede ser debido a diversas causas (hemólisis), y con elevación de las transaminasas hasta 400 U/l (períodos cortos de shock o asistolia). Hasta ahora, se ha informado que la mejor prueba pronóstica de mal funcionamiento del injerto trasplantado es la concentración sérica de monoetilglicinaexilidida (MEGX) en donantes menor de 90µg/l.⁽¹¹⁸⁾

Se ha visto que donantes con hígado esteatósico en grado leve (esteatosis menor del 30%) tienen menor incidencia de fallo primario y de mortalidad en el primer mes que los que tienen esteatosis de grado moderado (30-60%) o severa (>60%), siendo significativa en caso de

trasplante urgente; además de presentar peor función del injerto en los primeros días y mayor sangrado intraoperatorio.⁽⁴⁾

Si se acepta la edad de 45 años como el límite superior para extraer y trasplantar el hígado, se dispondrá de aproximadamente 2% de todos los enfermos fallecidos en un hospital. Si se aumenta esta edad, lógicamente el número de donantes potenciales será superior. Se han referido trabajos comparativos entre donantes jóvenes y viejos (mayores y menores de 50 años) sin encontrarse diferencias significativas en cuanto a resultados y supervivencia.⁽²⁷⁶⁾ Asimismo, en otro estudio comparativo entre donantes de menos de 18 años y mayores, se ha observado un funcionamiento significativamente mejor entre los donantes de menor edad, pero sin diferencias en cuanto a la morbi-mortalidad y supervivencia del enfermo y del injerto.⁽¹¹³⁾ También se ha visto que la edad media de los hígados donantes con mejor funcionamiento es significativamente menor que los que presentan disfunción o FPI.⁽⁹²⁾ Se han llegado a utilizar donantes mayores de 60 años, fundamentalmente por la escasez de éstos y la necesidad de órganos.⁽¹⁸¹⁾

También, por los mismos motivos se aceptan donantes con hipertensión arterial y en tratamiento, con estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos superior a 20 días, o con características antropométricas dispares con respecto al futuro receptor. Además, la urgencia médica del receptor puede obligar a aceptar donantes marginales.⁽⁹²⁾

MANTENIMIENTO DEL DONANTE

El tratamiento médico del donante potencial debe comenzar una vez constatada la muerte cerebral. Los objetivos principales deben ser mantener la estabilidad hemodinámica y el una buena homeostasis corporal, ambas encaminadas a garantizar la correcta oxigenación y perfusión celulares, así como la prevención y el tratamiento de las complicaciones relacionadas con la muerte cerebral.⁽²¹²⁾

El donante debe ser tratado como si fuera un paciente vivo. Se deben prevenir las úlceras de decúbito, lubricar y mantener cerrados los ojos, aspirar las vías aéreas e insuflar manualmente para prevenir la aparición de atelectasias y neumonía, colocar una sonda nasogástrica para prevenir la aspiración bronquial, colocar una vía venosa central, una vía arterial y una sonda urinaria.⁽²¹²⁾

APARATO RESPIRATORIO

Es importante una buena oxigenoterapia para conseguir una pO₂ arterial apropiada y para mantener un equilibrio ácido-base estable. Hay que ajustar los parámetros del respirador para mantener un pH de, al menos, 7.4. En situación de hipotermia se aconseja una ligera alcalinidad

para mantener mejor la función de los órganos.⁽²⁵⁷⁾

Los problemas respiratorios (neumonía, edema pulmonar, aspiración, atelectasia, aspiración, neumotórax) pueden alterar la *compliance* pulmonar y dificultar el intercambio gaseoso. Hay que procurar mantener la p_aO_2 por encima de 100 mm Hg, con una saturación arterial superior a 95% y el pH y la p_aCO_2 en límites normales. Los valores elevados de PEEP pueden interferir el gasto cardiaco y favorecer el barotrauma.⁽²¹²⁾

Antes del traslado del donante al quirófano, se podría elevar la FiO_2 a 1. La excepción es el donante cardiopulmonar ya que hay que minimizar los riesgos de toxicidad por CO_2 y barotrauma.⁽²¹²⁾

Los enfermos con muerte cerebral que hayan presentado aspiración bronquial o traumatismos torácicos, siempre que los episodios de hipoxia hayan sido cortos y leves, pueden ser donantes de órganos extrapulmonares.⁽²¹²⁾

APARATO CARDIOCIRCULATORIO

Antes de la muerte cerebral se observa cierta inestabilidad hemodinámica debida a la hipertensión intracraneal que se traduce como HTA severa como consecuencia de la isquemia cerebral progresiva. Pueden presentarse bradiarritmias transitorias en la fase precoz del enclavamiento cerebral con HTA asociada. Asimismo, pueden aparecer taquiarritmias ventriculares y supraventriculares en la fase tardía del enclavamiento.⁽²¹²⁾

Hipotensión

Después del enclavamiento, se produce la destrucción de las estructuras vasomotoras medulares y del puente, con lo que se produce la pérdida de los mecanismos reguladores centrales. El hecho predominante es la hipotensión y parada cardiaca en dos de cada tres posibles donantes. A pesar de las medidas de mantenimiento, el paro cardiaco suele suceder 48-72 horas después de la muerte cerebral. El shock neurogénico se produce por un defecto de control del tono vasomotor, con pérdida progresiva de la resistencia vascular y almacenamiento de sangre en el territorio venoso. Como causas de hipovolemia se incluyen: pérdida del tono vasomotor simpático, depleción de volumen (restricción hídrica para tratar el edema cerebral, hemorragia, diuréticos, diabetes insípida con gran diuresis) y, sobre todo, inadecuado relleno vascular para compensar las pérdidas.⁽²¹²⁾

Se ha sugerido que 80 mm Hg es la TA sistólica mínima necesaria en el donante para mantener una buena función hepática,⁽³⁶⁾ aconsejándose, no obstante, que esté por encima de 100 mm Hg. Hay que mantener una PVC aproximada en 12 cm H_2O . Hay que restaurar el volumen perdido y añadir, si se precisa, drogas vasoactivas. No obstante, esta reposición de volumen no debe conducir a una sobrehidratación, por el peligro de disfunción ventricular debida a distensión o

edema pulmonar, además de congestión hepática que, con la posterior hipotermia, puede producir lesión celular. Se utilizan coloides y cristaloideos, así como sangre, para aumentar la TA. Se prefiere la administración de dopamina porque aumenta el flujo renal y mesentérico. La dosis inicial es de 2-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, que puede ir aumentándose hasta conseguir los efectos deseados (estimulación β -adrenérgica cardíaca y vasodilatación renal y esplácnica). Cuando la dosis supera los 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, la función renal se deteriora, pudiendo aparecer necrosis tubular aguda (efecto α -adrenérgico). En lo referente al hígado, se ha referido la utilización de dopamina en dosis de hasta 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ consiguiendo hígados aceptables para trasplante.⁽¹³⁶⁾ Una vez estabilizado, es aconsejable disminuir la dosis. Debe evitarse la dobutamina, en lo posible, por su efecto vasodilatador e hipotensor.^(135, 212)

Si después de la reposición de la volemia se mantiene una tensión sistólica de 90-120 mm Hg y la diuresis es menor de 100 ml/hora, debe administrarse manitol y furosemida.⁽²¹²⁾

En caso de parada cardíaca previa a la extracción, las pautas de reanimación son las mismas que en cualquier enfermo, aconsejándose la administración de isoproterenol o adrenalina.⁽²¹²⁾

Trastornos del ritmo y del ECG

Se puede observar, sin significado patológico, alteraciones en el segmento ST y en la onda T. La bradicardia no supone problema mientras no conduzca a hipotensión.⁽²¹²⁾

Ocurren arritmias de origen auricular o ventricular y varios grados de bloqueo de la conducción con relativa frecuencia. Las causas fundamentales de estas alteraciones las podemos encontrar en los trastornos hidroelectrolíticos, gasométricos arteriales, lesión del núcleo motor vagal, hipertensión intracraneal, hipotermia, contusión miocárdica e isquemia miocárdica.⁽²¹²⁾

La conclusión de una muerte cerebral suele ser una arritmia refractaria a todo tratamiento en adultos, mientras que en niños es una bradicardia o asistolia refractarias.⁽²¹²⁾

DIABETES INSIPIDA

La destrucción del eje hipotalámico-hipofisario da lugar a un descenso en la liberación de ADH y, por tanto, a una diabetes insípida central.⁽²¹²⁾

En los casos severos de diuresis superior a 1000 ml/h, la administración de vasopresina o desmopresina debe tenerse en mente. Los efectos constrictores de la vasopresina pueden conducir a una disminución del flujo coronario y renal, así como conllevar una disfunción de estos injertos en el receptor, así como a la reducción del flujo sanguíneo hepático.⁽²¹¹⁾

EQUILIBRIO HIDROELECTROLITICO

En caso de no tratar la diabetes insípida, ésta cursa con hiperosmolaridad, hipernatremia,

hipermagnesemia, hipokalemia, hipofosfatemia e hipocalcemia. Junto con las alteraciones del pH sanguíneo por causas respiratorias, se puede alterar seriamente el equilibrio hidroelectrolítico del donante.⁽²¹²⁾

Han de administrarse soluciones hipotónicas o isotónicas en los volúmenes necesarios para compensar las pérdidas y mantener las cifras de sodio plasmático por debajo de 155 meq/l y el potasio por encima de 3.5 meq/l.⁽²¹²⁾

HIPOTERMIA

Se debe a la pérdida de la regulación de la temperatura corporal por el hipotálamo.⁽²¹²⁾

Es preciso mantener una temperatura por encima de 34-35°C, ya que la hipotermia se asocia a inestabilidad cardiovascular y predisposición a las arritmias, alteración de las funciones renal (disminución del flujo glomerular) y hepática e hipercoagulabilidad; pudiendo, además, confundir el diagnóstico de muerte cerebral.⁽²¹²⁾

INFECCION

Los antibióticos suelen administrarse de forma rutinaria en el donante, aunque no hay evidencia de que prevengan las infecciones en el receptor, más si hay sospecha de alguna infección.⁽²¹²⁾

Es necesaria la serología en el donante para descartar enfermedades infecciosas graves transmisibles. Infecciones bacterianas sistémicas tratadas con el antibiótico correcto pueden no invalidar los órganos para donación.⁽²¹²⁾

ANEMIA

Si el donante ha tenido pérdidas sanguíneas y padece anemia, puede ser que el aporte de oxígeno a los tejidos sea insuficiente. Ha de procurarse mantener un hematocrito por encima de 30%, por lo que la transfusión es imprescindible y ayuda, además, a aumentar el volumen circulante.⁽²¹²⁾

COAGULACION

Se suelen evidenciar trastornos de la coagulación en el 88% de los enfermos con traumatismo craneal letal.⁽¹²⁸⁾ Se deben corregir antes de la extracción para evitar pérdidas masivas e inestabilidad hemodinámica.⁽²¹²⁾

SISTEMA ENDOCRINO

Hay anormalidades endocrinas como consecuencia de la interrupción del eje hipotálamo-hipofisario.⁽²¹²⁾

El hipotiroidismo y la insuficiencia suprarrenal pueden conducir a la depleción o insuficiente liberación intracelular de ATP en los órganos donantes. Parece ser que, a mayor depleción de T₃ y T₄, mayor necesidad de soporte inotrópico.^(212, 274)

EXTRACCION, TRANSPORTE Y PRESERVACION

MANEJO INTRAOPERATORIO DEL DONANTE

En primer lugar, verificar que todos los permisos legales se hallan en regla.⁽²¹²⁾

El manejo intraoperatorio del donante debería ser la continuación de los cuidados tomados en la unidad de cuidados intensivos o reanimación y se concentrará en la correcta perfusión y oxigenación de los tejidos. Para ello, debe contarse con monitorización del ECG, de la PVC, diuresis, temperatura corporal, canalización de una arteria periférica (saturación arterial de O₂, presión arterial y toma de analíticas intraoperatorias) y capnografía.⁽²¹²⁾

Se debe conseguir una p_aO₂ superior a 100 mm Hg y una p_aCO₂ entre 35-45 mm Hg. Se ha de administrar un bloqueante neuromuscular, para evitar la actividad refleja, y sedoanalgesia, ya que pueden responder a estímulos nociceptivos con un reflejo presor con potencial daño de órganos trasplantables. Hay que mantener la PVC entre 8-12 cm H₂O, la presión capilar pulmonar (PCP) de 8-13 mm Hg, una presión media de arteria pulmonar de 11-19 mm Hg y una saturación venosa mixta superior a 75%.⁽²¹²⁾

Hay que transfundir al donante si el hematocrito baja de 30%. Además, se piensa que la transfusión produce un efecto positivo respecto a la inmunización, por mecanismo desconocido, para la supervivencia del injerto heterotópico en animales.^(212, 102) Se suelen utilizar agentes inotrópicos, la más frecuente es la dopamina, en dosis menores a 10 µg/kg/min, también dobutamina (1-2 µg/kg/min -vasodilatación renal-, 2-10 µg/kg/min -efecto β- y > 10 µg/kg/min -efecto α-) y, en ocasiones, epinefrina e isoproterenol.⁽²¹²⁾

El soporte anestésico del donante es imprescindible hasta el clampaje de la aorta y el comienzo de la perfusión *in situ* de la solución de preservación.⁽²¹²⁾

TECNICAS DE EXTRACCION DEL HIGADO DONANTE

Las técnicas adoptadas por los equipos de trasplante hepático han sido básicamente las publicadas por el grupo de Pittsburg.^(240, 241, 243) Normalmente, el hígado forma parte de una extracción combinada con otros órganos (riñones, corazón, corazón-pulmón, páncreas-duodeno), lo que puede obligar a pequeñas modificaciones de las técnicas descritas.^(113, 240, 241, 243)

EXTRACCION ESTANDAR

Empleada habitualmente siempre que no haya interferencia con la extracción de otros órganos abdominales (páncreas) y que el donante se mantenga estable. El tiempo requerido es de 2-2½ horas, precisando otros 30 minutos más para concluir la preparación del injerto en banco.

Se describe, con algunas modificaciones introducidas por el Equipo de Trasplante Hepático del 12 de Octubre, la técnica empleada por Starzl y cols. en 1984:⁽²⁴¹⁾

Se realiza una laparotomía xifopubiana, con esternotomía media en caso de extracción cardiaca conjunta, ampliada con laparotomía transversa de flanco derecho a izquierdo, justo por encima del ombligo, para mejorar el campo.

Se exploran las posibles anomalías vasculares (origen de la arteria hepática común o derecha en la mesentérica superior, origen de la arteria hepática izquierda en la coronario estomáquica, etc.). Se secciona el ligamento redondo y se libera el ligamento triangular, con lo que ya es posible evaluar *de visu* el aspecto del hígado.

Se aborda el espacio retroperitoneal, seccionando y electrocoagulando la reflexión peritoneal del colon derecho y la región ileocecal, rechazando hacia arriba y hacia adelante todo el intestino, alcanzando, así, la base del mesocolon transverso, por encima de las venas renales. Se disecciona y se rodea con ligaduras la arteria mesentérica superior (AMS) en su origen. Se secciona el tejido linfograsso que recubre la cara anterior de la aorta abdominal inferior, diseccionando y seccionando entre ligaduras la arteria mesentérica inferior en su origen. Acto seguido, si se va a hacer la perfusión a través de la aorta, se disecciona la aorta abdominal infrarrenal, que se rodea con ligaduras gruesas fiadas sin anudar, ligando las ramas lumbares directas. En caso de preferir la perfusión a través de una de las arterias ilíacas, se diseccionan y rodean con ligaduras gruesas ambas arterias ilíacas comunes. Se hace lo mismo con la vena cava infrarrenal, a través de la cual se drenará la sangre del cadáver al iniciar la perfusión.

La disección y sección del colédoco a nivel del hilio hepático se realiza lo más distalmente posible (supra-retroduodenal), ligando el extremo distal. Se realiza una colecistotomía en el fundus para lavar la vía biliar con 150 cc de suero salino y, así, evitar la autólisis de la mucosa.

La disección vascular hiliar se inicia con la ligadura y sección de los vasos pilóricos y la arteria gastroduodenal. Siguiendo este plano horizontal, por debajo de la arteria hepática común, se alcanza la arteria esplénica, que se disecciona y secciona entre ligaduras cerca del tronco celíaco. Traccionando la curvatura menor gástrica hacia delante y arriba, se ligan y seccionan, de modo sucesivo, la vena y arteria gástricas izquierdas.

Se accede a la aorta supracelíaca seccionando los pilares diafragmáticos y el ligamento arcuato, pasando ligaduras muy gruesas alrededor de la aorta.

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

Se hepariniza al cadáver por vía sistémica (3 mg/kg de heparina i.v.). Este es el momento de canular. Se ligan los extremos distales de las venas esplénica y mesentérica, de la aorta infrarrenal o ilíacas comunes y de la cava, conforme se van asegurando las distintas cánulas de perfusión de aorta y porta y la cánula de drenaje de cava. Se continúa con la ligadura de AMS, vena mesentérica superior y aorta supracelíaca, momento preciso en el que se inicia la perfusión con solución de preservación de Belzer a través de la aorta infrarrenal o la arteria ilíaca común y de la vena esplénica o la vena mesentérica superior y se abre la cánula de cava para la evacuación de sangre del cadáver a través de un tubo conectado con un contenedor.

La cantidad de solución de preservación empleada es proporcional al peso del donante, aproximadamente 3.5-4 l si tiene un peso de 70 kg.

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

Se extrae el injerto y se coloca en una bolsa con solución de Belzer, rodeada de otra u otras dos con hielo.

EXTRACCION RAPIDA

Se indica en donantes con inestabilidad hemodinámica con riesgo inminente de parada cardíaca. Sólo se precisan 15-20 min hasta el momento de comenzar la perfusión.⁽¹¹⁴⁾

Consiste en disecar, ligar y seccionar la arteria mesentérica inferior y aislar y canular la vena mesentérica inferior, disecando y rodeando con ligaduras la aorta supracelíaca y también realizando la disección e introducción de una cánula en la aorta abdominal distal. Una vez anudada la aorta supracelíaca, se inicia la perfusión.

El resto, se completa según la técnica estándar y no debe llevar más de 54-80 min. La calidad de los órganos extraídos no es inferior de la obtenida con la técnica estándar.

EXTRACCION COMBINADA

Se realiza la extracción hepática y pancreato-duodenal combinada para la obtención del injerto pancreático. En la mayor parte de los casos, el receptor de trasplante hepático tiene preferencia sobre el pancreático. El problema fundamental de esta técnica reside en el tronco celíaco, de

manera que algunos grupos incluyen la arteria hepática, tronco celíaco y un parche de aorta para el trasplante hepático, mientras que para el pancreático reservan la arteria esplénica en su origen, la AMS en su origen con parche de aorta y la porta a 2 cm por encima del cuerpo pancreático. Otros grupos seccionan la arteria hepática común (AHC) en su origen para anastomosar con el receptor hepático y dejan un "patch de Carrel" de aorta, con tronco celíaco, aorta y AMS, para el pancreático.⁽¹¹⁴⁾

SOLUCIONES DE PRESERVACION HEPATICA

Los pasos en el desarrollo de la extracción y la preservación de los injertos hepáticos han sido pocos y muy importantes. La primera innovación fue la infusión de una solución de Ringer Lactato frío (Hartmann) por la vena porta de los perros, antes de la cual no se conseguían supervivencias tras el trasplante. Posteriormente, se comenzó a conocer el valor de la hipotermia en la preservación de órganos para el trasplante. Primero, se comenzó con un enfriamiento *in situ* y, posteriormente, en banco.⁽²³⁷⁾ La perfusión de una solución de preservación fría administrada por vía intravascular al injerto en el momento de la extracción ha llegado a ser fundamental para el desarrollo de la técnica del trasplante de órganos abdominales.⁽²³⁷⁾

SOLUCION DE COLLINS

La estrategia para un mejor y más duradero almacenamiento del injerto, que permitiera su traslado de una ciudad a otra, aún con limitaciones de tiempo, comenzó con la solución de preservación *plasma-like* de Schalm y cols.⁽²³⁷⁾ en 1968 y con la descrita por Collins y cols.⁽²³⁷⁾ en 1969.

La solución original de Collins y sus modificaciones se han usado durante 20 años en las distintas técnicas de preservación de injertos renales con almacenamiento posterior en frío a 4°C.⁽²³⁷⁾

Composición

Se muestra la composición de la solución de preservación de Collins en la tabla I-4.

Con las antiguas soluciones de preservación, de Collins y su modificación Eurocollins el hígado no podía conservarse más de 8-10 horas, con lo cual había que realizar de forma urgente el trasplante hepático.^(116, 181, 237)

Tabla I-4. Composición de la solución de Collins.

COMPOSICION DE LA SOLUCION DE COLLINS. Collins y cols., 1969.

<u>Sustancia</u>	<u>Cantidad / l</u>
Bicarbonato	10 mmol
Cloruro	15 mmol
PO ₄ KH ₂	57.5 mmol
Na ⁺	10 mmol
K ⁺	115 mmol
Glucosa	194 g
<u>Otras características</u>	
Osmolaridad	375 mosmol/l
pH	7.4

SOLUCION DE BELZER (UW -UNIVERSIDAD DE WISCONSIN-)

La introducción de la solución de Belzer (Wisconsin) ha aumentado este tiempo hasta 20-25 horas, con lo que el procedimiento ha pasado a ser semielectivo.^(116, 181, 256) Además, ha aumentado la disponibilidad de los órganos y la facilidad para trasplantar órganos reducidos y divididos (*split liver*).⁽¹¹⁶⁾

Se ha generalizado su uso en todos los grupos de trasplante hepático del mundo.^(116, 181) No existen dudas en cuanto a la mayor eficacia de esta solución de perfusión y almacenamiento sobre las ya conocidas y utilizadas de Hartmann y de Collins.⁽¹⁸¹⁾

Bases fisiopatológicas

Un órgano conservado en frío deja de ser viable a partir de un determinado momento. La hipotermia aumenta el umbral desde el cual las enzimas degradan los componentes celulares, ententece las reacciones enzimáticas y la muerte celular. La mayoría de los órganos pierden su viabilidad tras 30-60 minutos de isquemia caliente. Según la ley de Vant Hoff, por cada 10°C de descenso de la temperatura se produce una disminución de 1.5-2 veces en la actividad enzimática, con lo que manteniendo el órgano a 0°C estaría viable durante 12-13 horas, lo que sólo es cierto en el caso del riñón.⁽¹¹⁶⁾

Una solución de preservación debería reunir las siguientes condiciones:

- (1) Minimizar la inflamación celular inducida por la hipotermia.
- (2) Prevenir la acidosis intracelular.
- (3) Prevenir la expansión del espacio intersticial durante el período de perfusión.
- (4) Prevenir las lesiones por radicales O₂ libres.
- (5) Proveer de sustratos para la regeneración de componentes de fosfato de alta energía durante la reperfusión.

Normalmente, las células se hallan rodeadas por una solución extracelular de alto contenido en sodio y bajo en potasio, diferencia mantenida por la bomba de sodio. Su actividad queda suprimida en la fase de preservación anaeróbica-hipotérmica y entran en la célula sodio y cloro, produciendo inflamación celular por el acúmulo de agua arrastrada. Esto puede contrarrestarse añadiendo 110-140 mosmol/l de impermeabilizantes celulares. En el caso del hígado se utiliza lactobionato (anión de 358 Dalton de masa molecular) con rafinosa (sacárido de 594 Dalton) que proporciona un soporte osmótico adicional.^(25,116)

La isquemia y el frío estimulan la glucólisis y la glucogenólisis, aumentando la producción de ácido láctico e hidrógeno. Esta acidosis puede lesionar las células e inducir una inestabilidad lisosómica y alterar las propiedades mitocondriales. La adición de *buffers* (fosfato) a las soluciones de preservación o el lavado con soluciones alcalinas mejoran el funcionamiento del hígado.⁽¹¹⁶⁾

El glutatión disminuye durante la isquemia y se ha observado que su administración reduce los agentes citotóxicos (H₂O₂, peróxidos lípidos, radicales libres, etc.) y aumenta la síntesis de ATP.⁽¹¹⁶⁾

El alopurinol inhibe la xantino-oxidasa y la generación de radicales libres.⁽¹⁸⁶⁾

La albúmina y otros coloides con poder oncótico no se difunden por el espacio intercelular, con lo que, si se añaden a la solución, no se produce edema ni colapso de la red vascular con disminución del flujo de salida. El OH-etil-almidón es un coloide no tóxico.⁽¹¹⁶⁾

El ATP se degrada rápidamente durante la fase de almacenamiento hipotérmico en adenosina, inosina e hipoxantina. La reperfusión del órgano precisa una rápida regeneración de la actividad de la bomba de sodio, así como de otros procesos metabólicos que requieren ATP. Por tanto, se utilizan adenosina o adenina-ribosa para estimular la síntesis de ATP después de la reperfusión.⁽¹¹⁶⁾

Se incluye dexametasona por su efecto estabilizador de las membranas. Se incluye, también, insulina por haberse demostrado beneficiosa en la preservación cardíaca.⁽¹¹⁶⁾ La composición de esta solución de preservación de Belzer se muestra en la tabla I-5.

Estudios clínicos

La mayoría de los grupos de trasplante preservan el hígado con la solución de Belzer hasta un máximo de 23-24 horas y algunos hasta más de 25 horas.⁽¹⁸¹⁾

En estudios comparativos entre las soluciones de Collins y de Wisconsin, no se han observado

diferencias en cuanto a la hemodinámica intraoperatoria, tasas de funcionalidad del injerto, fallo primario del injerto, tasas de retrasplante y supervivencia.^(116, 184, 255) Sin embargo, hay grupos que refieren una mayor incidencia de trombosis de la arteria hepática con la solución de Collins,^(116, 262) así como fallo primario del injerto.⁽¹⁸¹⁾

Tabla 1-5. *Composición de la solución de Wisconsin.*

COMPOSICION DE LA SOLUCION DE BELZER -UW-. Belzer y Southard, 1988.

<u>Sustancia</u>	<u>Cantidad/l</u>
Lactobionato-K ⁺	100 mmol
PO ₄ KH ₂	25 mmol
SO ₄ Mg	5 mmol
Rafinosa	30 mmol
Adenosina	5 mmol
Glutation	3 mmol
Insulina	100 U
Penicilina	40 U
Dexametasona	8 mg
Alopurinol	136 mg
OH-etil-almidón	50 g
Na ⁺	30 mmol
K ⁺	120 mmol
Mg ⁺	5 mmol
<u>Otras características</u>	
Osmolaridad	320 mosmol/l
pH	7.4

MODIFICACIONES DE LA SOLUCION DE BELZER

Hay modificaciones en la composición de la solución de preservación de Belzer en un intento de mejorar los resultados obtenidos con ella. Hasta el momento, todos estos cambios están siendo probados en el campo experimental.⁽¹¹⁶⁾

TRANSPORTE DEL INJERTO HEPATICO

Una vez extraído, el injerto hepático es introducido en una bolsa de plástico estéril que contiene aproximadamente 1 l de solución de Belzer. A su vez, se introduce en otra bolsa con suero helado y hielo también estériles que se cierra envolviendo la primera. Cuando el trasplante se va a realizar en otro centro y hay que viajar, se utiliza una tercera bolsa con suero y hielo donde se introducen las anteriores. Este paquete se coloca en una nevera portátil con hielo en su interior, que conserva probablemente una temperatura ligeramente superior a 0°C. Es en esta nevera donde se transporta el hígado en las mejores condiciones hasta el quirófano donde se procederá a su implantación.

Cuando el hígado del donante, antes de la implantación, se mantiene entre -3°C y -1°C, la incidencia de fallo primario es significativamente superior a cuando se mantiene entre +2°C y +6°C.⁽¹³¹⁾

LESIONES DE ISQUEMIA Y PRESERVACION

La isquemia severa produce muerte celular. En el período post-isquemia, después de la reperfusión, es cuando se produce una parte sustancial de la lesión coincidiendo con la isquemia menos pronunciada,⁽¹⁶⁶⁾ probablemente por los radicales O₂ libres.⁽¹⁹⁶⁾

Se ha demostrado recientemente que la tasa de retrasplante y fallo primario aumentan cuando lo hace el tiempo de isquemia, fundamentalmente por encima de 20 horas. Por otro lado, no hay diferencia, con cualquier tiempo de isquemia, en cuanto a la tasa de mortalidad y niveles máximos de GOT, GPT y tiempo de protrombina. Utilizando la solución UW se pueden trasplantar con garantías los injertos preservados durante 10-20 horas, aunque los procedentes de donantes de edad avanzada deben trasplantarse antes de 8 horas.^(83, 115, 181) Se ha visto que el grupo de injertos con función buena o adecuada tiene unos tiempos de isquemia fría y caliente medios significativamente inferiores que el grupo de mala función y fallo primario.^(43, 82)

Se han señalado cuatro índices de lesión tisular para evaluar la respuesta del hígado después de la isquemia-reperfusión:

- (1) Cambios en la permeabilidad celular y citilisis.
- (2) Alteración en la función hepática.
- (3) Alteración de la función circulatoria.
- (4) Estrés oxidativo.

Las enzimas más comunmente utilizadas para valorar la lesión hepatocelular son GOT, GPT y LDH.⁽¹⁹⁶⁾

Mecanismo de producción

La isquemia desencadena la conversión de xantino-deshidrogenasa en xantino-oxidasa, produciendo radicales O_2^- . Además, el ATP se cataboliza en hipoxantina. Tras la reperfusión o reoxigenación, el oxígeno molecular (O_2) reacciona con la hipoxantina, por mediación de la xantino-oxidasa, y produce metabolitos citotóxicos: superóxido (O_2^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y radicales hidroxilo (OH^\cdot). Además, existen otras fuentes de oxidantes: aldehído-oxidasa, triptófano-dioxigenasa, prostaglandina-sintetasa, etc.⁽¹⁶⁴⁾

Prevención

La superóxido-dismutasa es el mejor "eliminador" de los radicales de O_2^- transformándolos en O_2 y H_2O , protegiendo de esta manera a las células de las lesiones de reperfusión,⁽¹⁶⁵⁾ fundamentalmente si se administra antes del período de isquemia.⁽⁶⁶⁾

La catalasa, administrada después del período de isquemia, protege al hígado de las lesiones aparecidas en este período.⁽⁴²⁾

Otros "eliminadores" de $-O_2$ utilizados experimentalmente son alopurinol, coenzima Q_{10} , glutation, vitamina E. Han sido utilizados con resultado variable en modelos de experimentación.

La clorpromazina añadida a la solución de Wisconsin ha mejorado los resultados en la conservación del hígado, por mecanismo incierto, si bien se sabe que tiene ciertos efectos citoprotectores.⁽²⁶⁶⁾

Los vasodilatadores pentoxifilina y papaverina, administrados independientemente, también protegen al hígado en la fase de preservación hipotérmica.⁽⁶⁴⁾

RECEPTORES

MOMENTO IDONEO DEL TRASPLANTE

Una vez incluido un enfermo en la lista de candidatos a trasplante hepático por presentar una enfermedad irreversible y progresiva que no responde a ningún tratamiento médico o quirúrgico, de forma que el fallecimiento o una morbilidad inaceptable son la única alternativa al TH, se han establecido una serie de parámetros para identificar qué pacientes y cuándo deben ser trasplantados.⁽¹⁵⁷⁾

Clasificación de Child-Pugh

Una forma particularmente útil de evaluar el estadio clínico y de laboratorio del paciente y que puede usarse para evaluar el pronóstico es la clasificación de Child en su forma original (Christensen y cols., 1984) o modificada (Pugh y cols., 1973),⁽²⁰⁶⁾ como se aprecia en la tabla 1-6. Con este sistema, los pacientes con 5 a 6 puntos se consideran de grado A; los pacientes con 7 a 9 puntos, grado B; y aquéllos con 10 a 15 puntos, grado C. Se hacen concesiones en pacientes con cirrosis biliar primaria en quienes el nivel de bilirrubina habitualmente está fuera de proporción respecto de otras evidencias de daño hepático.

Tabla 1-6. Clasificación de Child-Pugh.

<u>CHILD-PUGH</u>			
<u>puntos</u>	1	2	3
encefalopatía	-	I y II	III y IV
ascitis	-	leve	moderada
bilirrubina*	1-2	2-3	>3
act. protrombina	>50%	30-50%	<30%
albúmina	>3.5	2.8-3.5	<2.8
*bilirrubina en CBP	1-4	4-10	>10

Bilirrubina en mg/dl, actividad de protrombina en % y albúmina en g/dl.

Originalmente diseñado para determinar el riesgo de la cirugía del *shunt* portosistémico, todavía es el mejor sistema para comparar la efectividad de diferentes formas de tratamiento en pacientes con hipertensión portal y para determinar el pronóstico probable a largo plazo en relación con episodios de hemorragia digestiva.

En muchas ocasiones, debido al comportamiento variable de la enfermedad, es difícil establecer el momento ideal para realizar el trasplante. Por esto y por la escasez de donantes, nos encontramos con muchos candidatos (20%) que fallecen en lista de espera.⁽¹⁸¹⁾

Por otra parte, se intenta adecuar las características del donante a las del futuro receptor, peso y tamaño, situación general y contingencias particulares, urgencia, etc. Si bien se puede hacer quirúrgicamente durante la preparación en banco del injerto: resección de una parte o de todo el lóbulo derecho.⁽¹⁸¹⁾

El objetivo de la última valoración preoperatoria es poner de relieve la situación del paciente y equilibrarlo antes de ser trasplantado (tabla I-7). Esto rara vez puede realizarse ya que, una vez obtenida la donación, el procedimiento se plantea como una urgencia y la valoración preoperatoria sirve para diseñar el tratamiento a aplicar en las pocas horas que quedan antes del trasplante y continuarlo durante la cirugía.

Es evidente que existen indicaciones urgentes de TH, como son fallo hepático fulminante, fallo primario del injerto, rechazo agudo intratable, descompensaciones hiperagudas de hepatopatías crónicas o de rechazo crónico. En estos casos, el momento de realizar el TH es cuando aparezca un donante, muchas veces no idóneo, por la situación de urgencia.

Tabla I-7. *Parametros indicadores de realizar un TH.*

I. Fallo hepático agudo

Bilirrubina > 10-20 mg/100ml y en aumento

T. protrombina > 10 s sobre el control y en aumento

Encefalopatía grado III ó IV y en aumento

II. Enfermedad hepática crónica

Enfermedad colestásica hepática

Bilirrubina > 10-15 mg/100ml

Prurito intratable

Enfermedad ósea intratable

Enfermedad hepatocelular

Albúmina < 2.5 g/100ml

Encefalopatía hepática

T. protrombina > 5 segundos sobre el control

En ambas

Síndrome hepatorenal

Peritonitis bacteriana espontánea recurrente

Ascitis intratable

Sepsis biliar recurrente

Septicemia recurrente

Desarrollo de hepatocarcinoma

INDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPATICO

El sistema de selección de candidatos a TH comprende dos aspectos: las indicaciones y las contraindicaciones. Este sistema presenta algunas variaciones en los diversos centros que practican TH, dependiendo de la veteranía del programa, la experiencia de los componentes del equipo y de los resultados obtenidos, globales y por patologías.⁽⁴¹⁾

De forma general, son candidatos a TH los pacientes con una enfermedad hepática mortal en un plazo inferior a un año y los enfermos en los que ha fracasado un TH previo.⁽⁴¹⁾

INDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPATICO

1. Insuficiencia hepática aguda grave

FALLO HEPATICO FULMINANTE Y SUBAGUDO

La insuficiencia hepática aguda grave es un síndrome plurietiológico, cuya causa más frecuente son los virus, pero también puede ser originada por fármacos o tóxicos. Estos agentes provocan necrosis masiva de un hígado previamente sano. El fallo agudo se produce a las 8 semanas que siguen al inicio de los síntomas y el subagudo entre 8 y 28 semanas.⁽²⁴⁹⁾

Clínicamente, se caracteriza por la aparición de encefalopatía hepática y una actividad de protrombina inferior al 30%. Con tratamiento conservador, la mortalidad es muy elevada (70-90%),^(26, 286) pero los sobrevivientes suelen evolucionar con restitución *ad integrum* del parénquima hepático.⁽⁴¹⁾ La mortalidad está correlacionada con el grado de coma, siendo 82% (grado IV), 52% (grado III) y 44% (grado II).⁽¹²²⁾ El edema cerebral es la mayor causa de muerte en estos pacientes y produce una gran morbilidad en los supervivientes.⁽¹⁸⁹⁾

La decisión de efectuar un TH en situación de fallo hepático fulminante suele ser difícil. Por una parte, si se indica demasiado precozmente, se cierra la posibilidad de evolución espontánea a la curación. Por otra, si se indica demasiado tarde, puede ser difícil encontrar un donante adecuado en corto período de tiempo y, si se encuentra, las posibilidades de éxito de la cirugía entonces son pocas. Por lo tanto, es conveniente estipular en cada centro los criterios a seguir en estos casos, tanto en indicaciones: encefalopatía hepática grado III, actividad de protrombina inferior al 20%, factor V de la coagulación inferior a 20% y bilirrubina superior a 10 mg/dl; como en contraindicaciones relativas, puesto que en estas situaciones las posibilidades de éxito son escasas: encefalopatía hepática grado IV, síndrome hepatorenal, hemorragia digestiva incontrolable,

peritonitis primaria, sepsis.^(41, 108, 249) En ocasiones, es conveniente realizar una biopsia de cuyo resultado dependerá si se realiza o no el TH, para evitar reemplazar hígados innecesariamente.⁽²³⁸⁾

Es importante llevar a cabo una evaluación frecuente de las condiciones del enfermo para tomar una decisión apropiada. Cuando el enfermo se ha convertido en candidato, se mete en lista urgente, evaluándose nuevamente cada vez que se dispone de un donante. Mientras tanto deberá ser tratado y puesto en las mejores condiciones posibles para soportar el procedimiento.

Tabla 1·8. Indicaciones del Trasplante hepático (I).

INDICACIONES DE TRASPLANTE HEPATICO. I.
AGENTES CAUSALES DE FALLO HEPATICO FULMINANTE Y SUBAGUDO.

1. Hepatitis vírica:
 - Virus de la hepatitis A (VHA)
 - Virus de la hepatitis B (VHB)
 - Virus de la hepatitis C (VHC)
 - Virus de la hepatitis delta (VHD)
 - Citomegalovirus (CMV)
 - Virus de Epstein Barr (EBV)
 - Virus del tipo Herpes (VH)
2. Hepatitis tóxica:
 - medicamentos:
 - paracetamol o acetaminofén
 - hidrácidas
 - isoniacida
 - quinidina
 - ácido valproico
 - anestésicos:
 - halotano
 - tóxicos:
 - fósforo blanco
 - tetracloruro de carbono
 - hongos:
 - Amanita phalloides
 - otros
3. Hepatitis isquémica:
 - shock
 - insuficiencia cardiaca
 - síndrome de Budd-Chiari
4. Esteatosis masiva:
 - embarazo
 - síndrome de Reye
5. Hepatitis neonatal
6. Enfermedades metabólicas hepáticas:
 - Enfermedad de Wilson
 - Tirosinemia
7. Causas indeterminadas

Para mejorar los resultados en los enfermos con fallo hepático fulminante es preciso enviarlos precozmente a un centro de trasplante.⁽²³⁸⁾ Una vez convenido el TH, si la situación del enfermo no permite una demora prolongada, se debe aceptar un hígado incluso con diferente grupo

sanguíneo y tamaño y realizar un trasplante incompatible y, o, parcial.⁽³⁶⁾

Para predecir la situación neurológica de estos pacientes tras el TH, es necesario conocer el grado de encefalopatía preoperatoria. De los que se hallan en grado IV de encefalopatía, sólo 50% recuperan completamente la función neurológica, persistiendo la disfunción previa en 20% y siendo progresiva hasta la muerte cerebral en 30%.⁽¹⁰⁸⁾

Debido a la mejoría de los resultados, se acepta el TH como el mejor tratamiento para los enfermos que por una hepatitis fulminante o subaguda lo precisan, cualquiera que sea su etiología.^(29, 108, 160, 238, 249)

En la tabla I-8, se pueden ver las indicaciones para TH por fallo hepático fulminante y subagudo.

1.1. Hepatitis víricas

Virus de la hepatitis A (VHA)

El riesgo de desarrollo de un fallo hepático agudo en una infección por virus A es muy bajo (0.01-0.1%). Su pronóstico es mejor que el de otros virus.⁽¹³³⁾

La mortalidad del FHF por hepatitis aguda por el virus de la hepatitis A con tratamiento médico conservador es del 40%.⁽³⁶⁾

Virus de la hepatitis B (VHB)

Es la causa principal de fallo hepático agudo, sólo o en conjunción con el virus delta, debido a infección vírica en muchas series.

La mortalidad del FHF por hepatitis aguda por el virus de la hepatitis B con tratamiento médico conservador es del 80%.^(36, 198) Aporta un riesgo adicional en caso de TH, ya que la tasa de recidiva de hepatitis B sobre el injerto está en 70%, siendo frecuente la necesidad de un reTH. A pesar de esto, la supervivencia de 87.5% de los enfermos, hace que la hepatitis fulminante por virus B no sea una contraindicación para el TH.⁽¹⁰⁸⁾

La tasa de supervivencia al año con TH varía según las series, estando entre 59.4% al año y 45.8% a los cuatro años⁽¹⁰⁸⁾ y 70.5% entre 2 y 15 meses después del TH.⁽²⁹⁾

Virus de la hepatitis C (VHC)

La hepatitis fulminante severa es muy rara en la infección por HVC, y generalmente se presenta con la forma subaguda.⁽¹⁴⁴⁾

La mortalidad del FHF por hepatitis aguda por el virus de la hepatitis C con tratamiento médico conservador es del 90%.^(36, 133)

Virus de la hepatitis delta (VHD)

La mortalidad del FHF con tratamiento médico conservador es del 90%.⁽¹³⁶⁾ Necesita el concurso del virus de la hepatitis B para poder actuar. La conjunción de ambos virus aumenta el riesgo de desarrollo de fallo hepático agudo, si bien no parece que empeore el pronóstico.⁽¹³³⁾

Virus de la hepatitis E (VHE)

Es el mayor causante de FHF en mujeres embarazadas en el Tercer Mundo.⁽¹³³⁾

Citomegalovirus (CMV)

Hay algunos casos documentados de hepatitis fulminante o subfulminante debida al CMV.⁽¹³³⁾

Virus del Herpes (VH)

Hay algunos casos documentados de hepatitis fulminante o subfulminante debida al Herpes simplex (VHS), varicela zoster (VVZ), virus de Epstein Barr (VEB).⁽¹³³⁾

1.2. Hepatitis tóxica

Medicamentos

Muchos fármacos pueden causar un fallo hepático agudo. El riesgo de desarrollar una hepatitis fulminante o subfulminante en pacientes con hepatitis inducida por drogas es mayor que en la hepatitis vírica. Si se persiste en la administración del medicamento, aumenta el riesgo de desarrollo del FHF.⁽¹³³⁾

Paracetamol o acetaminofén

La necrosis hepática tóxica por sobredosis de paracetamol es la causa más frecuente de FHF en el Reino Unido. El uso concomitante de alcohol o de fármacos inductores de enzimas agravan el daño hepático inducido por paracetamol.⁽¹³³⁾

Otros medicamentos

Otros fármacos que pueden ser responsables de FHF son: Las hidracidas que, en ocasiones, pueden producir una hepatitis colestásica, a veces con un curso rápidamente fatal. La isoniacida, que, algunas veces, produce necrosis hepática severa, en el contexto de una hepatitis aguda sobre una base de predisposición genética (acetilador rápido). Casos aislados de tratamiento con quinidina pueden presentar necrosis focal. El ácido valproico puede producir una hepatitis aguda a veces fatal; produciendo un cambio graso severo y necrosis hepatocelular perivenular, con alguna proliferación ductulillar y expansión hacia los tractos portales.⁽¹³³⁾

Anestésicos

En ocasiones, la exposición a halotano ha causado un FHF.

Tóxicos

La exposición a ciertos tóxicos industriales (fósforo blanco, tetracloruro de carbono) puede producir en ocasiones FHF.

Hongos

Amanita phalloides

El FHF también puede ser debido a la ingestión de este hongo.⁽¹³³⁾

Otros

En el Tercer Mundo, se puede asociar el FHF con la ingesta de comidas con aflatoxinas, y el uso de raíces, hierbas y dicromatos por curanderos.⁽¹³³⁾

1.3. Hepatitis isquémica

El FHF puede ocurrir como resultado de una disminución del flujo sanguíneo hepático asociado a estados de bajo gasto cardiaco.

Shock

El shock séptico o el hipovolémico pueden precipitar una necrosis hepática masiva.

Insuficiencia cardíaca

Ocurre FHF por bajo gasto cardiaco.

Síndrome de Budd-Chiari. Enfermedad venooclusiva

El FHF también puede ocurrir en asociación con obstrucción a la salida del flujo venoso hepático. Su inicio suele ser subagudo pero puede ser agudo y catastrófico. En este caso, hay enfermos que desarrollan de una forma aguda una insuficiencia hepática que puede ser fatal si no se trasplantan con prontitud.

Trombosis de la arteria hepática

Puede precipitar necrosis hepática masiva. Suele tener un problema subyacente parte de un proceso sistémico, como la panarteritis nodosa.

1.4. Esteatosis masiva

La esteatosis microvesicular puede también estar asociada al FHF.

Embarazo

El hígado graso del embarazo ("atrofia amarilla obstétrica") es una enfermedad grave, rara y que se comprende mal. Puede ocurrir cerca del término y remeda una hepatitis viral fulminante. No se conoce la etiología. La mortalidad para la madre y el feto es aproximadamente 80%.⁽²³⁴⁾

Síndrome de Reye

Es un síndrome agudo de encefalopatía con marcado edema cerebral y degeneración grasa de las vísceras que tiende a ser consecutivo a algunas infecciones virales agudas. Se produce infiltración grasa intracitoplasmática de los hepatocitos, panlobulillar y microvesicular uniforme. La gravedad del síndrome varía notablemente, pero generalmente es bifásica: tras una infección viral, generalmente de vías aéreas superiores, exantematosa o diarrea, aparece una fase de náuseas y vómitos con una encefalopatía que puede ser de cualquier grado, hasta el coma con descerebración y paro respiratorio. Si no se produce la muerte, es una enfermedad autolimitada.⁽⁴⁹⁾

El pronóstico se relaciona con la gravedad y el ritmo de progresión del coma, de la hipertensión intracraneal y el aumento de amoníaco en sangre. La mortalidad es, en promedio, alrededor del 40% y muchos supervivientes tienen daño cerebral permanente.^(49, 167) Es esencial el manejo por expertos en cuidados intensivos similares al del fallo hepático fulminante.⁽¹⁶⁷⁾

Drogas

Hay muchas drogas que pueden causar cambio graso hepático microvesicular.

Tetraciclinas

La mayor parte de los casos en mujeres embarazadas tratadas con tetraciclinas intravenosas por una infección urinaria, con niveles sanguíneos elevados. Puede producir la muerte por FHF con *pancreatitis* y *fallo renal*. *Ocurre lo mismo con Terramicina y Aureomicina.*⁽²⁰⁸⁾

Valproato

La mayor parte de los casos ocurren en niños tras más de 3-6 meses de tratamiento con valproato sódico. Produce una hepatitis aguda a veces fatal. Produce un cambio graso severo y necrosis hepatocelular perivenular, con alguna proliferación ductulillar y expansión hacia los tractos portales. En ocasiones, se ha relacionado con el síndrome de Reye.⁽²⁰⁸⁾

Alcohol

La ingesta excesiva de etanol comienza por producir cambios grasos hepáticos, así como otra

serie de alteraciones hepáticas, que se detallan más adelante. Ocasionalmente, el cambio graso masivo puede producir un estado de FHF.

1.5. Hepatitis neonatal

La hepatitis neonatal es un síndrome plurietiológico que produce aumento de la bilirrubina conjugada a niños recién nacidos.⁽¹⁶⁷⁾ Las causas se estudian con más detenimiento a lo largo de esta exposición y engloban trastornos hereditarios y metabólicos, infecciones, tóxicos, defectos estructurales (atresia de vías biliares), alteraciones vasculares, etc.

1.6. Enfermedades metabólicas hepáticas

El TH juega en estos casos un papel muy importante, ya que no sólo salva la vida al paciente en la situación aguda, sino que cura la enfermedad metabólica.

Algunas de estas enfermedades pueden producir una situación de fallo hepático agudo: enfermedad de Wilson, tirosinemia, etc., como se verá más adelante.

1.7. Fallo agudo de TH previo

El FHF puede presentarse en una fase temprana tras el Trasplante Hepático. Estos casos se estudiarán más adelante.

Fallo primario

Trombosis de la arteria hepática

Rechazo agudo

1.8. Otras causas

Cirugía hepática

Pacientes con más del 75-80% del parénquima funcional resecado quirúrgicamente pueden presentar FHF.

Neoplasias

Rara vez puede haber FHF en casos de infiltración neoplásica masiva del hígado.

By-pass yeyunal

Rara vez puede haber FHF en casos de *by-pass* yeyunal.

Hipertermia

Rara vez puede haber FHF en casos de hipertermia.

1.9. Causas indeterminadas

En ocasiones, nos encontramos con un enfermo en situación de fallo hepático fulminante, con posibilidad de muerte inminente, y sin causa conocida que justifique su estado. La solución es realizar el TH urgente que puede salvarle la vida.

El desconocimiento de la etiología del FHF hace que, no infrecuentemente, los estudios serológicos demuestren la inapropiada indicación del TH, infectándose el injerto y evolucionando hacia el reTH.⁽¹⁸¹⁾

2. Insuficiencia hepática crónica grave

La insuficiencia hepática crónica grave constituye la indicación más frecuente de TH. Se trata de hepatopatías, generalmente en estadio cirrótico, con tal grado de evolución, que las funciones metabólicas de síntesis y excretoras del hígado se hallan intensamente deterioradas, la calidad de vida es mala y existe una alta probabilidad de muerte en un plazo inferior a un año. Estas hepatopatías pueden ser de dos tipos: colestásicas y no colestásicas (hepatocelulares y vasculares).⁽⁴¹⁾

En las hepatopatías colestásicas, el TH está indicado cuando existe una tasa de bilirrubina sérica superior a 10 mg/dl, prurito intratable u osteopatía intratable. En las hepatopatías no colestásicas, el TH está indicado cuando existe una actividad de protrombina inferior a 60% y una albúmina en suero menor de 2.5 g/dl. En ambos tipos, el TH está indicado cuando aparecen descompensaciones mayores, tales como ascitis difícil de compensar, síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática, hemorragia digestiva, peritonitis bacteriana recurrente, sepsis recurrente o hepatocarcinoma.⁽⁴¹⁾

Tabla 1-9. Indicaciones del trasplante hepático (II).

INDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPATICO. II.
ENFERMEDADES HEPATICAS CRONICAS.

2. Insuficiencia hepática crónica grave.

1. Enfermedades colestásicas:

- Cirrosis biliar primaria
- Cirrosis biliar secundaria
- Colangitis esclerosante
- Atresia biliar
- Síndromes colestásicos familiares
 - Ictericia colestásica con linfedema hereditario
 - Displasia arteriohepática o Síndrome de Alagille
 - Colestasis con acumulación de microfilamentos de actina
 - Colestasis familiar progresiva

2. Enfermedades hepatocelulares:

- cirrosis alcohólica
 - cirrosis vírica o postnecrótica
 - VHA, virus del hepatitis A
 - VHB, virus del hepatitis B
 - VHC, virus del hepatitis C
 - VHD, virus del hepatitis D
 - CMV, citomegalovirus
 - EBV, virus de Epstein Barr
 - VH
 - cirrosis tóxica
 - medicamentos
 - alfa-metil-dopa
 - isoniazida
 - nitrofurantoina
 - cirrosis autoinmune
 - fibrosis hepática congénita
3. Enfermedades vasculares:
- Síndrome de Budd-Chiari
 - Enfermedad veno-oclusiva

2.1. Enfermedades colestásicas

Cirrosis biliar primaria (CBP)

Junto con la colangitis esclerosante es la causa colestásica más frecuente de TH en adultos.⁽²⁶³⁾ Es una enfermedad de etiología desconocida, caracterizada por colestasis crónica, de curso progresivo y, con frecuencia, fatal. Su incidencia en la población general es de 5.8-15 casos por millón y año.^(148, 265)

La lesión inicial consiste en una inflamación de los conductos biliares de tamaño medio más inflamación crónica de los espacios portales, pudiendo haber granulomas y desaparición de los conductos biliares en los espacios portales menores (estadio I). A medida que progresa la destrucción de los conductos biliares medios, se deforman los espacios portales, se disemina la

inflamación al parénquima, los conductos biliares proliferan y se desarrolla una fibrosis periportal, con afectación de la mayor parte de los espacios periportales (estadio II). La cicatrización progresiva continúa con menos proliferación de los conductos biliares y menos inflamación. Los espacios portales están unidos por bandas fibrosas y se hacen notables la colestasis en la zona 1 y los cuerpos hialinos de Mallory (estadio III). Finalmente, se desarrolla una cirrosis dura, regular, intensamente teñida de bilis (estadio IV).^(75, 218)

La CBP es más común en mujeres de 35-60 años. Suele aparecer de forma insidiosa, con prurito y posteriormente ictericia. Se produce pigmentación bronceada por estimulación de los melanocitos. A medida que progresa, aparecen otros síntomas de cirrosis.

La CBP acompaña a muchos otros trastornos, principalmente a las enfermedades del colágeno, como artritis reumatoide, esclerodermia, psoriasis, síndrome de Sjögren y tiroiditis autoinmune.^(75, 110) Se produce con frecuencia osteodistrofia hepática (osteoporosis y osteomalacia).⁽⁶⁸⁾

No tiene tratamiento específico conocido y los enfermos sintomáticos de edad avanzada tienen una esperanza de vida corta. La tasa de supervivencia a los 5 años oscila entre 30-75%.^(66, 215)

El TH estará indicado cuando existan ictericia progresiva, hemorragia recurrente por varices esofágicas, ascitis incontrolable, osteodistrofia progresiva, prurito intratable y encefalopatía hepática.⁽²⁷³⁾

Después del TH, tienen una alta prevalencia de complicaciones óseas (30%), especialmente necrosis avascular (15%), y de rechazo crónico (15%).⁽²⁵³⁾ Su tasa de supervivencia total es de 70-85%, similar a la de otras causas,^(71, 130, 253) encontrándose mejoría en la supervivencia comparada con otros grupos en tratamiento médico, fundamentalmente después de los dos primeros meses.⁽¹³⁰⁾ Estos enfermos pueden beneficiarse del TH. Se han descrito una serie de factores que implican un buen pronóstico tras el TH, como los tratados con diuréticos previamente al TH, los que tienen un tiempo de protrombina alargado menor de 5 segundos sobre el control, sodio superior a 130 mmol/l, hemoglobina superior a 10 g/100ml y bilirrubina menor de 350 μ mol/l.⁽¹⁸⁷⁾

La tasa de recidiva en el injerto es un tema controvertido, ya que las lesiones histológicas son similares a las del rechazo crónico y de la enfermedad del injerto contra el huésped.^(63, 68, 188)

Cirrosis biliar secundaria

La cirrosis biliar secundaria u obstructiva es una cirrosis hepática que se produce a causa de la obstrucción de larga duración de los conductos biliares extrahepáticos por cálculos, tumores, cicatrices o atresia congénita. Habitualmente, se trata de enfermos operados en varias ocasiones por lesiones yatrógenas de la vía biliar.

Los conductos biliares intrahepáticos suelen estar dilatados y rodeados por una reacción inflamatoria, con aumento del tejido conectivo cerca de las áreas portales pero, en principio, bien conservada la estructura lobulillar. Posteriormente, hay puentes de fibrosis entre los espacios portales que deforman la arquitectura del hígado.⁽²⁸⁰⁾

La obstrucción extrahepática potencialmente corregible debe tratarse con cirugía y sólo llegan al TH los casos extremos, con hepatopatía terminal, con frecuencia con sepsis biliar y con adherencias firmes en el área hepática resultantes de anteriores intervenciones.⁽²⁷¹⁾

Colangitis esclerosante primaria

La colangitis esclerosante o colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad colestásica, progresiva y crónica, de etiología desconocida, caracterizada por un proceso inflamatorio fibrosante que afecta a los conductos intrahepáticos y extrahepáticos. Ocurre sola o en asociación con alguna enfermedad inflamatoria intestinal (25-74%) o inmune, fibrosis retroperitoneal, pancreatitis, tiroiditis de Riedel, síndrome de Sjögren y otras. La incidencia máxima se encuentra entre los varones en la quinta década de vida.⁽²²¹⁾

Se desconoce la etiología, si bien se ha prestado atención a causas infecciosas e inmunológicas. Se encuentra un colangiocarcinoma asociado en 11% de los casos.⁽¹⁶²⁾

Se produce un engrosamiento difuso de la pared de los conductos biliares con estrechamiento luminal, que puede ser difuso o segmentario. Las áreas de inflamación y fibrosis están en las porciones submucosas de los conductos. Las paredes ductales contienen una infiltración difusa de células inflamatorias crónicas. Puede haber glándulas periluminales atrapadas en la inflamación y simular un colangiocarcinoma. No hay lesiones hepáticas diagnósticas de colangitis esclerosante. Se clasifica en cuatro estadios histopatológicos:⁽¹⁶⁴⁾

Estadio 1: Fibrosis e inflamación periductales limitadas a los tractos portales.

Estadio 2: Fibrosis e inflamación portales y periportales.

Estadio 3: Fibrosis e inflamación que hacen puente sobre los tractos portales.

Estadio 4: Cirrosis.

El comienzo de la enfermedad suele ser insidioso y se presenta con los signos de una hipertensión portal o de colangitis. Hay pacientes asintomáticos en el momento del diagnóstico y suelen permanecer así durante 15 años. Son pacientes que se estudian por una fosfatasa alcalina elevada. La tasa de supervivencia, en estos pacientes, a los 5 años, es del 80%, mientras que los sintomáticos tienen una tasa del 49%.⁽²⁷⁹⁾ La clínica se caracteriza por recaídas y remisiones, pudiendo permanecer aquiescente durante lapsos de tiempo prolongados; mientras que en otros pacientes el trastorno es progresivo hacia una cirrosis biliar.

En la colangiografía, se observan estenosis cortas alternando con dilataciones también cortas (aspecto arrosariado).

La prevalencia de colangitis séptica es del 58%.⁽²⁶³⁾

No se ha logrado ninguna curación completa con ningún tratamiento médico convencional (corticoides, coleréticos, quelantes de ácidos biliares, azatioprina, D-penicilamina).^(143, 221) Se han realizado dilataciones de las áreas estenosadas mediante colangioscopia percutánea con resultados alentadores temporalmente.⁽¹⁶³⁾ También se han publicado soluciones quirúrgicas con buenos resultados, como colocación de un tubo de Kehr,⁽²⁸¹⁾ hepaticoyeyunostomía⁽⁴⁷⁾ y resección de vía biliar extrahepática y hepaticoyeyunostomía.⁽³⁷⁾ Es difícil solucionar con estas técnicas las obstrucciones intrahepáticas, por lo que se desaconseja utilizarlas, ya que posteriormente pudieren interferir con la realización del TH.⁽⁷¹⁾

La indicación de TH es similar a la de CBP. Un gran número de enfermos (10.6-20%) desarrollan un colangiocarcinoma, que puede ser insospechado a la hora del TH, si bien tienden a tener una sepsis biliar incontrolada, por lo que se aconseja hacer CPRE o CTPH para obtener un cepillado o biopsia de las áreas sospechosas dentro del árbol biliar.^(71, 263)

Hay dudas acerca de la recidiva de la enfermedad en el hígado trasplantado, ya que las estenosis son iguales a las que aparecen en otros pacientes con estenosis de la arteria hepática, rechazo crónico o enfermedad del injerto contra el huésped y tenían otra enfermedad causal.^(138, 290)

La tasa de supervivencia a los cuatro años de los enfermos trasplantados por CEP es de 73%, siendo de 67% si tenían un colangiocarcinoma asociado⁽⁷¹⁾ y del 50-65% si han presentado cuadros de sepsis biliar o han sido intervenidos antes del TH.⁽¹⁶²⁾ Después del TH, tienen una alta prevalencia de sepsis intraabdominal, necesitando una intervención quirúrgica o radiológica, y de rechazo crónico (15%) con una supervivencia total baja (65%).⁽²⁶³⁾

Atresia biliar

La atresia biliar extrahepática es la ausencia parcial o total de la permeabilidad de la vía biliar entre la *porta hepatis* y el duodeno.⁽⁸⁾ Su causa es desconocida y aparece en un niño nacido de cada 8000-10000.

Es una enfermedad colestásica progresiva con colangitis repetidas que evoluciona a cirrosis, con ascitis, varices y malnutrición, que lleva al fallecimiento a los 12-18 meses del nacimiento.⁽⁸⁾

Con la portoenterostomía de Kasai sólo sobreviven, a los 5 años, el 25%, por lo que la única solución es la realización de un TH.⁽⁷¹⁾ La presencia de un Kasai no parece afectar la supervivencia después del TH, por lo que estaría indicada para permitir el crecimiento del niño y que afronte mejor la intervención y ofrecerle más posibilidades de donantes de su tamaño.⁽²³⁹⁾

Los resultados a largo plazo son superiores en cuanto a la supervivencia y a la calidad de vida de los receptores con respecto a otros grupos de enfermos.⁽⁸⁾

Síndromes colestásicos familiares

Ictericia colestásica con linfedema hereditario

Se caracteriza por ictericia colestásica en la infancia seguida por episodios de ictericia en la niñez, que persisten en la vida adulta en mujeres. Puede haber muerte por enfermedad hepática en la niñez. Se debe considerar el TH cuando se observa un fallo hepático incipiente.

Displasia arteriohepática o Síndrome de Alagille

Se asocia con un aspecto facial característico (frente prominente, ojos profundos con hipertelorismo moderado y nariz recta en el mismo plano que la frente), soplo sistólico (generalmente por estenosis pulmonar periférica). Hay hipoplasia biliar intrahepática, con ictericia y prurito, desde los 12 meses de edad. La colestasis puede persistir de por vida, pero suele desaparecer al tercer año de edad. No obstante, un 10% puede morir de enfermedad hepática. Se debe considerar el TH cuando se observa un fallo hepático incipiente. Parece tener una herencia dominante con penetrabilidad variable.

Colestasis con acumulación de microfilamentos de actina

Generalmente cursa con ictericia neonatal y progresión a la cirrosis en el 90% de los casos. Se depositan microfilamentos de actina alrededor de los canalículos biliares dilatados lo que, probablemente, induce colestasis. Se debe considerar el TH cuando se observa un fallo hepático incipiente.

Colestasis familiar progresiva

Es una colestasis intrahepática progresiva que precede a la muerte temprana. Se caracteriza por ictericia intermitente, frecuentemente provocada por infección intercurrente, con remisión nunca completa. Persiste la hepatomegalia y la progresión es hacia fibrosis y cirrosis. Se debe considerar el TH cuando se observa un fallo hepático incipiente.

2.2. Enfermedades hepatocelulares:

HEPATITIS CRONICA

La hepatitis crónica es una enfermedad inflamatoria de, al menos, 6 meses de duración. Se distingue de la cirrosis por existir en esta última una fibrosis intensa y nódulos que distorsionan la

arquitectura hepática.⁽²³²⁾ Aunque la mayoría de las hepatitis crónicas son debidas a una infección vírica persistente, existen otras producidas por medicamentos, alcohol, mecanismo autoinmune y enfermedad metabólica (enfermedad de Wilson).

La biopsia hepática permite establecer a la vez diagnóstico y pronóstico. La hepatitis crónica se clasifica en persistente (HCP), con buen pronóstico, y activa (HCA), con probable o habitual evolución a la cirrosis según sea leve o severa.

En caso de hepatitis crónica activa, suele haber cierto grado de insuficiencia hepática. Su patogenia es confusa, pero se piensa que debe tener relación con una respuesta inmune anormal. Puede coexistir con manifestaciones generales, como acné, amenorrea, artralgia, colitis ulcerosa, fibrosis pulmonar, nefritis y anemia hemolítica. El pronóstico es muy variable; la afección por drogas puede regresar completamente al retirar el agente agresor.

Aunque no previenen la cirrosis, los corticoides mejoran la supervivencia de las hepatitis crónicas a los 5 años de 40% a 85%.⁽¹³⁴⁾ La necesidad de aumentar la dosis de corticoides es un signo de mal pronóstico y peor aún si hay que añadir azatioprina. Son signos ominosos la presencia de ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, hemorragia por varices y encefalopatía.⁽²³²⁾

FIBROSIS

Es el exceso de tejido fibroso en el hígado que resulta pasivamente del colapso y condensación de fibras preexistentes, o activamente de síntesis de nuevas fibras por los fibroblastos. Es una respuesta común a las lesiones de las células del parénquima por gran variedad de agentes, incluyendo muchas sustancias químicas y drogas, como alcohol, metotrexato, arsenicales, isoniácida, oxifenisatina, metildopa, cloruro de polivinilo y bióxido de torio. El depósito de sustancias endógenas y exógenas en el hígado, como en la metaplasia mieloide, la enfermedad de Gaucher, algunas glucogenosis, la enfermedad de Wilson y los síndromes por sobrecarga de hierro, se acompañan de fibrosis. Diversas infecciones hepáticas (virales, bacterianas, por espiroquetas y parásitos) pueden causar fibrosis, igual que la obstrucción crónica del flujo de bilis y diversos trastornos de la circulación hepática.⁽²³²⁾

La fibroplastia activa suele acompañarse de inflamación. Puede localizarse alrededor de los hepatocitos, los conductillos biliares proliferados o los macrófagos, y en los espacios portales. Según esta localización estará afectada la función hepática: atrofia de los hepatocitos, colestasis o hipertensión portal. Después de eliminar el agente agresor, es posible la regresión de la fibrosis hepática.⁽²³²⁾

CIRROSIS

Es la desorganización de la arquitectura hepática por fibrosis amplia y formación de nódulos, que son porciones de parénquima limitadas por tejido conectivo. La afectación ocupa todo el órgano.⁽²³²⁾

La causa más frecuente es por abuso crónico de alcohol, pero también se ve con frecuencia por hepatitis viral crónica y por otras más raras como causas congénitas (telangiectasia hemorrágica hereditaria y errores del metabolismo), autoinmunes, sustancias químicas (alcohol, metotrexate, halotano, oxifenisantina), otras infecciones (sífilis congénita), tras operaciones de desviación intestinal, obstrucciones biliares (primarias o extrahepáticas), o por congestión pasiva (insuficiencia tricuspídea, pericarditis constrictiva o trombosis de la vena suprahepática). En muchos casos, no es posible establecer la etiología y se utiliza el término cirrosis criptogenética.⁽²³²⁾

Se puede clasificar en tres tipos:

(1) Cirrosis micronodular, con bandas delgadas, regulares, de tejido conectivo, y nódulos pequeños, cuyo tamaño varía poco; en forma característica, no es posible diferenciar venas hepáticas terminales ni espacios porta.

(2) Cirrosis macronodular, con bandas de tejido conectivo de grosor variable y nódulos de distintos tamaños, que incluyen los espacios porta y venas hepáticas terminales.

(3) Cirrosis mixta, combina ambas.

Las diversas cirrosis no se relacionan con el agente causal, sino con la forma de lesión y la reacción hepática a la misma. La fibrosis y la regeneración parenquimatosa son reacciones naturales pero modificables ante la lesión.

Muchas complicaciones de la cirrosis se relacionan con la hipertensión portal, producida por la formación de nuevos vasos, en la regeneración hepática, que son de presión alta y de volumen relativamente bajo.

Se han señalado algunos factores que indican una situación terminal -supervivencia menor de seis meses-: Ictericia rápidamente progresiva; alargamiento de 8 segundos del tiempo de protrombina, que no responde a la vitamina K; ascitis que no responde a diuréticos; peritonitis bacteriana espontánea y septicemia recurrente, y episodios repetidos de hemorragia por varices esofágicas.⁽²³²⁾

A continuación, describimos las particularidades de los distintos agentes causales de las enfermedades hepatocelulares y sus consecuencias.

Cirrosis alcohólica

Hay una gama de síndromes clínicos y alteraciones citopatológicas del hígado causados por el

alcohol. Existe una correlación lineal entre la gravedad del daño hepático y la intensidad del abuso de alcohol, aunque hay otros factores influyentes, como la sensibilidad individual, factores familiares o genéticos, estado inmunológico y el sexo (mayor susceptibilidad de las mujeres).⁽⁷⁶⁾

Más del 90% del alcohol es metabolizado en el hígado por mecanismos de oxidación. El metabolismo del etanol favorece una reducción intracelular que interfiere con el metabolismo de lípidos, carbohidratos y otros aspectos del metabolismo intermediario. Además produce un estado hipermetabólico local en el hígado, promoviendo el daño por hipoxia en la zona 3, el área que rodea las vénulas hepáticas terminales. Quienes abusan del alcohol desarrollan un aumento de la tolerancia para el mismo y para diversas drogas (sedantes, tranquilizantes y antibióticos).⁽⁷⁶⁾

El espectro de las alteraciones anatomopatológicas hepáticas relacionadas con el alcohol varía desde la acumulación simple de grasas neutras en los hepatocitos, pasando por el hígado graso (que puede producir hipertensión portal e insuficiencia hepática aguda), las alteraciones hidrópicas, acumulación intracelular de un exceso de proteínas (hialina de Mallory), necrosis hialina esclerosante o escleriosis hialina central (paso previo a la cirrosis), necrosis hepática focal, hepatitis alcohólica (inflamación y necrosis difusa) que puede ser una hepatitis aguda o una menos frecuente hepatitis crónica activa, hasta la cirrosis y el carcinoma hepatocelular.^(76, 109)

Existe un cierto beneficio entre los enfermos que dejan de beber, mejorando la supervivencia. Hay signos ominosos que anuncian la fase terminal de la enfermedad, como son el síndrome hepatorenal, la encefalopatía espontánea y el alargamiento del tiempo de protrombina mayor de 8 segundos en ausencia de CID.⁽²⁷³⁾

Actualmente, los resultados del TH para la cirrosis alcohólica son tan buenos como los obtenidos por otras patologías y mejores que los de las enfermedades con riesgo de recidiva, como portadores del virus B, tumores hepáticos o síndrome de Budd-Chiari.⁽²³⁸⁾ El tratamiento psiquiátrico, antes y después del TH, puede contribuir a un pronóstico más favorable.⁽¹⁶²⁾

Hay varios aspectos que se debaten en cuanto a la conveniencia del TH en estos enfermos. El primero es la posibilidad de que vuelvan a beber tras el TH, referida en el 11% de los casos.⁽¹⁴⁰⁾ El segundo es el tiempo que debe transcurrir sin beber alcohol antes de ser realizado el TH, fijado en seis meses,⁽²²⁰⁾ actualmente en revisión.^(140, 220) En tercer lugar, está la frecuencia con que estos enfermos presentan una disfunción cerebral y deficiencias vitamínicas causadas por el etanol, más pancreatitis crónica, cardiomiopatía y alteraciones musculoesqueléticas, así como un deficiente estado nutricional, que los hace proclives a infecciones de la herida y sepsis.^(121, 268)

Hoy por hoy, se acepta que no hay contraindicación para trasplantar a enfermos con cirrosis alcohólica, si bien pudiera haber contraindicación relativa si están afectados otros órganos y hay que realizar una valoración individual de cada caso.

Cirrosis vírica o postnecrótica

En un hígado cirrótico, la presencia de necrosis en sacabocado, formación de rosetas y un número significativo de células plasmáticas puede indicar una etiología viral. Pueden hallarse hepatocitos en vidrio esmerilado dispersos.⁽¹⁶⁶⁾

Virus de la hepatitis A (VHA)

No hay un estado de portador crónico conocido y el agente tiene un papel mínimo o nulo en la producción de enfermedad hepática crónica, salvo en enfermos inmunodeprimidos, si bien no hay series publicadas con desarrollo de cirrosis.

El antígeno viral (HAAg) se encuentra en el suero, las heces y el hígado sólo durante la infección aguda. El anticuerpo IgM aparece al inicio de la enfermedad, pero desaparece en unas semanas; seguido por el desarrollo del anticuerpo IgG que persiste, probablemente, toda la vida (Ac anti-HA).

Virus de la hepatitis B (VHB)

Típicamente, la hepatitis crónica por virus B evoluciona hacia la cirrosis, desarrollándose en la última fase un fallo hepático, que se manifiesta por encefalopatía, sangrado por varices esofágicas, peritonitis bacteriana espontánea, ascitis intratable y síndrome hepatorenal.⁽⁶⁶⁾

Hay, al menos, tres sistemas antígeno-anticuerpo definidos relacionados con el virus de la hepatitis B:

(1) Antígeno de superficie (HB_sAg) o antígeno Australia: Indica una infección activa e implica infecciosidad de la sangre. Aparece durante la incubación y desaparece en la convalecencia.

Anticuerpo anti-superficie (anti-HB_s): Aparece semanas o meses más tarde, tras la recuperación clínica, y suele durar toda la vida. Implica infección pasada y protección relativa ante una nueva infección.

(2) Antígeno del núcleo (HB_eAg): Puede encontrarse en células hepáticas infectadas, pero no en el suero, excepto con técnicas especiales.

Anticuerpo contra el núcleo (anti-HB_e): Refleja una multiplicación viral activa y suele aparecer al inicio de la enfermedad clínica, disminuyendo gradualmente. Se encuentra en portadores crónicos de HBV, que no crean una respuesta anti-HB_e y en ocasiones puede ser el único indicio de infección B activa.

(3) Antígeno e (HB_eAg): Sólo se encuentra en el suero HB_sAg + . Su presencia puede relacionarse con una mayor infecciosidad de la sangre y mayor probabilidad de progresión hacia una enfermedad hepática crónica.

Anticuerpo anti-e (anti-HB_e): puede indicar menor infecciosidad y suele anunciar un resultado

final benigno.

La sobreinfección por virus delta empeora el curso de la enfermedad. Hasta en un 10% de los casos persiste el HB_sAg después de la infección aguda sin que se forme anti-HB_s. Estos pacientes pueden desarrollar hepatitis crónica o constituirse en portadores asintomáticos del virus. El estado de portador crónico de HB_sAg comporta un elevado riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma. Otros signos de mal pronóstico son la presencia de ascitis, arañas vasculares y bilirrubina superior a 1.5 mg/100ml.^(20, 73, 279)

La supervivencia a los 5 años varía según la fase clínica en que se encuentren; así es de 97% para hepatitis crónica persistente, 86% para hepatitis crónica activa y 55% para cirrosis.⁽²⁷⁸⁾

Los enfermos con cirrosis secundaria a hepatitis B y en situación de fallo hepático deben ser considerados para trasplante. El papel del TH para los enfermos con HCA, especialmente para los que presentan HB_sAg +, es incierto, ya que casi todos presentan recidiva de la hepatitis en el injerto en un plazo de 1-5 años⁽⁶⁶⁾ y tienen una tasa de supervivencia a largo plazo menor que los HB_sAg-trasplantados por cirrosis postnecrótica.⁽²³⁸⁾ Si no existe replicación viral activa, los enfermos con HB_sAg + son aceptados para TH por muchos equipos de Trasplante, administrando periódicamente Hepatec® para mantener los niveles de anticuerpo por debajo de 100.⁽²³⁸⁾

De este modo, estos pacientes pueden beneficiarse del TH y, por tanto, es difícil establecer una contraindicación absoluta por el hecho de ser portadores del virus B.⁽²³⁸⁾

Virus de la hepatitis C (VHC)

Junto con el virus de la hepatitis B, es el más importante agente vírico responsable de la cirrosis hepática postnecrótica.⁽¹⁸⁶⁾ La cirrosis se desarrolla en un mínimo de 6% de los pacientes, a menudo después de muchos años de seguimiento.⁽¹³⁹⁾

Se puede determinar en el suero la tasa de anticuerpos anti-virus de la hepatitis C (anti-HCV), si bien no nos permite distinguir entre infección actual o previa. El método más sensible y exacto para detectar la viremia es medir el virus en el suero, detectando el RNA del virus por el método de PCR (*polymerase chain reaction*).⁽¹⁸⁶⁾

La recurrencia de la infección por virus de la hepatitis C después del TH es frecuente, produciendo manifestaciones clínicas e histológicas de hepatitis en la mayoría de los pacientes. De todas formas, no todos los pacientes se hacen portadores crónicos del virus. En los que quedan infectados crónicamente, el curso de la infección recurrente es variable, en rangos desde el estado de portador asintomático hasta la hepatitis crónica activa que puede progresar a cirrosis.⁽¹⁸⁶⁾

El TH aporta un beneficio a estos pacientes, dado el curso generalmente más benigno de la reinfección por virus C, y su pronóstico es mejor que el de los trasplantados por hepatitis crónica con cirrosis por virus B.⁽²³⁸⁾

Virus de la hepatitis delta (VHD)

El virus de la hepatitis delta (VHD) puede causar hepatitis aguda, a veces fulminante, o hepatitis crónica progresiva, de curso más lento. Es un virus defectuoso que no puede producir su envoltorio externo y utiliza la proteína de superficie del VHB, por lo que es totalmente dependiente de él.

Generalmente, el curso de la hepatitis B empeora cuando hay sobreinfección por el virus D, con un desarrollo más rápido de HCA y cirrosis.

Virus de la hepatitis E (VHE)

Es un virus de transmisión enteral que no causa enfermedad hepática crónica conocida.

Otros virus menos frecuentes

Es rara la producción de hepatopatía crónica terminal por citomegalovirus (CMV), virus de Epstein Barr (EBV) y virus Herpes que pueda precisar un TH.

Cirrosis tóxica

Hay drogas que inducen una hepatitis crónica clínica e histológica (Tabla I-10). Es importante realizar una buena historia clínica de ingesta de medicamentos en enfermos con sospecha de hepatitis crónica. Generalmente, la enfermedad es reversible tras la retirada del agente agresor, aunque puede progresar a HCA y cirrosis.

Tabla I-10. Cirrosis inducida por fármacos.

1. Medicamentos que producen una enfermedad clínica e histológica similar a HCA idiopática
 - Oxifenisatina
 - Alfa-metil-dopa
 - Nitrofurantoína
 - Dantrolene
2. Medicamentos que producen una enfermedad histológica similar a HCA idiopática
 - Isoniazida
 - Halotano
3. Medicamentos muy rara vez asociados con daño hepático compatible con HCA
 - Sulfonamidas
 - Propiltiouracilo
 - Paracetamol (acetaminofeno)
 - Clorpromacina
 - Aspirina

Hepatitis crónica y cirrosis autoinmune

Es una enfermedad que afecta principalmente a mujeres jóvenes (15-25 años), de carácter multisistémico (acné, *rash* cutáneo parecido al lupus, amenorrea, infiltrados pulmonares, etc.), detectándose autoanticuerpos en el 70% de los casos, de curso progresivo, con forma de hepatitis crónica activa, y que desemboca casi irremisiblemente en cirrosis, con fallo hepático.⁽²³²⁾

Se asocia a otros fenómenos autoinmunes como enfermedades tiroideas, artralgias, síndrome de Sjögren, colitis ulcerosa, neuropatía periférica, anemia hemolítica autoinmune, diabetes o nefropatía.⁽¹⁰⁹⁾

El pronóstico es muy malo sin tratamiento, generalmente inmunosupresores (corticoides y azatioprina), y el TH está indicado cuando llegan a situación de fallo hepático. Dentro de los enfermos con hepatitis crónica y cirrosis, parecen tener el mejor pronóstico para su curación con el TH.⁽⁶⁶⁾

Fibrosis hepática congénita

Es una variante de la enfermedad hepática quística congénita. Se caracteriza por un exceso de tejido conectivo portal y periportal maduro que interfiere con el riego de la sangre portal. Se presenta con hipertensión portal y función hepatocelular excelente y sin cirrosis.

Enfermedad poliquística

Tiene una herencia autosómica dominante, con mayor penetrancia en mujeres, se presenta a cualquier edad. Tiene manifestaciones hepáticas y renales, si bien la afectación hepática rara vez (5%) tiene expresión clínica: disnea, dolor abdominal, ictericia, infección o hemorragia de los quistes, desarrollo de hipertensión portal.⁽²⁷²⁾

En la mayoría de los casos, el tratamiento suele ser el de la enfermedad renal crónica (Trasplante Renal) pero, si aparecen complicaciones severas por la poliquistosis hepática, estaría indicado un doble trasplante (trasplante hepatorenal combinado).^(246, 272) Hay buenos resultados, aunque la experiencia es escasa.⁽²⁴⁶⁾

2.3. Enfermedades vasculares:

Síndrome de Budd-Chiari

Es un síndrome raro causado por la trombosis de las venas hepáticas mayores. Afecta a ambos sexos en todos los grupos de edad, especialmente entre los 20 y los 40 años. Con frecuencia intervienen trastornos de la coagulación sanguínea (policitemia vera, trastornos mieloproliferativos, anticonceptivos orales), así como enfermedades malignas de la región de las venas suprahepáticas (carcinoma de células renales), traumatismos abdominales, embarazo, infecciones, etc.

Suele ocurrir en las grandes venas suprahepáticas cerca de la entrada en la vena cava inferior. El inicio puede ser agudo, pero suele ser subagudo, presentando dolor, hepatomegalia y ascitis, con un retraso de semanas o meses antes de que se presente el cuadro completo de hipertensión portal e insuficiencia hepática (ictericia, coagulopatía, encefalopatía y fallo renal). En los casos crónicos, se desarrolla una fibrosis perivascular y puede haber regeneración nodular. Se presenta una hipertensión portal con esplenomegalia y anastomosis portosistémicas. En un 20% hay trombosis portal y se puede observar rotura espontánea del hígado.⁽¹⁵⁶⁾

El pronóstico es malo, ya que menos de un tercio de los paciente sobreviven al año, la mayoría fallecen entre 3 meses y 2 años de realizado el diagnóstico de fallo hepático. La pérdida progresiva de masa muscular es un signo pronóstico de la fase terminal.⁽¹⁵⁶⁾

El tratamiento anticoagulante o fibrinolítico sólo debe considerarse en pacientes con una *obstrucción incompleta de las venas hepáticas*. Hay que pensar en la cirugía descompresora mesentérico-cava latero-lateral al inicio del tratamiento en los casos con venas mesentérica inferior y cava inferior permeables. El TH es la última opción al tratamiento de esta enfermedad y se realiza cuando tienen una enfermedad hepática avanzada y no presentan trastornos mieloproliferativos, tumores o hemoglobinuria paroxística nocturna.⁽¹⁶⁷⁾

La tasa global de supervivencia actuarial al año está alrededor del 70% (68.8-73%), mientras que a los cinco es del 44.7%.^(38, 97) La tasa de recurrencia del síndrome de Budd-Chiari entre los enfermos anticoagulados después del trasplante se halla entre 0 y 11%, achacándose la recurrencia a una anticoagulación incompleta o mal hecha.^(38, 97)

Enfermedad veno-oclusiva

Es una lesión obliterante de las vénulas hepáticas terminales y las tributarias pequeñas del sistema venoso hepático, sin afectación de las ramas mayores. La lesión es isquémica, con agregados de fibrina y plaquetas que rodean las venas y obstruyen el flujo de sangre de los

sinusoides hepáticos, lo que causa daño a los hepatocitos y células sinusoidales. Afecta principalmente a niños entre uno y medio y tres años, aunque se produce en todas las edades. Se presenta de forma aguda con ascitis y hepatomegalia lisa y sensible. Generalmente, el paciente se recupera rápidamente, con tratamiento o sin él, pero algunos mueren de insuficiencia hepática aguda y otros presentan posteriormente hipertensión portal, con o sin cirrosis.

3. Tumores hepáticos

En los tumores hepáticos, en general, el TH se plantea cuando son irreseccables y no se detectan metástasis.⁽⁴¹⁾ Se tratan bajo el concepto de una mayor radicalidad en los tumores difícilmente resecables, o de extender la exéresis en los tumores de gran volumen, o de tratar las no incluidas en programas oncológicos por su extensión bilobar.⁽¹⁸¹⁾ Los tumores hepatobiliares susceptibles de TH se señalan en la tabla I-11.

Tabla I-11. *Indicaciones de TH (III).*

INDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPATICO. III.
TUMORES HEPATOBILIARES.

Hepatocarcinoma
Hepatoblastoma
Hemangioendotelioma epitelioide
Tumor de vía biliar, colangiocarcinoma
Sarcomas (angiosarcoma)
Tumor metastásico (adenocarcinoma colorrectal)
Hiperplasia nodular focal
Apudomas

Hepatocarcinoma

El hepatocarcinoma es el tumor hepático primario más frecuente. Se presenta sobre hígado sano o cirrótico, asociado a hepatopatías como hemocromatosis, hepatitis por virus B, déficit de α_1 -antitripsina, etc.

A pesar de los problemas en los estudios comparativos con grupos dejados a su evolución

natural, está indicado el tratamiento quirúrgico en los tumores resecables.⁽⁶⁾ El tratamiento óptimo es, pues, la resección hepática parcial o subtotal, indicada cuando el tumor se encuentra localizado en un lóbulo sobre hígado sano.⁽¹¹³⁾ Se consigue una supervivencia media a los 5 años entre 16 y 23%.⁽⁷⁷⁾ En el hígado cirrótico, el riesgo de exéresis deberá ser asumido por el cirujano según su experiencia, teniendo en cuenta, además, la mayor frecuencia de hepatocarcinoma multicéntrico en estos casos.⁽⁶⁾ Se ha visto que el pronóstico puede mejorar con quimioterapia.⁽¹¹³⁾

El TH se indica cuando es bilobular sobre hígado sano o cuando es asintomático, central e irresecable, y de tamaño inferior a 4-5 cm sobre hígado cirrótico pues, en caso contrario, aunque no se detecten metástasis, la posibilidad de que ya existan son muy altas y la supervivencia muy corta.^(181, 199) A veces, puede estar indicada una laparotomía exploradora previa al TH en busca de posibles metástasis o una embolización arterial seguida de TH tras la reducción del tumor en 2-3 meses.⁽¹⁸⁹⁾ Estas limitaciones pueden no tenerse en cuenta en el hepatocarcinoma fibrolamelar que, en general, suele tener un comportamiento menos agresivo que otros tipos histológicos de hepatocarcinoma.⁽¹⁸¹⁾

La tasa de recidiva en hallazgos casuales de hepatocarcinoma en el momento del trasplante es muy baja. La incidencia de recidiva es la misma tanto en HC fibrolamelar como en el no fibrolamelar, la diferencia es que la recidiva es más tardía en el primero (durante el segundo año) que en el segundo (durante el primer año).⁽⁶⁹⁾

La supervivencia, a los 2 años, de estos enfermos es de 38%,⁽¹⁹⁰⁾ la actuarial, a los 3 años, es de 34%⁽⁶⁹⁾ y, a los 4 años, entre 20-23%.⁽¹⁸¹⁾ El efecto de la inmunosupresión aumenta el riesgo de metastatización pulmonar, ósea y hepática.⁽¹⁸¹⁾ Ha aumentado su supervivencia desde la introducción de la ciclosporina.⁽¹⁹⁰⁾ Se están diseñando nuevos protocolos para incluir el TH asociado a quimioterapia sistémica pre y postrasplante.⁽¹⁸¹⁾

Hepatoblastoma

Es uno de los cánceres más frecuentes en lactantes. A veces, se presenta con la pubertad precoz por la producción ectópica de gonadotropina. La experiencia en TH es corta, por lo que no se pueden sacar conclusiones.

Hemangioendotelioma epiteliode

Es un tumor maligno de partes blandas, con histogénesis endotelial vascular y de aspecto epiteliode, y de crecimiento lento pero agresivo. La historia natural lleva a la muerte en 5-10 años.⁽¹³⁷⁾ El tratamiento incluye la exéresis tumoral con hepatectomía parcial o subtotal.

El TH se indica cuando presenta una localización multifocal y también si hay pequeñas metástasis debido a su evolución lenta.

En una serie de 10 enfermos, se refiere una supervivencia actuarial a los 5 años de 76%.⁽¹⁶⁰⁾

Tumor de vía biliar, colangiocarcinoma

El colangiocarcinoma se origina en el epitelio biliar intrahepático y extrahepático. Los pacientes con colitis ulcerosa crónica, en ocasiones, desarrollan colangiocarcinoma.

Su pronóstico depende del sitio y la extensión del tumor. Los pacientes con lesiones hiliares y pequeñas, que pueden tener una obstrucción biliar en fases tempranas, pueden ser resecables alcanzando una supervivencia media próxima a los 2 años.⁽⁹⁶⁾ Mientras que los pacientes con colangiocarcinoma localmente avanzado o con metástasis tienen una supervivencia media menor de 1 año, falleciendo, generalmente, por obstrucción biliar y colangitis subsecuente.⁽¹⁹²⁾

El TH se realiza en un intento de curación de estos enfermos, como indicación primaria o asociado a colangitis esclerosante. Los resultados con estos enfermos no han sido buenos hasta el momento por la alta tasa de recidiva y mortalidad, encontrando supervivencias medias de 8.5-14 meses.^(69, 190)

Se puede encontrar una tasa de recidiva de hasta el 96%.⁽¹⁹⁰⁾

Sarcomas

Angiosarcoma

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

Tumor metastásico

Es la forma más común de tumor hepático. Los focos primarios más frecuentes son pulmón, mama, colon, páncreas y estómago. Se han realizado trasplantes hepáticos de hígados metastásicos de colon, carcinoide intestinal y de pulmón, glucagonoma, gastrinoma, leiomiocarcinoma, adenocarcinoma de páncreas, hipernefoma, etc.

Ha de ser único e intratable por medio de otro sistema (irresecable por hepatectomía) para incluirlo en las indicaciones del TH. Además, hay que descartar las metástasis en otros órganos. Por estas razones no es frecuente el TH por tumor metastásico.

Dentro de la rareza, el hígado metastásico por adenocarcinoma colorrectal es la indicación más

frecuente.

Histiocitosis X

Se produce proliferación y acúmulo de histiocitos. La afectación visceral envuelve a pulmones, médula ósea e hígado (en un 33%). El fallo hepático es una complicación infrecuente, pero asociada a una mortalidad alta y, generalmente, debida a colangitis esclerosante.⁽⁴⁸⁾

Parece que el TH está claramente indicado en pacientes con histiocitosis X que desarrollan un fallo hepático por cirrosis, pero no está claro el papel del TH en caso de insuficiencia hepática aguda por infiltración histiocítica en la forma diseminada de la enfermedad.⁽⁴⁸⁾

4. Hepatopatías metabólicas

Tabla I-12. *Indicaciones del TH (IV).*

INDICACIONES DE TRASPLANTE HEPÁTICO. IV. HEPATOPATÍAS METABÓLICAS

4. Hepatopatías metabólicas.

Déficit de alfa-1-antitripsina
 Enfermedad de Wilson
 Galactosemia
 Tirosinemia
 Síndrome de Crigler-Najjar tipo I
 Hemocromatosis
 Glucogenosis tipo I
 Glucogenosis tipo IV
 Hipercolesterolemia familiar homocigota
 Porfiria eritrohepática o protoporfiria eritropoyética
 Porfiria cutánea tarda
 Porfiria eritropoyética congénita o enfermedad de Gunter
 Hemofilia A
 Hemofilia B
 Otras: Enfermedad poliquística
 Fibrosis quística
 Síndrome del histiocito azul marino
 Enfermedad de Nieman-Pick (déficit de esfingomielinasa)
 Hiperoxaluria tipo I
 Déficit de proteína C
 Déficit de la enzima del ciclo de la urea
 Hiperoxaluria tipo I
 Enfermedad de Bylker
 Enfermedad de Gaucher

Las hepatopatías metabólicas constituyen una indicación poco frecuente de TH y, en general, se trata de pacientes en edad infantil o juvenil. Los motivos de TH en ellas varían según el tipo de enfermedad hepática: Fallo hepático (déficit de α -antitripsina, Wilson, etc.), tumores hepáticos asociados (tirosinemia). En la tabla I-12, se reseñan las hepatopatías metabólicas susceptibles de trasplante hepático.

Los resultados a largo plazo son superiores en cuanto a supervivencia y a calidad de vida de los receptores con respecto a otros grupos de enfermos.⁽¹⁸¹⁾

Déficit de alfa-1-antitripsina

La α_1 antitripsina es una glucoproteína de síntesis hepática que inhibe el 90% de la actividad de las proteasas séricas. Su déficit es autosómico recesivo y se presenta en 1 de cada 2000-4000 niños nacidos vivos. La historia natural de la enfermedad es muy variable, desde una cirrosis precoz, falleciendo por fallo hepático en un corto espacio de tiempo, hasta alteraciones hepáticas mínimas en cualquier época de su vida.⁽⁷⁰⁾

El TH está indicado cuando existe una insuficiencia hepática crónica grave (niños con colestasis neonatal y cirrosis asociada y adultos con cirrosis y fallo hepático) o se detecta un hepatocarcinoma. El TH cura el defecto metabólico, ya que reside en el hígado.

La supervivencia actuarial a los 5 años del TH es 83% en niños y 60% en adultos.⁽⁷⁰⁾

Enfermedad de Wilson

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

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

La indicación del TH se efectúa si existe insuficiencia hepática grave, aguda (fallo hepático fulminante) o crónica (cirrosis descompensada), o un hepatocarcinoma asociado. El TH cura el defecto metabólico.

La supervivencia actuarial a los 5 años es de 62.5% en niños y 80% en adultos.⁽⁷⁰⁾

Galactosemia

Existe una baja concentración de la enzima galactosa-1-fosfato-uridil-transferasa en el hígado y en los glóbulos blancos y rojos, produciéndose un acúmulo de galactosa, galactitol y galactosa-1-fosfato en los tejidos. Comienza con cambios grasos a las dos semanas, fibrosis a la sexta y cirrosis a los tres meses, pudiendo producirse diátesis hemorrágica y fallo hepático fulminante en pocas horas. La base del tratamiento es una dieta libre de galactosa. El daño cerebral es irreversible.

El TH se efectúa si existe una insuficiencia hepática grave, aguda o crónica, o un hepatocarcinoma asociado.

Tirosinemia

Se debe a un déficit de la enzima fumaril-aceto-acetato y se produce acúmulo de metabolitos de la tirosina que son tóxicos para el hígado. La disfunción hepática puede cursar en forma de fallo agudo o bien de forma crónica hacia cirrosis con eventual desarrollo de hepatoma (50%), de difícil diagnóstico dada la presencia de nódulos de regeneración y el aumento de α -fetoproteína en el 90%.⁽⁷²⁾

El TH se efectúa cuando existe una insuficiencia hepática grave, aguda o crónica, o un hepatocarcinoma asociado, y es el tratamiento de elección. El TH cura el defecto metabólico, ya que reside en el hígado.

De 5 enfermos trasplantados con hepatocarcinoma asociado, 4 viven sin recidiva entre 42 y 78 meses de seguimiento.⁽⁷²⁾

Síndrome de Crigler-Najjar, tipo I

Es una ictericia congénita, no hemolítica, debida a un déficit de la enzima glucuronil-transferasa. El tipo I se halla asociado a hiperbilirrubinemia no conjugada -más de 20 mg/100ml- y encefalopatía de curso fatal, son enfermos que fallecen antes de los 15 meses. El tipo II produce hiperbilirrubinemia menos severa y encefalopatía ausente, son pacientes que responden bien al tratamiento con fenobarbital.⁽²⁷³⁾

El TH debe llevarse a cabo antes de que aparezca el *kernicterus* con la consiguiente evolución rápidamente fatal.⁽²⁷³⁾ El TH cura el defecto metabólico, ya que reside en el hígado.

Hemocromatosis

Es un trastorno metabólico congénito que se caracteriza por una absorción anormal del hierro depositándose su exceso en los tejidos. Las manifestaciones hepáticas se desarrollan entre los 40 y 70 años de vida. Se observa un depósito de hemosiderina en los tejidos, con desarrollo de fibrosis hepática y eventual cirrosis portal en los estadios finales de la enfermedad, pudiéndose complicar con un hepatoma.⁽⁷⁰⁾

El TH está indicado cuando existe insuficiencia hepática crónica grave o se detecta un hepatocarcinoma.

En Pittsburg, de 5 trasplantados adultos con hemocromatosis y cirrosis asociada, 4 viven asintomáticos con un seguimiento de 4 meses a 10 años.⁽⁷⁰⁾

Glucogenosis tipo I

Ocurre por el déficit de la enzima glucosa-6-fosfatasa que interviene en la neoglucogénesis a partir del glucógeno. Los enfermos presentan retraso en el crecimiento, hiperuricemia, hipoglucemia, acidosis metabólica y acidosis láctica.

El TH debe realizarse cuando existe una falta de respuesta al tratamiento médico (alimentación enteral continua nocturna y anastomosis porto-cava).

Glucogenosis tipo IV

El déficit es de la enzima amilo-1,4-transglucosidasa. Presentan en la infancia una alteración hepática por depósito de glucógeno. Es de curso rápido y progresivo hacia la cirrosis y fallecimiento en la infancia temprana.

El TH está indicado cuando existe una insuficiencia hepática crónica grave o se detecta un hepatocarcinoma.

Hipercolesterolemia familiar homocigota

El enfermo no sufre ninguna hepatopatía, pero su hígado carece de receptores LDL (receptores de lipoproteínas de baja densidad), por lo que se produce un aumento de la síntesis de LDL. El enfermo no puede catabolizar el colesterol endógeno por falta de un mecanismo de control lipídico. Los receptores LDL necesarios son aportados por el hígado trasplantado.

El TH debe realizarse cuando existe una falta de respuesta al tratamiento médico (colestiramina,

inhibidores de la síntesis de colesterol, *bypass* ileal).

Porfiria eritrohepática o protoporfiria eritropoyética

Es un trastorno autosómico dominante con penetrancia incompleta caracterizado por un déficit de ferroquelatasa hepática, produciendo un aumento de protoporfirina en los hematíes, plasma y heces. Hay abundantes manifestaciones clínicas: cutáneas (fotosensibilidad, urticaria y fibrosis de la piel), hematológicas (anemia leve o moderada), biliares (colelitiasis de piedras de protoporfirina), y hepáticas (hepatopatía progresiva -infiltrado inflamatorio y fibrosis, déficit de excreción biliar, ictericia, rápida progresión a fallo hepático y muerte-).

El TH está indicado cuando existe una insuficiencia hepática crónica grave e ictericia o se detecta un hepatocarcinoma, aunque probablemente no es curativo, ya que el defecto persiste en la médula ósea.⁽³⁰⁾

Porfiria cutánea tarda

Es la porfiria más frecuente en Europa y Estados Unidos. Hay una deficiencia en la enzima uroporfirinógeno-decarboxilasa en los eritrocitos y en el hígado. Puede ser hereditaria o adquirida. Las manifestaciones más llamativas son: Orina oscura y fotosensibilidad (hiperpigmentación facial, hipertrichosis y cambios esclerodermoides), más frecuentes en personas con enfermedad hepática subyacente, generalmente relacionada con una ingesta excesiva de etanol. Se asocia a un 15% de diabetes mellitus.⁽³⁰⁾ Hay cambios de enfermedad hepática crónica de etiología variable, con depósitos hepáticos de hierro, probablemente acelerados por el consumo de alcohol.

El TH está indicado cuando existe una insuficiencia hepática crónica grave o se detecta un hepatocarcinoma.

Porfiria eritropoyética congénita o enfermedad de Günther

Es muy rara, con herencia recesiva, debutando generalmente con fotosensibilidad (cambios cutáneos desfigurantes -pérdida de tejido nasal, orejas, labios y dedos-) y anemia hemolítica en la infancia. El defecto está en la enzima uroporfirinógeno III cosintetasa. Hay formas relativamente leves, que se presentan en la edad adulta y cursan como la porfiria cutánea tarda.⁽³⁰⁾

Hemofilia A y hemofilia B

La hemofilia A se produce por déficit del factor VIII y la B por déficit del factor IX de la coagulación.

No tienen enfermedad hepática primaria, pero hay un riesgo bien reconocido de hepatitis transmitida por transfusión, al ser tratados para reponer los factores de la coagulación. El virus más frecuentemente transmitido es el de la hepatitis C, con un riesgo aumentado de hepatitis por el agente delta en España.

Muy frecuentemente desarrollan una hepatitis crónica activa, generalmente leve, pero que puede desembocar en cirrosis postnecrótica y sus consecuencias fatales.

El TH es efectivo, no sólo en el tratamiento de la enfermedad hepática, sino también en la restauración de los niveles de factores de la coagulación a niveles normales.⁽¹⁰³⁾

Déficit de proteína C

No se asocia a lesión histológica hepática, sólo es un defecto de síntesis de la proteína C, que se beneficia del TH ya que el hígado donante presentará una función normal.

Déficit de la enzima del ciclo de la urea

No se asocia a lesión histológica hepática, sólo es un defecto enzimático y metabólico que se beneficia del TH ya que el hígado donante presentará una función normal.

Otras

Se han realizado trasplantes hepáticos por otras enfermedades metabólicas menos comunes, como:⁽¹¹³⁾

Fibrosis quística asociada a cirrosis

Síndrome del histiocito azul marino asociado a cirrosis

Enfermedad de Nieman-Pick (déficit de esfingomielinasa)

Hiperoxaluria tipo I

Y probablemente también haya indicación de TH en las siguientes:

Enfermedad de Bylker

Síndrome de Alagille

Enfermedad de Gaucher

5. Fracaso de un TH previo.

Después de un TH, hasta el 25% de los enfermos necesitan un segundo TH y, de éstos, hasta un 18% necesita un tercer TH. Todas estas indicaciones de TH se estudiarán más adelante en detalle, en el apartado de complicaciones del TH (tabla I-13).

Tabla I-13. Indicaciones de trasplante hepático (V).

INDICACIONES DE TRASPLANTE HEPATICO. V. FRACASO DE UN TH PREVIO.

- 5. Fracaso de un TH previo.
 - Rechazo del injerto:
 - Rechazo crónico
 - Rechazo agudo intratable
 - Fallo primario del injerto
 - Errores técnicos
 - Trombosis arterial
 - Trombosis portal
 - Trombosis de la cava

5.1. Rechazo del injerto

El rechazo del injerto hepático es la causa más frecuente de reTH (60%).⁽⁴¹⁾

RECHAZO CRONICO

Cuando existe rechazo crónico, el reTH debe plantearse cuando se presentan signos de insuficiencia hepática grave, sobre todo si la bilirrubinemia es superior a 10 mg/dl y no responde al tratamiento inmunosupresor.

RECHAZO AGUDO INTRATABLE

El rechazo agudo puede comportarse como una insuficiencia hepática aguda grave y, en este caso, el TH debe acometerse de forma urgente.

5.2. Fallo primario del injerto

El hígado trasplantado no funciona y el enfermo presenta un síndrome de insuficiencia hepática aguda grave de tipo fulminante, que exige un reTH urgente.

5.3. Errores técnicos

Son la causa menos frecuente de reTH en los grupos quirúrgicos experimentados.

TROMBOSIS VASCULARES

Provocan necrosis isquémica hepática.

OBSTRUCCION BILIAR

Sólo en casos excepcionales es necesario recurrir al reTH.

6. Otras causas

Hay otras causas de trasplante hepático que no entran en ninguna de las categorías anteriores y que agrupamos en este epígrafe (tabla I-14).

Tabla I-14. *Indicaciones de trasplante hepático (VI).*

INDICACIONES DE TRASPLANTE HEPATICO. VI. OTRAS INDICACIONES.

- 6. Otras.
 - Traumatismo hepático masivo
 - Lesiones benignas de la vía biliar
 - Hidatidosis hepática
 - Equinococosis alveolar hepática
 - Yatrogenia

TRAUMATISMO HEPATICO MASIVO

La mortalidad en el momento actual por traumatismos hepáticos mayores oscila entre 10-15%,^(39, 146) aumentando hasta 30-50% si es por arma de fuego.⁽¹⁴⁶⁾ La principal mortalidad está causada por lesión de los vasos sanguíneos mayores adyacentes, más que por la propia lesión hepática, ya que el hígado tiene una gran capacidad de regeneración.

En algunos enfermos no basta con la hemostasia, desbridamiento, ligadura selectiva de vasos arteriales y resección hepática, sino que es necesario realizar un TH como única solución para mantenerlos con vida.⁽¹⁸⁵⁾

LESIONES BENIGNAS DE LA VIA BILIAR

Se trata de enfermedades, en principio, benignas pero que, por sus complicaciones, desembocan en una situación hepática catastrófica de difícil o imposible solución por métodos convencionales.

Hidatidosis hepática

La hidatidosis hepática está causada por la parasitación del cestodo *Echinococcus granulosus* en el hígado, con formación de quistes maduros entre el parénquima hepático. Parece probable que la mayor parte de los quistes no causen complicaciones. No obstante, aproximadamente el 15% se comunican con las vías biliares, otros pueden erosionar el diafragma y empujar hacia la cavidad torácica (fístula broncobiliar), o se pueden romper hacia la vena cava inferior o las venas hepáticas.⁽¹⁴⁷⁾

La cirugía hepática convencional de la hidatidosis suele ofrecer buenos resultados. Sin embargo, existe un número escaso de enfermos en los que no queda otra opción que el TH. El TH se indica cuando presentan colangitis esclerosante secundaria con múltiples episodios de infección o con insuficiencia hepática terminal, cirrosis biliar secundaria o síndrome de Budd-Chiari agudo.⁽¹⁸⁴⁾

Equinococosis alveolar hepática

Es una enfermedad rara, causada por el crecimiento intrahepático de la larva del *Echinococcus multilocularis* produciendo necrosis hepática y gran reacción granulomatosa con numerosas cavidades de distinto tamaño.

Si no se eliminan quirúrgicamente, el enfermo sufre un desenlace fatal. El TH parece estar indicado en caso de Budd-Chiari, CBS y en los casos de afectación bilobar. Hay que tener presente que el procedimiento es paliativo en el 50% de los casos, ya que hay afectación de otros órganos.⁽³²⁾

Yatrogenia

Generalmente debida a cirugía sobre la vía biliar, complicaciones y múltiples reintervenciones, acabando el paciente en una situación de colangitis esclerosante secundaria con múltiples episodios de infección o cirrosis biliar secundaria.

La única alternativa es el TH en muchos de estos casos.

CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPATICO

Las contraindicaciones del TH pueden ser de dos tipos: Absolutas y relativas. Han sufrido variaciones entre 1984 y 1988, permaneciendo casi estables desde entonces (tabla I-15).⁽⁴¹⁾

Tabla I-15. *Contraindicaciones de trasplante hepático.*

CONTRAINDICACIONES DEL TH

1. Contraindicaciones absolutas.

Incapacidad para entender, aceptar y colaborar en el trasplante.
 Sepsis activa de origen extra-hepatobiliar.
 Cáncer irreseccable extra-hepatobiliar.
 Cáncer hepático con diseminación extrahepática.
 Enfermedad cardiopulmonar grave.
 Adicción activa a drogas.
 Infección activa por virus de la hepatitis B.
 Infección por HIV, SIDA.
 Anomalías congénitas múltiples e incorregibles.

2. Contraindicaciones relativas.

Edad superior a 65 años.
 Sepsis activa de origen hepatobiliar.
 Infección activa de órganos extra-hepatobiliares.
 Colangiocarcinoma.
 Metástasis hepáticas.
 Hepatocarcinoma sintomático.
 Úlcera péptica activa.
 Diabetes mellitus insulín-dependiente.
 Insuficiencia renal crónica grave.
 Desnutrición intensa.
 Enfermedad sistémica no cardiopulmonar grave.
 Trombosis de la vena porta.
 Anastomosis porto-cava previa.
 Cirugía hepatobiliar mayor previa.
 Insuficiencia hepática sobrepasada.

CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS DEL TH

Contraindican totalmente el TH.

Incapacidad para entender, aceptar y colaborar en el trasplante.

El TH es un proceso laborioso y de postoperatorio complejo y largo. Después del Tx es necesario seguir una inmunosupresión y revisiones periódicas de por vida. Para obtener una colaboración adecuada del paciente y familiares en todo este proceso es condición indispensable que ellos

comprendan la magnitud del TH y colaboren en sus diferentes fases.

Sepsis activa de origen extra-hepatobiliar

Los enfermos con sepsis activa de origen extra-hepatobiliar no pueden ser sometidos a TH ya que la intensa inmunosupresión postoperatoria la volvería inmanejable.

Cáncer irresecable extra-hepatobiliar

Si el paciente posee un tumor maligno no resecable, aparte de su grave enfermedad hepática, no es posible el TH.

Enfermedad cardiopulmonar grave

Como sucede en cualquier tipo de cirugía mayor, la enfermedad cardiopulmonar grave contraindica el TH. No obstante, en determinados casos, puede ser corregible mediante un trasplante cardíaco a la vez o previo al trasplante hepático.⁽²³⁶⁾

Adicción activa a drogas

Los enfermos hepáticos con alcoholismo activo no deben ser trasplantados pues, además de la lesión alcohólica del injerto, los trastornos de la personalidad asociados al alcoholismo impiden una buena colaboración del paciente en el proceso terapéutico. En estos enfermos alcohólicos es necesario una abstinencia alcohólica de, al menos, seis meses, y un informe psicosocial favorable antes de plantear el TH.⁽⁴¹⁾

En los adictos a la heroína, también está contraindicado el TH. Aparte de las alteraciones de la personalidad y la presumible mala colaboración, se producen frecuentes infecciones de todo tipo que se agravarían por la inmunosupresión y que, en el caso de infecciones víricas hepáticas, conducirían rápidamente al desarrollo de una cirrosis.⁽⁴¹⁾

Infección activa por virus de la hepatitis B

No se considera una contraindicación de TH la presencia de HBsAg positivo.

En los enfermos con hepatopatía por virus B y altos niveles de viremia (DNA y HB_eAg positivos), la reinfección del injerto y el rápido desarrollo de una cirrosis por virus B es lo habitual (90%)^(41, 181) y la administración de inmunoglobulina específica o interferón ha demostrado ser poco eficaz.⁽¹⁸¹⁾ Por esto, se considera que no debe efectuarse el TH en esta situación, por ser una mala utilización de los escasos donantes y por la difícil decisión de no indicar la práctica de un reTH.

SIDA

En el SIDA existe un trastorno profundo de la inmunidad más infecciones secundarias severas. Ambos hechos serían intensificados por la inmunosupresión posterior al TH que, de esta forma, aceleraría el desenlace final de la enfermedad. De cualquier forma, hay grupos como el de Pittsburgh, que no contraindican el TH para enfermos HIV⁺ sin enfermedad manifiesta.⁽²³⁸⁾

CONTRAINDICACIONES RELATIVAS

Deben valorarse en el contexto individual de cada enfermo.

Edad superior a 60 años

El límite superior de edad para el TH ha ido aumentando progresivamente en todos los grupos de trasplante conforme ha ido aumentando su experiencia. Los enfermos mayores de 60-65 años pueden ser trasplantados si su estado general es bueno.

Sepsis activa de origen hepatobiliar

El TH erradica el foco de sepsis de origen hepatobiliar y, por ello, bajo cobertura antibiótica adecuada, aquél se podría llevar a cabo.

Infección activa de órganos extra-hepatobiliares

En las infecciones focalizadas (pulmón, vías urinarias) que complican un síndrome de insuficiencia hepática aguda grave, es posible acometer el TH después de iniciar el tratamiento antibiótico adecuado. La infección es una amenaza seria para un enfermo trasplantado sometido a inmunosupresión, por lo que las infecciones bacterianas, fúngicas o víricas deben ser tratadas antes del trasplante. Esto sólo retrasa el acto quirúrgico.⁽⁴¹⁾

Colangiocarcinoma

El colangiocarcinoma cursa casi indefectiblemente con metástasis y, en la decisión del Tx, debe contar mucho el tamaño del tumor y la edad del paciente. No es contraindicación para muchos grupos, incluso si tiene metástasis intrahepáticas pero no extrahepáticas.^(99, 190)

Úlcera péptica activa

La úlcera gastroduodenal activa puede complicarse por el estrés de la cirugía del trasplante y la administración posterior de altas dosis de corticosteroides y, por estos motivos, es preferible no abordar el TH antes de que la úlcera cicatrice.⁽⁴¹⁾

Diabetes mellitus insulín-dependiente (DMID)

La DMID es difícil de controlar tras el TH, debido a las elevadas necesidades de corticoides. Más que una contraindicación, esto es un factor de riesgo.

Insuficiencia renal crónica grave

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

Desnutrición intensa

La desnutrición intensa es un factor de alto riesgo para cualquier cirugía mayor.

Trombosis de la vena porta

La trombosis focal de la vena porta dificulta técnicamente el TH y ha constituido una contraindicación formal al TH hasta hace pocos años. Se puede conocer preoperatoriamente el estado de la vena porta y, así, se puede realizar durante la intervención la trombectomía o la interposición de un injerto de la vena ilíaca entre la vena mesentérica superior del receptor y la vena porta del donante.⁽²⁶⁶⁾ El injerto se anastomosa en posición término-lateral con la vena mesentérica, ascendiendo a través del mesocolon y anterior al páncreas, hasta la vena porta.

Es importante evitar la recidiva de la trombosis portal, que daría lugar a la pérdida del injerto. Por ello, independientemente de realizar la intervención con una técnica depurada, debemos anticoagular al enfermo desde los momentos iniciales del postoperatorio.⁽¹⁸¹⁾

Se puede conseguir una supervivencia excelente (94%) dentro de los 30 días de postoperatorio en enfermos de este tipo, tanto con trombosis total como parcial y unos bajos índices de recidiva (25%), fundamentalmente si se utiliza la solución de Belzer en la perfusión.⁽¹⁸¹⁾

Anastomosis porto-cava previa

Una cirugía abdominal previa, con anastomosis porto-cava, dificulta técnicamente el TH. Implica una disección más dificultosa durante el acto operatorio, pero no debe ser un problema para unos cirujanos expertos.

Las derivaciones mesentérico-cava y espleno-renal distal no involucran la disección del hilio hepático, por lo que los resultados tras el TH son totalmente satisfactorios.⁽¹⁸¹⁾

Cirugía hepatobiliar mayor previa

La cirugía hepatobiliar previa provoca múltiples adherencias, en general muy vascularizadas por la hipertensión portal, y cuyo sangrado en el acto quirúrgico se ve favorecido por los trastornos de la coagulación propios de la enfermedad hepática. Además, existe también un riesgo aumentado de perforaciones viscerales accidentales. No obstante, un equipo de cirujanos expertos puede llevarlo a cabo.

TECNICA QUIRURGICA DEL TRASPLANTE HEPATICO

TRASPLANTE HEPATICO ORTOTOPICO TOTAL

La técnica más extendida, con escasas variaciones, es la diseñada por el equipo de Pittsburgh.^(242, 246)

Hepatectomía en el receptor

Las dos incisiones más usadas son la subcostal bilateral en "T invertida" y en "Mercedes". Hay que identificar e individualizar los elementos del hilio hepático, ligando y seccionando la arteria hepática y la vía biliar. Si la disección es difícil por intervenciones previas o hipertensión portal, se clampa el hilio y se secciona en bloque, identificando posteriormente sus estructuras.⁽¹²⁰⁾

Si se utiliza un *by-pass* veno-venoso, se secciona la vena porta y se introduce un tubo en su interior que se conectará "en Y" con el procedente de la vena femoral. El flujo de ambas venas será impulsado por la bomba hacia otro tubo que drena en la vena axilar. El uso del *by-pass* está en controversia en el momento actual, abundando los defensores (se mantiene la presión de llenado, es mejor la función renal, se utiliza menos sangre y es más fácil la hemostasia, y hay mayor supervivencia a los 30 días aunque no a los 90)⁽²²³⁾ y los detractores (no ofrece ventaja en pacientes con buena función cardíaca, se evita la sobrecarga y el edema pulmonar al retirarlo, no hay fallos renales aunque disminuya la diuresis, no se transfunde más sangre en la fase anhepática, la supervivencia a 30 y 90 días es similar, es un potencial riesgo de tromboembolismo, supone un gasto adicional).⁽²⁷⁶⁾

Se seccionan los ligamentos que anclan al hígado -falciforme, triangulares y coronarios- con lo que se puede elevar el lóbulo derecho hacia la izquierda. Esto facilita la disección, clampaje y sección de la vena cava inferior supra e infrahepática. En este momento se puede extraer el hígado y realizar la hemostasia de las superficies cruentas.

Implantación del hígado

El siguiente paso es preparar la vena cava suprahepática del receptor, resecaando el tejido residual y seccionando los tabiques de las venas suprahepáticas. Se coloca el hígado donante en el abdomen (termina la isquemia fría y comienza la isquemia caliente) y se inicia la anastomosis de la vena cava suprahepática, con dos suturas continuas y evertientes de polipropileno, 3/0. Se sutura la vena cava infrahepática de modo similar con polipropileno, 5/0. Antes de suturar la cara anterior, se suele eliminar la solución de preservación (por su alto contenido en potasio, que pasaría a la circulación general) mediante "lavado" a través de la porta con suero (Ringer lactado) o sangre. Este lavado se puede suspender en determinados casos.

Si se ha colocado un *by-pass* veno-venoso, es el momento de retirar la cánula intraportal. A continuación, se realiza la anastomosis porto-portal mediante dos suturas continuas de polipropileno, de 6/0 ó 7/0, dejando al final una posibilidad de crecimiento (factor de crecimiento o *growth factor*) para evitar la formación de una estenosis en reloj de arena. La alternativa es utilizar en la cara anterior puntos entrecortados para prevenir la estenosis. En este momento, se procede al desclampaje de los vasos (y se retiran las cánulas femoral y axilar si se utilizó el *by-pass* veno-venoso) con lo que se inicia la reperusión hepática. Es ahora cuando se considera que ha terminado la isquemia caliente.

En caso de tener una vena porta demasiado corta, que esté trombosada o esclerosada, se utiliza un injerto de vena ilíaca interponiéndolo entre la vena porta del donante y la porta o mesentérica superior del receptor.

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

En caso de existir una arteria hepática derecha procedente de la arteria mesentérica superior, se opta por dos soluciones: Anastomosis de la arteria hepática derecha con la esplénica y del tronco celíaco del donante con la hepática del receptor, o bien, menos usada, anastomosis del tronco celíaco del donante con el tronco de la AMS del donante y la AMS del donante con la arteria hepática del receptor.

Cuando no se puede realizar una anastomosis con la arteria hepática del receptor por diversas circunstancias (longitud corta, diferencia de tamaño, disección de la íntima), se recurre a una interposición de un injerto de la arteria ilíaca cogido del donante que une el tronco celíaco del donante con la aorta del receptor, por debajo del origen de las arterias renales o por encima del tronco celíaco.

La técnica preferida para la reconstrucción de la vía biliar es la colédoco-coledocostomía termino-terminal (sutura discontinua de material irreabsorbible, de 5/0) sobre un tubo "en T" de Kehr. Las ventajas de esta técnica son la preservación de esfínter de Oddi, el control de la producción de bilis y realizar una colangiografía cuando es preciso. El tubo se suele retirar a los 3 ó 4 meses. Se pueden obtener resultados similares cuando no se coloca un tubo "en T" por ser ambos colédocos de amplio calibre.⁽¹²⁰⁾ En muchas ocasiones (colangitis esclerosante, cirrosis biliar secundaria, tumores hepáticos o de vías biliares, diferencia de tamaño entre los colédocos, isquemia de la vía biliar del receptor, patología del esfínter de Oddi, fístula biliar y reTH) no es posible la anastomosis directa y hay que recurrir a una colédoco-yeyunostomía "en Y de Roux".⁽²⁰⁷⁾

TRASPLANTE HEPATICO ORTOTOPICO CON PRESERVACION DE LA CAVA (*PIGGYBACK*)

La técnica consiste en movilizar el hígado del receptor y diseccionar y ligar y seccionar las venas hepáticas pequeñas o retrohepáticas. Las venas hepáticas principales o suprahepáticas (derecha, media e izquierda) se diseccionan en el receptor, siendo rara vez necesario seccionar el hígado como un libro. Las venas suprahepáticas son más accesibles cuando el receptor presenta una cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante. Así, con dos o tres de estas venas, se puede confeccionar la boca anastomótica del receptor, que se suturará a la del hígado del donante (con injerto hepático parcial o total). Para terminar, el extremo inferior de la vena cava inferior del donante se sutura, con lo que queda cerrado, aunque es más cómodo realizar esto durante la preparación del injerto en banco.^(120, 237)

La técnica de *piggyback* presenta las siguientes ventajas: Minimiza los trastornos hemodinámicos que suceden durante la fase de oclusión de la cava y la superficie cruenta del área de disección es menor, con lo que la hemostasia es más fácil.⁽²³⁷⁾

Esta técnica tiene especial aplicación cuando existe disparidad de tamaño, cuando el hígado del donante es menor que el del receptor. Asimismo, se aplica en los trasplantes parciales por el mismo motivo.⁽²³⁷⁾

TRASPLANTE HEPATICO ORTOTOPICO PARCIAL

Debido a la escasez de donantes de edad pediátrica, se han desarrollado técnicas que permiten utilizar un hígado de donante mayor que el del receptor mediante la partición del órgano y la utilización de un injerto que es sólo un lóbulo o unos segmentos hepáticos. Lo iniciaron Bismuth y Houssin, en 1984,⁽²⁸⁾ y se alcanzan resultados comparables al trasplante total.⁽³²⁾

La utilización de un hígado donante para dos receptores ha supuesto un avance mayor en la técnica del TH, si bien los resultados en este caso no son tan buenos.⁽¹²⁶⁹⁾

Otra técnica controvertida de trasplante parcial es la utilización de lóbulos hepáticos izquierdos de donantes vivos para trasplante en receptores infantiles, fundamentalmente usada en países como Japón, donde no admiten la donación de cadáveres.⁽¹²⁰⁾

Trasplante hepático «reducido»

Es el TH ortotópico parcial en el que sólo se usa una parte del órgano donado. Generalmente se procede a la partición del órgano en banco mediante técnicas basadas en las hepatectomías regladas. Los injertos usados con más frecuencia son los siguientes:

Segmentos II, III y IV: Se aconseja reducir el diámetro de la vena cava para evitar discrepancias de tamaño, realizando el resto de las anastomosis vasculares según técnicas estándar y de la vía biliar en forma de coledoco-yeyunostomía "en Y de Roux".

Segmentos V, VI, VII y VIII.

Segmentos II y III: La vena cava del receptor no tiene que researse, ya que ésta se debe anastomosar con la vena suprahepática izquierda del donante.

Segmentos I, II y III.

Segmentos IV, V, VI, VII y VIII.

La hemostasia de la superficie hepática de sección se hace con suturas y ligaduras, comenzando en banco, y con electrocoagulación, coagulación con LASER de argón, Tissucol®, etc.

Trasplante hepático «dividido» (*split liver*)

Es el TH ortotópico parcial en el que se usan las dos partes del hígado del donante como sendos injertos para dos receptores. Los troncos comunes de los vasos se quedan con el hígado derecho al hacer la división. Mientras está realizándose el primer trasplante, se está preparando el segundo receptor.

Se pueden obtener los siguientes injertos:

Segmentos II y III y segmentos IV, V, VI, VII y VIII

Segmentos II, III y IV y segmentos V, VI, VII y VIII

Los injertos derechos se colocan con una técnica similar a los trasplantes de hígado completo, mientras que los injertos izquierdos se colocan dejando *in situ* la cava del receptor y anastomosando con ésta la suprahepática izquierda del donante o mediante una interposición de un injerto de ílfaca. Las anastomosis de vena porta y arteria hepática pueden necesitar una interposición de injerto vascular (vena o arteria ílfacas).⁽¹²⁰⁾ La vía biliar se reconstruye mediante una coledoco-

yeyunostomía "en Y de Roux".

La supervivencia es menor con esta técnica (50-57%), sin embargo no ha sido achacada a la técnica en sí.⁽¹²⁰⁾ Las complicaciones más frecuentes han sido las biliares (fístula, bilioma) y hemorrágicas.⁽²⁶⁹⁾

Trasplante hepático de donante vivo

Se realiza una hepatectomía izquierda reglada en el donante vivo, generalmente alguno de los padres, con mortalidad nula y escasa morbilidad en manos expertas. Se utilizan los segmentos II y III.

Estos injertos son de calidad superior a los de donantes muertos, ya que no se hallan sometidos a las alteraciones hemodinámicas que presentan los cadáveres ni al tiempo de isquemia prolongado que supone habitualmente el traslado del órgano. Por otra parte, suele haber mejor tolerancia del injerto, ya que procede de un familiar directo, haploico idéntico respecto a los antígenos HLA.⁽¹²⁰⁾

Se ha comunicado 35% de morbilidad y mortalidad nula en los donantes, con 82% de supervivencia actuarial al año del receptor y 75% del injerto, con 25% de trombosis arterial, 20% de trombosis venosa y 35% de complicaciones biliares.⁽³⁴⁾

TRASPLANTE DE ORGANOS ABDOMINALES EN RACIMO (CLUSTER)

El hígado, el duodeno y el páncreas están de tal modo interrelacionados que, en muchas ocasiones, un tumor localizado en una de estas vísceras metastatiza en las otras, de modo que resultan irreseccables.

En un intento por mejorar los resultados en estos casos, Starzl y cols.⁽²⁴⁶⁾ han referido el tratamiento de 10 de estos enfermos mediante hepatectomía total, exéresis subtotal gástrica, esplenectomía, pancreatectomía total, resección del yeyuno proximal, íleon terminal y colon ascendente y transversal. El trasplante en racimo comprendía el hígado, duodeno-yeyuno proximal y páncreas. El *patch* arterial de Carrel incluía el origen del tronco celíaco y la AMS. Ocho de los diez trasplantados estaban vivos entre 3 y 9 meses.

TRASPLANTE VISCERAL ABDOMINAL MULTIPLE

Esta técnica implica la resección en bloque del estómago, intestino delgado, colon, páncreas e hígado. Se trasplantan el hígado, el estómago, el páncreas, el intestino delgado y el grueso y un

segmento de aorta con toda la vascularización de estos órganos.

En una serie de 2 niños con síndrome de intestino corto y fallo hepático secundario, uno falleció intraoperatoriamente y el otro a los 6 meses por trastorno linfoproliferativo asociado a virus de Epstein-Barr.⁽³⁴⁾

COMPATIBILIDAD DONANTE-RECEPTOR

COMPATIBILIDAD ABO

El hígado puede ser trasplantado aunque exista incompatibilidad de grupo sanguíneo ABO entre el donante y receptor, con bajo riesgo de rechazo hiperagudo. No obstante, es posible que la aparición de anticuerpos (rechazo humoral) pueda causar serios daños en el injerto.⁽⁸⁸⁾

La definición de compatibilidad de los grupos sanguíneos se ve en la tabla I-16.

Tabla I-16. *Compatibilidad ABO.*

	<u>DONANTE</u>	<u>RECEPTOR</u>
IDENTICO mismo grupo	A	A
	B	B
	AB	AB
	O	O
COMPATIBLE A ó B para AB O para A, B ó AB	A	AB
	B	AB
	O	A
	O	B
	O	AB
INCOMPATIBLE resto	A	O
	A	B
	B	O
	B	A
	AB	A
	AB	B
	AB	O

La aparición de una coagulopatía progresiva y severa antes de la reperfusión debería hacer sospechar la existencia de un rechazo acelerado (humoral). El rechazo humoral puede ser reversible. Cuando se trasplanta un injerto incompatible, el rechazo acelerado (equivalente a hiperagudo en trasplante renal y cardíaco) se desarrolla más lentamente; generalmente, el hígado se reperfunde bien, produce bilis y, sólo en los días posteriores, aparecen trastornos en las pruebas hepáticas; puede haber estrechamiento difuso del sistema arterial en la angiografía, desarrollarse un cuadro de insuficiencia hepática y ser necesario el reTH. El diagnóstico del rechazo hiperagudo o humoral debe basarse en una evaluación clinicopatológica completa del caso y descartar otras causas no inmunológicas del fallo hepático.⁽²³⁷⁾

A pesar de la tolerancia inmunológica del hígado, la supervivencia de los injertos ABO idénticos y ABO compatibles es más alta que la de los ABO incompatibles: a los 30 días fue de 79%, 67.2% y 52.6%, y a los 180 días fue de 66%, 46.5% y 39.5%, respectivamente.⁽⁶⁹⁾

El empleo de injertos ABO compatibles puede dar lugar a fenómenos de enfermedad del injerto contra el huésped, que se suele manifestar como una anemia hemolítica entre los días 12 y 21 postrasplante,⁽⁶⁹⁾ autolimitada y leve habitualmente, aunque puede ser severa y precisar reTH. La reacción del injerto contra el huésped puede complicar el tratamiento de estos pacientes.⁽⁶⁹⁾

Parece razonable restringir los injertos no idénticos (compatibles o incompatibles) para los pacientes con necesidad urgente de TH y para los pacientes con un espectro reducido de donantes (niños muy pequeños).^(68, 69)

HISTOCOMPATIBILIDAD HLA

No se ha comprobado ninguna ventaja en la supervivencia de los enfermos con respecto a la compatibilidad HLA.⁽²³⁷⁾ Tampoco se ha visto que la incompatibilidad HLA A, B o DR tenga ninguna influencia en el resultado del injerto.⁽¹³²⁾ Si bien es cierto que, cuando hay una discordancia DR, el rechazo repercute más frecuentemente en la pérdida del injerto y hay mayor proporción de fallo primario, o cuando están emparejados los *loci* de clase I ó II.⁽²³⁷⁾ Por otra parte, la frecuencia de un *cross-match* positivo no es mayor en pacientes que necesitan reTH por rechazo que en los que necesitan reTH por FPI o fallos técnicos.⁽²²⁴⁾

Se ha propuesto también que la histocompatibilidad HLA puede suponer el estrato ideal donde recidive la enfermedad causal, ya que multitud de mecanismos inmunológicos son importantes para el desarrollo de muchas enfermedades hepáticas.⁽²³⁷⁾

TRANSFUSION EN EL TRASPLANTE HEPATICO

HEMORRAGIA Y HEMOSTASIA

La pérdida masiva de sangre es aún un problema importante en el TH. Las complicaciones por sangrado son la causa más frecuente de muerte intraoperatoria y durante la primera semana postoperatoria según el Primer Informe del Registro Europeo de Trasplante Hepático.⁽²⁷⁾ Se ha definido la pérdida severa de sangre como la que necesita una reposición de 70 unidades de sangre en la intervención y está asociada a una mortalidad altísima (88%) en el postoperatorio inmediato.⁽¹³²⁾

Las pérdidas importantes de sangre durante el TH y la mayor necesidad de transfusión de hemoderivados durante el trasplante se han correlacionado una mortalidad más alta.⁽¹⁹⁶⁾ La media de pérdida de sangre intraoperatoria en pacientes que se trasplantan por primera vez es significativamente mayor que en los retrasplantados.⁽²²⁴⁾ La cirugía previa del compartimento abdominal superior es un factor de riesgo para la hemorragia intraoperatoria.⁽¹³²⁾

El tratamiento del sangrado asociado al TH depende de una buena hemostasia quirúrgica y de un adecuado aporte de productos sanguíneos. La coagulación mejora generalmente con la revascularización de un injerto viable, mientras que si se produce un fallo primario del injerto se asocia una coagulopatía de mal pronóstico.⁽²³⁷⁾

TRANSFUSION

Transfusión masiva

La transfusión masiva es la administración de 10 unidades de sangre completa o concentrado de hematíes a un paciente o más de un volumen de sangre en 24 horas. Esto lleva asociada una serie de complicaciones (hiper e hipopotasemia, hipocalcemia, acidosis, alcalosis, hiponatremia, coagulopatía, etc.) y efectos secundarios (inmunosupresión).⁽²¹⁶⁾

Transfusión en el trasplante

Se ha visto que el hecho de transfundir en gran cantidad a los pacientes en general produce unas alteraciones inmunológicas depresoras que abocan en una serie de hechos significativos: mejor supervivencia de los injertos renales, mayor recurrencia tumoral y más complicaciones infecciosas.⁽²¹⁶⁾

Esto tiene especial interés en los enfermos trasplantados, ya que son pacientes inmunodeprimidos farmacológicamente, y los efectos de la politransfusión son mucho más evidentes.

El uso del *by-pass* veno-venoso produce una reducción significativa en la utilización de sangre intraoperatoria.⁽²²⁴⁾

Se ha visto en varios grupos^(173, 176) que la utilización intraoperatoria de sangre y productos derivados es similar en el primero, segundo y tercer trasplante, por lo que no hay que pensar que exista mayor riesgo en caso de reTH.

INMUNOSUPRESION

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

FARMACOS INMUNOSUPRESORES

Corticoides

Los esteroides forman parte de todos los protocolos de inmunosupresión en el trasplante. Se ha podido reducir su dosis con la introducción de otros fármacos. Los más utilizados son la prednisona, la prednisolona y la metilprednisolona, con menor actividad mineralocorticoide que el cortisol y menor retención de sodio y agua.⁽⁶³⁾

Los esteroides inhiben la síntesis de DNA, RNA y proteínas desde el núcleo de los linfocitos y otras células. A dosis eficaces se produce degeneración y lisis linfocítica. Inhiben la síntesis de interleukina-2 (IL-2), con lo que suprimen el aporte de los factores tróficos para la activación de las células T, lo cual puede explicar su capacidad para revertir las situaciones de rechazo. Inhiben la quimiotaxis y fagocitosis de los neutrófilos y macrófagos. Aumentan la estabilidad de las membranas lisosómicas, lo cual reduce la actividad inflamatoria de estas células.⁽¹¹⁶⁾

Tienen un metabolismo hepático; aunque, en presencia de hepatopatía, la prednisona disminuye su conversión en prednisolona activa, parece que está compensado por una disminución de su aclaramiento.⁽¹¹⁶⁾

Se suele comenzar la inmunosupresión en el período intraoperatorio con 1 g de metilprednisolona, continuándose con dosis de 2-3 mg/kg/día de metilprednisolona o de prednisona, disminuyendo progresivamente hasta llegar a 0.3 mg/kg/día de prednisona al octavo día. La dosis de mantenimiento con prednisona oral suele ser 20 mg/día a los dos meses del TH y 10 mg/día al año del TH.⁽¹¹⁶⁾

Los episodios de rechazo agudo suelen ser tratados con 5-15 mg/kg/día en forma de bolos de metilprednisolona i.v. durante 1-3 días (tabla I-17) seguidos de una pauta de descenso con dosis disminuidas progresivamente (tabla I-18), o bien con reciclos de prednisona oral a dosis de 2 mg/kg/día, cuando en el momento en que ocurre el rechazo la dosis es menor de 1.5 mg/kg/día.⁽¹¹⁶⁾

Los efectos secundarios por el uso prolongado de corticoides son: supresión del eje hipotálamo-hipofisario (facies cushingoide), diabetes, hipertensión arterial, osteoporosis (necrosis aséptica de la cabeza del fémur), úlcera péptica y hemorragia, etc.

Tabla I-17. Pautas de bolos de corticoides.

PAUTAS DE BOLOS DE CORTICOIDES PARA TRATAMIENTO DEL RECHAZO AGUDO EN EL HOSPITAL "12 DE OCTUBRE"

Pauta "A"

Metilprednisolona, 1 g i.v., dosis única, 3 días

Pauta "B"

Metilprednisolona, 500 mg i.v., dosis única, 3 días

Tabla I-18. Pauta de descenso de corticoides.

PAUTA DE DESCENSO DE CORTICOIDES PARA TRATAMIENTO DEL RECHAZO AGUDO EN EL HOSPITAL "12 DE OCTUBRE".

Descenso de corticoides. Metilprednisolona.

días	1	100 - 0 - 100 mg i.v.
	2	80 - 0 - 80 mg i.v.
	3	60 - 0 - 60 mg i.v.
	4	40 - 0 - 40 mg i.v.
	5	20 - 0 - 20 mg oral
	6	10 - 0 - 10 mg oral

Azatioprina

Es la 6-mercaptopurina con una cadena lateral que protege el grupo sulfhidrilo lábil. Esta cadena

protectora se separa en el hígado y se forma el principio activo.

Bloquea las mitosis o la proliferación de los linfocitos inmunológicamente competentes. Los metabolitos de la 6-mercaptopurina se incorporan dentro de los nucleótidos de purina, con lo que inhiben la síntesis de DNA y RNA. La actividad antiproliferativa de la azatioprina actúa rápidamente dividiendo las células B y T activadas.⁽¹¹⁶⁾

Se absorbe bien por vía digestiva, utilizándose las mismas dosis que por vía intravenosa. Las dosis oscilan entre 1.5-2.5 mg/kg/día. Estas dosis se ajustan dependiendo de la asociación a otros inmunosupresores y para mantener una cifra de linfocitos siempre mayor de 3000/mm³.⁽¹¹⁶⁾

Los efectos tóxicos de este fármaco son fundamentalmente sobre la médula ósea, produciendo mielosupresión (leucopenia, trombopenia) que es dosis-dependiente y fácilmente reversible mediante la disminución o supresión de la dosis, y, más rara vez, sobre el hígado (hepatitis tóxica), pancreatitis, desarrollo de linfomas no-Hodgkin, carcinomas epidermoides, etc.

La azatioprina suele formar parte de muchos protocolos de inmunosupresión, sobre todo asociada a ciclosporina A y prednisona, principalmente para evitar los efectos tóxicos de la ciclosporina a dosis altas.

Ciclosporina A

La ciclosporina A (CyA) es un polipéptido lipofílico e hidrofóbico producido en pequeñas cantidades por el hongo *Tolipocladium inflatum*. Se puede administrar por vía intravenosa u oral, si bien su absorción digestiva es muy variable, alcanzándose la concentración plasmática máxima a las 3-4 horas. Su vida media oscila entre 12-40 horas. El 90% del fármaco se metaboliza en el hígado y se excreta por la bilis a las heces.

Su mecanismo de acción es por interferencia con la función de los linfocitos T *helper* (colaboradores), bloqueando la liberación de interleuquina 1 (IL-1) procedente de ellos, gracias al bloqueo de la transcripción del gen de la IL-2, con lo que inhibe su síntesis. La CyA también inhibe la liberación de otras linfoquinas (interferón, factor estimulante de las células B, factor de diferenciación citotóxico).⁽¹¹⁶⁾ Además, inhibe la producción de interleuquina 1 (IL-1) en los macrófagos, interleuquina 3 (IL-3) y la síntesis de interferón.⁽¹²³⁾

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

variarán dependiendo de su toxicidad (nefrotoxicidad e hipertensión arterial) y de su asociación con otros inmunosupresores.

Se suele administrar entre 1-3 mg/kg/día i.v. si la función renal es normal, pasando a 10-20 mg/kg/día oral cuando se inicia la tolerancia oral y se clampa el tubo de Kehr. Se disminuye progresivamente la dosis i.v. hasta su retirada, aumentando la oral para conseguir concentraciones sanguíneas ideales.

Los efectos secundarios más importantes son la nefrotoxicidad, que con frecuencia limita la dosis a administrar, y la hipertensión arterial, como consecuencia de la retención de sodio. Pero también pueden presentarse hepatotoxicidad (hiperbilirrubinemia, hipertransaminasemia), aparición de linfomas, hirsutismo, hiperplasia gingival, neurotoxicidad (convulsiones, temblores, depresión, manía, etc.), alteraciones metabólicas (hiperglucemia, cetosis, cetonuria, etc.) y otros.^(116, 123)

Globulinas antilinfocíticas

Se ha demostrado que el suero heterólogo contra los linfocitos, en particular las fracciones de globulinas antilinfocitos (GAL) o antitimocitos (GAT), tiene una actividad inmunosupresora potente.⁽¹¹⁶⁾

El mecanismo de inmunosupresión es por depleción selectiva de las células T circulantes, depleción selectiva de los linfocitos pequeños en el conducto torácico, reducción de las células T en el tejido linfoide, dudosa inducción de la actividad celular supresora.⁽¹¹⁶⁾

Se han utilizado en la profilaxis y el tratamiento del rechazo, siempre en conjunción con otros inmunosupresores, habitualmente esteroides y azatioprina. Más recientemente, se utiliza para el tratamiento del rechazo. Las dosis utilizadas varían según sean profilácticas o de tratamiento, oscilando entre 5-20 mg/kg/día, habitualmente 10-15 mg/kg/día, durante 10-14 días, dependiendo de la respuesta. Continúa siendo una terapia efectiva en el tratamiento del rechazo corticorresistente.^(63, 116)

La GAL es un inmunosupresor potente, por lo que se puede evitar el uso de ciclosporina A en el postoperatorio inmediato, con lo que se reduce la aparición de fallo renal e HTA asociadas a ésta. Se ha observado que el rechazo inmediato aparecido durante la profilaxis con GAL es más leve y córtico-sensible, mientras que el que se presenta después de los 3 meses del TH no difiere en severidad respecto al de otro asociado a distintas pautas de inmunosupresión.^(63, 116)

Los efectos adversos de la inyección i.m. o i.v. de GAL pueden ser: fiebre, escalofríos, artralgias y reacciones anafilácticas (broncoespasmo, hipotensión). Pueden desaparecer la fiebre y los escalofríos si se administra ésta lentamente, por vía i.v. y si se añaden, conjuntamente,

antihistamínicos. Se recomienda administrar previamente una dosis subcutánea diluida al 1:1000 para descartar sensibilización previa y evitar reacciones anafilácticas graves. Se recomienda administrar por vía central para evitar reacciones locales, diluida a 1-2 mg/ml con suero fisiológico, durante 4-6 horas.⁽⁶³⁾

El tratamiento con GAL no parece que haya supuesto un aumento en la tasa de infecciones, sobre todo si el recuento de células T se mantiene entre 5-10%.^(53, 116)

OKT₃

Es un anticuerpo Ig G monoclonal murino contra el antígeno CD₃ (T₃) de la superficie de los linfocitos T maduros postmíticos humanos, producido por técnicas de hibridoma.⁽⁶²⁾

Su acción inmunosupresora estriba en aclarar e interrumpir la función de las células T, así como la depleción de las células T_{CD3+} de la circulación. La opsonización y eliminación de las células T_{CD3+} de la circulación y del injerto produce la reversión del rechazo y la restauración rápida de la función del órgano. Se ha mostrado más eficaz que los corticoides en la reversión del rechazo, reduciendo la necesidad de reTH incluso en el grupo de receptores con rechazo corticorresistente.⁽¹¹⁶⁾

Se ha utilizado tanto en el tratamiento como en la profilaxis del rechazo. Se administra durante 10-14 días por vía i.v., una vez al día, a dosis de 5 mg, si el paciente pesa más de 30 kg, ó 2.5 mg si pesa menos. Se miden los niveles de OKT₃ en sangre para valorar el efecto de la profilaxis del rechazo, mejor que los niveles de células T_{CD3+} (CD₃).

La tasa de infecciones es similar con respecto a la utilización de CyA, consiguiéndose preservar mejor la función renal.⁽¹¹⁶⁾

Los efectos secundarios referidos por el uso de este fármaco son: fiebre, inestabilidad hemodinámica (taquicardia, hipotensión), diarrea, náuseas, vómitos, disnea, escalofríos, reacciones anafilácticas e infecciones.^(53, 116)

FK 506

Es un antibiótico macrólido extraído de la fermentación del hongo *Streptomyces tsukubaensis*. Exhibe una actividad antilinfocítica selectiva casi idéntica a la de la CyA, siendo 10-100 veces más potente. Posiblemente inhibe la expresión postranscripcional de los receptores IL-2 en los linfocitos.⁽¹¹⁶⁾

La absorción oral es variable e incompleta y no depende de la bilis, quedándose sin afectar en

cuadros de diarrea y malabsorción. Es necesaria la monitorización de su concentración plasmática, aunque no a diario, para mantener niveles óptimos en sangre. Se metaboliza en el hígado completamente antes de su eliminación, por lo que su vida media se prolonga en caso de disfunción hepática, teniendo que disminuir la dosis.⁽¹¹⁶⁾

Las dosis administradas varían según los autores. Actualmente, se utiliza la dosis total de 0.15 mg/kg/día, dividida en dos veces, en infusión i.v. continua durante unas 2 horas. Posteriormente, se pasa a la vía oral cuando el paciente tolera la ingesta, administrándose 0.30 mg/kg/día en 2 dosis,⁽⁸¹⁾ con un período de solapamiento entre ambas vías de 12-36 horas.⁽¹¹³⁾ La dosis oral se puede aumentar si existe rechazo, manteniendo los niveles plasmáticos entre 1-5 ng/ml.⁽⁸²⁾

Este nuevo fármaco sustituye a la CyA, suspendiéndose la azatioprina y pudiendo reducir, e incluso suspender, al año de tratamiento, los corticoesteroides. En los primeros estudios clínicos realizados con esta droga, como inmunosupresor único o en terapia combinada, se ha visto que supone una mejoría en cuanto al funcionamiento del injerto, ausencia de fallo primario y ausencia de infecciones por CMV,^(82, 113) mejorando la supervivencia actuarial del paciente y del injerto, disminuyendo y retardando la aparición del primer rechazo, y sin aumentar los índices de insuficiencia renal, infecciones, diabetes mellitus ni otras complicaciones.⁽⁸¹⁾

Los efectos secundarios más notorios son:⁽⁹⁾

(1) Nefrotoxicidad, producida por un mecanismo desconocido, probablemente por vasoconstricción y reducción del filtrado glomerular; si se establece de forma crónica, los cambios en el endotelio vascular no responden a la reducción de la dosis ni a la supresión del fármaco.

(2) Neurotoxicidad, con temblor, parestesias o hiperestésias, vómitos de origen central, cefalea, etc. que aparecen en un porcentaje bajo y mejoran con la reducción de la dosis.

(3) Otros, como anorexia, enrojecimiento, hiperglucemia (frecuente), hipercolesterolemia, hipertensión, etc.

VALORACION DEL FUNCIONAMIENTO DEL HIGADO TRASPLANTADO

La corrección de las anomalías preexistentes de la función hepática comienza ya intraoperatoriamente si el injerto funciona correctamente.⁽²³⁷⁾

La evaluación del hígado recién trasplantado se realiza apreciando los datos macroscópicos, como el color y la textura del injerto después de la reperusión y la producción de bilis intraoperatoria; datos clínicos, como el estado hemodinámico; parámetros de síntesis, como la coagulopatía intraoperatoria o la pérdida sanguínea; y datos de laboratorio, como la creatinina, glucemia, etc.^(117, 255, 262)

En el postoperatorio inmediato, la evaluación del funcionamiento del hígado trasplantado pasa por valorar clínicamente al paciente (estado mental, hemodinámica y metabolismo), apreciaciones macroscópicas (producción de bilis), parámetros de integridad celular (enzimas hepatocelulares), parámetros de síntesis (pérdida sanguínea, protrombina y albúmina) y datos de laboratorio.^(117, 266, 262)

COLOR POSTREPERFUSION

Un hígado amarillo después de la reperfusión puede indicar la presencia de una esteatosis que, si es severa, puede ir acompañada de fallo primario del injerto.^(67, 68) El color amarillo también puede ser apreciado durante la extracción, de forma que, si se sospecha, se debe realizar una biopsia en fresco para descartar la esteatosis.⁽⁶⁷⁾ De esta forma, se pueden seleccionar los injertos y decidir si pueden trasplantarse, dependiendo del grado de esteatosis y de la condición del receptor.⁽⁴⁾ Además, como estos injertos son más sensibles a la preservación, es deseable evitar una isquemia larga.⁽⁴⁾

PRODUCCION DE BILIS

La producción de bilis es uno de los parámetros más simples y más fidedignos del funcionamiento del injerto. Debemos fijarnos en las características de la bilis producida a través del tubo de Kehr: Color, cantidad y viscosidad.⁽²³⁷⁾

Hay una correlación casi perfecta entre la producción de bilis, la rapidez de restauración de los niveles de ATP en el hígado después de la revascularización y la supervivencia.⁽¹²⁶⁾

ESTADO HEMODINAMICO

Los grados pequeños de lesión del injerto pueden producir un fallo renal, fleo paralítico y muchas otras complicaciones que, si no son letales, requieren un soporte de cuidados intensivos superior.⁽²³⁷⁾

Los grados más grandes, como el fallo primario, pueden dar lugar a alteraciones sistémicas importantes que pueden conducir, incluso, al fallo cardiorrespiratorio.

ALTERACIONES METABOLICAS

Una vez que el hígado está revascularizado, es más práctico evaluar su calidad mediante estudios metabólicos que con una biopsia posreperusión. Se han utilizado medidas del aclaramiento de aminoácidos y estudios de otros productos del metabolismo intermediario para discriminar los injertos cuya recuperación se puede o no esperar.⁽²³⁷⁾ Es útil evaluar la creatinina, la glucemia, gasometría, etc., como parámetros del estado metabólico general del paciente tras el TH.

La presencia de acidosis láctica indica una mala función del injerto recién puesto.⁽²³⁷⁾

COAGULOPATIA INTRAOPERATORIA

La coagulopatía que se presenta durante el trasplante se caracteriza por fibrinólisis, deficiencia de plaquetas (acumulada de la hepatopatía previa y por secuestro y destrucción de plaquetas en el injerto) y deficiencia de factores de coagulación (por la hepatopatía y por consumo aumentado).^(195, 237)

Si con la transfusión de sangre y hemoderivados no se puede corregir la coagulopatía intraoperatoria, hay que pensar en un mal funcionamiento del injerto. La necesidad de una transfusión continua durante el postoperatorio indica la necesidad de una exploración quirúrgica para realizar hemostasia.⁽⁹⁴⁾

PERDIDA SANGUINEA

La menor pérdida de sangre durante la intervención del TH indica, en pacientes no operados previamente, la funcionalidad inmediata del injerto.⁽²⁷⁶⁾

ESTADO MENTAL

Cuando el injerto falla completamente, el único recurso es un reTH precoz antes de que se produzca un edema cerebral y una eventual herniación cerebral y muerte.⁽²³⁷⁾

Grados más pequeños de lesión del injerto pueden producir alteraciones de la conciencia, que precisan un soporte ventilatorio prolongado.⁽²³⁷⁾

DATOS DE LABORATORIO

BILIRRUBINA

Las causas más frecuentes de ictericia en las primeras semanas postrasplante son: lesión de isquemia, sepsis, obstrucción biliar, rechazo, hepatitis, etc.⁽²⁰⁴⁾ La bilirrubina se ha considerado como el mejor parámetro indicador del funcionamiento del hígado trasplantado, aunque no superior a la GOT para valorar la lesión de isquemia.⁽¹¹⁷⁾

Hay que tener en cuenta los niveles previos, ya que la bilirrubina necesita un tiempo para su eliminación.⁽¹¹⁷⁾ La bilirrubina se eleva durante 1-2 semanas en todos los trasplantados, aunque existe una diferencia entre la media de los que no presentan complicaciones (10.4 mg/100ml) y los que tienen rechazo severo o lesión de isquemia (23.7 mg/100ml).⁽¹¹²⁾

ENZIMAS SERICAS

Se produce una elevación de las transaminasas y otras enzimas séricas ante la presencia de enfermedad hepática o biliar, con importancia en la función hepática, tanto de candidatos, donantes, como receptores.

Después del TH, se observa una elevación de las transaminasas en los siguientes procesos: fallo primario del injerto, lesión de reperfusión, rechazo agudo, rechazo crónico, hepatitis víricas y tóxicas, y complicaciones biliares.^(204, 237)

GOT

Es la aspartato transferasa (AST, ASAT, SGOT o GOT). Su elevación mide de forma más fidedigna la lesión hepatocelular secundaria a la fase de isquemia-reperfusión que la GPT.⁽²³¹⁾

En los enfermos con necrosis hepática aguda, se observan elevaciones de GOT que pueden alcanzar 100-200 veces el valor normal. Se ven elevaciones moderadas, 10 veces el valor normal, en enfermos con colestasis intrahepática y con ictericia obstructiva. Incrementos leves de GOT, menos de 10 veces el valor normal, se pueden observar en cirrosis y en hepatitis alcohólica. En hepatitis crónica activa, puede haber aumentos leves a severos, reflejando la gravedad. Hay elevaciones leves a moderadas en el hígado metastásico.⁽²⁹¹⁾

GPT

Es la alanino transferasa (ALT, ALAT, SGPT o GPT). Su elevación refleja más específicamente la enfermedad hepática aguda que la GOT.

Se ven elevaciones importantes de la GPT en hepatitis vírica y otras formas de necrosis hepática. También aumenta en colestasis intrahepática o ictericia obstructiva, más que la GOT, y en cirrosis y metástasis, menos que la GOT.⁽²⁹¹⁾

GGT

Es la γ -glutamil transpeptidasa (γ GT). Se eleva de forma importante en el rechazo crónico, junto con la FA y ocasionalmente la bilirrubina.⁽²³⁷⁾ En la enfermedad hepatobiliar, se eleva paralelamente a la FA, LAP y 5'nucleotidasa.⁽²⁹¹⁾

Se observan niveles séricos aumentados en alcohólicos crónicos, en colestasis y en pacientes que toman fármacos capaces de inducir el sistema microsómico.⁽²⁹¹⁾

Fosfatasa Alcalina

Después del TH, la FA se presenta elevada de forma importante en el rechazo crónico, y menos llamativamente en el rechazo agudo, estenosis u obstrucción biliar, toxicidad por ciclosporina, etc.⁽²³⁷⁾

Aumenta en la ictericia obstructiva, hasta 3-8 veces, cuando la obstrucción es completa. En el 90% de los casos de ictericia hepatocelular, el nivel de FA se encuentra elevado.

ESTUDIOS DE COAGULACION

Tiempo de protrombina

Mide las vías intrínseca y común de la coagulación. Es sensible a las concentraciones reducidas de los factores V (proacelerina), VII (proconvertina), X (factor de Stuart), II (protrombina) y I (fibrinógeno).⁽⁶⁰⁾

Es el principal parámetro para medir la capacidad sintética del hígado trasplantado e indica la capacidad del injerto para funcionar en su nuevo entorno.⁽²⁹¹⁾

El grado de prolongación del tiempo de protrombina o, lo que es lo mismo, la disminución de la actividad de protrombina (en tanto por ciento), constituye una medida útil de la gravedad de la lesión hepática.⁽²⁹¹⁾

Fibrinógeno

La cantidad de fibrinógeno en la sangre puede medirse directamente o inferirse a partir de observaciones indirectas (por ejemplo, titulación del fibrinógeno). La concentración puede estar reducida como consecuencia de una producción deficiente (hepatopatía), un consumo aumentado

(coagulación intravascular diseminada) o una mayor destrucción (lisis).

Su deficiencia constituye un suceso preterminal.⁽²⁹¹⁾

Recuento plaquetario

La mayoría de los métodos utilizan contadores de partículas con lo que los resultados pueden ser falsamente bajos, si las plaquetas están agrupadas, o falsamente altos, si existen fragmentos de eritrocitos. No mide directamente el funcionamiento del injerto, pero sí habla de una recuperación del funcionamiento del bazo respecto al hiperesplenismo previo.⁽⁶⁰⁾

La cifra de plaquetas se normaliza a las 2 semanas del TH. La plaquetopenia persistente, a menudo, refleja sepsis o rechazo. Un 50% de los trasplantados presentan un recuento plaquetario menor de 50.000 plq/mm³, pero sólo es necesario transfundir si la cifra es menor de 20.000 plq/mm³.

ALBUMINA

Es una proteína plasmática, la más abundante, de síntesis hepática; responsable de gran parte de la presión oncótica intravascular. Además es un reservorio móvil de aminoácidos y transporta sustancias orgánicas e inorgánicas (tiroxina, bilirrubina, penicilina, cortisol, etc.). Su vida media es de 15 días.⁽¹¹⁷⁾

No se ha encontrado una correlación estadística entre la hipoalbuminemia operatoria y la mortalidad hospitalaria después del TH, pero sí se asocia a una mayor mortalidad después de los 30 días.⁽²¹⁴⁾

Se considera el nivel de albúmina sérica como un índice fidedigno de gravedad y pronóstico en los enfermos con hepatopatía crónica. En los enfermos con cirrosis, se observa una correlación entre la hipoalbuminemia y la importancia de la ascitis. En casos de necrosis hepática subaguda, la hipoalbuminemia suele ser moderada-intensa, mientras que en las enfermedades agudas suele ser leve.⁽²⁹¹⁾

PERDIDA DEL INJERTO

Los avances en la inmunosupresión, preservación del órgano y los refinamientos técnicos han aumentado la posibilidad de supervivencia al año y la supervivencia global de los pacientes sometidos a trasplante hepático. En caso de fallo irreversible del injerto, debido a la ausencia de métodos de mantenimiento artificial de la función hepática, se ha llegado al retrasplante hepático como único método de mejorar las curvas de supervivencia de los enfermos con respecto a las de los injertos.⁽¹⁷³⁾ De esta forma, el hecho de perder el injerto hepático no necesariamente va acompañado del fallecimiento del enfermo. Por otra parte, en ocasiones, se pierde un injerto hepático en perfecto funcionamiento debido al fallecimiento del paciente por otra causa.

CAUSAS INTRINSECAS Y EXTRINSECAS

Debido a esto, separamos la pérdida del injerto por causas intrínsecas o relacionadas con el injerto (por fallo irreversible del injerto) que son presuntamente trasplantables, de la pérdida del injerto por causas extrínsecas o no relacionadas con el injerto (por otras complicaciones del trasplante hepático) que llevan a la muerte al individuo y también, con él, conducen a la pérdida del injerto.

Esto último suele ser generalmente cierto, si bien se ha referido recientemente la reutilización de injertos hepáticos en perfecto funcionamiento para colocarlos en un segundo receptor tras la muerte cerebral del primer receptor, que a su vez se comporta como un donante más.⁽²²³⁾ Estos casos contribuyen a mejorar la curva de supervivencia de los injertos con respecto a los enfermos, pero es casi imposible, debido a la escasez de los casos. En lo que evidentemente beneficia esta práctica, dada la escasez de donantes para las listas de espera actuales, es en aumentar el número de órganos ofertados para trasplante.

Causas intrínsecas

Consideramos como tales las que llevan al fallo irreversible del injerto, que obliga al retrasplante del paciente o bien conduce a su fallecimiento por falta de donante o por decisión de no retrasplante. Quedan reseñadas en la tabla 1-19.

La forma de presentación del fallo irreversible del injerto puede iniciarse de forma insidiosa y paulatina hasta conducir a una insuficiencia hepática total (crónica), tener una presentación más o menos aguda, o bien presentarse como fallo hepático fulminante. Ejemplos de pérdida del injerto

con presentación fulminante son el fallo primario del injerto, el rechazo hiperagudo intratable, la mayor parte de las complicaciones vasculares, algunas hepatitis víricas sobre el injerto (hepatitis fulminante), etcétera. De forma aguda tenemos el rechazo agudo agresivo, algunas complicaciones biliares, las hepatitis víricas B y C (*de novo* o recurrencias), etcétera. Mientras que de forma crónica se pueden citar el rechazo crónico, la recidiva de la enfermedad sobre el injerto (carcinoma hepatocelular, colangitis esclerosante, cirrosis biliar primaria) o la enfermedad *de novo* sobre el injerto (neoplasias, hepatitis crónica-cirrosis).

Tabla 1-19. *Pérdida del injerto.*

PERDIDA DEL INJERTO

Causas intrínsecas

- Fallo primario del injerto
- Rechazo:
 - Rechazo agudo irreversible
 - Rechazo crónico
- Complicaciones vasculares :
 - Trombosis arterial
 - Estenosis arterial
 - Trombosis portal
 - Trombosis de cava
 - Trombosis de suprahepáticas
- Recurrencia de la enfermedad:
 - Hepatitis recurrente:
 - Hepatitis B
 - Hepatitis C
 - Neoplasia recurrente:
 - Hepatocarcinoma
 - Colangiocarcinoma
 - Hemangioendotelioma
- Otras:
 - Fallo técnico
 - Enfermedad hepática nueva:
 - FHF *de novo*
 - Linfoma del injerto
 - Infección del injerto:
 - Hongos
 - Virus

Causas extrínsecas

- Sepsis y fallo multiorgánico
- Hemorragia
- Infecciones
- Complicaciones gastrointestinales
- Accidentes cerebrovasculares (muerte cerebral)
- Accidentes cardíacos (fallo cardíaco)
- Neoplasias de novo (sarcoma de Kaposi, linfoma)
- Otras

Causas extrínsecas

De la misma forma, definimos la pérdida del injerto por causas extrínsecas al mismo cuando se produce el fallecimiento del enfermo trasplantado con un injerto que no está en insuficiencia hepática irreversible o terminal, o bien cuando no es ésta la causa del fallecimiento.

De esta forma, como se aprecia en la tabla I-19, son las causas de muerte de los pacientes trasplantados no debidas directamente al fallo del injerto. Muchas veces aparecen la sepsis y el fallo multiorgánico como situación final y catastrófica de otras complicaciones, tanto intrínsecas como extrínsecas.

PERDIDA PRECOZ Y PERDIDA TARDIA DEL INJERTO

Por otra parte, se puede comprobar que las causas de pérdida del injerto son básicamente las causas de muerte más las causas de retrasplante, variando según el momento después del trasplante. Así, se ha delimitado una pérdida precoz del injerto (hasta 90 días después del TH) y otra pérdida tardía (después del tercer mes del TH).⁽¹⁷³⁾

Perdida precoz del injerto

Aparte de la mortalidad perioperatoria y el fallo primario del injerto, hay muchas otras causas que pueden conducir a la pérdida precoz del injerto, incluso dentro de los 10 primeros días del trasplante, como son las causas técnicas (trombosis arterial), el rechazo agudo irreversible y las complicaciones infecciosas, éstas fundamentalmente debidas a altas dosis de inmunosupresores para tratamiento del rechazo agudo.^(17, 210) Las causas de pérdida precoz relacionadas con el injerto son el fallo primario, la trombosis vascular y el rechazo irreversible; mientras que la sepsis y el fallo multiorgánico, la hemorragia y otras causas se consideran etiologías no relacionadas con el injerto.⁽²¹⁰⁾

El fallo primario constituye la etiología más común, con una media de 2 días postrasplante, seguida de la trombosis arterial, hacia el 6º día postrasplante, y el rechazo agudo irreversible, hacia el 7º día postrasplante. El grupo de causas misceláneas lo forman la muerte cerebral, la hepatitis recurrente y el fallo cardíaco.⁽²¹⁰⁾ Estas causas se recogen en la tabla I-20.

Hay una incidencia relativamente alta de pérdida relacionada con el injerto (intrínseca) entre las pérdidas precoces. El pronóstico del paciente tras una pérdida precoz del injerto es significativamente mejor en caso de fallo primario, que por otra causa.

En Pittsburgh, en el análisis de los datos del donante para la predicción del resultado precoz, con un análisis discriminante multivariable, no se apreció ningún factor predictivo de una mala función del injerto, mientras que, en las series europeas, se observó un peor funcionamiento con donantes

de mayor edad y con más tiempo de hospitalización ⁽²¹⁰⁾ y, en Wisconsin, se demostró que la estancia en UCI superior a 3 días, edad mayor de 49 años y esteatosis hepática sí producían mayor cantidad de disfunción primaria.⁽⁶⁹⁾

La mortalidad, pero no la pérdida del injerto, secundaria a fallo primario y rechazo agudo resistente a la terapéutica se debe, no a estas causas, sino a la imposibilidad de obtener un donante que haga posible el reTH y con él la curación.⁽¹⁸¹⁾

La pérdida precoz del injerto presenta una incidencia del 17%, asociándose a una baja tasa de supervivencia del paciente (31 % al año) y a la necesidad de retrasplante urgente en el contexto de la escasez de donantes.⁽²¹⁰⁾

En el primer mes después del trasplante hepático, se deben considerar como candidatos a retrasplante los pacientes con una elevación persistente de la bilirrubina por encima de 10 mg/100ml que no responden al tratamiento inmunosupresor y los que no tienen evidencia de lesiones corregibles, así como los que tienen un deterioro rápido de la función hepática cuando se reducen las dosis básicas de esteroides y a los que hay que administrar frecuentemente bolos de corticoides para controlar el rechazo.⁽²²⁴⁾

La incidencia de pérdida del injerto debida a fallo o disfunción primaria del injerto, trombosis de la arteria hepática y rechazo no es diferente en pacientes que precisan más de dos injertos comparada con la pérdida del injerto después del primer trasplante.⁽⁶⁹⁾

Tabla I-20. Pérdida precoz del injerto.

PERDIDA PRECOZ DEL INJERTO

- Fallo primario del injerto
- Trombosis vascular
- Rechazo agudo irreversible
- Sepsis y fallo multiorgánico
- Hemorragia
- Otras:
 - Muerte cerebral
 - Hepatitis recurrente
 - Fallo cardíaco

Perdida tardía del injerto

Los pacientes con un injerto hepático funcionando más de un año tienen 80-85% de probabilidades de mantenerlo 5 años. La tasa de pérdida del injerto después del primer año es 11.6%.⁽¹⁷⁾ La tasa de pérdida del injerto es 3.4 veces más alta durante el 2º año postrasplante que a partir del 3º (segundo a quinto años postrasplante).^(16, 17) Los pacientes que desarrollan un rechazo después de varios meses de buen funcionamiento de sus injertos rara vez responden a las

modificaciones del tratamiento inmunosupresor. Hay que abandonar los intentos vigorosos de rescate con inmunosupresión excesiva en favor del trasplante electivo.⁽²²⁴⁾

Las causas de pérdida tardía del injerto (tabla I-21), con injertos funcionando al menos un año después del trasplante, son el rechazo crónico (26.2%), la hepatitis recurrente (23.8%), más frecuente la hepatitis B, trombosis o estenosis arteriales y trombosis portal (11.9%) y neoplasia recurrente (9.5%), sobre todo el hepatocarcinoma, conocido o descubierto incidentalmente en el momento del TH, o el hemangioendotelioma. Otras causas menos frecuentes son las infecciones sin evidencia de disfunción del injerto, complicaciones gastrointestinales (relacionadas con la inmunosupresión), accidentes cerebrovasculares y cardíacos, neoplasias de novo (sarcoma de Kaposi, linfoma) con relación también con el tratamiento inmunosupresor y otras.^(16, 17)

Tabla I-21. *Pérdida tardía del injerto.*

PERDIDA TARDIA DEL INJERTO

- Rechazo crónico
- Hepatitis recurrente
 - Hepatitis B
 - Hepatitis C
- Complicaciones vasculares
 - Trombosis arterial
 - Estenosis arterial
 - Trombosis portal
- Neoplasia recurrente
 - Hepatocarcinoma
 - Hemangioendotelioma
- Infecciones
- Complicaciones gastrointestinales
- Accidentes cerebrovasculares
- Accidentes cardíacos
- Neoplasias de novo
 - Sarcoma de Kaposi
 - Linfoma
- Otras

El rechazo crónico parece estar asociado con la colangitis esclerosante primaria, infecciones por CMV y episodios previos de rechazo agudo. Es una complicación que siempre progresa a la pérdida del injerto y a la necesidad de trasplante.⁽¹⁶⁾ No hay pérdida tardía del injerto por rechazo agudo.^(16, 17)

Aparentemente, los pacientes con hepatocarcinomas pueden beneficiarse del trasplante hepático.⁽¹⁶⁾

La obstrucción arterial causa un daño isquémico a los ductos biliares que produce estenosis de los mismos y posteriormente colangitis. La etiología de las oclusiones arteriales tardías es diferente que la de las precoces.⁽¹⁶⁾

Todo tipo de infecciones han contribuido de forma manifiesta a la muerte y a la pérdida del injerto en pacientes con rechazo crónico y obstrucción arterial.⁽¹⁶⁾

No hay diferencias en el tiempo en cuanto a la causa de la pérdida del injerto.⁽¹⁷⁾ El diagnóstico pretrasplante de hepatitis B, rechazo crónico y neoplasia maligna está asociado con una mayor frecuencia de pérdida del tardía injerto.⁽¹⁶⁾

La prevención y el tratamiento de estas contingencias aportará una posibilidad mayor de mejorar la supervivencia del injerto y del paciente a largo plazo.

COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE HEPATICO

COMPLICACIONES DEL TH RELACIONADAS CON EL INJERTO

FALLO PRIMARIO

A pesar de los criterios de selección de los donantes, determinados injertos hepáticos fracasan en su funcionamiento. Hay dos formas de disfunción primaria del hígado (DPI) (22%): El fallo primario del injerto (FPI) (6%) y la mala función inicial (MFI) (16%).⁽²⁰²⁾ La incidencia del fallo primario del injerto se ha referido entre 2-23%.^(58, 83, 85, 117, 126, 187, 226, 228)

El fallo primario del injerto implica el no funcionamiento del hígado trasplantado, que se manifiesta ya precozmente por signos de fracaso hepático completo: Hipoglucemia severa, coagulopatía no corregible por métodos convencionales, encefalopatía grado IV, fallo renal, acidosis metabólica severa, *shock* cardiogénico y pruebas de función hepática marcadamente alteradas (aumento de transaminasas y bilirrubina), insuficiencia renal persistente, confusión mental y coagulopatía persistente.^(84, 118, 224) Se asocia a un 80% de mortalidad si no se retrasplanta.^(83, 84, 228) Se asocia también a mayor tasa de pérdida del injerto y de reTH.⁽²⁰²⁾

Causas

El fracaso del funcionamiento del hígado se atribuye a múltiples factores, siendo muchas veces de etiología multifactorial. Intervienen factores del donante (preoperatorios y de la extracción), lesiones de preservación, factores del receptor (quirúrgicos, lesiones postreperfusión y en el período postoperatorio inmediato) y otras causas indeterminadas.^(82, 83)

a) Dentro de los factores del donante que afectan al no funcionamiento del injerto nos encontramos con:

- La edad del donante.^(43, 202, 228)
 - La hipoxemia, sufrida antes o durante la extracción.^(3, 82)
 - Larga estancia hospitalaria (más de 3 días de UVI).⁽²⁰²⁾
 - La hipotensión intraoperatoria.⁽³⁾
 - Enfermedad hepática: Infiltración grasa (hay un elevado riesgo de fallo primario cuando el hígado trasplantado es esteatósico en grado moderado -esteatosis entre 30-60%- y aumenta más si es masivo -esteatosis de más del 60%-,^(3, 4, 57, 58, 202) degeneración hidrópica severa,⁽²⁰²⁾ etc.
 - El sexo del donante (mayor tasa de FPI en receptores varones con donantes mujeres).^(3, 81)
- b) En las lesiones de preservación influyen la solución de preservación empleada, la duración de

la isquemia caliente (daño en el hepatocito)⁽⁴³⁾ y el período largo de isquemia fría (daño en las células sinusoidales).⁽⁴³⁾ Aumenta gradualmente la tasa de lesión a medida que aumenta el tiempo de isquemia, fundamentalmente si es mayor de 18-20 horas.^(93, 115, 202, 262)

c) Achacables al receptor y al acto quirúrgico se encuentran: Hígados reducidos, receptor de edad muy joven e insuficiencia renal previa al TH,⁽²⁰²⁾ temperatura del baño durante la preparación del injerto en banco inferior a 0°C.⁽¹³¹⁾

Sin embargo, algunos injertos no funcionan a pesar de no encontrar ninguna condición adversa que lo justifique.^(94, 118, 225) Recientemente, se ha observado que los pacientes retrasplantados por fallo primario tienen un flujo sanguíneo disminuido a través de la arteria hepática.⁽¹⁹⁷⁾

Asimismo, se ha visto que no se han correlacionado con el fallo primario la enfermedad hepática primaria, el estado nutricional del candidato, el grado de Child-Pugh, la incompatibilidad ABO ni el régimen de inmunosupresión.^(202, 226)

Por otra parte, en contra de lo creído comúnmente, parece ser que el ayuno en los donantes (estado nutricional precario), si bien produce alteraciones enzimáticas hepáticas y evidencia morfológica de disminución de depósitos celulares de energía, induce a un mejor funcionamiento de los injertos.⁽²¹⁸⁾

Diagnóstico

La variables con más fiabilidad a la hora de diagnosticar el fallo primario del injerto hepático son:⁽⁷⁸⁾

- A las 4-6 horas de la reperfusión portal: GOT > 5000 U/l, factor V < 20%, tiempo de protrombina > 20 segundos.

- Entre 12-24 horas de la reperfusión: GPT > 120 U/l, producción de bilis < 50 ml/día, factor V < 20%, factor VIII < 60%.

Otros autores señalan como variables la elevación de las transaminasas, la LDH, la producción de bilis y la cantidad de sangre y plasma que son necesarios para mantener al paciente los 2 primeros días por la coagulopatía^(95, 118) o elevación de las transaminasas, disminución de la producción de bilis y evidencia de necrosis hepática isquémica por biopsia,^(126, 228) siendo también importante una evaluación clínica adecuada, coma hepático, fallo renal o insuficiencia cardiorrespiratoria, junto con las pruebas de función hepática.⁽²¹³⁾

Tratamiento

Una vez diagnosticado el fallo primario, se impone el reTH o bien el tratamiento inicial más conservador con prostaglandina E₁ (PGE₁) y disminución de la inmunosupresión,^(7, 81, 83) observándose una respuesta inicial a esta droga del 90%, debido a que aumenta el flujo sanguíneo

a través de la arteria hepática, con lo que se estabilizan las células endoteliales y facilita la regeneración, apareciendo una mejoría de la función del injerto; con supervivencias del injerto del 80% en los tratados frente al 17% en los no tratados.⁽⁶³⁾

Es más controvertido el momento de realizar el reTH y suele basarse en datos analíticos.^(78, 126) Diversos autores han sugerido la valoración general (respiratorio, renal, cardiovascular, neurológico, coagulación, sepsis) antes de decidir el reTH, indicándolo antes de que aparezca el fallo multiorgánico, siendo predictivo en el desenlace del FPI la cantidad de sistemas u órganos que estén fallando.⁽¹²⁶⁾

LESIONES DE PRESERVACION

Se ha llamado lesión de preservación o de extracción a un síndrome colestásico, de origen no inmunológico, que aparece en la fase precoz del postrasplante y cuyas causas se encuentran en las fases de mantenimiento del donante, extracción y de preservación del órgano.^(62, 285) Se ha relacionado preferentemente con la isquemia fría.⁽²⁸⁵⁾ Hay que tener en cuenta que también puede haber síndrome colestásico en los primeros días post-TH por otras causas: obstrucción biliar, medicamentos, sepsis, hepatitis.⁽²⁸⁵⁾

Causas

Se pueden producir lesiones de preservación por alteraciones en el donante, durante la extracción y el transporte y durante la implantación.⁽⁶²⁾

a) En el donante: Isquemia, *shock*, fallo cardiaco, medicamentos, endotoxinas bacterianas, lesión traumática del injerto, injerto enfermo (esteatosis, hepatopatía alcohólica), etc.

b) Durante la extracción y el transporte: Tiempo de isquemia fría prolongado, quemaduras por el frío.

c) Durante la implantación: Lesiones vasculares durante la preparación en banco, hipotensión en el receptor, perfusión caliente, agentes anestésicos.

Anatomía patológica

Las lesiones histológicas se evidencian durante los siete primeros días, desaparecen lentamente hasta la normalidad alrededor de los 3 meses,⁽²⁸⁵⁾ aunque hay raras formas severas que pueden evolucionar hacia una fibrosis portal o centrolobulillar.⁽²⁶⁰⁾

Pueden definirse tres grados de lesión histológica:^(62, 285)

1) Lesión de preservación leve: Caracterizado por microesteatosis, colestasis hepatocanalicular

y balonización hepatocelular marcada a nivel centrolobulillar. También puede verse hipertrofia de las células de Kupffer y hemorragia intersticial leve interlobulillar o en los tractos portales.

2) Lesión de preservación moderada: Se puede observar una necrosis hepatocelular centrolobulillar, sin colapso de la arquitectura.

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

Lo que diferencia a una lesión de preservación de una colangitis es la presencia de una lesión hepatocelular importante en la primera; mientras que la diferencia con un rechazo agudo es la presencia de células mononucleares en éste y de polimorfonucleares en la primera.^(62, 285)

Parámetros clínicos y analíticos

La opinión del cirujano experto es importante en cuanto a la viabilidad del hígado a la hora de proceder al implante. La formación de bilis es muy sensible a la isquemia fría, por lo que el color y el aspecto de la bilis es importante a la hora de evaluar la posible lesión del injerto.⁽²⁸⁶⁾

Los valores de las enzimas hepáticas en el primer día postrasplante son igualmente importantes para evaluar la lesión del injerto. Se considera una lesión severa cuando la GOT es superior a 2000 U/l, moderada cuando está entre 600-2000 U/l y leve si es menor de 600 U/l.⁽¹⁰⁴⁾

La lesión de preservación severa es más frecuente cuanto más edad tienen los donantes y, sobre todo, con la solución de preservación de Eurocollins. Con la solución de Belzer son más frecuentes las lesiones leves.⁽¹⁰⁴⁾

Cuando la lesión de preservación es severa, hay mayor frecuencia de rechazo y pérdida del injerto que cuando es leve.⁽¹⁰⁴⁾

RECHAZO

Cuando a un organismo se le implanta algo que le es ajeno y es inmunológicamente reconocible, pone en marcha una serie de mecanismos humorales y celulares encaminados a destruirlo, a rechazarlo. No obstante, el hígado es menos susceptible que otros órganos (riñón, corazón) a ser rechazado.⁽²³⁷⁾

El rechazo de un órgano trasplantado ha sido clasificado tradicionalmente en agudo y crónico, basándose en parámetros histológicos, aparición en el tiempo y rapidez de destrucción del injerto. Son principalmente los linfocitos T los implicados en la acción efectora de la halorreacción en el

rechazo.⁽²³⁷⁾

RECHAZO HIPERAGUDO

Es el que se produce de modo inmediato a la revascularización del injerto, durante la misma intervención del TH. Se atribuye a una reacción inmune humoral, mediada por anticuerpos. Es excepcional en el TH.⁽⁴⁶⁾

RECHAZO AGUDO

En el TH ortotópico humano, el rechazo agudo (RzA) es la principal y más frecuente manifestación de los fenómenos de rechazo. La mayoría de los episodios aparecen entre el 6º día posTH y la 6ª semana posTH, aunque pueden presentarse más precozmente (2º-3º días) o más tardíamente (70º-100º días posTH, incluso después del primer año -11.5%-),⁽¹⁰⁶⁾ estando la media entre el 10º-15º día en los adultos.^(46, 132, 251) Los episodios que aparecen después de los 2 meses suelen estar asociados con la reducción de la inmunosupresión.⁽²³⁷⁾ Los episodios clínicos de rechazo celular tardío (más de 2 meses después del TH) suelen estar precedidos de episodios precoces⁽⁴⁶⁾ y un alto porcentaje acaban por precisar una sustitución del injerto.⁽¹⁰⁶⁾

La incidencia de RzA, probado con biopsia, varía según las distintas series, aunque oscila entre 60% y 75%.^(46, 132, 251, 283)

No se encuentran factores de riesgo para el RzA, aunque se han propuesto los siguientes: Pautas de inmunosupresión sin azatioprina, receptores jóvenes (<40 años), receptores Rh-positivo.⁽²⁸²⁾

Clínica

Los signos y síntomas clínicos del rechazo agudo son: Fiebre, dolor abdominal inespecífico en hemiabdomen superior, decaimiento, leucocitosis y cambios en la cantidad y en el color de la bilis. Además, se pueden elevar la bilirrubina sérica, las transaminasas (GOT y GPT) y la fosfatasa alcalina, pero no de forma específica.^(132, 237)

El deterioro en la función de síntesis hepática se detecta enseguida midiendo la actividad de protrombina.⁽²³⁷⁾

El diagnóstico de RzA debe confirmarse mediante el estudio anatomopatológico de una biopsia hepática, ya que muchas veces es otra la causa de alteraciones clínicas y analíticas.⁽²³⁷⁾

Anatomía patológica

El cuadro de rechazo agudo puede variar en la intensidad y cualidad de las lesiones. Hay una serie de características propias del rechazo agudo o celular que permiten diagnosticarlo histopatológicamente con cierta especificidad:^(45, 46)

- **Infiltrado inflamatorio portal:** Infiltrado celular mixto de linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y granulocitos. Es la característica más constante en el cuadro de RzA.

- **Lesión ductal:** Los conductos biliares interlobulillares muestran lesiones degenerativas de su epitelio (hinchazón o eosinofilia citoplasmáticas, picnosis, mitosis, displasia) e infiltración por células linfocitarias y leucocitarias.

- **Endotelitis:** Puede haber adherencia de linfocitos al endotelio en las venas centrales y portales. Además, se puede acompañar de hiperplasia endotelial y de infiltrado linfocitario subintimal (flebitis).

De acuerdo a estas lesiones características de RzA, se puede establecer una graduación histológica, según la intensidad de las lesiones, como se ve en la tabla I-22.⁽²³⁵⁾

Tabla I-22. *Diagnóstico anatomopatológico de rechazo agudo.*

RECHAZO AGUDO GRADACION ANATOMOPATOLOGICA

- Compatible con rechazo:

Infiltrado portal linfocítico o mixto.
Menos del 50% de los conductos biliares dañados.
No hay endotelitis.

- Grado 1:

Infiltrado portal linfocítico o mixto.
Menos del 50% de los conductos biliares dañados.
Endotelitis.

- Grado 2:

Infiltrado portal linfocítico o mixto.
Más del 50% de los conductos biliares dañados.
Con o sin endotelitis.

- Grado 3:

Infiltrado portal linfocítico o mixto.
Conductos biliares dañados.
Endotelitis.
Más uno o varios de los siguientes:
Arteritis.
Desaparición de los conductos biliares.
Necrosis hepatocelular centrolobulillar confluyente.

Ninguna de las clasificaciones predice la progresión o la probabilidad de respuesta al tratamiento basándose en los hallazgos iniciales, salvo que aparezcan daños irreversibles de mal pronóstico (pérdida de ductos biliares, arteritis, necrosis hepatocelular).⁽²³⁶⁾

Un 71% de los pacientes con algún RzA en su curso clínico lo mostraban ya en su biopsia realizada en los primeros 15 días postTH. El 22.6% con diagnóstico anatomopatológico de RzA en la biopsia protocolizada de la segunda semana vuelven a tener algún nuevo ataque inmune celular.⁽⁴⁶⁾

Resolución

Aproximadamente el 60% de los episodios de RzA responden al tratamiento con dosis altas de corticoides y en un 40% no responden a esta terapia (RzA corticorresistente), de forma que hay que utilizar otras formas de inmunosupresión. En la mayoría de los enfermos el rechazo celular desaparece gracias a la inmunosupresión. En algunos casos, las lesiones celulares típicas perduran mucho tiempo, coexistiendo una colestasis y lesiones vasculares de rechazo crónico.⁽²⁸⁴⁾

Cuando revierte el RzA, también lo hacen las lesiones morfológicas, desapareciendo en 7-10 días. La flebitis y la endotelitis revierten de forma rápida y, más lentamente, desaparece el infiltrado inflamatorio portal y se regenera el parénquima hepático; los cambios en los conductos biliares persisten más tiempo. Se puede detener la destrucción de los canalículos biliares y es posible una regeneración en las fases tempranas del RzA.⁽⁴⁵⁾

RECHAZO AGUDO AGRESIVO

Un rechazo agudo agresivo, intratable, puede ser una situación que meta al paciente en fallo hepático profundo y que requiera un reTH de forma extremadamente urgente.

La emergencia viene indicada por el desarrollo de *distress* respiratorio del adulto severo, acidosis metabólica y un aumento repentino de las transaminasas séricas. Si no se consigue un donante adecuado, la muerte puede sobrevenir en un plazo de 8-18 horas desde el inicio de los síntomas.⁽²²⁶⁾

RECHAZO CRONICO

El rechazo crónico (RzC) es un proceso que se define, siguiendo criterios clínicos e histopatológicos, como una disfunción progresiva del injerto hepático, de más de 2 meses de evolución, con elevación importante de transaminasas y bilirrubina, que no responde a los tratamientos inmunosupresores y descartándose otra causa mediante estudio anatomopatológico

que lo justifique (hepatitis crónica activa, toxicidad por medicamentos, trombosis de la arteria hepática, recurrencia de la enfermedad).⁽⁸⁰⁾ Ocurre 100 días o más después del TH y finalmente puede amenazar la supervivencia del injerto o del paciente.⁽⁸⁰⁾

Tiene una incidencia del 9.1%-20%.⁽⁸⁰⁾ En algunos centros, representa la indicación más frecuente de reTH y el principal factor contribuyente a la mortalidad tardía en el TH.⁽⁸⁰⁾

Factores de riesgo para el desarrollo de rechazo crónico son: Las infecciones por citomegalovirus, algunas incompatibilidades inmunológicas (mayor incidencia de *cross-match* positivo y de disparidad HLA en pacientes con "síndrome de desaparición de conductos biliares"), varios episodios previos de rechazo agudo (al menos 2 ó 3) y colangitis esclerosante primaria como enfermedad hepática primaria.^(17, 80) Todos los rechazos crónicos son precedidos por algún episodio de rechazo agudo^(46, 80) y los rechazos agudos son más precoces que los de los pacientes que no desarrollan RzC.⁽⁸⁰⁾ Es más frecuente que los pacientes con RzC hayan tenido previamente varios rechazos agudos que no respondían a inmunoterapia.⁽⁸⁰⁾

Anatomía Patológica

El diagnóstico de rechazo crónico se basa en los hallazgos histológicos de endarteriopatía fibroobliterativa (hiperplasia miointimal y esclerosis subendotelial) con o sin macrófagos espumosos, más desaparición de los conductos biliares interlobulares (ductopenia), por necrosis segmentaria del epitelio biliar, con escasos infiltrados portales mononucleares. Esta isquemia crónica por obliteración vascular produce atrofia hepatocitaria centrolobulillar que progresa más tarde a fibrosis en puentes con gran extensión a los tractos portales. Además hay colestasis canalicular y celular intensas.^(16, 46)

Se pueden diferenciar dos tipos distintos histológicamente. El primero, con pérdida progresiva de conductos biliares, sin evidencia de isquemia ni daño hepatocelular, asociado a un curso clínico más benigno, con colestasis y función sintética normal. Es el puro "síndrome de desaparición de conductos biliares" o *VBDS*. El segundo, con daño isquémico hepatocelular progresivo, fibrosis y *necrosis más lesión severa ductulillar o pérdida de ductos; con deterioro rápido de la función hepática e hiperamonemia*. Es el "rechazo vascular crónico".⁽⁸⁰⁾

Clínica

Las manifestaciones del RzC no difieren mucho de una hepatopatía crónica evolucionada de cualquier etiología. Es un rechazo que no revierte al aumentar la terapia inmunosupresora, aunque se han obtenido recientemente mejorías clínicas y normalización de enzimas con FK 506.⁽²⁸⁷⁾

Generalmente, se manifiesta en una elevación asintomática de las enzimas hepáticas canaliculares además de ictericia. Puede aparecer unas semanas después del TH o ser el resultado

final de un RzA que no responde al tratamiento convencional.⁽²³⁷⁾

Los signos que indican la irreversibilidad del rechazo crónico son: Gran elevación de enzimas de colestasis (particularmente la GGT) y biopsia hepática con desaparición de conductillos biliares, engrosamiento arteriolar y fibrosis periportal extensa, y conduciendo todo esto a la necesidad de un reTH electivo.^(224, 226)

Tratamiento

Aunque se han comunicado anecdóticas resoluciones espontáneas tras 6 meses de RzC en adultos, se asume el reTH como única opción terapéutica para estos pacientes.⁽⁸⁰⁾ No hay que insistir con la terapia inmunosupresora una vez demostrado el RzC, para no situar al paciente en riesgo de infecciones.⁽⁸⁰⁾

Sería deseable un tratamiento eficiente para el rechazo crónico diferente al retrasplante para mejorar los resultados a largo plazo del TH.⁽¹⁷⁾

COMPLICACIONES BILIARES

Incidencia

Según se han ido mejorando las técnicas, las complicaciones biliares han ido disminuyendo, aunque siguen siendo aún una causa importante de morbimortalidad tras el TH.⁽²⁷⁷⁾ Desde incidencias cercanas a un tercio de los enfermos (33% y 29%),^(161, 277) actualmente, su frecuencia está alrededor de 18.5%;⁽²⁰⁷⁾ entre 5.1% y 5.8% las colédoco-coledocotomías^(178, 179, 180) y entre 6.25% y 6.3% de las hepático-yeyunostomías,^(178, 179, 180) encontramos complicaciones biliares, lo que es prácticamente similar para ambas reconstrucciones.⁽¹⁶¹⁾ Todas las complicaciones biliares graves y el 35% del total son subsidiarias de reintervención.^(161, 277) El manejo conservador, no quirúrgico, es apropiado para pacientes seleccionados con fístulas biliares tardías, estenosis del tracto biliar o coledocolitiasis.⁽¹⁶¹⁾

Su patogenia es multifactorial, pero la mayoría son debidas a causas vasculares (trombosis arterial, que produce isquemia con o sin necrosis de la pared biliar), errores técnicos (defectos en la anastomosis por tensión excesiva o demasiados puntos que la desvitalizan, disección excesiva de la vía biliar que la devasculariza) o secuelas inmunológicas (del tipo del rechazo crónico).⁽²⁷⁷⁾ No se han encontrado factores predisponentes, en pacientes adultos, para padecer complicaciones biliares tras el TH.⁽¹⁶¹⁾ Las más frecuentes son: fuga biliar (incluyendo el bilioma) y estenosis de la anastomosis; y menos frecuentes: barro o cálculos biliares, hemobilia, hemorragia en el asa "en Y de Roux", disquinesia ampular, estenosis intrahepática y salida del tubo de Kehr.^(161, 207, 277)

Hay complicaciones biliares precoces (antes del tercer mes postTH), siendo generalmente necesaria la reparación quirúrgica, y tardías (después del tercer mes), con menor índice de reintervenciones quirúrgicas.^(161, 207)

Fístula biliar

Es la complicación biliar más frecuente tras el TH.⁽⁹⁸⁾ Sus causas pueden ser varias: retirada precoz del tubo de Kehr (a veces, accidental), necrosis de la vía biliar secundaria a trombosis arterial, defecto de técnica.^(161, 180, 207)

El origen de la fuga biliar puede estar en el orificio del Kehr, en la anastomosis o en otro punto de la vía biliar necrosada, incluyendo una disrupción completa de la vía biliar.^(146, 161) Es más frecuente después de colédoco-yeunostomía (9%) frente a la colédoco-coledocostomía (2%), estando la tasa global en 6%.⁽¹⁴⁶⁾

La forma más frecuente es una pequeña fuga peritubo de Kehr, que generalmente no precisa ningún tratamiento.⁽⁹⁸⁾

Cuando la fuga es mayor, se suele manifestar con dolor abdominal, fiebre, ictericia, leucocitosis y elevación de las enzimas de colestasis. Se diagnostica mediante una colangiografía trans-Kehr, transparietohepática (CTPH) o retrógrada endoscópica (CPRE),^(138, 161) o mediante una tomografía axial computadorizada (CT) abdominal en el que se observa una colección o ascitis.⁽⁹⁸⁾ Tiene una tasa de mortalidad del 48%.⁽¹⁴⁶⁾ El tratamiento ha de ser siempre la reintervención: Recolocación del tubo de Kehr, cierre de la coledocotomía, cierre de la anastomosis o reconstrucción mediante hepático-yeyunostomía.^(146, 180) Si la necrosis de la vía biliar es total, incluso intrahepática, es necesario recurrir al reTH.⁽²⁰⁷⁾

El Bilioma es una colección biliar intraperitoneal localizada, producida generalmente por una pequeña fuga de bilis. Hay que intentar un drenaje percutáneo antes de recurrir a la reintervención.^(161, 207)

Tras la retirada del tubo de Kehr, a veces, se produce una fuga biliar importante, que resulta en un acúmulo difuso de bilis intraperitoneal, produciendo un cuadro de irritación peritoneal difuso: Peritonitis biliar aguda. Es una complicación tardía, habitualmente después del tercer mes. Es necesaria una relaparotomía urgente, lavado y drenaje. Se previene retirando tardíamente el tubo de Kehr y utilizando tubos de materiales no inertes.⁽²⁰⁷⁾

Estenosis biliar

El diagnóstico se hace al comprobar la existencia de una colección líquida subhepática en la ecografía; verificado por colangiografía percutánea o endoscópica o a través del Kehr.^(145, 178, 217)

La estenosis generalmente se emplaza en la anastomosis, pero puede asentar en otro lugar, como el hepático común o en un conducto biliar intrahepático, o en sitio de salida del tubo de Kehr, o bien en el colédoco distal por una disfunción ampular.^(106, 146, 151) Es más frecuente después de colédoco-coledocostomía (18%) que después de colédoco-yeyunostomía (3%).⁽¹⁴⁵⁾ El 12% de los enfermos trasplantados desarrollan una estenosis biliar.⁽¹⁴⁵⁾

El cuadro clínico varía desde una colangitis bacteriana aguda típica, episodios de fiebre y alteraciones bioquímicas hepáticas o deterioro asintomático de la función hepática.^(106, 138) Tiene una tasa de mortalidad del 16% en pacientes subsidiarios de reconstrucción.⁽¹⁴⁵⁾

Como tratamiento, se ha utilizado la dilatación percutánea, siendo efectiva temporalmente en algunos casos, o la utilización de *stents* metálicos colocados intraanastomóticos bajo control fluoroscópico.^(106, 151, 217) Generalmente, hay que recurrir a la reintervención: Derivación biliodigestiva con asa "en Y de Roux". Otras veces, se hace necesario el reTH, generalmente cuando se trata de múltiples estenosis intrahepáticas.⁽²¹⁷⁾

La supervivencia del injerto al año es menor en enfermos con estenosis biliares de tipo isquémico, fundamentalmente si aparecen precozmente (antes del segundo mes postTH).⁽²¹⁷⁾

Litiasis biliar

Parece estar en relación con lesiones de preservación atribuibles a la isquemia fría. Se puede prevenir lavando la vía biliar de bilis antes de la perfusión en el donante y disminuyendo el tiempo de isquemia fría.⁽²⁷⁷⁾

En otras ocasiones, se relaciona con mantenimiento muy prolongado del tubo de Kehr, por ejemplo en caso de pancreatitis necrotizante post-TH. Suele ser asintomática.⁽¹⁵¹⁾

Se puede intentar su extracción a través del tubo de Kehr o bien mediante CPRE.⁽¹⁵¹⁾

Colangitis

La mayoría de los pacientes presentan bacteriemia (cultivos positivos en la bilis -*Micrococcus*, *Streptococcus faecalis*-) sin correlación general con manifestaciones clínicas. Probablemente haya organismos que colonizan el tubo de Kehr y la vía biliar en presencia de un cuerpo extraño.⁽¹³²⁾

Otras veces se produce una colangitis por diversos motivos que, generalmente, responde bien

a antibióticos.⁽¹³²⁾

Hemobilia

Eventualidad extremadamente rara, asociada con complicaciones mayores, como la fístula porto-biliar o arterio-biliar.⁽¹³²⁾

COMPLICACIONES VASCULARES

Las complicaciones vasculares, más raras que las biliares, ponen en peligro la supervivencia del injerto con gran frecuencia e incluso la del paciente. El diagnóstico temprano es fundamental para la salvación del injerto, con intervención quirúrgica inmediata como pilar de la terapia.^(22, 142)

Puede haber problemas en la arteria hepática, en la vena porta, en la vena cava o en injertos vasculares.

Trombosis arterial

La frecuencia con que se presenta esta eventualidad está entre 3%-26%.^(22, 98, 142, 178, 179, 180) Es una complicación seria que, con frecuencia, produce un fallo agudo del injerto⁽¹⁷³⁾ y tiene una alta tasa de mortalidad (40%).⁽¹⁴²⁾ Es más frecuente en pacientes pediátricos.⁽⁶⁹⁾ La utilización de una terapia anticoagulante en el postoperatorio protege frente a la trombosis de la arteria hepática.⁽¹⁴²⁾

Se han propuesto como factores de riesgo los siguientes: El peso del receptor menor de 15 kg, sitio anatómico de la reconstrucción arterial (el uso del *patch* de Carrel en el donante y la bifurcación gastroduodenal en el receptor reduce la incidencia), anomalías anatómicas arteriales, necesidad de preparación arterial "en banco", uso de injertos vasculares, arterias menores de 3mm o necesidad de revisar la anastomosis.⁽¹⁴²⁾ Otros factores implicados son: Rechazo, lesión microvascular asociada a la isquemia fría, disparidad ABO o *cross-match* positivo de células T, injertos reducidos, retrasplante, policitemia o hematocrito superior a 44%, uso de plasma fresco intraoperatorio, o niveles bajos de proteína C y antitrombina III.⁽¹⁴²⁾

La presentación clínica es variable, pudiendo ser en forma de un fallo hepático fulminante, sepsis biliar (fístula biliar, estenosis biliar), abscesos hepáticos, disfunción del injerto o asintomática inicialmente (descubierta en ecografía de *screening* o en el estudio necrópsico).^(22, 142)

El diagnóstico se sospecha por alteración del perfil hepático y por la positividad de los hemocultivos, y se confirma por ecodoppler y arteriografía selectiva.^(142, 178) Cuando es causa de

reTH urgente, generalmente, presentan síntomas de gangrena hepática, con burbujas aéreas en el cuadrante superior derecho.^(222, 225)

El tratamiento de la trombosis arterial debe ser el reTH en el 66% de los casos, habitualmente de forma urgente, o bien la administración de uroquinasa intraarterial en el 33%, si la trombosis es incompleta y puede ser reversible.⁽¹⁷⁹⁾ Otra posibilidad de manejo es realizar una trombectomía y posterior revascularización, con lo que se consigue evitar el reTH (50%) o bien retrasplantar por complicaciones tardías de la trombosis de la arteria hepática, como fístula anastomótica biliar, estenosis biliar, o abscesos o biliomas hepáticos (50%), de forma que se vuelve un procedimiento electivo mejorando así el pronóstico.^(142, 173) También se puede realizar una reconstrucción de la anastomosis arterial, con lo que se evita el reTH.⁽¹⁴²⁾ En caso de gangrena del injerto, hay que actuar rápidamente para salvar la vida al paciente mediante una de estas tres actuaciones: Devascularizar quirúrgicamente el injerto, poner al enfermo en *by-pass* veno-venoso, o bien extraer el hígado a la espera del donante.⁽²²²⁾

La trombosis precoz de la arteria hepática después del TH produce un daño masivo en los hepatocitos y en el epitelio biliar.⁽²²⁾ La trombosis arterial es mal tolerada si se produce en las primeras semanas postrasplante, ya que el injerto, totalmente aislado, no posee ningún lecho arterial capilar en sus mecanismos anatómicos de sostén que pueda desarrollarse. La única opción válida, en caso de que se produzca un deterioro hepático progresivo (necrosis en biopsia hepática, signos de sepsis biliar, coagulopatía o encefalopatía), es, sin duda, el retrasplante.^(142, 181, 225) Generalmente, los enfermos que no pueden ser retrasplantados por falta de donante fallecen en unos días, en un plazo de tiempo más largo que si fuera por rechazo agudo agresivo.^(181, 224)

Hay que diferenciar, por una parte, el rechazo crónico asociado con trombosis de la arteria hepática y, por otra, la trombosis precoz de la arteria hepática (debida a fallos de la técnica) ya que la primera se suele presentar después de episodios repetidos de rechazo, lo que permite mantener la teoría de que la trombosis tardía de la arteria hepática puede tener un origen inmunológico.⁽⁵⁹⁾

Estenosis arterial

La frecuencia está entre 2.5% y 3.03%.^(178, 179, 180)

El diagnóstico se sospecha por elevación persistente de los valores de las transaminasas y de la bilirrubina, biopsia hepática con signos de isquemia, realizándose la confirmación por ecodoppler y angiografía (insuficiente flujo arterial).⁽¹⁷⁸⁾

El tratamiento se comienza efectuando una angioplastia intraluminal y rehaciendo la anastomosis, incluso con injertos vasculares, si con las primeras técnicas fuera insuficiente.^(178, 179)

Rotura de la arteria hepática

Es un suceso muy raro tras el TH. Probablemente, está relacionado con una combinación de fallo técnico e infección (pseudomonas, candidas, estafilococos), sin haberse encontrado factores de riesgo específicos. Se asocia a una alta mortalidad. En todos los casos hay que hacer una reconstrucción arterial: resección y anastomosis o resección y reconstrucción con un injerto arterial.⁽²²⁸⁾

Trombosis portal

La frecuencia de esta incidencia en el TH está entre 1% y 2.48%.^(142, 178, 179, 180) Puede estar asociada a la trombosis arterial.^(142, 178)

Como factores de riesgo se pueden señalar: Pacientes con trombosis portal previa al TH, *shunt* porto-sistémico previo o esplenectomía anterior, niños con hipoplasia de la vena porta, por torsión o estenosis de la anastomosis, o redundancia de la vena porta.⁽¹⁴²⁾

La presentación clínica es variable, incluyendo: Fallo hepático fulminante, disfunción del injerto o asintomática inicialmente.⁽¹⁴²⁾ Si aparece en el período precoz posTH, se produce una disfunción severa del injerto y sangrado por varices esofágicas si existían previamente.⁽¹³⁷⁾ La aparición tardía cursa con esplenomegalia y signos de hipertensión portal, hemorragia por varices, con buena función hepática.⁽¹³⁷⁾

El diagnóstico se hace mediante una ecografía-doppler y se confirma por una angiografía o por una laparotomía.⁽¹⁴²⁾

Aunque la trombosis portal precoz debe ser tratada con reTH urgente, la tardía ha sido tratada satisfactoriamente con medidas conservadoras.⁽¹⁴²⁾ Otras formas de tratamiento son: Trombectomía, trombectomía más *shunt* esplenorrenal distal, trombectomía más interposición de injerto vascular venoso, o trombectomía seguida de reTH.⁽¹⁴²⁾

Otras

Un suceso raro, con pésimo pronóstico, a pesar del retrasplante precoz, es la trombosis arterial y portal combinadas, que se presenta en un 0.5%.⁽¹⁴²⁾

Otra complicación rara es la trombosis de la vena cava suprahepática (por errores técnicos o consecuencia de un síndrome de Budd-Chiari), que se manifiesta como un síndrome de Budd-Chiari, con congestión hepática y ascitis refractaria al tratamiento médico. Puede producir una disfunción severa del injerto y precisar reTH, con mal pronóstico.⁽¹³⁸⁾

La frecuencia de presentación de **estenosis portal** es muy baja: 0.45% a 0.62%.^(178, 179, 180) El tratamiento es quirúrgico: Resección y reanastomosis.⁽¹⁷⁹⁾

Hay complicaciones vasculares más raras, como la **estenosis de la vena cava inferior** (edema de miembros inferiores e insuficiencia renal), la **estenosis anastomótica de la cava suprahepática** (edema de MMII sin función hepática alterada), **trombosis de injerto venoso mesoportal**, **fistulización portosistémica o portobiliar**, **pseudoaneurismas de la arteria hepática**, etc.^(229, 235)

RECURRENCIA DEL LA ENFERMEDAD

Hepatitis B

La recurrencia de la hepatitis B ocurre en el 79% de los pacientes que sobreviven más de 2 meses al trasplante,⁽¹⁰⁰⁾ teniendo significación clínica en 53%.⁽¹⁷⁾ La primera evidencia histológica de recurrencia aparece entre 4 y 64 semanas postrasplante y progresa a cirrosis en el 18% de éstos.⁽¹⁰⁰⁾

La hepatitis por VHB en el período postrasplante está restringida a los pacientes portadores del virus antes del TH.⁽²³⁷⁾ La tasa de recidiva de hepatitis B sobre el injerto se halla entre 70%-87%,^(108, 237) siendo frecuente la necesidad de un retrasplante. La presencia de HBV-DNA en el suero de los pacientes antes del trasplante hepático determina una mucho mayor incidencia de recidiva de enfermedad.⁽¹⁴⁹⁾ La infección de injerto se hace a partir de reservorios extrahepáticos.⁽¹⁴⁹⁾

El papel del TH para los enfermos con hepatitis crónica activa (HCA), especialmente para los que presentan HB_sAg +, es incierto, ya que casi todos presentan recidiva de la hepatitis en el injerto en un plazo de 1-5 años.⁽⁶⁶⁾

La administración de vacuna de la hepatitis B, de la inmunoglobulina antihepatitis B y de α -interferón es inefectiva en la prevención de la recurrencia.^(100, 157) Con el tratamiento con inmunoglobulina anti-HB sólo se consigue retrasar la recurrencia durante unos 200 días,⁽¹⁷⁶⁾ aunque, con la administración crónica para mantener niveles de anticuerpos por encima de 1/100, la recidiva serológica puede retrasarse indefinidamente.

Hepatitis C

La recurrencia de la infección por el virus de la hepatitis C después del TH es frecuente (más del 50%), produciendo manifestaciones clínicas e histológicas de hepatitis en la mayoría de los

pacientes. De todas formas, no todos los pacientes se hacen portadores crónicos del virus.^(149, 186)

En los que quedan infectados crónicamente, el curso de la infección recurrente es variable, en rangos que varían desde el estado de portador asintomático hasta el de hepatitis crónica activa que puede progresar a cirrosis y pérdida del injerto por fallo hepático irreversible.⁽¹⁸⁶⁾

Carcinoma Hepatocelular

El 46% de los pacientes trasplantados por carcinoma hepatocelular desarrollaron un tumor recurrente.⁽¹⁰⁰⁾ Hay grupos que utilizan tratamiento profiláctico coadyuvante con doxorubicina (Adriamicina®),^(17, 106) con una tasa de supervivencia al año libre de enfermedad del 73%.⁽¹⁷⁾

La tasa de recidiva en hallazgos casuales de hepatocarcinoma en el momento del trasplante es muy baja. La incidencia de recidiva es la misma tanto en hepatocarcinoma fibrolamelar como en no fibrolamelar, estribando la diferencia en que la recidiva es más tardía en el primero (durante el segundo año) que en el segundo (durante el primer año).⁽⁶⁹⁾ Más de dos tercios de los enfermos trasplantados por carcinoma hepatocelular irreseccable mueren antes del segundo año postrasplante.⁽¹⁰⁶⁾

Parece claro que los pacientes con hepatocarcinoma se pueden beneficiar del trasplante hepático.

Colangiocarcinoma

Los resultados con estos enfermos no han sido buenos hasta el momento por la alta tasa de recidiva y mortalidad, encontrando unas supervivencias medias de 8.5-14 meses.^(69, 190)

Colangitis esclerosante primaria

Hay dudas acerca de la recidiva de la enfermedad en el hígado trasplantado, ya que las imágenes anatomopatológicas de estenosis biliares son iguales a las que aparecen en otros pacientes con complicaciones del trasplante hepático (como en el caso de estenosis de la arteria hepática, rechazo crónico o enfermedad del injerto contra el huésped) y, sin embargo, tenían otra enfermedad indicación del TH distinta de la colangitis esclerosante primaria.^(138, 290)

Los pacientes trasplantados por colangitis esclerosante primaria, por el contrario, tienen una alta tasa de retrasplante, con una elevada frecuencia de pérdida del injerto por rechazo crónico.⁽⁵⁹⁾

Cirrosis biliar primaria

Al igual que en la anterior, la tasa de recidiva de cirrosis biliar primaria en el injerto es un tema controvertido, ya que las lesiones histológicas también son similares a las del rechazo crónico y de la enfermedad del injerto contra el huésped.^(63, 68, 188)

En otras series, la recurrencia de cirrosis biliar primaria no se diagnosticó en ningún enfermo.⁽¹⁰⁰⁾

Síndrome de Budd-Chiari

La tasa de recurrencia del síndrome de Budd-Chiari entre los enfermos anticoagulados después del trasplante se halla entre 0%-11%, achacándose la recurrencia a una anticoagulación incompleta o mal hecha.^(38, 97)

ENFERMEDADES DE NOVO SOBRE EL INJERTO

Neoplasia *de novo*

Un tumor hepático de nueva aparición ha sido la causa de la pérdida del injerto en un 4.7% de los enfermos con supervivencia del injerto superior al año, siendo la tasa de aparición de la neoplasia en la población general del 4%.⁽¹⁷⁷⁾ Después del primer año, 2.3% de los pacientes trasplantados desarrollan una neoplasia nueva sobre el injerto.⁽¹⁰⁶⁾

Las neoplasias que con más frecuencia aparecen sobre un injerto hepático son el sarcoma de Kaposi y el linfoma o lesiones linfoproliferativas (ambos se sabe que están relacionados con la inmunosupresión, y los linfomas, también, con enfermedades víricas -virus de Epstein-Barr-) y cáncer de pulmón del tipo *oat cell*.^(17, 106)

Se ha comprobado que, si se suspende la inmunosupresión, fundamentalmente la ciclosporina A, se previene a veces el posterior crecimiento de linfomas,^(17, 98) incluso se puede llegar a curar.⁽¹⁰⁶⁾

Hepatitis víricas sobre el injerto

Las hepatitis víricas oportunistas que afectan al injerto hepático son una fuente importante de morbilidad postrasplante hepático. Los virus del grupo herpes son los más frecuentemente implicados (citomegalovirus -CMV-, herpes simple I y II -HSI y HSII-, virus de la varicela-zóster -

HVZ- y virus de Epstein-Barr -EBV-) y, muy raramente, los adenovirus en niños.^(161, 237) También aparecen cuadros de hepatitis por los virus clásicamente implicados (hepatitis B -VHB- y hepatitis C -VHC-).⁽²³⁷⁾

Las hepatitis víricas aparecen hasta en un 19.6% de los pacientes trasplantados.⁽¹⁶¹⁾ Los factores de riesgo para el desarrollo de estas hepatitis incluyen el estado serológico del receptor y del donante, el empleo de OKT₃ para tratar rechazos y el retrasplante.⁽¹⁶¹⁾

El período de presentación y la tasa de incidencia depende del virus que se trate: CMV (16.1%), aparece entre 3 y 8 semanas; EBV (1.9%), en los 2 primeros meses; herpes simple (0.8%), en cualquier momento; adenovirus (0.5%) a las 3-4 semanas.^(161, 237)

La hepatitis herpética suele tener un curso fatal.^(65, 141)

ENFERMEDAD DEL INJERTO CONTRA EL HUESPED

La enfermedad del injerto contra el huésped está bien reconocida en el trasplante de médula ósea, pero se ha descrito recientemente en el trasplante de órganos sólidos. Hay riesgo de desarrollar esta enfermedad, de mayor a menor, en los siguientes trasplantes: Intestino delgado, corazón-pulmón, hígado, riñón, corazón. Parece ser que depende de la cantidad de tejido linfocitario viable incluido en el órgano trasplantado.⁽¹¹¹⁾

COMPLICACIONES DEL TH NO RELACIONADAS CON EL INJERTO

INFECCIONES

Incidencia

Las infecciones son uno de los problemas más serios que aparecen después del TH. Los índices de infección varían según los centros entre 31%-83%. Son la principal causa de muerte del enfermo trasplantado.^(61, 132, 146)

La mayoría de ellas aparece durante el primer mes, en un menor número durante el 2º y 3º meses.⁽⁶¹⁾ La incidencia de infecciones extrahospitalarias en pacientes con injertos funcionando largo tiempo es baja,⁽¹⁷⁾ pudiendo ser éstas tanto bacterianas, como víricas o fúngicas.⁽¹⁰⁶⁾

En general, durante el primer mes, las infecciones que aparecen son las típicas de un paciente sometido a una cirugía abdominal grave, producidas por bacterias hospitalarias convencionales (estafilococos, enterobacterias, pseudomonas, etc.) que producen infecciones asociadas al uso de catéteres intravenosos, neumonías e infecciones de la herida quirúrgica fundamentalmente, así como abscesos intraabdominales, peritonitis y colangitis.⁽¹⁵⁶⁾

La única infección vírica relevante durante las tres primera semanas es por *Herpes simplex*, acompañada de una mortalidad importante.⁽¹⁵⁶⁾ Se han descrito graves afecciones por adenovirus (hepatitis, infecciones diseminadas) en programas pediátricos durante las cuatro primeras semanas.⁽¹⁵⁶⁾

Entre el primer mes y el segundo, se encuentran las infecciones fúngicas diseminadas (*Candida*, *Aspergillus*), complicación grave con mortalidad superior al 80%.⁽¹⁵⁶⁾

Entre el segundo y el sexto mes postrasplante, el paciente entra en máxima inmunosupresión y, por tanto, en mayor riesgo de padecer infecciones por gérmenes oportunistas. En este período, abundan las infecciones víricas, fundamentalmente por CMV.⁽¹⁵⁶⁾ Las infecciones bacterianas que aparecen son las producidas por bacterias que dependen de la inmunidad celular para su control (*Nocardia* -pulmón, SNC-, *Listeria monocytogenes* -meningitis-, micobacterias).⁽¹⁵⁶⁾ Entre el tercer y cuarto mes, puede aparecer la infección por *Pneumocystis carinii*, un protozoo, que afecta al pulmón en individuos que han recibido altas dosis de inmunosupresión.⁽¹⁵⁶⁾

Tras el sexto mes postrasplante, hay que diferenciar entre los pacientes con buena función del injerto y dosis bajas de inmunosupresión, con complicaciones infecciosas similares a las de la población general (neumococo, virus influenza, etc.), y pacientes con mala función del injerto y que han requerido recientemente altas dosis de inmunosupresión, cuyo espectro de posibles complicaciones es muy parecido al descrito después del segundo mes.⁽¹⁵⁶⁾ Puede haber infecciones víricas crónicas (virus de la hepatitis B y C), generalmente con una mayor y más rápida evolución

hacia formas graves de enfermedad hepática.⁽¹⁶⁵⁾

Factores de riesgo

Las infecciones oportunistas están siempre en relación con pacientes inmunodeprimidos, particularmente cuando las dosis de inmunosupresores se aumentan para controlar episodios de rechazo.⁽¹³²⁾ El balance entre la inmunosupresión y la infección es más delicado que en cualquier otro tipo de trasplante, pues el injerto hepático está expuesto al tracto intestinal a través del árbol biliar y del sistema venoso portal por vía hematológica.⁽²³⁷⁾

Se han reconocido factores que condicionan el riesgo de complicaciones infecciosas: Condiciones del hígado donado; enfermedad, grado de deterioro e infecciones del receptor antes del TH; factores técnicos quirúrgicos, duración de la intervención, excesiva pérdida y reposición de sangre; régimen de inmunosupresión, rechazo y terapia agresiva frente a él; uso de antibióticos de amplio espectro; necesidad de reoperación o de retrasplante.^(10, 155, 166, 164)

Aparecen infecciones combinadas de bacterias, virus y hongos en 16% de los pacientes, mientras que son simples en el 34%.⁽¹⁰⁾

INFECCIONES BACTERIANAS

Aparecen en 59%-68% de los pacientes y producen la muerte en 5%-16% de forma directa.⁽⁸⁶⁾ Los pacientes con infecciones bacterianas severas presentan una mortalidad aumentada (71%) frente a los que no las padecen (8%).⁽⁶⁵⁾ Suelen proceder de hechos relacionados con el acto quirúrgico o en el postoperatorio inmediato. Un 33% aparecen en la primera semana.⁽⁸⁶⁾

Los gérmenes más comunmente aislados son los bacilos aerobios Gram negativos (65%), como *Enterobacter*, *Proteus*, *E. coli*, etc. y *Pseudomona aeruginosa*.⁽⁸⁶⁾ Son frecuentes las infecciones polimicrobianas (30%) que incluyen *E. coli*, *S. faecalis*, *Enterobacter* y *Staphilococcus*.⁽⁸⁶⁾

Los sitios donde la infección asienta más frecuentemente son el pulmón, el abdomen, la herida quirúrgica, la sangre y el tracto urinario.^(65, 86)

INFECCIONES VIRICAS

Las tasas de infección vírica clínica en enfermos con TH alcanzan el 45%. Los virus de la familia herpes (CMV, EBV, HSI, HSII y HVZ) representan un gran problema.⁽⁶⁵⁾

Citomegalovirus

Es el agente infeccioso más frecuente en un receptor de TH, entre 50%-75%.^(67, 264) La infección por CMV es peligrosa por sí misma; produce síntomas en el 10%-30% de los pacientes, con una mortalidad atribuible directamente de 5%-10%.^(67, 166, 264)

El virus CMV parece desempeñar un papel importante como potenciador de la inmunosupresión y de la inducción de determinadas formas de rechazo por mecanismos no del todo aclarados, puede potenciar otras infecciones y también tener capacidad oncogénica.^(166, 264)

El riesgo de padecer enfermedad por CMV depende del estado serológico de donante y receptor: mayor riesgo cuando se produce una primoinfección después del TH (receptor seronegativo recibe un órgano seropositivo); y del uso de globulinas antilinfocíticas (GAT, OKT₃).⁽¹⁶⁶⁾ Otra vía de contagio son las transfusiones. También se puede reactivar el virus endógeno.⁽²⁶⁴⁾

Generalmente, aparece durante los tres primeros meses.⁽²⁶⁴⁾ Es más frecuente la infección en asociación a una inmunosupresión mayor (OKT₃, GAL, ciclos de corticoides).⁽⁶⁷⁾ Las formas clínicas de presentación son similares a las observadas en otros pacientes inmunodeprimidos (síndrome febril prolongado con trombopenia y leucopenia, mialgias, letargia, disnea, dolor abdominal, etc.) o afección de uno o varios órganos (hepatitis, neumonitis, colitis, pancreatitis, retinitis, etc). Puede producir hemorragia digestiva y fallo multiorgánico, pero también puede cursar de forma asintomática.^(66, 67, 166)

Se han informado disminuciones en la incidencia de la enfermedad empleando profilaxis (inmunoglobulina Ig G y aciclovir), sin afectar la supervivencia tras la exposición primaria.⁽²⁶⁴⁾ Parece que el ganciclovir es útil en el tratamiento de infecciones severas por CMV en pacientes trasplantados.^(67, 166)

Virus de Epstein-Barr

Ocasionalmente, puede producir, en los enfermos trasplantados, síndromes parecidos a la mononucleosis infecciosa.⁽¹⁶⁶⁾ El espectro de manifestaciones va desde una reactivación asintomática hasta una infección activa (hepatitis, disfunción crónica del injerto).⁽⁶⁶⁾

Pero su mayor impacto reside en su reconocida capacidad de inducir síndromes proliferativos de células B. Las drogas inmunosupresoras actúan como cofactor indispensable reactivando el virus de su estado latente y bloqueando los mecanismos dependientes de linfocitos T citotóxicos que actúan como vigilantes de la aparición de células atípicas.⁽¹⁶⁶⁾

Su incidencia es mayor en la población pediátrica.⁽¹⁶⁶⁾

Herpes simplex

En la mayor parte de los casos, la infección se manifiesta en forma de estomatitis leve; afectan a un 30%-40% de los enfermos; responden a tratamiento con aciclovir.^(66, 155) Más raramente (0.4%), se puede presentar en forma de infección diseminada, acompañada de una mortalidad muy importante.⁽¹⁵⁵⁾

El desarrollo de una hepatitis herpética tiene casi siempre un curso fatal, salvo que se recurra al reTH, pues rápidamente desarrollan insuficiencia hepática, CID y fallecen.^(66, 141)

Virus de la varicela-zóster

Su reactivación es frecuente (5%-10%) pero no muy grave. La primoinfección en forma de varicela puede ser muy grave, por lo que todo paciente sin anticuerpos frente a VZV expuesto a esta infección debe recibir inmediatamente inmunopprofilaxis con inmunoglobulina.⁽¹⁵⁵⁾

INFECCIONES FUNGICAS

Su incidencia varía entre 16%-42%, según las series, aunque se ha conseguido disminuir a 7.5% al emplear de forma profiláctica anfotericina B, por vía i.v., en pacientes de riesgo.⁽¹⁷²⁾ Las infecciones por hongos, en particular, están asociadas con una elevada mortalidad, 69%-78% frente a 8% en los que no las presentan.^(66, 172)

Suelen aparecer en los 2 primeros meses (84.7%).⁽⁴⁰⁾ Las especies aisladas con mayor frecuencia son *Candida* (83.5%), que suele responder al tratamiento con anfotericina B, y *Aspergillus* (14.3%), con un desenlace fatal, y, más raras, *Cryptococcus* y *Tricosporon*. Su origen está en la flora endógena de la faringe y del tracto gastrointestinal.^(40, 65) La infección por *Pneumocystis carinii* suele afectar al pulmón (26% de las neumonías postTH).⁽²⁸⁸⁾

La forma clínica más usual es la infección diseminada (21%), seguida de la peritonitis (18%), neumonitis (16%) y fungemia (12%).⁽⁴⁰⁾ Suelen aparecer en pacientes con buen funcionamiento del injerto y en situación de alta hospitalaria.⁽²⁸⁸⁾

Generalmente, siguen a la utilización de altas dosis de esteroides para el tratamiento de sospecha o probado de rechazo, a la hemodiálisis por fallo renal y, a veces, a una gran pérdida y transfusión sanguínea en la intervención.⁽¹³²⁾ Otros factores de riesgo son el reTH, la reintervención quirúrgica, la reintubación, las infecciones bacterianas, el estado preoperatorio, las complicaciones vasculares (trombosis arterial), un uso antibiótico prolongado, etc.^(40, 66, 172)

COMPLICACIONES QUIRURGICAS

La muerte intraoperatoria en el TH es un hecho infrecuente (0.25%)⁽¹⁴⁵⁾ gracias a las mejoras en la técnica y en la anestesia.⁽¹³⁸⁾ No obstante, las complicaciones quirúrgicas en el postoperatorio temprano-medio (6 meses después del TH) siguen siendo un obstáculo para mejorar la supervivencia de estos enfermos. La tasa de mortalidad en enfermos con complicaciones quirúrgicas es, a los 6 meses, del 32%, mientras que si no tienen complicaciones, la tasa es del 11%.⁽¹⁴⁵⁾ La mortalidad de pacientes subsidiarios de intervención por hemorragia está en 51%, *teniendo mayor riesgo los sangrados por varios sitios y los sin origen identificado.*⁽¹⁴⁵⁾

En aproximadamente la mitad de los trasplantados (55%) se producen una o más complicaciones subsidiarias de algún proceder quirúrgico diferente del reTH dentro de los 6 primeros meses posTH.⁽¹⁴⁵⁾

Hay que tener en cuenta que un alto porcentaje de complicaciones quirúrgicas corresponde a patología biliar (fístula, estenosis) y también, aunque menor, a patología vascular (trombosis arterial, trombosis portal) subsidiarias de revisión o reconstrucción quirúrgica. Estas complicaciones se han estudiado en otro capítulo. Nos ceñiremos aquí a las complicaciones quirúrgicas no relacionadas directamente con el injerto, salvo sangrado hepático por diversas causas.

COMPLICACIONES INTRAABDOMINALES

Hemorragia intraperitoneal

La tasa de reintervenciones por hemorragia está entre 8.4%-20%.^(132, 145, 288) La mayor parte de los enfermos reintervenidos por sangrado habían tenido alguna intervención abdominal previa al TH.⁽¹³²⁾

En las primeras 48 horas, las zonas con más riesgo de sangrado son: Las anastomosis vasculares, las superficies de disección en la hepatectomía, laceraciones hepáticas, el área retroperitoneal, la suprarrenal derecha, el lecho vesicular, las adherencias seccionadas en la disección (epiplon mayor, pared abdominal) y la superficie de sección en los trasplantes parciales.^(132, 145, 288) Hay que añadir un mayor riesgo de sangrado en caso de alteración en la coagulación.

En el postoperatorio tardío, la hemorragia suele ser debida a: Biopsia hepática (favorecida en caso de coagulopatía, trombocitopenia inferior a 60.000 plaquetas/mm³, ascitis y PVC elevada), punto de punción de CTPH, infección que produzca dehiscencia de las anastomosis vasculares y

hematomas subcapsulares hepáticos.^(145, 288)

En muchas ocasiones, no es fácil identificar el punto exacto de sangrado, siendo la hemorragia de forma difusa y favorecida por alteraciones de la coagulación, además de estar relacionado con un peor funcionamiento del injerto hepático, precisando muchas veces el reTH.⁽¹⁴⁵⁾ En otras ocasiones, es necesario un empacamiento abdominal y una segunda reintervención.⁽¹³²⁾

La presencia de un hematoma residual es una causa frecuente de sepsis intraperitoneal.⁽¹⁴⁵⁾

Se recomienda la intervención en caso de inestabilidad hemodinámica, necesidad de reposición de 5 U de sangre o más, o si en las pruebas diagnósticas (CT) se encuentran acúmulos de coágulos para que no se infecten.⁽¹³⁸⁾

Infeción intraabdominal

La tasa de reintervenciones por infección intraabdominal (abscesos, peritonitis) está entre 8%-15.1%.^(132, 145, 288)

La causa más frecuente de sepsis abdominal son los fallos técnicos (fistulas biliares e intestinales y perforaciones intestinales).(233,74) Las localizaciones más frecuentes de los abscesos son: El espacio subfrénico derecho, el subhepático y el subfrénico izquierdo. De ellos, el 35% evolucionan hacia una peritonitis generalizada.

El germen más frecuentemente implicado en esta evolución es la *Candida*, seguido de combinaciones de bacterias (Gram negativos) y virus, y finalmente el *Aspergillus* (con un pronóstico funesto).^(132, 288)

El tratamiento, ante la sospecha, es la laparotomía exploradora.⁽¹³⁸⁾ La tasa de mortalidad de enfermos con hallazgos en la laparotomía (absceso o peritonitis) es de 56%.⁽¹⁴⁵⁾ La peritonitis generalizada se asocia a una mortalidad del 75%.⁽²⁸⁸⁾

COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES

Las complicaciones gastrointestinales en el TH pueden estar relacionadas con el tratamiento inmunosupresor.⁽¹⁷⁾

Las más frecuentes son la hemorragia gastrointestinal y la perforación sigmoidea.⁽¹³⁸⁾

Hemorragia gastrointestinal

La tasa de reintervenciones por hemorragia del tracto gastrointestinal está en 2.7%.⁽²³³⁾ La

mayoría de los sangrados ocurren después de la tercera semana postTH.⁽¹⁴⁶⁾

La hemorragia digestiva alta es más frecuente. Las causas más habituales son el úlcus gástrico y el duodenal, las varices esofágicas y la gastroenteritis vírica (CMV, *Herpes virus*) o gastritis.^(106, 287) En ocasiones, el lugar del sangrado está en la anastomosis biliodigestiva de la colédoco-yeyunostomía "en Y de Roux".^(106, 288) Debe ser controlado mediante cauterización endoscópica o mediante reintervención quirúrgica.⁽¹⁵¹⁾

La hemorragia digestiva baja es una eventualidad rara. Generalmente, es de causa desconocida, aunque puede ser por hemorroides y por infección colónica por CMV.⁽²⁸⁸⁾

Perforación de víscera hueca

Las perforaciones intestinales precoces tienen una incidencia del 5.5%. Las vísceras más afectadas son el colon, el íleon terminal, la yeyuno-yeyunostomía de la "Y de Roux" y el duodeno. Se deben generalmente al deserosamiento producido al liberar las adherencias.^(138, 288)

Se deben sospechar por la producción de los drenajes, si crecen enterobacterias en el cultivo de los drenajes o candidas en los hemocultivos. Es esencial una reparación precoz para la supervivencia del enfermo.⁽¹³⁸⁾

Las perforaciones intestinales tardías son producidas ocasionalmente por un trastorno linfoproliferativo.⁽¹³⁸⁾

Obstrucción intestinal

Es una complicación infrecuente (2%-3.5%).^(146, 288) Las causas más frecuentes son las adherencias y bridas, la herniación intestinal a través de la brecha mesentérica de la "Y de Roux", una eventración encarcerada, la existencia de un linfoma intestinal, una úlcera duodenal con obstrucción pilórica, etc.^(132, 146, 288)

Pancreatitis

Su incidencia puede considerarse elevada (1.3%-4%) si se tienen en cuenta los aumentos leves y transitorios de la amilasa plasmática (generalmente, debida a la manipulación del páncreas más que a una pancreatitis).^(138, 288)

Hay dos situaciones que se asocian con una mayor incidencia de pancreatitis severa, por la considerable disección retropancreática, que son la necesidad de injertos vasculares (venoso portal y arterial aorto-hepático).⁽¹³⁸⁾

Otras complicaciones pancreáticas raras son la infección de un pseudoquiste pancreático, la fístula pancreática, etc., todas con gran mortalidad.⁽¹⁴⁵⁾

Infarto esplénico

En ocasiones, es preciso ligar la arteria esplénica para realizar la anastomosis arterial a nivel del tronco celiaco. En casi todos estos pacientes, aparece el infarto esplénico (2%).^(138, 145) Suelen ser asintomáticos. En otras ocasiones, suelen dar fiebre, dolor, leucocitosis, etc., y hay que proceder a una esplenectomía con protección antibiótica frente a gérmenes encapsulados.⁽¹⁴⁵⁾

OTRAS COMPLICACIONES QUIRURGICAS

Abdominales

Hay muchas otras causas raras de reintervenciones quirúrgicas abdominales en el postoperatorio del TH: colitis pseudomembranosa (colectomía subtotal de urgencia); traumatismo esplénico, absceso esplénico, yatrogenia sobre el bazo, púrpura trombocitopénica idiopática, pseudoaneurisma de la arteria esplénica (esplenectomía); pseudoobstrucción del colon (colostomía); aneurisma micótico roto (reconstrucciones vasculares); etc.⁽¹⁴⁵⁾

Extraabdominales

Igualmente, en ocasiones, los enfermos trasplantados han de ser intervenidos quirúrgicamente por complicaciones extraabdominales que pueden influir en la pérdida del injerto por muerte del enfermo.

Señalaremos algunas:⁽¹⁴⁵⁾

- Traqueostomía (25%) por neumonía, insuficiencia respiratoria asociada a sepsis o FMO, incapacidad de ser desconectado del respirador por caquexia o ACVA, etc.

- Toracotomía (4%) por hemotórax masivo tras introducción de tubos de tórax, para biopsia pulmonar a cielo abierto, etc. Hay que tener en cuenta que el derrame pleural es extremadamente frecuente en enfermos trasplantados, y se ha propuesto la utilización de un catéter *pigtail* para reducir la incidencia de hemotórax.

- Herniorrafia inguinal para reparación de una hernia inguinal, en ocasiones encarcelada.

- Intervenciones vasculares, como son sustituciones valvulares por valvulopatías secundarias a endocarditis, perforaciones cardíacas yatrógenas, falsos aneurismas en arterias periféricas, etc.

- Miscelánea: diagnósticas (biopsias de diferentes nódulos o ganglios), craneotomías para evacuación de hematomas, etc.

COMPLICACIONES DE LA HERIDA QUIRURGICA

La tasa de complicaciones de la herida operatoria está en 11%. Abarca la infección de la herida, el hematoma y la dehiscencia.^(200, 288)

Infeción de la herida

Los agentes causales más frecuentes son: Estafilococos, Gram negativos y candidas.⁽²⁸⁸⁾

Se ha relacionado con los siguientes factores de riesgo: Duración de la hospitalización preoperatoria, duración de la intervención, hemostasia defectuosa, corticoides y contaminación bacteriana.⁽¹³⁸⁾

OTRAS COMPLICACIONES

Otras complicaciones menos frecuentes, tras el TH, que pueden dar lugar a muerte y pérdida del injerto se reseñan en los párrafos que siguen.

Complicaciones cardiovasculares

No es muy raro que aparezcan complicaciones del tipo del infarto de miocardio o accidente cerebrovascular después del TH, si bien ambos son menos frecuentes que en los receptores de trasplante renal.⁽¹⁷⁾

Se pueden presentar ocasionales crisis hipertensivas en enfermos con hipertensión arterial previa, controladas generalmente con la supresión de la CyA.⁽¹⁰⁶⁾

Complicaciones pulmonares

La mayoría de los pacientes desarrollan complicaciones pulmonares, pero no aportan morbilidad significativa generalmente.

La más común es el derrame pleural, frecuentemente bilateral, que se presenta antes del 6º día,

y rara vez requiere su drenaje.⁽¹³²⁾

Otras veces hay evidencia radiológica de enfermedad pulmonar, la mayor parte de las veces autolimitada (atelectasia segmentaria), otras con evidencia clínica (neumonía). En casos concretos, se puede desarrollar un SDRA.⁽¹³¹⁾

Complicaciones neurológicas

Una complicación no excesivamente rara son las convulsiones, principalmente en los primeros días, controladas con fenitoína y reducción de las dosis de CyA. Se han relacionado con la ciclosporina (altos niveles sanguíneos, infusión continua) y esteroides (altas dosis), con alteraciones metabólicas (hipomagnesemia, hipocalcemia) y con alteraciones cerebrales (infarto, hemorragia).⁽¹³²⁾

Hay referidas hasta un 13.2% de complicaciones neurológicas en el TH.⁽⁶⁷⁾ Pueden afectar al SN Central: Encefalopatía difusa de causa multifactorial, leucoencefalopatía por CyA, hemorragia cerebral, encefalopatía isquémico-anóxica por parada cardiorrespiratoria o por aterotrombosis, mielopatía por aplastamiento vertebral. También pueden afectar al SN Periférico: Por maniobras cervicales incorrectas al canalizar vías centrales o proceder a la intubación (síndrome de Claude-Bernard-Horner reversible, lesión del nervio recurrente, lesión del plexo braquial), o por compresión (afectación de nervios periféricos).⁽⁶⁷⁾

El control de la posición en quirófano, de la hipertensión arterial postoperatoria inmediata y de los niveles de ciclosporina eliminarían la mayor parte de las complicaciones neurológicas de los pacientes trasplantados.⁽⁶⁷⁾

Complicaciones renales

Es relativamente frecuente cierto grado de insuficiencia renal tras el TH, muchas veces agravado por la nefrotoxicidad de las drogas inmunosupresoras, hallándose la incidencia de algunos grupos en 21%.^(106, 132) En ocasiones, hay que suspender la CyA por nefrotoxicidad.⁽¹⁰⁶⁾

Puede haber episodios más severos de necrosis tubular aguda e insuficiencia renal con necesidad de hemodiálisis. Muchas veces está relacionada con sangrado excesivo e hipotensión durante la intervención, otras con insuficiencia renal previa, y otras en el cuadro de FMO producido por un fallo primario del injerto o una sepsis. Debe ser considerado como un factor de mal pronóstico.⁽¹³²⁾

Complicaciones ortopédicas

Son más raras y suelen ocurrir después de largo tiempo. Relacionadas con el uso prolongado de

corticoides: fracturas patológicas, necrosis aséptica de la cadera, aplastamientos vertebrales.^(87, 105)

Complicaciones intraabdominales no quirúrgicas

Hay complicaciones frecuentes como son las infecciones oportunistas del tracto gastrointestinal. Otras eventualidades raras son: Neumatosis intestinal, generalmente benigna; colitis isquémica, etc.^(98, 132)

Otras complicaciones

Se han referido otras complicaciones tras el TH tan raras como la púrpura trombocitopénica idiopática.⁽¹⁰⁵⁾

MORTALIDAD

En el TH concurren una gran cantidad de variables dependientes del donante, del receptor, de la técnica, la inmunosupresión, etc. por lo que es difícil saber en muchas ocasiones cuál es la causante directa de la muerte del paciente, encontrándose muchas veces múltiples factores relacionados.

Para estudiar estos factores, se pueden establecer estudios en el tiempo (mortalidad intraoperatoria, mortalidad postoperatoria y mortalidad tardía), estudios por categorías o estudios por causas.

MORTALIDAD EN EL TIEMPO

Mortalidad intraoperatoria

Considerada como la muerte *in tabula* y relacionada directamente con causas quirúrgicas (técnicas o anestésicas).

Las causas más importantes, que se muestran en la tabla I-23, son la hemorragia masiva no controlable y parada cardíaca,⁽¹⁷⁹⁾ así como el edema pulmonar hemorrágico.⁽¹³²⁾

Tabla I-23. *Causas de muerte intraoperatoria.*CAUSAS DE MUERTE INTRAOPERATORIA.

Hemorragia masiva no controlable.

Parada cardiaca.

Mortalidad postoperatoria

Considerada como la muerte entre el primero y el trigésimo día postoperatorio. Se llama también mortalidad hospitalaria, cuando se considera la mortalidad durante el primer ingreso. Oscila, según los grupos, entre 13.2% y 16.5%,^(51, 178, 179, 180, 181) hasta 30.4% en otros,⁽¹³²⁾ 27% para el homotrasplante ortotópico total y 28% para el parcial en el registro europeo.⁽¹⁸¹⁾

Las causas más frecuentes de muerte en este período (tabla I-24) son: Fallo primario del injerto, hemorragia cerebral, infección pulmonar, fallo multiorgánico (más frecuentemente por infección fúngica) y rechazo agudo irreversible a la terapéutica inmunosupresora.⁽¹⁸¹⁾ Muchas veces se presenta una combinación de factores que desencadenan el fallecimiento.⁽¹³²⁾

Tabla I-24. *Causas de muerte postoperatoria (30 días).*CAUSAS DE MUERTE A 30 DIAS

- Fallo primario
- Rechazo agudo
- Trombosis arterial primitiva
- Otras:
 - Necrosis hepática
 - Trombosis portal
 - Sepsis + FMO
 - Sepsis + infarto agudo de miocardio
 - Pancreatitis aguda
 - Hemorragia abdominal
 - Hemorragia cerebral
 - Muerte cerebral
 - Parada cardiaca

Mortalidad postoperatoria tardía

Considerada a partir del trigésimo día postrasplante, llamada también mortalidad tardía o mortalidad en el seguimiento. Su frecuencia oscila entre 15.3%-16.12%,^(178, 179, 180) siendo la mayor parte de los casos dentro del primer año: 11.9% a 12.9%.^(178, 179, 180) Transcurridos los seis primeros meses, la mortalidad se reduce de forma ostensible y, más significativamente, a partir del

primer año (3.22%).^(178, 181)

A partir del primer mes, la mortalidad disminuye de forma progresiva hasta el sexto mes, siendo las causas más significativas: Sepsis (más frecuentemente de origen pulmonar), fallo multiorgánico, hemorragia cerebral, complicaciones derivadas de la anastomosis biliar (sepsis biliar que finalmente se relacionan con infección pulmonar o accidentes vasculares), rechazo crónico y otras complicaciones que son generalmente indeterminadas.^(132, 181)

La causa más frecuente de muerte después del primer año es el fallo tardío del injerto debido a rechazo, antes o después del trasplante.⁽¹⁰⁶⁾ A partir del primer año, suelen aparecer nuevos tumores (sobre todo linfomas y cáncer de pulmón) y enfermedades sujetas a recidiva (hepatitis B, tumores, etc.), y los enfermos fallecen por causas relacionadas con ellas.⁽¹⁰⁶⁾ También se encuentran casos de reTH que mueren por complicaciones subsiguientes al segundo injerto.⁽¹⁰⁶⁾ Todas estas causas se reseñan en la tabla I-25.

Tabla I-25. Causas de muerte tardía (después del primer mes).

CAUSAS DE MUERTE DESPUES DEL PRIMER MES.

- Recidiva de hepatitis B-cirrosis.
- Recidiva de hepatitis B-rechazo crónico.
- Recurrencia tumoral sobre el injerto.
- Recurrencia tumoral metastásica.
- Rechazo crónico.
- Hemobilia.
- Hemorragia.
- Sepsis-FMO
- Neumonía-FMO.
- Neumonía CMV.
- Insuficiencia respiratoria.
- Insuficiencia cardiaca.
- Muerte cerebral (HTiC-hidrocefalia, hemorragia cerebral).
- Neoplasia (cáncer de pulmón).
- Aplasia medular.

Mortalidad total

Según las series, encontramos unas cifras de mortalidad total que oscilan entre 24.4%-29.72%.^(178, 179, 180)

MORTALIDAD POR CATEGORIAS

Se consideran en la "categoría 1" las muertes directamente relacionadas con la morbilidad pretrasplante del receptor; en la "categoría 2" las causadas directamente por complicaciones

técnicas o quirúrgicas; en la "categoría 3" las debidas a fallos de la inmunosupresión; y en la "categoría 4" las que son por causas raras y frecuentemente impredecibles.⁽²²⁷⁾

1) Categoría 1: En el 41% de las muertes se puede encontrar como causa el mal estado en el que el paciente acude al TH. Se ha propuesto la evaluación de un factor de riesgo según una ecuación en la que entran, con distinta puntuación según los grados, la encefalopatía, la ascitis, la malnutrición, la bilirrubina sérica, la edad, las transfusiones previas y la coagulopatía. Así, se ha dividido a los enfermos en grupos de bajo, medio y alto riesgo. Se ha visto que casi todos los adultos fallecidos eran del grupo de alto riesgo, sucediendo entre el primer y el tercer mes.⁽²²⁷⁾

2) Categoría 2: Bien por fallos técnicos (dehiscencia de anastomosis biliar), bien por contingencias intraoperatorias (hemorragia profusa). Se observa en un 13.6% del total, la mayoría en el grupo infantil.⁽²²⁷⁾

3) Categoría 3: Enfermos con varios rechazos, generalmente de difícil control, y en los que se ha usado una variedad de fármacos inmunosupresores, incluso requiriendo reTH. También un 13.6% del total, entre el tercer y el sexto mes. La causa final de la muerte es la sepsis, por uso exagerado de la inmunosupresión.⁽²²⁷⁾

4) Categoría 4: Muchas veces son causas no relacionadas con el hecho del trasplante (arritmias e infartos, hipercoagulabilidad, hemorragia cerebral, etc.). Generalmente, ocurre por infecciones no relacionadas con inmunosupresión elevada (CMV, candidas, *Pneumocystis carinii*, *Haemophilus influenzae*,...). Suponen un 31.8% del total. Habitualmente se produce el fallecimiento a partir del noveno mes.⁽²²⁷⁾

MORTALIDAD POR CAUSAS

En un estudio de 40 muertes consecutivas en adultos, se vió que la mayor causa de muerte en enfermos trasplantados era la infección, con 52.5%, fundamentalmente sepsis bacteriana (81%) y muchas veces coexistiendo con infección diseminada por hongos; luego estuvieron el fallo multiorgánico, con 20%; el rechazo incontrolable, en 7.6%, y otras causas variadas, el 20% restante (fallo primario del injerto, recurrencia tumoral, sangrado gastrointestinal masivo -7.6%-, enfermedad linfoproliferativa, CID, TEP masivo, hemorragia subaracnoidea o intracraneal, fallo cardiaco por hiperpotasemia o por hipertensión pulmonar, etc.).^(61, 146) Un 42.5% de las muertes ocurrieron durante el primer mes y el 75% durante los dos primeros.⁽⁶¹⁾

No se ha visto que las causas de mortalidad tras el retrasplante difieran mucho, en cuanto a frecuencias, de las de los enfermos que reciben un único TH. El hecho de ser retrasplanteado no altera la causa de muerte, pero sí incrementa el riesgo de presentarla.⁽⁶¹⁾

Las muertes por fallo de técnica y rechazo están pasando a un segundo plano como causa principal de muerte en pacientes con TH, siendo actualmente la más importante la infección. Es posible que la falta de respuesta rápida a la inmunosupresión intensa sea una indicación de reTH, lo cual evitaría infecciones innecesarias asociadas al aumento de las dosis de fármacos inmunosupresores.⁽⁶¹⁾

SUPERVIVENCIA Y CALIDAD DE VIDA

SUPERVIVENCIA

La supervivencia a los 48-60 meses de la intervención en el "Hospital 12 de Octubre" es superior en los enfermos trasplantados a partir de 1988, lo cual se explica por el mejor conocimiento de la técnica, de las infecciones microbianas nosocomiales, de su profilaxis y, muy especialmente, de la inmunosupresión y del conocimiento de los fenómenos de rechazo.⁽¹⁸¹⁾

Por cada año que transcurre después del trasplante, la supervivencia se reduce un 3%. Actualmente, la tasa de supervivencia a los 5 años oscila entre 55% y 85%.^(61, 106, 181, 227)

Factores que afectan a la supervivencia

La supervivencia cambia según la etiología de la enfermedad hepática que padecía el enfermo: Es mayor en la cirrosis etílica que en la posthepatítica (fundamentalmente por virus B), incluyendo el FHF de etiología viral, donde es mucho menor. Es mayor en cirrosis biliar primaria o secundaria y también en las complicaciones de la hidatidosis hepática. La supervivencia más baja se produce en los trasplantes por hepatocarcinoma.^(106, 181)

Se ha señalado otros factores que afectan desfavorablemente a la supervivencia tras el TH:⁽²²⁷⁾

- Edad: Menores de 1 año y mayores de 60.
- Transfusión de más de 30 U de sangre durante el TH.
- Factores preTH: Encefalopatía, malnutrición, coagulopatía, ascitis, bilirrubina sérica.
- Incompatibilidad ABO.⁽²³⁷⁾

Factores que afectan a los diferentes períodos de la evolución postoperatoria

Hay factores que afectan a la supervivencia según las diferentes etapas de la evolución postoperatoria:⁽²¹⁴⁾

1) Supervivencia peroperatoria:

- Cirugía previa en el cuadrante superior derecho del abdomen.

- Creatinina elevada, fallo renal, preTH.
- 2) Supervivencia precoz (en los 30 primeros días):
 - Insuficiencia renal.
 - Necesidad preoperatoria de cuidados intensivos.
- 3) Supervivencia a largo plazo (después del primer mes):
 - Necesidad de ReTx.
 - Evidencia preoperatoria de infección.
 - Elevación de la bilirrubina total.
 - Hipoalbuminemia.

CALIDAD DE VIDA

Bajo el concepto de calidad de vida se engloban aspectos objetivos (percepción sensorial, capacidad de reacción, estado neurofisiológico, etc), pero, por encima de todo, hace referencia a la capacidad subjetiva que tiene cada sujeto de sentir que se relaciona adecuadamente con su medio ambiente y de realizar las ocupaciones de su vida cotidiana.⁽¹⁸²⁾

El trasplante hepático realizado con éxito permite devolver al paciente a una situación próxima a la normalidad y recobrar una calidad de vida idónea. Se refiere una mala calidad de vida antes del TH (70.6%) con una mejora significativa después (87.7%) en los aspectos estudiados (actividad laboral, vida familiar, actividad sexual, molestias de la medicación y del seguimiento, alimentación y aspectos generales).⁽¹⁸²⁾

En general, la mejora en la función hepática determina la transformación del paciente terminal en una persona normal; y ésto es suficiente para explicar la extraordinaria mejoría de la calidad de vida de los pacientes trasplantados.⁽¹⁸²⁾

RETRASPLANTE

La necesidad de un nuevo trasplante hepático (retrasplante) (reTH) se produce en los enfermos en los que ha fracasado el injerto por una u otra razón, con frecuencia por problemas de la perfusión sanguínea que producen isquemia del injerto (trombosis arterial) e inmunológicos no controlados (rechazo crónico).^(181, 213, 224) Esto se hace en un intento por conservar la vida de los enfermos trasplantados con injerto "perdido" por causas intrínsecas a éste. Las curvas de

supervivencia de los enfermos se hallan un 10-20% por encima de la supervivencia de los injertos^(119, 225) y podría ser mejor si no fallecieran algunos pacientes en lista de espera de reTH por falta de órganos.⁽²²⁵⁾

Incidencia

El reTH se presenta entre 8.2%-26.9%,^(69, 119, 145, 180, 213, 224, 225, 226, 237) y un segundo reTH (tercer injerto) se presenta en 9.5%-15% de los retrasplantados,^(213, 225, 237) ó en 3% del total,⁽¹⁴⁵⁾ y un tercer trasplante (cuarto injerto) en 0.25%.⁽¹⁴⁵⁾ Hay pacientes a los que se les llega a poner hasta cinco hígados.⁽⁶⁹⁾ Antes de la introducción de la ciclosporina, se recurría menos al reTH (12.4%).^(224, 225)

No se ha encontrado relación entre el reTH, o sus causas, y la causa original de la enfermedad hepática,^(224, 225) salvo en el caso de CEP, muchos de ellos retrasplantados por rechazo crónico.⁽¹⁷⁶⁾ No hay mayor incidencia de reTH en pacientes con *cross-match* positivo con respecto a los negativos.⁽²²⁵⁾

La tasa de trasplante aumenta gradualmente a medida que lo hace el tiempo de isquemia, existiendo una diferencia significativa separando los grupos en más y menos de 18-20 horas.^(83, 115) También se ha encontrado un aumento de reTH en caso de hígados de donantes con esteatosis moderadas o severas, que producen mayor incidencia de FPI,^(68, 228) así como en receptores infantiles con trasplante parcial.⁽⁶⁹⁾

Retrasplante urgente y diferido

La necesidad de un reTH es, con frecuencia, extremadamente urgente,⁽²²⁴⁾ debido a que la clínica es comparable a un fallo primario (FPI), como ocurre con la trombosis de la arteria hepática asociada a fallo del injerto o a sepsis. La otra indicación de reTH urgente es el rechazo agudo agresivo.⁽²¹³⁾ En estos tres casos, los enfermos presentan acidosis metabólica, síndrome de *distress* respiratorio y rápida elevación de las transaminasas.⁽²²⁵⁾ Si no se encuentra órgano, puede sobrevenir la muerte en 8-18 horas.⁽²²⁵⁾ Por esto, hay que conseguir sistemas de obtención de órganos efectivos y optimización de los donantes disponibles.⁽²²⁴⁾ El FPI es la causa más frecuente de reTH precoz.⁽¹⁷³⁾

La necesidad de un reTH en situaciones aguda y electiva es fundamentalmente como resultado de un rechazo. La decisión de llevar a cabo un trasplante en situación aguda⁽²²⁴⁾ se toma generalmente cuando las pruebas de función hepática se deterioran progresivamente durante unos días, a pesar de la adecuada inmunosupresión o del tratamiento antirrechazo. Hay que tener en

cuenta que, a veces, en estas ocasiones, hay urgencia de reTH, ya que puede llegarse a un deterioro clínico evidente antes de poder obtener un donante.⁽²²³⁾

Antes de decidir el reTH en situación electiva, hay que buscar causas reversibles de disfunción hepática: Toxicidad por medicamentos, obstrucción biliar, hepatitis vírica y abscesos intraabdominales.⁽²²³⁾ Asimismo, hay que realizar una biopsia hepática para despistar otras causas de fallo hepático. Los signos que indican la necesidad de un reTH electivo son: Irreversibilidad del rechazo crónico (gran elevación de GGT y biopsia hepática con desaparición de conductillos biliares, engrosamiento arteriolar y fibrosis portal extensa), elevación persistente de la bilirrubina (más de 10 mg/100ml durante el primer mes) que no responde a la inmunosupresión y pobre función hepática que se deteriora incluso cuando se baja la inmunosupresión a niveles de mantenimiento.^(119, 225)

Los pacientes con fallo agudo o inmediato del injerto (debido a FPI, fallo técnico o rechazo) tienen complicaciones graves, con amenaza a la vida; mientras que los pacientes con deterioro crónico más retardado de la función hepática están generalmente en mejores condiciones clínicas para afrontar el reTH.⁽²¹³⁾

Indicaciones

Las causas más frecuentes por las que se indica el reTH son: El rechazo agudo o el crónico, en 47.6-57%; los fallos técnicos, en 19-25% (siendo mayor en grupos pediátricos); y el fallo primario del injerto, en 12.5-22% (mayor en grupos de adultos -29%-).^(59, 118, 180, 224, 225, 226) La causa más frecuente de reTH precoz es el FPI y el mal funcionamiento primario (MFI).⁽⁵⁹⁾

Las indicaciones de reTH quedan resumizadas en la tabla I-26.^(176, 213, 224, 225, 226)

Tabla I-26. Indicaciones de trasplante hepático.

INDICACIONES DE reTH.

- Fallo primario del injerto (12.5-31%).
- Rechazo (26-57%):
 - Agudo irreversible.
 - Crónico .
- Factores técnicos: (19-25%).
 - Trombosis de la arteria hepática (18%).
 - Trombosis de la vena porta (3%).
- Enfermedad recurrente:
 - Hepatitis vírica (5%).
 - Neoplasia.
- Otras.

El reTH es mejor que la inmunosupresión agresiva en los casos indicados, ya que con ésta se favorece la aparición de un fallo renal o sepsis viral, bacteriana o fúngica, que son causas frecuentes de fallecimiento.⁽¹¹⁹⁾

Una vez tomada la decisión de reTH, debe reducirse o incluso suprimirse la inmunosupresión, para evitar complicaciones infecciosas.⁽¹¹⁸⁾

Técnica

Deben tenerse en cuenta una serie de factores técnicos antes de realizae el reTH. Se ha visto que son necesarias menos unidades de sangre durante la intervención del reTH que durante el primer TH.^(224, 225) El reTH, generalmente, es un procedimiento técnico más simple, ya que la disección en el receptor es considerablemente menor o casi inexistente (fundamentalmente si está próximo el primer TH)⁽²²⁴⁾ y en casi ningún caso se encuentra hipertensión portal.^(173, 213)

La anastomosis previa de la cava suprahepática debe mantenerse, consiguiendo así un cilindro más largo que se anastomosa con el nuevo hígado, suturando la cava del primer donante con la del segundo.^(224, 226)

Se debe rehacer la anastomosis arterial, resecano la anterior y anastomosando la arteria del segundo donante con la del receptor. En caso de un injerto arterial ilíaco, puede ser preciso dejarlo. Si la pérdida del injerto ha sido por trombosis arterial, puede ser necesaria la reconstrucción con un injerto vascular.⁽²²⁴⁾

La vía biliar del primer donante debe researse cuando existe una colédoco-coledocostomía previa y, si es posible, realizar una reanastomosis entre la vía biliar del segundo donante y la del receptor y si no, realizar una colédoco-yeyunostomía. Si la anastomosis previa era una colédoco-yeyunostomía, hay que desmontarla para realizar una nueva "Y de Roux" sobre otra zona del yeyuno.^(224, 226)

Resultados

La supervivencia del reTHx ha mejorado, desde 14% al año antes de la introducción de la ciclosporina,⁽²²⁴⁾ pasando por 67% actuarial al año,⁽¹⁷³⁾ encontrándose ahora en 74.8%,⁽⁶⁹⁾ y 76% a los dos años.^(226, 226) Por otra parte, los resultados son peores que los de enfermos que reciben su primer órgano (74.8% frente a 86.6% al año),⁽⁶⁹⁾ pero son comparables al primer TH si se hace de forma electiva (90%)^(173, 224) y también después de los 6 meses de reTH.⁽²²⁴⁾ Asimismo, también parece que el empleo de FK 506 ha mejorado la supervivencia de los retrasplantados, llegando a 72% al año.⁽¹⁷⁶⁾

La supervivencia se ha correlacionado con:

1) La causa del fallo del injerto: Es mayor la morbimortalidad en los urgentes ^(173, 176, 224) y peor en fallo primario, aunque, a veces, con lesiones neurológicas residuales. ^(173, 224, 226)

2) El intervalo de tiempo entre TH y reTH: El reTH precoz (antes del tercer mes) tiene menor supervivencia que el reTH tardío (después del tercer mes). ^(173, 213, 226)

3) El estado del paciente en el momento del reTH: No hay supervivencia con el paciente en coma grado III o grado IV al entrar a quirófano. ^(69, 173, 226)

4) El número de órganos con función alterada: Peor cuantos más órganos tengan su función alterada (90% de mortalidad si fallan más de cuatro órganos). ^(69, 173, 226)

5) El tiempo de isquemia fría: con menos de 18 horas, tienen mejor pronóstico. ⁽¹⁷⁶⁾

6) El empleo de FK 506. ⁽¹⁷⁶⁾

No se relaciona, sin embargo, con la enfermedad originaria del primer trasplante. ^(173, 226)

La estancia media en UCI se alarga en los retrasplantados. ⁽¹⁷³⁾ Es posible que tengan menos incidencia de rechazos. ⁽¹⁷³⁾

Las causas más frecuentes de muerte son la sepsis, generalmente polimicrobiana, por sobreinmunosupresión, y el fallo multiorgánico. ^(213, 224, 226) Otras causas son repetición del fallo hepático debido a FPI, rechazo y trombosis de la arteria hepática, fallos técnicos, fallo cardíaco, insuficiencia pulmonar, infarto cerebral, etc. ^(213, 224)

Las causas más frecuentes de un tercer trasplante son el FPI, hipoxia persistente, y rechazo crónico similar al que inutilizó el primer injerto. ⁽²²⁴⁾

El fallo de un segundo injerto no excluye sobrevivir después de un tercero. ⁽²²⁴⁾ Mientras el paciente tenga una posibilidad razonable de supervivencia, se debe continuar con múltiples retrasplantes, debido a las tasas de supervivencia progresivamente mejores que se están logrando. ^(69, 226)

OBJETIVOS

OBJETIVOS

El trasplante de hígado ha supuesto un enorme avance en la comprensión y el tratamiento de la enfermedad hepática terminal, tanto crónica como aguda, y ha permitido un desarrollo importante en la cirugía hepática en general.⁽²³⁷⁾ Su utilización se ha incrementado espectacularmente desde su aceptación como procedimiento terapéutico por el Instituto Nacional de la Salud, en 1983, y dejara de ser procedimiento experimental.

Los diferentes avances en las técnicas quirúrgicas (hepatectomía meticulosa en el donante, técnicas en la reconstrucción de la vía biliar, mejoría de las soluciones de preservación, mayor control anestésico en el receptor, entrenamiento de los equipos quirúrgicos) y los avances en el tratamiento médico (introducción de nuevos inmunosupresores más seguros y potentes, mejor reconocimiento y tratamiento de los fenómenos de rechazo e infección) han contribuido a mejorar los resultado durante los últimos años.⁽²⁶⁰⁾

Uno de los mayores problemas que actualmente tienen los programas de Trasplante Hepático es la escasez de donantes para los pacientes en la lista de espera, pendientes de recibir un órgano para poder sobrevivir. La obligación de todos los médicos de alguna forma implicados en el trasplante hepático es el mejor aprovechamiento de los injertos disponibles. Esto sería factible trasplantando los hígados ofertados a los pacientes en los que mejor resultado se pudiera obtener. Para ello, se analizan las variables asociadas a un mal pronóstico con el objeto de conocerlas y así mejorar los resultados, evitando trasplantar a estos enfermos o, al menos, prevenir estos factores en caso de trasplantarlos.

Muy pocos autores han centrado su atención en las causas de la pérdida del injerto hepático,^(16, 17, 140, 209) generalmente haciendo hincapié en las pérdidas precoces (en los 10 primeros días postrasplante) o en las pérdidas tardías (más de un año de supervivencia del injerto). Menos autores aún han intentado desentrañar alguno de los factores predictores de esas pérdidas del injerto en los receptores de trasplante hepático, como son la influencia de la compatibilidad HLA donante-receptor.⁽¹²⁷⁾ Es muy difícil encontrar en la literatura médica internacional factores pronósticos para la pérdida del injerto en el TH.

Generalmente, el interés de estos estudios es meramente descriptivo, de forma que se limitan

a especificar las causas últimas de la pérdida del injerto (fallo primario, rechazo crónico, hepatitis, complicaciones arteriales, infecciones, etc.) y su relación con el tiempo, según sean precoces ⁽²⁰⁹⁾ o tardías.^(16, 17) Por tanto, no se aportan datos de interés que puedan indicar qué variables son las que han influido en el resultado final del trasplante hepático.

Hay una enorme cantidad de datos y variables que pueden influir en el desarrollo y el resultado de un trasplante de hígado, muchas de las cuales se escapan de nuestro control. Aún está pendiente descubrir qué factores y con qué fuerza son capaces de afectar el resultado de un trasplante hepático en cuanto a la supervivencia del injerto.

La realización de esta tesis doctoral tiene como objetivo determinar la influencia del mayor número posible de variables del futuro receptor de trasplante hepático, de variables relacionadas con el donante del injerto, de variables dependientes del trasplante mismo y de variables en relación con la evolución del paciente trasplantado tienen en el resultado del trasplante hepático. Este resultado del trasplante lo evaluamos, en este caso, según la supervivencia del injerto trasplantado, como máximo indicador de si un trasplante hepático concreto ha ido bien o por el contrario ha sido un fracaso.

La única variable dependiente que se utilizará en este estudio será "Injerto vivo", con dos categorías "no" y "sí". Esto quiere decir que solamente nos fijaremos en el resultado de cada trasplante hepático, independientemente de la suerte que haya corrido cada paciente tras la pérdida del injerto (retrasplante o fallecimiento). Ello es importante porque pensamos que, una vez superados los obstáculos técnicos, médicos y quirúrgicos, que supone el retrasplante, la mejor manera de alargar la supervivencia a los enfermos trasplantados es alargar la supervivencia de su hígado trasplantado.

De forma puntual, los objetivos concretos planteados en esta tesis doctoral serán los siguientes:

1) Estudio y registro de las múltiples variables dependientes del donante, del receptor, del trasplante hepático y de la evolución del mismo que puedan tener relación con la pérdida del injerto hepático.

2) Identificación, mediante un estudio univariable, de los factores independientes que tienen relación con el resultado del trasplante hepático y su significación estadística.

3) Identificación, mediante cuatro diferentes modelos de estudio multivariable, de los factores dependientes que tienen relación con el resultado del trasplante hepático y su grado de importancia como factores predictivos.

Los cuatro modelos de estudio serán:

- Modelo 1: Factores dependientes del donante.
- Modelo 2: Factores dependientes del receptor.
- Modelo 3: Factores dependientes del trasplante.
- Modelo 4: Factores dependientes del postoperatorio y seguimiento.

4) Conseguir en un determinado trasplante, con un número determinado de variables conocidas, ser capaces de cuantificar el riesgo que existe de pérdida del injerto hepático con el menor error posible.

5) Determinar en el tiempo las distintas causas de pérdida del injerto en el trasplante hepático, con expresión en una curva de análisis actuarial de supervivencia de los injertos.

MATERIAL Y METODOS

MATERIAL Y METODOS

METODOLOGIA EN LA SELECCION DE LA MUESTRA Y GRUPOS DE ESTUDIO

En el "*Hospital Universitario 12 de Octubre*", se realizó el primer trasplante hepático el 24 de abril de 1986. Hasta el 31 de diciembre de 1992, se habían realizado 302 trasplantes hepáticos.

MUESTRA

En este estudio, se analizan 238 trasplantes hepáticos realizados durante dicho período comprendido entre abril de 1986 y diciembre de 1992 en el "*Hospital Universitario 12 de Octubre*" y su seguimiento hasta el 31 de diciembre de 1994.

Cráterios de exclusión

Se han excluido 52 trasplantes hepáticos infantiles (menores de 14 años) y 12 trasplantes de los que no se disponen datos suficientes en múltiples variables o bien por ser trasplantes hepatorreñales, todo ello con el fin de homogenizar la muestra.

Características de la muestra

Se estudia el injerto trasplantado y su seguimiento, valorándose la influencia de retrasplante en la evolución del injerto.

Así, en los 238 trasplantes estudiados, tenemos 169 pacientes a los que se les puso un solo hígado; 27 pacientes, dos; y 5 pacientes, tres hígados. Es decir 201 primeros trasplantes, 32 retrasplantes y 5 re-retrasplantes.

La muestra está formada por 238 trasplantes realizados en 201 pacientes. Debido a que el objetivo es evaluar los factores que influyen sobre el injerto, de modo artificioso, consideramos como si se tratara de 238 enfermos. Así, respecto al sexo, están distribuidos de la siguiente forma: 144 (60.5%) son varones y 94 (39.5%) son mujeres; con una edad media de 45.5 ± 12.0 años (rango 16-67).

GRUPOS DE ESTUDIO

Para evaluar la influencia en el resultado del trasplante que tienen las distintas variables recogidas, se ha dividido la muestra, de 238 trasplantes, en dos grupos. El grupo A incluye a los pacientes con injertos "perdidos", bien por fallecimiento del paciente o bien por pérdida del injerto con necesidad de retrasplante. El grupo B incluye a los pacientes con injertos "vivos" o funcionantes en el momento del cierre del estudio, el 31 de diciembre de 1994.

De esta manera, nos encontramos pacientes trasplantados que forman parte del grupo A, que pierden el injerto, por ejemplo por rechazo crónico, que son retrasplantados, y que se incluyen también en el grupo B, por estar vivos con su segundo hígado en diciembre de 1994. Es importante notar que los grupos no son de pacientes, sino de trasplantes, de injertos, por ser ésta la única forma de analizar individualmente la evolución de cada trasplante. Naturalmente, a la hora del estudio, las variables preoperatorias de los enfermos retrasplantados que se han tenido en cuenta no son las que tenía el enfermo en el primer trasplante, sino las que tenía en el momento del segundo o tercero.

El grupo A está formado por 116 pacientes (48.7%), de los cuales 61 son varones y 55 son mujeres; con una edad media de 45.3 ± 12.4 años (rango 17-67).

El grupo B está formado por 122 pacientes (51.3%), de los cuales 83 son varones y 39 son mujeres; con una edad media de 45.7 ± 11.6 años (rango 16-64).

1) METODOLOGIA EN LA SELECCION DE LOS DONANTES

PROTOCOLO DE SELECCION DE DONANTES

Para la selección de los donantes se emplearon los criterios presentes en el **Protocolo de Trasplante Hepático Ortotópico del "Hospital Universitario 12 de Octubre"**; según el cual, los donantes debían presentar las siguientes características:

1) Pacientes con muerte cerebral (cumpliendo los requisitos expuestos en la Ley sobre extracción y trasplante de órganos, Ley 30/79).

2) Edad comprendida entre 6 meses y 60 años. Desde mayo de 1991, la edad no es un criterio de exclusión por sí misma, aceptándose donantes por encima de 65 años.

3) Causa de muerte cerebral:

- Traumatismo craneoencefálico, abierto o cerrado.
- Hemorragia intracraneal.
- Anoxia cerebral.
- Tumor cerebral primario.
- Intervención neuroquirúrgica.
- Accidente cerebrovascular agudo.

4) Criterios de función renal y estabilidad hemodinámica deseables:

- Presión arterial sistólica ≥ 100 mm Hg.
- Presión venosa central ≥ 5 cm H₂O.
- Presión parcial de O₂ ≥ 100 mm Hg, con una saturación arterial $\geq 95\%$.
- Hematocrito $\geq 30\%$, realizando transfusiones si es preciso.
- Diuresis ≥ 50 ml/h y creatinina sérica normal al ingreso; o alteraciones de ellas que respondan a medidas habituales de hidratación.
- Dopamina a dosis ≤ 10 μ g/Kg/min. También se aceptan a dosis $\leq 18-20$ μ g/Kg/min. Es la droga de elección si son necesarios los vasopresores.
- En caso de diabetes insípida, la pitresina debe emplearse con precaución, por la disminución del flujo esplácnico que puede producir.

5) Contraindicaciones:

- Infección (septicemia no tratada, sepsis intraabdominal, SIDA, hepatitis vírica, encefalitis vírica, síndrome de Guillain-Barré, tuberculosis activa).
- Drogadicción intravenosa, antecedentes de alcoholismo.
- Enfermedad hepatobiliar primaria o secundaria.
- Lesión traumática hepática, rotura visceral (debe valorarse).

- Enfermedad tumoral (excepto tumor cerebral primario).
- Intoxicación.
- Parada cardíaca.
- Hipotensión prolongada (tensión arterial sistólica < 60 mm Hg durante más de 20 minutos) o hipoxia prolongada.
- Cirugía abdominal o hepatobiliar previa (debe valorarse).
- Elevación de bilirrubina directa o de transaminasas (debe valorarse).
- Estancia en U. C. I. superior a 7 días (criterio relativo).

2) METODOLOGIA EN LA SELECCION DE LOS RECEPTORES

Los receptores son seleccionados por los médicos del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Organos Abdominales del hospital, con la colaboración del Servicio de Medicina del Aparato Digestivo y el Departamento de Medicina Interna (Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Cardiología), etc., en función de la etiología de la enfermedad, los informes previos de los pacientes, su situación actual y el pronóstico del paciente. Una vez aceptados como candidatos a trasplante hepático, los enfermos son valorados por los Servicios de Anestesiología y Reanimación, Cuidados Intensivos y Hematología.

PROTOCOLO DE ESTUDIO EN LOS RECEPTORES

El protocolo de estudio preoperatorio del futuro receptor de un trasplante hepático en el "*Hospital Universitario 12 de Octubre*" incluye:

- Evaluación clínica general.
- Estudio de la función respiratoria (pruebas de función respiratoria, espirometría y gasometría arterial basal, radiografía de tórax).
- Estudio del sistema cardiovascular (electrocardiograma, consulta al Servicio de Cardiología).
- Estudio urogenital (ecografía, exploración ginecológica).
- Estudio neurológico.
- Estudio oftalmológico.
- Estudio maxilofacial (ortopantomografía y consulta al Servicio de Cirugía Maxilofacial).
- Estudio inmunológico (tipaje HLA).
- Estudio del aparato digestivo (endoscopia si lo precisa, ecografía-doppler abdominal,

angiografía abdominal si fuese necesario, tomografía axial computadorizada en enfermedad tumoral).

- Estudio del aparato locomotor (exploración, radiografía de columna lumbosacra y manos).

- Estudios de laboratorio:

 - Hematología: Sistemático de sangre (hematocitometría), estudio de coagulación (actividad de protrombina, tiempo de cefalina, fibrinógeno y plaquetas).

 - Grupo sanguíneo ABO y Rh.

 - Bioquímica sanguínea (Glucosa, creatinina, amilasa, bilirrubina total, GOT, GPT, GGT, FA, LDH, sodio, potasio, proteínas totales, albúmina, colesterol, triglicéridos, ácido úrico, calcio, fósforo).

 - Proteinograma.

 - Magnesio, cobre y zinc en sangre y orina de 24 horas.

 - Colinesterasa.

 - Amoniemia.

 - Sistemático de orina (pH, densidad, glucosa, bilirrubina, cuerpos cetónicos, proteínas, sangre).

 - Aclaramiento de creatinina.

 - α -fetoproteína y antígeno carcinoembrionario -CEA- (en pacientes tumorales).

- Microbiología:

 - Serología de hepatitis A, B, C y D.

 - Serología de sífilis: RPR y hemaglutinación.

 - Serología viral: citomegalovirus, herpes simplex, varicela-zóster, virus de Epstein.Barr, toxoplasma, HIV).

 - Tuberculina.

 - Cultivos de heces, orina, frotis faríngeo, hemocultivos y cultivo vaginal.

- Gammagrafía ósea y CT toracoabdominal en pacientes tumorales.

METODOLOGIA EN EL MANEJO DE LA MUESTRA Y GRUPOS DE ESTUDIO

Con el fin de conseguir los objetivos propuestos, se registraron 185 variables de cada uno de los 238 trasplantes de la muestra y su se distribuyeron en el correspondiente de los dos grupos de estudio para, después, realizar un análisis comparativo uni y multivariable, con el fin de determinar las que influyen sobre la pérdida del injerto.

Las variables se consideraron: 1) Dependientes del donante y de su hígado. 2) Del receptor antes del trasplante. 3) Del período perioperatorio y el manejo del injerto. Y 4) Del postoperatorio y seguimiento de los pacientes trasplantados.

1) CARACTERISTICAS DE LOS DONANTES. VARIABLES ESTUDIADAS

Tabla III-1 *Variables estudiadas en los donantes.*

FACTORES DEPENDIENTES DEL DONANTE

Características clínicas

- Edad.
- Sexo.
- Causa de muerte.
- Tiempo de estancia en U.C.I.
- Parada cardíaca.
- Fiebre.
- Hemocultivos positivos.
- Transfusión de hemoderivados.
- Hipotensión arterial.
- Oliguria.

Tratamientos

- Administración de dopamina.
- Administración de Pitresín®.
- Administración de corticoides.
- Administración de antibióticos.

Datos de laboratorio

- Leucocitos.
- Hemoglobina.
- Plaquetas.
- Actividad de protrombina.
- Bilirrubina.
- GOT.
- GPT.
- GGT.
- FA.
- LDH.
- Proteínas totales.
- Albúmina.
- Glucosa.
- Creatinina.
- pO₂.

A continuación se describen las variables de los donantes que son objeto de estudio y se suman en la tabla III-1.

EDAD Y SEXO

La edad media de los donantes fue de 27.0 ± 13.0 años, con un rango de 5-67 años. El sexo de los donantes fue 145 varones (70.7%) y 60 mujeres (29.3%).

CAUSAS DE MUERTE

Las causas de muerte de los donantes fueron: 135 (66.5%) por traumatismo craneoencefálico cerrado; 37 (18.2%), hemorragia cerebral; 17 (8.4%), traumatismo craneoencefálico abierto o herida por arma de fuego; 8 (3.9%), accidente cerebrovascular agudo; 3 (1.5%), encefalopatía anóxica; 2 (1.0%), tumor cerebral y 1 (0.5%), intervención neuroquirúrgica.

ESTANCIA EN UCI

Los días de estancia de los donantes en la Unidad de Cuidados Intensivos, desde el ingreso hasta el momento del trasplante tuvo una media de 2.58 ± 2.32 días, con un rango de 0-15 días. Se contabilizó 0 cuando estuvieron menos de 12 horas.

EVOLUCION CLINICA EN UCI

En la historia clínica de los donantes, se hacía referencia a la existencia de una parada cardiorrespiratoria, con reanimación posterior, en 28 casos (14.3%).

50 donantes (25.5%) tuvieron fiebre durante su estancia en UCI, según estaba recogido en la historia clínica de los hospitales en los que estaban ingresados. Se consideró fiebre más de 37.5°C durante más de 8 horas.

Está constatado que 23 donantes (13%) tuvieron algún hemocultivo positivo en su evolución.

Hubo necesidad de transfusión, para su adecuado mantenimiento, a 68 (36.6%) de los donantes. La transfusión se realizó según los criterios de los distintos hospitales de procedencia de los donantes.

Asimismo, en algún momento presentaron hipotensión 84 donantes (43.1%), considerando como hipotensión una TA $< 90/60$ durante dos horas seguidas o más. Presentaron oliguria 51 donantes (26.3%). Se consideró oliguria una diuresis menor de 100 ml en 6 horas (< 400 ml/24h).

NECESIDADES FARMACOLOGICAS

Se tuvo en cuenta la utilización de dopamina en el donante. No necesitaron dopamina 62

donantes (32.0%), 109 donantes (56.2%) precisaron dopamina a una dosis menor de 10 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}$, y 23 donantes necesitaron dopamina a dosis de 10 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}$ o mayor.

También se miró la utilización de vasopresina, en 59 donantes (32.2%).

Se utilizaron corticoides en 46 donantes (25.0%) y antibióticos, generalmente de amplio espectro, en 83 donantes (44.9%).

ANALITICAS DEL DONANTE

Los valores analíticos normales se muestran en la tabla III-2.

TABLA III-2. Valores normales de laboratorio para la valoración de los donantes.

Leucocitos (U/mm ³)	3400-10000
Hemoglobina (g/dl)	13.6-17.5
Plaquetas (U/mm ³)	150000-450000
Actividad de protrombina (%)	85-100
Bilirrubina total (mg/dl)	0.1-1.2
GOT (U/l)	0-35
GPT (U/l)	0-35
GGT (U/l)	9-85
Fosfatasa alcalina (U/l)	41-133
LDH (U/l)	88-230
Proteínas totales (g/dl)	6.0-8.0
Glucosa (mg/dl)	60-115
Creatinina (mg/dl)	0.6-1.2
p _a O ₂ (mm Hg)	83-108
p _a CO ₂ (mm Hg)	36-44

Se han revisado una serie de parámetros analíticos en los donantes que se pensó que pudieran ser de interés en la evolución posterior del injerto hepático, ya que suelen ser utilizados para valorar la situación clínica del donante, específicamente la función celular sanguínea, la función renal, hepática y respiratoria.

A continuación, se especifican las variables que incluyen los parámetros analíticos que han sido recogidas en nuestro estudio:

La cifra media de leucocitos de la muestra fue de 13395 ± 5264 U/mm³ (rango: 3490-38000).

La cifra media de hemoglobina fue de 11.76 ± 2.42 mg/dl (rango: 6.0-18.9).

La cifra media de plaquetas fue de 197383 ± 94137 U/mm³ (rango: 16000-492000).

La cifra media de actividad de protrombina fue de 71.78 ± 19.33 % (rango: 23.0-100.0).

La cifra media de bilirrubina total fue de 1.05 ± 0.91 mg/dl (rango: 0.1-7.0).

La cifra media de GOT fue de 72.3 ± 72.9 U/l (rango: 48-500).

La cifra media de GPT fue de 55.8 ± 53.9 U/l (rango: 54-314).

La cifra media de GGT fue de 44.9 ± 55.8 U/l (rango: 50-262).

La cifra media de fosfatasa alcalina fue de 114.6 ± 82.5 U/l (rango: 36-440).

La cifra media de LDH fue de 411.0 ± 335.3 U/l (rango: 100-435).

La cifra media de proteínas totales fue de 5.7 ± 1.1 g/dl (rango: 2.4-8.7).

La cifra media de albúmina fue de 3.26 ± 0.55 g/dl (rango: 2.1-4.8).

La cifra media de glucosa fue de 157.1 ± 71.5 mg/dl (rango: 67-283).

La cifra media de creatinina fue de 1.1 ± 0.4 mg/dl (rango: 0.3-2.7).

La cifra media de presión parcial de oxígeno fue de 141.5 ± 93.5 mm Hg (rango: 65-493).

La cifra media de presión parcial de carbónico fue de 33.7 ± 6.8 mm Hg (rango: 15-30).

2) CARACTERISTICAS DE LOS RECEPTORES. VARIABLES ESTUDIADAS

A continuación se describen las variables de los receptores que son objeto de estudio y se suman en la tabla III-3.

EDAD Y SEXO

La muestra está formada por 238 trasplantes realizados en 201 pacientes; respecto al sexo, están distribuidos de la siguiente forma: 144 (60.5%) son varones y 94 (39.5%) son mujeres; con una edad media de 45.5 ± 12.0 años (rango 16-67).

Tabla III-3 Variables estudiadas en los receptores.

FACTORES DEPENDIENTES DEL RECEPTOR

Características clínicas

- Edad.
- Sexo.
- Antecedentes generales.
- Bebedor.
- Hemorragia digestiva alta:
 Por varices, gastritis, ulcus, epistaxis, sin filiar.
- Ascitis.
- Encefalopatía.
- Malnutrición.
- Estadio de Child.
- Infección hepática previa.
- Infección general previa.
- Infección actual.
- Intervenciones previas.
- Transfusión previa.
- Estatus UNOS.

Indicaciones del trasplante

- Causa del trasplante:
 Cirrosis alcohólica, cirrosis por virus B, cirrosis por virus C, otras cirrosis, otros diagnósticos, fallo del injerto previo, hepatocarcinoma o tumor maligno.
- Presentación.
- Necrosis.

Datos de laboratorio

- Leucocitos.
- Hemoglobina.
- Plaquetas.
- Actividad de protrombina.
- Bilirrubina.
- GOT.
- GPT.
- GGT.
- FA.
- LDH.
- Proteínas totales.
- Albúmina.
- Glucosa.
- Creatinina.

Serologías

- Antígeno HBs.
- Anticuerpo anti-HBc.
- Anticuerpo anti HC.

INDICACIONES PARA EL TRASPLANTE HEPATICO

La etiología de la indicación para el trasplante hepático se distribuyó de la siguiente forma:

- Cirrosis alcohólica: 65 pacientes (27.3%).
- Cirrosis por virus de la hepatitis B: 27 pacientes (11.4%).

- Cirrosis por virus de la hepatitis C: 35 pacientes (14.8%).
- Cirrosis biliar primaria: 15 pacientes (6.3%).
- Cirrosis biliar secundaria: 11 pacientes (4.6%).
- Cirrosis autoinmune: 2 pacientes (0.8%).
- Cirrosis criptogenética: 26 pacientes (10.9%).
- Hepatitis tóxica: 1 paciente (0.4%).
- Hepatopatía metabólica: 3 pacientes (1.3%).
- Tumor benigno: 3 pacientes (1.3%).
- Tumor maligno: 20 pacientes (8.4%), distribuidos de la siguiente forma:
 - Hepatocarcinoma: 17 pacientes (7.3%).
 - Displasia severa: 1 paciente (0.9%).
 - Colangiocarcinoma: 1 paciente (0.9%).
 - Angiosarcoma: 1 paciente (0.9%).
- Hidatidosis: 4 pacientes (1.7%).
- Traumatismo: 1 paciente (0.4%).
- Colangitis esclerosante: 4 pacientes (1.7%).
- Fallo hepático fulminante: 21 pacientes (8.8%).
- Poliquistosis hepática: 2 pacientes (0.8%).
- Síndrome de Budd-Chiari: 2 pacientes (0.8%).
- Fallo del injerto previo (retrasplante): 37 pacientes (15.5%), distribuidos así:
 - Recidiva de la enfermedad previa en el injerto, cirrosis: 2 pacientes (0.8%).
 - Fallo primario del injerto: 11 pacientes (4.6%).
 - Fallo hepático fulminante sobre el injerto: 1 paciente (0.4%).
 - Trombosis arterial: 2 pacientes (0.8%).
 - Rechazo crónico: 21 pacientes (8.8%).

Respecto a la presentación del fallo hepático por el que se indicó el trasplante hepático, se puede decir que 20 receptores (9.0%) no estaban en fallo hepático en el momento del trasplante, 37 pacientes (16.7%) presentaron fallo hepático fulminante o fallo hepático agudo, 5 pacientes (2.3%) presentaron fallo hepático subagudo y 159 pacientes (71.9%) estaban en fallo hepático crónico en el momento del trasplante.

ANTECEDENTES GENERALES

Al menos 88 pacientes (37.6%) tenían alguna enfermedad general crónica en el momento del trasplante, del tipo de la diabetes, hipertensión arterial, cardiopatía, broncopatía, nefropatía,

enfermedad inflamatoria o autoinmune, osteopatía, infección crónica, etc. Estas no se han estudiado individualmente, dado que se han escogido otros parámetros clínicos y analíticos para evaluar el estado actual del receptor en el momento del trasplante.

Nos encontramos con 88 pacientes (37.8%) que eran bebedores habituales, aunque no todos ellos fueron trasplantados por cirrosis alcohólica, sino por otras causas.

ANTECEDENTES DE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA

Se han registrado los antecedentes de sangrado digestivo del tracto superior, según su origen, de la forma siguiente: Varices esofágicas o gástricas, 75 pacientes (32.2%); gastritis erosiva, 21 pacientes (9.0%); ulcus gástrico o duodenal, 11 pacientes (4.7%); epistaxis, 5 pacientes (2.1%); y hemorragia digestiva alta sin filiar, 8 pacientes (3.4%).

SITUACION CLINICA

Se evaluó la cantidad de ascitis presente en el momento del trasplante. No tenían ascitis 72 pacientes (31.6%), era leve (menos de un litro) en 57 pacientes (25.0%), moderada (entre 1 y 3 litros) en 46 pacientes (20.2%) y severa (más de 3 litros) en 53 pacientes de la muestra (23.2%).

Respecto al grado de encefalopatía hepática,⁽²⁶⁴⁾ nos encontramos la siguiente distribución en la muestra: 110 pacientes (48.9%) no tenían encefalopatía, 50 pacientes (22.2%) la presentaban en grado I, 23 pacientes (10.2%) en grado II, 21 pacientes (9.3%) en grado III y 21 pacientes en (9.3%) grado IV.

La malnutrición se evaluó de forma subjetiva,⁽⁶⁴⁾ teniendo en cuenta cinco parámetros clínicos y cuatro signos de la exploración: Pérdida de peso, ingesta alimenticia, sintomatología gastrointestinal, capacidad funcional, necesidades energéticas, pérdida de grasa subcutánea, pérdida muscular, edema sacro y maleolar y ascitis. En base a estos parámetros, se consideran cuatro grados nutricionales: malnutrición ausente, leve, moderada y severa. Nos encontramos con malnutrición leve en 73 pacientes (32.4%), moderada en 39 pacientes (17.3%) y severa en 15 pacientes (6.7%). No tenían malnutrición 98 pacientes (43.6%).

El estadio clínico se determinó según la clasificación de Child-Pugh,⁽²⁰⁶⁾ para valorar el grado de insuficiencia hepática, que da una idea del estado evolutivo de la enfermedad. De esta forma, hubo 27 pacientes (12.1%) con Child A, 77 pacientes (34.5%) con Child B y 119 pacientes (53.4%) con Child C.

INFECCIONES PREVIAS

Se han tenido en cuenta las infecciones más frecuentes y graves en estos pacientes, como son la peritonitis primaria y la sepsis de origen biliar, así como otras infecciones generales importantes

en la historia y en el momento de la realización del trasplante.

Dentro de las infecciones hepatobiliares previas al trasplante, encontramos 170 pacientes (76.6%) que no habían padecido ninguna de ellas, 28 pacientes (12.6%) que tuvieron peritonitis primaria, 15 pacientes (6.8%) con sepsis biliar, 6 pacientes (2.7%) con hepatitis por citomegalovirus u otros virus oportunistas y 2 pacientes (0.9%) con colangitis.

Estudiando las infecciones generales previas al trasplante, nos encontramos con 162 pacientes (72.6%) que no habían padecido ninguna, 5 pacientes (2.2%) que tuvieron flebitis por catéter, 22 pacientes (9.9%) con infección de orina, 10 pacientes (4.5%) con neumonía, 6 pacientes (2.7%) con algún tipo de infección de la cavidad bucal o de los dientes, 3 pacientes (1.3%) con infecciones de la piel o tejidos blandos, 10 pacientes (4.5%) con sepsis o bacteriemia de origen distinto al biliar, 1 paciente (0.4%) con infección vaginal, 3 pacientes (1.3%) con infecciones bacterianas graves (cólera, tuberculosis) y 1 paciente (0.4%) con gastroenteritis bacteriana.

También hubo receptores con infección coincidente con el trasplante: 19 pacientes (8.5%) con flebitis por catéter, 8 pacientes (3.6%) con infección de orina, 1 paciente (0.4%) con neumonía, 4 pacientes (1.8%) con infección activa de la cavidad bucal o de piezas dentarias, 5 pacientes (2.2%) con sepsis de origen hepático y 1 paciente con infección vaginal activa. No tenían infección en el momento del trasplante 185 pacientes (83%). Los gérmenes causantes de la infección fueron: Bacterias en 36 casos (16.1%), virus en 2 casos (0.9%) y hongos en un caso (0.4%).

INTERVENCIONES PREVIAS

Se registraron los pacientes con intervenciones quirúrgicas previas, con especial hincapié en las realizadas en el hemiabdomen superior y más concretamente hepatobiliares, sobre todo si afectaban al hilio hepático (derivaciones bilioentéricas y derivaciones porto-cava), hecho que se asocia con la aparición de adherencias y el subsiguiente riesgo de hemorragia durante la hepatectomía del trasplante hepático, así como el alargamiento del tiempo de intervención.

Se había realizado una derivación portosistémica por hipertensión portal en 8 pacientes (3.6%), cirugía hepática directa previa en 45 pacientes (20.2%), cirugía biliar en 4 pacientes (1.8%), cirugía abdominal del compartimento superior (supramesocólico) en 15 pacientes (6.7%), otro tipo de cirugía abdominal en el compartimento inframesocólico en 17 pacientes (7.6%) y cirugía no abdominal en 11 pacientes (4.9%).

TRANSFUSIONES PREVIAS

Se registró el hecho de haber recibido antes del trasplante alguna transfusión de sangre o de hemoderivados, como indicativo de una peor situación previa. Así, nos encontramos con 146 pacientes (64.9%) que la habían recibido y 79 pacientes (35.1%) que no.

ESTATUS UNOS

La clasificación de la *United Network for Organ Sharing (UNOS)*, la organización que gestiona la donación y asignación de órganos para trasplante en Estados Unidos, establece grupos según el estadio funcional del individuo.⁽²³⁾ Así, los receptores son asignados a los siguientes grupos: Grupo I, permanece en su domicilio; grupo II, hospitalizado en planta; grupo III, ingresado en UCI; y grupo IV, ingresado en UCI con soporte vital.

De esta forma, se anotó el punto de partida de cada receptor en el momento de iniciarse el trasplante; en casa se encontraban 134 pacientes (59.8%), ingresados en el hospital en planta normal había 53 pacientes (23.7%), ingresados en una unidad de vigilancia intensiva pero sin necesidad de apoyo ventilatorio estaban 12 pacientes (5.4%) y en U.C.I. con ventilación mecánica había 25 pacientes (11.2%).

ANALITICAS DEL RECEPTOR

Se han revisado una serie de parámetros analíticos en los receptores que se pensó que pudieran ser de interés en la evolución posterior del injerto hepático, ya que suelen ser utilizados para valorar la situación clínica del paciente, específicamente la función celular sanguínea, la función renal, hepática y respiratoria. Los valores normales se especifican en la tabla III-4.

La cifra media de leucocitos de la muestra fue de 6908 ± 5174 U/mm³ (rango: 940-38000).

El porcentaje medio de neutrófilos fue de 65.2 ± 13.2 % (rango: 17-96).

El porcentaje medio de eosinófilos fue de 2.7 ± 2.7 % (rango: 0-13).

La cifra media de hemoglobina fue de 11.76 ± 2.70 mg/dl (rango: 6.0-17.0).

La cifra media de plaquetas fue de 119149 ± 89338 U/mm³ (rango: 19000-579000).

La cifra media de actividad de protrombina fue de 54.8 ± 22.5 % (rango: 5.0-100.0).

La cifra media de glucosa fue de 115.4 ± 65.0 mg/dl (rango: 33-510).

La cifra media de creatinina fue de 1.1 ± 0.9 mg/dl (rango: 0.1-9.9).

La cifra media de bilirrubina total fue de 11.0 ± 14.9 mg/dl (rango: 0.2-69.9).

La cifra media de GOT fue de 283.1 ± 563.9 U/l (rango: 14-4525).

La cifra media de GPT fue de 363.9 ± 1084.9 U/l (rango: 6-9999).

La cifra media de GGT fue de 262.7 ± 498.8 U/l (rango: 10-4264).

La cifra media de FA fue de 427.3 ± 633.0 U/l (rango: 26-3846).

La cifra media de LDH fue de 335.3 ± 479.0 U/l (rango: 32-4145).

La cifra media de proteínas totales fue de 6.45 ± 1.02 U/l (rango: 3.8-8.9).

La cifra media de albúmina fue de 3.27 ± 0.65 U/l (rango: 1.5-5.1).

La cifra media de presión parcial de oxígeno fue de 92.8 ± 25.7 mm Hg (rango: 73-302).

La cifra media de presión parcial de CO₂ fue de 32.9 ± 4.6 mm Hg (rango:34-45).

TABLA III-4. Valores normales de laboratorio en el Hospital "12 de Octubre".

Leucocitos (U/mm ³)	5000-10000
Hemoglobina (g/dl)	12.0-17.0
Plaquetas (U/mm ³)	150000-350000
Actividad de protrombina (%)	85.0-100.0
Bilirrubina total (mg/dl)	0.2-1.0
GOT (U/l)	5-45
GPT (U/l)	5-45
GGT (U/l)	3-52
FA (U/l)	98-295
LDH (U/l)	90-230
Proteínas totales (g/dl)	6.3-8.0
Albúmina (g/dl)	3.2-5.5
Glucosa (mg/dl)	70-110
Creatinina (mg/dl)	0.7-1.1
p _a O ₂	80-100
p _a CO ₂	36-44

SEROLOGIAS

Se han registrado los resultados de las serologías de los receptores para distintos virus así como para Toxoplasma, dentro del protocolo de selección de los mismos.

Serología del virus de la hepatitis A: Fue positiva en 5 pacientes (4.5%).

Serología del virus de la hepatitis B: Antígeno HBs: Fue positiva en 30 pacientes (13.8%).

Anticuerpo HBc: Fue positiva en 76 pacientes (37.4%).

Serología del virus de la hepatitis C: Fue positiva en 47 pacientes (33.3%).

Serología del citomegalovirus: Fue positiva en 117 pacientes (66.5%).

Serología del virus Herpes simplex: Fue positiva en 94 pacientes (59.9%).

Serología del virus Varicela-Zóster: Fue positiva en 90 pacientes (60.0%).

Serología del virus de Epstein-Barr: Fue positiva en 101 pacientes (63.5%).

Serología de Toxoplasma: Fue positiva en 63 pacientes (38.2%).

3) CARACTERISTICAS DEL PERIODO PERIOPERATORIO DEL TH. VARIABLES ESTUDIADAS.

A continuación se describen las variables dependientes del TH que son objeto de estudio y se suman en la tabla III-5.

COMPATIBILIDAD DONANTE-RECEPTOR

En la muestra, analizando la compatibilidad donante-receptor, nos encontramos con 197 trasplantes en los que el grupo sanguíneo ABO del donante y del receptor son isogrupo (87.9%), 20 trasplantes son compatibles (8.9%) y en 7 casos hubo que poner un órgano incompatible (3.1%) por la premura de la necesidad del órgano.

EXTRACCION HEPATICA EN EL DONANTE

En todos los casos, la extracción fue realizada por un equipo de la Unidad de Trasplantes del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Organos Abdominales del "*Hospital Universitario 12 de Octubre*".

Se empleó la técnica descrita por Starzl et al.,^(240, 241) en 1984, para la extracción multiorgánica. Así, se realiza una incisión xifopubiana, con esternotomía media en el caso de extracción cardiopulmonar, ampliada con una incisión transversa bilateral a nivel umbilical, rechazando los colgajos musculocutáneos hacia afuera. Así se obtiene un abordaje óptimo a toda la cavidad abdominal.

Se valora morfológicamente el hígado y se detectan las posibles anomalías vasculares. La

dissección se comienza liberando el colon derecho y la raíz del mesenterio, rechazándolos medial y cranealmente para dejar expuestas la aorta abdominal y la vena cava inferior infrarrenales. Se pasan ligaduras gruesas a su alrededor que servirán para la sujeción de las cánulas de perfusión. Se liga y se secciona la arteria mesentérica inferior en el origen. A nivel del extremo superior de la raíz del mesenterio, por encima de la vena renal izquierda, es posible identificar el origen de la arteria mesentérica superior, que se disecciona y rodea con ligaduras, ligándose más adelante, justo antes de la perfusión, siempre que no existan ramas hepáticas accesorias o aberrantes.

Se traslada el campo al compartimiento supramesocólico y se comienza la disección de las estructuras del hilio hepático. Se identifica y secciona el colédoco en su porción supraduodenal. Se disecciona la arteria hepática, ligando y seccionando las arterias gastroduodenal y gástrica derecha o pilórica. Se disecciona el tronco celíaco para independizar y seccionar las arterias gástrica izquierda o coronario-estomáquica y esplénica. Para exponer la vena porta, en su trayecto extrahepático, se secciona previamente el páncreas a nivel del istmo y se liga y secciona la vena gástrica izquierda.

Se completa la disección con el aislamiento de la aorta supracelíaca rodeándola a continuación mediante ligaduras.

La instalación de las cánulas para la perfusión de la solución de preservación se realiza tras la administración de 3-5 mg/kg de heparina sódica intravenosa. La perfusión portal se realiza a través de una cánula instalada en la vena esplénica o en la mesentérica superior. La perfusión arterial del hígado y de los riñones se realiza a través de una cánula situada en la arteria ilíaca derecha o en la aorta infrarrenal. Finalmente, se canula la vena cava infrarrenal para permitir la salida de sangre y solución de preservación. Previamente a la perfusión, se ligan la arteria y vena mesentéricas superiores, la arteria ilíaca izquierda (en caso de perfusión por ilíaca derecha) y la aorta supracelíaca, deteniéndose en ese momento el soporte anestésico.

La solución de preservación utilizada en nuestra muestra fue en 81 casos (36.8%) solución de Collins y en 139 casos (63.2%) solución de Wisconsin.

Durante el tiempo de perfusión, se liberan los ligamentos hepáticos y se seccionan, progresivamente, la aorta supracelíaca y la vena cava suprahepática con un parche de diafragma. Se realiza la liberación de la cara posterior hepática y de la aorta hasta la arteria mesentérica superior. Se secciona la vena cava infrahepática justo por encima de las venas renales. En la liberación retrohepática se suele incluir un parche de la glándula suprarrenal derecha.

CALIDAD DE LOS INJERTOS

Los cirujanos que realizaron la extracción calificaron la calidad del injerto, en cada caso, en función de sus características macroscópicas, aspecto visual, según una visión subjetiva apoyada en su experiencia. De esta forma, hubo 176 hígados (84.6%) calificados como "buenos", 7 hígados

(3.4%) considerados como "edematosos", 20 hígados (9.6%) con aspecto "isquémico", 3 hígados (1.4%) denominados "esteatósicos" y 2 hígados (1.0%) de apariencia "irregular".

La biopsia de "tiempo 0", realizada durante el implante del injerto, permitió diagnosticar la presencia o no de esteatosis: no la había en 154 cuñas (85.6%), era leve (<30%) en 19 biopsias (10.6%), moderada (30-60%) en 5 (2.8%) y esteatosis severa (>60%) en 2 (1.1%).

Además, esta biopsia fue válida para el estudio de las lesiones de preservación. La presencia de leucocitos neutrófilos en las interfases periportal y pericentral, el número de necrosis monocelulares diseminadas por el lobulillo y la existencia de necrosis hemorrágica pericentral son características anatomopatológicas que permiten graduar la lesión de preservación en "mínima" (grado 0), "leve" (grado 1), "moderada" (grado 2) y "severa" (grado 3). En nuestra muestra, encontramos 73 biopsias con lesión de preservación grado 0 (34.4%), 79 grado 1 (37.3%), 42 grado 2 (19.8%) y 18 grado 3 (8.5%).

Tabla III-5. *Variables estudiadas en el trasplante.*

FACTORES DEPENDIENTES DEL TRASPLANTE

Injerto del donante.

- Compatibilidad donante-receptor.
- Solución de preservación.
- Calidad del injerto. Aspecto visual.
- Esteatosis.
- Lesiones de preservación.

Tipo de trasplante.

- Trasplante total o parcial.
- Trasplante urgente o electivo.
- Duración del trasplante.
- Tiempo de isquemia fría.
- Tiempo de isquemia caliente.
- Tiempo de isquemia total.

Intervención quirúrgica.

- Estabilidad hemodinámica.
- Isquemia cerebral.
- *By-pass* veno-venoso.
- Trombosis portal.
- Lavado del injerto.
- Anastomosis de la arteria hepática.
- Anastomosis de la vía biliar.
- Desproporción donante-receptor.
- Necesidades transfusionales en el receptor. Concentrado de hematíes.
- Necesidades transfusionales en el receptor. Plasma fresco congelado.
- Necesidades transfusionales en el receptor. Plaquetas.
- Necesidades transfusionales en el receptor. Crioprecipitados.

Injerto del receptor.

- Producción de bilis.
- Coagulopatía persistente.

PREPARACION DEL INJERTO EN BANCO

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

Respecto al tipo de trasplante, se diferenció la utilización de un hígado completo como injerto, lo que sucedió en 211 casos (95.9%) y la utilización de un injerto parcial, mediante una hepatectomía en banco, debido a una franca desproporción de tamaño entre injerto y receptor, en 9 pacientes (4.1%).

PREPARACION DEL RECEPTOR

Una vez que el paciente acude al hospital para la realización del trasplante, se le mantiene en dieta absoluta, comenzando la siguiente preparación preoperatoria (salvo en casos de urgencia):

- Cateterización de vía venosa periférica.
- Solución oral antimicrobiana.
- Enemas de limpieza con paramomicina.
- Afeitado de cuello, axilas, tórax, abdomen, pubis, ingles y muslos.
- Lavado general con solución jabonosa de povidona yodada.
- Extracción de muestras sanguíneas para análisis.
- Cultivo de sangre, orina, heces y frotis faríngeo.

URGENCIA DEL TRASPLANTE

Se consideró la urgencia del trasplante sobre la base de enfermos que necesitaban un hígado en pocas horas ("Urgencia 0"), como para hepatitis fulminantes y fallos primarios, y enfermos en lista de espera habitual o preferente. Hubo 49 trasplantes (22.2%) realizados desde una "urgencia 0" y 172 (77.8%) trasplantes realizados de forma "electiva".

ANESTESIA Y ESTABILIDAD DEL RECEPTOR

Debido a que el trasplante se plantea como una intervención urgente, los pacientes no fueron premedicados en la planta y la inducción anestésica se realizó mediante una secuencia rápida.

Tras la preoxigenación durante 10 minutos y la administración de una dosis de 10 mg de atracurio, se realizó la inducción anestésica con 5 µg/Kg de fentanilo y 0.3 mg/Kg de etomidato. Se administró 1.5 mg/Kg de succinilcolina previamente a la instalación del tubo orotraqueal. El mantenimiento de la anestesia se realizó con fentanilo, besilato de atracurio, midazolam e isofluorano.

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

Los pacientes fueron ventilados mecánicamente, con una fracción inspirada de oxígeno del 50%. Los parámetros ventilatorios se ajustaron para conseguir una $p_a\text{CO}_2$ entre 30 y 35 mm Hg. Con el fin de minimizar el riesgo de embolismo aéreo y atelectasia, se aplicó una presión positiva al final de la espiración (PEEP) de 5 cm H_2O .

Durante la fase anhepática, se intentó mantener la PCP (presión en el capilar pulmonar) entre 5 y 7 mm Hg mediante la administración de cristaloides, sangre y plasma a un ritmo de 15-20 ml/kg/h. Si con la administración de volumen no se consiguió mantener una tensión arterial media igual o superior a 60 mmHg, en ausencia de hipocalcemia, se asoció dopamina en dosis entre 3 y 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y dobutamina en dosis entre 5 y 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Diez minutos antes de la reperfusión, se aumentó un 25% el volumen corriente del paciente y un minuto antes, se administraron 0.5 meq/kg de bicarbonato sódico y 500 mg de cloruro cálcico.

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

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

Durante la intervención quirúrgica sobre el receptor, se ha tenido en cuenta la estabilidad hemodinámica. Registrándose, de esta forma, 131 pacientes (58.2%) que se mantuvieron estables; 48 pacientes (21.3%) presentaron en algún momento hipotensión u oliguria, precisando mayor aporte de volumen; 35 pacientes (15.6%) presentaron inestabilidad hemodinámica y requirieron administración de drogas vasoactivas para su mantenimiento; y 11 pacientes (4.9%) registraron importantes alteraciones hemodinámicas y de la función miocárdica, incluyendo parada cardíaca revertida.

Se tuvieron también en cuenta los 10 pacientes (4.5%) con problemas médico-anestésicos que tuvieron problemas de isquemia cerebral en distintos grados, incluyendo las muertes intraoperatorias.

INTERVENCION EN EL RECEPTOR

La cirugía se inició con una incisión en "T invertida" o en "Mercedes", colocándose valvas

tractoras subcostales.

La hepatectomía comenzó con la liberación del hilio hepático, disecando la vía biliar, la arteria hepática y la vena porta; las dos primeras se ligaron y seccionaron a nivel de sus ramas derecha e izquierda para poder acceder a la vena porta, que sería ligada y seccionada posteriormente. Se procedió a la movilización del hígado mediante la sección del ligamento falciforme, ligamentos triangulares y coronario. La vena suprarrenal derecha se disecó y ligó a nivel de la desembocadura en la vena cava. Se disecaron la vena cava inferior suprahepática e infrahepática y, tras el clampaje de prueba, se procedió a realizar la hepatectomía total. En todos los casos, se procuró realizar una hemostasia cuidadosa del lecho hepático.

En los casos en los que se requirió la instalación de una bomba de circulación veno-venosa, se canalizaron quirúrgicamente la vena axilar izquierda, la vena safena interna izquierda y la vena porta. Se utilizó el by-pass veno-venoso en 73 pacientes (32.6%) y no se instaló en 151 (67.4%). Esta técnica se utilizaba de forma sistemática en el primer período del programa de Trasplante Hepático del "Hospital Universitario 12 de Octubre".

La instalación del injerto se inició con la anastomosis de la vena cava suprahepática con una sutura continua de polipropileno de 3/0. Posteriormente, se anastomosó la vena cava infrahepática con sutura de polipropileno de 5/0. La vena porta se anastomosó con sutura continua de polipropileno, de 7/0, la cara posterior y poliéster trenzado, de 7/0, con puntos sueltos, en la cara anterior. En los enfermos conectados a la bomba, una vez suturadas ambas cavas, se clampó el brazo portal del circuito y se anastomosó la vena porta. En algunos casos, se detectó una trombosis portal, requiriéndose maniobras intraoperatorias de repermeabilización del segmento venoso comprometido. Había trombosis portal completa en 10 pacientes (4.6%) y trombosis parcial en 18 pacientes (8.3%).

Tras finalizar las anastomosis venosas, se procedió a reperfundir el injerto. En los casos en los que se realizó lavado previo a la reperfusión, se instaló una cánula de perfusión en la vena porta por la que se perfundieron 500 cc de suero Ringer lactato o de sangre. No se realizó lavado en 54 casos (28.0%) y sí se hizo en 139 (72.0%).

La reconstrucción de la arteria hepática se completó con material trenzado irreabsorbible, de 7/0, en puntos sueltos. Para esta anastomosis se utilizaron múltiples combinaciones entre arterias de donante y arterias de receptor: 69 casos tronco celíaco con tronco celíaco (33.7%), 48 casos tronco celíaco con hepática común (23.4%), 10 casos tronco celíaco con hepática propia-gastroduodenal (4.9%), 41 casos arteria hepática con arteria hepática (20.0%), 26 casos arteria hepática con tronco celíaco (12.7%), 6 casos arteria esplénica con hepática (2.9%), y 5 casos otras reconstrucciones (2.5%).

La continuidad de la vía biliar se efectuó mediante anastomosis colédoco coledociana, con

protección de tubo de Kehr de silicona en 126 casos (56.0%), colédoco-coledocostomía primaria sin drenaje biliar en 66 casos (29.3%) o colédoco-yeyunostomía en 33 casos (14.7%). Se empleó para ello sutura de material reabsorbible trenzado, de 5/0.

Antes del cierre, se realiza una hemostasia cuidadosísima y se colocan 3 drenajes aspirativos, tipo Jackson-Pratt: En subfrénico derecho, subhepático y subfrénico izquierdo.

A pesar de intentarse la adecuación del tamaño del hígado donante con el tamaño del receptor, esto no fue posible en algunos casos. Así, existía una desproporción donante-receptor en 14 casos (6.5%).

NECESIDADES TRANSFUSIONALES EN EL RECEPTOR

También se tuvieron en cuenta las necesidades transfusionales durante el acto quirúrgico. Los pacientes de la muestra fueron transfundidos con una media de concentrado de hematíes de 20.77 ± 22.30 U (rango: 0-160), plasma fresco congelado de 22.48 ± 18.73 U (rango: 2-144), plaquetas de 7.34 ± 8.32 U (rango: 0-56) y crioprecipitados de 5.63 ± 7.74 U (rango: 0-50).

DURACION DEL TRASPLANTE

Se midió el tiempo total de la cirugía en el receptor (duración), resultando una media de 11.83 ± 3.29 horas (rango: 5-23).

TIEMPOS DE ISQUEMIA

El tiempo de isquemia fría se cronometró desde el momento en que se clampó la aorta en el donante y comenzó la perfusión hasta que se extrajo el injerto del líquido de preservación para iniciar el implante en el receptor. El tiempo medio de isquemia fría en los casos de la muestra fue de 292.4 ± 131.1 minutos (rango: 50-1057).

El tiempo de isquemia caliente comprendió desde el abandono de la solución de preservación helada hasta la perfusión venosa del injerto ya colocado en el receptor. El tiempo medio de isquemia caliente en la muestra fue de 69.9 ± 24.2 minutos (rango: 45-240).

El tiempo de isquemia total es la suma de los dos tiempos anteriores, es decir, desde el inicio de la perfusión en el donante hasta el desclampaje venoso en el receptor. En la muestra, la media de este tiempo fue de 362.8 ± 130.2 minutos (rango: 126-1120).

VALORACION DEL FUNCIONAMIENTO DEL INJERTO DURANTE EL TRASPLANTE

La valoración del funcionamiento del hígado trasplantado comenzó en el período intraoperatorio mediante la evaluación de la producción de bilis, tras la reperfusión del injerto, a través del colédoco aún sin anastomosar. Aunque es difícil de cuantificar y es subjetivo, el flujo de bilis, su viscosidad

y su coloración fueron útiles para calificar la producción como normal, escasa o nula. Los injertos estudiados presentaron una producción normal de bilis en 78.6% de los casos, escasa en 16.6% y nula en 4.8%.

La presencia de coagulopatía persistente, presentada tras la reperfusión, a pesar de la transfusión de hemoderivados, sugirió una alteración en la función del hígado. Nos encontramos con 37 pacientes (16.8%) que la presentaron y 183 (83.2%) que no tuvieron problemas en este sentido.

4) CARACTERISTICAS DEL PERIODO POSTOPERATORIO Y DEL SEGUIMIENTO. VARIABLES ESTUDIADAS.

A continuación se describen las variables dependientes del período postoperatorio y del seguimiento del TH que son objeto de estudio y se sumarizan en la tabla III-6 (1 y 2).

VALORACION DEL FUNCIONAMIENTO DEL INJERTO TRASPLANTADO

La valoración de la función del injerto durante el período postoperatorio inmediato se basó en parámetros clínicos (estado mental, estabilidad hemodinámica, estado metabólico) y de laboratorio (valoración de la integridad celular y de su capacidad de síntesis). Nuestra rutina incluyó la determinación diaria de GOT, GPT, GGT, FA, LDH, bilirrubina total, proteínas totales, albúmina y actividad de protrombina. En este estudio se han reflejado los valores en los días primero, tercero y séptimo postTH. Dicho perfil permite hacer una estimación razonable, junto con la evaluación clínica, de la función hepática.

La presencia de alteraciones precoces en la función del injerto se sospechó ante la presencia de cifras de GOT > 1500 U/l y actividad de protrombina < 60%, alteraciones en la producción de bilis y alteraciones hemodinámicas (tendencia al *shock*), alteraciones metabólicas (hipoglucemia), insuficiencia renal, acidosis metabólica y necesidad de ventilación mecánica. Ante la sospecha de disfunción primaria del injerto, fue necesario descartar otras complicaciones por medio de distintas técnicas. Dentro del diagnóstico diferencial, se encuentran las complicaciones vasculares (trombosis de la arteria hepática, trombosis de la vena porta), complicaciones biliares (fístula, estenosis) y rechazos. En estos casos, se realizó una ecografía-doppler abdominal, colangiografía y biopsia del injerto.

Se tuvo especial cuidado en identificar precozmente los pacientes con fallo primario y disfunción primaria del injerto, como una de las causas más importantes de pérdida precoz del injerto hepático.

Tabla III-6 (1). Variables estudiadas en el postoperatorio y seguimiento.

FACTORES DEPENDIENTES DEL POSTOPERATORIO Y SEGUIMIENTO

Analíticas en el primer día postrasplante.

- Bilirrubina.
- GOT.
- GPT.
- GGT.
- FA.
- LDH.
- Proteínas totales.
- Albúmina.
- Actividad de protrombina.
- Plaquetas.

Analíticas en el tercer día postrasplante.

- Bilirrubina.
- GOT.
- GPT.
- GGT.
- FA.
- LDH.
- Proteínas totales.
- Albúmina.
- Actividad de protrombina.
- Plaquetas.

Analíticas en el séptimo día postrasplante.

- Bilirrubina.
- GOT.
- GPT.
- GGT.
- FA.
- LDH.
- Proteínas totales.
- Albúmina.
- Actividad de protrombina.
- Plaquetas.

Manejo postoperatorio.

- Días de intubación.
- Anticoagulación.
- Estancia en UCI.
- Estancia hospitalaria.

Inmunosupresión.

- Número de bolos de corticoides.
- Día de inicio de la ciclosporina.
- ATG.
- Azatioprina.
- OKT₃.

Complicaciones.

Complicaciones relacionadas con el injerto.

- Fallo primario y disfunción primaria.
- Número de rechazos agudos.
- Rechazos agudos grado I.
- Rechazos agudos grado II.
- Rechazos agudos grado III.
- Rechazos agudos corticorresistentes.
- Rechazo crónico.
- Complicaciones biliares. Estenosis, fístula, peritonitis, colangitis, colestasis, hemobilia.
- Complicaciones vasculares. Estenosis arterial, trombosis arterial, trombosis portal.
- Reinfeción por virus B.
- Reinfeción por virus C.
- Recurrencia de la enfermedad.
- Enfermedad de novo.
- Hepatitis oportunista.

Tabla III-6 (2). *Variables estudiadas en el postoperatorio y seguimiento.*

Complicaciones.

Lesiones anatomopatológicas

- Necrosis centrolobulillar, necrosis portal, necrosis global total o parcial.
- Hepatitis crónica activa.
- Hepatitis crónica persistente.

Complicaciones no relacionadas con el injerto

- Infecciones.
- Infecciones bacterianas.
- Infecciones víricas.
- Infecciones fúngicas.
- Hemoperitoneo.
- Infección intraabdominal o absceso.
- Complicaciones gastrointestinales.
- Complicaciones cardiovasculares.
- Complicaciones pulmonares o pleurales.
- Complicaciones neurológicas.
- Complicaciones nefrológicas.
- *Complicaciones metabólicas.*
- Otras complicaciones.

Reintervenciones.

- Número de reintervenciones.
- Causas de reintervención. Hemorragia, fistula digestiva, absceso, reconstrucción, otras.

Reingresos.

- Número de reingresos.

Pérdida del injerto.

- Pérdida del injerto.
- Causa de retrasplante.
- Anatomía patológica del injerto perdido.

Mortalidad.

- Mortalidad de los pacientes.
- Causas de muerte.
- Autopsia.

Resultados analíticos.

Se han valorado las analíticas sanguíneas que permiten hacer una estimación razonable de la función hepática, en los días 1^º, 3^º y 7^º postrasplante: bilirrubina, GOT, GPT, GGT, FA, LDH, proteínas totales, albúmina, actividad de protrombina y plaquetas.

Los resultados se muestran en las tablas III-7, III-8 y III-9. Las unidades de los parámetros medidos que se muestran en las tablas anteriores son las siguientes: bilirrubina en mg/dl, GOT en U/l, GPT en U/l, GGT en U/l, FA en U/l, LDH en U/l, proteínas totales en g/dl, albúmina en g/dl, actividad de protrombina en % y plaquetas en U/mm³.

Tabla III-7. Analíticas en el primer día postrasplante.

Determinación	Media	Desviación estándar	Rango
Bilirrubina	7.61	± 7.50	0.4 - 59
GOT	699.8	± 1009.4	12 - 8050
GPT	626.6	± 910.3	35 - 8010
GGT	100.4	± 231.4	11 - 2240
FA	138.3	± 275.4	32 - 3286
LDH	675.5	± 656.8	18 - 5060
Proteínas totales	5.59	± 0.74	3.8 - 8.1
Albúmina	3.49	± 0.58	1.3 - 5.0
Act. de protrombina	55.8	± 19.1	17 - 100
Plaquetas	63871	± 40078	500 - 258000

Tabla III-8. Analíticas en el tercer día postrasplante.

Determinación	Media	Desviación estándar	Rango
Bilirrubina	7.77	± 8.18	0.7 - 57
GOT	367.1	± 651.0	14 - 4525
GPT	663.8	± 1032.7	6 - 8070
GGT	169.6	± 199.6	10 - 2110
FA	133.8	± 103.6	32 - 850
LDH	461.9	± 510.5	114 - 4145
Proteínas totales	5.65	± 0.67	3.2 - 7.6
Albúmina	3.40	± 0.55	2.1 - 5.2
Act. de protrombina	67.3	± 19.9	13 - 100
Plaquetas	57595	± 32634	15000 - 216000

Tabla III-9. Analíticas en el séptimo día postrasplante.

Determinación	Media	Desviación estándar	Rango
Bilirrubina	7.78	± 8.49	0.7 - 62.0
GOT	148.4	± 567.5	12 - 7728
GPT	279.9	± 272.8	10 - 2054
GGT	274.4	± 210.3	27 - 1620
FA	166.6	± 147.0	9 - 1446
LDH	380.1	± 1063.6	88 - 14580
Proteínas totales	5.35	± 0.65	3.7 - 7.4
Albúmina	3.15	± 0.50	2.1 - 5.4
Act. de protrombina	71.96	± 18.08	23 - 100
Plaquetas	85891	± 47089	13000 - 303000

MANEJO POSTOPERATORIO

Unidad de Cuidados Intensivos.

Una vez finalizada la intervención, el paciente pasa a la Unidad de Cuidados Intensivos. Inicialmente, los pacientes se mantuvieron en ventilación mecánica controlada y, progresivamente, pasaron a ventilación intermitente sincronizada. Luego, permanecieron intubados hasta que los criterios espirométricos, gasométricos y radiológicos fueron los indicados para la extubación (fuerza inspiratoria mayor de 20 cm de H₂O, volumen Tidal de al menos 5 ml/kg, capacidad vital igual o superior a 10 ml/kg, gasometría arterial y radiografía de tórax aceptables).

En nuestra muestra, la media de días de intubación fue de 4.74 ± 10.76 días (rango: 0-130), contando como 0 si estuvieron menos de 12 horas.

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

mediante la instalación de un catéter en la arteria radial.

Se realizó tratamiento de la hipertensión arterial cuando la presión arterial media fue mayor de 110 mm Hg, empleando nifedipina por vía sublingual o hidralazina intravenosa cuando la anterior fracasaba.

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

Se comenzó con nutrición parenteral total en las primeras 24 horas postoperatorias, mediante soluciones de aminoácidos esenciales y no esenciales al 50% (1000 ml/24 h) y dextrosa al 5% (1000 ml/24 h). Si aparecieron datos de evolución tórpida del injerto, se utilizaron soluciones pobres en aminoácidos aromáticos, evitando los lípidos durante los 10 primeros días. La alimentación oral se reanudó una vez resuelto el íleo paralítico postoperatorio, habitualmente hacia el tercer o cuarto día.

Se realizó profilaxis de la úlcera gastroduodenal mediante ranitidina a dosis de 50 mg/8 h i.v.

Se vigilaron diariamente la cantidad y el aspecto de los drenajes de Jackson-Pratt y del tubo en T de Kehr cuando estaba presente.

Hubo que realizar anticoagulación, primero con heparina sódica i.v. y posteriormente con acenocumarol, a los enfermos que tenían trombosis portal durante la cirugía. De esta forma, fueron anticoagulados 20 enfermos (9.2%).

Todos los medios de monitorización invasiva fueron retirados lo más pronto posible, y fueron sustituidos por una única vía central de múltiples lúmenes.

Durante los tres primeros días del postoperatorio, se realizaron analíticas cada 8 horas y, los siguientes días, cada 12 y 24 horas, salvo complicaciones. Se determinó: Hemoglobina y hematocrito, recuento y fórmula leucocitaria, iones (sodio, potasio, cloro y calcio), creatinina y amonio, glucosa, proteínas totales y albúmina, estudio de coagulación (actividad de protrombina, tiempo de cefalina, fibrinógeno y plaquetas), enzimas hepáticas (GOT, GPT, GGT, FA, LDH) y bilirrubina total, gasometría arterial. Se hizo radiografía de tórax diariamente. Se tomaron cultivos de sangre, orina, secreciones bronquiales, bilis y drenajes a su ingreso en U.C.I. y cada 72 horas, aún en ausencia de fiebre u otros signos infecciosos.

En nuestra muestra, la estancia en U.C.I. media fue de 7.7 ± 11.4 días (rango: 1-130).

Unidad de Cuidados Intermedios y planta.

Una vez extubado y hemodinámicamente estable, se trasladó cada paciente a la Unidad de Cuidados Intermedios, en la planta de Cirugía, donde permanecieron hasta ser retirados todos los fármacos de soporte, drenajes y vía central.

Posteriormente, pasaron a una cama de hospitalización en planta hasta estabilizarse la

alimentación oral y requerimientos de inmunosupresión. En nuestra muestra, la estancia hospitalaria media hasta el alta fue de 37.0 ± 28.8 días (rango: 10-253).

Siempre se prestó especial atención a la situación hemodinámica, respiratoria, nivel de conciencia, diuresis, fiebre y dolor abdominal. Se sacaron las analíticas precisas según el protocolo descrito, tanto para valorar la situación del paciente como para asegurarse del buen funcionamiento del injerto. Ante la sospecha de una infección vírica, bacteriana o fúngica, se realizaron cultivos y serologías específicas para determinar su origen, así como los estudios anatomopatológicos que fueron precisos. Ante la sospecha de una alteración no determinada en la función hepática, y con una adecuada coagulación, se realizó una biopsia hepática para diagnosticar dicha disfunción. Ante la sospecha clínica de las eventuales complicaciones, se realizaron las siguientes pruebas diagnósticas, siempre que fue necesario: Radiografía simple de abdomen, colangiografía trans-Kehr, percutánea o retrógrada endoscópica, arteriografía, ecografía y eco-doppler, CT abdominal.

PROFILAXIS INFECCIOSA

Todos los pacientes fueron sometidos a profilaxis antiinfecciosa desde la inducción anestésica mediante ceftazidima (1 g/12 h i.v.) y ampicilina (1 g/6 h i.v.) durante 48 horas, y descontaminación oro-rino-gástrica, compuesta por nistatina (2.100.000 UI), polimixina (100 mg), vancomicina (100 mg) y gentamicina (80 mg), administrados el 50% por boca y el otro 50% por sonda nasogástrica, cada 6 h y durante 20 días.

Todos los enfermos con el diagnóstico de enfermedad por CMV se trataron con ganciclovir, a dosis de 5 mg/kg/12 h, durante 21 días, en caso de neumonitis y, durante 14 días, en el resto de las formas clínicas. En caso de neumonitis, se asociaron 7 dosis de 2 ml/Kg de gammaglobulina específica anti-CMV; en caso de viremia asintomática, no se administró tratamiento. En ningún caso, se redujo la dosis de los inmunosupresores durante el tratamiento antivírico.

En los enfermos infectados por el virus de la hepatitis B, la profilaxis para evitar la reinfección se realizó mediante inmunización activa y pasiva. Se administraron 3 dosis de 40 μ g de la vacuna recombinante antes del trasplante, si fue posible, y dosis de refuerzo siempre que se consideró necesario. La inmunización pasiva se realizó mediante 10 ml de gammaglobulina i.m. intraoperatoria (5 ml en fase anhepática y 5 ml al finalizar la intervención), 5 ml al sexto día postrasplante y nuevas dosis siempre que el título de anti-HB_s fuera igual o menor a 100 U.

INMUNOSUPRESION

Los fármacos empleados en la pauta inmunosupresora fueron la ciclosporina A, los corticoides, la globulina antilinfocítica (GAT), la azatioprina y el OKT₃.

Se inició intraoperatoriamente con 500 mg de metilprednisolona al comienzo de la intervención,

500 mg después de la reperfusión y 250 mg/6 h. En el primer día de postoperatorio (día 0), se administró metilprednisolona a dosis de 1 mg/Kg/12 h y azatioprina a dosis de 1-2 mg/Kg/12 h. Al segundo día postoperatorio (día 1), se añadió ciclosporina A, si la función renal fue buena, a dosis de 1 mg/Kg/12 h por vía i.v. Al tercer día (día 2), se comenzó el descenso de esteroides hasta llegar a una dosis de 0.6 mg/Kg/12 h oral de prednisona hacia el séptimo u octavo días. La ciclosporina se administró por vía oral en cuanto se clampó el tubo de Kehr, en caso de presencia del mismo, o con el restablecimiento del tránsito oral, en su ausencia, y su dosis se reguló mediante la medición por RIA de niveles plasmáticos. Se consideraron niveles en rango terapéutico los situados entre 600-800 ng/ml durante el primer mes, 500-700 ng/ml hasta el sexto mes, 400-600 ng/ml hasta el primer año y 300-500 después del año.

Si apareció insuficiencia renal, se redujo o limitó el uso de ciclosporina A, y se emplearon sueros antilinfocíticos (GAT) o anticuerpos monoclonales OKT₃. En caso de utilizar GAT en lugar de azatioprina, se administró a dosis de 10 mg/Kg/24 h. La GAT se utilizó durante los primeros 10-14 días postrasplante en casos muy determinados (retrasplante por rechazo crónico previo, mala función renal, trasplante doble hepatorenal, etc.), suspendiéndose posteriormente. En caso de trombocitopenia y leucopenia, se limitó el uso de azatioprina y GAL, manteniendo sólo la inmunosupresión con ciclosporina y corticoides.

La administración de azatioprina se mantuvo a dosis de 50-75 mg/12 h hasta dos o tres meses después de la cirugía, salvo en los casos con episodios de rechazos frecuentes, en los que se mantuvo más tiempo. La metilprednisolona se utilizó a dosis de 20 mg/12 h hasta cumplir el tercer mes, 20 mg/24 h hasta el año y 10 mg/24 h indefinidamente.

El OKT₃ se administró durante 10-14 días, a la dosis de 5 mg/día, en adultos de más de 40 kg de peso.

Se ha revisado la utilización de distintos inmunosupresores en los pacientes de nuestra muestra. El día de inicio de la ciclosporina fue el primer día postoperatorio (día 0) en 23 pacientes (10.5%), el segundo (día 1) en 190 pacientes (86.4%) y el tercer día (día 2) en 7 pacientes (3.2%).

Se utilizó ATG como inmunoterapia en algún momento en 63 pacientes (29.0%).

Se utilizó azatioprina en 160 pacientes (73.7%).

No se utilizó OKT₃ en 156 pacientes (71.6%), se utilizó en una ocasión en 50 pacientes (22.9%), en dos ocasiones en 8 pacientes (3.7%), tres veces en 3 enfermos (1.4%) y una vez en 1 caso (0.5%).

COMPLICACIONES

Se han estudiado detalladamente todas las complicaciones que se pueden presentar tras el trasplante hepático y que, en algún momento determinado de la evolución, pueden desembocar en

la pérdida del injerto hepático y subsiguiente fallecimiento o necesidad de retrasplante y, también, las complicaciones generales no relacionadas directamente con el injerto o su funcionamiento, pero que pueden acabar con la vida del enfermo trasplantado y, por tanto, con su injerto hepático.

Complicaciones relacionadas con el injerto

Fallo primario y disfunción primaria.

La aparición en el postoperatorio precoz de un fracaso del funcionamiento del hígado, manifestado como un coma progresivo, coagulopatía, alteración marcada de la bioquímica hepática, oliguria, acidosis, *shock* cardiogénico, hiperpotasemia e hipoglucemia, se consideró como el desarrollo de un fallo primario del injerto. El fallo primario del injerto es la forma más seria de disfunción primaria del hígado trasplantado, el cual lleva a la muerte del paciente a menos que sea urgentemente retrasplantado durante los primeros 7-14 días postoperatorios.^(171, 203, 204, 224, 262)

La disfunción primaria inicial del injerto es una entidad clínica poco conocida y mal definida, representando una alteración límite en el período inmediato al trasplante. Estos injertos pueden recobrase tras el período inicial de disfunción o evolucionar desfavorablemente hacia un verdadero fallo primario.⁽²⁰³⁾

La disfunción primaria se caracteriza por la aparición de un postoperatorio inmediato prolongado y plagado de complicaciones que, en última instancia, pueden llevar a la necesidad de una sustitución urgente del hígado.

En nuestra muestra, nos encontramos con 16 injertos (7.8%) que desarrollaron fallo primario, 19 pacientes (9.3%) que padecieron disfunción inicial de su hígado trasplantado y 169 pacientes (82.8%) que no tuvieron problemas en este sentido.

Rechazo agudo.

El diagnóstico de rechazo agudo se realizó por la clínica (dolor, fiebre, molestias abdominales, etc.), pruebas de laboratorio (leucocitosis, hiperbilirrubinemia, aumento de enzimas hepáticas) y biopsia hepática, sin la cual no se llegó al diagnóstico de certeza. La triada diagnóstica histopatológica que definió el rechazo agudo fue: infiltrado inflamatorio portal mixto, endotelitis/flebitis y lesión ductal.

La intensidad del rechazo agudo se valoró en función de los cambios microscópicos existentes en la biopsia hepática:

- Compatible con rechazo: Infiltrado inflamatorio portal, sin endotelitis/flebitis y lesiones del epitelio biliar con afectación de menos del 50% de los ductos (se interpreta como rechazo si se han descartado otras causas de disfunción hepática).

- Grado I: Triada diagnóstica típica.
- Grado II: Las lesiones epiteliales aparecen en más del 50% de los ductos biliares.
- Grado III: se añaden arteritis y/o necrosis lobulillar confluyente y/o desaparición o destrucción de ductos biliares.

Se tuvieron presentes todos los rechazos agudos aparecidos desde el trasplante hasta la última revisión, su grado y el número de rechazos agudos corticorresistentes. No se tuvieron en cuenta los posibles rechazos agudos aparecidos después del retrasplante, puesto que se consideró como otro caso a partir de ese momento.

En nuestra muestra, la media de rechazos agudos sufridos por injerto fue de 1.29 ± 1.35 rechazos (rango: 0-7). No tuvieron ningún rechazo agudo 75 pacientes (33.8%), tuvieron un rechazo agudo 72 pacientes (32.4%), dos 35 pacientes (15.8%), tres 26 pacientes (11.7%), cuatro 8 pacientes (3.6%), cinco 3 pacientes (1.4%), seis 2 pacientes (0.9%) y siete 1 paciente (0.5%).

Los rechazos agudos grado I se distribuyeron de la siguiente forma: 140 (63.6%) no tuvieron ninguno, 59 (26.8%) tuvieron uno, 14 (6.4%) tuvieron dos y 7 (3.2%) tuvieron tres. La media fue de 0.49 ± 0.76 rechazos grado I por paciente (rango: 0-3).

Los rechazos agudos grado II se distribuyeron de la siguiente forma: 130 (59.1%) no tuvieron ninguno, 66 (30.0%) tuvieron uno, 20 (9.1%) tuvieron dos, 3 (1.4%) tuvieron tres y 1 (0.5%) tuvo cuatro. La media fue de 0.54 ± 0.75 rechazos grado II por paciente (rango: 0-4).

Los rechazos agudos grado III se distribuyeron de la siguiente forma: 201 (91.4%) no tuvieron ninguno, 14 (6.4%) tuvieron uno, 4 (1.8%) tuvieron dos y 1 (0.5%) tuvo tres. La media fue de 0.11 ± 0.41 rechazos grado III por paciente (rango: 0-3).

En cuanto a los rechazos agudos corticorresistentes, la distribución fue como sigue: 170 (76.6%) no tuvieron ninguno, 40 (18.0%) tuvieron uno, 9 (4.1%) tuvieron dos, 2 (0.9%) tuvieron tres y 1 (0.5%) tuvo cuatro. La media fue de 0.31 ± 0.64 rechazos agudos corticorresistentes por paciente (rango: 0-4).

Rechazo crónico.

El diagnóstico de rechazo crónico se basó en los hallazgos anatomopatológicos siguientes: endarteriopatía fibroproliferativa, necrosis segmentaria del epitelio biliar con ausencia de ductos en el espacio porta, infiltrado portal mononuclear leve o moderado, necrosis hepatocitaria y colestasis central a nivel lobulillar.

En nuestra muestra, el rechazo crónico se diagnosticó en 43 pacientes (19.3%).

Complicaciones biliares.

Se han registrado las diferentes complicaciones biliares en los pacientes de nuestra muestra: Estenosis biliar, 26 pacientes (11.9%); fístula biliar, 26 pacientes (11.9%); peritonitis biliar, 4 pacientes (1.8%); colangitis, 30 pacientes (13.7%); colestasis inespecífica, 35 pacientes (16.0%); y hemobilia, 3 pacientes (1.4%).

Complicaciones vasculares.

Se tuvieron en cuenta las complicaciones vasculares, presentes en 14 pacientes (6.4%), que son de gran gravedad y es necesario detectar con prontitud, ya que, con frecuencia llevan rápida e irremisiblemente a la pérdida del injerto y a la necesidad de un trasplante urgente; siendo éstas: 7 estenosis de la arteria hepática (3.2%) y 8 trombosis de la vena porta (3.7%). Un paciente desarrolló las dos complicaciones simultáneamente.

Reinfección por virus B y C.

Se determinaron el número de pacientes que presentaron reinfección por el virus de la hepatitis B o el de la C; considerando que existía una reinfección del injerto cuando aparecían lesiones hepáticas en la biopsia (hepatitis lobulillar, hepatitis crónica activa, hepatitis crónica persistente o cirrosis), junto con serología positiva, y, si se podía, se confirmaba mediante estudios histoquímicos de la muestra.

Tuvimos 29 pacientes con recurrencia de la hepatitis B, lo que supone un 13.2%, y 26 pacientes con recurrencia de la hepatitis C, que es un 11.8%.

Recurrencia de la enfermedad.

También hemos controlado el hecho de que haya recidivado la enfermedad causal del trasplante, fuera ésta la que fuese. Nos hemos encontrado con 46 pacientes (20.9%) que han tenido recurrencia de la enfermedad, que se desarrolló sobre el injerto hepático.

Enfermedad de *novo* sobre el injerto.

Contabilizamos las enfermedades desarrolladas sobre el injerto hepático trasplantado durante su evolución (enfermedad de novo) tales como: Tumores, 4 hepatocarcinomas (1.8%) y 5 neoplasias de otra estirpe (2.3%); un caso de toxicidad severa por fármacos (0.5%); 5 casos de hepatitis vírica B o C, en pacientes que no tenían previamente al trasplante enfermedad o serología para dichos virus (2.3%); un síndrome de Budd-Chiari (0.5%) y 2 casos de fibrosis portal (0.9%).

Además, hubo 20 pacientes (9.1%) que sufrieron una hepatitis oportunista sobre su injerto, fundamentalmente debidas al citomegalovirus.

Lesiones anatomopatológicas.

Se anotaron las biopsias hepáticas tomadas del injerto y se clasificaron según los hallazgos: 21 pacientes (9.7%) desarrollaron necrosis centrolobulillar; 13 pacientes (6.0%) padecían necrosis portal, y 8 pacientes (3.7%) tuvieron necrosis global del injerto, parcial o total.

Anotamos 4 pacientes (1.9%) que desarrollaron fibrosis del injerto. Y 6 pacientes tuvieron cirrosis hepática sobre el injerto.

Además, 28 pacientes (12.9%) tuvieron hepatitis crónica activa y 5 pacientes (2.3%) hepatitis crónica persistente.

Complicaciones no relacionadas con el injerto

Infecciones.

Se han registrado las infecciones que aparecieron desde el momento del trasplante hasta la última revisión. Se han eliminado las presentadas después del retrasplante, pero se tuvieron en cuenta en la evolución de ese nuevo injerto. Se han tenido en cuenta las infecciones en el primer trasplante como infecciones previas al trasplante, en los casos en que fueron retrasplantados.

En nuestra muestra, se produjeron infecciones de cualquier tipo en 141 pacientes (64.4%).

Los casos de infección bacteriana se sospecharon por la clínica y se confirmaron con cultivos (sangre, orina, exudados, etc.), pautándose antibióticos según el antibiograma. En caso de sospecha de sepsis bacteriana, se inició tratamiento empírico con una cefalosporina de tercera generación. Nos encontramos con 103 pacientes (47.0%) con infección bacteriana de algún tipo.

Tuvimos 79 pacientes (36.1%) con infecciones víricas que requirieron tratamiento específico. En los casos de infección por CMV sintomática (fiebre, artromialgias, dolor abdominal, ictericia, etc.), se confirmó la infección por aislamiento del virus después del cultivo de muestras de orina, sangre, esputo, tejido hepático, etc. En caso de resultados positivos, se inició un tratamiento con ganciclovir a dosis de 2.5 mg/Kg/8 h, durante 2 semanas. En caso de neumonitis, se asociaron 7 dosis de 2 ml/Kg de gammaglobulina específica anti-CMV. Las viremias asintomáticas no se trataron. Los enfermos con herpes oral se trataron con aciclovir por vía oral (200 mg, 5 veces al día) o intravenosa (a dosis de 5 mg/Kg/8 h) durante 10-14 días.

La infección fúngica se definió por los siguientes criterios: Evidencia histológica de invasión de tejidos en la biopsia o necropsia; cultivos positivos tomados de un tejido interno (sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido peritoneal) o de una biopsia; cultivos positivos de múltiples sitios (orina, herida, entre otros); presencia de levaduras, pseudohifas o cultivo positivo de una muestra obtenida por lavado bronquioalveolar con evidencia clínica y/o radiológica de neumonitis. La presencia de

levaduras en localizaciones aisladas (cavidad oral, tracto respiratorio superior, esputo, heces y orina) se consideró insuficiente para el diagnóstico de infección fúngica. Se definió como colonización el aislamiento o identificación de un hongo en una sola localización, en ausencia de enfermedad invasiva. Nos hemos encontrado con 63 pacientes (28.8%) con alguna infección fúngica en algún momento de su evolución. El tratamiento de una infección fúngica diagnosticada fue realizado con anfotericina B por vía intravenosa, mientras que las afecciones orales se trataron con nistatina oral a razón de $0.4-0.6 \times 10^6$ U/6 h.

Se controló la localización de la infección: 45 pacientes (20.5%) tuvieron una neumonía, 58 pacientes (26.5%) con infección de la orina, 18 pacientes (8.2%) con infecciones de la piel o de los tejidos blandos, 70 pacientes (32.0 %) con infección de la cavidad oral, incluido frotis faríngeo, 21 pacientes (9.6%) con infección de la herida.

Desarrollaron alguna bacteriemia 85 pacientes (38.8%), que en algunos casos se repitió, con la siguiente distribución: La media fue de 0.72 ± 1.34 bacteriemias por paciente (rango: 0-10).

El origen de la bacteriemia fue abdominal en 17 casos (7.8%), biliar en 18 casos (8.3%), pulmonar en 7 casos (3.2%), del catéter en 46 casos (21.1%), de la orina en 13 casos (6.0%), de la herida en 4 casos (1.8%) y tuvieron otro origen en 16 casos (7.4%).

Otras complicaciones quirúrgicas.

Tras las complicaciones biliares y vasculares, se anotaron también otras complicaciones que tienen que ver con la cirugía del trasplante, pero no con el injerto. Hubo hemoperitoneo importante en 10 casos (4.6%) e infección intraabdominal o absceso en 36 casos (16.5%).

Además, se registraron otras complicaciones quirúrgicas no directamente relacionadas con el acto de la cirugía del trasplante pero que, en muchas ocasiones, requirieron tratamiento quirúrgico para su resolución. Tuvimos 22 pacientes (10.1%) con complicaciones gastrointestinales de algún tipo (hemorragia gastrointestinal, perforación de víscera hueca, obstrucción intestinal, pancreatitis, infarto esplénico, etc).

Complicaciones médicas.

Se han tenido en cuenta también todas las complicaciones habidas en el seguimiento de cada trasplante, ya que muchas de ellas fueron determinantes en la evolución final del paciente y, consecuentemente, de su injerto trasplantado, entre las que destacamos:

1) Las complicaciones cardiovasculares importantes, como hipertensión arterial de difícil control, bradicardia, parada cardíaca, etc. Se consideró hipertensión cuando la tensión arterial sistólica superaba los valores normales normales para la edad, calculados según la fórmula de "100 + edad (años) = TA (mm Hg)" o cuando presentaba una tensión arterial diastólica mayor de 90 mm Hg. La

hipertensión se controló con dieta, reducción de la dosis de ciclosporina y administración de fármacos antihipertensivos. Hubo 45 pacientes (20.6%) en este grupo.

2) Las complicaciones pulmonares o pleurales las presentaron 70 enfermos (32.0%), como por ejemplo síndrome de *distress* respiratorio del adulto, broncoaspiración, derrame pleural importante (casi todos los pacientes desarrollaron derrame pleural en pequeña cantidad en los primeros días postrasplante), etc. Cuando se consideró un derrame pleural de más de 400 cc o bien con afectación gasométrica, se procedió a toracocentesis evacuadora.

3) Las complicaciones neurológicas, como encefalopatía, paresia, convulsiones, hipertensión intracraneal, etc., las desarrollaron de algún tipo 36 pacientes (16.5%). En muchas ocasiones hubo que reducir la dosis de drogas inmunosupresoras.

4) Las complicaciones nefrológicas, básicamente algún grado de insuficiencia renal aguda no sólo controlada con aporte de volumen, se registraron en 42 enfermos (19.3%). Se estableció la existencia de disfunción renal cuando la creatinina sérica fue mayor de 2.0 mg/dl. La nefropatía desarrollada se trató con reducción de la dosis de ciclosporina o sustitución por azatioprina.

5) Las Complicaciones metabólicas, del tipo de acidosis o alcalosis metabólicas importantes, hipokaliemia, hiperglucemias, etc. las presentaron 38 pacientes (17.4%). Se incluye diabetes mellitus desarrollada por el uso continuado de corticoesteroides.

6) Además, hubo otras complicaciones, divididas en complicaciones hematológicas (19 casos, 8.7%), toxicidad por fármacos (7 casos, 3.2%), hemorragia sin necesidad de intervención quirúrgica (6 casos, 2.8%), complicación osteoarticular (6 casos, 2.8%), neoplasia maligna (2 casos, 0.9%), complicaciones psiquiátricas, etc.

REINTERVENCIONES

Hubo que reintervenir a 75 pacientes (34.4%). La media de reintervenciones fue de 0.55 ± 1.19 reintervenciones por paciente (rango: 0-10).

Se determinó la frecuencia y las causas de reintervención que fueron: Hemorragia, 20 pacientes (9.1%); fístula digestiva, 4 pacientes (1.8%); absceso intraabdominal, 4 pacientes (1.8%); reconstrucción de alguna anastomosis, 34 pacientes (15.6%); y otras, 29 casos (13.2%), como son otras intervenciones no abdominales no relacionadas con la cirugía del trasplante, en 11 casos (5.0%), eventración postlaparotómica, en 16 pacientes (7.3%), y perforación intestinal a 2 pacientes (0.9%).

REINGRESOS

También se han contabilizado los reingresos sufridos por los pacientes por diversas causas. La media fue de 2.04 ± 1.89 reingresos por paciente (rango: 0-10).

PERDIDA DEL INJERTO

RETRASPLANTE

Se determinó la tasa de retrasplante de la muestra y en los dos grupos, sin considerarse la evolución de estos pacientes tras el retrasplante más que como casos nuevos.

Se consignaron la frecuencia y las causas que dieron lugar al retrasplante, que fueron 37 pacientes (15.5%), distribuido de la siguiente forma:

- Recidiva de la enfermedad previa en el injerto, 2 pacientes (0.8%).
- Fallo primario del injerto, 11 pacientes (4.6%).
- Fallo hepático fulminante sobre el injerto, 1 paciente (0.4%).
- Trombosis arterial, 2 pacientes (0.8%).
- Rechazo crónico, 21 pacientes (9.5%).

La distribución de los retrasplantes es como sigue: 27 pacientes que portaron dos injertos hepáticos y 5 pacientes que portaron tres injertos. Hubo 169 pacientes que se les trasplantó en una sola ocasión.

Anatomía patológica del injerto perdido.

Se estudió el informe del patólogo que recibió el injerto retirado, para confirmar la causa real de la pérdida del injerto. La Anatomía patológica del injerto se informó como sigue:

- Cirrosis, 2 hígados (0.9%).
- Fallo primario, 9 casos (4.0%).
- Fallo hepático fulminante, 1 caso (0.4%).
- Trombosis arterial, 4 casos (1.8%).
- Rechazo crónico, 21 casos (9.5%).

Evidentemente, clínicamente se valoraron como fallo primario 2 pacientes en los que, posteriormente en el análisis patológico, se demostró que la causa de la pérdida del injerto fue una trombosis arterial, que tiene un comportamiento clínico muy similar al fallo primario. Las dos recidivas de la enfermedad fueron dos cirrosis hepáticas postnecróticas por el virus de la hepatitis B, en dos pacientes que sufrieron su primer trasplante también por esa causa.

MORTALIDAD

Se ha analizado la mortalidad de la muestra bajo dos aspectos distintos. En primer lugar se atendió a la mortalidad global de la serie, es decir la mortalidad de los pacientes. Nos encontramos que, al finalizar el estudio, había 139 trasplantes con los pacientes vivos (58.6%) y 99 trasplantes con los pacientes muertos (41.4%), tras ese trasplante o tras los siguientes, en caso de

retrasplante. En total hay 139 pacientes vivos y 62 pacientes muertos, de la serie de 201 pacientes trasplantados.

En segundo lugar, se estudió la mortalidad de los injertos, es decir la pérdida del injerto, en la que se incluyen los injertos perdidos y enfermos salvados por el retrasplante más los injertos perdidos, sanos o no, por fallecimiento de su receptor. Nos encontramos con 122 injertos vivos (51.6%) al finalizar el estudio y 116 injertos perdidos (48.7%), de la serie de 238 trasplantes.

Las causas de muerte fueron las siguientes:

- Relacionadas con el injerto:

- Fallo primario, 2 pacientes (0.8%).
- Rechazo crónico, 5 pacientes (2.1%).
- Rechazo agudo, 1 paciente (0.4%).
- Cirrosis, 1 paciente (0.4%).
- Colangitis, 1 paciente (0.4%).
- Hepatitis crónica activa, 2 pacientes (0.8%).
- Hepatocarcinoma, 1 paciente (0.4%).
- Trombosis arterial, 1 paciente (0.4%).
- Trombosis portal, 2 pacientes (0.8%).
- Recidiva metastásica de su tumor hepático (cerebrales, pulmonares), 2 pacientes (0.8%).
- Fallo hepático fulminante, 2 pacientes (0.8%).
- Enfermedad del injerto contra el huésped, 1 paciente (0.4%).

- No relacionadas con el injerto:

- Infección (neumonía), 5 pacientes (2.1%).
- Infarto de miocardio, 3 pacientes (1.3%).
- Pancreatitis, 2 pacientes (0.8%).
- Fallo multiorgánico, 6 pacientes (2.5%).
- Sepsis, 21 pacientes (8.9%).
- Parada intraoperatoria, 6 pacientes (2.5%).
- Hemorragia, 2 pacientes (0.8%).
- Tromboembolismo pulmonar, 1 paciente (0.4%).
- Tumor primario (de pulmón, linfoma), 2 pacientes (0.8%).
- Síndrome de distress respiratorio del adulto, 2 pacientes (0.8%).

- Muertos en la evolución del segundo o tercer trasplante:

- Otras causas, 21 pacientes (8.9%).

AUTOPSIA

Se han recogido los informes de autopsia en los casos en los que se realizó, que fueron 58 pacientes, de los 62 fallecidos. Los resultados fueron los siguientes:

- Hepatitis aguda, 3 casos (1.3%).
- Colestasis inespecífica, 4 casos (1.7%).
- Necrosis hepática, 4 casos (1.7%).
- Necrosis centrolobulillar, 2 casos (0.9%).
- Esteatosis, 3 casos (1.3%).
- Cirrosis, 1 caso (0.4%).
- Rechazo crónico, 6 casos (2.6%).
- Hepatitis crónica activa, 2 casos (0.9%).
- Fallo primario, 1 caso (0.4%).
- Hepatocarcinoma, 1 caso (0.4%).
- Colangitis, 1 caso (0.4%).
- Hígado normal, 9 casos (3.8%).
- Hígado séptico, 10 casos (4.3%).
- Trombosis de la porta, 5 casos (2.1%).
- Isquemia, 3 casos (1.3%).
- Trombosis arterial, 3 casos (1.3%).

METODO ESTADISTICO

Todos los datos obtenidos se han introducido en una base de datos para su adecuado procesamiento. Esta base de datos fue realizada con el programa "dBase IV", de *Ashton-Tate Corporation*.

ESTADISTICA DESCRIPTIVA

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

VARIABLES CUANTITATIVAS

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

VARIABLES CUALITATIVAS

Las categorías de cada variable cualitativa fueron calculadas en cada grupo de estudio y expresadas en números absolutos (número de casos) y en frecuencias teóricas (porcentaje) por columnas y, posteriormente, comparadas estadísticamente.

ANALISIS UNIVARIABLE

VARIABLE DEPENDIENTE

La variable dependiente con la que se compararon las demás fue "Pérdida del injerto", teniendo dos categorías, "Sí" y "No".

VARIABLES CUANTITATIVAS

Para la comparación de variables cuantitativas, se utilizó la prueba test ANOVA (T de Student) cuando las varianzas fueron homogéneas. Si no fueron homogéneas las varianzas, se utilizó el test de Kruskal-Wallis (equivalente a Chi cuadrado). Se escogió entre los dos métodos gracias a la ayuda del test de Barlett.

Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos. Tienen mayor significación estadística los valores de $p < 0.01$ y $p < 0.001$. Los valores de $p > 0.05$ se consideraron

no significativos (N.S.).

VARIABLES CUALITATIVAS

Las variables cualitativas fueron comparadas utilizando la Odds Ratio para medir la fuerza de la asociación (riesgo relativo), con un intervalo de confianza mayor del 95%, y la prueba de Chi cuadrado para medir la significación estadística, mediante la p de Mantel-Haenszel o la p no corregida. Cuando la muestra fue pequeña, se utilizó la corrección de Yates.

Las variables cualitativas ordinales fueron comparadas utilizando el test de Kruskal-Wallis (equivalente a Chi cuadrado).

Cuando la Chi cuadrado no fue válida (N.V.), se reagruparon las categorías, con el fin de validar el estudio e intentar conseguir significación estadística.

Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos. Tienen mayor significación estadística los valores de $p < 0.01$ y $p < 0.001$. Los valores de $p > 0.05$ se consideraron no significativos (N.S.).

ANALISIS MULTIVARIABLE

Para estudiar la dependencia del suceso en estudio (la pérdida del injerto) de un número determinado de variables se utilizó un modelo de regresión logística. Los resultados se expresan por medio de una *Odds ratio* (razón de riesgo), que mide la fuerza de la asociación; intervalo de confianza, que expresa la precisión del riesgo estimado, y por una p , que indica el nivel de significación. La *Odds ratio* expresa el riesgo que confiere una determinada variable, por cada unidad de aumento de esa variable, ajustado o modificado por las demás variables incluidas en el modelo. Las *Odds ratio* que son mayores de 1 confieren a la variable un carácter de factor de riesgo para desarrollar la pérdida del injerto, mientras que las que son menores de 1 son considerados factores de protección contra su desarrollo. Una $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativa en el cálculo de la regresión logística.

El estudio de regresión logística lo hemos aplicado en cuatro modelos diferentes, intentando agrupar las variables en cada modelo según un ordenamiento lógico. El modelo 1 se aplicó con las variables que tenían que ver con las características de los receptores antes del trasplante. El modelo 2 agrupó a las variables del donante. El modelo 3 estudió todas las variables desarrolladas durante el acto del trasplante hepático. El modelo 4 incluyó las variables del receptor en la evolución y el seguimiento postrasplante. Dentro de cada modelo, se estudiaron las distintas variables, escogiendo finalmente para el estudio definitivo aquéllas que permitían un estudio con mayor número de casos

y con mayor capacidad predictiva.

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

MODELO 1.

FACTORES DEPENDIENTES DE LOS DONANTES

En los modelos de prueba, además de las definitivas, se incluyeron las siguientes variables: "Edad del donante" (años), "Hipotensión en el donante" (No/Sí), "Hemoglobina en el donante" (mg/dl) y "Administración de vasopresina al donante" (No/Sí).

Para el estudio de regresión logística multivariable, se escogieron como variables definitivas las siguientes: "Estancia en UCI del donante" (días), "Administración de dopamina al donante" (no/sí), "Bilirrubinemia del donante" (mg/dl), "GPT en el donante" (U/l), "Fosfatasa alcalina en el donante" (U/l), "Compatibilidad donante/receptor" (Isogrupo/Compatible/Incompatible). Las variables que no añaden ni modifican el riesgo aportado por las demás son automáticamente excluidas. Se tomó una significación umbral para entrar en el modelo de $p < 0.1$.

MODELO 2.

FACTORES DEPENDIENTES DE LOS RECEPTORES

En los modelos de prueba, se incluyeron, en distintas combinaciones, las siguientes variables y sus categorías: "Sexo" (Varón/mujer), "Antecedentes" (No/Hepáticos/Generales), "Bebedor" (Sí/No), "Ascitis" (No/Leve/Moderada/Severa), "Encefalopatía" (Otra/Grado IV), "Intervención previa" (Hepatobiliar/Otra), "Estatus UNOS" (Casa/Hospital/UCI/UCI-soporte vital), "Cirrosis alcohólica" (Sí/No), "Fallo de injerto previo" (No/Sí), "Presentación" (Fulminante/Otros), "Necrosis" (Sí/No), "Actividad de protrombina" (%), "Cirrosis por virus B" (No/Sí), "Cirrosis por virus C" (No/Sí), "Otras cirrosis" (No/Biliar primaria/Biliar secundaria/Autoinmune/Criptogenética), "Otros diagnósticos" (Hepatitis tóxica/Hepatopatía metabólica/Fallo hepático fulminante/Colangitis esclerosante/Tumor benigno/Tumor maligno/Hidatidosis/Traumatismo/Poliquistosis/Síndrome de Budd-Chiari), "Tumor maligno" (No/Displasia/Hepatocarcinoma/Colangiocarcinoma/Angiosarcoma), "Child" (A/B/C), "Transfusiones previas" (No/Sí), "Bilirrubina" (mg/dl), "GOT" (U/l), "GPT" (U/l) y "Proteínas totales" (mg/dl).

Para el estudio definitivo de regresión logística multivariable, se escogieron como variables las siguientes: "Sexo", "Fallo de injerto previo", "Presentación", "Bebedor", "Intervenciones previas", "Ascitis", "Encefalopatía", "Bilirrubina", "GPT" y "Estatus UNOS".

Las variables que no añaden ni modifican el riesgo aportado por las demás son automáticamente excluidas. Se tomó una significación umbral para entrar en el modelo de $p < 0.1$.

MODELO 3.

FACTORES DEPENDIENTES DEL TRASPLANTE HEPATICO

En los modelos de prueba, se incluyeron, en distintas combinaciones, las siguientes variables y sus categorías: "Compatibilidad" (Isogrupo/Compatible/ Incompatible), "Aspecto del hígado" (Isquémico/Bueno), "Lesiones de preservación" (Severa/Mínima + Leve + Moderada), "Tipo de trasplante" (Total/Parcial), "Urgencia" (No/Sí), "Estabilidad" (Estable/Hipotenso/Inestable/Parada), "Isquemia cerebral" (Sí/No), "Producción de bilis" (Normal/Escasa/Nula), "Coagulopatía" (Sí/No), "Perfusión" (Collins/Wisconsin), "Desproporción" (No/Sí), "Trombosis portal" (Sí/No) y "Esteatosis" (Mínima/Leve/Moderada/Severa).

Para el estudio de regresión logística multivariable, se escogieron como variables definitivas las siguientes: "Aspecto del hígado", "Tipo de trasplante", "Urgencia", "Estabilidad", "Coagulopatía", "Isquemia cerebral", "Desproporción", "Trombosis portal", "Producción de bilis" y "Lesiones de preservación".

Las variables que no añaden ni modifican el riesgo aportado por las demás son automáticamente excluidas. Se tomó una significación umbral para entrar en el modelo de $p < 0.1$.

MODELO 4.

FACTORES DEPENDIENTES DEL POSTOPERATORIO Y SEGUIMIENTO

En los modelos de prueba, se incluyeron, en distintas combinaciones, las siguientes variables y sus categorías: "GOT en el primer día" (U/I), "GPT en el primer día" (U/I), "LDH en el primer día" (U/I), "Actividad de protrombina en el primer día" (%), "GOT en el tercer día" (U/I), "GPT en el tercer día" (U/I), "LDH en el tercer día" (U/I), "Actividad de protrombina en el tercer día" (%), "Bilirrubina en el séptimo día" (mg/dl), "GOT en el séptimo día" (U/I), "GPT en el séptimo día" (U/I), "LDH en el séptimo día" (U/I), "Actividad de protrombina en el séptimo día" (%), "Tiempo de intubación" (días), "Estancia en UCI" (días), "Estancia hospitalaria" (días), "Inicio de ciclosporina" (día), "Función inmediata" (Buena/MFI/FPI), "Rechazos agudos grado III" (número), "Rechazo crónico" (No/Sí), "Complicaciones vasculares" (No/Sí), "Trombosis arterial" (No/Sí), "Trombosis portal" (No/Sí), "Infección VHB" (No/Sí), "Enfermedad de novo" (No/Sí), "Infecciones fúngicas" (No/Sí), "Complicaciones gastrointestinales" (No/Sí), "Complicaciones nefrológicas" (No/Sí) y "Reintervención por hemorragia" (No/Sí).

Para el estudio de regresión logística multivariable, se escogieron como variables definitivas las siguientes: "Función inicial", "GPT 1", "LDH 1", "GPT 3", "LDH 3", "GPT 7", "LDH 7", "Días

intubado", "Rechazos grado III", "Rechazo crónico", "Infección fúngica", "Hepatitis B", "Enfermedad nueva", "Complicación vascular", "Complicación gastrointestinal", "Complicación pulmonar", "Complicación nefrológica".

Las variables que no añaden ni modifican el riesgo aportado por las demás son automáticamente excluidas. Se tomó una significación umbral para entrar en el modelo de $p < 0.1$.

ANALISIS DE LA SUPERVIVENCIA

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

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

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

CALCULO DE LAS CURVAS DE SUPERVIVENCIA

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

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

RESULTADOS

RESULTADOS

ANALISIS UNIVARIABLE

FACTORES DEPENDIENTES DE LOS DONANTES

CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS DONANTES

EDAD

No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar la edad media de los donantes entre el grupo A y el grupo B, utilizando el Test de Kruskal-Wallis por no ser homogéneas las varianzas (tabla IV·1).

Tabla IV·1. Comparación de la edad de los donantes.

EDAD (años)	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Media ± DE	27.0 ± 13.0	28.9 ± 14.2	25.4 ± 11.6	p=0.15
Rango	5 - 67	5 - 67	7 - 61	N.S.

SEXO

No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre el sexo de los donantes en los dos grupos (tabla IV·2).

Tabla IV·2. Distribución según el sexo de los donantes.

SEXO	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Varón	145 (70.7%)	68 (73.1%)	77 (68.8%)	p=0.49
Mujer	60 (29.3%)	25 (26.9%)	35 (31.2%)	N.S.

CAUSA DE MUERTE

No hubo diferencias significativas entre los grupos respecto a la causa de muerte en los donantes (tabla IV-3). En este caso, no es aplicable la prueba de Chi cuadrado, por la distribución de los resultados de cada categoría.

Tabla IV-3. Distribución según la causa de muerte de los donantes.

CAUSAS	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
TCE cerrado	135 (66.5%)	62 (66.7%)	73 (66.4%)	p=0.73 N.V.
TCE abierto	17 (8.4%)	8 (8.6%)	9 (8.2%)	
ACVA	8 (3.9%)	4 (4.3%)	4 (3.6%)	
Tumor	2 (1.0%)	1 (1.1%)	1 (0.9%)	
Anoxia	3 (1.5%)	0 (0.0%)	3 (12.7%)	
Hemorragia	37 (18.2%)	18 (19.4%)	19 (17.3%)	
Neurocirugía	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	

TIEMPO DE ESTANCIA EN U.C.I.

En los dos grupos aparecía una estancia en U.C.I. muy similar, sin encontrarse diferencias significativas entre ellos (tabla IV-4).

Tabla IV-4. Comparación de la estancia (días) en U.C.I. de los donantes.

ESTANCIA	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Media \pm DS	2.6 \pm 2.3	2.5 \pm 2.0	2.6 \pm 2.5	p=0.79
Rango	0 - 15	0 - 11	1 - 15	N.S.

PARADA CARDIACA

No existió diferencia estadísticamente significativa al considerar la presentación de una parada cardíaca con posterior reanimación en los donantes (tabla IV-5).

Tabla IV-5. Comparación según la parada cardíaca de los donantes.

PARADA	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
SI	28 (14.3%)	14 (15.7%)	14 (13.1%)	p = 0.60
NO	168 (85.7%)	75 (84.3%)	93 (86.9%)	N.S.

FIEBRE

La presencia de hipertermia en los donantes no presentó una distribución con diferencias significativas al comparar los dos grupos estudiados (tabla IV-6).

Tabla IV-6. Comparación según la fiebre de los donantes.

FIEBRE	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
SI	50 (25.5%)	24 (27.0%)	26 (24.3%)	p = 0.67
NO	146 (74.5%)	65 (73.0%)	81 (75.7%)	N.S.

HEMOCULTIVOS POSITIVOS

El hecho de tener algún hemocultivo positivo el donante no afectó significativamente al resultado en los dos grupos (tabla IV-7).

Tabla IV-7. Comparación según los hemocultivos de los donantes.

HEMOCULTIVOS	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Positivos	23 (13.0%)	9 (11.3%)	14 (14.4%)	p = 0.53
Negativos	154 (87.0%)	71 (88.7%)	83 (85.6%)	N.S.

TRANSFUSION DE HEMODERIVADOS

No encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar si hubo que transfundir a los donantes o no en los grupos considerados en el estudio (tabla IV-8).

Tabla IV-8. Comparación según la transfusión a los donantes.

TRANSFUSION	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
SI	68 (36.6%)	34 (41.5%)	34 (32.7%)	p = 0.22
NO	118 (63.4%)	48 (58.5%)	70 (67.3%)	N.S.

HIPOTENSION ARTERIAL

No ha habido diferencias significativas en cuanto a la incidencia de períodos de hipotensión arterial en los donantes, al comparar entre los dos grupos (tabla IV-9).

Tabla IV-9. Comparación según la hipotensión en los donantes.

HIPOTENSION	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
SI	84 (43.1%)	41 (46.6%)	43 (40.2%)	p = 0.37
NO	111 (56.9%)	47 (53.4%)	64 (59.8%)	N.S.

OLIGURIA

Al comparar si existieron períodos de oliguria o no en los donantes de los dos grupos, no nos encontramos con diferencias estadísticamente significativas (tabla IV-10).

Tabla IV-10. Comparación según la oliguria en los donantes.

OLIGURIA	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
SI	51 (26.3%)	22 (24.7%)	19 (17.9%)	p = 0.25
NO	143 (73.7%)	67 (75.3%)	87 (82.1%)	N.S.

TRATAMIENTOS EN LOS DONANTES

ADMINISTRACION DE DOPAMINA

No ha habido diferencias significativas en cuanto a la dosis administrada de dopamina a los donantes (no necesitaron dopamina, dosis menor de 10 $\mu\text{g/Kg/día}$ y dosis de 10 $\mu\text{g/Kg/día}$ o mayor), ni tampoco ha habido diferencias significativas comparando las necesidades de dopamina, independientemente de la dosis utilizada (dopamina sí, dopamina no) (Tablas IV-11 y IV-12).

Tabla IV-11. Comparación según la cantidad de dopamina en los donantes.

DOPAMINA	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
No	62 (32.0%)	26 (29.5%)	36 (34.0%)	p = 0.29 N.S.
< 10 g/Kg	109 (56.2%)	49 (55.7%)	60 (56.6%)	
> 10 g/Kg	23 (11.8%)	13 (14.8%)	10 (9.4%)	

Tabla IV-12. Comparación según la utilización de dopamina en los donantes.

DOPAMINA	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
SI	122 (68.0%)	49 (65.3%)	60 (62.5%)	p = 0.70
NO	62 (32.0%)	26 (34.7%)	36 (37.5%)	N.S.

ADMINISTRACION DE VASOPRESINA

No hubo diferencia significativa al comparar la administración de Pitresín* en los donantes (tabla IV-13).

Tabla IV-13. Comparación según la utilización de vasopresina en los donantes.

VASOPRESINA	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
SI	59 (32.2%)	27 (32.2%)	32 (32.3%)	p = 0.98
NO	124 (67.8%)	57 (67.8%)	67 (67.7%)	N.S.

ADMINISTRACION DE CORTICOIDES

La administración de corticoides a los donantes, no se relacionó de forma significativa con la pérdida del injerto hepático (tabla IV. 14).

Tabla IV-14. Comparación según la utilización de corticoides en los donantes.

CORTICOIDES	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
SI	46 (25.0%)	22 (25.6%)	24 (24.5%)	p = 0.86
NO	138 (75.0%)	64 (74.4%)	74 (75.5%)	N.S.

ADMINISTRACION DE ANTIBIOTICOS

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre administrar antibióticos o no a los donantes y la pérdida del injerto hepático (tabla IV-15).

Tabla IV-15. Comparación según la utilización de antibióticos en los donantes.

ANTIBIOTICOS	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
SI	83 (44.9%)	42 (48.8%)	41 (41.4%)	p = 0.31
NO	102 (55.1%)	44 (51.2%)	58 (58.6%)	N.S.

DATOS DE LABORATORIO DE LOS DONANTES

LEUCOCITOS

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al número de leucocitos en la analítica del donante, según se ve en la tabla IV-16.

HEMOGLOBINA

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la hemoglobina en la analítica del donante, según se ve en la tabla IV-16.

PLAQUETAS

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al número de plaquetas en la analítica del donante, según se ve en la tabla IV·16.

ACTIVIDAD DE PROTROMBINA

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la actividad de protrombina en el estudio de coagulación del donante, según se ve en la tabla IV·16.

BILIRRUBINA TOTAL

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la bilirrubina total en el perfil hepático del donante, según se ve en la tabla IV·16.

GOT

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la GOT en el perfil hepático del donante, según se ve en la tabla IV·16.

GPT

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la GPT en el perfil hepático del donante, según se ve en la tabla IV·16.

GGT

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la gamma-GT en el perfil hepático del donante, según se ve en la tabla IV·16.

FA

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la fosfatasa alcalina en el perfil hepático del donante, según se ve en la tabla IV·16.

LDH

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la LDH en el perfil hepático del donante, según se ve en la tabla IV·16.

PROTEINAS TOTALES

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de las proteínas totales en la analítica sanguínea del donante, según se ve en la tabla IV·16.

Tabla IV-16 (1). Comparación según las pruebas de laboratorio de los donantes.

LABORATORIO	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Leucocitos (10 ³ /mm ³)	13.39 ± 5.26 (3.49-38.00)	13.77 ± 5.31 (3.49-35.50)	13.07 ± 5.23 (3.95-38.00)	p = 0.60 N.S.
Hemoglobina (mg/dl)	11.8 ± 2.4 (6.0-18.9)	12.0 ± 2.6 (6.0-18.9)	11.6 ± 2.3 (7.2-18.0)	p = 0.68 N.S.
Plaquetas (10 ³ /mm ³)	197.4 ± 94.1 (16.0-492.0)	188.3 ± 85.5 (33.0-450.0)	205.8 ± 101.3 (16.0-492.0)	p = 0.26 N.S.
Actividad de protrombina (%)	71.78 ± 19.33 (23.0-100.0)	71.35 ± 19.18 (31-100)	72.17 ± 19.58 (23-100)	p = 0.78 N.S.
Bilirrubina total (mg/dl)	1.05 ± 0.90 (0.1-7.0)	1.07 ± 1.01 (0.1-7.0)	1.02 ± 0.83 (0.1-4.9)	p = 0.054 N.S.
GOT (UI/l)	72.3 ± 72.9 (48-500)	77.1 ± 81.9 (10-500)	68.3 ± 64.5 (7-405)	p = 0.72 N.S.
GPT (UI/l)	55.8 ± 55.9 (54-314)	65.7 ± 66.4 (7-314)	47.4 ± 38.7 (7-204)	p = 0.07 N.S.
GGT (UI/l)	44.9 ± 55.8 (50-262)	41.9 ± 42.2 (5-219)	47.5 ± 65.3 (3-438)	p = 0.58 N.S.
FA (UI/l)	114.6 ± 82.5 (36-440)	115.7 ± 70.1 (3-367)	113.7 ± 92.0 (8-515)	p = 0.33 N.S.
LDH (UI/l)	411.0 ± 335.3 (100-435)	446.1 ± 382.8 (39-2170)	383.0 ± 291.6 (38-1370)	p = 0.44 N.S.
Proteínas totales (g/dl)	5.7 ± 1.1 (2.4-8.7)	5.7 ± 1.1 (3.7-6.7)	5.7 ± 1.1 (2.4-8.7)	p = 0.76 N.S.
Albúmina (g/dl)	3.3 ± 0.5 (2.1-4.8)	3.3 ± 0.6 (2.1-4.5)	3.2 ± 0.5 (2.1-4.8)	p = 0.31 N.S.
Glucosa (mg/dl)	157.1 ± 71.5 (67-283)	159.9 ± 79.4 (67-541)	154.5 ± 63.8 (71-389)	p = 0.66 N.S.

Tabla IV·16 (2). Comparación según las pruebas de laboratorio de los donantes.

LABORATORIO	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Creatinina (mg/dl)	1.1 ± 0.4 (0.3-2.7)	1.1 ± 0.4 (0.4-2.3)	1.1 ± 0.4 (0.3-2.7)	0.99 N.S.
pO ₂ (mm Hg)	141.5 ± 93.5 (65.0-493.0)	150.5 ± 99.8 (65-549)	134.0 ± 87.7 (75-648)	p = 0.28 N.S.

ALBUMINA

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la albúmina en la analítica sanguínea del donante, según se ve en la tabla IV·16.

GLUCOSA

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la glucemia en la analítica sanguínea del donante, según se ve en la tabla IV·16.

CREATININA

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la creatinina sérica en la analítica del donante, según se ve en la tabla IV·16.

pO₂

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la presión parcial de oxígeno (oxemia), en la gasometría arterial del donante, según se ve en la tabla IV·16.

FACTORES DEPENDIENTES DE LOS RECEPTORES

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS RECEPTORES

EDAD

No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar la edad media de los receptores entre el grupo A y el grupo B, utilizando el Test ANOVA al ser homogéneas las varianzas (tabla IV·17).

TABLA IV·17. Comparación de la edad de los receptores.

EDAD (años)	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Media ± DE	45.5 ± 12.0	45.3 ± 12.4	45.7 ± 11.5	p = 0.83
Rango	16-67	17-67	16-64	N.S.

SEXO

El sexo de los receptores ha demostrado ser estadísticamente significativo al ser comparados los dos grupos, como se aprecia en la tabla IV·18, con una significación menor de 0.05 ($P = 0.015$) y una fuerza de asociación (*Odds Ratio*) de 0.52, estando el intervalo de confianza entre $0.3 < OR < 0.92$, según la prueba de Chi cuadrado, para variables cualitativas.

Lo cual quiere decir que el hecho de ser varón "proteje" contra la pérdida del injerto, al estar la OR por encima de 1, mientras que el hecho de ser mujer es un factor de riesgo.

TABLA IV·18. Distribución según el sexo de los receptores.

SEXO	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Varón	144 (60.5%)	61 (52.6%)	83 (68.0%)	p = 0.015
Mujer	94 (39.5%)	55 (47.4%)	39 (32.0%)	OR = 0.52

ANTECEDENTES GENERALES

El hecho de haber padecido, previamente al trasplante, alguna enfermedad hepática, coincidente con la causante del trasplante hepático, distinta de la enfermedad causal del trasplante caso, se ha mostrado de una forma estadísticamente significativa "favorecedora" de la pérdida del injerto, como se muestra en la tabla IV·19., según la prueba de Chi cuadrado, para variables cualitativas.

Tabla IV·19. Comparación según los antecedentes generales de los receptores.

ANTECEDENTES	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
No	100 (42.0%)	43 (33.1%)	57 (46.7%)	p = 0.046
Hepáticos	50 (21.0%)	32 (27.6%)	18 (14.7%)	(p < 0.05)
Generales	88 (37.0%)	41 (35.3%)	47 (38.5%)	

Si agrupamos el hecho de no tener antecedentes de interés y tener enfermedad general no hepática por una parte y, por otra, haber padecido enfermedad hepática ("Hepáticos" con "No" + "Generales"), la significación estadística es mucho mayor, con una $p = 0.015$ usando la prueba de Chi cuadrado, una *Odds Ratio* de 2.2, con intervalo de confianza de $1.1 < OR < 4.44$.

Agrupando otras categorías entre sí, no encontramos significación estadística. Comparando "No" con "Hepáticos" + "Generales", resulta una $p = 0.13$. Comparando "Generales" con "No" + "Hepáticos", resulta una $p = 0.61$.

BEBEDOR

El hecho de no ser bebedor habitual (más de 80 g de etanol al día) antes del trasplante ha afectado al resultado de éste de forma significativa con una $p < 0.05$, según la prueba de Chi cuadrado, y una fuerza de asociación con *Odds Ratio* = 0.56 (intervalo de confianza: $0.32 < OR < 1$), como se ve en la tabla IV·20.

Tabla IV·20. Distribución según la variable "Bebedor".

BEBEDOR	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
SI	88 (37.8%)	35 (30.2%)	53 (43.4%)	p = 0.034
NO	145 (62.2%)	81 (69.8%)	69 (56.6%)	OR = 0.56

HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA

El hecho de haber padecido algún episodio de hemorragia digestiva alta (por varices, gastritis, ulcus, epistaxis o HDA sin filiar) no ha sido estadísticamente significativo en el resultado del trasplante, como se muestra en la tabla IV-21.

Tabla IV-21. Comparación según la presencia previa de hemorragia digestiva en los receptores.

H. D. A.	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Varices	75 (32.2%)	30 (26.1%)	45 (37.8%)	p = 0.055 (N.S.)
Gastritis	21 (9.0%)	10 (8.7%)	11 (9.2%)	p = 0.88 (N.S.)
Ulcus	11 (4.7%)	4 (3.5%)	7 (5.9%)	p = 0.39 (N.S.)
Epistaxis	5 (2.1%)	3 (2.6%)	2 (1.7%)	p = 0.62 (N.S.)
Sin filiar	8 (3.4%)	5 (4.3%)	3 (2.5%)	p = 0.44 (N.S.)

ASCITIS

Los distintos grados de ascitis han demostrado tener diferencias estadísticamente significativas en nuestro estudio, como se muestra en la tabla IV-22. Se ha utilizado el test de Kruskal-Wallis (equivalente a Chi cuadrado), para variables cualitativas ordinales. De esta forma, el grado de ascitis en aumento parece ser un factor de protección contra la pérdida del injerto.

Tabla IV-22. Comparación según el grado de ascitis de los receptores.

ASCITIS	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
No	72 (31.6%)	46 (40.3%)	27 (23.5%)	p = 0.009
Leve	57 (25.0%)	24 (21.0%)	33 (28.7%)	(p < 0.05)
Moderada	46 (20.2%)	25 (21.9%)	21 (18.2%)	
Severa	53 (23.2%)	19 (16.7%)	34 (29.6%)	

ENCEFALOPATIA

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas según el grado de encefalopatía del receptor antes del trasplante, como se ve en la tabla IV-23.

Sin embargo, agrupando las categorías y comparando "Grado IV" con "Otras", aplicando la prueba de Chi cuadrado para variables cualitativas, encontramos una diferencia estadísticamente significativa, con una $p=0.0086$ y *Odds Ratio* de 3.74 con intervalo de confianza de $1.21 < OR < 12.32$.

Tabla IV-23. Comparación según el grado de encefalopatía de los receptores.

ENCEFALOPATIA	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
No	110 (48.9%)	51 (46.4%)	59 (51.3%)	p = 0.129 N.S.
Grado I	50 (22.2%)	21 (19.1%)	29 (25.2%)	
Grado II	23 (10.2%)	11 (10.0%)	12 (10.4%)	
Grado III	21 (9.3%)	11 (10.0%)	10 (8.7%)	
Grado IV *	21 (9.3%)	16 (14.5%)	5 (4.3%)	*p = 0.008 (p < 0.01)

MALNUTRICION

En el análisis comparativo, no hay diferencias estadísticamente significativas, en lo que se refiere a la malnutrición (tabla IV-24).

Tabla IV-24. Comparación según el grado de malnutrición de los receptores.

MALNUTRICION	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
No	98 (43.6%)	51 (46.4%)	47 (25.2%)	p = 0.06 N.S.
Leve	73 (32.4%)	42 (38.2%)	31 (10.4%)	
Moderada	39 (17.3%)	12 (11.0%)	27 (8.7%)	
Severa	15 (6.7%)	5 (14.5%)	10 (4.3%)	

ESTADIO DE CHILD

En el análisis comparativo, no hay diferencias estadísticamente significativas, en lo que se refiere al estadio de Child-Pugh, como se muestra en la tabla IV-25.

Tabla IV-25. Comparación según el estadio de Child-Pugh de los receptores.

CHILD	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
A	27 (12.1%)	14 (13.2%)	13 (11.1%)	p = 0.96 N.S.
B	77 (34.5%)	35 (33.0%)	42 (35.9%)	
C	119 (53.4%)	57 (53.8%)	62 (53.0%)	

INFECCION BILIO-HEPATICA PREVIA

En el análisis comparativo, no hay diferencias estadísticamente significativas, en lo que se refiere al hecho de haber tenido una infección hepática previa al trasplante (además no es aplicable la prueba de Chi cuadrado). Incluso si agrupamos las categorías y comparamos "No" con "Sí" (*), tampoco muestra significación estadística, aunque sí sea aplicable la prueba, como se muestra en la tabla IV-26.

Tabla IV-26. Comparación según el tipo de infección hepática previa de los receptores.

INFECCION HEPATICA	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
No *	170 (76.6%)	87 (79.8%)	83 (73.5%)	p = 0.25 N.V.
Peritonitis primaria	28 (12.6%)	10 (9.17%)	18 (16.0%)	
Sepsis biliar-colangitis	16 (7.3%)	10 (9.2%)	6 (5.3%)	
Otra	1 (3.2%)	3 (2.7%)	4 (3.5%)	

INFECCION GENERAL PREVIA

El hecho de haber padecido una infección general (flebitis, infección de orina, neumonía, infección de la cavidad oral, infección de la piel y de los tejidos blandos, sepsis, infección vaginal, gastroenteritis aguda, etc.) previamente al trasplante no ha mostrado diferencias significativas, usando la prueba de Chi cuadrado, con una $p=0.33$. No es valorable la prueba de Chi cuadrado, por la dispersión de las categorías. Agrupando las categorías, tampoco se ha comprobado que exista diferencia estadística, como se ve en la tabla IV·27.

Tabla IV·27. Distribución según la variable "Infección general previa" con categorías agrupadas.

INFECCION GENERAL	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
SI	61 (27.4%)	35 (43.8%)	26 (23.0%)	$p=0.14$
NO	162 (72.6%)	75 (56.2%)	87 (77.0%)	N.V.

INFECCION ACTUAL

El hecho de padecer una infección en el momento del trasplante, no relacionada con la enfermedad hepática (flebitis, infección de orina, neumonía, infección de la cavidad oral, sepsis, infección vaginal, otra) no ha mostrado tampoco diferencias significativas, usando la prueba de Chi cuadrado, con una $p=0.48$, aunque el valor de Chi cuadrado está por encima de lo esperado y no es aplicable la prueba. Agrupando las categorías para validar la prueba, tampoco se ha comprobado que exista una diferencia estadística, como se ve en la tabla IV·28.

Tabla IV·28. Distribución según la variable "Infección actual" con categorías agrupadas.

INFECCION ACTUAL	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
SI	38 (17.0%)	21 (19.1%)	17 (15.0%)	$p=0.42$
NO	185 (83.0%)	89 (80.9%)	96 (85.0%)	N.S.

INTERVENCIONES PREVIAS

Las intervenciones quirúrgicas previas en el receptor no supusieron un factor de riesgo significativo cuando se compararon con los enfermos no intervenidos antes utilizando la prueba de

Chi cuadrado para variables cualitativas (tabla IV·29).

Tabla IV·29. Comparación según las intervenciones quirúrgicas previas en los receptores.

I.Q. PREVIAS	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
No	123 (55.2%)	55 (50.0%)	68 (60.2%)	p=0.16
Hipertensión portal	8 (3.6%)	3 (2.7%)	5 (4.4%)	N.S.
Hepática	45 (20.2%)	28 (25.5%)	17 (15.0%)	
Compartimento superior	15 (6.7%)	6 (5.5%)	9 (8.0%)	
Compartimento inferior	17 (7.6%)	8 (7.3%)	9 (8.0%)	
No abdominal	11 (4.9%)	6 (5.5%)	5 (4.4%)	
Biliar	4 (1.8%)	4 (3.6%)	0 (0.0%)	

Sin embargo, por diferencias apreciables a simple vista, decidimos agrupar las categorías con el fin de encontrar alguna diferencia significativa. En primer lugar, estudiamos la variable con la siguiente agrupación: "Intervención sobre el compartimento supramesocólico" ("Hipertensión portal" + "Hepática" + "Biliar" + "Otra") para compararla con "Otra" ("Inframesocólico" + "No abdominal" + "No intervención"). Aplicando la prueba de Chi cuadrado, no encontramos diferencias estadísticamente significativas, con una $p=0.12$.

En segundo lugar, agrupamos por una parte "Hepatobiliar" ("Hepática" + "Biliar") y por otra "Otra" ("Otra intervención sobre el compartimento supramesocólico" + "Hipertensión portal" + "Inframesocólico" + "No abdominal" + "No intervención"). En este caso, sí hubo diferencia significativa, con una $p<0.05$, con una *Odds Ratio* = 2.32 (intervalo de confianza $1.14 < OR < 4.76$), como se muestra en la tabla IV·30.

TABLA IV·30. Distribución según la variable "Intervenciones previas" con categorías agrupadas.

INTERVENCION PREVIA	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Hepatobiliar	49 (22.0%)	32 (29.1%)	17 (15.0%)	p=0.011
Otra o No	174 (78.0%)	78 (70.9%)	96 (85.0%)	(p<0.05)

TRANSFUSION PREVIA

Analizando la variable "Transfusión previa", no encontramos diferencias significativas (tabla IV-31).

Tabla IV-31. Distribución según la variable "Transfusión previa".

TRANSFUSION PREVIA	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
SI	79 (35.1%)	78 (70.9%)	68 (59.1%)	p = 0.064
NO	146 (64.9%)	32 (29.1%)	47 (40.9%)	N.S.

ESTATUS U.N.O.S.

En el análisis comparativo, hay diferencias estadísticamente significativas, en lo que se refiere al estatus según la clasificación de la UNOS, como se muestra en la tabla IV-32, con una $p < 0.001$, según la prueba de Chi cuadrado para variables cualitativas ordinales.

Tabla IV-32. Comparación del estatus de los receptores según la UNOS.

ESTATUS UNOS	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Casa	134 (59.8%)	55 (50.0%)	79 (69.3%)	p = 0.00054 (p < 0.001)
Hospital	53 (23.7%)	27 (24.5%)	26 (22.8%)	
UCI	12 (5.4%)	8 (7.3%)	4 (3.5%)	
UCI-LS	25 (11.2%)	20 (18.2%)	5 (4.4%)	

Tabla IV-33. Comparación del estatus de los receptores según la UNOS, con categorías agrupadas.

ESTATUS UNOS	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Casa-Hospital	187 (%)	82 (%)	105 (%)	p = 0.00041
UCI-UCI.LS	37 (%)	28 (%)	9 (%)	(p < 0.001)

Al agrupar las categorías, nos encontramos una asociación con mayor significación estadística, como se ve en la tabla IV-33.

INDICACIONES DEL TRASPLANTE

CAUSA DEL TRASPLANTE

Se han estudiado por separado, como variables independientes, algunas causas de trasplante en nuestra muestra, para aseverar mejor su posible significación estadística. En otros casos, por su baja frecuencia, se han agrupado para su estudio.

Cirrosis alcohólica

La cirrosis alcohólica ha demostrado tener significación estadística en la comparación de nuestros grupos, pero de forma que "protege" contra la pérdida del injerto, como se aprecia en la tabla IV-34. Se ha utilizado la prueba de la Chi cuadrado para variables cualitativas dicotómicas y da una significación con una $p < 0.01$, con una fuerza de asociación de $OR = 0.39$, con intervalo de confianza de $0.20 < OR < 0.75$.

Tabla IV-34. Distribución según la variable "Cirrosis alcohólica".

CIRROSIS ALCOHOLICA	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
SI	65 (27.3%)	21 (18.0%)	44 (36.0%)	$p = 0.0019$
NO	173 (72.7%)	95 (82.0%)	78 (64.0%)	$OR = 0.39$

Cirrosis por virus B

No ha tenido significación estadística la cirrosis por virus B en los dos grupos (tabla IV-35).

Tabla IV-35. Distribución según la variable "Cirrosis por virus B".

CIRROSIS VIRUS B	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
SI	27 (11.4%)	11 (9.5%)	16 (13.0%)	$p = 0.38$
NO	210 (88.6%)	105 (90.5%)	106 (87.0%)	N.S.

Cirrosis por virus C

No ha tenido significación estadística la cirrosis por virus C en los dos grupos (tabla IV-36).

Tabla IV-36. Distribución según la variable "Cirrosis por virus C".

CIRROSIS VIRUS C	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
SI	35 (14.8%)	18 (15.5%)	17 (14.0%)	p=0.73
NO	202 (85.2%)	98 (84.5%)	105 (86.0%)	N.S.

Otras cirrosis

No ha alcanzado significación estadística la comparación de otras cirrosis en los dos grupos de la muestra (tabla IV-37).

Tabla IV-37. Distribución según la variable "Otras cirrosis".

OTRAS CIRROSIS	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
NO	184 (77.3%)	94 (81.0%)	90 (73.8%)	p=0.63
Biliar primaria	15 (6.3%)	5 (4.3%)	10 (8.1%)	N.S.
Biliar secundaria	11 (4.6%)	4 (3.4%)	7 (5.7%)	
Autoinmune	2 (0.8%)	1 (0.9%)	1 (0.8%)	
Criptogénica	26 (10.9%)	12 (10.3%)	105 (11.4%)	

Otros diagnósticos

En la tabla IV-38, se muestra la distribución por grupos del resto de las indicaciones del trasplante, con excepción de los retrasplantes, que se estudian en otra variable independiente. No son comparables según la prueba de la Chi cuadrado.

Tabla IV-38. Distribución según la variable "Otros diagnósticos".

OTROS DIAGNOSTICOS	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Hepatitis tóxica	1 (0.4%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	p = N.V.
Hepatopatía metabólica	3 (1.3%)	1 (0.9%)	2 (1.6%)	
Tumor benigno	3 (1.3%)	2 (1.7%)	1 (0.8%)	
Tumor maligno	20 (8.4%)	12 (10.3%)	8 (6.6%)	
Hidatidosis	4 (1.7%)	2 (1.7%)	2 (1.6%)	
Traumatismo	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	
Colangitis esclerosante	4 (1.7%)	2 (1.7%)	2 (1.6%)	
Fallo hepático fulminante	21 (8.8%)	16 (13.8%)	5 (4.1%)	
Poliquistosis	2 (0.8%)	2 (1.7%)	0 (0.0%)	
S. Budd-Chiari	2 (0.8%)	0 (0.0%)	2 (1.6%)	

Fallo del injerto previo

Las causas de fallo del injerto previo en el receptor no parecieron demostrar diferencia cuando se compararon conjuntamente utilizando la prueba de Chi cuadrado (tabla IV-39).

Tabla IV-39. Distribución según las causas de fallo del injerto previo en los receptores.

FALLO INJERTO PREVIO	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
No	201 (84.5%)	90 (77.6%)	111 (91.0%)	p = 0.086
Recidiva	2 (0.8%)	1 (0.9%)	1 (0.8%)	
Fallo primario	11 (4.6%)	8 (6.9%)	3 (2.5%)	
Fallo fulminante	1 (0.4%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	
Trombosis arterial	2 (0.8%)	2 (1.7%)	0 (0.0%)	
Rechazo crónico	21 (8.8%)	14 (12.1%)	7 (5.7%)	

Sin embargo, por diferencias apreciables a simple vista, decidimos agrupar las categorías para investigar si había alguna diferencia significativa. De esta forma, estudiamos la variable con la siguiente agrupación: "No fallo de injerto previo" (es decir, primer trasplante) con "Fallo de injerto previo" (es decir, retrasplante). Aplicando la prueba de Chi cuadrado, sí hubo diferencia estadísticamente significativa, con una $p < 0.01$, con una *Odds Ratio* = 0.34 (intervalo de confianza $0.15 < OR < 0.78$), como se muestra en la tabla IV-40.

Tabla IV-40. Distribución según la variable "Fallo del injerto previo" con categorías agrupadas.

FALLO INJERTO PREVIO	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
NO	201 (84.5%)	90 (77.6%)	111 (91.0%)	$p = 0.0043$
SI	37 (15.5%)	26 (22.4%)	11 (9.0%)	OR = 0.34

Hepatocarcinoma y otros tumores malignos

Se ha estudiado también la significación estadística en el caso de dividir la categoría "Tumor maligno" en sus diferentes estirpes, sin que se puedan sacar conclusiones en este sentido, ya que no es aplicable la prueba de la Chi cuadrado (tabla IV-41).

Tabla IV-41. Comparación según las estirpes de tumor maligno.

TUMOR MALIGNO	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
No	217 (91.0%)	103 (88.8%)	114 (93.4%)	$p = N.V.$
Hepatocarcinoma	17 (7.3%)	10 (8.6%)	7 (5.7%)	
Displasia	2 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.8%)	
Colangiocarcinoma	1 (0.4%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	
Angiosarcoma	1 (0.4%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	

PRESENTACION DEL FALLO HEPATICO

Hemos encontrado que hay diferencia estadísticamente significativa al comparar la forma de presentación del fallo hepático entre los dos grupos, utilizando el test de la Chi cuadrado, con una

$p < 0.01$, como se ve en la tabla IV·42.

Tabla IV·42. Comparación según las presentación del fallo hepático.

FALLO HEPATICO	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
No	20 (9.0%)	8 (6.9%)	12 (9.8%)	$p = 0.0043$ ($p < 0.01$)
Fulminante	37 (16.7%)	28 (24.1%)	9 (7.4%)	
Subagudo	5 (2.3%)	2 (1.7%)	4 (3.3%)	
Crónico	159 (71.9%)	78 (67.2%)	97 (79.5%)	

La asociación estadística más fuerte, en este caso, viene dada por los malos resultados del fallo hepático fulminante, como se ve en la tabla IV·43, con una p aún más significativa ($p < 0.001$) al agrupar las otras categorías y aplicar la prueba de Chi cuadrado para variables cualitativas dicotómicas.

Tabla IV·43. Comparación según las presentación del fallo hepático, con categorías agrupadas.

FALLO HEPATICO	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Fulminante	37 (16.7%)	28 (24.1%)	9 (7.3%)	$p = 0.00036$ ($p < 0.001$)
Otras	201 (83.3%)	88 (75.9%)	113 (92.6%)	

NECROSIS HEPATICA

El hecho de que el hígado patológico resecado tuviera algún tipo de necrosis también ha resultado ser estadísticamente significativo al compararlo mediante la Chi cuadrado con los dos grupos en estudio, con una significación de $p < 0.05$ (tabla IV·44). No obstante, no puede ser aplicado este método por ser el valor de Chi cuadrado de 10.87, mientras que el esperado debía estar por debajo de 5.

Para poder validar el estudio, agrupamos las categorías con algún tipo de necrosis entre sí, encontrando una p aún más significativa ($p < 0.01$), como se ve en la tabla IV·45, aplicando la prueba de Chi cuadrado válida para variables cualitativas dicotómicas.

Tabla IV-44. Comparación según la variable "Necrosis del hígado reseado".

NECROSIS	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
No	206 (87.7%)	94 (81.0%)	115 (94.3%)	p = 0.012
Submasiva	12 (5.1%)	8 (6.9%)	4 (3.3%)	(p < 0.05)
Masiva	14 (6.0%)	11 (9.5%)	3 (2.5%)	N.V.
Isquémica	3 (1.3%)	3 (2.6%)	0 (0.0%)	

Tabla IV-45. Comparación según la presencia de necrosis en el hígado reseado.

NECROSIS	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
SI	29 (12.2%)	22 (19.0%)	7 (5.7%)	p = 0.0018
NO	209 (87.8%)	94 (81.0%)	115 (94.3%)	(p < 0.01)

DATOS DE LABORATORIO DE LOS RECEPTORES, PREVIOS AL TH

LEUCOCITOS

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al número de leucocitos en la analítica del receptor, según se ve en la tabla IV-46.

HEMOGLOBINA

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la hemoglobina en la analítica del receptor, según se ve en la tabla IV-46.

PLAQUETAS

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al número de plaquetas en la analítica del receptor, según se ve en la tabla IV-46.

ACTIVIDAD DE PROTROMBINA

Hemos encontrado diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor del porcentaje de actividad de protrombina en el estudio de coagulación del receptor, según se ve en la tabla IV-46, con una $p < 0.05$, según el test de Kruskal-Wallis (equivalente a Chi cuadrado).

BILIRRUBINA TOTAL

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la bilirrubina total en el perfil hepático del receptor, según se ve en la tabla IV-46.

GOT

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la GOT en el perfil hepático del receptor, según se ve en la tabla IV-46.

GPT

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la GPT en el perfil hepático del receptor, según se ve en la tabla IV-46.

GGT

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la gamma-GT en el perfil hepático del receptor, según se ve en la tabla IV-46.

FA

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la fosfatasa alcalina en el perfil hepático del receptor, según se ve en la tabla IV-46.

LDH

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la LDH en el perfil hepático del receptor, según se ve en la tabla IV-46.

PROTEINAS TOTALES

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de las proteínas totales en la analítica sanguínea del receptor, según se ve en la tabla IV-46.

Tabla IV-46 (1). Comparación según las pruebas de laboratorio de los receptores.

LABORATORIO	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Leucocitos (10 ³ /mm ³)	6.91 ± 5.17 (0.94-38.00)	7.25 ± 5.33 (0.94-33.00)	6.61 ± 5.33 (1.25-38.00)	p = 0.62 N.S.
Hemoglobina (mg/dl)	11.8 ± 2.0 (6.0-17.0)	11.6 ± 2.0 (7.5-17.0)	11.9 ± 2.0 (6.0-16.0)	p = 0.63 N.S.
Plaquetas (10 ³ /mm ³)	119.1 ± 89.3 (19.0-579.0)	114.9 ± 87.0 (21.0-504.0)	123.1 ± 91.6 (19.0-579.0)	p = 0.50 N.S.
Actividad de protrombina (%)	54.81 ± 22.50 (5.0-100.0)	51.17 ± 24.61 (8.0-100.0)	58.04 ± 19.99 (5.0-100.0)	p = 0.046 (p < 0.05)
Bilirrubina total (mg/dl)	11.01 ± 14.97 (0.2-69.9)	13.72 ± 16.51 (0.4-69.9)	8.66 ± 13.11 (0.2-62.0)	p = 0.099 N.S.
GOT (UI/l)	283.1 ± 563.9 (14-4525)	343.2 ± 622.6 (16-4525)	231.5 ± 505.1 (14-4390)	p = 0.074 N.S.
GPT (UI/l)	363.9 ± 1084.9 (6-9999)	496.3 ± 1325.4 (6-9999)	248.4 ± 808.0 (7-8070)	p = 0.072 N.S.
GGT (UI/l)	262.7 ± 498.8 (10-4264)	284.0 ± 499.3 (14-2661)	244.5 ± 499.7 (10-4264)	p = 0.57 N.S.
FA (UI/l)	427.3 ± 633.1 (26-3846)	448.0 ± 726.0 (26-3846)	409.4 ± 542.6 (44-3345)	p = 0.27 N.S.
LDH (UI/l)	335.3 ± 479.0 (32-4145)	385.4 ± 557.2 (32-4145)	293.9 ± 400.8 (59-3200)	p = 0.18 N.S.
Proteínas totales (g/dl)	6.45 ± 1.02 (3.8-8.9)	6.32 ± 1.02 (3.8-8.9)	6.57 ± 1.01 (3.8-8.5)	p = 0.072 N.S.
Albúmina (g/dl)	3.27 ± 0.65 (1.5-5.1)	3.21 ± 0.66 (1.5-4.8)	3.32 ± 0.64 (2.1-5.1)	p = 0.23 N.S.

Los valores de la tabla son la media ± la desviación estándar y, entre paréntesis, el rango (mínimo-máximo).

Tabla IV-46 (2). Comparación según las pruebas de laboratorio de los receptores.

LABORATORIO	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Glucosa (mg/dl)	115.4 ± 65.0 (33-510)	121.6 ± 77.5 (33-510)	109.9 ± 50.8 (50-444)	p = 0.99 N.S.
Creatinina (mg/dl)	1.11 ± 0.91 (0.1-9.9)	1.12 ± 0.77 (0.2-4.0)	1.09 ± 1.02 (0.1-9.9)	p = 0.61 N.S.

Los valores de la tabla son la media ± la desviación estándar y, entre paréntesis, el rango (mínimo-máximo).

ALBUMINA

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la albúmina sérica del receptor, según se ve en la tabla IV-46.

GLUCOSA

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la glucemia del receptor, según se ve en la tabla IV-46.

CREATININA

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la creatinina sérica del receptor, según se ve en la tabla IV-46.

SEROLOGIAS

SEROLOGIA DE LA HEPATITIS B

Antígeno HBs

No hay diferencia significativa según la serología pretrasplante para el antígeno de la hepatitis B, HBs, como se ve en la tabla IV-47.

Anticuerpo anti-HBc

No hubo diferencia significativa según la serología pretrasplante para el anticuerpo de la hepatitis B, anti-HBc, como se ve en la tabla IV-48.

Tabla IV-47. Comparación según la serología para el antígeno HBs.

HBs	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Positiva	30 (13.8%)	15 (14.6%)	15 (13.0%)	p = 0.75
Negativa	188 (86.2%)	88 (85.4%)	100 (87.0%)	N.S.

Tabla IV-48. Comparación según la serología para el anticuerpo anti-HBc.

Anti-HBc	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Positiva	76 (37.4%)	37 (39.4%)	39 (35.8%)	p = 0.60
Negativa	127 (62.6%)	57 (60.6%)	70 (64.2%)	N.S.

SEROLOGIA DE LA HEPATITIS C

No hubo diferencia significativa según la serología pretrasplante para el virus de la hepatitis C, como se ve en la tabla IV-49.

Tabla IV-49. Comparación según la serología para el virus C.

SEROLOGIA VHC	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Positiva	47 (33.3%)	24 (39.3%)	23 (28.8%)	p = 0.19
Negativa	94 (66.7%)	37 (60.7%)	57 (71.3%)	N.S.

FACTORES DEPENDIENTES DEL TRASPLANTE

HIGADO DEL DONANTE

COMPATIBILIDAD DONANTE-RECEPTOR

La distribución según la compatibilidad donante-receptor se puede ver en la tabla IV-50. Al ser grupos dispares, no se puede utilizar en este caso la prueba de Chi cuadrado; por lo que se han agrupado las categorías con el fin de obtener resultados fiables.

Tabla IV-50. Distribución según la compatibilidad donante-receptor.

COMPATIBILIDAD	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Isogrupo	197 (87.9%)	87 (81.3%)	110 (94.0%)	p = N.V.
Compatible	20 (8.9%)	14 (13.1%)	6 (5.1%)	
Incompatible	7 (3.1%)	6 (5.6%)	1 (0.9%)	

De tal forma, hemos agrupado las dos últimas categorías en una y, aplicando el test de la Chi cuadrado, obtenemos una significación de $p < 0.01$, como se ve en la tabla IV-51, con una *Odds Ratio* de 3.61 y un intervalo de confianza de $1.35 < OR < 9.99$.

Tabla IV-51. Distribución según la compatibilidad donante-receptor, con categorías agrupadas.

COMPATIBILIDAD	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Isogrupo	197 (87.9%)	87 (81.3%)	110 (94.0%)	p = 0.0035 OR = 3.61
No isogrupo	27 (12.1%)	20 (18.7%)	7 (6.0%)	

Por otra parte, agrupando "Isogrupo" + "Compatible", también tenemos significación estadística, en este caso con una $p < 0.05$, con una *Odds Ratio* de 6.89. Como el intervalo de confianza de la *Odds Ratio* puede ser inexacto, la significación, calculada con la corrección de Fisher, nos da $p = 0.047$, que es también significativa, como se puede ver en la tabla IV-52.

Tabla IV-52. Distribución según la compatibilidad donante-receptor, con categorías agrupadas.

COMPATIBILIDAD	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Isogrupo + Compatible	217 (96.9%)	101 (94.4%)	116 (99.1%)	p = 0.047
Incompatible	7 (3.1%)	6 (5.6%)	1 (0.9%)	OR = 6.89

SOLUCION DE PRESERVACION

No hemos encontrado significación estadística en la comparación de los grupos según la solución de preservación utilizada, como se aprecia en la tabla IV-53.

Tabla IV-53. Comparación según la solución de preservación utilizada.

PRESERVACION	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Collins	81 (36.8%)	46 (42.2%)	35 (31.5%)	p = 0.10
Wisconsin	139 (63.2%)	63 (57.8%)	76 (68.5%)	N.S.

CALIDAD DEL INJERTO. ASPECTO VISUAL

No se puede aplicar la prueba de Chi cuadrado en este caso, por lo que hacemos el estudio estadístico agrupando las categorías, como se ve en las tablas IV-54 y IV-55.

Tabla IV-54. Distribución según el aspecto visual durante la extracción.

ASPECTO	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Bueno	176 (84.6%)	80 (80.0%)	96 (88.9%)	p = N.V.
Edematoso	7 (3.4%)	5 (5.0%)	2 (1.9%)	
Isquémico	20 (9.6%)	13 (13.0%)	7 (6.5%)	
Esteatoso	3 (1.4%)	1 (1.0%)	2 (1.9%)	
Irregular	2 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)	

Con la agrupación de las categorías, conseguimos una significación estadística de $p < 0.05$, con una O.R. de 2.41, con intervalo de confianza entre $0.95 < OR < 6.23$, según el test de la Chi cuadrado, como se ve en la tabla IV-55, cuando el injerto presenta isquemia o edema.

Tabla IV-55. Comparación según el aspecto visual, con categorías agrupadas.

ASPECTO	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Edematoso + Isquémico	27 (13%)	18 (18.0%)	9 (8.3%)	$p = 0.038$
Bueno + Irregular + Esteatósico	181 (87%)	82 (82.0%)	99 (91.7%)	OR = 2.41

ESTEATOSIS

No hay significación estadística en esta comparación utilizando la prueba de Kruskal-Wallis, como corresponde a las variables cualitativas ordinales, como se ve en la tabla IV-56. Tampoco se encontró significación al agrupar las categorías y comparar la esteatosis severa con las demás, como se muestra en la tabla IV-56, marcado con asterisco (*).

Tabla IV-56. Comparación según el grado de esteatosis en la biopsia "tiempo 0".

ESTEATOSIS	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
No	154 (85.6%)	73 (82.9%)	81 (88.0%)	$p = 0.30$
Leve	19 (10.6%)	10 (11.4%)	9 (9.8%)	N.S.
Moderada	5 (2.8%)	3 (3.4%)	2 (2.2%)	(* $p = 0.15$)
Severa *	2 (1.1%)	2 (2.3%)	0 (0.0%)	(N.S.)

LESIONES DE PRESERVACION

Tampoco hemos encontrado significación estadística en las diferencias encontradas entre los grupos con respecto a las lesiones de preservación vistas en la biopsia de tiempo 0, como se ve en la tabla IV-57.

Tabla IV-57. Comparación según el grado de lesión de preservación en la biopsia tiempo 0.

LESIONES DE PRESERVACION	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Mínima-Grado 0	73 (34.4%)	31 (30.1%)	42 (38.5%)	p = 0.098
Leve-Grado 1	79 (37.3%)	39 (37.9%)	40 (36.7%)	N.S.
Moderada-Grado 2	42 (19.8%)	20 (19.4%)	22 (20.2%)	
Severa-Grado 3	7 (4.8%)	13 (12.6%)	5 (4.6%)	

Sin embargo, agrupando las categorías, encontramos que la supervivencia del injerto está relacionada con el grado de lesión de preservación, si es severa, mediante el test de Chi cuadrado, con una $p < 0.05$, como se ve en la tabla IV-58.

Tabla IV-58. Comparación según el grado de lesión de preservación, con categorías agrupadas.

LESIONES DE PRESERVACION	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Severa-Grado 3	18 (8.5%)	13 (12.6%)	5 (4.6%)	p = 0.036
Grados 0, 1 y 2	194 (91.5%)	90 (87.4%)	104 (95.4%)	(p < 0.05)

CONDICIONES DEL TRASPLANTE

TIPO DE TRASPLANTE

Se ha apreciado una diferencia estadísticamente significativa al comparar los dos grupos de estudio según el tipo de trasplante (parcial o total), en cuanto a la pérdida del injerto, como se aprecia en la tabla IV-59. Se ha utilizado el método de Chi cuadrado, con la corrección exacta de Fisher, con una O.R. de 0.11 (intervalo $0.01 < OR < 0.92$).

Tabla IV-59. Comparación según el tipo de trasplante.

TIPO DE TRASPLANTE	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Total	211 (95.9%)	100 (92.6%)	111 (99.1%)	$p = 0.015$
Parcial	9 (4.1%)	8 (7.4%)	1 (0.9%)	$OR = 0.11$

URGENCIA DEL TRASPLANTE

También hemos encontrado una diferencia estadísticamente significativa al comparar la indicación de urgencia del trasplante en ambos grupos, aplicando la prueba de Chi cuadrado, con una $p < 0.001$ y una O.R. de 0.29 (intervalo de confianza $0.14 < OR < 0.62$), como se ve en la tabla IV-60.

Tabla IV-60. Comparación según la urgencia del trasplante.

URGENCIA DEL TRASPLANTE	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Urgente	172 (77.8%)	73 (67.6%)	99 (87.6%)	$p = 0.00034$
Electivo	49 (22.2%)	35 (32.4%)	14 (12.4%)	$(p < 0.001)$

DURACION DEL TRASPLANTE

No hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a la duración del trasplante. Ver tabla IV-61.

Tabla IV-61. Comparación de la duración de la cirugía del TH.

DURACION (horas)	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Media \pm DE	11.83 \pm 3.29	12.14 \pm 3.17	11.59 \pm 3.38	$p = 0.27$
Rango	5.0-23.0	5.0-21.0	6.0-23.0	N.S.

TIEMPO DE ISQUEMIA FRÍA

No hemos encontrado diferencia con significación estadística entre los grupos según el tiempo de isquemia fría, como se ve en la tabla IV-62.

TIEMPO DE ISQUEMIA CALIENTE

No hemos encontrado diferencia con significación estadística entre los grupos según el tiempo de isquemia caliente, como se ve en la tabla IV-62.

TIEMPO DE ISQUEMIA TOTAL

No hemos encontrado diferencia con significación estadística entre los grupos según el tiempo de isquemia total, como se ve en la tabla IV-62.

Tabla IV-62. Comparación según los tiempos de isquemia.

TIEMPO DE ISQUEMIA (minutos)	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
ISQUEMIA FRÍA	292.4 ± 131.1 (50.0-1057.0)	297.0 ± 128.0 (50.0-1010.0)	288.2 ± 134.2 (120.0-1057.0)	p=0.27 N.S.
ISQUEMIA CALIENTE	69.9 ± 24.2 (45.0-240.0)	68.9 ± 16.8 (45.0-142.0)	70.8 ± 29.5 (45.0-240.0)	p=0.79 N.S.
ISQUEMIA TOTAL	362.8 ± 130.2 (126.0-1120.0)	367.4 ± 127.1 (126.0-1060.0)	358.7 ± 133.2 (194.0-1120.0)	p=0.26 N.S.

Los valores de la tabla son la media ± la desviación estándar y, entre paréntesis, el rango (mínimo-máximo).

INTERVENCION QUIRURGICA**ESTABILIDAD HEMODINAMICA**

Hay diferencia estadísticamente significativa al comparar los dos grupos según la estabilidad del receptor durante la cirugía del trasplante, como se aprecia en la tabla IV-63. Se ha utilizado el

método de Kruskal-Wallis (equivalente a Chi cuadrado) para variables cualitativas ordinales, con una $p < 0.05$.

Tabla IV-63. Comparación según la estabilidad hemodinámica del receptor.

ESTABILIDAD	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Estable	131 (58.2%)	56 (51.8%)	75 (64.1%)	$p = 0.026$ ($p < 0.05$)
Hipotenso	48 (21.3%)	23 (21.3%)	25 (21.3%)	
Inestable	35 (15.6%)	21 (19.4%)	14 (12.0%)	
Parada	11 (4.9%)	8 (7.4%)	3 (2.4%)	

Agrupando las variables en busca de una mayor significación, la encontramos como se muestra en la tabla IV-64, utilizando para la comparación el método de Chi cuadrado, con una $p = 0.022$ y una *Odds Ratio* de 2.16, con intervalo de confianza $1.11 < OR < 4.27$.

Tabla IV-64. Comparación según la estabilidad hemodinámica, con variables agrupadas.

ESTABILIDAD	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Estable e Hipotenso	179 (79.6%)	79 (73.1%)	100 (85.5%)	$p = 0.022$
Inestable y Parada	46 (20.4%)	29 (26.9%)	17 (14.5%)	OR = 2.16

ISQUEMIA CEREBRAL

Tabla IV-65. Comparación según la presencia de isquemia cerebral en el receptor.

ISQUEMIA CEREBRAL	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
SI	10 (4.5%)	10 (9.5%)	0 (0.0%)	$p = 0.0007$
NO	210 (95.5%)	95 (90.5%)	115 (100.0%)	($p < 0.001$)

Hay una fuerte diferencia estadística al comparar los grupos con respecto a la presencia de isquemia cerebral, utilizando el método de la Chi cuadrado, con una $p < 0.001$, como se ve en la tabla IV-65.

BY-PASS VENO-VENOSO

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos según la utilización o no de *by-pass* veno-venoso durante la fase anhepática del trasplante, como se aprecia en la tabla IV-66.

Tabla IV-66. Comparación según la utilización de *by-pass*.

BY-PASS	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
NO	151 (67.4%)	67 (62.6%)	84 (71.8%)	$p = 0.14$
SI	73 (32.6%)	40 (37.3%)	33 (28.2%)	N.S.

TROMBOSIS PORTAL

Tampoco hubo diferencias al comparar la trombosis portal (tabla IV-67).

Tabla IV-67. Comparación según la presencia de trombosis portal.

TROMBOSIS PORTAL	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
No	190 (87.2%)	89 (86.4%)	101 (87.8%)	$p = 0.057$
Parcial	18 (8.3%)	6 (5.8%)	12 (10.4%)	N.S.
Total	10 (4.6%)	8 (7.6%)	2 (1.8%)	

LAVADO DEL INJERTO ANTES DE LA REPERFUSION

No se apreció diferencia estadística según la utilización de lavado del injerto o no en la fase previa a la reperfusión, como se ve en la tabla IV-68.

Tabla IV-68. Comparación según la utilización de lavado.

LAVADO	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
NO	54 (28.0%)	26 (28.9%)	28 (27.2%)	p = 0.79
SI	139 (72.0%)	64 (71.1%)	75 (72.8%)	N.S.

ARTERIA HEPATICA

No hemos encontrado ninguna diferencia estadísticamente significativa al comparar los dos grupos con respecto al tipo de anastomosis arterial, con una $p=0.81$ según el método de Chi cuadrado.

VIA BILIAR

Tampoco hubo diferencia significativa al comparar según el tipo de anastomosis biliar, como se aprecia en la tabla IV-69.

Tabla IV-69. Comparación según la anastomosis biliar.

ANASTOMOSIS BILIAR	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Colédoco-colédoco	66 (29.3%)	26 (24.5%)	40 (33.6%)	p = 0.28
Colédoco-colédoco + Kehr	126 (56.0%)	62 (58.5%)	64 (53.8%)	N.S.
Colédoco-yeyuno	33 (14.7%)	18 (16.9%)	15 (12.6%)	

DESPROPORCION DONANTE-RECEPTOR

Tabla IV-70. Comparación según la desproporción donante receptor.

DESPROPORCION	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
SI	14 (6.5%)	10 (9.7%)	4 (3.5%)	p = 0.063
NO	203 (93.5%)	93 (90.3%)	110 (96.5%)	N.S.

Aunque más del doble de los casos con desproporción del tamaño del injerto con el hipocondrio derecho del receptor han tenido pérdida del injerto, su número no es suficiente como para mostrar una diferencia estadísticamente significativa, como se puede ver en la tabla IV·70.

NECESIDADES TRANSFUSIONALES EN EL RECEPTOR

Concentrado de hematíes

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la cantidad de unidades de concentrado de hematíes transfundidas durante la cirugía, como se ve en la tabla IV·71.

Plasma fresco congelado

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la cantidad de unidades de plasma fresco congelado transfundidas durante la cirugía, como se ve en la tabla IV·71.

Plaquetas

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la cantidad de unidades de plaquetas transfundidas durante la cirugía, como se ve en la tabla IV·71.

Crioprecipitados

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la cantidad de unidades de crioprecipitados transfundidas durante la cirugía, como se ve en la tabla IV·71.

Tabla IV·71. Comparación según las necesidades transfusionales en los receptores.

TRANSFUSIONES	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Hematíes (Unidades)	20.78 ± 22.31 (0-160)	24.8 ± 28.64 (0-160)	17.28 ± 14.01 (3-77)	p = 0.13 N.S.
Plasma (Unidades)	22.48 ± 18.74 (2-144)	25.04 ± 22.67 (2-144)	20.31 ± 14.34 (3-90)	p = 0.39 N.S.
Plaquetas (Unidades)	7.34 ± 8.32 (0-56)	8.58 ± 10.03 (0-56)	6.30 ± 6.39 (0-30)	p = 0.19 N.S.
Crioprecipitados (Unidades)	5.63 ± 7.74 (0-50)	7.11 ± 9.90 (0-50)	4.39 ± 5.03 (0-21)	p = 0.14 N.S.

Los valores de la tabla son la media ± la desviación estándar y, entre paréntesis, el rango (mínimo-máximo).

INJERTO EN EL RECEPTOR

PRODUCCION DE BILIS

Hemos encontrado una correlación significativa entre la escasa y nula producción de bilis por el injerto durante el trasplante hepático y la pérdida del injerto, utilizando el test de Kruskal-Wallis (equivalente a Chi cuadrado) para variables cualitativas ordinales, con una significación de $p < 0.01$, como se ve en la tabla IV-72.

Tabla IV-72. Comparación según la producción de bilis en el trasplante.

PRODUCCION DE BILIS	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Normal	114 (78.6%)	44 (67.7%)	70 (87.5%)	$p = 0.0029$
Escasa	24 (16.6%)	15 (23.0%)	9 (11.2%)	
Nula	7 (4.8%)	6 (9.2%)	1 (1.2%)	

COAGULOPATIA PERSISTENTE

Hay una diferencia estadísticamente significativa al comparar los grupos con respecto a la presencia de coagulopatía durante la intervención del trasplante, utilizando el método de la Chi cuadrado, con una $p < 0.05$, como se ve en la tabla IV-73, con una *Odds Ratio* de 2.38 e intervalo de confianza de $1.07 < OR < 5.33$.

Tabla IV-73. Comparación según la presencia de coagulopatía en el receptor.

COAGULOPATIA	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
SI	37 (16.8%)	24 (23.0%)	13 (11.2%)	$p = 0.018$
NO	183 (83.2%)	80 (77.0%)	103 (88.8%)	$OR = 2.38$

FACTORES DEPENDIENTES DEL POSTOPERATORIO Y SEGUIMIENTO

ANALITICAS EN EL PRIMER DIA POSTRASPLANTE

BILIRRUBINA

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la bilirrubina total en el perfil hepático del primer día en el receptor, según se ve en la tabla IV-74.

GOT

Hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la GOT en el perfil hepático del receptor en el primer día postrasplante, según se ve en la tabla IV-74, aplicando la prueba de Kruskal-Wallis (equivalente a Chi cuadrado para variables cuantitativas con varianzas no homogéneas), con una $p < 0.05$.

GPT

Hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la GPT en el perfil hepático del receptor en el primer día postrasplante, según se ve en la tabla IV-74, aplicando la prueba de Kruskal-Wallis (equivalente a Chi cuadrado), con una $p < 0.05$.

GGT

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la gamma-GT en el perfil hepático del primer día en el receptor, según se ve en la tabla IV-74.

FA

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la fosfatasa alcalina en el perfil hepático del receptor en el primer día, según se ve en la tabla IV-74.

LDH

Hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la LDH en el perfil hepático del receptor en el primer día postrasplante, según se ve en la tabla IV-74, aplicando el test de Kruskal-Wallis (equivalente al de Chi cuadrado), para variables cuantitativas con varianzas no homogéneas, con $p < 0.01$.

Tabla IV-74. Comparación según las pruebas de laboratorio en el primer día postrasplante.

ANALITICAS DIA 1	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Bilirrubina total (mg/dl)	7.6 ± 7.5 (0.4-59.0)	8.2 ± 7.2 (0.5-47)	7.1 ± 7.8 (0.4-59)	p = 0.28 N.S.
GOT (UI/l)	699.8 ± 1009.4 (12-8050)	886.6 ± 1240.3 (12-8050)	546.5 ± 741.4 (33-5470)	p = 0.032 (p < 0.05)
GPT (UI/l)	626.6 ± 910.3 (35-8010)	819.6 ± 1219.4 (35-8010)	468.3 ± 490.5 (53-4006)	p = 0.023 (p < 0.05)
GGT (UI/l)	100.4 ± 231.4 (11-2240)	109.6 ± 296.4 (13-2240)	93.1 ± 163.3 (11-1280)	p = 0.56 N.S.
FA (UI/l)	138.3 ± 275.4 (32-3286)	150.3 ± 356.8 (32-3286)	128.7 ± 187.1 (42-1337)	p = 0.41 N.S.
LDH (UI/l)	675.5 ± 656.8 (18-5060)	791.4 ± 793.3 (35-5060)	582.2 ± 506.5 (18-3740)	p = 0.0050 (p < 0.01)
Proteínas totales (g/dl)	5.59 ± 0.74 (3.8-8.1)	5.55 ± 0.66 (3.8-7.0)	5.63 ± 0.80 (3.9-8.1)	p = 0.53 N.S.
Albúmina (g/dl)	3.49 ± 0.58 (1.3-5.0)	3.46 ± 0.61 (1.3-4.9)	3.52 ± 0.55 (2.1-5.0)	p = 0.54 N.S.
Actividad de protrombina (%)	55.8 ± 19.1 (17-100)	51.4 ± 17.9 (17-100)	59.5 ± 19.3 (22-100)	p = 0.0025 (p < 0.01)
Plaquetas (x10 ³ U/mm ³)	63.87 ± 40.08 (0.5-258.0)	66.89 ± 39.23 (21.0-258.0)	61.28 ± 40.79 (7.5-232.0)	p = 0.13 N.S.

Los valores de la tabla son la media ± la desviación estándar y, entre paréntesis, el rango (mínimo-máximo).

PROTEINAS TOTALES

No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto al valor de las proteínas totales en la analítica sanguínea del receptor en el primer día postrasplante, según se ve en la tabla IV-74.

ALBUMINA

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la albúmina en la analítica sanguínea del receptor en el primer día postrasplante, según se ve en la tabla IV·74.

ACTIVIDAD DE PROTROMBINA

Hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la actividad de protrombina en el estudio de coagulación del receptor en el primer día postrasplante, según se ve en la tabla IV·74, aplicando el test de ANOVA, para variables cuantitativas distribuidas normalmente, con una $p < 0.01$.

PLAQUETAS

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al número de plaquetas en el estudio de coagulación del receptor en el primer día postrasplante, según se ve en la tabla IV·74.

ANALITICAS EN EL TERCER DIA POSTRASPLANTE

BILIRRUBINA

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la bilirrubina total en el perfil hepático del tercer día en el receptor, según se ve en la tabla IV·75.

GOT

Hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la GOT en el perfil hepático del receptor en el tercer día postrasplante, según se ve en la tabla IV·75, aplicando la prueba de Kruskal-Wallis (equivalente a Chi cuadrado) para variables cuantitativas con varianzas no homogéneas, con una $p < 0.05$.

GPT

Hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la GPT en el perfil hepático del receptor en el tercer día postrasplante, según se ve en la tabla IV·75, aplicando la prueba de Kruskal-Wallis (equivalente a Chi cuadrado) para variables cuantitativas con varianzas no homogéneas, con una $p < 0.05$.

GGT

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la gamma-GT en el perfil hepático del tercer día en el receptor, según se ve en la tabla IV-75.

FA

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la fosfatasa alcalina en el perfil hepático del receptor en el tercer día, según se ve en la tabla IV-75.

LDH

Hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la LDH en el perfil hepático del receptor en el tercer día postrasplante, según se ve en la tabla IV-75, aplicando la prueba de Kruskal-Wallis (equivalente a Chi cuadrado para variables cuantitativas con distribución no homogénea), con una $p < 0.001$.

PROTEINAS TOTALES

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de las proteínas totales en la analítica sanguínea del receptor en el tercer día postrasplante, según se ve en la tabla IV-75.

ALBUMINA

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la albúmina en la analítica sanguínea del receptor en el tercer día postrasplante, según se ve en la tabla IV-75.

ACTIVIDAD DE PROTROMBINA

Hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la actividad de protrombina en el estudio de coagulación del receptor en el tercer día postrasplante, aplicando el test de ANOVA para variables cuantitativas con varianzas homogéneas, con una $p < 0.01$, según se ve en la tabla IV-75.

PLAQUETAS

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al número de plaquetas en el estudio de coagulación del receptor en el tercer día postrasplante, según se ve en la tabla IV-75.

Tabla IV-75. Comparación según las pruebas de laboratorio en el tercer día postrasplante.

ANALITICAS DIA 3	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Bilirrubina total (mg/dl)	7.6 ± 7.5 (0.4-59.0)	8.8 ± 8.2 (0.7-47.4)	7.0 ± 8.1 (0.8-57.0)	p = 0.12 N.S.
GOT (UI/l)	367.1 ± 651.0 (14-4525)	516.7 ± 889.3 (22-4525)	252.7 ± 341.8 (14-2050)	p = 0.013 (p < 0.05)
GPT (UI/l)	663.8 ± 1032.7 (6-8070)	908.0 ± 1420.6 (35-8070)	477.0 ± 517.9 (6-3709)	p = 0.029 (p < 0.05)
GGT (UI/l)	169.6 ± 199.6 (10-2110)	163.2 ± 244.0 (10-2110)	174.7 ± 157.5 (12-963)	p = 0.12 N.S.
FA (UI/l)	133.8 ± 103.6 (32-850)	126.7 ± 94.8 (32-498)	139.3 ± 109.9 (38-850)	p = 0.17 N.S.
LDH (UI/l)	461.9 ± 510.5 (114-4145)	603.4 ± 695.3 (136-4145)	351.7 ± 248.7 (114-1728)	p = 0.0004 (p < 0.001)
Proteínas totales (g/dl)	5.59 ± 0.74 (3.8-8.1)	5.62 ± 0.67 (3.2-6.9)	5.67 ± 0.67 (3.2-7.6)	p = 0.63 N.S.
Albúmina (g/dl)	3.49 ± 0.58 (1.3-5.0)	3.46 ± 0.62 (2.1-5.2)	3.36 ± 0.48 (2.1-4.8)	p = 0.36 N.S.
Actividad de protrombina (%)	55.8 ± 19.1 (17-100)	62.2 ± 21.3 (44.5-100)	71.5 ± 17.8 (59-100)	p = 0.0012 (p < 0.01)
Plaquetas (x10 ³ U/mm ³)	57.59 ± 32.63 (15.0-216.0)	52.73 ± 26.19 (16.0-144.0)	61.50 ± 36.65 (15.0-216.0)	p = 0.17 N.S.

Los valores de la tabla son la media ± la desviación estándar y, entre paréntesis, el rango (mínimo-máximo).

ANALITICAS EN EL SEPTIMO DIA POSTRASPLANTE

BILIRRUBINA

Hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la bilirrubina total en el perfil hepático del séptimo día en el receptor, con una $p < 0.05$, aplicando el test de ANOVA, para variables cuantitativas con distribución normal, según se ve en la tabla IV·76.

GOT

Hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la GOT en el perfil hepático del receptor en el séptimo día postrasplante, según se ve en la tabla IV·76, aplicando la prueba de Kruskal-Wallis (equivalente a Chi cuadrado) para variables cuantitativas con varianzas no homogéneas, con una $p < 0.001$.

GPT

Hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la GPT en el perfil hepático del receptor en el séptimo día postrasplante, según se ve en la tabla IV·76, aplicando la prueba de Kruskal-Wallis (equivalente a Chi cuadrado) para variables cuantitativas con varianzas no homogéneas, con una $p < 0.05$.

GGT

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la gamma-GT en el perfil hepático del séptimo día en el receptor, según se ve en la tabla IV·76.

FA

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la fosfatasa alcalina en el perfil hepático del receptor en el séptimo día, según se ve en la tabla IV·76.

LDH

Hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la LDH en el perfil hepático del receptor en el séptimo día postrasplante, según se ve en la tabla IV·76, aplicando la prueba de Kruskal-Wallis (equivalente a Chi cuadrado para variables cuantitativas con distribución no homogénea), con una $p < 0.01$.

Tabla IV-76. Comparación según las pruebas de laboratorio en el séptimo día postrasplante.

ANALITICAS DIA 7	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Bilirrubina total (mg/dl)	7.8 ± 8.5 (0.7-62.0)	9.3 ± 8.7 (0.7-34.2)	6.7 ± 8.2 (0.7-62.0)	p = 0.03 (p < 0.05)
GOT (UI/l)	148.4 ± 567.5 (12-7728)	254.2 ± 857.7 (12-7728)	69.9 ± 68.2 (12-552)	p = 0.00048 (p < 0.001)
GPT (UI/l)	279.9 ± 272.8 (10-2054)	339.0 ± 337.0 (16-2054)	236.2 ± 204.0 (10-1252)	p = 0.010 (p < 0.05)
GGT (UI/l)	274.4 ± 210.3 (27-1620)	267.5 ± 186.5 (27-866)	279.5 ± 226.9 (40-1620)	p = 0.69 N.S.
FA (UI/l)	166.6 ± 147.0 (9-1446)	155.4 ± 106.1 (9-669)	174.9 ± 171.1 (44-1446)	p = 0.61 N.S.
LDH (UI/l)	380.1 ± 1063.6 (88-14580)	570.6 ± 1632.3 (88-14580)	244.3 ± 83.7 (122-623)	p = 0.0021 (p < 0.005)
Proteínas totales (g/dl)	5.35 ± 0.65 (3.7-7.4)	5.28 ± 0.64 (3.7-7.4)	5.41 ± 0.66 (3.9-7.1)	p = 0.17 N.S.
Albúmina (g/dl)	3.15 ± 0.50 (2.1-5.4)	3.18 ± 0.62 (2.1-5.4)	3.13 ± 0.37 (2.4-4.2)	p = 0.80 N.S.
Actividad de protrombina (%)	72.0 ± 18.1 (23-100)	67.7 ± 19.9 (23-100)	75.1 ± 16.0 (32-100)	p = 0.015 (p < 0.05)
Plaquetas (x10 ³ U/mm ³)	85.89 ± 47.09 (13.0-303.0)	79.73 ± 40.04 (14.0-189.0)	90.44 ± 51.39 (13.0-303.0)	p = 0.19 N.S.

Los valores de la tabla son la media ± la desviación estándar y, entre paréntesis, el rango (mínimo-máximo).

PROTEINAS TOTALES

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de las proteínas totales en la analítica sanguínea del receptor en el séptimo día postrasplante, según se ve en la tabla IV-76.

ALBUMINA

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la albúmina en la analítica sanguínea del receptor en el séptimo día postrasplante, según se ve en la tabla IV-76.

ACTIVIDAD DE PROTROMBINA

Hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al valor de la actividad de protrombina en el estudio de coagulación del receptor en el séptimo día postrasplante, aplicando el test de Kruskal-Wallis para variables cuantitativas con varianzas inhomogéneas, con una $p < 0.05$, según se ve en la tabla IV-76.

PLAQUETAS

No hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B en cuanto al número de plaquetas en el estudio de coagulación del receptor en el séptimo día postrasplante, según se ve en la tabla IV-76.

MANEJO POSTOPERATORIO**ANTICOAGULACION**

No encontramos diferencias significativas según los pacientes fueran o no anticoagulados en el postoperatorio inmediato del trasplante, como se ve en la tabla IV-77.

Tabla IV-77. Comparación según el tratamiento con anticoagulantes.

ANTICOAGULACION	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
SI	20 (9.2%)	7 (7.0%)	13 (11.0%)	$p = 0.31$
NO	198 (90.8%)	93 (93.0%)	105 (89.0%)	N.S.

DIAS DE INTUBACION

Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre nuestros dos grupos al comparar los días que pasaron intubados los pacientes a la salida del trasplante, con una $p < 0.001$, aplicando la prueba de Kruskal-Wallis para variables cuantitativas inhomogéneas, como se muestra en la tabla IV-78.

Tabla IV-78. Comparación según los días de intubación.

DIAS INTUBADO	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
media \pm D.E. (mín-máx)	4.74 \pm 10.76 (0-130)	7.27 \pm 15.2 (0-130)	2.77 \pm 4.16 (0-30)	p = 0.00011 (p < 0.001)

TIEMPO DE ESTANCIA EN U.C.I.

En los dos grupos aparecía una estancia media en U.C.I. diferente, de forma que hemos encontrado diferencias significativas entre ellos, aplicando el test de Kruskal-Wallis, con una $p < 0.05$ (tabla IV-79).

Tabla IV-79. Comparación de la estancia (días) en U.C.I. de los receptores.

ESTANCIA UCI	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Media \pm DS	7.7 \pm 11.4	10.4 \pm 16.3	5.7 \pm 4.9	p = 0.048
Rango	1-130	1-130	2-34	(p < 0.05)

TIEMPO DE ESTANCIA HOSPITALARIA

En los dos grupos aparecía una estancia hospitalaria media diferente hasta el primer alta, de forma que hemos encontrado diferencias significativas entre ellos, aplicando el test de Kruskal-Wallis, con una $p < 0.05$ (tabla IV-80).

Tabla IV-80. Comparación de la estancia hospitalaria de los receptores.

ESTANCIA	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Media \pm DS	37.3 \pm 28.8	44.1 \pm 36.7	33.6 \pm 22.8	p=0.027
Rango	11 - 253	13 - 253	11 - 191	(p<0.05)

INMUNOSUPRESION

NUMERO DE BOLOS DE CORTICOIDES

No hemos encontrado diferencias en cuanto al número de bolos de corticoides utilizados en los receptores, como se puede ver en la tabla IV-81.

Tabla IV-81. Comparación según el número de bolos de corticoides.

BOLOS	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Media \pm DS	1.39 \pm 1.59	1.42 \pm 2.68	1.37 \pm 1.55	p=0.91
Rango	0-9	0-9	0-8	N.S.

ATG

No hubo diferencias entre los dos grupos en cuanto al número de veces que se utilizó ATG en los receptores.

AZATIOPRINA

No hubo diferencias en cuanto a la utilización o no de azatioprina en los pacientes de nuestros grupos, como se ve en la tabla IV-82.

Tabla IV·82. Comparación según el tratamiento con azatioprina.

AZATIOPRINA	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
SI	160 (73.7%)	73 (73.0%)	87 (74.4%)	p = 0.82
NO	57 (23.6%)	27 (27.0%)	30 (25.6%)	N.S.

OKT₃

Tampoco hubo diferencias en cuanto al número de veces que se utilizó OKT₃ (tabla IV·83).

Tabla IV·83. Comparación según el número de tratamientos con OKT₃.

OKT ₃	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Media ± D.E.	0.36 ± 0.67	0.44 ± 0.72	0.30 ± 0.62	p = 0.089
Rango	0 - 4	0 - 3	0 - 4	N.S.

COMPLICACIONES

COMPLICACIONES RELACIONADAS CON EL INJERTO

FALLO PRIMARIO Y DISFUNCION PRIMARIA

Como es lógico, se vieron diferencias importantes al comparar los dos grupos según la existencia de fallo primario, aplicando el test de la Chi cuadrado, con una $p < 0.001$, como se ve en la tabla IV·84. Comparando fallo primario y disfunción encontramos una significación de $p = 0.0034$ ($p < 0.01$), mientras que la supervivencia del injerto no se relaciona con la disfunción primaria para una $p = 0.086$.

Tabla IV-84. Comparación según la existencia de fallo y disfunción primaria.

FUNCIÓN INMEDIATA	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
NO	169 (82.8%)	71 (71.0%)	105 (94.6%)	p = 0.000002 (p < 0.001)
Fallo	19 (9.3%)	19 (19.0%)	0 (0.0%)	
Disfunción	16 (7.8%)	10 (10.0%)	6 (5.4%)	

RECHAZOS

Número de rechazos agudos

No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar entre los grupos el número de rechazos agudos sufridos por los pacientes (tabla IV-85).

Tabla IV-85. Comparación según el número de rechazos agudos.

RECHAZOS AGUDOS	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Media ± D.E.	1.29 ± 1.35	1.25 ± 1.46	1.32 ± 1.25	p = 0.69
Rango	0 - 7	0 - 7	0 - 6	N.S.

Rechazos agudos grado I

No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar según el número de rechazos agudos grado I sufridos por los pacientes (tabla IV-86).

Rechazos agudos grado II

No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar según el número de rechazos agudos grado II sufridos por los pacientes (tabla IV-86).

Rechazos agudos grado III

Hubo, sin embargo, diferencias estadísticamente significativas al comparar según el número de rechazos agudos grado III sufridos por los pacientes, aplicando la prueba de Kruskal-Wallis, con una $p < 0.05$ (tabla IV-86).

Rechazos agudos grado IV

No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar según el número de rechazos agudos grado IV sufridos por los pacientes (tabla IV·86).

Tabla IV·86. Comparación según el número de rechazos agudos y sus grados.

RECHAZOS AGUDOS	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
GRADO I	0.49 ± 0.76 (0 - 3)	0.40 ± 0.71 (0 - 3)	0.57 ± 0.79 (0 - 3)	p=0.10 N.S.
GRADO II	0.54 ± 0.75 (0 - 4)	0.52 ± 0.73 (0 - 3)	0.56 ± 0.78 (0 - 4)	p=0.70 N.S.
GRADO III	0.11 ± 0.41 (0 - 3)	0.18 ± 0.48 (0 - 2)	0.06 ± 0.33 (0 - 3)	p=0.013 p<0.05
GRADO IV	0.01 ± 0.07 (0 - 1)	0.01 ± 0.10 (0 - 1)	0 ± 0 (0 - 0)	p=0.28 N.S.

Los valores de la tabla son la media ± la desviación estándar y, entre paréntesis, el rango (mínimo-máximo).

Rechazos agudos corticorresistentes

No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar según el número de rechazos agudos corticorresistentes sufridos por los pacientes (tabla IV·87).

Tabla IV·87. Comparación según el número de rechazos agudos corticorresistentes.

RECHAZOS AGUDOS CORTICORRESISTENTES	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Media ± D.E.	0.31 ± 0.64	0.38 ± 0.75	0.25 ± 0.51	p=0.33
Rango	0 - 4	0 - 4	0 - 3	N.S.

Rechazo crónico

Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos al comparar si los pacientes han sufrido rechazo crónico o no, utilizando el test de Chi cuadrado para variables cualitativas, con una O. R. de 10.4 (intervalo de confianza de la O. R. de $3.90 < OR < 29.33$) y una $p < 0.001$, como se ve en la tabla IV-88.

Tabla IV-88. Comparación según el rechazo crónico.

RECHAZO CRONICO	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
SI	43 (19.3%)	37 (35.6%)	6 (5.0%)	$p = 0.00000001$
NO	180 (80.7%)	67 (64.4%)	113 (95.0%)	$OR = 10.4$

COMPLICACIONES BILIARES

Estenosis biliar

No ha habido diferencias estadísticamente significativas entre los grupos al comparar según la complicación de estenosis biliar en el injerto, como se observa en la tabla IV-89.

Fístula biliar

Tampoco hubo diferencias al comparar con la presencia de fístula biliar (tabla IV-90).

Peritonitis biliar

No ha habido diferencias estadísticamente significativas entre los grupos al comparar según la complicación de peritonitis biliar por fuga, como se observa en la tabla IV-91.

Colangitis

La presencia de colangitis no resultó significativa como factor de mal pronóstico (tabla IV-92).

Colestasis

El hallazgo de colestasis no resultó significativo como factor de mal pronóstico (tabla IV-93).

Hemobilia

Es una complicación muy poco frecuente, por lo que no ha mostrado significación estadística en nuestros grupos.

Tabla IV-89. Comparación según "Estenosis biliar".

ESTENOSIS BILIAR	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
SI	26 (11.9%)	11 (10.9%)	15 (12.7%)	p = 0.67
NO	193 (88.1%)	90 (89.1%)	103 (87.3%)	N.S.

Tabla IV-90. Comparación según "Fistula biliar".

FISTULA BILIAR	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
SI	26 (11.9%)	15 (14.8%)	11 (9.3%)	p = 0.21
NO	193 (88.1%)	86 (85.2%)	107 (90.7%)	N.S.

Tabla IV-91. Comparación según "Peritonitis biliar".

PERITONITIS BILIAR	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
SI	4 (1.8%)	2 (2.0%)	2 (1.7%)	p = 0.63
NO	215 (98.2%)	99 (98.0%)	116 (98.3%)	N.S.

Tabla IV-92. Comparación según "Colangitis".

COLANGITIS	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
SI	30 (13.7%)	18 (17.8%)	12 (10.2%)	p = 0.10
NO	189 (83.6%)	83 (82.2%)	106 (89.8%)	N.S.

Tabla IV-93. Comparación según "Colestasis".

COLESTASIS	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
SI	35 (16.0%)	17 (16.8%)	18 (15.3%)	p = 0.75
NO	184 (84.0%)	84 (83.2%)	100 (84.7%)	N.S.

COMPLICACIONES VASCULARES

Hay diferencia significativa al comparar los grupos según hayan tenido algún tipo de complicación vascular, aplicando la prueba de Chi cuadrado, con una *Odds Ratio* de 7.89, intervalo de confianza de $1.59 < OR < 53.14$, y una significación de $p < 0.01$, como aparece en la tabla IV-94.

Tabla IV-94. Comparación según las "Complicaciones vasculares".

COMPLICACIONES VASCULARES	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
SI	14 (6.4%)	12 (11.9%)	2 (1.7%)	p = 0.0020
NO	206 (93.6%)	89 (88.1%)	117 (98.3%)	OR = 7.89

Hemos hecho el análisis estadístico por separado, según las distintas complicaciones vasculares que se pudieron presentar, como se demuestra en los párrafos siguientes:

Estenosis arterial

No ha habido diferencias estadísticamente significativas entre los grupos al comparar según la complicación de estenosis arterial, como se observa en la tabla IV-95.

Trombosis arterial

Hay una diferencia significativa al comparar los grupos según hayan tenido la complicación vascular de tromboosis arterial, aplicando la prueba de Chi cuadrado, con una *Odds Ratio* de 10.06, intervalo de confianza de $1.23 < OR < 222.07$, aunque puede ser inexacto, y una significación de $p < 0.01$, como aparece en la tabla IV-96.

Trombosis portal

Hay una diferencia significativa al comparar los grupos según hayan tenido la complicación vascular de trombosis portal, aplicando la prueba de Chi cuadrado, con una *Odds Ratio* no estimada, y una significación de $p < 0.01$, como aparece en la tabla IV-97.

Tabla IV-95. Comparación según "Estenosis arterial".

ESTENOSIS ARTERIAL	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
SI	7 (3.2%)	4 (4.0%)	3 (2.5%)	$p = 0.55$
NO	212 (96.8%)	97 (96.0%)	115 (97.5%)	N.S.

Tabla IV-96. Comparación según "Trombosis arterial".

TROMBOSIS ARTERIAL	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
SI	9 (4.1%)	8 (7.9%)	1 (0.8%)	$p = 0.0086$
NO	210 (95.9%)	93 (92.1%)	117 (99.2%)	$(p < 0.01)$

Tabla IV-97. Comparación según "Trombosis portal".

TROMBOSIS PORTAL	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
SI	8 (3.7%)	8 (7.9%)	0 (0.0%)	$p = 0.0018$
NO	211 (96.3%)	93 (92.1%)	118 (100.0%)	$(p < 0.01)$

INFECCION POR VIRUS B

Hemos encontrado una diferencia significativa en cuanto a la supervivencia del injerto en los enfermos que padecieron infección por el virus de la hepatitis B con respecto a los que no la presentaron, aplicando el test de la Chi cuadrado (Chi cuadrado de 4.74), con una *Odds Ratio* de 0.39 ($0.15 < OR < 1.00$), con una significación de $p < 0.05$, como vemos en la tabla IV-98.

Tabla IV-98. Comparación según "Infección por el virus B de la hepatitis".

INFECCION VHB	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
SI	29 (13.2%)	8 (7.8%)	21 (17.8%)	p = 0.029
NO	191 (86.8%)	94 (92.2%)	97 (82.2%)	OR = 0.39

Por otra parte, al analizar la influencia en la supervivencia de la infección por el virus de la hepatitis B, pero sólo en pacientes que tenían serología positiva para el mismo previamente al trasplante (HBs positivo), nos encontramos con que no hay diferencia significativa, como se ve en la tabla IV-99.

Tabla IV-99. Comparación según "Infección por el virus B" en pacientes con serología previa positiva (HBs positivo).

INFECCION VHB	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
SI	15 (51.7%)	8 (57.1%)	7 (46.7%)	p = 0.57
NO	14 (48.3%)	6 (48.9%)	8 (53.3%)	N.S.

INFECCION POR VIRUS C

No hemos encontrado ninguna diferencia significativa para la supervivencia del injerto en los enfermos que padecieron infección por el virus de la hepatitis C con respecto a los que no lo hicieron, como vemos en la tabla IV-100.

Además, al analizar la influencia en la supervivencia de la infección por el virus de la hepatitis C, pero sólo en pacientes que tenían serología positiva para el mismo previamente al trasplante (HCV positivo), nos encontramos con que no hay diferencia significativa, como se ve en la tabla IV-101.

Tabla IV-100. Comparación según "Infección por el virus C de la hepatitis".

INFECCION VHC	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
SI	26 (13.2%)	9 (8.8%)	17 (14.4%)	p = 0.20
NO	194 (86.8%)	93 (91.2%)	101 (85.6%)	N.S.

Tabla IV-101. Comparación según "Infección por el virus C" en pacientes con serología previa positiva (VHC positivo).

INFECCION VHC	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
SI	28 (66.7%)	13 (31.6%)	15 (65.2%)	p = 0.83
NO	14 (33.3%)	6 (68.4%)	8 (34.8%)	N.S.

RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD

No hemos encontrado diferencias entre los grupos por haber recidivado la enfermedad causal del trasplante, independientemente de cuál hubiera sido aquella (tabla IV-102).

Tabla IV-102. Comparación según "Recurrencia".

RECURRENCIA	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
SI	46 (20.9%)	24 (23.5%)	22 (18.6%)	p = 0.37
NO	174 (79.1%)	78 (76.5%)	96 (81.4%)	N.S.

ENFERMEDAD DE *NOVO*

La supervivencia del injerto se relacionó negativamente y de forma significativa con la presencia de enfermedad de *novo* sobre el mismo según una Chi cuadrado de 7.05, con una *Odds Ratio* de 0.21 ($0.05 < OR < 0.8$), para una $p < 0.01$, como se ve en la tabla IV-103.

Tabla IV·103. Comparación según "Enfermedad de novo" sobre el injerto.

ENFERMEDAD DE NOVO	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
SI	18 (8.2%)	3 (2.9%)	15 (12.8%)	p = 0.0079
NO	201 (91.8%)	99 (97.1%)	102 (87.2%)	(p < 0.01)

HEPATITIS OPORTUNISTA

No hemos encontrado diferencias entre los grupos por haber recidivado la enfermedad causal del trasplante, independientemente de cuál hubiera sido aquella (tabla IV·104).

Tabla IV·104. Comparación según "Hepatitis oportunistas".

HEPATITIS OPORTUNISTA	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
SI	20 (9.1%)	12 (11.8%)	8 (6.8%)	p = 0.21
NO	199 (90.9%)	90 (88.2%)	109 (93.2%)	N.S.

COMPLICACIONES NO RELACIONADAS CON EL INJERTO

INFECCIONES

No ha habido diferencias según la presencia o no, en algún momento de la evolución, de infección de cualquier origen, como se ve en la tabla IV·105.

Infecciones bacterianas

No ha habido diferencias según la presencia o no, en algún momento de la evolución, de infección bacteriana de cualquier tipo, como se ve en la tabla IV·105.

Infecciones víricas

No ha habido diferencias según la presencia o no, en algún momento de la evolución, de infección vírica de cualquier tipo, como se ve en la tabla IV·105.

Infecciones fúngicas

Hemos encontrado diferencia estadísticamente significativa al comparar según hayan tenido o no infección fúngica los pacientes de nuestros grupos, aplicando el test de Chi cuadrado, con una significación de $p < 0.01$, con una *Odds Ratio* de 2.24, intervalo de confianza de $1.18 < OR < 4.29$, como se ve en la tabla IV-105.

Tabla IV-105. Comparación según "Infecciones".

INFECCIONES		Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
INFECCIONES	SI	141 (64.4%)	67 (66.3%)	74 (62.7%)	p=0.58
	NO	78 (35.6%)	34 (33.6%)	44 (37.2%)	N.S.
BACTERIANAS	SI	103 (47.0%)	53 (52.5%)	50 (42.4%)	p=0.14
	NO	116 (53.0%)	48 (47.5%)	68 (57.6%)	N.S.
VIRICAS	SI	79 (36.1%)	32 (31.7%)	47 (39.8%)	p=0.21
	NO	140 (63.9%)	69 (68.3%)	71 (60.1%)	N.S.
FUNGICAS	SI	63 (28.8%)	38 (37.6%)	25 (21.2%)	p=0.0074
	NO	156 (71.2%)	63 (62.4%)	93 (81.4%)	OR=2.24

HEMOPERITONEO

No ha habido significación estadística en cuanto a la presencia o no de hemoperitoneo en el postoperatorio inmediato, como se ve en la tabla IV-106.

Tabla IV-106. Comparación según "Hemoperitoneo".

HEMOPERITONEO	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
SI	10 (4.6%)	7 (6.9%)	3 (2.5%)	p=0.11
NO	209 (95.4%)	94 (93.1%)	115 (97.4%)	N.S.

INFECCION INTRAABDOMINAL O ABSCESO ABDOMINAL

No ha habido significación en cuanto a la presencia de infección intraabdominal o absceso intraperitoneal en el postoperatorio inmediato, como se ve en la tabla IV-107.

Tabla IV-107. Comparación según "Infección o absceso intraperitoneal".

ABSCESES	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
SI	36 (16.5%)	18 (17.8%)	18 (15.4%)	p=0.63
NO	182 (83.5%)	83 (82.1%)	99 (84.6%)	N.S.

COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES

Hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar los dos grupos mediante el test de la Chi cuadrado con respecto a la presencia de complicaciones gastrointestinales, con una significación de $p < 0.01$ ($p = 0.0088$), con una *Odds Ratio* de 3.48 y un intervalo de confianza de la *Odss Ratio* entre $1.20 < OR < 10.55$, como se aprecia en la tabla IV-108.

COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES

No hubo diferencias al comparar las complicaciones cardiovasculares (tabla IV-108).

COMPLICACIONES PULMONARES Y PLEURALES

No hubo diferencias al comparar las complicaciones respiratorias (tabla IV-108).

COMPLICACIONES NEUROLOGICAS

No hubo diferencias al comparar las complicaciones neurológicas (tabla IV-108).

COMPLICACIONES NEFROLOGICAS

Hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar los dos grupos mediante el test de la Chi cuadrado con respecto a la presencia de complicaciones nefrológicas, con una significación de $p < 0.05$, con una *Odds Ratio* de 2.19 y un intervalo de confianza de la *Odds Ratio* entre $1.03 < OR < 4.66$, como se aprecia en la tabla IV-108.

COMPLICACIONES METABOLICAS

No hubo diferencias al comparar las complicaciones metabólicas (tabla IV-108).

OTRAS COMPLICACIONES

Los pacientes de nuestra serie también tuvieron otras complicaciones. No las hemos analizado individualmente por ser una miscelánea de difícil interpretación en caso de agrupamiento. Por ejemplo, de los 19 pacientes que tuvieron complicaciones hematológicas, 8 perdieron el injerto (42.1%) y 11 no (57.9%); de los 7 que tuvieron complicaciones de toxicidad por medicación, 5 lo perdieron (71.4%) y 2 no (28.6%); de los 6 enfermos que tuvieron hemorragia, 3 perdieron su injerto y 3 no; lo mismo ocurrió con los 6 pacientes que tuvieron complicaciones osteoarticulares serias.

Tabla IV-108. Comparación según "Otras complicaciones no dependientes del injerto".

COMPLICACIONES		Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
GASTROINTESTINALES	SI	22 (10.1%)	16 (15.8%)	6 (5.1%)	p = 0.009
	NO	196 (89.9%)	85 (84.2%)	111 (94.9%)	OR = 3.48
CARDIOVASCULARES	SI	45 (20.6%)	24 (23.7%)	21 (18.0%)	p = 0.29
	NO	173 (79.4%)	77 (76.3%)	96 (82.0%)	N.S.
RESPIRATORIAS	SI	70 (32.0%)	39 (38.2%)	31 (26.5%)	p = 0.063
	NO	149 (68.%)	63 (61.8%)	86 (73.5%)	N.S.
NEUROLOGICAS	SI	36 (16.5%)	21 (20.8%)	15 (12.8%)	p = 0.11
	NO	182 (83.5%)	80 (79.2%)	102 (87.2%)	N.S.
NEFROLOGICAS	SI	42 (19.3%)	26 (25.7%)	16 (13.7%)	p = 0.024
	NO	176 (80.7%)	75 (74.3%)	101 (86.3%)	OR = 2.19
METABOLICAS	SI	38 (17.4%)	18 (17.8%)	20 (17.1%)	p = 0.89
	NO	180 (82.6%)	83 (82.2%)	97 (82.9%)	N.S.

REINTERVENCIONES

Número de reintervenciones

No se encontraron diferencias significativas en cuanto al número de reintervenciones practicadas a los pacientes después del trasplante, como se ve en la tabla IV·109.

Tabla IV·109. Comparación según el número de reintervenciones.

REINTERVENCIONES	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Media ± D.E.	0.55 ± 1.19	0.48 ± 0.79	0.61 ± 1.46	p=0.94
Rango	0 - 10	0 - 3	0 - 10	N.S.

Causas de reintervención

Hemorragia

Hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar los dos grupos mediante el test de la Chi cuadrado atendiendo a la presencia de hemorragia como causa de la reintervención, con una significación de $p < 0.05$, con una *Odds Ratio* de 0.33 y un intervalo de confianza de la *Odds Ratio* entre $0.11 < OR < 0.99$, como se aprecia en la tabla IV·110.

Fístula digestiva

No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar los dos grupos atendiendo a la presencia de fístula digestiva como causa de la reintervención, como se aprecia en la tabla IV·110.

Absceso

No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar los dos grupos atendiendo a la presencia de absceso intraabdominal como causa de la reintervención, como se aprecia en la tabla IV·110.

Reconstrucción

No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar los dos grupos atendiendo a la necesidad de realizar una reconstrucción de alguna anastomosis durante la reintervención, como se aprecia en la tabla IV·110.

Tabla IV-110. Comparación según "Causas de reintervención".

REINTERVENCIONES		Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
HEMORRAGIA	SI	20 (9.1%)	14 (13.9%)	6 (5.1%)	p = 0.025
	NO	199 (90.9%)	87 (86.1%)	112 (94.9%)	OR = 0.33
FISTULA DIGESTIVA	SI	4 (1.8%)	2 (2.0%)	2 (1.7%)	p = 0.87
	NO	214 (98.2%)	98 (98.0%)	116 (98.3%)	N.S.
ABSCESO	SI	4 (1.8%)	0 (0.0%)	4 (3.4%)	p = 0.063
	NO	214 (98.2%)	100 (100.0%)	114 (96.6%)	N.S.
RECONSTRUCCION	SI	34 (15.6%)	15 (15.0%)	19 (16.1%)	p = 0.82
	NO	184 (84.4%)	85 (85.0%)	99 (83.9%)	N.S.

REINGRESOS

Número de reingresos

En cuanto al número de ingresos necesarios en la evolución tras el trasplante, no hemos encontrado diferencias entre los grupos, como se ve en la tabla IV-111.

Tabla IV-111. Comparación según el número de reingresos.

REINGRESOS	Muestra	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Media ± D.E.	2.04 ± 1.90	2.20 ± 2.15	1.94 ± 1.71	p = 0.66
Rango	0 - 10	0 - 10	0 - 8	N.S.

RESULTADOS

ANALISIS MULTIVARIABLE

MODELO 1

FACTORES DEPENDIENTES DE LOS DONANTES

En el análisis univariable, no encontramos ninguna variable dependiente de los donantes que estuviera asociada con la pérdida del injerto.

Para el estudio de regresión logística multivariable, se escogieron como variables definitivas las siguientes: "Estancia en UCI del donante" (días), "Administración de dopamina al donante" (no/sí), "Bilirrubinemia del donante" (mg/dl), "GPT en el donante" (UI/l), "Fosfatasa alcalina en el donante" (UI/l), "Compatibilidad donante/receptor" (Isogrupo/Compatible/Incompatible). Las variables que no añaden ni modifican el riesgo aportado por las demás son automáticamente excluidas. Se tomó una significación umbral para entrar en el modelo de $p < 0.1$. Se contaron 146 observaciones y se perdieron 92 casos.

En la tabla IV-112, se exponen los resultados del análisis de regresión logística del modelo 1 (Variables de los donantes).

Tabla IV-112. *Análisis de regresión logística con variables dependientes de los donantes.*

VARIABLE	Incremento	Odds Ratio	Intervalo de confianza	p
GPT donante	1.0	1.006	1.000-1.013	0.059

La única variable que ha demostrado ser significativa en el modelo 1 ha sido la GPT del donante, con una significación de $p < 0.1$ y una concordancia del 56%. La interpretación es la siguiente: El riesgo de perder el injerto hepático aumenta 1.006 veces por cada unidad de aumento de la GPT del donante, con una posibilidad de predicción del 56%.

MODELO 2

FACTORES DEPENDIENTES DE LOS RECEPTORES

Para el estudio de regresión logística multivariable, se escogieron como variables definitivas las siguientes: "Sexo" (Varón/Mujer), "Fallo de injerto previo" (Sí/No), "Presentación" (Fulminante/Subaguda/Crónica/No-fallo), "Bebedor" (No/Sí), "Intervenciones previas" (Hepatobiliar/Otras), "Ascitis" (No/Leve/Moderada/Severa), "Encefalopatía" (No/I/II/III/IV), "Bilirrubina" (mg/dl), "GPT" (UI/l) y "Estatus UNOS" (Casa/Hospital/UCI/UCI-soporte vital).

Las variables que no añaden ni modifican el riesgo aportado por las demás son automáticamente excluidas. Se tomó una significación umbral para entrar en el modelo de $p < 0.1$. Se contaron 206 observaciones y se perdieron 32 casos.

En la tabla IV-113, se exponen los resultados del análisis de regresión logística.

Tabla IV-113. *Análisis de regresión logística con variables dependientes de los receptores.*

VARIABLE	Incremento	Odds Ratio	Intervalo de confianza	p
Sexo	1.0	1.702	0.952-3.043	0.073
Estatus UNOS	1.0	1.527	1.126-2.072	0.0065

Las dos únicas variables que han demostrado ser significativas en el modelo 2 han sido el sexo del receptor y el estatus UNOS, con una significación de $p < 0.1$. La interpretación es la siguiente: El riesgo de perder el injerto hepático aumenta 1.702 veces por en las mujeres con respecto a los hombres y 1.527 veces por cada escalón de aumento en la escala de la UNOS.

MODELO 3

FACTORES DEPENDIENTES DEL TRASPLANTE

Para el estudio de regresión logística multivariable, se escogieron como variables definitivas las siguientes: "Aspecto del hígado" (Isquémico/Bueno) ($p=0.038$, OR = 2.41), "Tipo de trasplante" (Total/Parcial) ($p=0.015$, OR = 0.11), "Urgencia" (No/Sí) ($p=0.00034$, OR = 0.29), "Estabilidad" (Estable/Hipotenso/Inestable/Parada) ($p=0.026$), "Coagulopatía" (Sí/No) ($p=0.018$), "Isquemia cerebral" (Sí/No) ($p=0.0007$), "Desproporción" (No/Sí), "Trombosis portal" (Sí/No), "Producción de bilis" (Normal/Escasa/Nula) ($p=0.0029$) y "Lesiones de preservación" (Severa/Mínima + Leve + Moderada) ($p=0.036$).

Las variables que no añaden ni modifican el riesgo aportado por las demás son automáticamente excluidas. Se tomó una significación umbral para entrar en el modelo de $p < 0.1$. Se contaron 168 observaciones y se perdieron 70 casos.

En la tabla IV-114, se exponen los resultados del análisis de regresión logística.

Tabla IV-114. *Análisis de regresión logística con variables dependientes del trasplante.*

VARIABLE	Incremento	Odds Ratio	Intervalo de confianza	p
Aspecto	1.0	0.360	0.126-1.027	0.0512
Urgencia	1.0	2.930	1.287-6.667	0.0020
Coagulopatía	1.0	3.609	1.277-10.195	0.0034
Producción bilis	1.0	0.440	0.224-0.864	0.0330

Las variables significativas en el modelo 3 han sido el aspecto visual del hígado durante la extracción (mejor aspecto, menores probabilidades de perder el injerto), la indicación urgente del trasplante (casi 3 veces más riesgo de perder el injerto), la coagulopatía durante la intervención (más de 3.6 veces de riesgo de perder el injerto) y la producción de bilis (factor protector de 0.4).

MODELO 4

FACTORES DEPENDIENTES DE LA EVOLUCION

Para el estudio de regresión logística multivariable, se escogieron como variables definitivas las siguientes: "Función inicial" (Buena/MFI/FPI) ($p=0.000002$), "GPT en el primer día" (U/l) ($p=0.023$), "LDH en el primer día" (U/l) ($p=0.005$), "GPT en el tercer día" (U/l) ($p=0.029$), "LDH en el tercer día" (U/l) ($p=0.0004$), "GPT en el séptimo día" (U/l) ($p=0.010$), "LDH en el séptimo día" (U/l) ($p=0.0021$), "Tiempo intubado" (Días) ($p=0.00011$), "Rechazos grado III" (Número) ($p=0.013$), "Rechazo crónico" (Sí/No) ($p=0.00000001$), "Infección fúngica" (Sí/No) ($p=0.0074$), "Hepatitis B" (Sí/No) ($p=0.029$), "Enfermedad nueva" (Sí/No) ($p=0.0079$), "Complicación vascular" (Sí/No) ($p=0.002$), "Complicación gastrointestinal" (Sí/No) ($p=0.0088$), "Complicación pulmonar" (Sí/No) (N.S.), "Complicación nefrológica" (Sí/No) ($p=0.024$).

Las variables que no añaden ni modifican el riesgo aportado por las demás son automáticamente excluidas. Se tomó una significación umbral para entrar en el modelo de $p < 0.1$. Se contaron 157 observaciones y se perdieron 81 casos.

En la tabla IV-115, se exponen los resultados del análisis de regresión logística.

Las variables que han demostrado ser significativas en el modelo 4 han sido el padecer fallo primario (casi 6 veces más riesgo de perder el injerto), los días intubado (el riesgo aumenta en 1.15 por cada día de más intubado), el padecer rechazo crónico (riesgo de perder el injerto por un factor de más de 40 veces), tener complicaciones vasculares en algún momento de la evolución (casi 20 veces más de riesgo de perder el injerto) y complicaciones nefrológicas (con un riesgo de casi 4 veces), con una significación de $p < 0.1$.

Tabla IV-115. *Análisis de regresión logística con variables dependientes del seguimiento.*

VARIABLE	Incremento	Odds Ratio	Intervalo de confianza	p
Fallo primario	1.0	5.796	1.742-19.285	0.0014
Días intubado	1.0	1.151	1.059-1.251	0.0003
Rechazo crónico	1.0	40.981	10.368-161.980	0.0001
Compl. Vasculares	1.0	18.752	1.948-180.506	0.0020
Compl. Nefrológicas	1.0	3.762	1.315-10.760	0.0112

DISCUSSION

DISCUSION

La cirugía hepática ha crecido a lo largo de 2000 años, desde la hepatoscopia mística de los babilonios hasta lo último del trasplante hepático desarrollado por Stárlz y cols. en 1968.⁽⁹⁹⁾ El índice de éxitos en Trasplante Hepático ha mejorado ostensiblemente en los últimos años ^(31, 261, 262) pero, no obstante, todavía existen complicaciones y problemas de gran importancia pendientes de resolver. Uno de los problemas más serios que existen en Trasplante Hepático es la pérdida del injerto, insuficiencia hepática terminal del hígado trasplantado, que aboca irremisiblemente al fallecimiento del paciente si no se procede al retrasplante.⁽¹⁷³⁾

Numerosos autores han dedicado su atención a investigar los factores pronósticos después del trasplante hepático.^(6, 13, 18, 19, 61, 62, 61, 79, 84, 90, 124, 168, 168, 170, 193, 228, 260, 267) Sin embargo, han sido menos los que se han centrado en la pérdida del injerto y, dentro de este aspecto, atendiendo sólo a las causas de la pérdida del injerto con respecto al tiempo transcurrido desde el trasplante hepático ^(16, 17, 210) o a determinados factores muy concretos, como el efecto de la isquemia fría, la compatibilidad HLA donante-receptor o la deficiencia de Ig A.^(84, 128, 270)

A pesar de las continuas mejoras en la selección de receptores y donantes, así como en la técnica quirúrgica y en el manejo postoperatorio, la pérdida del injerto después del trasplante hepático ortotópico todavía constituye una causa frecuente de fracasos.⁽²¹⁰⁾ Aparte de la mortalidad perioperatoria y el fallo primario, hay otras muchas causas que pueden conducir a la pérdida precoz del injerto, dentro de los diez primeros días del trasplante, incluyendo la trombosis arterial, el rechazo agudo irreversible y las complicaciones infecciosas.

En la experiencia de Pittsburgh, el análisis de los datos de los donantes para predecir el resultado precoz por medio de un análisis discriminante multivariable no se encontró ningún factor predictivo de confianza de mala función del injerto.^(159, 210)

Los donantes jóvenes (menores de 20 años) proveen más hígados "buenos" que los viejos, según el aspecto visual del hígado en la extracción, aunque sin diferencia estadística. Los hígados "buenos" y "regulares" tienen menor incidencia de disfunción y fallo primarios que los hígados "malos".⁽⁹⁰⁾ La edad del donante, por sí misma, no debe ser una barrera para la donación del órgano porque la senectud generalmente no afecta al hígado y la arteria hepática es un lugar muy infrecuente de arterioesclerosis.⁽¹³⁾ No hay diferencias en cuanto a la pérdida del injerto antes de los 3 meses postrasplante al comparar donantes de más y de menos de 50 años. ^(272, 280, 282)

Efectivamente, en nuestros casos, no hemos encontrado diferencias significativas entre las edades medias de los donantes de los dos grupos; si bien, en el grupo A, encontramos una edad media 3.5 años mayor que en el grupo B.

Los hígados de varón y de mujer no sólo difieren en cuanto al contenido de receptores para estrógenos y andrógenos, también se ha demostrado cierto dimorfismo sexual en ciertas funciones. La tasa de pérdida de los injertos dentro de los 60 primeros días postrasplante, en la Universidad de Pittsburgh, fue del 28%, 28% y 36%, respectivamente, en las combinaciones donante-receptor varón-varón, varón-mujer y mujer-mujer, mientras que fue del 60% en caso de mujer-varón.⁽¹²⁴⁾ En la línea de otros autores,^(90, 276) que refieren que el sexo del donante no afecta el resultado del trasplante, nosotros tampoco hemos apreciado diferencias significativas entre los grupos en cuanto a dicha variable.

No hay correlación en cuanto a la estancia de los donantes en la UCI antes de la extracción según ofrezcan hígados, en el aspecto visual, "buenos", "regulares" o "malos".⁽⁹⁰⁾ Asimismo, no hay diferencias en cuanto a la pérdida del injerto durante los 3 meses postrasplante al comparar la estancia de los donantes en la UCI de más y de menos de 3 días.^(11, 171) Sin embargo, parece que la mayor estancia en UCI puede afectar a la función precoz del injerto,⁽⁹⁰⁾ con unos niveles de GOT y GPT postrasplante mayores de 2000 UI/l.⁽²⁷²⁾ En nuestros dos grupos, aparecía una estancia en UCI muy similar, sin encontrarse diferencias significativas entre ellos.

La temperatura alta del donante, de hecho, también puede tener su influencia en el resultado del trasplante.^(90, 131) Sin embargo, en nuestra serie, no se ha confirmado de manera significativa este hecho.

La viabilidad del órgano está determinada por una adecuada presión sistémica de perfusión. Una presión arterial sistólica de menos de 80 mm Hg parece inadecuada para una función óptima del hígado, dada la extremada sensibilidad del hígado a la isquemia.^(212, 237) En nuestra serie, ningún otro parámetro clínico de los donantes capaz de estimar la inestabilidad hemodinámica mantenida (parada cardíaca, transfusión de hemoderivados, hipotensión arterial, oliguria) pareció afectar a la supervivencia del injerto, al menos en el análisis univariable, lo cual está en concordancia con la mayoría de los trabajos revisados.^(168, 210) Lo mismo sucedió con la presencia de hemocultivos positivos en los donantes, que no parecen afectar el resultado en nuestro estudio.

La dosis de infusión de dopamina es menor en los donantes que ofrecen un aspecto macroscópico "bueno" durante la extracción.⁽⁹⁰⁾ Nosotros no hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a la administración de dopamina al donante, si bien en el grupo con más de 10 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}$ encontramos más pérdidas de injerto que en los otros grupos con menos de 10 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}$ y sin dopamina (56%, 50% y 42%, respectivamente) y, además, dentro del grupo A, el 15% tuvieron dopamina a dosis altas y, dentro del grupo B, sólo el 10%. Probablemente, con una

serie mayor, estos resultados sean diferentes.

Ningún otro tratamiento aplicado a los donantes parece tener significación en cuanto a la mortalidad del injerto hepático, como se demuestra en nuestro estudio: La administración de vasopresina, corticoides o antibióticos, por sí mismas, no afectaron a la pérdida del injerto.

No hay diferencias en las analíticas de los donantes (actividad de protrombina, presión parcial de oxígeno, bilirrubina) según correspondan a hígados "buenos", "regulares" o "malos", en el aspecto visual durante la extracción.^(11, 81) La GOT y la GPT de los donantes están más bajas en el grupo de injertos "buenos" que en los "regulares" y "malos", según el aspecto macroscópico, pero sin diferencias estadísticas,⁽⁹⁰⁾ aunque sólo la GOT es capaz de discriminar el resultado del trasplante: los hígados de donantes con GOT menor de 45 UI/l presentan valores postoperatorios más bajos de GOT y, además, menor tasa de disfunción primaria y mejor supervivencia.⁽¹³⁾ Por otra parte, otros grupos no encuentran diferencias significativas en cuanto a la pérdida del injerto al tercer mes postrasplante al comparar las analíticas de los donantes: Bilirrubina menor o igual a 2 (18.1%) o mayor que 2 (4.6%), GOT menor o igual a 150 (16.7%) o mayor a 150 (17.1%), GPT menor o igual a 100 (16.9%) o mayor a 100 (18.8%), y tiempo de protrombina menor o igual a 15 segundos (50%) o mayor a 15 segundos (10%).⁽¹⁷¹⁾ En el estudio univariable, no se han encontrado diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a las analíticas de los donantes, analizando separadamente leucocitos, hemoglobina, plaquetas, actividad de protrombina, bilirrubina total, GOT, GPT, GGT, FA, LDH, proteínas totales, albúmina, glucosa, creatinina y presión parcial de oxígeno. La hemoglobina media de los donantes de los dos grupos estaba por encima de 11 mg/dl, lo cual asegura el transporte de oxígeno. La creatinina, como índice de la función renal, también se encontró dentro de los límites normales en los dos grupos. La actividad de protrombina media, aunque disminuida, se encontró en ambos grupos dentro de límites más que aceptables (por encima del 70%) para mantener una adecuada función de coagulación. La glucemia estaba elevada de forma similar en ambos grupos y también encontramos leucocitosis equiparables. La GOT y la GPT, aunque levemente elevadas, lo estaban de forma similar en ambos grupos. De todas formas, la bilirrubina total, con una $p=0.054$, y la GPT, con una $p=0.07$, están cercanas a la significación, por lo que deberían ser valoradas en series más amplias. En el estudio multivariable, sólo la GPT del donante ha estado significativamente relacionada con la pérdida del injerto, con una *Odds Ratio* de 1.006. Es curioso que, si se tienen en cuenta varias variables simultáneamente, el valor de la GPT de los donantes puede ser significativa en la predicción del resultado del trasplante en función de la supervivencia del injerto.

Los datos de los receptores son de una complejidad mayor y es necesario prestar más atención a su análisis y discusión.

La edad no influencia la supervivencia después del trasplante hepático. Los receptores de más de 60 años de edad evolucionan bien a pesar de su edad, con la misma mortalidad operatoria que los adultos menores de 60 años y con una tasa de supervivencia al año de 59.8%, y supervivencia actuarial del 83%.^(18, 19, 61, 177) Las edades medias de nuestros grupos fueron muy similares, cercanas a 45 años y con un límite superior de la desviación estándar de 57 años en ambos grupos, lo que supone muy pocos receptores por encima de 60 años. Es por esto que no encontramos diferencias significativas entre nuestros grupos de estudio.

De igual forma, parece que hay la misma distribución de sexo entre los supervivientes al trasplante hepático y entre los no supervivientes.^(18, 19) Muy curiosamente, en el análisis univariable de nuestro estudio, nos encontramos con una llamativa diferencia en el resultado del trasplante hepático en cuanto al sexo de los receptores. Los pacientes varones tienen una menor probabilidad de perder su injerto con una fuerza de asociación de 0.52 y una significación de $p=0.015$. Esto nos llamó la atención dado que pensábamos que nuestra muestra era suficientemente homogénea, de hecho no hay diferencia entre los sexos en cuanto al estadio de Child, el hecho de ser un retrasplante y otras muchas variables que indican la situación de los pacientes antes del trasplante. Sin embargo parece que hemos encontrado la causa de esta significación y no es otra que la indicación del trasplante hepático. Hay diferencias entre los dos sexos. Encontramos 65 pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica: 57 varones (88%) y 8 mujeres (12%). Como se vió en el capítulo de Resultados, la cirrosis alcohólica parece ser un factor "protector" contra la pérdida del injerto (tiene mejores resultados que otras indicaciones de TH), por lo cual pensamos que esta variable interfiere en cuanto a la homogeneidad de los grupos con respecto al sexo y puede ser responsable de la diferencia estadística hallada en nuestros grupos referida al sexo del receptor. En lo referente a la presentación del fallo hepático, también hubo diferencias en cuanto al sexo: 13 varones (9% de los hombres) tuvieron fallo hepático agudo y 24 mujeres (26% de las mujeres), significativo con $p=0.0025$. Esta variable, como se vió, fue significativa respecto a la pérdida del injerto. En lo concerniente al estatus según la clasificación UNOS, también hay diferencia significativa con respecto al sexo ($p=0.011$) y lo mismo sucede con relación a la urgencia o electividad del trasplante ($p=0.0012$). Podemos resumir, pues, que el sexo es una variable relacionada con la pérdida del injerto, siendo el género femenino un factor de mal pronóstico; pero atribuimos esta situación a la inhomogeneidad de la muestra, habiéndose demostrado que hay mayor proporción de mujeres en los grupos con fallo hepático fulminante, con necesidad de soporte vital en UCI y con trasplante realizado en situación de urgencia, variables todas que aportan un riesgo elevado de pérdida del injerto; y hay menos mujeres en el grupo de cirrosis alcohólica que, en principio, tiene mejor pronóstico en lo referente a la pérdida del injerto. Hasta tal punto tiene importancia la diferencia de supervivencias de los injertos en cuanto al sexo de los receptores, en

nuestra serie, que también en el análisis multivariable hemos encontrado que el sexo está asociado, independientemente de las demás variables, a la pérdida del injerto con una probabilidad casi dos veces mayor (*Odds Ratio* = 1.7).

Diferentes grupos reportan que los pacientes trasplantados por fallo hepático agudo (necrosis por hepatitis aguda o fallo hepático fulminante), o los pacientes con fallo primario del injerto que fueron retrasplantados, tuvieron una tasa de supervivencia al primer año bastante baja, del orden de 45%.^(61, 170) Asimismo, el diagnóstico pretrasplante de hepatitis B o C, de rechazo crónico o tumor maligno se asocia con la más alta frecuencia de pérdida tardía del injerto en otros grupos.⁽¹⁶⁾ Sin embargo, los pacientes con cirrosis biliar primaria, cirrosis criptogenética, colangitis esclerosante y hepatopatías metabólicas tienen una supervivencia excelente (81% ó 78.9% al primer año).^(61, 229) La supervivencia al año en pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica es de 66%-73%, lo mismo que la de los trasplantados por otro tipo de cirrosis excluyendo la cirrosis biliar primaria, como se comprueba en otros trabajos.^(61, 163) Seleccionando cuidadosamente a los pacientes con hepatocarcinoma se pueden conseguir buenos resultados, con una tasa de supervivencia del injerto al primer año del 68% en algunos grupos, teniendo los pacientes con hepatocarcinoma o colangiocarcinoma, no metastásicos, una tasa de supervivencia estadísticamente indistinguible de la de los pacientes con cirrosis alcohólica durante los tres primeros años postrasplante.⁽⁶¹⁾ Parece ser que los pacientes retrasplantados presentan una peor supervivencia que los que sufren el primer trasplante por cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante y alteraciones metabólicas.⁽⁶¹⁾ Se ha comunicado que los pacientes con enfermedad parenquimatosa hepática tienen un riesgo elevado de muerte postoperatoria precoz por sepsis bacteriana o fúngica, comparados con los trasplantados por enfermedad colestática, los cuales tienen unas tasas mejores de supervivencia.^(6, 18) Hay datos que sugieren que la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante se comportan como otras enfermedades autoinmunes y tienen aumentado el cociente de células *helper/suppressor*.⁽⁶⁾ Sin embargo, hay otros grupos que comunican que no hay diferencias significativas entre el diagnóstico preoperatorio y las tasas de mortalidad.⁽¹⁹⁾ Nosotros hemos analizado cuidadosamente la indicación de trasplante hepático. En la cirrosis alcohólica, se ha demostrado, en el análisis univariable, que existe una relación con la pérdida del injerto, de forma que "protege" contra ella, probablemente porque, al dejar de beber y desaparecer la noxa disminuyen los factores de riesgo que generan la hepatopatía; pero, evidentemente, ésto ha de ser objeto de un estudio específico mucho más detallado, que se escapa a los objetivos de esta tesis doctoral. En nuestra serie, la cirrosis producida por virus B, virus C y otras cirrosis (cirrosis biliar primaria, cirrosis biliar secundaria, cirrosis autoinmune y cirrosis criptogenética) no se han correlacionado con la pérdida del injerto. No parece haber tampoco una asociación entre el diagnóstico de hepatocarcinoma u otro tumor maligno y la pérdida del injerto,

como tampoco se encontró relación con el resto de las causas (indicaciones de TH).

El riesgo y los resultados del trasplante hepático dependen de las circunstancias acompañantes. El trasplante electivo se muestra tan seguro como el primer trasplante de hígado, mientras que el trasplante de urgencia conlleva unas tasas de morbilidad y mortalidad significativamente más altas.⁽¹⁷⁴⁾ En nuestro caso, el hecho de ser un trasplante añade un riesgo para la pérdida del injerto, probablemente porque se apura mucho la indicación de trasplante debido a la escasez de órganos y los pacientes se trasplantan en peores circunstancias.

Los pacientes trasplantados por una hepatitis fulminante o fallo hepático agudo tienen un elevado riesgo de perder su injerto, mayor que los que presentan un fallo hepático subagudo, a su vez también mayor que los de fallo hepático crónico y que los que no tienen insuficiencia hepática establecida. Lógicamente, la situación clínica de estos pacientes con fallo hepático fulminante es mucho peor que en cualquier otra circunstancia y afecta al resultado del trasplante. La necrosis hepática, como indicadora del fallo hepático, también está relacionada con la pérdida del injerto en nuestro estudio.

La disfunción renal antes del trasplante está asociada con una tasa de mortalidad hospitalaria significativamente mayor, el doble, comparada con los pacientes con función renal normal.⁽¹⁸⁾ Nuestro estudio no ha demostrado diferencias en cuanto al valor de la creatinina pretrasplante con respecto a la supervivencia del injerto. El uso previo al trasplante de azatioprina o de esteroides tiene un riesgo significativamente mayor de desarrollar posteriormente una infección fúngica grave, con el consiguiente descenso en la tasa de supervivencia en estos pacientes.⁽¹⁸⁾

Los pacientes con historia de hemorragia digestiva no tienen una tasa de mortalidad hospitalaria diferente comparados con los que no tienen dicha patología de sangrado (19% y 16%, respectivamente).⁽¹⁸⁾ En nuestra serie, tampoco se demostró que esta variable fuera significativa con respecto a la pérdida del injerto.

La nutrición deficiente también puede estar implicada en los mecanismos de respuesta inmune celular y así agravar la preexistente función precaria de las células *helper* presente en los enfermos trasplantados, lo que ocurre por su enfermedad hepática primaria y por su inmunosupresión.⁽⁶⁾ La malnutrición y la sobrealimentación están asociadas con un riesgo mayor de padecer sepsis fúngica tras el trasplante y mayor posibilidad de fallecer.⁽¹⁸⁾ En nuestro análisis comparativo, no encontramos diferencias en cuanto al estado nutricional de los pacientes previo al trasplante.

Se ha relacionado a la ascitis y a la encefalopatía hepática con un riesgo significativamente elevado de muerte tras el trasplante hepático.^(18, 52) Sin embargo, en nuestra serie, la ascitis se relacionó con la pérdida del injerto, pero comportándose como un factor protector, siendo más perjudicial cuanto menor grado de ascitis padece el paciente. No hemos encontrado en la literatura ningún resultado que avale esta paradoja. La encefalopatía, por el contrario, no se ha demostrado

en nuestra serie, que esté relacionada con la pérdida del injerto, salvo la encefalopatía grado IV, que es un factor de riesgo para la pérdida del injerto ($p=0.008$).

Hay resultados que sugieren que los test MEGX (mono-etil-glicina-xylidido) e ICG (verde indocianina) son superiores a los test convencionales de función hepática y el *score* de Child-Pugh para evaluar el pronóstico de los pacientes cirróticos a corto plazo, independientemente de la etiología de la enfermedad.⁽¹⁹³⁾ Los pacientes con estadio C de Child-Pugh tienen una mayor tasa de mortalidad hospitalaria (23.9%) comparados con los A (0.0%) y los B (10.0%)⁽¹⁸⁾ y unas supervivencias actuariales a 1, 2 y 3 meses y 1 y 2 años menores, aunque sin significación estadística.⁽¹⁶⁸⁾ Efectivamente, el estadio de Child-Pugh no ha demostrado estar relacionado con la pérdida del injerto en nuestro estudio, probablemente porque una parte importante de nuestros pacientes con peor pronóstico (fallo hepático fulminante) no tenían un elevado estadio de Child-Pugh.

Los pacientes con historia de peritonitis bacteriana espontánea o primaria no presentan un aumento significativo en las tasas de mortalidad (22.5%), comparados con los que no la tuvieron (16.4%),⁽¹⁸⁾ aunque otros autores piensan que tienen mayor tasa de morbilidad postoperatoria y mayor número de complicaciones técnicas, probablemente por una disección más dificultosa y complicada debido a las adherencias y a la hipertensión portal severa.⁽²⁶⁷⁾ Por otro lado, nosotros no hemos encontrado ninguna asociación entre la infección hepatobiliar previa (peritonitis primaria, sepsis biliar, infección por CMV, colangitis u otra) y la pérdida del injerto. De forma parecida, tampoco ha influido en el resultado del trasplante el hecho de haber padecido alguna infección con anterioridad al mismo, según los resultados que hemos obtenido.

La cirugía previa en el cuadrante superior derecho tiene un efecto adverso en las tasas de mortalidad postoperatoria en el trasplante hepático, aunque sin diferencias significativas (22.5% y 15.9%, respectivamente) en la población adulta.^(18, 19) Los procedimientos quirúrgicos largos, la utilización de catéteres endovenosos y los procedimientos sobre el tracto gastrointestinal se asocian con un riesgo elevado de desarrollar sepsis por hongos en los receptores de trasplante hepático, con la consiguiente menor tasa de supervivencia.⁽¹⁸⁾ Asimismo, los pacientes con *shunt* portosistémico previo tienen mayor riesgo de necesitar multitransfusión durante el trasplante y, consecuentemente, menor tasa de supervivencia.⁽¹⁷⁰⁾ En nuestros pacientes, el hecho de haber sufrido una intervención hepatobiliar ha resultado ser un factor de riesgo para la pérdida del injerto, probablemente por las razones apuntadas de una mayor dificultad técnica a la hora de la realización del trasplante hepático. Tampoco hemos encontrado que las transfusiones previas al trasplante hayan afectado a la supervivencia del injerto, con una distribución muy similar entre los dos grupos.

En algunos grupos de trasplante hepático, los pacientes que requirieron ingreso en la U.C.I., con soporte vital, en el momento previo al trasplante, presentaron una tasa de supervivencia al primer

año del 58% (o tasa de mortalidad del 32.6%), significativamente menor que la tasa de los pacientes que venían de casa (tasa de supervivencia del 71%), mientras que otros receptores hospitalizados tuvieron una supervivencia del 68%, si bien es cierto que la mayoría de los pacientes con necesidad de soporte vital padecían necrosis hepática aguda.^(18, 61, 170, 228) En nuestra serie, es altamente significativa la relación del estatus UNOS con la pérdida del injerto: *A mayor gravedad del receptor, mayor probabilidad tiene de perder el injerto, como queda demostrado en el análisis univariable con y sin categorías agrupadas.* Al mismo tiempo, el estatus UNOS también estuvo asociado a una mayor pérdida del injerto en el estudio multivariable, con una *Odds Ratio* de 1.5, lo que significa un riesgo una vez y media mayor de perder el injerto por cada categoría de aumento en la escala de la UNOS.

No se han observado diferencias en cuanto al resultado del trasplante al comparar los grupos, según el tiempo desde el trasplante hasta el fallecimiento, con respecto a las analíticas preoperatorias del receptor (leucocitos totales, polimorfonucleares, bilirrubina, albúmina, tiempo de protrombina).^(6, 62) Los niveles bajos de albúmina sérica están relacionados con mayores pérdidas sanguíneas durante la primera fase de la disección del trasplante, y el estudio de coagulación se encuentra más alterado en los pacientes con enfermedad parenquimatosa hepática, por lo cual se explica la mayor mortalidad en estos pacientes.⁽⁶⁾ El nivel de creatinina es mayor en los pacientes que desarrollan una infección bacteriana precoz tras el trasplante, con el consiguiente riesgo de mortalidad hospitalaria, siendo aún mayor éste si la creatinina sérica está por encima de 1.7 mg/dl.^(18, 62) Los pacientes que precisan mayor volumen de transfusión durante el trasplante tuvieron las cifras de creatinina sérica aumentadas, las plaquetas disminuidas y el tiempo de tromboplastina parcial prolongado.⁽¹⁷⁰⁾ Se ha visto que la bilirrubina total preoperatoria ha sido significativamente menor en los enfermos supervivientes (14.1 mg/100 ml) que en los fallecidos (25.8 mg/100 ml).⁽⁶¹⁾ En nuestro estudio, tan solo la actividad de protrombina ha sido diferente estadísticamente entre los dos grupos, lo que concuerda con los estudios de otros grupos.^(6, 18) No obstante, las diferencias entre las medias de la GOT, GPT y bilirrubina total han estado cerca de la significación estadística entre los grupos de estudio en el análisis univariable, por lo que también habría que tenerlas en cuenta a la hora de esta valoración.

Se refiere que los pacientes con antígeno HBs positivo tienen una supervivencia al año del 61%, indistinguible de la de otros pacientes con hepatopatía alcohólica.⁽⁶¹⁾ De la misma manera, tampoco hemos encontrado diferencias en cuanto a las serologías previas al trasplante en los enfermos que pierden su injerto con respecto a los que lo conservan.

Se ha referido que hasta un 74% de pacientes trasplantados con un injerto incompatible permanecen vivos después del primer año postrasplante.⁽⁶¹⁾ No obstante, la incompatibilidad completa ABO está asociada con una mayor necesidad de hemoderivados durante la cirugía del

trasplante, con el consiguiente riesgo de afectarse el resultado inmediato del mismo.⁽¹⁷⁰⁾ No hay diferencias significativas en los grupos con compatibilidad ABO "idéntica" y "no idéntica", pero sí con el grupo "incompatible", con mayor número de rechazos y retrasplantes.⁽²²⁸⁾ Del mismo modo, no se observa una relación significativa entre el número de *cross-match* (compatibilidades) de HLA y la supervivencia de los pacientes,⁽⁶⁾ aunque otros estudios sugieren que un *cross-match* positivo afecta de forma adversa a la supervivencia temprana (3 y 6 meses) de los injertos hepáticos primarios.⁽¹²⁸⁾ Efectivamente, no es una condición *sine qua non* que el donante y el receptor sean compatibles idénticos, o incluso compatibles no idénticos, para que no haya pérdida del injerto. En nuestra serie, de 7 incompatibles, sólo tenemos un injerto vivo, y, de 27 compatibles no isogrupo, hay 7 injertos vivos. De todas formas, hay una diferencia estadísticamente significativa, relacionada con la pérdida del injerto, si no hay compatibilidad ABO idéntica entre el donante y el receptor.

Se han propuesto una serie de "Índices de recuperación" o "Scores de recuperación" para evaluar y cuantificar el daño hepático después del trasplante y así predecir la supervivencia anual de los pacientes.^(14, 16)

Hemos comprobado que existen diferencias entre nuestros grupos al compararlos según el aspecto visual macroscópico del hígado en el momento de la extracción, calificado por el miembro del equipo que la realiza. Los hígados con aspecto edematoso o isquémico tienen mayor incidencia de pérdida del injerto que los calificados como buenos, irregulares o de aspecto esteatósico. Como ya se ha comentado, el hígado es un órgano extremadamente sensible a la isquemia y es natural que los órganos que han tenido mayor sufrimiento sean de más difícil recuperación y tengan mayores probabilidades de perderse. El aspecto visual del hígado en el momento de la extracción, aún siendo una variable subjetiva y relativa, pues depende de la sensación de la persona que realiza la extracción, que no siempre fue la misma, tiene un enorme valor. Tan es así, que también resultó significativa en el estudio multivariable que realizamos en el modelo 3 (variables del trasplante).

No hemos encontrado diferencias entre los grupos al compararlos según el grado de esteatosis en la biopsia de "tiempo cero". Sin embargo, los dos pacientes que recibieron un hígado con esteatosis severa lo perdieron. Probablemente, el bajo número de la categoría haga que no sea significativo el estudio.

Lo mismo nos sucede al fijarnos en las lesiones de preservación. De 18 pacientes con lesión severa o grado 3, 13 perdieron su injerto y sólo 5 lo conservan; sin embargo, no es número suficiente para evaluar la significación estadística, a no ser que se agrupen las categorías y se compare la categoría "grado 3" con las demás, en cuyo caso sí encontramos diferencia significativa entre los dos grupos.

Se ha obtenido una mejor función precoz del injerto desde que se comenzó a utilizar la solución

de Wisconsin para la preservación del hígado extraído.^(2, 13, 24, 90) No existen diferencias en cuanto a la pérdida del injerto en los 3 primeros meses postrasplante, según se haya perfundido con Euro-Collins (29%) o con Wisconsin (31%).⁽¹⁷¹⁾ Asimismo, la incidencia de fallo primario, trombosis de la arteria hepática, supervivencia del injerto al primer mes y la tasa de retrasplante precoz son similares en los dos grupos.⁽²⁵⁵⁾ Nosotros sólo hemos estudiado la supervivencia del injerto con respecto a la solución de preservación empleada, como era el objetivo de esta tesis, y no investigamos la función precoz, incidencia de fallo primario, etc. De esta forma, no encontramos diferencias entre los grupos con respecto a la solución de preservación empleada.

Algunos grupos comunican unos resultados pésimos en pacientes adultos trasplantados con un injerto parcial.^(61, 229) Nosotros obtenemos resultados similares, de forma que 8 pacientes con injerto parcial lo perdieron y sólo 1 lo conserva, siendo significativa la comparación.

Se observa una enorme diferencia entre nuestros grupos al compararlos con respecto a la premura del trasplante, de forma que se pierden muchísimos más injertos que se han colocado en situación urgente. Esto se corrobora efectivamente al revisar los resultados de análisis multivariable, donde también resultó significativo el hecho de realizarse de forma urgente el trasplante, siendo ésto un factor de riesgo para la pérdida del injerto.

Tampoco se detectan diferencias significativas al comparar los grupos según la desproporción de tamaño del hígado del donante con el hipocondrio derecho del receptor, si bien éstas se hallan muy próximas ($p=0.063$). Probablemente, podría alcanzarse un valor significativo con una serie más amplia, ya que los pacientes en los que se coloca un órgano de forma "apretada" tienen un peor funcionamiento y mayores probabilidades de perder su injerto.

La técnica de infusión rápida para la transfusión masiva ha contribuido a mejorar la supervivencia precoz.⁽²⁵⁰⁾ Hay diferencias significativas al comparar los grupos con respecto a la estabilidad durante la cirugía, perdiéndose más injertos en pacientes que sufren inestabilidad hemodinámica o parada cardíaca durante la intervención. De forma similar, también el grupo de pacientes que tienen isquemia cerebral atesoran más pérdidas del injerto, probablemente porque aquí incluimos también a los pacientes con muerte intraoperatoria. El hecho de padecer una coagulopatía durante la cirugía del trasplante, con el riesgo de hemorragia, politransfusión, inestabilidad, etc., ha sido significativo en el análisis multivariable en nuestra serie, asociándose la coagulopatía con la pérdida del injerto con una fuerza de asociación de 3.6.

Las tasas de mortalidad tardía en el grupo al que se le realizó un *by-pass* veno-venoso no fueron diferentes de las del grupo al que no se le efectuó este procedimiento.⁽¹¹⁸⁾ De forma similar nos sucede a nosotros, no encontrando diferencias entre los dos grupos con respecto a la utilización de *by-pass* veno-venoso.

Se ha correlacionado la transfusión masiva de sangre durante el trasplante con una tasa

aumentada de complicaciones infecciosas (episodios sépticos, infecciones severas por citomegalovirus) y unas tasas más bajas de supervivencia del injerto y del paciente tras el trasplante hepático, aunque tienen menor incidencia de rechazo agudo.^(18, 170, 196) Es posible que esto suceda así, sin embargo, en nuestro estudio, no hemos visto diferencias entre los grupos al comparar las medias de unidades de hemoderivados (concentrado de hematíes, plasma, plaquetas y crioprecipitados) utilizadas durante la cirugía con respecto a la pérdida de los injertos.

Algunos autores⁽¹⁸⁾ han encontrado correlación entre la duración de la fase anhepática y el resultado del trasplante, hecho no confirmado en el presente estudio, en cuanto a la supervivencia de los injertos.

En diferentes publicaciones, no se han verificado ningunas diferencias significativas al considerar el tiempo de isquemia total medio entre los que sobrevivieron y los que murieron tras el trasplante hepático (790 ± 24 minutos y 874 ± 63 minutos en cada grupo, respectivamente),^(18, 84) ni en las pérdidas del injerto en los 3 primeros meses, según la isquemia fuera menor de 12 horas (15.0%), entre 12 y 18 horas (19.6%), o mayor de 18 horas (15.4%),⁽¹⁷¹⁾ ni en la supervivencia actuarial a los 5 años.⁽⁸⁴⁾ De la misma manera, nosotros tampoco hemos encontrado diferencias significativas al comparar las medias de los tiempos de isquemia de los dos grupos: Isquemia fría (grupo A: 297 ± 128 min; grupo B: 288 ± 134 min), isquemia caliente (grupo A: 69 ± 17 min; grupo B: 71 ± 29 min), isquemia total (grupo A: 367 ± 127 min; grupo B: 359 ± 133 min).

No hemos encontrado diferencias al correlacionar la presencia de trombosis portal del receptor con la supervivencia del injerto, probablemente debido a un adecuado manejo de estos pacientes, mediante trombectomía intraoperatoria y anticoagulación inmediata postquirúrgica. No hemos encontrado ningún trabajo en la literatura que hiciera referencia a este aspecto.

La utilización o no de lavado del injerto, previo a la anastomosis arterial y portal, no ha tenido influencia sobre la pérdida del injerto, debido probablemente a un adecuado manejo de estos pacientes por parte de nuestros anestesiólogos.

No parecen tener importancia el tipo de técnica de reconstrucción arterial ni el de reconstrucción biliar que se realizan en nuestro grupo, probablemente porque se escoge adecuadamente qué intervención debe realizarse en cada paciente.

Durante el trasplante, el flujo de bilis producida a la hora es significativamente mayor en el grupo de pacientes que sobreviven y tiende a seguir aumentando en las siguientes horas, mientras que los pacientes que mueren tienen una producción de bilis significativamente menor, aunque también tienda a subir en las siguientes horas, pero en menor cantidad que en el grupo de supervivientes.⁽²⁷⁰⁾ La bilis parece ser menos viscosa en el grupo de pacientes que tiene función hepática disminuida, aunque no hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.⁽⁷⁸⁾

Hemos demostrado que la producción de bilis durante el trasplante está directamente

correlacionada con la supervivencia del injerto, de forma que de los hígados que no producen nada de bilis presentan una tasa significativamente mayor de pérdidas de injertos. Esto quedó mucho más evuidentemente demostrado al analizar el resultado de la regresión logística multivariable, donde se vió una asociación entre la no producción de bilis durante el trasplante y el mayor riesgo de pérdida del injerto.

Algunos grupos reportan diferencias entre las analíticas postoperatorias (tiempo de protrombina, GOT, GPT, bilirrubina total) en pacientes con supervivencia a los 6 meses postrasplante y los que no la tienen.⁽¹⁶⁶⁾ Al hacer la comparación estadística entre nuestros dos grupos, hemos encontrado diferencias significativas, en cuanto a la pérdida del injerto, en las siguientes analíticas de los primeros días postrasplante: En el primer y tercer día postoperatorio: GOT, GPT, LDH y actividad de protrombina; y en el séptimo día: Bilirrubina total, GOT, GPT, LDH y actividad de protrombina. Ya desde la primera semana se puede presagiar los hígados que tendrán mayores posibilidades de evolucionar bien, tan sólo fijándonos en su perfil hepático y en su estudio de coagulación. En el estudio multivariable, no se encontró ninguna asociación entre los resultados de varias analíticas en la primera semana del postoperatorio y la pérdida del injerto. Podemos señalar la GPT y la LDH el primer, el tercer y el séptimo días postrasplante. No se seleccionó la GOT por similitud con la GPT y en aras de simplificar el estudio.

No hemos encontrado significación estadística con respecto al hecho de estar anticoagulados lo enfermos en el postoperatorio inmediato al trasplante, probablemente, como se vió en los casos de trombosis portal, por un adecuado manejo de estos pacientes en las fases de mayor riesgo. No hemos encontrado ninguna referencia bibliográfica que trate este aspecto.

Las complicaciones infecciosas son causas importantes de pérdida del injerto y también en la fase precoz del postrasplante, de forma que la íntubación prolongada se correlacionó con la mayor posibilidad de perder el injerto en nuestra serie. Quizás por el mismo motivo o por ser también un indicador de gravedad, o de que algo va mal, el tiempo de estancia en la UCI también se relacionó con la pérdida del injerto. De la misma forma, aunque no sea un parámetro sobre el que se pueda actuar, a mayor estancia hospitalaria tras el trasplante (primer ingreso), mayor posibilidad de perder el injerto. De la misma manera, se asoció el tiempo de íntubación con la pérdida del injerto en el estudio multivariable que hemos realizado, con una fuerza de asociación muy alta (*Odds Ratio* de 13.01), lo que quiere decir que están estrechamente asociadas, teniendo en cuenta, de modo simultáneo, otras variables.

El número de bolos de corticoides no ha demostrado que esté relacionado con la pérdida del injerto en nuestro estudio. No hemos encontrado diferencias en cuanto a la utilización de otros inmunosupresores (ATG, azatioprina, OKT₃).

Existe una alta incidencia relativa de pérdida del injerto por causas intrínsecas al mismo dentro de los diez primeros días postrasplante (pérdida precoz del injerto).⁽²¹⁰⁾ El fallo primario constituye la etiología más común de la pérdida precoz del injerto,^(19, 210) y el pronóstico de estos pacientes es mejor cuando son retrasplantados.^(210, 260) Las complicaciones técnicas juegan un pequeño papel en la pérdida precoz del injerto (dentro de los 6 primeros meses).⁽¹⁸⁾ Algún grupo ha publicado su tasa de pérdida tardía del injerto (11.6% hígados perdidos previamente funcionantes durante más de un año).⁽¹⁶⁾ Lógicamente, cuando hay un fallo primario, hay pérdida del injerto, demostrado por la asociación estadística de nuestra serie. Sin embargo, curiosamente, no hubo diferencias al comparar los injertos con disfunción inicial primaria, a pesar de que 10 pacientes perdieron su hígado y sólo 6 lo mantuvieron. Probablemente sea por un pequeño número de casos. En el estudio multivariable también se demostró asociación entre el fallo y la disfunción primaria y la pérdida del injerto, como era de esperar.

Algunos grupos no han tenido ninguna pérdida de injerto por rechazo agudo⁽¹⁶⁾ y otros refieren muy pocas pérdidas en los 6 primeros meses por esta causa.⁽¹⁸⁾ Sin embargo, otros autores publican una tasa de supervivencia de los injertos significativamente menor en los pacientes que desarrollaron rechazo severo (grado III) (31%), con respecto a los que tuvieron rechazo moderado (grado II) (71%) o leve (grado I) (80%), en las primeras biopsias tomadas dentro de las 2 primeras semanas postrasplante, fundamentalmente debidas a fallecimientos por infecciones asociadas a la necesidad de aumentar la inmunosupresión para controlar el rechazo.⁽²²⁹⁾ Sin embargo, nosotros no hemos encontrado diferencias en cuanto al número de rechazos presentados por cada paciente, aunque sí una tasa de supervivencia menor en los injertos que han sufrido mayor número de rechazos severos, grado III. Tampoco se encontró asociación entre el número de rechazos severos y la pérdida del injerto en el estudio multivariable que hemos realizado con las variables dependientes del seguimiento postrasplante. Asimismo, no se apreciaron diferencias según el número de rechazos agudos corticorresistentes, en los que hubo que utilizar otro tipo de fármacos del arsenal inmunosupresor.

El rechazo crónico es la causa más común de pérdida tardía del injerto (26.2%).⁽¹⁶⁾ Se ha descrito una relación entre la colangitis esclerosante primaria, infección por CMV y episodios previos de rechazo agudo con el rechazo crónico.⁽¹⁶⁾

Es muy significativa la relación entre padecer rechazo crónico y pérdida del injerto pues, como sabemos, el rechazo crónico lleva indefectiblemente a la pérdida del injerto en un plazo mayor o menor de tiempo. No hemos incluido el rechazo crónico en el estudio multivariable por ser obvia su asociación con la pérdida del injerto.

El aumento tardío del peligro de pérdida del injerto a las 7 semanas, en muchas ocasiones, se debe a complicaciones biliares, sobre todo al principio del inicio de la actividad en los diferentes

grupos de Trasplante Hepático,⁽¹⁸⁾ hecho que, de forma individual, no se ha corroborado en este sentido.

La trombosis arterial es una causa importante de pérdida precoz del injerto ⁽²¹⁰⁾ y, sorprendentemente, las complicaciones arteriales (trombosis o estenosis arterial) son la tercera causa de pérdida tardía del injerto (11.9%), probablemente porque, como se sabe, las oclusiones arteriales producen un daño isquémico en los ductos biliares, que resulta en constricción de los mismos.⁽¹⁶⁾ La etiología de las oclusiones arteriales tardías es distinta de la de las oclusiones arteriales precoces.⁽¹³⁶⁾ Las complicaciones vasculares, en conjunto, afectan a la supervivencia del injerto en nuestra serie de forma que, sea cual sea la complicación, el hecho de padecerla se correlaciona con una mayor posibilidad de pérdida del injerto y también se demuestra la asociación en el estudio multivariable. Además, individualmente, se ha demostrado que, individualmente, la trombosis arterial y la trombosis portal están asociadas con la pérdida del injerto.

La hepatitis (recurrencia de hepatitis B o C, hepatitis B de novo) es la segunda causa más frecuente de pérdida tardía del injerto (23.8%).⁽¹⁶⁾ Los pacientes con hepatitis B recidivada pierden su injerto en casi un 20% de los casos, por diferentes mecanismos, como son la hepatitis colestática fibrosante, hepatitis crónica activa o fallo hepático de presentación tardía.⁽¹⁸¹⁾ La tasa de pérdida del injerto por culpa de la recurrencia de la infección por virus de la hepatitis B es del 44.1% en aquéllos con VHB, pero sin evidencia de replicación viral antes del trasplante, 63.6% en aquéllos con replicación activa del HBV y 11.1% en aquéllos con infecciones coexistentes por HBV y HDV.⁽¹⁹¹⁾ Nosotros hemos encontrado diferencia significativa para la supervivencia del injerto en los enfermos que padecieron infección por el virus de la hepatitis B tras el trasplante, en el análisis univariable. Sin embargo, al analizar la influencia en la supervivencia del injerto de la reinfección por hepatitis B en aquellos pacientes que ya tenían este virus antes del trasplante, no hemos encontrado diferencias significativas. No hemos encontrado que la infección por virus C en pacientes que tuvieran o no infección previa al trasplante estuviera correlacionada con la pérdida del injerto. No se ha demostrado que las hepatitis por virus oportunistas tengan una relación con una mayor pérdida del injerto en nuestra serie.

La recurrencia de la enfermedad maligna presenta una incidencia del 9.6%, dentro de las causas de pérdidas tardías de los injertos.⁽¹⁶²⁾ La tasa de recurrencia intrahepática se observa hasta en el 60% de los pacientes.⁽²¹⁾ Algunos grupos utilizan quimioterapia adyuvante en enfermos trasplantados por hepatocarcinoma y obtienen buenos resultados.⁽¹⁷⁾ Nosotros pensamos que los pacientes con carcinoma hepatocelular se pueden beneficiar del trasplante hepático.

Nuestros pacientes no demuestran tener una mayor tasa de pérdidas del injerto por recidiva de la enfermedad que fue la indicación del trasplante hepático. Las recidivas de hepatocarcinoma tienen un resultado peor que las recidivas del virus de la hepatitis C, por poner un ejemplo, como

se ha visto anteriormente.

Sin embargo, y ésto no lo han estudiado muchos grupos, el hecho de que aparezca una enfermedad sobre el injerto, desconocida hasta el momento para el paciente, está seriamente relacionado con una menor posibilidad de pérdida del injerto hepático en nuestros pacientes, cosa, por otra parte, curiosa, que no queda corroborada al no ser la asociación significativa en el estudio multivariable.

Según algunos autores, dentro de las pérdidas precoces del injerto, las causas extrínsecas son las menos frecuentes (32%), entre las que se encuentran la sepsis y/o el fallo multiorgánico y la hemorragia, así como la muerte cerebral y el fallo cardíaco.^(210, 19) Estas causas son principalmente debidas a infecciones secundarias a la utilización de altas dosis de inmunosupresores para tratamiento del rechazo agudo y también por causas técnicas.⁽¹⁶⁾ Dentro de los 6 primeros meses postrasplante, el mayor factor contribuyente a la pérdida del injerto es la sepsis.^(18, 19)

Todo tipo de infección es causa significativa que contribuye a la muerte y a la pérdida del injerto en los pacientes con rechazo crónico y oclusión arterial.⁽¹⁶⁾ Además, la vasta mayoría de las muertes postoperatorias ocurren dentro de los 2 primeros meses (24% de las muertes totales) y se relacionan principalmente con sepsis (79% de los pacientes).^(6, 12) El riesgo de muerte precoz (en las 6 primeras semanas) es 16 veces mayor en los pacientes que desarrollan una infección bacteriana y fúngica precoz,⁽⁵⁾ con una tasa de mortalidad del 70.7% en los pacientes que padecen una infección bacteriana importante precoz y un 7.7% en los que no la presentaban.⁽⁶²⁾ Las tasas de supervivencia al año en pacientes con infección bacteriana (59%) y sepsis fúngica (48%) son significativamente menores que la tasa de supervivencia global (72%).⁽¹⁸⁾ Nosotros no hemos encontrado que cualquier tipo de infección sea causa significativa que contribuya a la pérdida del injerto en cualquier trasplantado que la padezca. Ni siquiera cualquier tipo de infección bacteriana o vírica está relacionado con la pérdida del injerto en nuestra serie, probablemente porque hay muchas infecciones que, aún teniendo en cuenta que son enfermos inmunodeprimidos, son de fácil control, gracias a los potentes antibióticos y a otras medidas médicas de las que actualmente disponemos. También se han contabilizado en este apartado las infecciones de la herida, cuyo tratamiento es el drenaje y no debe afectar a la evolución general de injerto ni de paciente, y también infecciones víricas banales, muchas veces sin apenas repercusión clínica. Sin embargo, las infecciones fúngicas, independientemente del tipo, de la gravedad y de la localización, sí han demostrado tener relación con la pérdida del injerto, como sucede en otros grupos, de forma que es un factor de riesgo importante padecer una infección fúngica para los enfermos trasplantados. No se demostró asociación entre la infección fúngica y la pérdida del injerto en el estudio multivariable del modelo 4 de nuestra serie.

Las complicaciones gastrointestinales representan el 7.1 % de las pérdidas tardías de los injertos

en algunas series ⁽¹⁶⁾ y suelen deberse al tratamiento inmunosupresor (hemorragia gastrointestinal, perforación de colon sigmoide). Nosotros no hemos encontrado diferencia entre nuestros grupos al compararlos según hayan tenido o no hemoperitoneo en algún momento del postoperatorio inmediato. No obstante, sólo contamos con diez pacientes en estas circunstancias, por lo que no es una serie lo suficientemente amplia como para poder sacar conclusiones válidas. Sí tenemos más pacientes en los que hayamos recogido una infección intraabdominal postquirúrgica (colección o absceso) y, sin embargo, tampoco se demuestra una significación estadística con respecto a la pérdida del injerto.

Las complicaciones gastrointestinales (hemorragia digestiva alta o baja, perforación de víscera hueca, obstrucción intestinal de etiología variada, pancreatitis aguda (incluida la necrohemorrágica), infarto esplénico postoperatorio, etc.) sí que afectan negativamente a la supervivencia del injerto en nuestra serie, de forma que es una importante causa de muerte en este tipo de pacientes. Además, tienen una fuerte asociación este tipo de complicaciones gastrointestinales y la pérdida del injerto en el estudio multivariable que hemos realizado en el modelo 4.

Los accidentes cerebrovasculares suponen el 7.1% de los injertos perdidos después del primer año, en algunas series, mientras que el infarto de miocardio se asocia a una pérdida del 3.6%.⁽¹⁶⁾ Las infecciones en el seno de un injerto funcionante suponen el 4.7% de las pérdidas tardías de injerto.⁽¹⁶⁾ Lo mismo sucede con las neoplasias de *novo* (4.7% de los injertos perdidos tardíamente).⁽¹⁶⁾ También se correlaciona con la inmunosupresión el desarrollo de una neoplasia de *novo*, que llega a ser el 4.7% de las pérdidas tardías del injerto en algunas series.⁽¹⁶⁾

No hemos encontrado diferencias entre los grupos al compararlos según hayan tenido o no complicaciones cardiovasculares (hipertensión arterial, bradicardia, parada cardíaca, etc.), complicaciones pulmonares y pleurales (síndrome de *distress* respiratorio del adulto, broncoaspiración, derrame pleural importante, etc.), complicaciones metabólicas (acidosis, alcalosis, hiperglucemias, etc.), complicaciones neurológicas (encefalopatía anóxica, paresia, convulsiones, hipertensión intracraneal, etc.), u otro tipo de complicaciones (hematológicas, toxicidad por fármacos, osteoarticulares, *shock* anafiláctico, complicaciones psiquiátricas, etc). De la misma forma, al estudiar conjuntamente las variables en el análisis de regresión logística, no encontramos ninguna asociación entre las complicaciones respiratorias y pleurales con la pérdida del injerto, probablemente por su asociación con otro tipo de complicaciones.

Los enfermos que han padecido algún tipo de complicación nefrológica (insuficiencia renal por cualquier motivo, desde toxicidad por drogas inmunosupresoras o antimicrobianas hasta fallo renal agudo prerrenal, tienen estadísticamente más probabilidades de perder el injerto según los resultados de nuestro estudio. De ahí la importancia de partir de una buena función renal en los receptores de un trasplante hepático. También hemos demostrado una asociación entre las

complicaciones nefrológicas y la pérdida del injerto en el análisis multivariable.

No hemos encontrado ningún comentario en la literatura internacional a propósito de la relación entre las reintervenciones y la pérdida del injerto. Nosotros no hemos encontrado que haya diferencias entre los grupos en lo que se refiere al número de reintervenciones. Pero si la reintervención es por hemorragia, se asocia a una mayor tasa de pérdida del injerto en nuestra serie, en el estudio univariable.

Los reingresos tampoco tienen relación estadística con la pérdida del injerto, como es lógico, ya que muchos de ellos son simples ingresos para retirada del tubo de Kehr, o como control rutinario, *sobre todo en los primeros enfermos de la serie.*

La pérdida precoz del injerto constituye un peligro importante en el Trasplante Hepático considerando su alta incidencia (17% en algunas series),⁽²¹⁰⁾ la baja tasa de supervivencia global de los pacientes (31% en el primer año en algunas series)⁽²¹⁰⁾ y la necesidad de retrasplante urgente en el seno de una escasez de órganos. Gracias a que las tasas de supervivencia de los pacientes y de los injertos están mejorando, es interesante analizar las causas de la pérdida tardía del injerto. La tasa de pérdida del injerto es 3.4 veces mayor durante el período entre el primer y el segundo años que del segundo al quinto.⁽¹⁶⁾

Nuestro grupo ha comunicado la reutilización exitosa de un injerto hepático tras la muerte cerebral del primer receptor en 1991, sin que hubiera previamente ninguna comunicación conocida al respecto.^(177, 183) Esto supone que la supervivencia del injerto persiste pudiendo reutilizar éste, ya que no sirve para mantener con vida al primer receptor y, sin embargo, sí es válido como órgano donante para un segundo receptor, con lo que se aumenta la disponibilidad de órganos en el seno de una escasez de donantes. Nosotros no hemos tenido en cuenta este hecho en nuestro estudio ya que fue un hecho aislado, pero, si en el futuro se hiciera más frecuente, habría que tenerlo en cuenta a la hora de cuantificar la supervivencia de los órganos en Trasplante Hepático.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Del estudio retrospectivo, comparativo, univariable y multivariable, realizado para detectar los factores pronósticos que pueden influir, de forma estadísticamente significativa, en la pérdida del injerto en el Trasplante Hepático Ortotópico de adultos, concluimos que:

1.- En el estudio univariable hemos encontrado los siguientes factores:

(1) Ninguno que dependa de los donantes.

(2) Sexo femenino, encefalopatía grado IV, intervención hepatobiliar previa, ingreso pretrasplante en la UCI, indicación urgente del trasplante por fallo hepático fulminante o por otra causa, necrosis hepática y actividad de protrombina baja, todas ellas detectadas en el receptor antes del trasplante.

(3) Incompatibilidad ABO, injerto edematoso o isquémico, lesión de preservación severa, trasplante parcial, retrasplante, inestabilidad cardiovascular intraoperatoria, isquemia cerebral, producción nula de bilis y coagulopatía, todos ellos relacionados con el período perioperatorio.

(4) La elevación de GOT, GPT o LDH o la disminución de la actividad de protrombina en los días primero, tercero o séptimo postoperatorios, un período de intubación o de estancia en UCI prolongados, la disfunción o el fallo primario del injerto, el rechazo agudo grado III, el rechazo crónico, las complicaciones vasculares (trombosis arterial y trombosis portal, de manera aislada), infección fúngica, complicaciones gastrointestinales y nefrológicas, y reintervención por hemorragia, factores detectados durante la evolución de los pacientes trasplantados.

2.- En el estudio multivariable, los factores hallados han sido los siguientes:

(1) El aumento de GPT (OR = 1.006), en los donantes.

(2) El sexo femenino (OR=1.702) y el estatus pretrasplante según la clasificación UNOS (OR = 1.527), como variables pretrasplante en los receptores.

(3) La urgencia del trasplante (OR=2.930), el injerto hepático isquémico o edematoso, la presencia de una coagulopatía (OR = 3.609) y la producción nula de bilis, observados en el período perioperatorio.

(4) Disfunción o fallo primario del injerto (OR = 5.796), mayor número de días intubado (OR = 1.1059), rechazo crónico (OR=40.981), complicaciones vasculares (OR=18.752) y complicaciones nefrológicas (OR=3.762), factores todos observados en el seguimiento.

3.- De lo referido, se infiere que el reconocimiento de los factores señalados, antes del trasplante (en los donantes y en los receptores), durante la cirugía del trasplante y en la evolución postoperatoria y seguimiento del mismo, debe alertarnos sobre el riesgo de la pérdida del injerto y, por lo tanto, sobre la posibilidad de prevenirla.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Adam R, Astarcioglu I, Azoulay D y cols. Age greater than 50 years is not a contraindication for liver donation. *Transplant Proc* 1991; 23: 2602-2603.
2. Adam R, Bismuth H, Diamond T y cols. Effect of extended cold ischaemia with UW solution on graft function after liver transplantation. *Lancet* 1992; 340: 1373-1376.
3. Adam R, Reynes M, Johann M y cols. Outcome of steatotic grafts in liver transplantation. *XIII International Congress of the Transplantation Society*. San Francisco (USA). 19-24 Agosto 1990. Libro de Abstracts: 237.
4. Adam R, Reynes M, Johann M y cols. The outcome of steatotic grafts in liver transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23: 1538-1550.
5. Adler M, Gavaler JS, Duquesnoy R y cols. Relationship between the diagnosis, preoperative evaluation, and prognosis after orthotopic liver transplant. *Ann Surg* 1988; 208: 196-202.
6. Adson MA. Cáncer hepatocelular primario. Experiencia occidental. En: *Blumgart LH, ed. Cirugía del hígado y de las vías biliares*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1990: 1364-1380.
7. Agnes S, Avolio AW, Magalini SC, Foco M, Castagneto M. Is primary nonfunction still a suitable indication for liver retransplantation? *Transplant Proc* 1991; 23: 2261-2262.
8. Alagille D. Extrahepatic biliary atresia. *Hepatology* 1984; 4: 7S-10S.
9. Alessiani M, Cillo V, Fung JJ y cols. Adverse effects of FK 506 overdose after liver transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25: 628-638.
10. Alessiani M, Kusne S, Martin M y cols. Infections in adult liver transplant patients under FK 506 immunosuppression. *Transplant Proc* 1991; 23: 1501-1503.

11. Alexander JW, Vaughn WK, Carey MA. The use of marginal donors for organ transplantation: the older and younger donors. *Transplant Proc* 1991; 23: 905-909.
12. Arnow PM. Infections following orthotopic liver transplantation. *HPB Surg* 1991; 3: 221-32.
13. Avolio AW, Agnes S, Magalini SC, Foco M, Castagneto M. Importance of donor blood chemistry data (AST, serum sodium) in predicting liver transplant outcome. *Transplant-Proc* 1991; 23: 2451-2452.
14. Avolio AW, Agnes S, Magalini SC, Nanni G, Castagneto M. Quantification of liver damage and prediction of 1-year survival after liver transplantation by a multifactorial "recovery score". *Transplant Proc* 1993; 25: 1868-1869.
15. Avolio AW, Agnes S, Magalini SC, Nanni G, Castagneto M. Recovery index: a useful tool for quantification of liver injury after liver transplantation to predict one-year survival. *Transplant Proc* 1992; 24: 2707-2708.
16. Backman L, Gibbs J, Levy M y cols. Causes of late graft loss after liver transplantation. *Transplantation* 1993; 55: 1078-1082.
17. Backman L, Gibbs J, Levy M y cols. Late graft loss after liver transplantation: a study of 434 consecutive patients. *Transplant Proc* 1993; 25: 1111-1112.
18. Baliga P, Merion RM, Turcotte Jg y cols. Preoperative risk factor assessment in liver transplantation. *Surgery* 1992; 112: 704-710.
19. Barroso Garcia de Silva E, Gore SM, White DJG, Bourgeon A, Rolles K, Calne RY. An analysis of risk factors in liver transplantation. *Transplant Proc* 1986; 18: 1210-1212.
20. Beasley RP. Hepatitis B virus as the etiologic agent in hepatocellular carcinoma. Epidemiologic considerations. *Hepatology* 1982; 2: 21S-26S.
21. Belghiti J, Panis Y, Farges O, Benhamou JP, Fekete F. Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Ann Surg* 1991; 214: 114-117.

22. **Bell R, Sheil AG, Thompson JF y cols.** Vascular complications following orthotopic liver transplantation. *Aust N Z J Surg* 1990; 60: 193-198.
23. **Belle SH, Detre KM.** Report from the Pitt-UNOS Liver Transplant Registry. *Transplant Proc* 1993; 25: 1137-1142.
24. **Belzer FO, D'Alessandro AM, Hoffmann RM y cols.** The use of UW solution in clinical transplantation. A 4-year experience. *Ann Surg* 1992; 215: 579-583.
25. **Belzer FO, Southard JH.** Principles of solid organ preservation by cold storage. *Transplantation* 1988; 45: 673-676.
26. **Bernau J, Rueff B, Benhamou JP.** Fulminant and subfulminant liver failure: definition and causes. *Semin Liv Dis* 1986; 6: 97-106.
27. **Bismuth H, Castaing D, Ericzon BG y cols.** Hepatic transplantation in Europe. First report of the European Liver Transplant Registry. *Lancet* 1987; 2: 674-676.
28. **Bismuth H, Houssin D.** Reduced-size orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. *Surgery* 1984; 95: 367-371.
29. **Bismuth H, Samuel D, Gugenheim J y cols.** Emergency liver transplantation for fulminant hepatitis. *Ann Int Med* 1987; 107: 337-341.
30. **Bissell DM.** Haem metabolism and the porphyrias. En: *Millward-Sadler GH, Wright R, Arthur MJP, eds. Wright's Liver and biliary disease.* London: WB Saunders, 1992: 397-422.
31. **Bontempo FA, Lewis JH, Van Thiel DA y cols.** The relation of preoperative coagulation findings to diagnosis, blood usage and survival in adult liver transplantation. *Transplantation* 1985; 39: 532-536.
32. **Bresson Hadni S, Franza A, Miguet JP y cols.** Orthotopic liver transplantation for incurable alveolar echinococcosis of the liver: report of 17 cases. *Hepatology* 1991; 13: 1061-1070.

33. **Broelsch CE, Emond JC, Thistlethwaite JR, Rouch DA, Whittington PF, Lichtor JL.** Liver transplantation with reduced-size donor organs. *Transplantation* 1988; 45: 514-524.
34. **Broelsch CE, Whittington PF, Emond JC y cols.** Liver transplantation in children from living related donors. *Ann Surg* 1991; 214: 428-439.
35. **Buckels JAC.** Liver transplantation in acute fulminant hepatic failure. *Transplant Proc* 1987; 19: 4365-4366.
36. **Busuttil RW, Goltstein LI, Danovitch GM, Ament ME.** Liver transplantation today. *Ann Intern Med* 1986; 104: 377-389.
37. **Cameron JL, Gayler BW, Sanfey H y cols.** Sclerosing cholangitis: anatomical distribution of obstructive lesions. *Ann Surg* 1984; 200: 54-56.
38. **Campbell DA Jr, Rolles K, Jamieson N y cols.** Hepatic transplantation with perioperative and long-term anticoagulation as treatment for Budd-Chiari syndrome. *Surg-Gynecol-Obstet* 1988; 166: 511-518.
39. **Carmona RH, Lim RC, Clark GC.** Morbidity and mortality in hepatic trauma: A 5 year study. *Am J Surg* 1982; 144: 88-94.
40. **Castaldo P, Stratta RJ, Wood RP y cols.** Clinical spectrum of fungal infections after orthotopic liver transplantation. *Arch Surg* 1991; 126: 149-156.
41. **Castellanos G.** Indicaciones y contraindicaciones del trasplante hepático. En: *Riaño D, Dávila PD, Jiménez C, Moreno González E, eds. Manejo perioperatorio del Trasplante hepático.* Madrid: ELA (ARAN), 1993: 25-28.
42. **Castillo M, Toledo-Pereyra LH, Shapiro E, Guerra E, Prough I, Frantzis P.** Protective effect allopurinol, catalase or superoxide dismutase in the ischemic rat liver. *Transplant Proc* 1990; 22: 490-491.
43. **Cisneros C, Guillen F, Gomez R y cols.** Analysis of warm ischemia time for prediction of primary nonfunction of the hepatic graft. *Transplant Proc* 1991; 23: 1976.

44. Cofer JB, Klinntmalm GB, Howard TK y cols. A comparison of UW with Eurocollins preservation solution in liver transplantation. *Transplantation* 1990; 49: 1088-1093.
45. Colina F. Trasplante hepático. Diagnóstico anatomopatológico del rechazo. En: *Moreno González, ed. Actualizaciones en Cirugía del Aparato Digestivo, vol VIII*. Madrid: Jarpyo, 1992: 163-177.
46. Colina F, Mollejo M, Alberti N, Marchal T, Juca NT, Fiaño C. Histopatología y trasplante hepático. En: *Riaño D, Dávila PD, Jiménez C, Moreno González E, eds. Manejo perioperatorio del Trasplante hepático*. Madrid: ELA (ARAN), 1993: 197-204.
47. Collier NA, Armitage NCM, Hadjis NS, Blumgart LH. Surgical approaches in primary sclerosing cholangitis. *Aust N Z J Surg* 1985; 55: 437-442.
48. Concepción W, Esquivel CO, Terry A y cols. Liver transplantation in Langerhans' cell histiocytosis (Histiocytosis X). *Semin Oncol* 1991; 18: 24-28.
49. Corey L. El niño; síndrome de Reye. En: *Berkow R, ed. El Manual Merk*. México: Merk, Sharp & Dome. Nueva Editorial Interamericana, 1986: 1696-1734.
50. Crossley IR, Williams R. Manejo de la insuficiencia hepática. En: *Blumgart LH, ed. Cirugía del hígado y de las vías biliares*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1990: 1564-1576.
51. Cuervas-Mons V, Martínez AJ, Dekker A, Starzl TE, Van Thiel DH. Adult liver transplantation: An analysis of the early causes of death in 40 consecutive cases. *Hepatology* 1986; 6: 495-501.
52. Cuervas Mons V, Millán I, Gavalier JS, Starzl TE, Van Thiel DH. Prognostic value of preoperatively obtained clinical and laboratory data in predicting survival following orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1986; 6: 922-927.
53. Chan GLC, Cruber SA, Skjei KL, Canafax DM. Principles of immunosuppression. *Critical Care Clinics* 1990; 6: 841-893.

54. Chazouilleres O, Ballet F, Chretien Y y cols. Protective effect of vasodilators on liver function after long hypothermic preservation: a study in the isolated perfused rat liver. *Hepatology* 1989; 6: 824- 829.
55. Cho WH, Kim DG, Murase N, Mischinger HJ, Todo S, Starzl TE. Comparison of superoxide dismutase, allopurinol, coenzyme Q₁₀, and glutathione for the prevention of warm ischemic injury. *Transplantation* 1990; 50: 353-355.
56. Christensen E, Neuberger J, Crowe J y cols. Beneficial effect of azathioprine and prediction of prognosis in primary biliary cirrhosis: final results of an international trial. *Gastroenterology* 1985; 89: 1084-1091.
57. D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Sollinger HW y cols. The predictive value of donor liver biopsies for the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1991; 51: 157-163.
58. D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Sollinger HW y cols. The predictive value of donor liver biopsies on the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23: 1536-1537.
59. D'Alessandro AM, Ploeg RJ, Knechtle SJ y cols. Retransplantation of the liver. A seven year experience. *Transplantation* 1993; 55: 1083-1087.
60. Dávila PA, Riaño D, Zaballos JM. Valoración preoperatoria del candidato para Trasplante hepático. En: Riaño D, Dávila PD, Jiménez C, Moreno González E, eds. *Manejo perioperatorio del Trasplante hepático*. Madrid: ELA (ARAN), 1993: 51-58.
61. Delmonico FL, Jenkins RL, Freeman R y cols. The high-risk liver allograft recipient. Should allocation policy consider outcome? *Arch-Surg* 1992; 127: 579-584.
62. Demetris AJ, Jaffe R, Starzl TE. A review of adult and pediatric postransplant liver pathology. *Pathol Annu* 1987; 2: 347-386.

63. Demetris AJ, Markus BH, Esquivel CO y cols. Pathologic analysis of liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8: 939-947.
64. Detsky AS, Mc Laughlin JR, Baker JP y cols. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN* 1987; 11: 8-13.
65. Dindzans VJ, Robert RS, Van Thiel DH. Medical problems before and after transplantation. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17:19-31.
66. Dindzans VJ, Schade RS, Gavaler JS, Tarter RE, Van Thiel DH. Liver transplantation. A primer for practicing gastroenterologists. Part 1. *Dig Dis Sciences* 1989; 34: 2-8.
67. Dunn DL, Mayoral JL, Gillinham KJ y cols. Treatment of invasive cytomegalovirus disease in solid organ transplant patients with ganciclovir. *Transplantation* 1991; 51: 98-106.
68. Esquivel CO, Demetris AJ, Iwatsuki S y cols. Liver transplantation for primary liver cirrhosis. (Abstract). *Hepatology* 1986; 6: 155.
69. Esquivel CO, Iwatsuki S, Marino IR, Markus BH, Van Thiel Dh, Starzl TE. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma and other primary hepatic malignancies. En: *Sugahara K, ed. New trends in Gastroenterology*. Kyoto: Shinkosha, 1987: 323-332.
70. Esquivel CO, Marino IR, Fiovaranti V, Van Thiel DH. Liver transplantation for metabolic disease of the liver. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17: 167-175.
71. Esquivel CO, Marsh JW, Van Thiel DH. Liver transplantation for chronic cholestatic liver disease in adults and children. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17: 145-155.
72. Esquivel CO, Miele L, Marino IR y cols. Liver transplantation in hereditary tyrosinemia in the presence of hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc* 1989; 21: 2445-2446.
73. Farci P, Barbera C, Nabone C y cols. Infection with delta agent in children. *Gut* 1985; 26: 4-7.

74. Findor J, Pérez V, Igartua EB, Giovanetti M, Fiovaranti N. Structure and ultrastructure of the liver in aged persons. *Acta Hepatogastroenterol* 1973; 20: 200-204.
75. Fisher MM. Fibrosis y cirrosis. En: Berkow R, ed. *El Manual Merk*. México: Merk, Sharp & Dome. Nueva Editorial Interamericana, 1986: 768-772.
76. Fisher MM. Enfermedades hepáticas por alcohol. En: Berkow R, ed. *El Manual Merk*. México: Merk, Sharp & Dome. Nueva Editorial Interamericana, 1986: 783-785.
77. Forster J, Berman N. Solid liver tumors. *Major Prob Clin Surg* 1977; 22: 1-342.
78. Forster J, Greig PD, Glynn MFX, Poon A, Superina RA, Langer B. Coagulation factors as indicators of early graft function following liver transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21: 2308-2310.
79. Forster J, Yan ZY, Payne KM, Wood JG, Eisenach JB, Delcore R. Bilirubin secretion as an early indicator of patient survival following orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25: 1889-1890.
80. Freese DK, Snover DC, Sharp HL, Gross CR, Savik SK, Payne WD. Chronic rejection after liver transplantation: A study of clinical, histopatological and immunological features. *Hepatology* 1991; 13: 882-890.
81. Fung JJ, Abu-Elmagd K, Jain A y cols. A randomized trial of primary liver transplantation under immunosuppression with FK 506 vs cyclosporine. *Transplant Proc* 1991; 23: 2977-2983.
82. Fung JJ, Todo S, Tzakis A y cols. Current status of FK 506 in liver transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23: 1902-1905.
83. Furukawa H, Inventarza O, Mazzaferro V, Casavilla A, Todo S. Effect of cold ischemic time on early outcome of hepatic allografts under the UW solution. *XIII International Congress of the Transplantation Society*. San Francisco (USA). 19-24 Agosto 1990; Libro de abstracts: 100.

84. Furukawa H, Todo S, Imventarza O y cols. Effect of cold ischemia time on the early outcome of human hepatic allografts preserved with UW solution. *Transplantation* 1991; 51: 1000-1004.
85. George DL, Arnow PM, Fox AS y cols. Bacterial infection as a complication of liver transplantation: epidemiology and risk factors. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 387-396.
86. Gersovitz M, Munro HN, Udall J, Youn UR. Albumin synthesis in young and elderly subjects using a new stable isotope methodology: response to level of proteine intake. *Metabolism* 1980; 29: 1075-1086.
87. Gómez R, Moreno E, González-Pinto I y cols. Incidencia y evolución de las complicaciones neurológicas en el trasplante hepático. *Cir Esp* 1992; 52: 402-407.
88. Gordon RD, Fung JJ, Iwatsuki S, Duquesnoy RJ, Starzl TE. Immunological factors influencing liver graft survival. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17: 53-59.
89. Gordon RD, Iwatsuki S, Esquivel CO y cols. Experience with primary liver transplantation across ABO blood groups. *Transplant Proc* 1987; 19: 4575-4579.
90. Grazi GL, Jovine E, Frena A y cols. Influence of donor data on the outcome of liver transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23: 2483-2484.
91. Grazi GL, Mazziotti A, Sama C, Stefanini GF, Gozzetti G. Reversal of primary liver graft non-function using prostaglandins. *Hepatogastroenterology* 1991; 38: 254-256.
92. Greig PD, Forster J, Superina RA y cols. Donor-specific factors predict graft function following liver transplantation. *Transplant Proc* 1990; 22: 2072-2073.
93. Greig PD, Woolf GM, Sinclair SB y cols. Treatment of primary liver graft nonfunction with prostaglandine E₁. *Transplantation* 1989; 48: 447- 453.
94. Grenvik A, Gordon R. Postoperative care and problems in liver transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19: 26-33.

95. Gubernatis G, Tusch G, Ringe B, Bunzendahl H, Pichlmayr R. Score-aided decision making in patients with severe liver damage after hepatic transplantation. *World J Surg* 1989; 13: 259-265.
96. Hadjis NS, Blenkharn JI, Alexander N y cols. Outcome of radical surgery in hilar cholangiocarcinoma. *Surgery* 1990; 107: 597-604.
97. Halff G, Todo S, Tzakis AG, Gordon R, Starzl TE. Liver transplantation for the Budd-Chiari syndrome. *Ann Surg* 1990; 211: 43-48.
98. Halpert RD, Goodman P, Caroline DF. Abdominal complications in organ transplant recipients. *Radiol Clin North Am* 1993; 31: 1345-1357.
99. Hardy KJ. Liver surgery: the past 2000 years. *Aust N Z J Surg* 1990; 60: 811-7.
100. Hart J, Busuttil RW, Lewin KJ. Disease recurrence following liver transplantation. *Am J Surg Pathol* 1990; 14 Suppl 1: 79-91
101. Hazel K, Baloch KH. Vitamine K deficiency in the elderly. *Gerontol-Clin* 1970; 12: 10-17.
102. Heineman E, Bouwman E, Kort W, Marquet RL, Jeekel J. The donor transfusion phenomenon in a rat kidney allograft model. *Transplant Proc* 1987; 19: 1467-1469.
103. Holdstock G, Iredale J, Millward-Sadler GH, Wright R. Hepatic changes in systemic disease. En: *Millward-Sadler GH, Wright R, Arthur MJP, eds. Wright's Liver and biliary disease*. London: WB Saunders, 1992: 994-1038.
104. Howard TK, Klintmalm GB, Cofer JB, Husberg BS, Goldstein RM, Gonwa TA. The influence of preservation injury on rejection in the hepatic transplant recipient. *Transplantation* 1990; 49: 103-107.
105. Iwatsuki S, Starzl TE, Gordon RD y cols. Late mortality and morbidity after liver transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19: 2373-2377.

106. Iwatsuki S, Starzl TE, Todo S y cols. Experience in 1000 liver transplants under cyclosporine-steroid therapy: A survival report. *Transplant Proc* 1988; 20: 498-504.
107. Iwatsuki S, Starzl TE, Todo S y cols. Liver transplantation in the treatment of bleeding esophageal varices. *Surgery* 1988; 104: 697-705.
108. Iwatsuki S, Stieber AC, Marsh JW y cols. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Transplant Proc* 1989; 21: 2431-2434.
109. Jacyna MR, Millward-Sadler GH, Thomas HC. Chronic hepatitis. En: *Millward-Sadler GH, Wright R, Arthur MJP, eds. Wright's Liver and biliary disease*. London: WB Saunders, 1992: 787-820.
110. James OFW. Gastrointestinal and liver function in old age. *Clin Gastroenterol* 1983; 12: 671-689.
111. Jamieson NV, Joysey V, Friend PJ y cols. Graft-versus-host disease in solid organ transplantation. *Transpl Int* 1991; 4: 67-71.
112. Jenkins RL, Bosari S, Khettry V y cols. Survival from hepatic transplantation. *Ann Surg* 1986; 204: 364-374.
113. Jiménez Romero C. Análisis de los resultados del trasplante hepático en función de la edad del donante (Tesis doctoral). *Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina*. 1991.
114. Jiménez Romero C, Moreno González E, García I. Técnicas de extracción hepática en donantes. En: *Riño D, Dávila PD, Jiménez C, Moreno González E, eds. Manejo perioperatorio del Trasplante hepático*. Madrid: ELA (ARAN), 1993: 39-42.
115. Jiménez Romero C, Moreno González E, Gómez R. Soluciones de preservación hepática. En: *Riño D, Dávila PD, Jiménez C, Moreno González E, eds. Manejo perioperatorio del Trasplante hepático*. Madrid: ELA (ARAN), 1993: 47-50.

116. Jiménez Romero C, Moreno González E, González-Pinto I, Ibáñez Aguirre J. Fármacos y regímenes inmunosupresores en el trasplante hepático. En: *Riño D, Dávila PD, Jiménez C, Moreno González E, eds. Manejo perioperatorio del Trasplante hepático*. Madrid: ELA (ARAN), 1993: 121-126.
117. Jiménez C, Moreno E, Hernández D y cols. Valoración del funcionamiento del hígado trasplantado. En: *Riño D, Dávila PD, Jiménez C, Moreno González E, eds. Manejo perioperatorio del Trasplante hepático*. Madrid: ELA (ARAN), 1993: 159-164.
118. Jiménez Romero C, Moreno González E, Loinaz Seguro C. Criterios de aceptación del donante y fallo primario del injerto. En: *Riño D, Dávila PD, Jiménez C, Moreno González E, eds. Manejo perioperatorio del Trasplante hepático*. Madrid: ELA (ARAN), 1993: 43-46.
119. Jiménez Romero C, Moreno González E, Loinaz Seguro C, Moreno Sanz C, Riño D. Retrasplante hepático. En: *Riño D, Dávila PD, Jiménez C, Moreno González E, eds. Manejo perioperatorio del Trasplante hepático*. Madrid: ELA (ARAN), 1993: 85-86.
120. Jiménez C, Moreno E, Loinaz C y cols. Técnicas quirúrgicas en el trasplante hepático. En: *Riño D, Dávila PD, Jiménez C, Moreno González E, eds. Manejo perioperatorio del Trasplante hepático*. Madrid: ELA (ARAN), 1993: 79-84.
121. Johnson PJ, O'Grady J, O'Calberg H, Williams R. Nutritional management and assessment. En: *Calne R, ed. Liver Transplantation*. Florida: Grune Stratton, 1987: 103-117.
122. Jones EA, Schafer DF. Fulminant hepatic failure. En: *Zakim D, Boyer T eds. Hepatology*. Philadelphia: WB Saunders, 1982: 415-445.
123. Kahn BD. Cyclosporine. *N Eng J Med* 1989; 321: 1725-1738.
124. Kahn D, Gavaler JS, Makowka L, van Thiel DH. Gender of donor influences outcome after orthotopic liver transplantation in adults. *Dig-Dis-Sci* 1993; 38: 1485-1488.
125. Kamath GS, Plevak DJ, Wiesner RH y cols. Primary nonfunction of the liver graft: when should we retransplant? *Transplant Proc* 1991; 23: 1954.

126. Kameiike W, Bardelski M, Steinhoff G y cols. Adenine nucleotide metabolism and its relation to organ viability in human liver. *Transplantation* 1988; 45: 138-143.
127. Kampmann JP, Sinding S, Moller-Sorgensen IDA. Effect of age on liver function. *Geriatrics* 1975; 30: 91-95.
128. Katz SM, Kimball PM, Ozaki C y cols. Positive pretransplant crossmatches predict early graft loss in liver allograft recipients. *Transplantation* 1994; 57: 616-620.
129. Kaufman HH, Hui KS, Mattson JC y cols. Clinicopathologic conditions of disseminated intravascular coagulation in patients with severe head injury. *Neurosurgery* 1984; 15: 34-42.
130. Keiding S, Ericzon BG, Eriksson S y cols. Survival after liver transplantation of patients with primary biliary cirrhosis in the Nordic countries. Comparison with expected survival in another series of transplantations and in an international trial of medical treatment. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 11-18.
131. Kennedy EM, Wood RP, Shaw BW Jr. Primary nonfunction. Is there a contribution from the back table bath? *Transplantation* 1990; 49: 739-43.
132. Kirby RM, McMaster P, Clemens D y cols. Orthotopic liver transplantation: postoperative complications and their management. *Br J Surg* 1987; 74: 3-11.
133. Kirsch RE, Voigt MD, Robson SC y cols. Acute liver failure. En: *Millward-Sadler GH, Wright R, Arthur MJP, eds. Wright's Liver and biliary disease*. London: WB Saunders, 1992: 658-678.
134. Kirk AP, Jain S, Pollock S y cols. Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis. *Gut* 1980; 21: 78-83.
135. Klintmalm GB. The liver donor: especial considerations. *Transplant Proc* 1988; 20: 9-11.

136. Klintmalm GB, Olson LM, Paulsen AW, Whitten CW, Husberg BS. Hepatic arterial thrombosis after liver transplantation: intraoperative electromagnetic blood flow evaluation. *Transplant Proc* 1988; 20: 616.
137. Koneru B, Cassavilla A, Bowman J, Iwatsuki S, Starzl TE. Liver transplantation for malignant tumor. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17: 177-193.
138. Koneru B, Tzakis AG, Bowman J, Cassavilla A, Zajko AB, Starzl TE. Postoperative surgical complications. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17: 71-89.
139. Koretz RL, Stone O, Gitnick GL. Non-A non-B post transfusion hepatitis: disaster after decades? (Abstract). *Hepatology* 1982; 2: 687.
140. Kumar S, Stauber RE, Gavaler J y cols. Orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1990; 11: 159-164.
141. Kusne S, Schwartz M, Breinig MK y cols. Herpes simplex virus hepatitis after solid organ transplantation in adults. *J Infect Dis* 1991; 163: 1001-1007.
142. Langnas AN, Marujo W, Stratta RJ, Wood RP, Shaw BW Jr. Vascular complications after orthotopic liver transplantation. *Am J Surg* 1991; 161: 76-83.
143. LaRusso NF, Wiesner RH, Ludwig L. Is primary sclerosing cholangitis a bad disease? *Gastroenterology* 1987; 92: 2031-2033.
144. Lavine JE, Geoffrey Bull F, Millward-Sadler GH, Arthur MJP. Acute viral hepatitis. En: *Millward-Sadler GH, Wright R, Arthur MJP, eds. Wright's Liver and biliary disease*. London: WB Saunders, 1992: 679-786.
145. Lebeau G, Yanaga K, Marsh JW y cols. Analysis of surgical complications after 397 hepatic transplantations. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170: 317-322.
146. Lim RC Jr. Injuries to the liver and extrahepatic ducts. En: *Blaisdell FW, Trunkey DD, eds. Trauma management: Abdominal trauma*. New York: Thieme-Stratton, 1982: 123-147.

147. **Little JM, Deane SA.** Enfermedad hidatídica. En: *Blumgart LH, ed. Cirugía del hígado y de las vías biliares.* Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1990: 1115-1128.
148. **Lofgren J, Järnerot G, Danielson D, Hemdal I.** Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis in a defined population in Sweden. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20: 647-650.
149. **Loinaz Seguro C, Moreno González E, Jiménez Romero C, Gómez Sanz R.** Trasplante hepático y virus de hepatitis. En: *Riño D, Dávila PD, Jiménez C, Moreno González E, eds. Manejo perioperatorio del Trasplante hepático.* Madrid: ELA (ARAN), 1993: 225-228.
150. **Lorber MI.** Emergency liver transplantation in fulminant hepatitis. *Hepatology* 1988; 8: 431-432.
151. **Lopez RR, Benner KG, Ivancev K, Keeffe EB, Deveney CW, Pinson CW.** Management of biliary complications after liver transplantation. *Am J Surg* 1992; 163: 519-24.
152. **Lucey MR, Merion RM, Henley KS et al.** Selection of patients with alcoholic liver disease for orthotopic liver transplantation (Abstract). *Hepatology* 1989; 10: 572.
153. **Lucey MR, Merion RM, Henley KS y cols.** Selection for and outcome of liver transplantation in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1992; 102: 1736-1741.
154. **Ludwig L, Barham SS, LaRusso NF, Elveback LR, Wiesner RH, McCall JT.** Morphologic features of chronic hepatitis associated with primary sclerosing cholangitis and chronic ulcerative colitis. *Hepatology* 1981; 1: 632-640.
155. **Lumbreras C, Herrero JA, Noriega AR.** Complicaciones infecciosas en el receptor del trasplante hepático. En: *Riño D, Dávila PD, Jiménez C, Moreno González E, eds. Manejo perioperatorio del Trasplante hepático.* Madrid: ELA (ARAN), 1993: 179-184.
156. **Maddrey WC.** Hepatic vein thrombosis (Budd-Chiari syndrome). *Hepatology* 1984; 4: 44S-46S.
157. **Maddrey WC, Van Thiel DH.** Liver transplantation: an overview. *Hepatology* 1988; 8: 948-959.

158. Maggi U, Rossi G, Colledan M y cols. Child-Pugh Score and liver transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25: 1769-1770.
159. Makowka L, Gordon S, Todo S y cols. Analysis of donor criteria for the prediction of outcome in clinical liver transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19: 2378-2382.
160. Marino IR, Todo S, Tzakis A y cols. Treatment of hepatic epithelioid hemangioendothelioma with liver transplantation. *Cancer* 1988; 62: 2079-2084.
161. Markin RS, Langans AN, Donovan JP, Zetterman RK, Stratta RJ. Opportunistic viral hepatitis in liver transplant recipients. *Transplant-Proc* 1991; 23: 1520-1521.
162. Marsh JW, Iwatsuki S, Starzl TE y cols. Orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Ann Surg* 1988; 207: 21-25.
163. Martin E, Frankuchen EI, Schultz RV, Casarella WJ. Percutaneous dilatation in primary sclerosing cholangitis: two experiences. *Am J Radiol* 1981; 137: 603-605.
164. Martin M, Kusne S, Alessiani M, Simmons R, Starzl TE. Infections after liver transplantation: risk factors and prevention. *Transplant Proc* 1991; 23: 1229-1230.
165. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in post-ischemic tissue injury. *N Eng J Med* 1985; 312: 159-163.
166. McGee JO'D, Grases P. Aspectos patológicos. En: *Blumgart LH, ed. Cirugía del hígado y de las vías biliares*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1990: 1539-1552.
167. Mieli-Vergani G, Mowat AP. Paediatric liver disease: Medical aspects. *Millward-Sadler GH, Wright R, Arthur MJP, eds. Wright's Liver and biliary disease*. London: WB Saunders, 1992: 1189-1207.
168. Moia M, Martinelli I, Gridelli B, Langer M, Galmarini D, Mannucci PM. Prognostic value of hemostatic parameters after liver transplantation. *J Hepatol* 1992; 15: 125-128.

169. Moore K, Wilkinson S, Williams R. Ascites and renal dysfunction in liver disease. En: *Millward-Sadler GH, Wright R, Arthur MJP, eds. Wright's Liver and biliary disease*. London: WB Saunders, 1992: 1346-1371.
170. Mor E, Jennings L, Gonwa TA y cols. The impact of operative bleeding on outcome in transplantation of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 219-227.
171. Mor E, Klintmalm GB, Gonwa TA y cols. The use of marginal donors for liver transplantation. A retrospective study of 365 liver donors. *Transplantation* 1992; 53: 383-6
172. Mora NP, Cofer JB, Solomon H y cols. Analysis of severe infections after 180 consecutive liver transplants: the impact of amphotericin B prophylaxis for reducing the incidence and severity of fungal infectious. *Transplant Proc* 1991; 23: 1528-1530.
173. Mora NP, Klintmalm GB, Cofer JB y cols. Results after liver retransplantation (RETx): a comparative study between "elective" vs "nonelective" RETx. *Transplant Proc* 1990; 22(4): 1509-1511.
174. Mora NP, Klintmalm GB, Cofer JB y cols. Results after liver retransplantation in a group of 50 regrafted patients: two different concepts of elective versus emergency retransplantation. *Transpl Int* 1991; 4: 231-234.
175. Mora NP, Klintmalm GB, Poplawski SS et al. Recurrence of hepatitis B after liver transplantation: Does hepatitis-B-immunoglobulin modify the recurrence disease? *Transplant Proc* 1990; 22: 1549-1550.
176. Morel P, Rilo HL, Tzakis AG, Todo S, Gordon RD, Starzl TE. Liver retransplantation in adults: overall results and determinant factors affecting the outcome. *Transplant-Proc* 1991; 23: 3029-3031.
177. Moreno GE, García GI, González-Pinto I, Gómez SR, Loinaz SC. Successful reuse of a liver graft. *Br J Surg* 1991; 78: 813-814.
178. Moreno GE, García GI, González-Pinto I y cols. Resultados del trasplante hepático ortotópico: experiencia personal. *Hepatogastroenterology* 1993; 3: 31-38.

179. **Moreno GE, García GI, González-Pinto I y cols.** Results of orthotopic liver transplantation: a personal experience. *Hepatogastroenterology* 1992; 39: 405-12.
180. **Moreno González E, García García I, González-Pinto I y cols.** Trasplante hepático ortotópico: resultados del Hospital "12 de Octubre". *Rev Esp Enferm Dig* 1990; 78: 295-302.
181. **Moreno González E, García García I, Jiménez Romero C y cols.** Nuevas orientaciones del trasplante hepático ortotópico. En: *Riño D, Dávila PD, Jiménez C, Moreno González E, eds. Manejo perioperatorio del Trasplante hepático.* Madrid: ELA (ARAN), 1993: 69-78.
182. **Moreno González E, Gómez Sanz R, Hernández García-Gallardo D y cols.** Calidad de vida en pacientes con Trasplante hepático. Análisis a los cinco años del inicio del programa. En: *Moreno González E, ed. Actualización en Cirugía del Aparato Digestivo. Vol VIII.* Madrid: Jarpio, 1991: 197-204.
183. **Moreno E, Gómez SR, Pinto GI y cols.** Reutilización de injertos hepáticos tras la muerte precoz de los primeros receptores. *Cir Esp* 1993; 54: 546-549.
184. **Moreno E, Landa I, Calleja J y cols.** Papel del trasplante de hígado en el tratamiento de la hidatidosis hepática. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1989; 76: 1-3.
185. **Moreno E, Landa I, Calleja J y cols.** Trasplante ortotópico de hígado en los traumatismos hepáticos. Aportación de dos casos. *Cir Esp* 1989; 45: 289-295.
186. **Müller H, Otto G, Goeser T, Arnold J, Pfaff E, Theilmann L.** Recurrence of hepatitis C virus infection after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1992; 54: 743-745.
187. **Neuberger J, Altman DG, Christensen E, Tygs trup Williams R.** Use of a pronostic index in evaluation of liver transplantation for biliary cirrhosis. *Transplantation* 1986; 41: 713-716.
188. **Neurberger J, Portman B, McDougall BRD y cols.** Recurrences of primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *N Engl J Med* 1982; 306: 1-3.
189. **O'Brien CJ, Wise RJ, O'Grady AG, Williams R.** Neurological sequelae in patients recovered from fulminant hepatic failure. *Gut* 1987; 28: 93-95.

190. O'Grady JG, Polson RJ, Rolles K, Calne RY, Williams R. Liver transplantation for malignant disease. Results in 93 consecutive cases. *Ann-Surg* 1988; 207: 373-379.
191. O'Grady JG, Smith HM, Davies SE y cols. Hepatitis B virus reinfection after orthotopic liver transplantation. Serological and clinical implications. *J Hepatol* 1992; 14: 104-111.
192. Okuda K, Kubo Y, Okazaki N y cols. Clinical aspects of intrahepatic bile duct carcinoma including hilar carcinoma. A study of 57 autopsy proven cases. *Cancer* 1977; 39: 232-246.
193. Oellerich M, Burdelski M, Lautz HU y cols. Assessment of pretransplant prognosis in patients with cirrhosis. *Transplantation* 1991; 51: 801-806.
194. Olthoff KM, Millis JM, Imagawa DK y cols. Comparison of UW solution and Euro-Collins solutions for cold preservation of human liver grafts. *Transplantation* 1990; 49: 284-290.
195. Palomo Sánchez JC. Estudio clínico del trasplante hepático ortotópico en función del volumen de sangre transfundido intraoperatoriamente (Tesis doctoral). *Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina*. 1993.
196. Parks DA, Granger DN. Ischemia-reperfusion injury: a radical view. *Hepatology* 1988; 8: 680-682.
197. Paulsen AW, Brastbord D, Klintmalm GB, Ramsay MAE, Valek TR, Swygert TA. Intraoperative measurements related to subsequent hepatic graft failure. *Transplant Proc* 1989; 21: 2337-2338.
198. Peleman RR, Gavaler JS, Van Thiel DH y cols. Orthotopic liver transplantation for acute and subacute hepatic failure in adults. *Hepatology* 1987; 7: 484-489.
199. Pichlmayr R, Ringe B, Wittekind y cols. Liver grafting for malignant liver tumors. *Transplant Proc* 1989; 21: 2403-2405.
200. Pinson CW, Roberts MS, Gallic-Karlson CA, Stone MD, Rohre RJ, Jenkins RL. Reoperative procedures following liver transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21: 2333-2334.

201. Pirsch JD, Kalayoglu M, D'Alessandro AM y cols. Orthotopic liver transplantation in patients 60 years of age and older. *Transplantation* 1991; 51: 431-433.
202. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Kenechtle SJ y cols. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation. A multivariate analysis. *Transplantation* 1993; 55: 807-813.
203. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Kenechtle SJ y cols. Malfunction of the liver after transplantation: an analysis of potential risk factors. *Transplant Proc* 1993; 25: 1659-1661.
204. Powell-Jackson P, Wyke RJ, Williams R. Postoperative management. En: *Calne RY, ed. Liver Transplantation*. London: Grune-Stratton 1983; 181-189.
205. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-664.
206. Quiroga J, Colina I, Demetris AJ, Starzl TE, Van Thiel DH. Cause and timing of first allograft failure in orthotopic liver transplantation: a study of 177 consecutive patients. *Hepatology* 1991; 14: 1054.
207. Ramirez P, Parrilla P, Bueno F y cols. Complicaciones biliares en el seguimiento de 54 trasplantes ortotopicos de higado. *Rev Esp Enferm Dig* 1992; 82: 405-410.
208. Rasmussen SN. Liver volume determination by ultrasonic scanning. *Dan Med Bull* 1978; 25: 1-45.
209. Read AE. The liver and drugs. En: *Millward-Sadler GH, Wright R, Arthur MJP. eds. Wright's Liver and biliary disease*. London: WB Saunders, 1992: 1233-1261.
210. Reding R, Feyaerts A, de Ville de Goyet J, de Hemptinne B, Otte JB. Early graft loss after liver transplantation: etiology, chronology, and prognosis. *Transplant Proc* 1991; 23: 1487-1488.
211. Richardson PDI, Whiterington PG. Liver blood flow. II: Effects of drugs on hormones in liver flow. *Gastroenterology* 1981; 81: 356-375.

212. **Riesgo MJ, Riaño D, Dávila PA.** Manejo del donante multiorgánico. En: *Riaño D, Dávila PD, Jiménez C, Moreno González E. eds. Manejo perioperatorio del Trasplante hepático.* Madrid: ELA (ARAN), 1993: 35-38.
213. **Ringe B, Neuhaus P, Lauchart W, Pichlmayr R.** Experience with hepatic retransplantation. *Transplant Proc* 1986; 18: 1207-1209.
214. **Roberts MS, Pinson CW, Karlson C y cols.** Predictors of intraoperative death and long-term survival in liver transplantation: a multi-stage analysis. *Transplant Proc* 1989; 21: 2439-2442.
215. **Roll S, Boyer JL, Barry D, Klatskin G.** The prognostic importance of clinical and histologic features in asymptomatic and symptomatic primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1983; 308: 1-7.
216. **Rutledge R, Sheldon GF, Collins ML.** Massive transfusion. *Critical Care Clin* 1986; 2: 791-804.
217. **Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM y cols.** Diagnostic features and clinical outcome of ischemic-type biliary complications after liver transplantation. *Hepatology* 1993; 17: 605-609.
218. **Sankary H, Foster P, Brown E, Bhattacharyya A, Williams J.** Relevance of the nutritional status of donors in viability of transplanted hepatic allografts. *Transplantation* 1992; 54: 170-172.
219. **Schever PJ.** Liver biopsy interpretation. Baltimore: Williams-Wilkins, 1973.
220. **Schrenker S.** Medical treatment vs transplantation in liver disorders. *Hepatology* 1984; 4: 102S-106S.
221. **Schwartz SI.** Colangitis esclerosante. En: *Blumgart LH, ed. Cirugía del hígado y de las vías biliares.* Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1990: 876-888.

222. Shacked A, Mc Diasmid SV, Harrison RE y cols. Hepatic artery thrombosis resulting in gas gangrene of the transplanted liver. *Surgery* 1992; 111: 462-465.
223. Shaw BW Jr. Some further notes on venous bypass for orthotopic transplantation of the liver. *Transplant Proc* 1987; 19 (Suppl 3): 13-16.
224. Shaw BW Jr, Gordon RD, Iwatsuki S, Starzl TE. Hepatic retransplantation. *Transplant Proc* 1985; 17: 264-271.
225. Shaw BW Jr, Gordon RD, Iwatsuki S, Starzl TE. Retransplantation of the liver. *Semin Liv Dis* 1985; 5: 349-401.
226. Shaw BW Jr, Wood RP. Improved results with retransplantation of the liver. *Transplant Proc* 1989; 21: 2407-2408.
227. Shaw BW Jr, Wood RP, Stratta RJ, Pillel TJ, Langnas AN. Stratifying the causes of death in liver transplant recipients. *Arch Surg* 1989; 124: 895-900.
228. Shayeb J, Plevak D, Rettke S y cols. Predictors of primary nonfunction: is donor liver fat content important? *Transplant Proc* 1993; 25: 1974.
229. Sheil AG, Thompson JF, McCaughan GW y cols. Determinants of successful liver transplantation. *Transplant Proc* 1990; 22: 2144-2145.
230. Shepherd AMM, Hewick DS, Moreland TA, Stevenson IH. Age as a determinant of sensitivity to warfarin. *B J Clin Pharmacology* 1977; 4: 315-320.
231. Sherlock S. Assessment of liver function. En: *Sherlock S, ed. Diseases of the liver and biliary system. 8ª edición.* London: Blackwell Scientific Publications, 1989: 19-35.
232. Sherlock S. Chronic hepatitis and cirrhosis. *Hepatology* 1984; 4: 25S-28S.
233. Simon JB. Características clínicas de las enfermedades hepáticas. En: *Berkow R, ed. El Manual Merk. 7ª Edición.* México: Merk, Sharp & Dome Research Laboratories. Nueva Editorial Interamericana, 1986: 749-758.

234. **Simon JB.** Enfermedades hepáticas posoperatorias y obstétricas. En: *Berkow R, ed. El Manual Merk. 7ª Edición.* México: Merk, Sharp & Dome Research Laboratories. Nueva Editorial Interamericana, 1986: 786-787.
235. **Snover DC, Freese DF, Sharp HL, Bloomer JR, Najarian JS, Ascher NL.** Liver allograft rejection. An analysis of the use of biopsy in determining outcome of rejection. *Am J Surg Patol* 1987; 11: 1-10.
236. **Starzl TE, Bilheimer DW, Bahnson HT y cols.** Heart-liver transplantation in a patient with familial hypercholesterolemia. *Lancet* 1984; 1: 1382-1383.
237. **Starzl TE, Demetris AJ.** Liver transplantation: a 31-year perspective. *Curr Probl Surg. Year Book Medical Publishers Inc.* 1991.
238. **Starzl TE, Demetris AJ, Van Thiel DH.** Liver transplantation (Part I) *N Engl Med* 1989; 321: 1014-1022.
239. **Starzl TE, Esquivel CO, Gordon R, Todo S.** Pediatric liver transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19: 3230-3235.
240. **Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L y cols.** Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg* 1968; 168: 392-415.
241. **Starzl TE, Hakala TR, Shaw BW Jr y cols.** A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158: 223-230.
242. **Starzl TE, Iwatsuki S, Esquivel CO y cols.** Refinements in the surgical technique of liver transplantation. *Semin Liv Dis* 1985; 5: 349-356.
243. **Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw BW Jr y cols.** Orthotopic liver transplantation in 1984. *Transplant Proc* 1985; 17: 250-258.
244. **Starzl TE, Miller C, Broznik B, Makowka L.** An improve technique for multiple organ harvesting. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 165; 343-348.

245. Starzl TE, Porter KA, Putnam CW y cols. Orthotopic liver transplantation in 93 patients. *Surg Gynecol Obstet* 1976; 142: 487-505.
246. Starzl TE, Reyes J, Tzakis A, Miele L, Todo S, Gordon R. Liver transplantation for polycystic liver disease. *Arch Surg* 1990; 125: 575-577.
247. Starzl TE, Rowe MI, Todo S y cols. Transplantation of multiple abdominal viscere. *JAMA* 1989; 261: 1449-1457.
248. Starzl TE, Todo S, Tzakis y cols. Abdominal organ cluster transplantation for the treatment of upper abdominal malignancies. *Ann Surg* 1989; 210: 374-386.
249. Stieber AC, Ambrosino G, Van Thiel D, Iwatsuki S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation for fulminant and subacute hepatic failure. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17: 157-165.
250. Stock PG, Estrin JA, Fryd DS y cols. Prognostic perioperative factors predicting the outcome of liver transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19: 2427-2428.
251. Stock PG, Payne WD. Liver transplantation. *Critical Care Clinics* 1990; 6: 911-926.
252. Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP, Hertl M. Selecting the donor liver risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20: 829-838.
253. Strasser S, Sheil AG, Gallagher ND, Waugh R, McCaughan GW. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis versus primary biliary cirrhosis: a comparison of complications and outcome. *J Gastroenterol Hepatol* 1993; 8: 238-43.
245. Stratta RJ, Shaeffer MS, Cushing KA y cols. Successful prophylaxis of cytomegalovirus disease after primary CMV exposure in liver transplant recipients. *Transplantation* 1991; 51: 90-97.
255. Stratta RJ, Wood RP, Langnas AN y cols. The impact of extended preservation on clinical liver transplantation. *Transplantation* 1990; 50: 438-43.

256. Sundberg R, Ar'Rajab A, Ahren B. Improved liver preservation with UW solution by chlorpromazine donor pretreatment. *Transplant Proc* 1990; 22: 508.
257. Swain JA. Hypothermia and blood pH: a review. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1643-1646.
258. Tauchi H, Sato T. Effect of enviromental conditions upon age changes in the human liver. *Mech Ageing Dev* 1975; 4: 71-80.
259. Thistlethwaite JR, Emond JC, Woodle ES y cols. Increased utilization of organ donors: transplantation of two recipients from single donor livers. *Transplant Proc* 1990; 22: 1485-1486.
260. Tillery W, Demetris J, Watkins D y cols. Pathologic recognition of preservation injury in hepatic allografts with six months follow-up. *Transplant Proc* 1989; 21: 1330-1331.
261. Thompson EN, Williams R. Effect of age in liver function with particular reference to bromosulphthalein excretion. *Gut* 1965; 6: 266- 269.
262. Todo S, Nery J, Yanaga K, Podesta Gordon R, Starzl TE. Extended preservation of human liver grafts with UW solution. *JAMA* 1989; 261: 711-714.
263. Tolle SW, Bennett WM, Hickman DH, Benson JA. Responsibilities of primary physicians in organ donation. *Ann Intern Med* 1987; 106: 740-744.
264. Trey C, Davidson V. The management of fulminant hepatic failure. En: Popper H, Schaffer F, eds. *Progress in liver disease*. New York: Grune and Stratton, 1970: 292-298.
265. Triger DR, Berg PA, Rodes J. Epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Liver* 1984; 4: 195-200.
266. Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Venous jump grafts for liver transplantation in patients with portal vein thrombosis. *Transplantation* 1989; 48: 530.
267. Ukah FO, Merhav H, Kramer D y cols. Early outcome of liver transplantation in patients with a history of spontaneous bacterial peritonitis. *Transplant Proc* 1993; 25: 1113-1115.

268. Urbano-Márquez A, Estruch R, Navarro-López F, Grau JM, Mont L, Rubín E. The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N Engl J Med* 1988; 320: 409-415.
269. Valdivieso V, Palma R, Wunkhaus R, Antezana C, Severin C, Contreras A. Effect of aging on biliary lipid composition and bile acid metabolism in normal children women. *Gastroenterology* 1978; 74: 871-874.
270. Van Thiel DH, Finkel R, Friedlander L, Gavaler JS, Wright HI, Gordon R. The association of IgA deficiency but not IgG or IgM deficiency with a reduced patient and graft survival following liver transplantation. *Transplantation* 1992; 54: 269-273.
271. Van Thiel DH, Makowka L, Starzl TE. Liver transplantation: where it 's been and where it 's going. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17: 1-18.
272. Vauthey Jn, Maddern GJ, Blumgart LH. Adult polycystic disease of the liver. *Br J Surg* 1991; 78: 524-527.
273. Vierling JM. Epidemiology and clinical course of liver diseases: identification of candidates for hepatic transplantation. *Hepatology* 1984; 4: 84S-94S.
274. Wahlers T, Haverich A, Beer C, Frimpong K, Schafers HJ, Borst HG. Does hormone depletion of organ donors impair myocardial function after cardiac transplantation? *Pittsburg PA. International Organ Transplant Forum* 1987; 64 SH: 1-6.
275. Wall WJ, Grant DR, Duff JH, Kutt JL, Ghent CN, Bloch MS. Liver transplantation without venous bypass. *Transplantation* 1987; 43: 56-61.
276. Wall WJ, Mimeault R, Grant DR, Bloch M. The use of older donor livers for hepatic transplantation. *Transplantation* 1990; 49: 377-381.
277. Wang KL, Chen CL. Biliary complications following orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1992; 24: 1481-1482.
278. Watanabe T, Tanaka Y. Aged related alterations in the size of human hepatocytes. A study of mononuclear and binuclear cells. *Virchows Arch (Cell Pathol)* 1982; 39: 9-20.

279. **Weisberg JI, Andres LL, Smith CH y cols.** Survival in chronic hepatitis B. Analysis of 379 cases. *Ann Intern Med* 1984; 101: 613-616.
280. **Wiesner RH, Grambsch PM, Dickson ER y cols.** Primary sclerosing cholangitis: Natural history, prognostic factors and survival analysis. *Hepatology* 1989; 10: 430-436.
281. **Wiesner RH, LaRusso NF.** Clinicopathologic features of the syndrome of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1980; 79: 200-206.
282. **Wiesner RH, Ludwig J, Krom RAF, Hay JE, van Hoek B.** Hepatic allograft rejection: new developments in terminology, diagnosis, prevention and treatment. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 69-79.
283. **Wiesner RH, Paya C, Eid A y cols.** Hepatic allograft rejection: incidence, timing and outcome of following first orthotopic liver transplants. *Hepatology* 1988; 8: 1248.
284. **Wight DGD.** The morphology of rejection of liver transplants. En: *Calne RY, ed. Transplantation immunology*. Oxford: Oxford University Press, 1984: 53-77.
285. **Williams JW, Vera S, Peters TG.** Cholestatic jaundice after hepatic transplantation. A nonimmunologically mediated event. *Am J Surg* 1986; 151: 65-70.
286. **Williams R, Gimson AE.** An assessment of orthotopic liver transplantation in acute liver failure. *Hepatology* 1984; 4:22S-24S.
287. **Winkler M, Ringe B, Gerstenkorn C y cols.** Use of FK 506 for treatment of chronic rejection after liver transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23: 2984-2986.
288. **Wood RP, Shaw BW Jr, Starzl TE.** Extrahepatic complications of liver transplantation. *Semin Liv Dis* 1985; 5: 377-384.
289. **Young VR, Steffee WP, Pencharz PB y cols.** Total human body protein synthesis in relation to protein requirements at various ages. *Nature* 1975; 253: 192-194.

290. Zajko AB, Campbell WB, Bron KM, Schade RR, Koneru B, Van Thiel DH. Diagnostic and interventional radiology in liver transplantation. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17: 105-143.

291. Zimmerman HJ. Función e integridad del hígado. Diagnóstico y tratamiento clínicos por el laboratorio. En: *Henry JB, ed. Todd-Sanford-Davidson*. Barcelona: Salvat, 1988: 271-311.

